

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN



PROYECTO FIN DE CARRERA

*Desarrollo de una herramienta para el análisis
de imágenes cerebrales multimodales*

Oscar Esteban Sanz-Dranguet

2009

PROYECTO FIN DE CARRERA

TÍTULO: Desarrollo de una herramienta para el análisis de imágenes cerebrales multimodales.

AUTOR: Oscar Esteban Sanz-Dranguet

TUTOR: Gert Wollny

PONENTE: Andrés Santos Lleó

DEPARTAMENTO: Ingeniería Electrónica

TRIBUNAL

PRESIDENTE: D. Andrés Santos Lleó

VOCAL: D. Miguel Ángel Sánchez García

SECRETARIA: D^a. María Jesús Ledesma Carbayo

| | |
|-------------------------|--|
| FECHA DE LECTURA | |
| CALIFICACIÓN | |

RESUMEN

En la actualidad, el desarrollo de las tecnologías de adquisición y análisis de imagen médica permiten la implementación de aplicaciones con fines clínicos y de investigación que resulten en un mejor conocimiento de la fisiopatología humana y, en la práctica, un mejor tratamiento a los pacientes.

Utilizando imágenes de resonancia magnética nuclear y de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), se han desarrollado los algoritmos de registro necesarios para ser integrados en dos procedimientos de uso clínico.

En el primero de estos procedimientos, el objetivo es la localización del foco epileptogénico en casos de epilepsia fármacorresistente mediante el protocolo denominado SISCOP. En este contexto, se ha implementado un algoritmo de registro rígido para el corregistro de Resonancia Magnética e imagen SPECT interictal, así como un algoritmo de registro afín que ayuda a la segmentación de imágenes SPECT. Así mismo, se han validado y caracterizado ambos algoritmos y la librería sobre la que se han desarrollado.

El segundo procedimiento tiene por objeto la cuantificación de neurotransmisores dopaminérgicos para el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson. En este contexto, se ha implementado un algoritmo de registro SPECT-template necesario para realizar correctamente la cuantificación.

PALABRAS CLAVE

MRI, SPECT, cerebro, registro, corregistro, Epilepsia, Parkinson, SISCOP, VPH, Resonancia Magnética, Tomografía por Emisión de Fotón Único

Agradecimientos

A mi familia, por ser el pilar más fuerte.

A esos amigos, que por suerte aún conservo, de los primeros años del colegio. Por darme su amistad y un punto de vista diferente de las cosas. Por *La Penul*.

A la gente de los *scout*, por lo mismo que los anteriores amigos pero haciéndolo de otra forma. Por todo lo que hemos compartido. A Laura.

A los compañeros más antiguos en el viaje por esta Escuela, por compartir conmigo amistades, experiencias, retos, laboratorios, trabajos y apuntes. A los compañeros de los trabajos como becario que he combinado con la carrera.

A los compañeros de viaje menos antiguos: el BIT. Aquí me han dado una oportunidad, nuevos amigos y amigas y muchas cosas positivas que llevarme en el recuerdo. También debo incluir aquí al equipo del GIB-UB, por acogerme con enorme hospitalidad en Barcelona.

Espero, en cada momento que me habéis apoyado, haber sido agradecido. Pero, como seguro que alguna vez he fallado a cada uno de vosotros, GRACIAS.

Índice de contenido

| | |
|---|-----------|
| 1.Introducción y objetivos..... | 1 |
| 1.1.Introducción..... | 3 |
| 1.2.Objetivos..... | 5 |
| 2.Contexto de aplicación clínica..... | 7 |
| 2.1.Descripción del sistema nervioso..... | 9 |
| 2.1.1Estructuras del sistema nervioso..... | 9 |
| 2.1.2Funciones y organización del sistema nervioso..... | 10 |
| 2.1.3El encéfalo..... | 11 |
| 2.2.Epilepsia fármacorresistente..... | 14 |
| 2.2.1Introducción..... | 14 |
| 2.2.2Localización del foco epileptógeno. FocusDet..... | 15 |
| 2.3.Enfermedad de Parkinson..... | 16 |
| 2.3.1Introducción..... | 16 |
| 2.3.2Cuantificación de estudios de SPECT de neurotransmisión. QuantiDOPA..... | 17 |
| 3.Principios de Neuroimagen..... | 19 |
| 3.1.Introducción a las imágenes biomédicas..... | 21 |
| 3.1.1Fundamentos..... | 21 |
| 3.1.2Generalidades y orientación..... | 22 |
| 3.1.3Fusión de imágenes multimodales..... | 23 |
| 3.2.Principios de Resonancia Magnética..... | 23 |
| 3.2.1Introducción. Efecto de resonancia magnética nuclear..... | 23 |
| 3.2.2Contraste y formación de la imagen..... | 25 |
| 3.3.Tomografía por Emisión de Fotón Único..... | 26 |
| 3.3.1Introducción de la Medicina Nuclear..... | 26 |
| 3.3.2SPECT: Tomografía por emisión de fotón único..... | 27 |
| 3.3.3Tomógrafo SPECT. Adquisición de la imagen..... | 28 |
| 4.Registro de Imágenes Médicas..... | 31 |
| 4.1.Evolución del análisis de imagen..... | 33 |
| 4.2.Registro de imagen..... | 34 |
| 4.2.1Definición..... | 34 |
| 4.2.2Clasificación de las técnicas de registro..... | 34 |
| 4.3.Técnica del registro de imagen..... | 36 |
| 4.3.1Transformación..... | 38 |
| 4.3.2Base del registro. Métrica..... | 39 |
| 4.3.3Optimizador..... | 43 |
| 4.3.4Interpolador..... | 45 |
| 4.3.5Inicialización del registro..... | 45 |
| 4.3.6Submuestreo y esquemas multirresolución..... | 46 |

| | |
|---|------------|
| 5. Aplicación a la epilepsia fármacorresistente..... | 49 |
| 5.1. Antecedentes..... | 51 |
| 5.2. Propuesta de Registro..... | 53 |
| 5.2.1 <i>ItkRigidRegistrationToolkit.....</i> | <i>53</i> |
| 5.2.2 <i>Registro Rígido Multimodal SPECT-RM.....</i> | <i>58</i> |
| 5.2.3 <i>Registro Afín Multimodal template-SPECT.....</i> | <i>61</i> |
| 5.3. Validación..... | 62 |
| 5.3.1 <i>Datos.....</i> | <i>62</i> |
| 5.3.2 <i>Metodología.....</i> | <i>63</i> |
| 5.3.3 <i>Resultados.....</i> | <i>78</i> |
| | |
| 6. Aplicación a la Enfermedad de Parkinson..... | 83 |
| 6.1. Antecedentes..... | 85 |
| 6.2. Propuesta de Registro..... | 86 |
| 6.3. Validación..... | 87 |
| 6.3.1 <i>Datos.....</i> | <i>87</i> |
| 6.3.2 <i>Metodología.....</i> | <i>88</i> |
| 6.3.3 <i>Resultados.....</i> | <i>90</i> |
| | |
| 7. Conclusiones y líneas futuras de trabajo..... | 93 |
| 7.1. Conclusiones..... | 95 |
| 7.2. Líneas futuras..... | 96 |
| | |
| 8. Anexos..... | 99 |
| 8.1. Herramientas de desarrollo..... | 101 |
| 8.2. Interfaz de itkRigidRegistrationToolkit..... | 103 |
| 8.3. Visualización mediante VTK..... | 105 |
| 8.4. Figuras anexas..... | 106 |
| 8.4.1 <i>Histogramas.....</i> | <i>106</i> |
| 8.4.2 <i>Mapas de métrica.....</i> | <i>107</i> |
| 8.4.3 <i>GIMIAS.....</i> | <i>108</i> |
| | |
| 9. Bibliografía..... | 111 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 2.1: Sinapsis nerviosa. Disponible en línea: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinapsis.png | 11 |
| Figura 2.2: Regiones del encéfalo humano..... | 12 |
| Figura 2.3: Estructuras afectadas en la Enfermedad de Parkinson. En línea: http://journalmex.files.wordpress.com/2009/02/parkinson.jpg | 17 |
| Figura 2.4: Visualización de la imagen SPECT obtenida de un paciente con posible Enfermedad de Parkinson. Para el diagnóstico del desorden se cuantificará la intensidad de las zonas que se presentan más activas coincidiendo con los núcleos estriados y el putamen..... | 18 |
| Figura 3.1: Diagrama de bloques de un sistema típico para el diagnóstico o terapia asistidos por ordenador basado en análisis de imagen médica..... | 21 |
| Figura 3.2: Representación de los planos de corte para visualización de imagen médica..... | 22 |
| Figura 3.3: Descripción gráfica de la discrepancia de los criterios radiológico (derecha) y neurológico (izquierda) de definición de las coordenadas de la imagen. Imagen obtenida con ITK-Snap..... | 22 |
| Figura 3.4: Ejemplo de fusión de imagen SPECT sobre Resonancia Magnética..... | 23 |
| Figura 3.5: Diferencia de T1 entre agua y grasas..... | 25 |
| Figura 3.6: Cortes potenciados T1, densidad de protones (PD) y T2 del mismo paciente. El estudio T2 ("patológico") es útil para la localización de lesiones. El estudio T1 ("anatómico") suele tener la mejor resolución y es útil para la localización de las estructuras anatómicas. El estudio PD refleja la concentración de hidrógeno en todos los tejidos. Nota: los artefactos son fruto de un aneurisma (un agujero negro con halo blanco). Disponible en línea: http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/modal.jpg | 26 |
| Figura 3.7: Niveles de intensidad relativa en RM de diferentes tejidos con potenciación de T1 y T2..... | 26 |
| Figura 3.8: Representación de un estudio SPECT (caso 094) con el software de visualización Amide..... | 27 |
| Figura 4.1: Ejemplos de transformaciones 2D según su naturaleza..... | 35 |
| Figura 4.2: Componentes básicos de un esquema de registro entre imágenes..... | 37 |
| Figura 4.3: Visión taxonómica de las transformaciones según su naturaleza. Todas las transformaciones contienen la transformación identidad. Una transformación rígida, como se ha comentado, es la composición de una traslación y una rotación. Si componemos una transformación rígida con un escalado entonces tendremos una transformación similitud y finalmente si añadimos perspectiva, completaremos una transformación afín..... | 38 |
| Figura 5.1: Descripción de la metodología SISCOM planificada para la implementación de FocusDet. Transparencia extraída de la presentación del caso de uso a los Grupos de investigación de Ciber-BBN. . | 51 |
| Figura 5.2: Interfaz de monitorización del registro. Puede seguirse el progreso del proceso de registro seleccionado mediante la interfaz, en la que se encuentran tres ventanas de visualización de los cortes transversal, coronal y sagital (respectivamente de izquierda a derecha en la parte superior de la captura de pantalla), una ventana (opcional, activable en línea de comandos) de visualización de los volúmenes que se registran y finalmente una interfaz textual donde se pueden seguir los parámetros característicos del proceso (número de iteración, valor de la métrica en dicha iteración, parámetros de la transformación y parámetros del optimizador)..... | 54 |
| Figura 5.3: Diagrama simplificado de clases de itkRigidRegistrationToolkit..... | 55 |
| Figura 5.4: Esquema del pipeline ITK integrado en itkRigidRegistrationToolkit..... | 56 |
| Figura 5.5: Descripción detallada del proceso de preparación previa de las imágenes..... | 57 |

| | |
|---|----|
| Figura 5.6: Posición relativa de los volúmenes de resonancia magnética (rojo) y SPECT (azul) antes de inicializar el registro (izquierda) y después de inicializarlo (derecha)..... | 59 |
| Figura 5.7: Posición relativa de los volúmenes de un estudio SPECT (rojo) y el template (azul) antes de la inicialización del algoritmo de registro afín utilizado para el ajuste de la máscara del estudio SPECT..... | 59 |
| Figura 5.8: Template utilizado en el proceso de generación de la máscara..... | 62 |
| Figura 5.9: Histogramas de la Resonancia Magnética del Caso 008 calculados con un cierto número de bins. Como puede observarse, se comienzan a producir deformaciones claras de la distribución de frecuencias por debajo de los 128 bins, siendo totalmente irreconocible ya en 32 bins..... | 65 |
| Figura 5.10: Histogramas obtenidos según bins sobre el SPECT interictal del Caso 008..... | 66 |
| Figura 5.11: Mapa de la métrica itk:: <mattesmutualinformationimagetoimagemetric, a="" aleatorias.....<="" con="" de="" efecto="" el="" en="" especificando="" hallada.="" la="" mm="" muestra="" muestras="" más="" plano="" posición="" radianes="" registro="" respectivamente,="" respecto="" rotación="" sagital="" se="" suavizado="" td="" traslación="" utilizar="" y=""> <td>68</td> </mattesmutualinformationimagetoimagemetric,> | 68 |
| Figura 5.12: Mapas de la métrica de Mattes reflejando que el incremento del número de bins implica la necesidad de un incremento del número de muestras..... | 69 |
| Figura 5.13: Representación de la métrica de Información Mutua Normalizada (NMI). Arriba: 40 bins, con 7.000 y 12.000 muestras. Abajo: 56 bins, 7.000 y 12.000 muestras..... | 69 |
| Figura 5.14: Representación de la métrica de Información Mutua (MI). Arriba: 40 bins, con 7.000 y 12.000 muestras. Abajo: 56 bins, 7.000 y 12.000 muestras..... | 71 |
| Figura 5.15: Mapa de la métrica itk:: <mutualinformationimagetoimagemetric 50.000="" a="" alto="" configurada="" de="" del="" muestras,="" muestras.="" máximo.....<="" ningún="" no="" número="" pesar="" refleja="" td="" utilizando="" ésta=""> <td>71</td> </mutualinformationimagetoimagemetric> | 71 |
| Figura 5.16: Efecto positivo del enmascarado de las imágenes fija y móvil en la métrica de Mattes. Se utilizaron 40 bins y 2000 muestras. Izquierda con máscara, derecha sin máscara..... | 73 |
| Figura 5.17: Efecto positivo del enmascarado de las imágenes fija y móvil en la métrica NMI (40 bins, 12000 muestras; izquierda con máscara, derecha sin máscara)..... | 73 |
| Figura 5.18: Efecto positivo del enmascarado de las imágenes fija y móvil en la métrica MI (40 bins, 12000 muestras; izquierda con máscara, derecha sin máscara)..... | 73 |
| Figura 5.19: Comparación de los valores de métrica frente a número de iteración justificando la elección del factor de learning rate inicial para el optimizador itk:: <gradientdescentoptimizer.....< td=""> <td>74</td> </gradientdescentoptimizer.....<> | 74 |
| Figura 5.20: Comparación de los valores de métrica frente a número de iteración justificando la elección del factor de relajación para el optimizador itk:: <regularstepgradientdescentoptimizer.....< td=""> <td>75</td> </regularstepgradientdescentoptimizer.....<> | 75 |
| Figura 5.21: Diagrama de ejecución diseñado e implementado en FocusDet..... | 78 |
| Figura 5.22: Diseño del proceso de adaptación de imágenes implementado en FocusDet..... | 79 |
| Figura 5.23: Interfaz gráfica de FocusDet en GIMIAS..... | 80 |
| Figura 5.24: Diseño final del registro afín multimodal SPECT-template..... | 81 |
| Figura 6.1: Protocolo de cuantificación de neurotransmisores dopaminérgicos en estudios SPECT para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson. Transparencia extraída de la presentación del caso de uso a los Grupos que participan en el proyecto a través de Ciber-BBN..... | 85 |
| Figura 6.2: Visualización de distintos cortes transversal, sagital y coronal de un template (izquierda, promediado de imágenes SPECT y derecha promediado de resonancia magnética)..... | 87 |
| Figura 6.3: Diseño final obtenido para el registro afín de QuantiDopa..... | 90 |
| Figura 6.4: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 001..... | 91 |

| | |
|--|-----|
| Figura 6.5: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 002..... | 91 |
| Figura 6.6: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 003..... | 91 |
| Figura 6.7: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 004..... | 92 |
| Figura 6.8: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 005..... | 92 |
| Figura 8.1: Proceso de extracción del cerebro mediante el algoritmo BET implementado en MIPAV..... | 102 |
| Figura 8.2: Diagrama de flujo de ejecución de VTK para la monitorización visual del proceso de registro en itkRigidRegistrationToolkit..... | 105 |
| Figura 8.3: Histogramas obtenidos según bins sobre el cerebro extraído en la RM del Caso 008..... | 106 |
| Figura 8.4: itkMattesMutualImageToImageMetric, mapas con 40 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras..... | 107 |
| Figura 8.5: itkMattesMutualImageToImageMetric, mapas con 56 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras..... | 107 |
| Figura 8.6: itkMattesMutualImageToImageMetric, mapas con 96 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras..... | 108 |
| Figura 8.7: Visualización conjunta sincronizada en FocusDet de las imágenes de resonancia magnética, SPECT interictal y SPECT ictal al finalizar el proceso SISCOP para la validación visual por parte del clínico | 108 |
| Figura 8.8: Visualización del foco epileptogénico en FocusDet..... | 109 |
| Figura 8.9: Visualización en QuantiDopa de los volúmenes de cuantificación a aplicar en una imagen... | 109 |

1. Introducción y objetivos

1.1. Introducción

La imagen médica es una herramienta fundamental y consolidada en los campos del uso clínico y en el estudio de la fisiopatología. Desde el descubrimiento de los Rayos X por Roentgen en 1895, se han desarrollado varias *modalidades* de imagen: radiología, medicina nuclear, ecografía, resonancia magnética, endoscopia, etc. Estas modalidades se utilizan con numerosas técnicas, por lo que existe una gran variedad de fuentes y tipos de información para su aplicación.

Asociado al avance de las técnicas de adquisición ha sido necesario un notable desarrollo de las técnicas de proceso y caracterización de la imagen. El proceso informático de la imagen se ha consolidado como un área específica de investigación: el *análisis de imágenes biomédicas*. En este campo se desarrollan metodologías para extraer la información de las imágenes de las diferentes técnicas de adquisición e integrar la diversidad de información que éstas aportan. Así mismo, el avance en capacidad de cálculo, intercomunicación y almacenamiento que permiten las TIC (Tecnologías de la Información y las Comunicaciones) cada vez es más viable y oportuno desarrollar entornos de computación para el modelado multinivel y simulación de la anatomía y fisiología humanas¹. En Europa, la Comisión Europea y varios grupos de investigación trabajan en una iniciativa para desarrollar estas tecnologías, bajo el nombre de *Virtual Physiological Human*² (en adelante, VPH). Dicho proyecto se encuentra incluido bajo el proyecto internacional *Europhysiome Project*³. A través del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina⁴ (en adelante, Ciber-BBN) se participará en el desarrollo de un conjunto de herramientas de visualización y procesado de imagen médica denominado *VPH Toolkit*, que es una de las líneas de trabajo de la iniciativa VPH.

En el marco que define el proyecto VPH, se integrarán los conocimientos del Grupo de Tecnologías de Imágenes Biomédicas (*Biomedical Images Technologies - BIT*) de la Universidad Politécnica de Madrid que se tienen sobre registro y otras técnicas de procesamiento de imágenes médicas para la contribución, en colaboración con el Grupo de Imágenes Biomédicas del Hospital Universitario Clínic de Barcelona-Universidad de Barcelona (*GIB-UB*), con dos casos de uso clínico.

Ambos casos constituyen en sí mismos dos aplicaciones que, planteando problemas tecnológicos de cierta similitud, en la práctica atenderán a usos y se realizarán sobre imágenes médicas muy diferentes.

Por una parte, se plantea la integración en el proyecto VPH de una aplicación para la detección del foco epileptogénico en pacientes con epilepsia fármacorresistente, mediante un procedimiento denominado *SISCOM (Subtraction Ictal SPECT CO-registered to Magnetic Resonance Imaging)*⁵. Este procedimiento tiene ya una madurez probada en el Hospital Clínic de Barcelona, y se buscará una implementación del flujo completo del procedimiento igualando o (si es posible) ampliando los requisitos funcionales y especialmente mejorando los requisitos no-funcionales como son el coste de tiempo de cada caso, la usabilidad, etc.

Por otra parte, una incipiente investigación en el GIB-UB para la cuantificación de neurotransmisores del sistema dopaminérgico a través del procesamiento de imagen, revela la necesidad de desarrollar herramientas de aplicación en el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad de Parkinson.

El presente proyecto diseñará, desarrollará, validará e integrará en *VPH* las técnicas de registro necesarias para el análisis de las imágenes cerebrales involucradas en ambas aplicaciones. Por *técnica de registro* se entiende cualquier proceso cuyo objetivo sea la coincidencia en sus espacios de coordenadas de la información de dos o más imágenes, es decir, el *alineamiento* espacial (y en algunas aplicaciones, temporal) de imágenes. En las dos aplicaciones descritas, dicho proceso debe realizarse entre imágenes con diferente origen de su información, es decir, imágenes *multimodales*. Por último, atendiendo a la naturaleza de la transformación que debe aplicarse a las imágenes que quieren alinearse, los procesos de registro a desarrollar serán *rígido* y *afín*. En el primero, la naturaleza de transformación tiene menos grados de libertad que en el segundo. Esta libertad es un requerimiento funcional de la aplicación, por lo que en el caso de la Epilepsia fármacorresistente se requerirá un registro rígido entre Imágenes de Resonancia Magnética e Imágenes de Tomografía de Fotón Único (SPECT), puesto que ambas pertenecerán a un mismo paciente. Cuando las imágenes no pertenecen al mismo paciente (o la información de alguna de ellas se obtiene mediante procedimientos estadísticos o matemáticos) entonces será necesario el registro afín u otros con más grados de libertad. En este sentido, en la aplicación de Epilepsia también se integrará un proceso de registro afín entre imágenes SPECT y una imagen de referencia sintetizada estadísticamente sobre la que se ha definido una máscara y en la aplicación de la Enfermedad de Parkinson el proceso será similar, registrando imágenes SPECT de pacientes sobre una imagen de referencia sintetizada sobre la que se han definido regiones de cuantificación.

A fin de cumplir con el objetivo general descrito anteriormente, se desarrolla una herramienta que permita el diseño, análisis y validación de los algoritmos contenidos en la herramienta de registro y segmentación de imágenes médicas *ITK*⁶. El resultado de la investigación con la herramienta desarrollada se concretará en tres procesos de registro de imágenes cerebrales multimodales, uno de ellos rígido y los otros dos con transformación afín que satisfagan las necesidades descritas de ambas aplicaciones.

1.2. Objetivos

En el marco que se ha definido previamente, los objetivos del presente Proyecto Fin de Carrera serán:

1. El desarrollo de una herramienta de registro rígido que permita evaluar de forma flexible y rápida las diferentes posibilidades de construcción de un proceso de registro y tratando de cubrir los siguientes puntos:
 1. El registro de imágenes multimodales cerebrales
 2. Que explore las diferentes posibilidades y características de los esquemas de registro dentro del *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK).
 3. Que permita caracterizar fácilmente el algoritmo de registro elaborado y hacer comparativas y validaciones con otras herramientas
2. El desarrollo y validación de un algoritmo de registro rígido multimodal entre imágenes SPECT y de Resonancia Magnética cerebrales, así como su integración en el entorno de visualización y proceso de imagen médica denominado *GIMIAS*, como parte del proyecto VPH.
3. El desarrollo y validación de algoritmos de registro afín multimodal entre imágenes SPECT y *templates* (modelos), así como su integración en *GIMIAS*.

Estos objetivos se plantean en colaboración con el Grupo de Imágenes Biomédicas de la Universidad de Barcelona, GIB-UB y deberán realizarse utilizando la herramienta de licencia código libre BSD *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK), a fin de cumplir las restricciones de licencia de *GIMIAS*.

2. Contexto de aplicación clínica

2.1. Descripción del sistema nervioso

En conjunto, el sistema nervioso y el sistema endocrino comparten la responsabilidad de mantener la homeostasis. Su finalidad es la misma -conservar las condiciones controladas dentro de los márgenes adecuados para mantener la vida-, pero los dos sistemas alcanzan ese objetivo de manera muy distinta. El sistema nervioso regula las actividades corporales respondiendo con rapidez mediante impulsos nerviosos (potenciales de acción); el sistema endocrino responde de manera más lenta, aunque no menos eficazmente, con la liberación de hormonas.

Además de contribuir al mantenimiento de la homeostasis, el sistema nervioso tiene también a su cargo nuestras percepciones, conductas y recuerdos, e inicia todos los movimientos voluntarios.

La rama de las ciencias médicas que estudia el funcionamiento normal y patológico del sistema nervioso es la **neurología**. Un **neurólogo** es un médico que se especializa en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sistema neuromuscular.

Esta sección se basa fundamentalmente en el texto de Tortora y Derrickson ⁷. Inicialmente se describen las generalidades del sistema nervioso para después centrarse en el encéfalo y la sinapsis nerviosa, que suponen la base médica para las aplicaciones desarrolladas en el proyecto.

2.1.1 Estructuras del sistema nervioso

El **sistema nervioso** es uno de los más pequeños y, sin embargo, más complejos de los once sistemas y aparatos del organismo. Consiste en una red intrincada y altamente organizada de miles de millones de **neuronas** y de **células gliales**. Es una estructura bilateral y esencialmente simétrica, compuesta por el encéfalo, los nervios craneales y sus ramas, la médula espinal, los nervios espinales y sus ramas, los ganglios nerviosos, los plexos entéricos y los receptores sensitivos.

El cráneo encierra al **encéfalo**, que contiene alrededor de 100 mil millones (10^{11}) de neuronas. Doce pares (derechos e izquierdos e izquierdos) de nervios craneales, numerados del I al XII, emergen de la base del encéfalo.

La **médula espinal** se conecta con el encéfalo a través del foramen magno (agujero occipital) y está rodeada por los huesos de la columna vertebral. Contiene alrededor de 100 millones de neuronas. Desde la médula emergen treinta y un pares de **nervios espinales** (raquídeos). Los **ganglios** (nudos) son masas pequeñas de tejido nervioso, constituidas principalmente por cuerpos de células nerviosas que se localizan por fuera del cerebro y la médula espinal. Se hallan estrechamente relacionados con los nervios craneales y espinales. En las paredes de los órganos que constituyen el tracto gastrointestinal se encuentran redes extensas de neuronas, llamadas **plexos entéricos**, que contribuyen a regular la función del aparato digestivo. El término **receptor sensitivo** se usa en referencia a las dendritas de las neuronas sensitivas, así como a células especializadas que monitorizan los cambios en el ambiente interno y externo, como los fotorreceptores de la retina del ojo.

2.1.2 Funciones y organización del sistema nervioso

Funciones del sistema nervioso

El sistema nervioso lleva a cabo un complejo conjunto de tareas, que esquemáticamente se citan a continuación:

- **Función sensitiva:** los receptores sensitivos detectan los estímulos internos, como el aumento de la acidez de la sangre, y los externos, como el estímulo que produce una gota de lluvia. Las neuronas denominadas **sensitivas** o **aferentes** transportan esta información hacia el encéfalo y la médula espinal a través de los nervios craneales y espinales.
- **Función integradora:** el sistema nervioso integra (procesa) la información sensitiva analizando y conservando parte de ésta y tomando decisiones para efectuar las respuestas apropiadas. Una función integradora importante es la **percepción**, que constituye la sensación consciente de un estímulo sensitivo. La percepción tiene lugar en el cerebro. Muchas de las neuronas que participan en la integración se denominan **interneuronas**, con axones que se extienden sólo por una corta distancia y toman contacto con las neuronas cercanas localizadas en el cerebro o la médula espinal.
- **Función motora:** una vez que la información sensorial ha sido integrada, el sistema nervioso puede generar una respuesta motora adecuada como, por ejemplo, contraer un músculo o estimular la secreción glandular. Las neuronas que cumplen esta función se denominan **neuronas motoras** o **eferentes**. Las neuronas motoras llevan información desde el cerebro hacia la médula espinal o fuera del encéfalo y de la médula espinal a los **efectores** (músculos y glándulas) a través de los nervios craneales y espinales.

Organización del sistema nervioso

Las dos subdivisiones principales del sistema nervioso son el **sistema nervioso central (SNC)**, formado por el encéfalo y la médula espinal, y el **sistema nervioso periférico (SNP)**, que abarca a todos los tejidos nerviosos situados por fuera del SNC. El SNC procesa muchas clases distintas de información sensitiva aferente. Es también la fuente de los pensamientos, emociones y recuerdos. La mayoría de los impulsos nerviosos que estimulan a los músculos para que se contraigan y a las glándulas para que aumenten su secreción se originan en el SNC. Entre los componentes del SNP se hallan los nervios craneales y sus ramas, los nervios espinales y sus ramas, los ganglios y los receptores sensitivos. El SNP puede ser subdividido, a su vez, en **sistema nervioso somático (SNS)**, **sistema nervioso autónomo (SNA)** y **sistema nervioso entérico (SNE)**.

Transmisión en el sistema nervioso

Las neuronas son eléctricamente excitables y se comunican entre sí mediante dos tipos de señales eléctricas: 1) los *potenciales graduados* -en comunicaciones de corta distancia- y 2) los *potenciales de acción*.

Los potenciales graduados y los potenciales de acción se producen porque las membranas de las neuronas contienen tipos diferentes de canales iónicos que se abren o se cierran en respuesta a estímulos específicos. Como la capa lipídica que constituye la membrana plasmática es un buen aislante eléctrico, las vías principales que utiliza el flujo iónico para pasar a través de la membrana son los canales iónicos.

Estos canales establecen un gradiente eléctrico. La combinación del funcionamiento de los canales (pues los habrá pasivos, controlados por voltaje, controlados químicamente y controlados mecánicamente) dará como resultado la transmisión (o no) del **potencial de acción** (impulso nervioso) a través del axón de la neurona.

La comunicación entre neuronas se produce gracias a la **sinapsis**. La neurona que envía la señal se denomina **neurona presináptica** y la neurona que recibe el mensaje es la **neurona postsináptica**. Existen dos tipos de sinapsis, que difieren tanto estructural como funcionalmente:

Sinapsis eléctrica. En este caso, los potenciales de acción se transmiten directamente entre células adyacentes a través de estructuras llamadas **uniones comunicantes** o **en hendidura**. Cada unión en hendidura contiene alrededor de 100 conexiones tubulares, que actúan como conductos de interconexión directa entre el citoplasma de las dos células. Los iones, entonces, fluyen de una neurona a la siguiente. Esta sinapsis se encuentra presente en el músculo liso visceral, el músculo cardiaco y el SNC.

Sinapsis química. En este caso, las membranas plasmáticas de las neuronas pre y postsinápticas no se tocan, están separadas por una **hendidura sináptica** o **espacio sináptico** de 20 a 50 nm lleno de líquido intersticial. En este caso, el impulso nervioso no puede ser conducido a través de la hendidura, por lo que se transmite de forma indirecta. La neurona presináptica libera un **neurotransmisor** que se difunde a través del líquido intersticial y que se une a los receptores específicos de la neurona postsináptica. Al recibir esta señal química, la neurona receptora produce un **potencial post-sináptico** (señal química), que dará origen a un nuevo potencial de acción (señal eléctrica) en caso de transducir un potencial post-sináptico excitatorio o no (potencial post-sináptico inhibitorio).

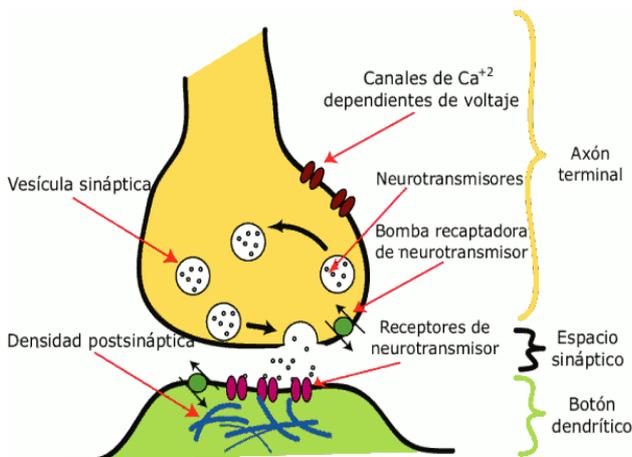


Figura 2.1: Sinapsis nerviosa. Disponible en línea:
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sinapsis.png>

Neurotransmisores. Hay alrededor de 100 sustancias químicas conocidas como neurotransmisores o que presuntamente lo son. El resultado de la liberación de estas sustancias químicas puede ser la excitación o inhibición de las neuronas postsinápticas. Los neurotransmisores se dividen en dos grupos según su tamaño: neurotransmisores de moléculas pequeñas (acetilcolina, aminoácidos, aminas biógenas, ATP y otras bases púricas y el óxido nítrico) y los neuropéptidos. En el presente proyecto, será principalmente relevante el neurotransmisor **dopamina (DA)**, una amina biógena) por su papel fundamental en la Enfermedad de Parkinson.

2.1.3 El encéfalo

Estructura del encéfalo

El encéfalo adulto presenta cuatro porciones principales: el tronco encefálico (o tallo cerebral), el cerebelo, el diencefalo y el telencefalo. El **tronco encefálico** se continúa con la médula espinal y está constituido por el bulbo raquídeo, el puente o la protuberancia y el mesencefalo. Por detrás del tronco encefálico se halla el **cerebelo** y por encima el **diencefalo**, formado por el tálamo, el hipotálamo y el epitálamo. Apoyado sobre el diencefalo y el tronco encefálico, se encuentra el **telencefalo** o **cerebro**, la parte más grande del encéfalo.

Cubiertas protectoras del encéfalo. El cráneo y las meninges rodean y protegen al encéfalo. Las meninges craneales se continúan con las meninges espinales, presentan la misma estructura básica y llevan los mismos nombres: **duramadre** externamente, **aracnoides** en el medio y **piamadre** internamente.

Flujo sanguíneo encefálico y barrera hematoencefálica

La sangre llega al encéfalo principalmente a través de las arterias carótidas internas y las vertebrales, y retorna por las venas yugulares internas hacia el corazón.

En el adulto, el encéfalo representa sólo el 2% del peso total del cuerpo, pero utiliza alrededor del 20% del oxígeno y de la glucosa que se consumen incluso en reposo. Las neuronas sintetizan ATP casi exclusivamente a partir de la glucosa por medio de reacciones que requieren oxígeno. Cuando aumenta la actividad de las neuronas y de la neuroglía en determinada región del encéfalo, el flujo sanguíneo de ese sector también aumenta. Hasta la más leve disminución de la velocidad del flujo sanguíneo encefálico puede causar pérdida del conocimiento. En general, la interrupción de la irrigación de 1 a 2 minutos deteriora la función neuronal y la privación total de oxígeno por 4 minutos puede generar daño permanente. Como la glucosa casi no se almacena en el encéfalo, su aporte debe ser continuo. Si la sangre que llega al encéfalo tiene bajos niveles de glucosa puede sobrevenir confusión mental, mareos, convulsiones y pérdida de la conciencia.

La **barrera hematoencefálica (BHE)** protege a las neuronas de sustancias nocivas y de microorganismos porque impide el paso de muchas sustancias de la sangre al tejido nervioso. La barrera hematoencefálica está formada básicamente por uniones estrechas que cierran el espacio entre las células endoteliales de los capilares encefálicos y por una membrana basal gruesa que los rodea. Algunas sustancias solubles en agua, como la glucosa, atraviesan la BHE por transporte activo. Otras, como la creatinina, la urea y casi todos los iones, atraviesan la BHE muy lentamente. Sin embargo, las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido de carbono, el alcohol y la mayor parte de los anestésicos, atraviesan fácilmente la barrera. Los traumatismos, determinadas toxinas y la inflamación pueden provocar una ruptura en la BHE. Como veremos, la BHE será la principal dificultad para lograr imágenes funcionales del cerebro.

El cerebro

Las mitades derecha e izquierda del cerebro se conocen como **hemisferios cerebrales** y se encuentran separados por la hoz del cerebro. Los hemisferios consisten en una capa externa de sustancia gris y una región interna de sustancia blanca con núcleos grises en su interior. La capa externa de sustancia gris es la **corteza cerebral**. Aunque sólo mide de 2 a 4 mm de espesor, contiene miles de millones de neuronas. Por dentro de la corteza cerebral se encuentra la sustancia blanca.

Durante el desarrollo embrionario, cuando el tamaño del cerebro aumenta rápidamente, la sustancia gris de la corteza crece con mucha mayor rapidez que la sustancia blanca profunda. Como resultado, la región cortical se pliega sobre sí misma. Los pliegues se conocen como **giros** o **circunvoluciones**. Las grietas más profundas entre las circunvoluciones se

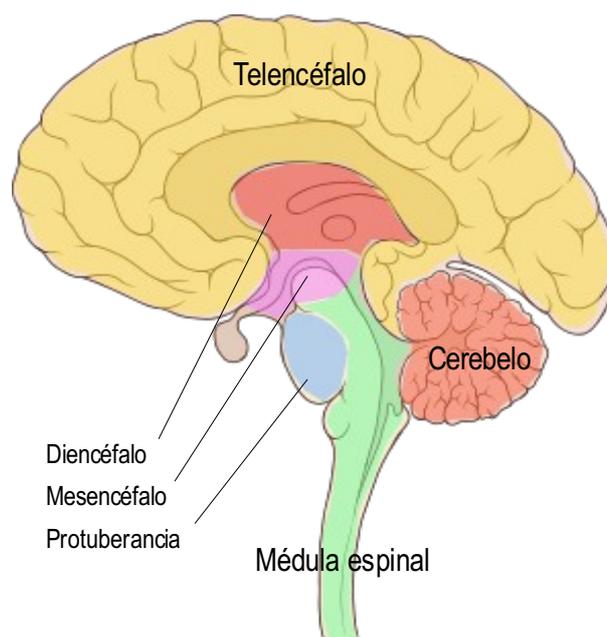


Figura 2.2: Regiones del encéfalo humano

denominan **fisuras**; las más superficiales se conocen como **surcos**. La depresión más profunda, la **fisura longitudinal**, divide al cerebro en una mitad derecha e izquierda, llamadas **hemisferios cerebrales**. Los hemisferios se conectan internamente mediante el **cuerpo calloso**, una ancha banda de sustancia blanca que contiene axones que se extienden de uno a otro hemisferio.

Cada hemisferio cerebral se subdivide en cuatro lóbulos. Éstos se denominan según los huesos que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital. El **surco central** separa el **lóbulo frontal** del **lóbulo parietal**. Un giro mayor, el **giro precentral** contiene el área motora primaria de la corteza cerebral. Otro giro mayor, el **giro poscentral** contiene el área somato-sensitiva primaria de la corteza cerebral.

La **sustancia blanca** está formada por axones mielínicos y amielínicos en tres tipos de tractos:

1. Los **tractos de asociación** contienen axones que conducen impulsos entre las circunvoluciones del mismo hemisferio.
2. Los **tractos comisurales** contienen axones que conducen impulsos nerviosos desde las circunvoluciones de un hemisferio a las circunvoluciones correspondientes del hemisferio opuesto. Tres importantes grupo de tractos comisurales son el **cuerpo calloso**, la **comisura anterior** y la **comisura posterior**.
3. Los **tractos de proyección** contienen axones que conducen impulsos nerviosos desde el cerebro a las porciones inferiores del SNC o desde dichas porciones inferiores al cerebro.

Organización funcional de la corteza cerebral

La organización funcional de la corteza cerebral se divide en áreas específicas para el proceso de naturaleza sensitiva, motora y de asociación. Las **áreas sensitivas** suelen recibir información de estas características y están vinculadas con la **percepción**. Las **áreas motoras** inician los movimientos y las **áreas de asociación** se correlacionan con funciones de integración más complejas como la memoria, las emociones, el razonamiento, la voluntad, el juicio, los rasgos personales y la inteligencia.

Áreas sensitivas. La información sensitiva llega principalmente a la mitad posterior de ambos hemisferios cerebrales, a regiones situadas por detrás del surco central. Las áreas sensitivas más importantes son:

- el **área somatosensitiva primaria**: recibe impulsos nerviosos de tacto, *propiocepción* (posición de músculos y articulaciones), dolor, prurito, cosquillas y temperatura. Contiene un "mapa" de todo el cuerpo, cada punto del área recibe impulsos nerviosos de una parte del cuerpo;
- el **área visual primaria**: recibe la información visual y está vinculada con la percepción visual;
- el **área auditiva primaria**: recibe la información auditiva y está vinculada con la percepción del sonido;
- el **área gustativa primaria**: recibe la información sobre el gusto y participa en la percepción gustativa;
- el **área olfativa primaria**: recibe impulsos olfativos y está relacionada con la percepción olfativa y gustativa.

Áreas motoras. La información motora que sale de la corteza cerebral fluye principalmente de la parte anterior de cada hemisferio. Las áreas motoras más importantes son:

- el **área motora primaria**, controla la contracción voluntaria de un músculo o grupo de músculos específicos, en el lado del cuerpo opuesto al hemisferio que procesa la información motora;
- el **área del lenguaje de Broca**, activa los músculos de la laringe, la faringe y la boca y músculos de la ventilación

Áreas de asociación. Comprenden algunas áreas motoras y sensitivas, junto a grandes áreas en la superficie lateral de los lóbulos occipital, parietal y temporal y en el lóbulo frontal por delante de las áreas motoras.

Finalmente, para concluir esta sección, se presenta en la **Tabla 1** una descripción breve de las enfermedades más comunes del sistema nervioso.

| Desorden | Descripción |
|------------------------------|---|
| Enfermedad de Alzheimer | Enfermedad degenerativa progresiva del cerebro, caracterizada por la demencia y siempre fatal |
| Parálisis cerebral | Desorden motor causado por daños al cerebro en el nacimiento |
| Depresión | Desorden serio del humor, caracterizado por insomnio, pérdida de apetito, y sentimientos de desánimo |
| Epilepsia | Condición caracterizada por situaciones de descontrol eléctrico del cerebro periódicas, que pueden llevar a ataques, pérdida de consciencia y distorsiones sensoriales. |
| Esclerosis Múltiple | Enfermedad progresiva que afecta a la conducción de los nervios, caracterizada por episodios de debilidad, falta de coordinación y distorsiones del habla. |
| Enfermedad de Parkinson | Enfermedad progresiva del cerebro que lleva a la dificultad de control del movimiento voluntario |
| Esquizofrenia | Enfermedad psicótica severa caracterizada por ilusiones, alucinaciones y comportamientos violentos |
| Parálisis espinal | Pérdida de los sentidos y movimiento causado por daños traumáticos en la médula espinal |
| Apoplejía o derrame cerebral | Pérdida de la función cerebral causada por el cese del riego sanguíneo, normalmente lleva a déficits permanentes sensoriales, motores o cognitivos. |

Tabla 1: Breve descripción de las enfermedades y desórdenes más comunes del sistema nervioso

2.2. Epilepsia fármacorresistente

2.2.1 Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Se caracteriza por accesos cortos y recurrentes de disfunción motora, sensitiva o fisiológica, aunque casi nunca afectan a la inteligencia. Los accesos, denominados *ataques epilépticos*, afectan aproximadamente al 1% de la población mundial. Se inician por descargas eléctricas bruscas, sincrónicas, anormales por su intensidad, generadas por millones de neuronas cerebrales, quizá como consecuencia de circuitos reverberantes anormales (exceso de excitación neuronal o déficit de la inhibición). Las descargas provocan que muchas neuronas envíen impulsos a través de las vías de conducción. Como resultado, se pueden formar señales

visuales, auditivas u olfativas sin que haya mediado la estimulación previa de los sentidos. Asimismo, los músculos esqueléticos se pueden contraer en forma involuntaria. Los *ataques parciales* comienzan en un foco pequeño de un lado del cerebro y ocasionan síntomas moderados; los *ataques generalizados* abarcan áreas más grandes de ambos lados del cerebro y llevan a la pérdida de la consciencia. Los *ataques* o *crisis parciales* se clasifican a su vez en dos subgrupos dependiendo del nivel de consciencia: crisis parciales *simples* en las que el nivel de consciencia no se ve alterado y las crisis parciales *complejas* en las que se altera el nivel de consciencia. Entre estas últimas se encuentran síntomas típicos como las *crisis de ausencia* o bien las crisis con *realización de movimientos involuntarios* (automatismos).

La base etiopatogénica de la epilepsia no se conoce, aunque se han descrito alteraciones morfológicas (como tumores o displasias) y funcionales que pueden explicar la aparición de la crisis. Entre las muchas causas descritas, se encuentran el daño cerebral en el nacimiento (la más común), los trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, uremia, hipoxia), las infecciones (encefalitis o meningitis), las toxinas (alcohol, tranquilizantes, alucinógenos), las alteraciones vasculares (hemorragia, hipotensión), las lesiones craneales; y los tumores y abscesos cerebrales. Los ataques asociados con fiebre son más comunes en niños menores de 2 años. Sin embargo, como se introdujo, la mayor parte de los ataques epilépticos no tienen una causa demostrable.

Los ataques epilépticos pueden ser suprimidos o aliviados por la administración de fármacos antiepilépticos, como la fentoína, la carbamazepina y el valproato disódico. Dichos tratamientos suelen ser eficaces para controlar las *crisis generalizadas* y las *crisis parciales simples*. Sin embargo, esto no es así en el caso de las *crisis parciales complejas*.

Un dispositivo implantable que estimula el nervio vago ha producido reducciones notables de los ataques en algunos pacientes que sufrían epilepsia mal controlada con el tratamiento farmacológico (***epilepsia fármacorresistente***). En casos muy graves, la intervención quirúrgica puede ser una opción válida, lo que justifica el desarrollo del presente proyecto.

2.2.2 Localización del foco epileptógeno. FocusDet.

Las crisis parciales complejas se caracterizan por tener un inicio en una determinada área cerebral, que se denomina *foco epileptógeno* (FE). Este tipo de crisis presenta una elevada farmacorresistencia, por lo que debe plantearse la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. En este sentido, una alternativa posible es el tratamiento quirúrgico, extrayendo el FE, cuidando de que no se produzca ningún déficit neurológico significativo. Por este motivo la detección y correcta localización del FE es fundamental para valorar la posibilidad de la cirugía en estos pacientes.

La valoración del flujo sanguíneo cerebral es una buena herramienta para el estudio de la actividad neuronal debido al acoplamiento que existe entre el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral⁸. En 1939, Penfield et. al.⁹ observaron un aumento del flujo cerebral sanguíneo regional en el estado de las crisis en los humanos, hecho confirmado 50 años después con el uso de *SPECT* y los trazadores radiactivos adecuados.

El trazador más utilizado para los estudios *SPECT* de perfusión cerebral es el hexametilpropilenoamina oxina (*HMPAO*) marcado con ^{99m}Tc. El *HMPAO* es una molécula lipofílica que atraviesa la barrera hematoencefálica de forma pasiva y se distribuye rápidamente (en unos 2 minutos), de forma proporcional a la perfusión sanguínea en el momento de la inyección. El trazador radiactivo queda fijado en el tejido unas cuatro horas, período de tiempo adecuado para la adquisición de las imágenes. Así, los estudios de *SPECT* con ^{99m}Tc-*HMPAO* son especialmente útiles, ya que permiten obtener imágenes que reflejan la perfusión sanguínea cerebral en el momento de la inyección del trazador radiactivo. Esta característica permite obtener imágenes correspondientes a la perfusión durante una crisis

epiléptica, ya que para ello únicamente es necesario inyectar el trazador radiactivo en el inicio de la crisis. De este modo, para la detección del FE se realizan dos estudios de *SPECT*, uno después de la inyección del trazador durante la crisis epiléptica y una vez ésta ha remitido (*SPECT ictal*) y otro en ausencia de ella (*SPECT interictal*) que se realiza en reposo tras un período superior a 24 horas sin haber sufrido ninguna crisis.

La valoración visual de estos estudios de *SPECT* por separado no permite, en general, detectar claramente las diferencias de perfusión asociadas a los FE entre ambos estudios, puesto que corresponden a un pequeño cambio. Esta detección puede realizarse de forma más directa mediante una imagen paramétrica que muestre las diferencias de perfusión entre ambos estudios. Para ello, se debe sustraer la actividad del *SPECT interictal* a la del *SPECT ictal* para cada *vóxel*, obteniéndose una imagen diferencia que refleja la variación entre ambos estudios de *SPECT*. El problema fundamental para realizar la sustracción es asegurar la correspondencia *vóxel a vóxel* entre los dos estudios.

La imagen diferencia permite detectar el FE, pero su localización no queda claramente determinada al no disponer de referencias anatómicas de alta resolución en la imagen *diferencia de SPECT*. Para resolver este problema, la información funcional procedente de la imagen diferencia debe fusionarse con la información anatómica procedente de una imagen de Resonancia Magnética (*RM*) del paciente. La visualización simultánea (fusión) de estas dos imágenes permitirá localizar anatómicamente el FE detectado. Al igual que en el caso de la imagen diferencia, debe garantizarse la correspondencia entre la imagen de *RM* y la imagen funcional.

El procedimiento descrito es una metodología propuesta por O'Brien et. al.⁵ conocida con el nombre de *SISCOM* (*Subtraction Ictal SPECT CO-registered to Magnetic Resonance Imaging*).

En resumen, la metodología implica dos pasos de registro: 1) registro de dos estudios *SPECT*, y 2) registro de un estudio *SPECT* con la imagen de *RM*. El error cometido en los pasos de registro puede afectar al tamaño, forma y ubicación de los FE.

Uno de los objetivos del presente proyecto es la implementación y validación del segundo paso con cierto grado conocido y suficientemente pequeño de error. Dicha implementación se incluye en la aplicación denominada **FocusDet** que se integrará como *plugin* (extensión) del paquete de visualización y proceso de imagen *GIMIAS*, uno de los entornos de imagen biomédica que componen el *VPHTk* (*Virtual Physiological Human Toolkit*).

2.3. Enfermedad de Parkinson

2.3.1 Introducción

La *enfermedad de Parkinson* (*EP*) es un trastorno progresivo del SNC que suele afectar a las personas en la sexta década de la vida. Las neuronas dopaminérgicas son componentes fundamentales de los ganglios basales y se extienden desde la sustancia negra al *núcleo estriado* (formado por el putamen y el núcleo caudado), donde liberan el neurotransmisor dopamina (transportador dopamina, *DAT*). Dichas neuronas sufren una degeneración en la *EP*, produciendo una disminución significativa del *DAT*, responsable de la recaptación de dopamina

desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica, y se ha mostrado que es un buen indicador de la función dopaminérgica nigroestriatal ^{10, 11}.

La causa de la EP se desconoce, pero ciertos tóxicos ambientales, como los pesticidas, herbicidas y el monóxido de carbono, contribuirían a su desarrollo. Solamente el 5% de los pacientes con EP tienen antecedentes familiares de la enfermedad.

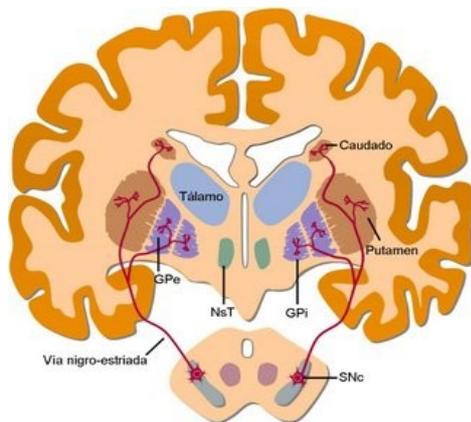


Figura 2.3: Estructuras afectadas en la Enfermedad de Parkinson. En línea: <http://journalmex.files.wordpress.com/2009/02/parkinson.jpg>

En la EP, las contracciones involuntarias de los músculos esqueléticos interfieren a menudo con los movimientos voluntarios. Por ejemplo, los músculos de los miembros superiores pueden contraerse y relajarse alternativamente, lo cual causa el **temblor** de las manos, es el signo más común. También aumenta el tono muscular en gran medida, provocando rigidez del segmento del cuerpo involucrado. La rigidez de los músculos de la cara le da a ésta un aspecto de máscara. La expresión se caracteriza por la mirada fija, sin parpadeo y la boca entreabierta con derrame de saliva incontrolado.

La actividad motora también está afectada por la *bradicinesia* (lentitud de movimientos). Las actividades cotidianas se prolongan y dificultan cada vez más a medida que la enfermedad progresa. Los movimientos musculares muestran *hipocinesia* y disminuye la amplitud del movimiento.

El tratamiento de la EP se basa en aumentar los niveles de DAT. A pesar de que en los pacientes con EP no se sintetiza suficiente DAT, la ingesta oral es ineficaz porque la DAT no atraviesa la barrera hematoencefálica. Aun cuando los síntomas son parcialmente controlados por un fármaco introducido en 1960 denominado *levodopa* (*L-dopa*), éste no logra detener la progresión de la enfermedad. A medida que cada vez más neuronas afectadas mueren, el agente pierde efectividad. Otro fármaco, la *selegilina* (Deprenyl®), se utiliza para inhibir la monoaminoxidasa, enzima que degrada los neurotransmisores catecolaminérgicos como la dopamina.

Durante más de una década, los cirujanos han intentado revertir los efectos de la enfermedad de Parkinson mediante el implante de células de tejido nervioso fetal ricas en dopamina en los ganglios basales (generalmente el putamen) de los pacientes con EP grave. Sólo algunos pacientes muestran algún grado de mejoría después de ello. Otra técnica quirúrgica útil en algunos pacientes es la *palidotomía*, en la cual se elimina una parte del globo pálido, responsable del temblor y la rigidez muscular. Actualmente, algunos pacientes están siendo tratados con un procedimiento llamado *estimulación cerebral profunda*, que consiste en el implante de electrodos de estimulación en el núcleo subtalámico. Las corrientes eléctricas producidas por estos electrodos reducen muchos signos y síntomas de la EP.

2.3.2 Cuantificación de estudios de SPECT de neurotransmisión. QuantiDOPA

El estudio de los sistemas de neurotransmisión (tanto a nivel pre como post-sináptico) es importante porque muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas están relacionadas con la disfunción de alguno de estos sistemas. En concreto, son numerosas las investigaciones clínicas y evaluaciones *post mortem* que ponen de manifiesto que el sistema de neurotransmisión dopaminérgico juega un importante papel en las enfermedades relacionadas con trastornos del movimiento¹².

Por ello, el estudio *in vivo* del DAT puede ser una herramienta adecuada para confirmar o excluir, y evaluar la EP ^{13, 14, 15}. El uso de técnicas como la *SPECT* y la *PET* con el uso de radioisótopos apropiados específicos para los receptores postsinápticos o transmisores presinápticos, permiten el estudio *in vivo* de los sistemas de neurotransmisión.

Para la obtención de imágenes *SPECT* del sistema dopaminérgico se han desarrollado varios análogos de la cocaína que se unen a los sitios en los que se encuentra el *DAT*. En el caso de la aplicación en la que se integran los desarrollos del presente proyecto, se utiliza el *Fluorinated N-3-fluoropropyl-2-β-carboxymethoxy-3-β-(4-iodophenyl) nortropane (FP-CIT)* marcado con *Ioflupano* (¹²³I), comercialmente conocido como *DatSCAN* ¹⁵.

En muchas situaciones, la evaluación visual puede ser suficiente para el diagnóstico, pero la cuantificación de las imágenes mejora la sensibilidad de la técnica y ayuda al diagnóstico temprano, el seguimiento y la cuantificación de la progresión de la enfermedad pudiendo definir o valorar el tratamiento ¹⁴.

La metodología propuesta en la aplicación consiste en dos pasos: 1) registro de un modelo estadístico o *template* -que podrá elegirse entre varios estándar dependiendo de la edad u otras condiciones relevantes- y los estudios *SPECT* disponibles del paciente, para lograr la correspondencia espacial de ambas imágenes, y 2) aplicación de unas regiones de interés (*ROIs, Regions Of Interest*) en las que por diversas metodologías se cuantificarán las intensidades de la imagen para finalmente contrastar con los valores estadísticos que ayudarán al médico a caracterizar el caso de EP.

La implementación se incluirá en la aplicación **QuantiDopa**, un *plugin* (extensión) del entorno de visualización y proceso de imagen biomédica *GIMIAS* para la cuantificación de estudios de imagen de medicina nuclear de la EP y que forma parte del *VPHTk (Virtual Physiology Human Toolkit)*.

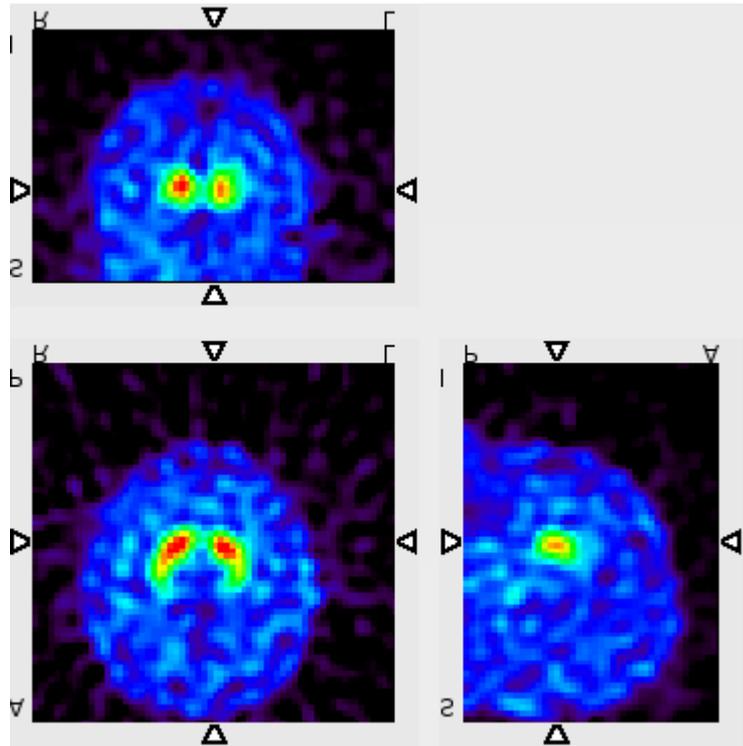


Figura 2.4: Visualización de la imagen *SPECT* obtenida de un paciente con posible Enfermedad de Parkinson. Para el diagnóstico del desorden se cuantificará la intensidad de las zonas que se presentan más activas coincidiendo con los núcleos estriados y el putamen

3. Principios de Neuroimagen

3.1. Introducción a las imágenes biomédicas

3.1.1 Fundamentos

La alta complejidad del cuerpo humano y la gran necesidad de conocimiento sobre su fisiopatología genera hace necesario el estudio y aplicación de métodos lo menos invasivos posible. Para satisfacer la adquisición, procesado y análisis de la enorme cantidad de información que se genera a través de las imágenes médicas, la aplicación de las tecnologías de la información y las comunicaciones ha sido fundamental.

El esquema tradicional de una aplicación de imagen médica puede verse en la Figura 3.1¹⁶, donde pueden observarse las grandes áreas que pueden definirse en el dominio de la materia.

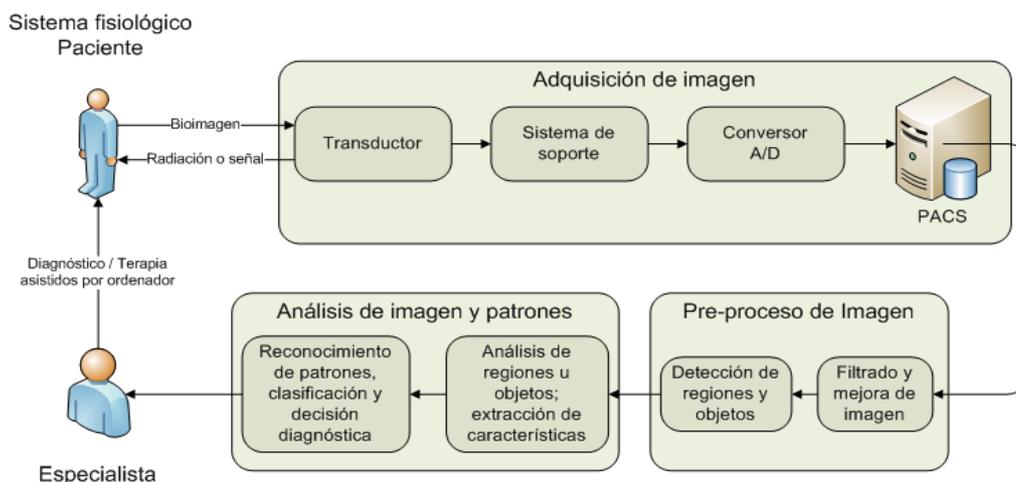


Figura 3.1: Diagrama de bloques de un sistema típico para el diagnóstico o terapia asistidos por ordenador basado en análisis de imagen médica

Finalmente, podemos concluir esta introducción enunciando los objetivos fundamentales de la aplicación de las imágenes biomédicas¹⁶:

- Recogida de información y medida de los fenómenos para interpretar un órgano, proceso o sistema
- Representación, para el estudio de numerosos pacientes asintomáticos en la investigación de una cierta enfermedad y su detección temprana.
- Diagnóstico: detección o confirmación de un mal funcionamiento, patología o anomalía en un paciente.
- Monitorización, con el fin de obtener información periódica de un sistema.
- Terapia y seguimiento y control: modificación del comportamiento de un sistema basándose en los resultados de las actividades enunciadas anteriormente.

3.1.2 Generalidades y orientación

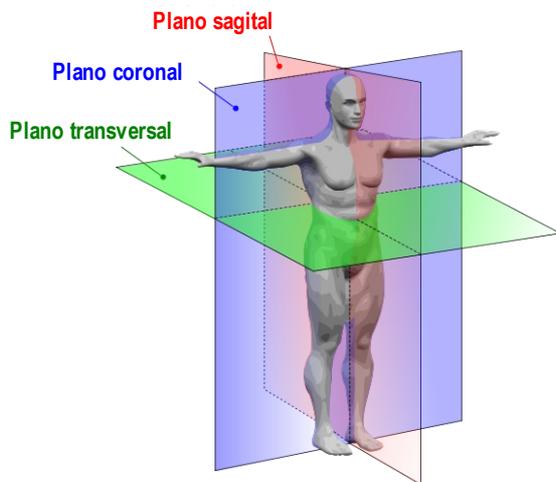


Figura 3.2: Representación de los planos de corte para visualización de imagen médica

Una imagen biomédica es la representación cuantitativa de una propiedad o estructura fisiológica en un espacio de dos, tres o cuatro dimensiones. En los siguientes apartados se describirá brevemente cómo se obtiene esa propiedad en las dos modalidades utilizadas para la realización del proyecto.

La digitalización de la información se hace imprescindible para el proceso automático, el almacenamiento y el manejo en tres y cuatro dimensiones de las imágenes. El efecto de la discretización del dominio espacial (2D, 3D) y temporal (4D) junto a la cuantificación hace que la imagen pueda ser considerada una función $f(x,y,z,t)$ dependiente de las coordenadas espaciales y temporal, asignando un valor escalar para cada punto.

En las aplicaciones de imágenes médicas, la visualización normalmente se realiza presentando cortes bidimensionales del volumen, siguiendo los planos definidos en la Figura 3.2 y posiblemente una imagen sintetizada del volumen en tres dimensiones.

Para la coherencia, visualización y comprensión de la información contenida en la imagen, será de vital importancia la definición de un sistema de coordenadas y el criterio para definir la función que asocia a cada *vóxel* (composición de las palabras *volume* y *pixel*, y representa un *píxel* con volumen) un valor escalar. Esta definición es necesaria para relacionar unívocamente el espacio de coordenadas físicas (continuo) con el espacio de coordenadas de la imagen (discreto).

Esta dualidad, es de vital relevancia en cualquier aplicación (puesto que por la simetría del cuerpo, en algunos planos será imposible diferenciar el lado derecho del izquierdo del paciente). Pero, en el caso de neuroimagen, debe atenderse con especial atención, puesto que los sistemas de instrumentación que han ido desarrollándose utilizan el *criterio neurológico de orientación*, frente al *criterio radiológico de orientación* que, siendo el más estándar inicialmente, representa el hemiplano izquierdo del paciente en el lado derecho de la imagen por efecto de la proyección directa de la adquisición. En el criterio neurológico, *la derecha del paciente es la derecha de la imagen*. La figura describe claramente el origen de la discrepancia (cuya trascendencia es fácilmente comprensible cuando la aplicación médica finaliza en la cirugía del paciente).

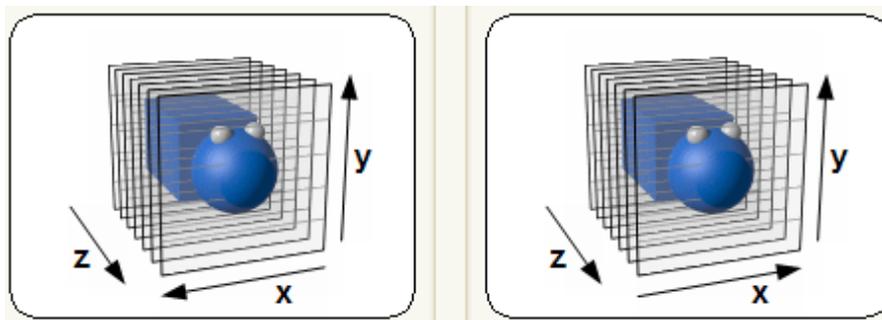


Figura 3.3: Descripción gráfica de la discrepancia de los criterios radiológico (derecha) y neurológico (izquierda) de definición de las coordenadas de la imagen. Imagen obtenida con ITK-Snap.

3.1.3 Fusión de imágenes multimodales

Para concluir esta introducción, se destaca el proceso de fusión de imágenes, como aquel que permite representar en el mismo espacio de coordenadas y de forma coherente la información de 2 o más imágenes médicas y a la postre será uno de los objetivos operativos de este proyecto.

Una de las ventajas de la fusión de imágenes será la posibilidad de poder combinar imágenes fundamentalmente anatómicas (es decir, aquellas imágenes cuya información representa las estructuras del objeto) con imágenes fundamentalmente funcionales (en las que básicamente la información tiene mayor intensidad en función de la mayor concentración de determinadas sustancias químicas que intervienen en los procesos fisiológicos). De esta forma, podemos *localizar* un proceso biológico en el contexto anatómico del paciente (o de atlas estadísticos, por ejemplo) según la necesidad.

Como ilustración de todo lo comentado anteriormente en cuanto a visualización y la fusión se encuentra la Figura 3.4, que representa la fusión de una imagen funcional SPECT de actividad cerebral sobre la Resonancia Magnética de uno de los estudios utilizados en la aplicación localización del foco epileptogénico.

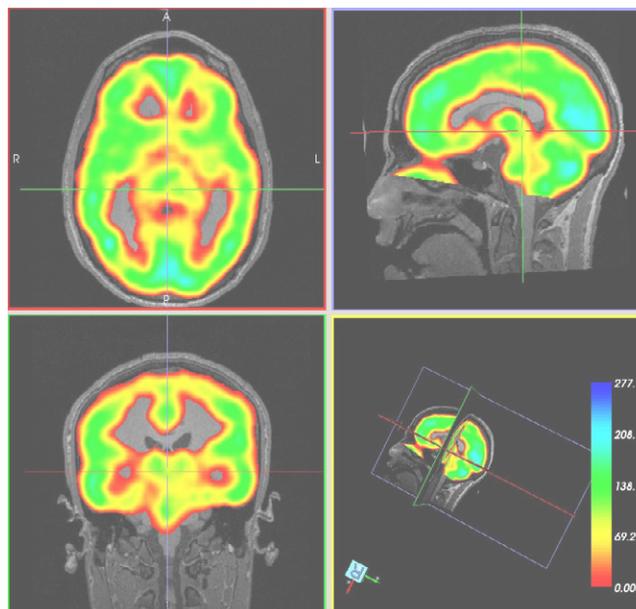


Figura 3.4: Ejemplo de fusión de imagen SPECT sobre Resonancia Magnética

3.2. Principios de Resonancia Magnética

3.2.1 Introducción. Efecto de resonancia magnética nuclear

La Imagen de Resonancia Magnética (en adelante, RM) es una modalidad de imagen utilizada comercialmente desde la década de los 80 basada en el aprovechamiento propiedades magnéticas de ciertos núcleos atómicos que se encuentran en los tejidos biológicos.

No todos los núcleos son susceptibles de utilizar sus propiedades magnéticas en la formación de imágenes, y de los que son útiles, muy pocos se encuentran en los tejidos

biológicos en suficiente concentración como para generar imágenes útiles. Pueden utilizarse ^1H , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P , etc. aunque típicamente se usa el hidrógeno en exclusiva, por encontrarse en gran abundancia en los tejidos blandos (en forma de agua).

Los núcleos atómicos contienen neutrones y protones (o un único protón, ^1H), y debido a estos últimos, tendrán asociado un campo magnético que los hará comportarse como un dipolo magnético. Debido a esta circunstancia, los núcleos se pueden entender como pequeños imanes, de modo que, al igual que una brújula alinea su extremo N apuntando hacia el extremo N del campo magnético terrestre siguiendo sus líneas, al ser sometidos a un campo magnético B_0 se alinean respecto de éste. Los núcleos, en ausencia de un fuerte campo magnético, se encuentran orientados magnéticamente de forma aleatoria, pero al ser sometidos al campo (y dependiendo de la intensidad de éste y la temperatura del paciente) podrán alinearse paralela (estado de menor energía) o anti-paralelamente (estado más inestable, de mayor energía). En conjunto, se comportarán como un imán compuesto y caracterizado por el *momento magnético de red* o *net magnetisation vector (NMV)*. Inicialmente, y debido a que la mayoría de los núcleos se alinean paralelamente, el NMV coincidirá en dirección con B_0 .

Por otro lado, los núcleos se encuentran rotando alrededor de su propio eje, por lo que al ser sometidos y alineados por el campo B_0 comienzan a comportarse como una peonza que gira sobre sí misma sometida al campo gravitatorio, en un movimiento denominado *precesión*.

El valor de la frecuencia de rotación del efecto de *precesión* se caracteriza por la **ecuación de Larmor**, que indica que la *frecuencia de Larmor* (pues también es denominada así la frecuencia del efecto de *precesión*) será proporcional al campo B_0 a través de la *constante giromagnética* γ , cuyo valor para el hidrógeno es de 42,57 MHz/Tesla.

Finalmente, cuando un núcleo se somete a una perturbación externa con oscilación similar a su propia frecuencia natural, gana energía de esta fuente externa. Por tanto, los núcleos resonarán a la frecuencia de Larmor, que en el caso del hidrógeno se encuentra en la banda de radiofrecuencia (RF) del espectro electromagnético. Al *excitar* los núcleos alineados con un pulso de RF de la frecuencia de Larmor, éstos absorben la energía y se colocan en posición anti-paralela, produciendo dos efectos:

- la composición magnética general (que denominamos NMV anteriormente) se ve alterada, en un ángulo denominado *flip angle* con respecto a B_0 .
- los núcleos de hidrógeno se sincronizan en fase en su movimiento de *precesión*.

Por tanto, tenemos que el NMV tiene un movimiento de rotación en el plano transversal a B_0 , por lo que colocando una bobina receptora en el campo magnético que genera, se podrá captar en ella una señal eléctrica en forma de tensión inducida.

Cuando el pulso RF finaliza, el NMV (y por tanto, los núcleos), trata de recuperar su posición inicial y para ello los núcleos pierden energía en un proceso denominado *relajación*:

- La magnetización en el plano longitudinal crece (*recuperación*), puesto que los núcleos recuperan su estado magnético original (*spin lattice*).
- La magnetización en el plano transversal decrece (*decaimiento*), debido al intercambio de energía entre núcleos vecinos, desfasándose entre ellos (*spin-spin relaxation*). Con el decaimiento, la señal inducida en la bobina receptora decrece también, señal que se denomina *free induction decay (FID)*.

Los dos efectos descritos en el apartado anterior conformarán la base para la obtención de las imágenes. La magnetización en el plano longitudinal (*recuperación*) recibirá el nombre de **recuperación T1**. En el caso del decaimiento en el plano transversal se denominará **decaimiento T2**.

- **Recuperación longitudinal T1:** se define como el tiempo requerido por el sistema para recuperar el 63% de la magnetización total inicial del tejido.
- **Decaimiento transversal T2:** se define como el tiempo que requiere el sistema para perder el 63% de la magnetización transversal. Este decaimiento se traduce en la bobina receptora en un tiempo de relajación más corto que el T2 y que se denomina **T2***.

T1 y T2 forman la base para definir el contraste en la RM, junto con T2*, el flujo sanguíneo y el número de protones presentes (densidad protónica) en el tejido. En la Tabla 2 podemos ver los tiempos de relajación característicos de los tejidos cerebrales.

| Tejido | T1 a 0.5T (ms.) | T1 a 1.5T (ms.) | T2 (ms.) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| CSF (Fluido cerebroespinal) | 1800 | 2400 | 160 |
| Materia Blanca | 500 | 780 | 90 |
| Materia Gris | 650 | 900 | 100 |

Tabla 2: T1 y T2 en los tejidos cerebrales

3.2.2 Contraste y formación de la imagen

En la RM, recibirán valores cercanos al blanco en escala de grises aquellos puntos que tienen una fuerte componente transversal de magnetización (contienen gran cantidad de protones). Los niveles más bajos se obtendrán para tejidos con una componente transversal más débil. Generalmente, estos extremos de contraste se obtienen con *agua* (tejidos blandos, obtienen contrastes hacia el blanco) y *grasas* (contienen contrastes hacia el negro).

Para la discriminación de los tejidos, se realiza una excitación repetitiva de pulsos de RF y se analizan los periodos de recuperación, mediante la definición de dos constantes de tiempo, *TR* (*tiempo de repetición de pulsos*) y *TE* (*tiempo de eco*, en el máximo de excitación tras el pulso).

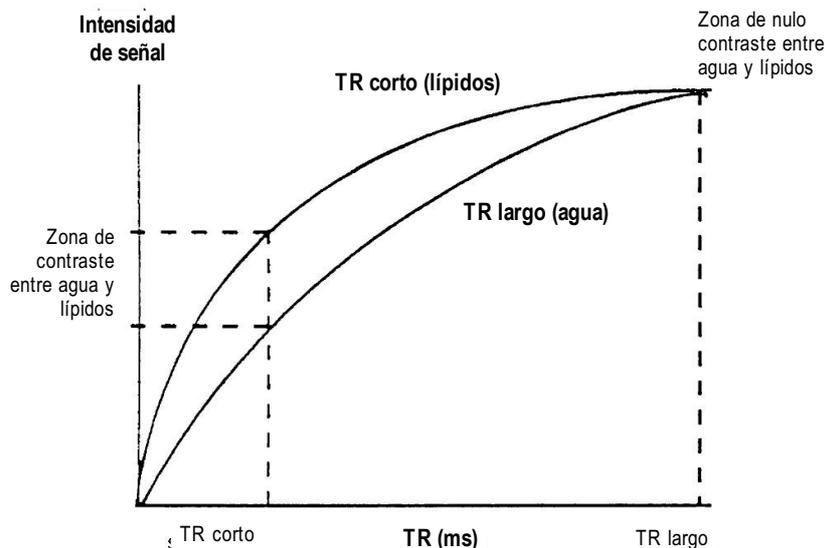


Figura 3.5: Diferencia de T1 entre agua y grasas

Los mecanismos de contraste pueden ser la **recuperación T1**, el **decaimiento T2** y la **densidad protónica** (número de protones por unidad de volumen). Con la selección de valores específicos de TR y TE se produce un potenciado o promediado de los mecanismos de contraste (*potenciado en T1, potenciado en T2, potenciado en Densidad de Protones -PD-*).

Tomemos por ejemplo el potenciado en T1 (que además será el utilizado en los estudios que se utilizarán en el presente proyecto). Dado que TR controla cuánto llega a recuperarse el NMV tras un pulso RF, se utiliza un tiempo TR tal que no permita la completa recuperación del NMV con respecto a B_0 en ningún tejido (ni agua ni grasas), como puede verse en la Figura 3.5.

Hasta el momento, no se describe cómo discriminar de qué punto del volumen del paciente provienen las señales, por lo que no se puede formar la imagen. Para la localización espacial de la señal de RM se utiliza una codificación mediante **gradientes lineales de campo** según cada eje. Al interaccionar los gradientes con el campo magnético principal, se altera de forma lineal a lo largo de un eje su intensidad. Con ello, se logra que la frecuencia de Larmor varíe linealmente a lo largo del eje definido y por tanto, podremos controlar en qué sección o *rodaja* se obtienen los datos (y por tanto, se logra la localización espacial). Con todos los principios descritos hasta el momento se puede proceder a la codificación de la imagen y la composición de los cortes (secciones) tomográficos.

Todo lo explicado hasta ahora se refleja de forma gráfica someramente en las figuras 3.6 y 3.7, tomadas de ¹⁷.

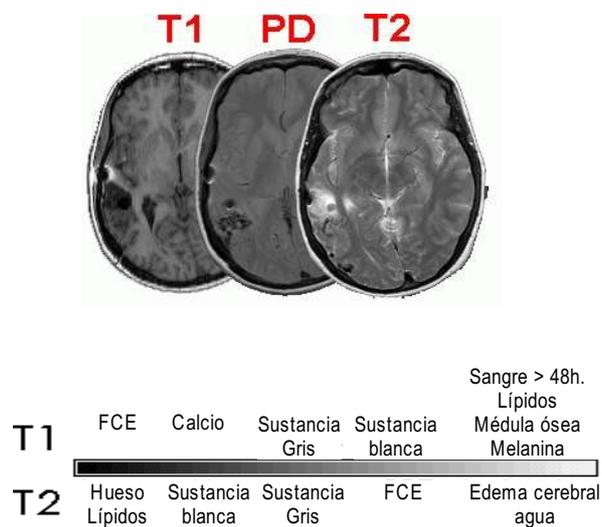


Figura 3.6: Cortes potenciados T1, densidad de protones (PD) y T2 del mismo paciente. El estudio T2 ("patológico") es útil para la localización de lesiones. El estudio T1 ("anatómico") suele tener la mejor resolución y es útil para la localización de las estructuras anatómicas. El estudio PD refleja la concentración de hidrógeno en todos los tejidos. Nota: los artefactos son fruto de un aneurisma (un agujero negro con halo blanco). Disponible en línea: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/modal.jpg>

Figura 3.7: Niveles de intensidad relativa en RM de diferentes tejidos con potenciación de T1 y T2.

FCE: Fluido Cerebro-Espinal

Disponible en línea: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/inten.gif>

3.3. Tomografía por Emisión de Fotón Único

3.3.1 Introducción de la Medicina Nuclear

Conforman esta modalidad aquellas imágenes obtenidas mediante la administración de sustancias radiactivas que son incorporadas en las rutas metabólicas del organismo. Esto se consigue marcando con algún átomo radiactivo determinadas moléculas cuyo comportamiento biológico pretendemos seguir, de modo que su ubicación se determina localizando la radiación emitida. Estas sustancias se denominan *radiofármacos* o *trazadores* ¹⁸.

En 1948, George Moore, M.D., cirujano residente en la Universidad de Minnesota, inyectó ³²P-diiodofluoriscéina por vía intravenosa a un paciente. Ésta fue consumida por varios tumores en el cerebro y utilizó contadores Geiger para realizar una localización relativamente

grosera de dichos tumores. Posteriormente han sido numerosos los radioisótopos utilizados para obtener información clínica y la práctica de George Moore puede considerarse una de las primeras aplicaciones de medicina nuclear ¹⁹.

Se denomina radioisótopo (o isótopo radiactivo) a cualquier átomo inestable que sufre desintegración nuclear emitiendo energía en forma de diferentes tipos de radiación ¹⁸. Las diferentes modalidades de medicina nuclear se diferenciarán normalmente en el tipo de radiación emitida por el radioisótopo. Principalmente se utilizan dos tipos de radioisótopos, emisores de radiación gamma y emisores de positrones.

El contraste en esta modalidad viene dado por la concentración en los diferentes órganos y sistemas del trazador (que será elegido según su propiedad para marcar gran variedad de moléculas capaces de reflejar una función o estructura del organismo), obteniendo como imagen un mapa de la distribución de dicho isótopo. Como ejemplo de la selección del trazador, el yodo radiactivo genera estudios muy específicos de las glándulas tiroideas y paratiroides ⁶.

Generalmente, la resolución de las imágenes es muy baja y con gran cantidad de ruido. Esto se debe a la imposibilidad de utilizar altas dosis de radiación (por sus consecuencias sobre el paciente).

Inicialmente, las imágenes obtenidas eran planas, de forma similar a los rayos X. Posteriormente se ha aplicado la instrumentación necesaria para obtener suficientes proyecciones tomográficas para la reconstrucción. Dichas imágenes tomográficas resultantes de un estudio SPECT o PET se forman típicamente utilizando entre 10 y 30 secciones planas, de típicamente entre 5 y 10 mm de grosor y contienen *píxels* del mismo tamaño (desde 5x5mm hasta 10x10mm) ⁶.

Las imágenes en medicina nuclear aportan fundamentalmente una información funcional del organismo, siendo muy reducido su uso para obtener algún tipo de información anatómica.

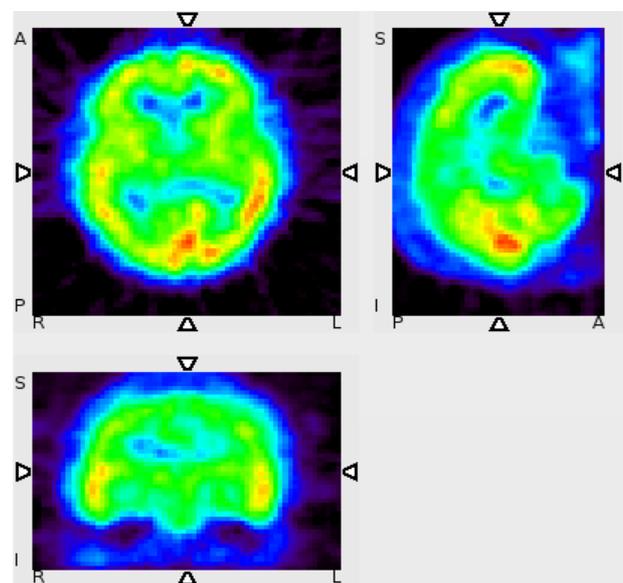


Figura 3.8: Representación de un estudio SPECT (caso 094) con el software de visualización Amide

3.3.2 SPECT: Tomografía por emisión de fotón único

Los radioisótopos emisores de radiación gamma, también denominados emisores de fotón único -*Single Photon Emission Tomography, SPECT*-, se caracterizan por la desintegración nuclear liberando fotones de alta energía (radiación gamma).

En la detección de dicha radiación, el dispositivo más comúnmente empleado es la *gammacámara*. Haciendo rotar a ésta alrededor del paciente y obteniendo mediante dicho procedimiento los suficientes cortes tomográficos (típicamente cada 3-6 grados), mediante el proceso digital puede llegar a obtenerse la imagen SPECT como tal de la región investigada. El tiempo necesario para cada adquisición es variable (típicamente 15-20 segundos), por lo que en total un estudio dura aproximadamente 15-30 minutos. Existen gammacámaras "*multi-headed*" que aceleran la obtención.

Las dos principales aplicaciones de SPECT son la Imagen de Perfusión de Miocardio (MPI) y las imágenes funcionales del cerebro.

| Estudio | Radioisótopo | Energía emitida (keV) | Vida media | Radiofármaco | Rotación (grados) | Proyecciones | Resolución | Tiempo por proyección (s) |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------|------------|--|-------------------|--------------|------------|---------------------------|
| Hueso | ^{99m} Tc | 140 | 6 hr. | Fosfatos Bifosfatos | 360 | 120 | 128x128 | - |
| MPI | ^{99m} Tc | 140 | 6 h. | Tetrofosmin; sestamibi | 180 | 60 | 128x128 | 30 |
| Cerebro | ^{99m} Tc | 140 | 6 h. | HMPAO; ECD | 360 | 64 | 128x128 | 30 |
| Tumor | ¹²³ I | 159 | 13 h. | MIBG | 360 | 60 | 64x64 | 30 |
| Glóbulos Blancos | ¹¹¹ I ^{99m} Tc | 171 245 | 67 h. | Leucocitos marcados <i>in vitro</i> | 360 | 60 | 64x64 | 30 |

Tabla 3: **Protocolos de estudios SPECT típicos:** Se muestran las combinaciones de radioisótopos y radiofármacos perfundidos para la obtención de imágenes [Wikipedia-SPECT, 2008 – disponible en línea en <http://en.wikipedia.org/wiki/SPECT>]

En esta segunda aplicación para la obtención de imágenes cerebrales de carácter funcional, que es la más relevante para el presente proyecto, los principales trazadores como son ^{99m}Tc (Tecnecio) y ¹²³I (Yodo). Uno de los usos más extendidos es utilizar el radiofármaco ^{99m}Tc-HMPAO (Tecnecio-99m Hexametilpropilamina, ver Figura 3.8) cuya emisión es proporcional al flujo sanguíneo en el cerebro (parámetro íntimamente ligado al nivel de actividad metabólica local y al consumo de energía) y que es útil en el diagnóstico y diferenciación de patologías relacionadas con la demencia, la enfermedad de Alzheimer, etc. Un ejemplo de imagen utilizando el isótopo ¹²³I y como ligando FP-CIT lo tenemos en la Figura 2.4.

3.3.3 Tomógrafo SPECT. Adquisición de la imagen

Un escáner SPECT utiliza la mencionada *gammacámara* o *cámara Anger*, para la detección de fotones γ emitidos por un cuerpo en una determinada dirección, obteniendo imágenes en dos dimensiones. La gammacámara está montada sobre un dispositivo que la hace girar alrededor del paciente (obteniéndose así los diferentes cortes tomográficos). La adquisición de un número suficiente de proyecciones por rotaciones sucesivas y el procesamiento de los cortes obtenidos con algoritmos de reconstrucción adecuados permiten la obtención de la imagen de distribución de actividad espacial del trazador radiactivo inyectado²⁰.

El sistema detector está formado por un **crystal de centelleo** acoplado a una serie de **fotomultiplicadores**. El cristal es una lámina de aproximadamente 1 cm. de espesor y de sección circular o rectangular. Normalmente se fabrican de *NaI* con impurezas de *Tl* y están unidos con una guía de luz a los fotomultiplicadores. Éstos se colocan en simetría hexagonal y cubren toda la superficie.

Los cristales de centelleo emiten, en forma de luz, la energía depositada por los fotones γ y en su interacción con el cristal. Esta interacción se debe al efecto fotoeléctrico y al efecto Compton. Los fotones luminosos son conducidos por la guía hasta los fotomultiplicadores, que transforman la luz en corriente eléctrica aplicando una fuerte ganancia muy estable e igual entre todos ellos. La amplitud de la señal en la salida es mayor para los fotomultiplicadores más cercanos al punto de interacción fotón-cristal.

Explicado el principio fundamental de transducción, es necesario un elemento que mantenga la correspondencia unívoca entre el punto de emisión y el punto de detección del fotón. Para ello se coloca delante del detector un elemento denominado **colimador**. Éste permite el paso de los fotones que inciden en una dirección determinada. Idealmente, ésta dirección es la definida por los agujeros del colimador. Consiste en una lámina de plomo de unos 4 ó 5 cm de espesor sobre la que se hacen agujeros dispuestos en una dirección determinada. El espacio entre los agujeros (que terminan conformando una rejilla) se

denomina *septo*. Idealmente, éste absorbe toda la radiación que no incide en la dirección de los agujeros del colimador. Según la geometría y número de agujeros de la rejilla, tendremos cierta variedad de colimadores adecuados para operar sobre el diseño del enfoque, el campo de visión (FOV), el tamaño del detector, etc.

Generalmente, el colimador más utilizado en estudios SPECT es el de agujeros paralelos, aunque los colimadores *fan-beam* están diseñados para los estudios de cerebro. Éstos son colimadores de múltiples agujeros convergentes y focalizados a una línea. Mediante los colimadores *fan-beam* se aumenta el número de fotones detectados y se amplía la superficie de detección.

4. Registro de Imágenes Médicas

4.1. Evolución del análisis de imagen

Basándose en la revisión de Duncan et. al. ²¹ puede realizarse un repaso histórico evolutivo sobre el análisis de imagen biomédica a fin de comprender el amplio abanico de áreas y técnicas que este dominio cubre. Hasta la fecha, las principales técnicas utilizadas para este proceso (cuyo objeto se ha revisado en el apartado 2.1) pueden resumirse en las siguientes:

- segmentación de la imagen,
- registro o correspondencia de imágenes
- seguimiento de movimiento y detección de cambios en series temporales de imágenes
- medida y cuantificación de parámetros anatómicos y fisiológicos a partir de las imágenes

Desde los inicios del análisis de imagen biomédica no ha cambiado prácticamente la definición y técnicas necesarias, pero sí su metodología. Desde el comienzo de la aplicación de las tecnologías de la información a la imagen médica hasta nuestros días, pueden diferenciarse las siguientes etapas:

1. *Antes de 1980-1984, el periodo del análisis 2D.*

Caracterizado por el reconocimiento de patrones y la resolución de los problemas derivados de la reconstrucción de la imagen. Una de las principales aplicaciones fue la Sustracción Digital de Angiografía (DSA) en 2D.

2. *1985-1991, aplicación de estrategias basadas en conocimiento y aparición de la Resonancia Magnética.*

En esta época comienzan a aparecer las primeras aplicaciones de diagnóstico asistido por ordenador (CAD, *Computer Aided Diagnosis*), se desarrollan los algoritmos de segmentación mediante detección de contornos (con la aplicación al final de la década de los primeros modelos deformables) y crecimiento de regiones basado en intensidad (investigando el uso de árboles de decisiones y estrategias estadísticas). Por ejemplo, comienzan a desarrollarse los primeros sistemas de segmentación de materia gris y blanca en Resonancia Magnética, pero los resultados en 3D no eran todavía suficientemente adecuados debido a que la imagen de Resonancia generaba cortes demasiado gruesos (7-10mm).

Es en este periodo también cuando comienza a plantearse el problema del registro de imagen, para poder así integrar la información de diferentes tipologías de imágenes. Inicialmente, el proceso comenzaba con la determinación manual de los contornos del cerebro en CT, RM, SPECT o PET, para posteriormente aplicar algoritmos simples automáticos o semi-automáticos. El gran problema que se comenzó a afrontar era la multimodalidad, que invalidaba en gran parte los métodos de registro basados en intensidad desarrollados hasta el momento

3. *1992-1998, el reto del análisis de imágenes completamente 3D y la nueva posibilidad de aplicación de soluciones enfocadas a modelos matemáticos.*

Se produce a principios de los 90 la explosión de información disponible para el estudio, principalmente RM de alta calidad (con un mejor contraste de tejidos blandos y mayor resolución espacial). Otras modalidades también mejoraron considerablemente y comenzaron a realizarse CT helicoidal, ultrasonidos 3D, y SPECT y PET 3D. Con estos mayores niveles de sofisticación de las imágenes se pudieron abordar problemas más complejos, una mejor visualización y un análisis más certero.

4. 1999-actualmente, *aplicación de los grandes avances en imagen médica y en las tecnologías de la información*

Comienzan a desarrollarse numerosas aplicaciones con fuerte implantación en el uso clínico.

4.2. Registro de imagen

4.2.1 Definición

El registro de imagen es el proceso de correspondencia o alineamiento de dos o más conjuntos de información organizada en forma reticular de modo que las características comunes entre ellas queden correctamente relacionadas ²². Desarrollando el concepto, podemos llegar intuitivamente a una definición más práctica:

- Dichos conjuntos de información serán habitualmente imágenes de alguna modalidad, pero también serán con frecuencia modelos y/o atlas (sintetizados matemáticamente).
- El proceso de alineamiento consistirá en la búsqueda en un espacio de parámetros de una transformación geométrica sobre los datos de una de las imágenes (que se denomina *imagen de test* o *imagen móvil*) para lograr la coincidencia de sus características con una *imagen de referencia* (también llamada *imagen objetivo* e *imagen fija*).
- Éste grado de coincidencia (o según la definición dada al inicio, la correcta relación de las características comunes) debe cuantificarse de forma que pueda ser manejada matemáticamente. Por ello, el grado de coincidencia se estimará mediante una función de coste o métrica y cuya definición determinará las características y adecuación del método de registro (se profundizará en este asunto en la clasificación de los métodos de registro, aludiendo a la naturaleza de la base de registro).

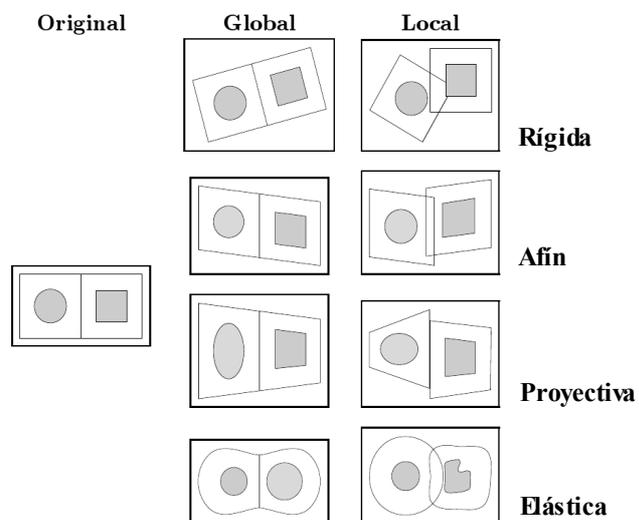
El abanico de aplicaciones del registro de imagen es muy amplio, desde sistemas de predicción meteorológica o sistemas de información geográfica hasta aplicaciones de localización de objetivo o controles automáticos de calidad ²³. En esta variedad tiene una importante relevancia la aplicación de imágenes médicas.

4.2.2 Clasificación de las técnicas de registro

Para abarcar en una idea general las posibles combinaciones de características que cubre el registro de imagen, seguiremos la clasificación propuesta por Maintz y Viergever en ²⁴, basada a su vez en los criterios propuestos por Van den Elsen, Pol y Viergever en 1993. Dicha clasificación se realiza en nueve criterios, que se explican a continuación:

- a) **Dimensionalidad:** Según las dimensiones de ambas imágenes (y sus combinaciones) tendremos un primer criterio amplio de clasificación. En este aspecto, el tiempo es considerado como una dimensión junto a las dimensiones espaciales. Por tanto, se podrán encontrar registros de todas las combinaciones entre imágenes 2D, imágenes 3D y series temporales de imágenes. Un ejemplo típico del interés de la dimensionalidad es el registro de dos imágenes 3D o 2D de la misma modalidad y paciente, pero realizadas en momentos diferentes para poder detectar precisamente los cambios entre ellas y que ofrecen una información de seguimiento de una enfermedad o tratamiento al médico.
- b) **Naturaleza de las bases del registro:** este criterio se refiere a la obtención de referencias para realizar el registro.
 - 1. *Naturaleza extrínseca:* cuando el registro se guía mediante objetos artificiales unidos al paciente y diseñados para ser visibles definitivamente y adecuadamente localizables en todas las modalidades involucradas. En esta clase se encontrarán el uso de marcos estereotácticos, marcadores y otros dispositivos, que tendrán más o menos invasividad sobre el paciente.
 - 2. *Naturaleza intrínseca:* cuando el registro se basa únicamente en el contenido de la información de la imagen. Dentro de esta clase podremos encontrar aquellos métodos que se basan en la localización de un conjunto limitado de puntos característicos (métodos *basados en landmarks*), el alineamiento de estructuras binarias segmentadas (métodos *basados en segmentación*, utilizan principalmente superficies) o bien directamente utilizando medidas calculadas a partir de los niveles de gris de la imagen (métodos basados en las *propiedades de los vóxeles*)
 - 3. *Registro no basado en imagen:* es posible incluso con imágenes multimodales, cuando el instrumental de adquisición se encuentra de alguna forma calibrado uno respecto a otro.
- c) **Naturaleza y dominio de la transformación:** caracterizan la transformación (ver Figura 4.1).
 - 1. *Naturaleza de la transformación:* la transformación de las coordenadas será *rígida* cuando sólo se realizan translaciones y rotaciones. Si la transformación además varía los ángulos pero mantiene las líneas paralelas como tales, entonces será *afín*. Si permite una perspectiva, de manera que las líneas pueden dejar de ser paralelas pero continúan conservándose rectas, será *proyectiva*. Finalmente, tendremos

Figura 4.1: Ejemplos de transformaciones 2D según su naturaleza



transformaciones que puedan establecer la correspondencia de líneas con curvas y serán denominadas *elásticas o curvadas*.

2. *Dominio de la transformación*: la transformación será *global* si se aplica homogéneamente a toda la imagen y *local* si la definición de la transformación puede variar en función del espacio de la región de la imagen a la que se aplica.
- d) **Interacción**: consideran la intervención del usuario.
1. *Interactivos*: el usuario realiza el alineamiento de forma manual. Pueden tener una inicialización o no.
 2. *Semi-automáticos*: incluyen algunas intervenciones puntuales del usuario, pudiendo ser: inicialización por el usuario, corrección y validación del usuario o las dos anteriores.
 3. *Automáticos*: el usuario únicamente identifica las imágenes a procesar por el algoritmo de registro.
- e) **Procedimiento de optimización**: los parámetros que guían el buen proceso del registro podrán ser *calculados directamente* mediante alguna función definida sobre la información de la imagen o bien pueden ser *buscados* para encontrarse algún valor óptimo de una función definida en el espacio de parámetros.
- f) **Modalidades involucradas**: tendremos cuatro clases según las modalidades. En las aplicaciones *monomodales*, las imágenes a registrar pertenecen a la misma modalidad; en oposición a las aplicaciones *multimodales* en las que las imágenes provienen de diferentes tipos de sensores. También se realizarán registros de *modalidad a modelo* y *paciente a modalidad* en las que tenemos una imagen de determinada modalidad y la otra puede ser un modelo matemático (*template*) o el propio paciente.
- g) **Sujeto**: cuando todas las imágenes provienen del mismo paciente, entonces el registro será *intrasujeto*. Si se registran imágenes de pacientes diferentes (o un paciente y un modelo) se conoce como *intersujeto*. Finalmente, si una de las imágenes se construye mediante una base de datos que proviene de muchos sujetos, se denomina *registro con un atlas*.
- h) **Objeto**: lo conforman los órganos o estructuras de interés en las imágenes. En la aplicación médica, los principales objetos son: cabeza, tórax, abdomen, pelvis y perineo, extremidades y columna vertebral.

4.3. Técnica del registro de imagen

El proceso de registro, especialmente cuanto más automático pretende ser, es específico de cada aplicación y deberá ajustarse particularmente para ella. Esto se debe a la gran diversidad de aplicaciones, imágenes (dimensionalidad, características, artefactos, etc.), requerimientos de corrección, de tiempo, etc.

Sin embargo, en la mayoría de los casos podrá descomponerse en una serie de componentes que interaccionan de forma similar en todo algoritmo de registro y también suelen seguir la siguiente secuencia de etapas ²³:

- **Detección de características:** los elementos distintivos y salientes (bordes de regiones cerradas, ejes, contornos, intersecciones, esquinas, etc.) pueden ser localizados manual o, mejor, automáticamente, en ambas imágenes. Con ello, pasarán a denominarse *puntos de control*. Como veremos, la característica puede definirse también de forma genérica sobre la intensidad de la imagen (p. ej. calculando los centros de masas de ambas imágenes).
- **Correspondencia de características:** se toman los puntos de control o la característica del apartado anterior y se hace una correspondencia previa entre las imágenes.
- **Estimación del modelo de transformación:** se definen los grados de libertad para la transformación (a mayor grado de libertad, mayor -y menos isotrópica- es la deformación) y a través de esta función se estiman los parámetros que perfeccionan la correspondencia anterior averiguada.
- **Aplicación de la transformación y remuestreo:** la imagen de test se transforma con la función obtenida en el paso anterior y se calculan los valores adecuados de la imagen móvil para aquellas muestras que no *caen* en una posición entera sobre la imagen fija al ser transformadas.

Íntimamente relacionadas con estas etapas, podemos distinguir los siguientes componentes típicos de cualquier proceso de registro ²⁵:

- **Transformación:** la operación que aplicada sobre los *vóxeles* de la imagen móvil los transformará en su localización con respecto a las coordenadas de la imagen fija.
- **Métrica:** la función que se define para obtener la medida de bondad con la que la imagen móvil se corresponde con la imagen fija tras una transformación.
- **Interpolador:** al aplicar la transformación a los *vóxeles* de la imagen móvil, su localización en la imagen fija puede no ser permitida (como se especificaba en la etapa de remuestreo, puede caer en una coordenada no entera), por lo que debe utilizarse una función que calcule de forma razonable el valor en la posición correcta.
- **Optimizador:** es el método de búsqueda que permite obtener los parámetros más adecuados que definen la transformación correcta.

Por tanto, cualquiera de las clases de registro que se repasaron en la clasificación del apartado 4.2.2 estará definida por una selección concreta de las posibilidades de combinación entre las implementaciones los componentes que se han descrito y su relación entre ellos. En

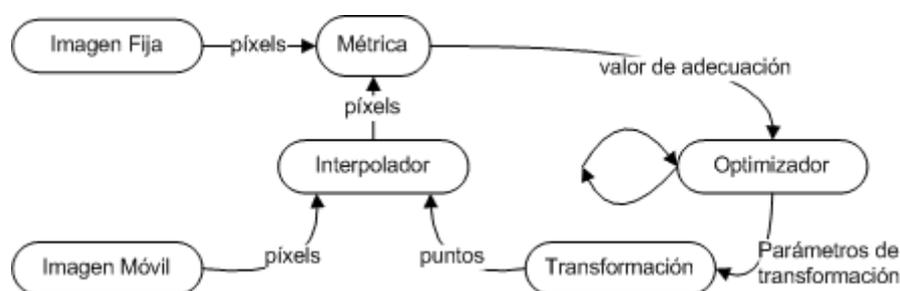


Figura 4.2: Componentes básicos de un esquema de registro entre imágenes.

A través del interpolador se aplica la transformación en la imagen móvil y se compara con la fija mediante la métrica. Con su resultado se alimenta al optimizador, que intenta unos nuevos parámetros que mejoren la transformación.

Nuevamente, se inicia el proceso y se opera iterativamente, hasta que el valor obtenido por la métrica ("fitness value") cumple un criterio de parada, considerando finalizado el registro.

este sentido, la Figura 4.2, obtenida de ⁶, representa cómo se relacionan habitualmente los componentes.

4.3.1 Transformación

El objetivo principal de todo proceso de registro de imágenes es la obtención de la ley de correspondencia entre el sistema de coordenadas de una imagen y el sistema de la otra. Esta ley de correspondencia se denomina *transformación*.

Una transformación $T(\mathbf{p})$ se define típicamente con un conjunto de parámetros, \mathbf{p} . Un punto \mathbf{x} del sistema de coordenadas de la imagen fija (S_f) se corresponderá con el punto \mathbf{x}' en el sistema de coordenadas de la imagen móvil (S_m) mediante la expresión $\mathbf{x}' = T(\mathbf{x}|\mathbf{p})$, quedando transformado el espacio mediante la función:

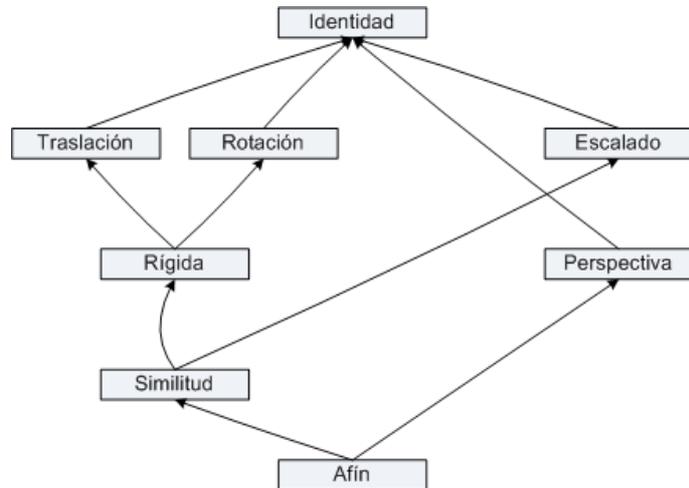
$$T: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m \text{ tal que } T(S_f) = S_m, \tag{1}$$

donde n y m son, respectivamente, las dimensiones de los espacios de las imágenes fija y móvil ⁶.

El número de parámetros p necesarios para describir la transformación suelen ser denominados como **grados de libertad**. Estos grados dependen de la dimensionalidad de las imágenes y las condiciones impuestas a la transformación. La transformación más simple corresponde al movimiento de un cuerpo rígido. En un registro 2D-2D, habrá en este caso tres grados de libertad: dos traslaciones y una rotación. En un registro no-rígido, se requieren muchos más grados de libertad ²².

Figura 4.3: Visión taxonómica de las transformaciones según su naturaleza. Todas las transformaciones contienen la transformación **identidad**. Una transformación **rígida**, como se ha comentado, es la composición de una **traslación** y una **rotación**. Si componemos una transformación rígida con un **escalado** entonces tendremos una transformación **similitud** y finalmente si añadimos **perspectiva**, completaremos una transformación **afín**.

Nota: Las transformaciones elásticas no se encuentran representadas en esta figura por simplicidad.



Según los grados de libertad disponibles, tendremos los tipos de registro descritos en el apartado 4.2.2 párrafo c) y representados en la Figura 4.1. En la figura Figura 4.3 se representa una de las características que definen las diferentes transformaciones y es que tienen una jerarquía según la cual unas incluyen a las otras y matemáticamente podrán denotarse como composición de una transformación más simple y una más compleja. Basado en ⁶, puede realizarse una aproximación a las transformaciones básicas, dejando las transformaciones elásticas para más adelante.

- **Identidad:** es la que hace corresponder todo punto consigo mismo. No tiene parámetros, a nivel teórico define la transformación más simple posible y a nivel práctico se utiliza únicamente para validación y pruebas software. La mayoría de transformaciones se comportan como identidad seleccionando un conjunto específico de

parámetros. Uno de las características que define una transformación se denomina *conjunto fijo* y que contiene los puntos que se mantienen sin cambios tras la transformación. En este caso éste conjunto fijo lo forma todo el espacio.

- **Traslación:** se representa por un vector \mathbf{V} que indica el desplazamiento aplicado a todos los puntos. La traslación tiene N parámetros, siendo N las dimensiones de la imagen de mayor dimensionalidad. Estos parámetros coinciden con las coordenadas del vector \mathbf{V} . El conjunto fijo en este caso es vacío.
- **Rotación:** la rotación admite tantos parámetros como planos ortogonales contenga la imagen (es decir, una rotación en 2D y tres rotaciones en 3D). Existen diversas representaciones de la rotación, siendo la más común mediante los *ángulos de Euler*. Otra posibilidad es la representación mediante *versores* que son *quaternions* sin escalado, y que se introducirán más adelante.
- **Transformación Rígida:** es la combinación de las dos anteriores. Para un registro de dos imágenes 2D, matemáticamente tenemos: $T(x|p) = T(x, y | t_x, t_y, \Theta)$.

$$x' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos(\Theta) & -\sin(\Theta) \\ \sin(\Theta) & \cos(\Theta) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_x \\ t_y \end{pmatrix} \quad (2)$$

- **Escalado:** es la primera transformación en la que la complejidad tiene efectos no lineales sobre las coordenadas de los puntos transformados. Se representa mediante un parámetro por dimensión. El escalado más simple es *isotrópico*, en el que un único factor de escalado es aplicado a todos los parámetros. En el caso *anisotrópico*, cada parámetro tiene su factor. En combinación con una transformación rígida (*transformación de similitud*), por tanto, tendrá 5 parámetros en el caso 2D y 9 en el caso 3D. En la fórmula (3) describe el escalado anisotrópico N-dimensional.

$$x' = \begin{pmatrix} x'_1 \\ x'_2 \\ \dots \\ x'_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_1 & \cdot & \dots & 0 \\ 0 & D_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & \cdot & \dots & D_N \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \dots \\ x_N \end{pmatrix} \quad (3)$$

- **Perspectiva:** en este caso y como se ha comentado, las líneas paralelas dejan de serlo y tendremos, en consecuencia 3 grados más de libertad para describirla. En el caso de combinarse con la transformación similitud, obtendremos la *transformación afín*, con 12 grados de libertad.
- **Transformaciones elásticas:** son transformaciones no lineales, que serán discutidas más adelante.
- **Origen de la imagen:** sin ser un parámetro que define la transformación, el origen de la imagen es de vital importancia debido a que la aplicación de las transformaciones se realizará con respecto a éste. El ejemplo más evidente es el caso de la rotación, puesto que no es lo mismo rotar la imagen teniendo el centro de rotación en un vértice el plano o cubo que si se encuentra en el centro geométrico del plano o cubo. Además, las transformaciones podrán variar el centro de rotación en la búsqueda de los parámetros que mejor realizan el registro, por lo que, a efectos de cálculo, se considerará como 3 parámetros más añadidos.

4.3.2 Base del registro. Métrica

La base del registro será la metodología aplicada para averiguar los parámetros adecuados de una transformación concreta para lograr el registro. Como se introdujo en 4.2.2-b), la metodología podrá consistir en un cálculo directo y unívoco sobre las

características detectadas o bien deberá realizarse una búsqueda en el rango de posibilidades que ofrezca una función representativa de la *distancia* o *grado de diferencia de las imágenes* (**métrica**). Utilizando ^{23 y 22}, a continuación se repasan estas metodologías.

Métodos basados en correspondencia de características

Se aplican cuando la información estructural local es más significativa que la información portada por la intensidad de la imagen. Permiten registrar imágenes de muy diferente naturaleza y manejar distorsiones complejas entre imágenes. Por contra, las características podrán ser difíciles de detectar y/o inestables en el tiempo.

Puntos de control

Uno de los mecanismos más evidentes de registro es la utilización de puntos de control (en inglés, *fiducial markers*) en las dos imágenes. Para estructuras rígidas, será suficiente con establecer la transformación entre dos volúmenes 3D que cuenten con puntos de control no alineados. Normalmente se utilizan más de tres (cuantos más, menor será el error del registro). Los algoritmos calculan directamente el registro, normalmente comenzando por el cálculo del centroide del conjunto de puntos y alineando ambos centroides.

Superficies

Identificando superficies en ambas imágenes puede llegarse a la transformación que las relaciona, haciendo coincidir las superficies. En este caso, será preciso definir una medida de la distancia entre las superficies. El registro se consigue cuando esta distancia (**métrica**) es mínima. A continuación se citan algunos de los algoritmos más comunes:

- **Cabeza y sombrero** (*head and hat*): consiste en dibujar los contornos de la superficie de una de las modalidades en una serie de cortes. Esto se denomina *cabeza*. Entonces se identifica un conjunto de puntos que corresponden a la misma superficie (el *sombrero*). Tras ello, comienza a probarse la coincidencia de los puntos del *sombrero* sobre el contorno de la *cabeza*. Este proceso repetitivo y progresivamente refinado se denomina **iterativo** y es utilizado ampliamente en el registro de imagen.
- **Transformaciones de distancia**: en general, los registros basados en correspondencia de superficies se optimizaron calculando con antelación la distancia desde cualquier punto del espacio a las superficies que deben registrarse.
- **Punto más cercano iterativo** (**Iterative Closest Point, ICP**): aunque originalmente diseñado con otros propósitos, este algoritmo se ha utilizado ampliamente en la correspondencia de superficies. En su aproximación más básica, una superficie se representa mediante un conjunto de puntos y la otra mediante una superficie compuesta por pequeños planos triangulares. El algoritmo busca el punto más cercano a la sección triangular.

Momento y Ejes Principales

Es una metodología que proponen por primera vez Alpert et.al. ²⁶. Los momentos caracterizan mecánicamente los cuerpos rígidos gracias a la distribución espacial de la masa. Los ejes principales son aquellos ejes ortogonales en los que los momentos de inercia son mínimos. Dos objetos idénticos excepto en traslación y rotación pueden ser registrados exactamente haciendo coincidir sus Ejes principales. Cuando los objetos son similares, entonces el registro será aproximado. Este método será interesante (y ampliamente utilizado) como inicialización (dado que puede obtenerse rápidamente una transformación rígida aproximada) de algoritmos de registro más complejos. Son métodos extremadamente

sensibles a la ausencia y exceso de datos (p. ej. un cerebro con una fuerte resección no podrá alinearse por esta metodología con un cerebro completo, o bien una imagen cerebral de Medicina Nuclear coincidirá razonablemente con una imagen de RM si a esta última se le elimina la información del cráneo, garganta, etc.).

Métodos basados en correspondencia de intensidad

Son métodos aplicados preferentemente cuando las imágenes no tienen detalles distintivos y no contienen más información que la meramente descrita por formas locales y estructuras en la intensidad. Las limitaciones consisten en que imágenes fija y móvil deben tener funciones de intensidad similares en algún sentido (como mínimo, estadísticamente dependientes).

Métodos de diferencia de intensidad y métodos por correlación

Son los métodos que primero se desarrollaron y se caracterizan por operar con la intensidad de los *vóxeles*, comparándola uno a uno entre ambas imágenes.

Los métodos que se propusieron inicialmente de esta familia se basan en la **suma de diferencias y la suma de diferencias cuadradas**. La fórmula 4, describe la definición de la suma de diferencias cuadradas, donde **F** es la función de intensidad de la imagen fija, **M** la función de intensidad de la imagen móvil, **T** es la transformación, x_i es el *i*-ésimo *píxel* de la región de la imagen fija para computar la métrica y **N** es el número total de píxeles en la región.

$$S(p|F, M, T) = \frac{1}{N} \sum_i^N [F(x_i) - M(T(x_i, p))]^2 \quad (4)$$

Más adelante, surgirán los métodos basados en la definición de **correlación cruzada** (fórmula 5) y sus variaciones. Cuando las imágenes son idénticas, el resultado de la CC es uno, mientras que las imágenes desalineadas tendrán una métrica menor que uno.

$$S(p|F, M, T) = \frac{\sum_i^N F(x_i) \cdot M(T(x_i))}{\sqrt{\sum_i^N F^2(x_i) \cdot \sum_i^N M^2(T(x_i))}} \quad (5)$$

A partir de los métodos de diferencias de intensidad y la correlación cruzada, se han desarrollado multitud de algoritmos para lograr la aplicación de estas métricas sobre imágenes multimodales (p. ej. la aplicación AIR -*Automated Image Registration*- que implementaba un algoritmo basado en la diferencia de intensidades para el registro multimodal).

En general, estos métodos son sensibles a los cambios de intensidad introducidos por el ruido, la iluminación cambiante, diferencia de sensores, etc.²³. Las dos mayores desventajas son:

- suelen ser métricas demasiado planas, con poca diferencia en el resultado entre el máximo (que debe representar el registro correcto) y el desalineamiento; y
- suelen tener un alto coste computacional.

La primera desventaja suele abordarse utilizando un mayor preproceso que agudice el máximo respecto al resto de resultados.

Como ventaja, se encuentra su simpleza de implementación hardware, haciendo de esta familia una muy útil para aplicaciones en tiempo real.

Métodos de Fourier y wavelet

Cuando se requiere mayor velocidad de cálculo o bien las imágenes contienen ruido dependiente de la frecuencia, entonces estos métodos son preferidos. Explotan el uso de transformadas matemáticas para representar y comparar las imágenes. En su versión más simple, computan el espectro de potencia cruzada de ambas imágenes, buscando la localización del máximo en su inversa.

Son métodos robustos con respecto al ruido dependiente de la correlación o la frecuencia, y frente a variaciones de iluminación en el tiempo²³.

Métodos basados en información mutua

La *información mutua* es un concepto de la teoría de la información que mide cualitativamente cuánta información se gana sobre la contenida en una variable aleatoria conociendo otra variable aleatoria. La aplicación del concepto fue introducido por dos grupos independientemente: Viola y Wells²⁷ y Collignon et. al.²⁸. La ventaja de esta aproximación es su alta adecuación como métrica entre imágenes multimodales.

El origen del concepto surge de la definición de entropía de una variable aleatoria X : $H(X) = -\int p_X(x) \log p_X(x) dx$ donde p_X es la función densidad de probabilidad marginal de la variable aleatoria X . Entonces, puede definirse $H(A, B)$ como la entropía conjunta de las variables aleatorias A y B de la siguiente forma: $H(A, B) = -\int p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b) da db$. En caso de que las variables aleatorias A y B sean independientes, entonces $H(A, B) = H(A) + H(B)$, pero si no son independientes, entonces $H(A, B) < H(A) + H(B)$.

Entonces, puede definirse como *información mutua* la siguiente diferencia:

$$MI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (6)$$

Considerando como variables aleatorias de entrada las distribuciones de intensidad de las imágenes fija $F(\mathbf{x})$ y móvil $M(\mathbf{T}(\mathbf{x}))$, tendremos definida básicamente la métrica del registro.

Por tanto, la información mutua puede considerarse cualitativamente como una medida de bondad sobre cómo una imagen puede explicar la otra (hecho que se maximiza cuando están alineadas de forma óptima).

Tras las primeras aplicaciones del concepto, los algoritmos apenas han variado respecto de esta definición general. Sin embargo, es interesante revisar algunas mejoras que han sido definidas con posterioridad, principalmente gracias a la normalización. Se han descrito tres esquemas diferentes para implementar la *información mutua normalizada*: la de Maes et. al.²⁹ y dos de Studholme³⁰.

Implementaciones disponibles

Como se detalla más adelante, en el proyecto se ha utilizado la librería de herramientas *Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK, anexo 8.1)*, por lo que, a continuación, se describen las implementaciones disponibles:

- `itk::MattesMutualInformationImageToImageMetric`, es una implementación basada en la realizada por Mattes et.al.³¹. Los parámetros que la determinan son, principalmente:

- *Número de bins* para la construcción de histogramas: un *bin* (banda) es el intervalo de discretización de intensidades. Por tanto, a menor número de bins, mayor integración de niveles de intensidad próximos entre sí. Para fijar dicho número, se utiliza el miembro de clase `SetNumberOfHistogramBins()`.
- *Número de muestras espaciales*: la propuesta de Mattes para cálculo de métrica basada en información mutua incluye el submuestreo aleatorio de la imagen fija. Típicamente, el número de muestras espaciales debe guardar cierta proporción con el tamaño de la imagen, por lo que suele definirse como un porcentaje de éste. Puede ser sustituido por un submuestreo arbitrario utilizando la opción `UseAllPixelOn()`.
- `itk::MutualInformationImageToImageMetric`: se basa en la implementación de Viola y Wells ²⁷ y se caracteriza por los siguientes parámetros:
 - *Función Kernel*: es la función utilizada para estimar la distribución de densidad de probabilidad por el método de ventanas Parzen. Por defecto se utiliza un kernel Gaussiano.
 - *Número de muestras espaciales*: la información mutua se estima utilizando dos conjuntos de muestras, uno para calcular las distribuciones de densidad de probabilidad singulares y conjuntas y otro para calcular la integral de la entropía. Por defecto se utilizan 50 muestras en cada conjunto. Para variar el parámetro se utiliza el método `SetNumberOfSpatialSamples()`.
 - *Desviación estándar de imágenes fija y móvil*: dependiendo de la desviación estándar del kernel utilizado, variará la calidad de la estimación.
- `itk::MutualInformationHistogramImageToImageMetric` e `itk::NormalizedMutualInformationHistogramImageToImageMetric`: se implementan según la definición de Información Mutua ^{28, 30} y la definición de Información Mutua Normalizada descrita por Hajnal en ²², respectivamente.
 - *Tamaño del histograma*: es el número de bins que debe utilizarse para cada histograma.

En las métricas que no se pueda acceder explícitamente al número de muestras de las imágenes a utilizar, será necesario un submuestreo previo de las imágenes para obtener tiempos de computación de la métrica razonables para cada iteración. Concretamente, esta situación se dará en todas las métricas excepto la basada en la propuesta por Mattes. Por este motivo `itkRigidRegistrationToolkit` dispone de un método para hacer el submuestreo previo.

4.3.3 Optimizador

Exceptuando la mayoría de los métodos basados en características y algunas implementaciones como la del software SPM, los algoritmos de registro requieren una solución iterativa, en la que una estimación de la transformación se refina gradualmente mediante algún algoritmo iterativo de optimización²², siguiendo el esquema descrito en la figura 4.2. En cada iteración se calcula el valor de la métrica de similitud y entonces el algoritmo de optimización debe realizar una nueva estimación (mejor, deseablemente) de la transformación, para volver a calcular la métrica. Finalmente, el algoritmo converge a una solución.

Una dificultad de los algoritmos de optimización es que pueden converger a una solución incorrecta, que comúnmente se denomina **óptimo local**. Suele ocurrir que existan óptimos locales en los espacios de los parámetros de la transformación que pueden *confundir* al optimizador, problema que se acentúa además con el crecimiento del número de parámetros. Los óptimos locales pueden ser muy pequeños, causados por artefactos de

interpolación, o por una buena correspondencia local entre características o intensidades. Las soluciones habituales a este problema consisten en:

- suavizar las imágenes antes del registro, y
- el uso de soluciones denominadas de **multirresolución**, consistentes en realizar varios registros, utilizando inicialmente las imágenes submuestreadas fuertemente e incrementando en los siguientes niveles de resolución el número de muestras hasta realizar un registro con las imágenes completas (se describen con más profundidad en el apartado 4.3.6).

Existen numerosos algoritmos de optimización utilizables, encontrándose una buena revisión en Press et. al. ³². Como se detalla más adelante, en el proyecto se ha utilizado la librería de herramientas *Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK, ver 8.1)*, por lo que, a continuación, se explican los optimizadores más importantes que contiene dicho paquete:

- **Exhaustivo**: recorre una *rejilla* de posibles combinaciones de parámetros y obtiene la métrica para todos ellos. Es útil cuando se desea representar un mapa de la métrica mostrando el comportamiento de ésta respecto a la variación de los diferentes parámetros. Sin embargo, para la obtención del registro no suele ser una buena aproximación salvo para problemas de registro en los que existe una información a priori de las transformaciones plausibles.
- **Descenso de Gradiente**: bajo este grupo se encuentran algoritmos de optimización de primer orden, es decir, siguen el gradiente (primera derivada de la función objetivo) en dirección inversa para localizar el mínimo local de la función. Su mayor inconveniente es que fácilmente puede quedar atrapado en mínimos locales que no sean el mínimo absoluto o que no representen al registro. Sobre ello se profundizará más adelante, al justificar la necesidad del uso de máscaras. La actualización en cada iteración sigue la siguiente descripción matemática:

$$p_{n+1} = p_n + learningRate \cdot \frac{\partial f(p_n)}{\partial p_n} \quad (7)$$

- **Uno más uno evolutivo**: son un subconjunto de los optimizadores *evolutivos*, que se basan en generar un conjunto de soluciones (denominado *población*) por mecanismos inspirados en la evolución biológica (reproducción, mutación, recombinación y selección).
- **Powell**: son algoritmos de búsqueda que tratan de resolver analíticamente el problema de optimización en un entorno cercano a los parámetros de la iteración actual.
- **SPSA**: es un optimizador basado en el método de Aproximación Estocástico de Perturbaciones Simultáneas (*Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation, SPSA*) ³³. Consiste en la generación de un vector de perturbaciones aleatorias con el que se estiman diversos gradientes de la función de coste en el espacio de parámetros. En cada iteración puede modificarse el paso máximo que siguen dichas estimaciones.
- **Otros**: *ITK* contiene más optimizadores bajo la clase *itk::Single-ValuedNonLinearVnlOptimizer*, a saber: *amoeba*, gradiente conjugado, LBFSG (*Limited memory Broyden Fletcher Goldfarb Shannon*) y LBFSG-B (*LBFSG* con límites simples). Estos optimizadores hacen uso de estimaciones de la matriz Hessiana, es decir, la segunda derivada de la función de coste con respecto al espacio de parámetros.

4.3.4 Interpolador

En la realización del proceso de registro, cuando un punto es transformado desde un espacio de imagen al otro, normalmente *caerá* en una posición que no pertenece a la rejilla de puntos discretos que conforman la imagen fija. Por este motivo, mediante un interpolador se obtiene un valor de intensidad para el punto trasladado teniendo en cuenta la información de los puntos vecinos en la rejilla.

En el sistema de registro, la interpolación elegida afectará a la suavidad del espacio de la métrica. Por otra parte, dado que la interpolación se realiza miles de veces en un único ciclo de optimización, seleccionar un esquema interpolador requerirá evaluar el balance de exactitud frente al tiempo de computación.

- **Interpolación "vecino más próximo"**. Simplemente utiliza la intensidad de la posición más próxima en la rejilla. Es equivalente a asumir que la imagen representada es continua a trozos entre las posiciones de la rejilla. El esquema es muy rápido de calcular y simple de implementar, pero produce gran mayoría de artefactos.
- **Interpolación lineal**. Se asume que la imagen es lineal a trozos, es decir, que la intensidad varía linealmente entre las posiciones de la matriz. La imagen interpolada es espacialmente continua pero no diferenciable. La interpolación lineal suele presentar un buen compromiso en cuanto a coste de cálculo y tiempo.
- **Interpolación B-Spline**. La imagen se representa utilizando funciones B-spline. Los coeficientes se calculan utilizando una técnica de filtrado rápido. La intensidad en una posición fuera de la rejilla se calcula multiplicando los coeficientes B-spline con el kernel B-spline desplazado a la posición correcta.

$$M(x) = \sum_i c(x_i) \beta(x - x_j) \quad (8)$$

4.3.5 Inicialización del registro

Se denomina **inicialización** a los procesos previos al propio registro que pretenden un alineamiento rápido inicial (para disminuir el coste computacional absoluto del proceso) y ayudar en la mejora de la obtención del óptimo de la métrica.

En este sentido, los principales procesos de inicialización son los siguientes:

- **Carga de los datos**: consiste en la preparación de las imágenes, asegurando la correcta orientación, coherencia, espacio en memoria (y resolución del cuantificador), etc. Es un proceso de baja complejidad, pero su incorrecto tratamiento derivará en errores durante el registro.
- **Segmentación**: la segmentación de imagen es el proceso por el cual se trata de identificar los objetos significativos que contiene la imagen. Puede existir un proceso previo de segmentación de las imágenes, seleccionando los volúmenes de interés (VOIs) que realmente tienen características comunes para ser registradas ambas imágenes. De esta forma, se podrán evitar algunos mínimos locales e, incluso, posibles mínimos absolutos que no representan el óptimo de alineamiento de ambas imágenes. El resultado de la segmentación se denomina **máscara** y es un objeto binario que indica al algoritmo de registro en qué posiciones se encuentra la información útil y en cuáles no.

Por ejemplo, y como referencia muy interesante de éste proyecto, en Hajnal et. al.³⁴ se presenta cómo puede ser relevante excluir los tejidos flexibles de la cara y el cráneo para tener los resultados más precisos en el cerebro (registro rígido, intra-sujeto, monomodal de series de imágenes de RM).

La segmentación más simple, pero siempre interesante en el registro, es aquel *enmascarado* de las imágenes que trata de separar (en su sentido más sencillo) el fondo del objeto de interés. En muchas ocasiones, esto podrá realizarse con la definición de un simple umbral, pudiendo complicarse en función de la segmentación deseada.

- **Normalización:** consiste en representar las imágenes de forma normalizada, de manera que ambas tengan los valores de intensidad máximo en 1 y mínimo en 0. En algunos algoritmos de métrica, esta normalización favorecerá el registro (ver Viola et. al. ²⁷).
- **Filtrado de suavizado:** para evitar los efectos muy negativos que tiene el ruido de alta frecuencia, especialmente en el caso de las aproximaciones multirresolución (debido al proceso de submuestreo), será normalmente muy necesario aplicar un suavizado que filtre este ruido. Habitualmente, este filtrado es de tipo *gaussiano*.
- **Propuesta de parámetros:** finalmente, deberán fijarse los parámetros que determinan el proceso de registro y que tendrán una importancia vital sobre los requisitos tanto funcionales como no-funcionales. La descripción de éstos se realizará más adelante, con la implementación concreta realizada en el presente proyecto.
- **Técnicas de prerregistro:** son algoritmos de ejecución rápida (en comparación con el algoritmo de registro final) que tratan de aproximar la solución final y evitar así la búsqueda en un rango demasiado amplio de los parámetros de la transformación. Dichas técnicas serán propiamente registros, generalmente basados en características:
 - Centrado por momento: consiste en calcular los centros de masas de cada imagen y hacerlos coincidir. Es muy dependiente de una segmentación previa o enmascarado. Otra de las desventajas es que los centros de masas no suelen coincidir (aunque probablemente estén próximos) en el caso de imágenes multimodales.
 - Centrado geométrico: consiste simplemente en alinear los centros geométricos de ambos volúmenes. El requisito principal es que el objeto a registrar se encuentre centrado en el volumen.
 - Aproximación por Ejes Principales: es una metodología de registro, ya estudiada en 4.3.2)
 - Pre-registro: es habitual utilizar técnicas más complejas de registro, siempre que esta aproximación previa sea mucho menos costosa en tiempo y menos exacta que el registro final. En este sentido, será habitual la utilización de un registro en dos pasos, uno mediante optimización de tipo estocástica y el segundo con optimización tipo *Descenso de Gradiente* o bien *LFBGS*. En el caso de registros elásticos complejos, es habitual realizar primero un registro con transformación afín.

4.3.6 Submuestreo y esquemas multirresolución

Una vez conocida la visión general de la metodología del registro, habrá que centrarse en la resolución de los dos principales problemas genéricos que se plantean:

- los algoritmos de obtención de la métrica en imágenes de gran tamaño pueden ser muy costosos para imágenes de gran tamaño, y,
- prevenir de la forma más eficiente y rápida posible que el método de optimización caiga en un mínimo local o no encuentre solución en el espacio de parámetros.

Para el primer problema, la principal solución pasa por reducir el número de muestras de las imágenes de entrada, técnica que se denomina **submuestreo**.

Para el segundo problema, se aplican las técnicas *piramidales* o *multirresolución*, en combinación o no con la utilización de una correcta *inicialización del registro* (descrita en el apartado 4.3.5).

Los primeros intentos para resolver el problema del coste computacional datan de 1977, cuando Vanderbrug y Rosenfeld ³⁵ comenzaron a aplicar *subventanas* de la imagen móvil y buscaban la ventana correspondiente en la imagen fija, para finalmente utilizar ventanas de tamaño completo.

Las técnicas de multirresolución consisten en realizar el proceso de registro secuencialmente varias veces, comenzando con imágenes en una baja resolución y propagando la transformación obtenida a una siguiente fase que contiene más muestras, para finalmente terminar utilizando todas las muestras disponibles. Es decir, primero se hace un registro *grueso*, que debe ser rápido de calcular y que aproxima las imágenes (similar a una inicialización) y finalmente se van añadiendo muestras al cálculo, haciéndolo más pesado pero también más exacto. Gracias a ello, suele conseguirse que el algoritmo de optimización solamente busque *en la dirección correcta*.

En la implementación de estas técnicas se suelen definir *pirámides* o *estructuras jerárquicas* para cada una de las imágenes, representando que los niveles más bajos son menos detallados que los altos. Dado que supone el uso secuencial de algoritmos de registro, tendrán importancia el **interpolador** utilizado (que generalmente tendrá más calidad a mayor nivel de la pirámide) y el **optimizador** (que debe ser elegido de tal forma que las iteraciones requeridas en el nivel más fino estén muy por debajo de las que se necesitarían al aplicar el mismo registro sin multirresolución).

Este esquema general podrá ser adaptado a las necesidades concretas de la aplicación, haciendo modificaciones como la propuesta por Mattes et. al. ³¹, quienes utilizan como optimizador el denominado *L-BFGS-B*, dejan inalterado el tamaño de las imágenes y van variando en los niveles de las pirámides otros parámetros: la resolución de la deformación, el número de muestras tomadas aleatoriamente sobre las que se calcula la métrica (que, en efecto, es un submuestreo), el grado de suavizado *gaussiano* sobre la imagen o el criterio de terminación del optimizador.

5. Aplicación a la epilepsia fármacorresistente

5.1. Antecedentes

Tal como se introduce en el apartado 2.2.2 (página 15), la detección del foco epileptogénico en este tipo de epilepsia a través de la técnica denominada *SISCOM* se encuentra ampliamente probada y extendida en el uso clínico. Por ello se plantea la implementación del procedimiento completo en una aplicación de visualización y proceso de imagen médica, en colaboración con otras instituciones (en lo que se ha denominado *FocusDet*).

En este caso, el presente proyecto se centra en la implementación, validación e integración de las técnicas de registro necesarias en la aplicación.

Siguiendo la figura 5.1, la técnica *SISCOM* planificada se subdivide en los siguientes procesos:

1. **Registro SI-SII:** dado que los estudios SPECT Ictal e Interictal son obtenidos en momentos diferentes (durante la crisis y entre crisis, respectivamente), sus espacios de coordenadas no coincidirán. El primer paso será, por lo tanto, hacer coincidir ambas imágenes.
1. **Obtención de máscaras SPECT:** el algoritmo utilizado para este registro precisa de un enmascarado previo de las imágenes SPECT, que dependiendo del estado del paciente pueden contener actividad en las áreas de los ojos, nariz y glándulas

LOCALIZACIÓN DEL FOCO MEDIANTE SPECT

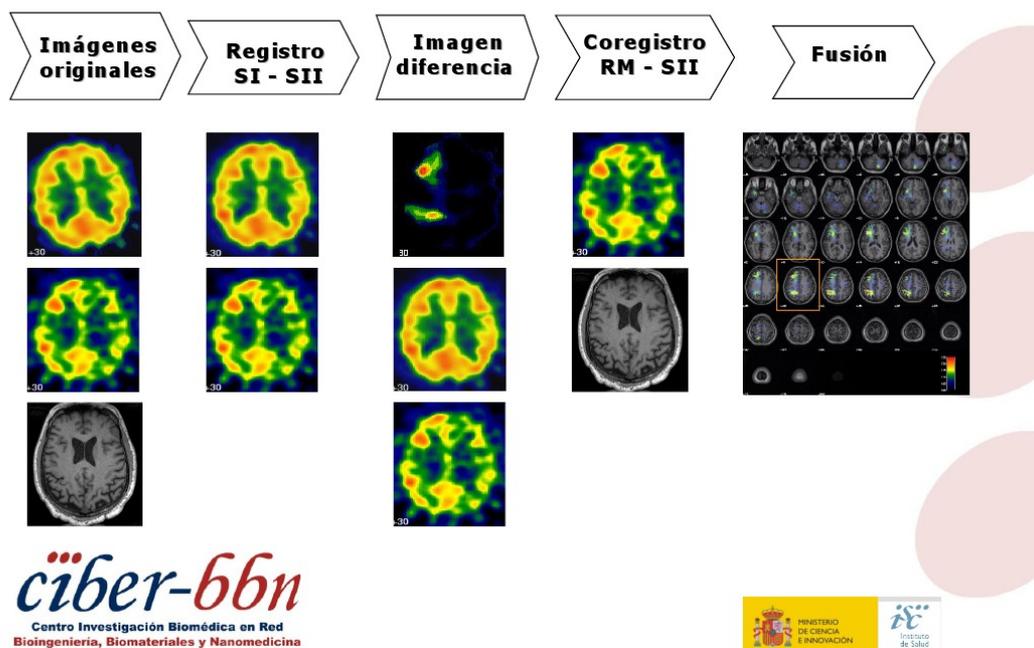


Figura 5.1: Descripción de la metodología *SISCOM* planificada para la implementación de *FocusDet*. Transparencia extraída de la presentación del caso de uso a los Grupos de investigación de Ciber-BBN

salivales, impidiendo el correcto registro de ambas. Para ello, se implementará un registro afín multimodal, que alinea un *template* (modelo obtenido por promediado de numerosos estudios SPECT de diferentes pacientes) a la imagen original, para obtener la máscara adecuada para ser aplicada en el proceso de registro.

2. *Registro SI-SII*: se trata de un registro rígido monomodal, que queda fuera del presente proyecto.
3. *Validación visual*: visualización conjunta para permitir la aceptación por parte del personal clínico y la continuación del proceso.
2. **Imagen diferencia**: una vez coinciden ambos estudios SPECT en el espacio de coordenadas, la información entre uno y otro deberá ser coherente espacialmente y puede sustraerse una imagen de la otra, lo que revelará las zonas con hiper-perfusión (gran actividad de una respecto a la otra) y con hipo-perfusión (descenso de actividad de una respecto a otra). Dicha sustracción debe estar precedida de una normalización de intensidad, puesto que típicamente la imagen ictal tiene menor número de *cuentas* que la ictal por su procedimiento de obtención.
3. **Corregistro RM-SII**: consiste en el registro rígido multimodal entre el SPECT de mayor calidad (el interictal) con la imagen de Resonancia Magnética del paciente. Con ello, se consigue la localización espacial de las imágenes funcionales SPECT sobre la imagen anatómica de Resonancia, es decir, situar el foco epiléptico en la estructura cerebral correspondiente. La fundamentación para que se registre el SPECT interictal y no el ictal o la imagen diferencia es que el primero contendrá mayor información que el resto y su registro será más certero. Finalmente la transformación que se detecte entre ambos espacios de coordenadas será la misma a aplicar a la imagen diferencia y al SPECT ictal, en caso de que se requiera la representación de cualquiera de ellos sobre la resonancia magnética.
4. **Fusión**: finalmente, se aplica la transformación obtenida en el paso anterior sobre la imagen diferencia y se fusionan, dado que este es el objetivo y resultado final de la metodología.

En el marco definido, se implementarán dos de los tres registros involucrados y descritos anteriormente:

- **Registro rígido multimodal SPECT-RM**: Registro rígido multimodal entre los estudios SPECT Interictal y de Resonancia Magnética
- **Registro afín multimodal template-SPECT**: Registro afín multimodal de *template* a estudio SPECT Interictal e Ictal, a fin de averiguar la transformación de una máscara calculada sobre el template para ajustarla a los estudios de los pacientes.

Como ya se ha comentado, la propuesta de SISCOM es una técnica ampliamente extendida y existe una implementación completa sobre el software *SPM* (*Statistical Parametric Mapping* - ³⁶) denominada *ISAS* (*Ictal-Interictal SPECT Analysis by SPM* - ^{37,38}). Concretamente, en el estudio de Chang et. al. ³⁸ se analiza la adecuación del proceso del foco epileptogénico en 12 pacientes ya operados y confirmada su localización. En el anexo 8.1, puede consultarse una pequeña introducción a *SPM* e *ISAS*.

El procedimiento descrito actualmente se encuentra en práctica en el Laboratorio de Imágenes de la Unidad de Física del Hospital Clínic de Barcelona, utilizando algoritmos propios (para el registro SPECT ictal – interictal, diferencia de imágenes SPECT, etc.) y algoritmos de *SPM* (el corregistro SPECT-RM) incluyendo además el preprocesado utilizando MRico (anexo 8.1).

Por otra parte, el registro rígido multimodal de neuroimagen es un área ampliamente tratada en la literatura ^{39,40}.

5.2. Propuesta de Registro

Debido a las restricciones de licencia que impone la integración de los algoritmos de registro en GIMIAS, se decide diseñar e implementar dichos algoritmos sobre las librerías *ITK* (*Insight Segmentation and Registration Toolkit*, en línea: <http://www.itk.org>).

El funcionamiento de dichas librerías requiere la definición de un flujo (*pipeline*) en el que el origen son los estudios de imagen de entrada y los resultados deseados (datos o imágenes de salidas) en el que se van sucediendo los diferentes filtros y procesos de la imagen.

Dada la gran cantidad de opciones y combinaciones para la implementación de algoritmos de registro²⁵ que contienen dichas librerías, ha sido implementada una aplicación que permite la ejecución de una gran variedad de posibles flujos con todas sus posibles opciones de forma flexible, para poder proceder de forma semi-automática a la caracterización y validación de las diferentes opciones de arquitectura de registro. Como paso final y tras la interpretación de los resultados, se elige la combinación más adecuada para cada registro.

5.2.1 ItkRigidRegistrationToolkit

Este es el nombre que ha recibido la aplicación de registro que ha sido desarrollada con el fin de evaluar de forma flexible y ágil cualquier algoritmo que desee construirse. Esta necesidad surge dado que el diseño de la librería *ITK* no favorece el desarrollo de aplicaciones con un propósito generalizado, siendo simple su utilización en pequeñas aplicaciones con objetivos muy concretos, pero que impiden una caracterización de todos los posibles esquemas. Esta última circunstancia era imprescindible para el desarrollo del presente proyecto, lo que ha motivado el desarrollo de la herramienta.

Ésta se compone de varias clases y piezas que se describen en la Figura 5.3. Mediante el aprovechamiento de la metaprogramación y siguiendo las guías de estilo de *ITK*, *itkRigidRegistrationToolkit* tiene implementadas las siguientes características:

- Posibilidad de utilización de todas las métricas basadas en información mutua que proporciona *ITK*, así como el acceso simple y flexible a los parámetros en tiempo de ejecución.
- Posibilidad de utilización de varios optimizadores, con acceso simple y flexible a todos sus parámetros en tiempo de ejecución: descenso de gradientes (junto a sus versiones de paso regular y de paso regular optimizado para transformaciones descritas mediante versores)
- Posibilidad de utilización de diferentes funcionalidades combinables y configurables en tiempo de ejecución para la correcta inicialización y preproceso:
 - filtros gaussianos de suavizado configurables y suprimibles del *pipeline*,
 - filtrado de normalización de imágenes fija y móvil
 - inicialización por coincidencia de centros de masas, de Ejes Principales o bien centros geométricos
 - utilización de máscaras para imágenes fija y móvil
 - utilización de transformaciones previas (inicialización mediante registros previos)

Dada la gran variedad de filtros y algoritmos disponibles, se presenta un amplio abanico de posibilidades de combinación y de parámetros configurables. Por ello

tiene sentido dar un acceso flexible a todos ellos con el que poder caracterizar y profundizar en la más adecuada de las opciones.

- Herramientas para la realización de registros rígido y afín, caracterización y comparación de métricas y optimizadores y descripción de las transformaciones utilizando todas las diferentes posibilidades de ITK.
- Visualización básica para la monitorización del progreso del algoritmo de registro, para determinar de forma rápida y clara la adecuación de los rangos de parámetros elegidos (Figura 5.2).

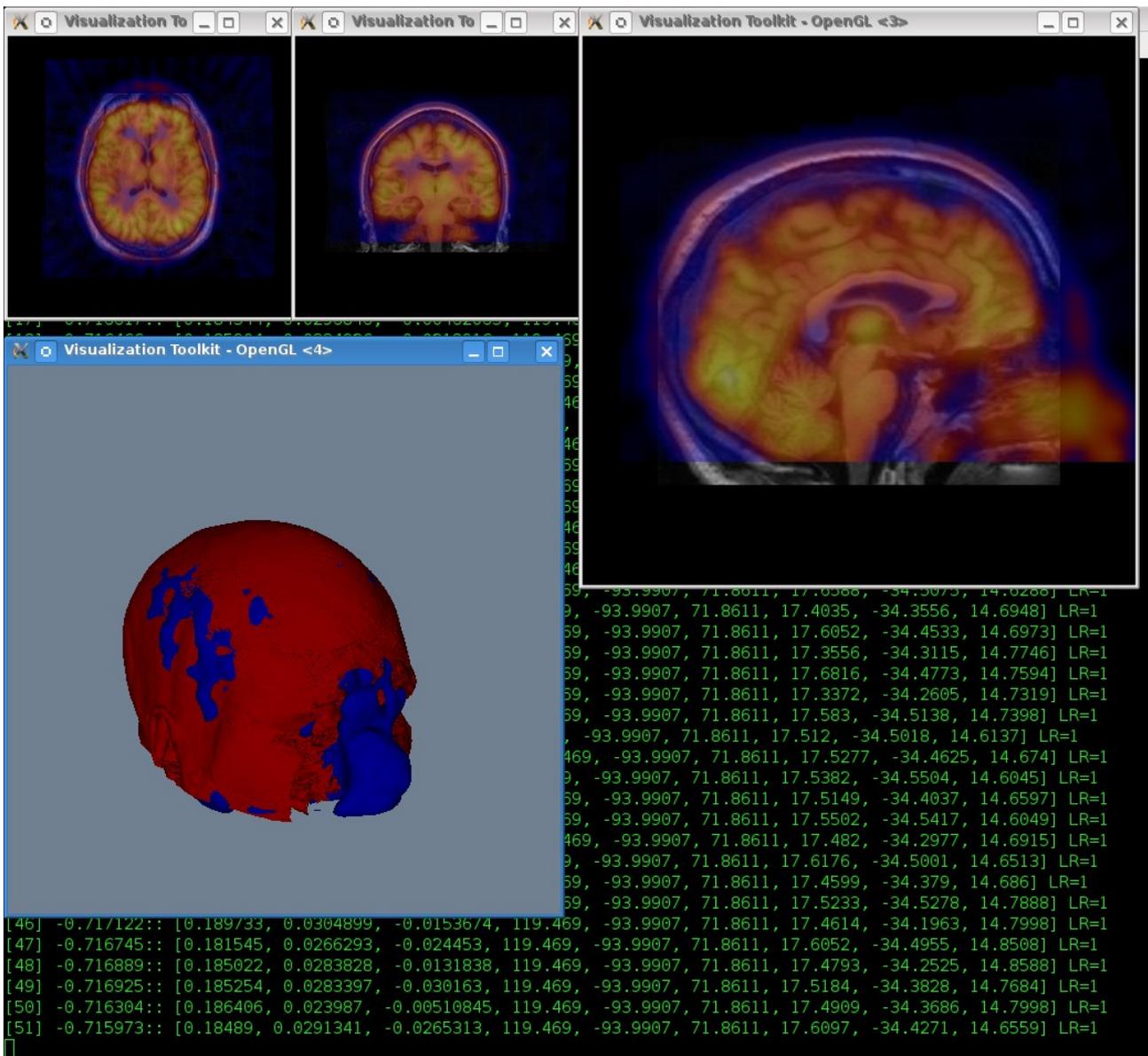


Figura 5.2: Interfaz de monitorización del registro. Puede seguirse el progreso del proceso de registro seleccionado mediante la interfaz, en la que se encuentran tres ventanas de visualización de los cortes transversal, coronal y sagital (respectivamente de izquierda a derecha en la parte superior de la captura de pantalla), una ventana (opcional, activable en línea de comandos) de visualización de los volúmenes que se registran y finalmente una interfaz textual donde se pueden seguir los parámetros característicos del proceso (número de iteración, valor de la métrica en dicha iteración, parámetros de la transformación y parámetros del optimizador).

Clase RigidRegistration

Es una clase parametrizada sobre las diferentes opciones que tendremos de registro. Se encargará de combinar las diferentes clases ofrecidas por *ITK* y formar un *pipeline* coherente y completo con el objetivo de registro. Los parámetros sobre los que se define el tipo son (Figura 5.3):

- **DIMENSION**: es un tipo `unsigned char` que indica la dimensión de las imágenes con las que se trabaja

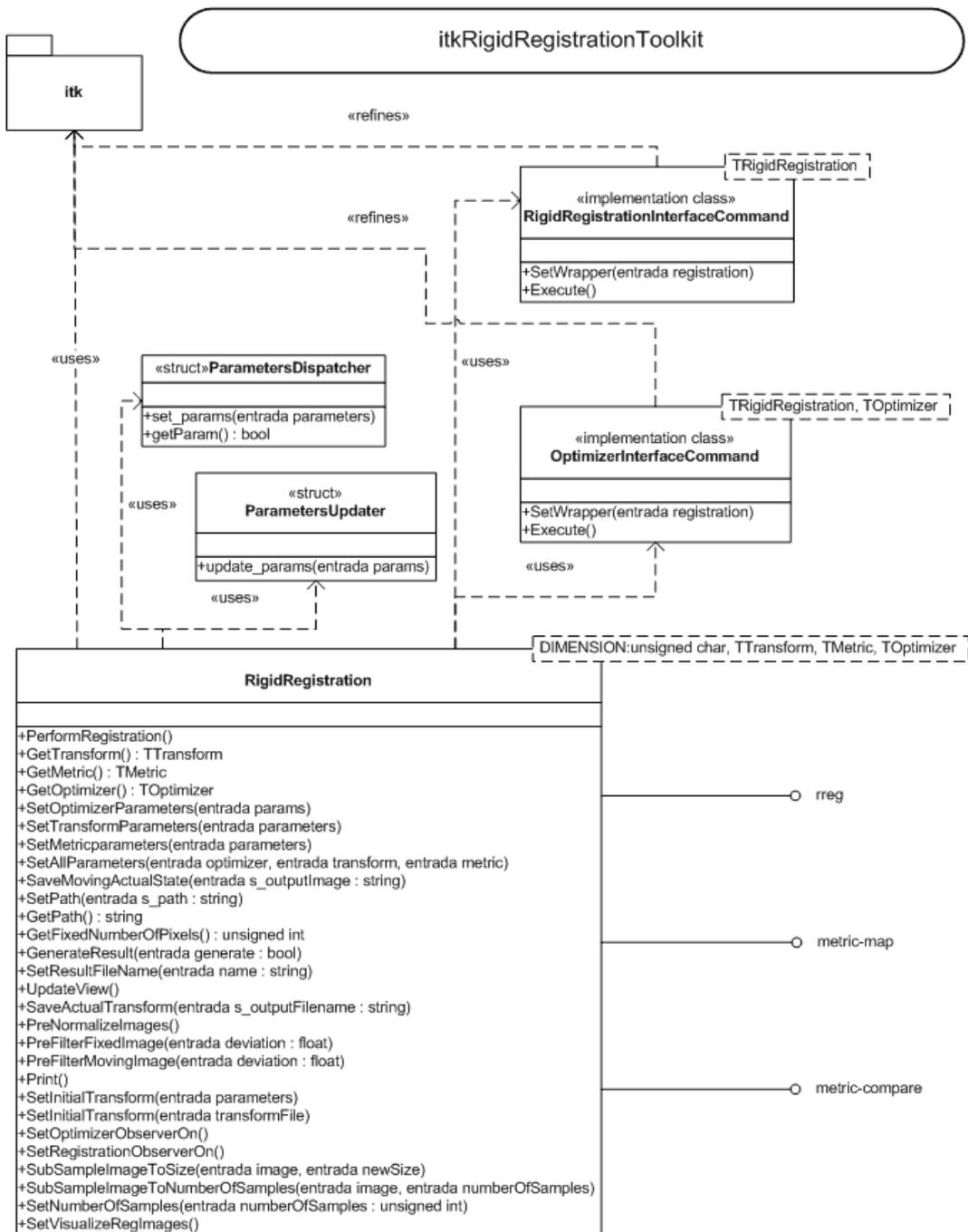


Figura 5.3: Diagrama simplificado de clases de `itkRigidRegistrationToolkit`

- `TTransform`: podrá utilizarse cualquiera de las transformaciones disponibles en *ITK*, aunque sólo aquellas que heredan de `itk::RigidRegistration` están soportadas en la versión actual.
- `TMetric`: podrá utilizarse cualquiera de las métricas entre imágenes que proporciona *ITK*, pero sólo están soportadas las cuatro basadas en *información mutua*.
- `TOptimizer`: la actual versión puede conectarse con cualquiera de los optimizadores de *ITK* que refinan la clase `itk::SingleValuedNonLinearOptimizer`, dado que serán optimizadores de una función de coste cuyo resultado sea un único valor (la métrica). Los optimizadores soportados son:
 - `itk::GradientDescentOptimizer` (y sus clases derivadas),
 - `itk::SPSAOptimizer`,
 - `itk::RegularStepGradientDescentOptimizer` (y sus clases derivadas)
 - e `itk::ExhaustiveOptimizer` con el soporte parcial necesario para realizar cómodamente mapas de la métrica.

Diseño del pipeline ITK

Todas las opciones y parámetros intercambiables descritos anteriormente se relacionan y encadenan en un *pipeline* de registro que define el funcionamiento de `itkRigidRegistrationToolkit`. Los almacenes de datos (representados por una caja sin el borde derecho) que tienen acceso desde la interfaz de comandos son las dos imágenes y sus máscaras, el tipo de inicialización y los parámetros de optimizador y métrica. Así mismo,

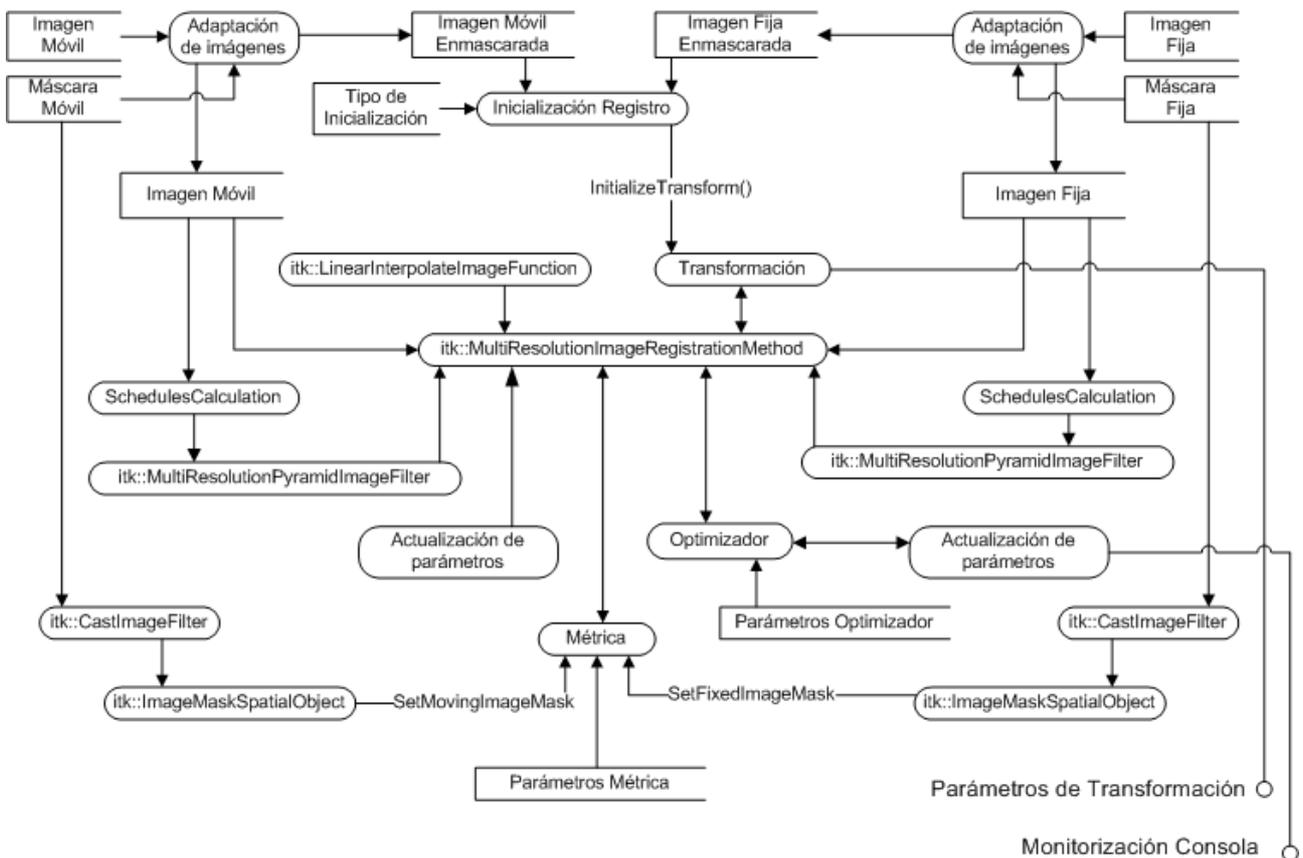


Figura 5.4: Esquema del pipeline ITK integrado en `itkRigidRegistrationToolkit`

tendremos accesibles y con posibilidad de ser definidos los procesos de Métrica, Optimizador, Transformación, Adaptación de imágenes y Visualización (que no se representa en la Figura 5.4). Por otra parte, en la se encuentra en detalle el proceso de Adaptación de imágenes disponible, detallando los procesos disponibles.

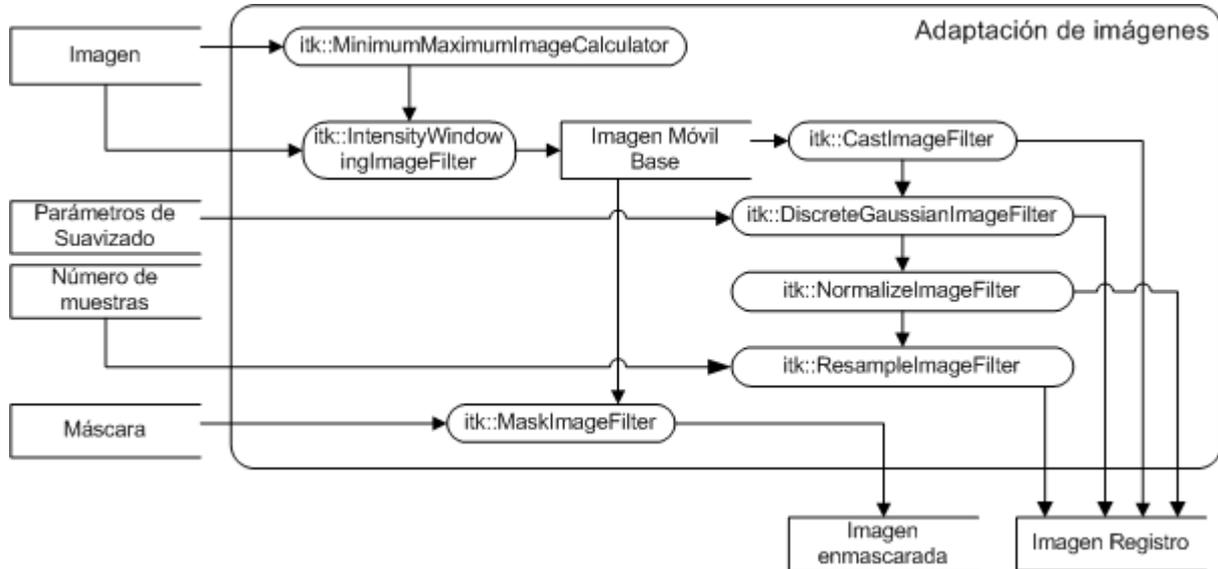


Figura 5.5: Descripción detallada del proceso de preparación previa de las imágenes

Configuración de Parámetros

Debido a las limitaciones en el uso de *templates* (parámetros sobre los que pueden definirse las clases) que tiene C++, fue necesaria la implementación de dos `struct` de métodos parametrizados que se encargan de seleccionar correctamente las opciones configurables de cada métrica, optimizador y transformación y fijar adecuadamente los parámetros requeridos. Dichas estructuras se encuentran en las clases `ParametersDispatcher.txx` y `ParametersUpdater.txx`. Para ampliar el software con el fin de soportar nuevas herramientas de *ITK*, fundamentalmente debemos añadir en ambas los métodos `set_params` y `update_params` que se requieran.

Clases observadoras

Dos clases que siguen el paradigma de diseño *observador* se encargan de realizar el seguimiento de cada iteración del registro o bien del cambio de nivel en la pirámide multiresolución. Dichas clases son `OptimizerInterfaceCommand` y `RigidRegistrationInterfaceCommand`, respectivamente. Así mismo, se responsabilizarán de cualquier actualización de parámetros de cualquiera de los componentes del algoritmo de registro en caso necesario.

El seguimiento principalmente consiste en la salida estándar de los parámetros de caracterizan cada una de las iteraciones del optimizador (y que contienen datos como el número de la última iteración, el valor de la métrica elegida en dicha iteración, los parámetros de la transformación con los que se consigue dicho valor y otros que pueden caracterizar el optimizador utilizado y su estado).

Finalmente, puede realizarse una monitorización visual del proceso de registro mediante la clase `vtkRegistrationMonitor`, que observa el evento de modificación de la transformación. La visualización muestra los cortes transversal, axial y sagital del centro del

volumen fijo que se registra (Figura 5.2). Opcionalmente también puede observarse una vista 3D de los volúmenes de ambas imágenes. Dicho seguimiento ha sido uno de los grandes pilares de avance en el desarrollo del proyecto, por la claridad que se obtiene en las conclusiones sobre qué elementos están correctamente funcionando en el registro y el seguimiento del proceso. En el anexo 8.3 se encuentra el detalle de implementación, puesto que éste se ha omitido de las Figuras 5.3 y 5.4.

Herramientas disponibles

Por último, la herramienta desarrollada podrá ser utilizada implementando interfaces adecuadas. Para el diseño y caracterización de procesos de registro se han implementado tres herramientas ejecutables en línea de comandos que comparten una misma interfaz:

- `rreg` para componer y realizar procesos de registro;
- `metric-compare` para la comparación de resultados de la métrica;
- `transform-compare` para el cálculo del *warping index* entre dos transformaciones;
- y `metric-map` para la generación de mapas de las diferentes métricas manteniendo coherentes los parámetros.

La función de estos objetos ejecutables es simplemente obtener los parámetros de línea de comandos y entregárselos de forma adecuada a la clase `RigidRegistration` que finalmente construirá el *pipeline* de registro. La interfaz que implementan se encuentra descrita en el anexo 8.2.

5.2.2 Registro Rígido Multimodal SPECT-RM

La solución propuesta puede ser analizada según las características de los diferentes registros descrita en el Capítulo 4.

Inicialización

Se optó por la correspondencia de los centros de masas, debido a las siguientes circunstancias:

- Necesidad de un amplio rango de captura debido a la gran divergencia de posiciones relativas entre las resonancias magnéticas y los estudios de SPECT (ver Figura 5.6). Se realizaron numerosas pruebas de optimización global utilizando el optimizador estocástico SPSA, pero los resultados en cuanto a adecuación y tiempo fueron excesivamente pobres, especialmente con respecto a la gran simplicidad que tiene el cálculo del centro de masas de ambas imágenes. Por otra parte, la correspondencia de centros de masas, aunque algo más lenta, sí se mostraba mucho más adecuada que la correspondencia de los centros geométricos de los volúmenes de estudio.
- Disponibilidad de máscaras de ambas imágenes debido a la necesidad de su obtención previa a los procesos de registro en la implementación realizada del procedimiento SISCOP (apartado 5.1). El uso de máscaras colabora en la mejora de la coincidencia de los centros de masas en resonancia magnética y estudios SPECT (que por lo general no suele coincidir).
- Se realizó la implementación de una inicialización por Ejes Principales en *itkRigidRegistrationToolkit*, pero los ejes principales entre modalidades no coinciden y determinan rotaciones excesivas que alejan de la solución del problema.

Transformación

Cualquiera de las transformaciones es válida, pero por simplicidad de conceptos, se decide utilizar una transformación descrita por *ángulos de Euler* en tres dimensiones y centrada en el centro de masas de imagen fija (la resonancia magnética). Se obtuvieron resultados similares con transformaciones centradas en el centro de masas descritas con versores.

Optimización

Finalmente se utiliza un optimizador de descenso de gradiente, con control dinámico del factor *learningRate*. En las pruebas se incluyeron otros optimizadores, como el descenso de gradiente con paso regular y, especialmente, el optimizador estocástico SPSA.

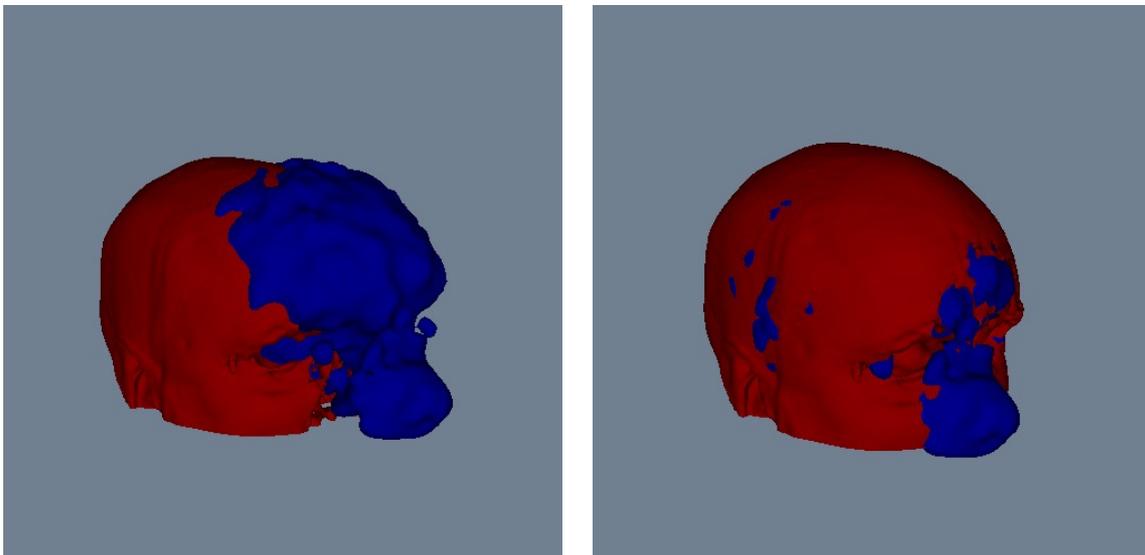


Figura 5.6: Posición relativa de los volúmenes de resonancia magnética (rojo) y SPECT (azul) antes de inicializar el registro (izquierda) y después de inicializarlo (derecha)

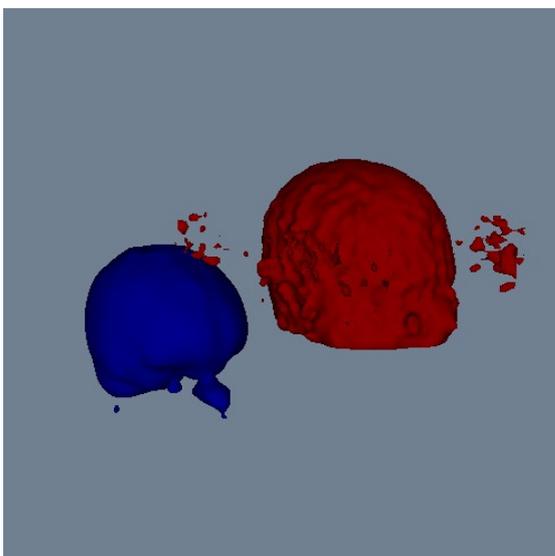


Figura 5.7: Posición relativa de los volúmenes de un estudio SPECT (rojo) y el template (azul) antes de la inicialización del algoritmo de registro afín utilizado para el ajuste de la máscara del estudio SPECT.

Métrica

Dado el carácter multimodal de ambas imágenes, los niveles de intensidad, por lo general, no coincidirán. Por otra parte, además del centro de masas y la información que aportan las máscaras, no se tienen otras características que puedan utilizarse para calcular el registro directamente.

En el caso concreto de registro entre imágenes SPECT de actividad cerebral y resonancia magnética ponderada en T1 puede comprobarse que las zonas de mayor intensidad en las imágenes SPECT, que se sitúan principalmente en la parte exterior del telencéfalo, no coinciden con las zonas de mayor brillo de la resonancia, que se encontrarán en el tronco cerebral, cráneo y el interior del telencéfalo (mesencéfalo, diencéfalo, etc.). Por lo tanto, será necesaria una técnica basada en la información mutua de ambas imágenes.

Tras el análisis de las cuatro métricas basadas en la información mutua, se determina el uso de la implementación basada en Mattes et. al.³¹. La única métrica con la que no se obtuvieron resultados viables (en tiempo) fue la métrica basada en Viola y Wells²⁷.

Multirresolución y submuestreo

Inicialmente se comenzó investigando una aproximación multirresolución para resolver el problema. Excepto para la métrica de Mattes, se utilizaron las posibilidades existentes en ITK, programando los niveles de submuestreo para comenzar registrando imágenes cúbicas de 32 píxeles de arista e ir duplicando este número hasta el máximo de píxeles de la imagen. En el último nivel, las imágenes se utilizan con todas sus muestras (vóxeles).

En el caso de la métrica de Mattes, esta aproximación es totalmente inútil, puesto que se prevee la selección aleatoria de un número de muestras. Dado que ITK no prevee el cambio de este número, la métrica se ejecuta siempre con la misma información, solo que va ampliándose en cada nivel de la pirámide la población de muestras sobre la que escoger aleatoriamente. Por ello, cuando se utiliza la métrica de Mattes, la pirámide no submuestra las imágenes, sino que comienza con un número muy reducido de muestras (por defecto, 4000, número que se comprobó como suficiente) y éste se va multiplicando por 2 elevado al índice del nivel multirresolución.

Finalmente, se comprobó que la aproximación multirresolución era innecesaria si se realizaba una inicialización por coincidencia de centros de masas.

Preproceso

Los elementos de preproceso se describen a continuación.

- Filtrado de Suavizado: es innecesario en los esquemas multirresolución, ya que ITK realiza un suavizado automático mediante un filtro gaussiano discreto con una varianza de valor $(\text{factor de diezmado} / 2)^2$. En caso de utilizar un nivel de registro, disminuirá el ruido de forma adecuada -especialmente si se seleccionan muestras aleatoriamente como en el caso de la métrica de Mattes-, por lo que deberá ser incluido específicamente.
- Filtrado de Normalización: ambas imágenes pueden ser normalizadas para tener varianza uno y con ello mejorar la evaluación de la función de densidad de probabilidad conjunta (*JPDF, Joint Probability Density Function*). Esto es especialmente necesario con la métrica de Viola y Wells, en la que debe definirse la desviación con la que la ventana Parzen seleccionará las muestras utilizadas en la construcción de la JPDF. Dado que esta última métrica no dio ningún resultado oportuno, el filtrado de normalización será innecesario normalmente.

Además, este filtrado es peligroso si se utiliza con tipos de datos enteros, y en los experimentos realizados llega a destruir por completo algunas imágenes cuyo histograma no estuviera adecuadamente ecualizado.

- **Reescalados de intensidad:** será siempre necesario puesto que la gran mayoría de las imágenes tienen diferentes valores de intensidad máximos. Normalizando a imágenes con 255 niveles los resultados son positivos.
- **Diezmado:** será necesario un proceso de diezmado previo en los siguientes casos:
 - Para cualquier métrica, si se desea hacer más isométrico el tamaño de *vóxel*.
 - Excepto en la métrica de Mattes (cuyo algoritmo incluye un diezmado aleatorio de las muestras), para conseguir un cálculo mucho más rápido (al utilizar muchas menos muestras).
- **Enmascarado:**
 - Para el enmascarado de las resonancias magnéticas se utilizó el software *MiPav* (ver anexo 8.1) y se realizó manualmente mediante el algoritmo BET (*Brain Extraction Tool*, ⁴¹) incluido.
 - Para el enmascarado de los estudios SPECT se aplicó un algoritmo de registro afín que se describe en el apartado 5.2.3.

El enmascarado, además de indicado dada la disponibilidad previa de las máscaras por el procedimiento *SISCOM* definido, resultó ser necesario por existir un mínimo global de la métrica en una posición incorrecta del registro. Mediante la utilización de máscaras dicho mínimo desaparecerá de la métrica.

5.2.3 Registro Afín Multimodal template-SPECT

El registro afín se implementó posteriormente, como paso previo al registro rígido descrito en 5.2.2 para el enmascarado de los estudios SPECT.

Decidió utilizarse el mismo esquema que el descrito anteriormente, y el esfuerzo principal consistió en el cálculo de las escalas adecuadas para los factores de escala y perspectiva que añadía el registro afín.

Aunque en este caso las intensidades coincidían en mayor medida, al no ser imágenes exactamente de la misma modalidad (el *template* o modelo es un promediado de estudios SPECT reales, Figura 5.8) se comprobó la adecuación del uso de una métrica de información mutua basada en la propuesta por Mattes.

El registro no utiliza ningún tipo de máscara, debido a la naturaleza del problema y se realiza en un sólo nivel utilizando un optimizador de descenso de gradiente. No tiene preprocesado de ningún tipo, y como postproceso tendremos la aplicación de la transformación a una máscara definida en el espacio de coordenadas del *template*. La inicialización más adecuada también resultó ser el alineamiento de los centros de masas (ver Figura 5.7)

Dado que el registro que se propone en este apartado es el aplicado también en la sección 6.2, la validación de ambos se trata en el apartado 6.3.

5.3. Validación

5.3.1 Datos

Para el desarrollo y validación de registro se utilizaron 23 casos de pacientes con estudios SPECT interictal y resonancia magnética. Los casos provienen del Grupo de Imagen Biomédica del Hospital Universitario Clínic de Barcelona y tienen las siguientes características:

- **Estudios SPECT (23 estudios):**

- Tamaño de entre 64x64x48 *vóxeles* hasta 128x128x128 *vóxeles*
- Tamaño de *vóxel* cúbico entre 4,424mm de arista hasta 3,541mm para las imágenes de mayor resolución.
- Rango del nivel de intensidad muy variable, desde 128 niveles en algunos casos hasta mayores de 5.000, utilizando contenedores desde tipo 8bit entero a 32bit entero.
- Histogramas no ecualizados, por lo que se observaron algunos desplazamientos del histograma añadiendo ruido en los valores cercanos al cero.

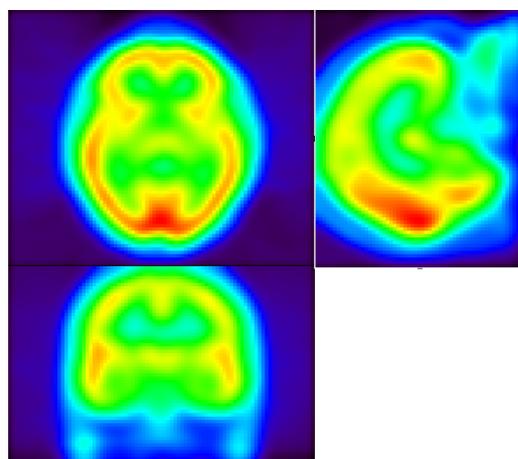


Figura 5.8: Template utilizado en el proceso de generación de la máscara

- **Estudios de Resonancia Magnética (23 estudios asociados a los anteriores):**

- Potenciados en T1
- Tamaños muy variables, entre 224x170x80 píxeles, hasta 256x256x256.
- Resoluciones desde 0,938x0,938x2,00mm hasta 0,859x0,859x0,859mm.
- Rangos de intensidad de hasta 255 niveles, en numerosos casos con el máximo sensiblemente inferior, en contenedores de tipo 8bit entero.
- Imágenes con diferencias en la orientación de la adquisición

- **Template para generación de la máscara**

- Promediado de 10 estudios de pacientes mediante SPM (Figura 5.8)
- Tamaño de 87x77x59 con un *vóxel* cúbico de arista 3.00 mm.
- Rango de intensidad de 200 niveles, ecualizado y en contenedor de tipo 16bit entero.

En general, y exceptuando el *template*, podemos observar que los estudios muestran una muy baja resolución en el eje Z debido a un *vóxel* claramente anisométrico. Por otra parte, la gran varianza de intensidades también debe ser tratada previamente al registro.

5.3.2 Metodología

Inicialmente, se realizó una etapa de aprendizaje de las posibilidades de la librería ITK y, siguiendo los pasos de la *Guía de Software de ITK*, se desarrolló un prototipo básico del algoritmo de registro, mediante la modificación de los ejemplos que distribuye Kitware Inc. junto a la librería y siguiendo los consejos de la lista de distribución de los usuarios de la librería. Mediante una metodología de ensayo y error, se llegó a la obtención de un prototipo simple, de tres niveles de multirresolución. El prototipo fue integrado en GIMIAS y demostró una pobre estabilidad, con gran facilidad para encontrar casos en los que no se llegaba a una solución o la solución era incorrecta, especialmente trabajando con imágenes SPECT sin máscara. La metodología utilizada se hizo rápidamente insostenible y por ello se desarrolló una herramienta que permitiera comprender, visualizar y probar de forma flexible el rango de opciones que ofrece ITK para el registro de imagen médica.

Tras el desarrollo de `itkRigidRegistrationToolkit`, se utilizó la aplicación para la obtención del algoritmo final de registro. A continuación se repasa la metodología general que se aplicó para la configuración, prueba y validación del registro.

Elección y configuración de la transformación

Para registro rígido de seis parámetros son tres las opciones que ITK ofrece en la descripción de la transformación: `itk::Euler3DTransform`, `itk::CenteredEuler3DTransform` e `itk::VersorRigid3DTransform`. Las tres opciones se comprobaron igualmente válidas y rápidas, siendo la más recomendada por la lista de usuarios de ITK la

| Caso | Escalas rotaciones | Escalas traslaciones | Relación de escalas | Nº de iteraciones |
|------|--------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| 094 | 8 | 0,007 | 0,000875 | 108 |
| | 7 | 0,007 | 0,001 | 103 |
| | 6 | 0,007 | 0,0011 | 114 |
| | 5 | 0,007 | 0,0014 | 107 |
| | 6 | 0,006 | 0,001 | 109 |
| | 4,3 | 0,006 | 0,0014 | 111 |
| | 8 | 0,008 | 0,001 | 110 |
| | 5,7 | 0,008 | 0,0014 | 100 |
| | 5 | 0,008 | 0,0016 | 110 |
| 099 | 5,7 | 0,008 | 0,0014 | 108 |
| | 7 | 0,007 | 0,001 | 99 |
| | 8 | 0,008 | 0,001 | 106 |
| 008 | 7 | 0,007 | 0,001 | 113 |
| | 5,7 | 0,008 | 0,0014 | 113 |
| | 8 | 0,008 | 0,001 | 118 |
| 216 | 7 | 0,007 | 0,001 | 121 |
| | 5,7 | 0,008 | 0,0014 | 107 |
| | 8 | 0,008 | 0,001 | 108 |

Tabla 4: Representación del número de iteraciones dependiendo de los factores de escala escogidos. El experimento comienza con el caso 094 y se reutilizan las conclusiones para aplicarlas a los casos 099, 008 y 216.

descripción con versores, debido, principalmente, a los problemas que plantean las transformaciones descritas en ángulos de Euler por no ser unívocas.

Finalmente se seleccionó la transformación *CenteredEuler3D* por su mayor comodidad de configuración. Esta selección hubiera sido equivalente a tomar la transformación *Euler3D* y hacer uso de `itk::Euler3DTransform::SetCenter()`. Se descartó la descripción de versores por la complejidad que añade el concepto matemático de *cuaterniones*, especialmente en la definición de las escalas de transformación.

La **determinación de las escalas de transformación** es la primera dificultad importante en la configuración de un *pipeline* de registro con ITK. Dichas escalas son factores de ponderación sobre los parámetros que definen una transformación para que el optimizador realice pruebas coherentes. Las escalas se configuran sobre el optimizador, pero, principalmente dependen de la transformación.

Más concretamente, utilizando la transformación *Euler3D*, tendremos seis parámetros; siendo los 3 primeros rotaciones en radianes -ángulos de Euler- y los 3 segundos las traslaciones en mm. Suponiendo que el optimizador da pasos de una unidad, entonces un paso podría cambiar la transformación de un ángulo en un radián (que son, aproximadamente 57° sexagesimales) frente a un paso que podría trasladar 1mm. Como puede verse con el ejemplo, las traslaciones se hacen insignificantes frente a las rotaciones. Mediante las escalas de transformación, se puede configurar que una unidad de paso en el optimizador se materialice en un mm de traslación y/o aproximadamente 1° de rotación utilizando una escala de 0,018 en los parámetros de rotación. Por lo tanto, las escalas de transformación generalmente *no determinarán la calidad del registro, pero sí lo que se tarde en llegar a la solución*. Sin embargo, unas escalas demasiado grandes provocarán que el optimizador de pasos exagerados y pueden hacer que caiga en un mínimo local (o que no haya suficiente información para calcular la métrica provocando excepciones como `itk::MattesMutual-InformationImageToImageMetric: Too many samples map outside the fixed image buffer`).

Dado que finalmente se decide utilizar `itk::CenteredEuler3DTransform`, entonces tendremos 9 parámetros optimizables: 3 rotaciones, 3 traslaciones y 3 coordenadas del centro de transformación.

En primer lugar, se fijaron altos factores de escala para las 3 coordenadas del centro de transformación. Dado que el optimizador utiliza el inverso de dichos parámetros, fijando éstos a un valor de 1000 el origen de la transformación no se modifica en ningún momento a lo largo del proceso de registro.

Tras ello, los restantes seis parámetros dependen especialmente del paso escogido del optimizador. Normalmente el paso del optimizador no será directamente accesible, sino que dependerá de uno o varios parámetros que normalmente varían con el avance de la optimización. Por este motivo, lo fundamental es establecer la relación entre la escala de las tres rotaciones y las tres traslaciones disponibles. Para ello, se averiguó el rango de valores óptimos empíricamente. Utilizando la herramienta `rreg` se realizaron una serie de registros, utilizando la *métrica de Mattes*, un optimizador de descenso de gradiente con un factor *learningRate* de 0,5. Se comprobó la relación entre las escalas necesarias para rotaciones y traslaciones necesaria para el menor número de iteraciones, llegando a la conclusión de que, dependiendo de las características de la imagen, la relación óptima se encuentra alrededor de 0,001. La interpretación del resultado es la siguiente:

- si el optimizador da un paso unitario, y
- suponiendo una factor de escala en rotaciones de 7 y de traslaciones de 0,007 entonces la imagen rotará en cada paso 1/8 radianes (es decir, aproximadamente 7° sexagesimales) y la traslación será de 1/0,007 mm (es decir, 14,2 cm aproximadamente). Evidentemente, ambas cifras son excesivamente altas y sólo se

justifican si el optimizador no tiene paso unitario, sino mucho menor (lo más común en optimización local).

Por otra parte, esta caracterización, útil para el optimizador de descenso de gradiente no tiene por qué ser la más adecuada para el resto de optimizadores (aunque sí puede afirmarse que se encontrará cerca). La Tabla 4 presenta algunos de los resultados más significativos.

Para el registro afín SPECT-Template, la transformación elegida debe ser afín. Para el diseño del registro se procedió de forma equivalente, con las particularidades añadidas que implica esta transformación y que se describen en el apartado 6.3.2 (página 88) dado que coincide en buena parte con el procedimiento utilizado en *QuantiDopa*.

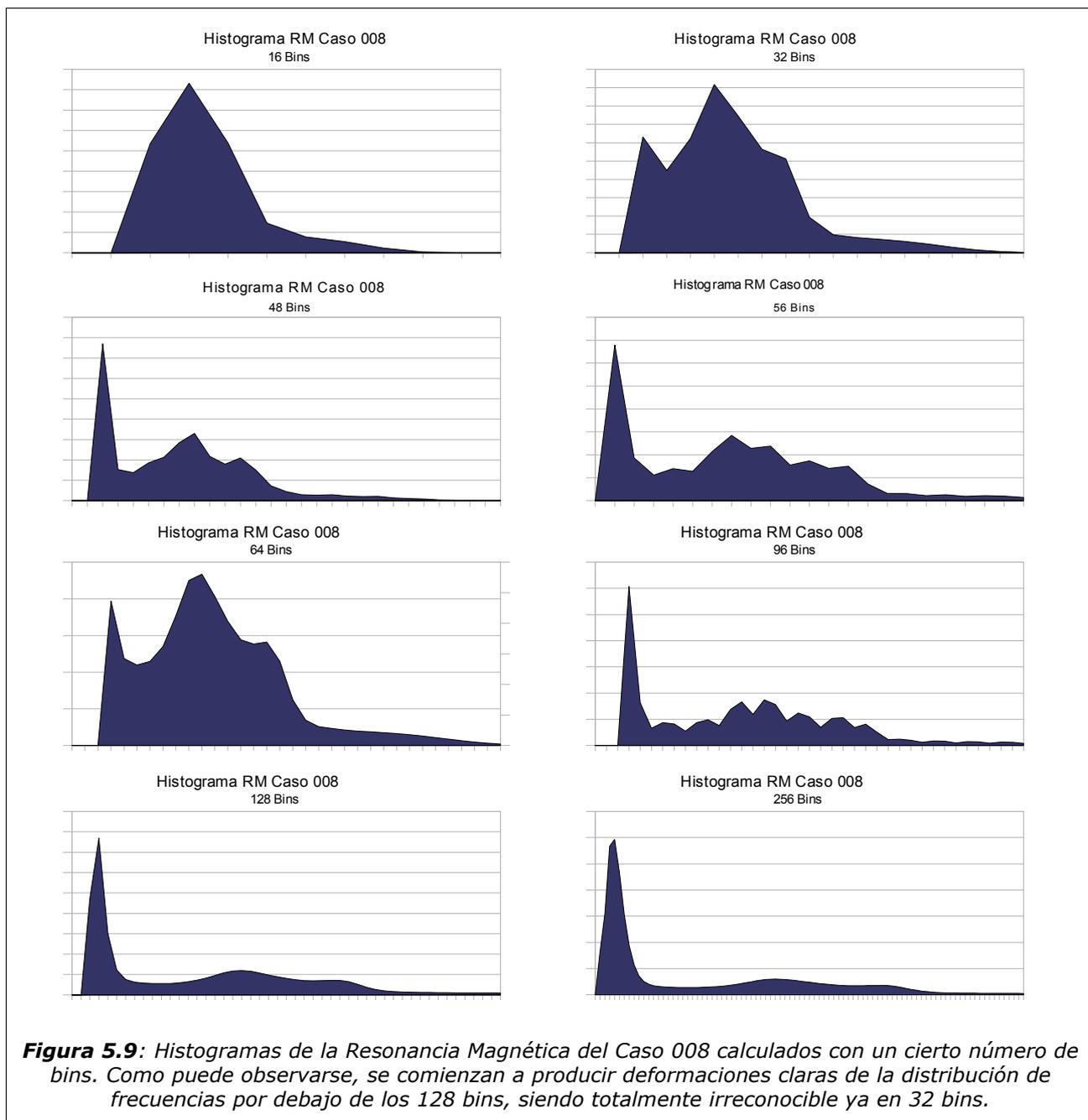


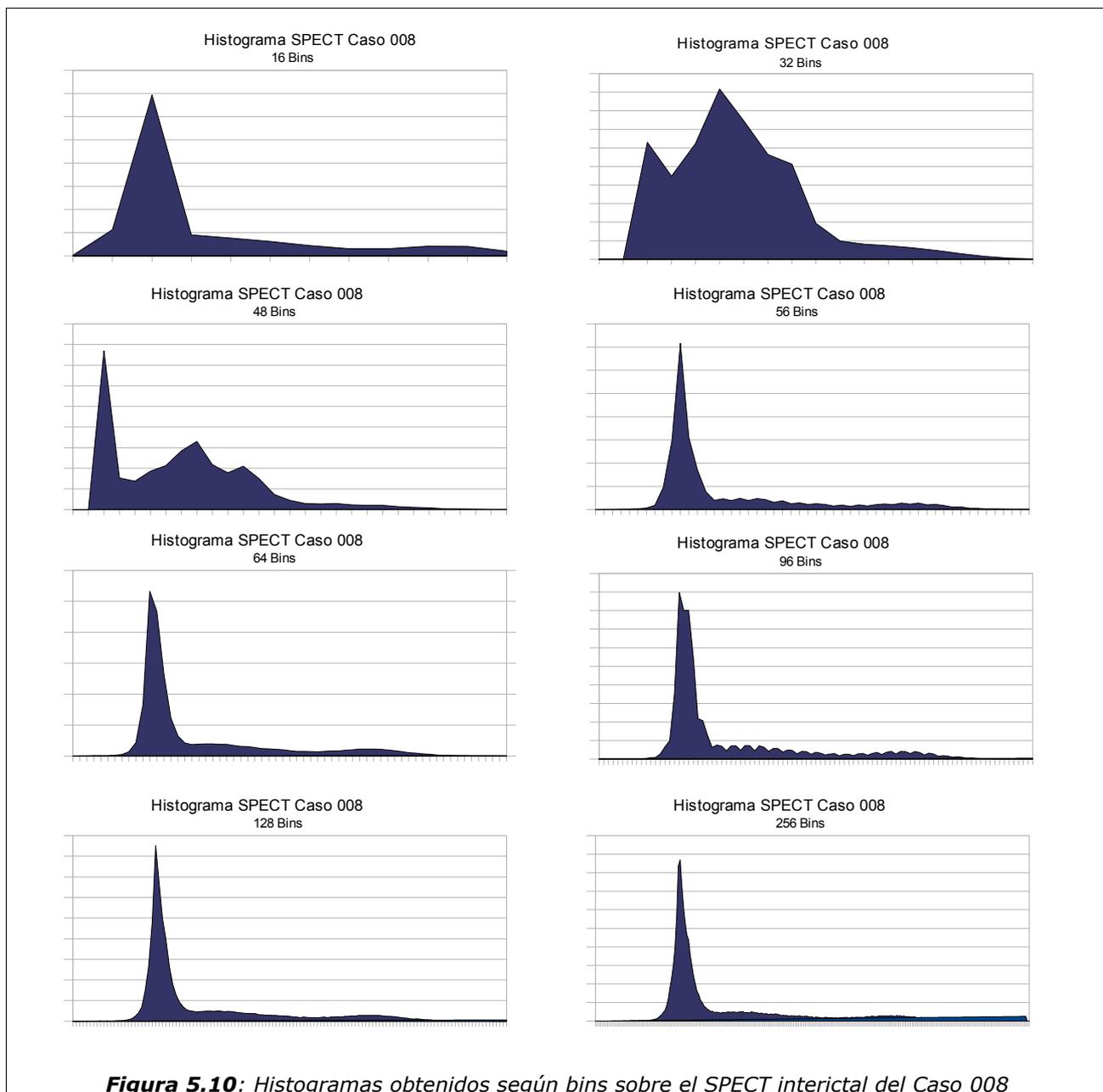
Figura 5.9: Histogramas de la Resonancia Magnética del Caso 008 calculados con un cierto número de bins. Como puede observarse, se comienzan a producir deformaciones claras de la distribución de frecuencias por debajo de los 128 bins, siendo totalmente irreconocible ya en 32 bins.

Determinación de los parámetros de la métrica

Las diferentes métricas amplían el rango de parámetros y factores que influyen y definen el registro. Se procedió, para cada métrica, a hacer un análisis previo de los rangos de valores y el impacto de sus parámetros para finalmente hacer una selección de los más adecuados, siguiendo la descripción del apartado 4.3.2.

Número de bins

En las métricas `MattesMutualInformationImageToImageMetric` y las dos basadas en la definición de información mutua encontramos importancia en el número de bins utilizados para construir los histogramas.



Para determinar el número de bins se tomó un caso y se construyó el histograma de las imágenes. Se comenzó utilizando 256 bins, es decir, el máximo número de niveles posibles a contemplar en el sistema de registro. Después comienzan a reducirse los bins. Cuando en el histograma no se distinguen los tejidos tal y como se distinguen en el histograma de 256 bins, entonces la influencia de esta integración comenzará a tener efectos negativos sobre la información mutua.

Se determinó que, para la resonancia magnética (Figura 5.9), aproximadamente 40 es el número adecuado de bins, y que si se disminuye, se deforma excesivamente el histograma. Por tanto, se toma como número mínimo aproximado *seguro* de bins la cifra de $40 \times 1.5 = 60$ bins (en la práctica, en adelante se utilizan 56 bins y 48 bins).

Para el caso de los estudios SPECT se realizó el mismo experimento, hallando un límite totalmente similar al averiguado para la resonancia magnética (Figura 5.10). Por último, se hizo el mismo estudio para las imágenes de Resonancia Magnética segmentadas (una vez extraído el cerebro), para ver el impacto de la segmentación sobre el histograma y número de bins necesario (Figura 8.3). Como puede comprobarse, el resultado es totalmente análogo a los anteriores, produciéndose el codo de seguridad aproximadamente en los 56-60 bins.

Resto de parámetros. Mapas de las métricas

Para determinar el resto de parámetros, y con las escalas determinadas en el apartado anterior, se procedió a la realización de los mapas de la métrica mediante el siguiente procedimiento:

1. Se representa la métrica con respecto a las rotaciones en el plano sagital y traslaciones en la dirección Z de las imágenes. El motivo es que la experiencia del registro reveló que en el plano sagital y dicha dirección se producían las mayores dificultades en el registro y, por tanto, los mayores errores.
2. Se utilizó para ello la herramienta `metric-map`, que configura un registro con los parámetros determinados, lee una transformación previa (que será la transformación que realiza un registro adecuado, obtenido previamente) y a través del optimizador `itk::ExhaustiveOptimizer` barre una retícula de combinaciones de los parámetros definidos en 1. alrededor de la transformación previa, presuntamente correcta.
3. Una vez hallados los valores de la métrica para cada posición próxima a la transformación *correcta* entonces se representaron utilizando el software `gnuplot`.

Todas las gráficas obtenidas se encuentran en el anexo 8.4 y sobre ellas se extrajeron las conclusiones acerca de la configuración de las métricas.

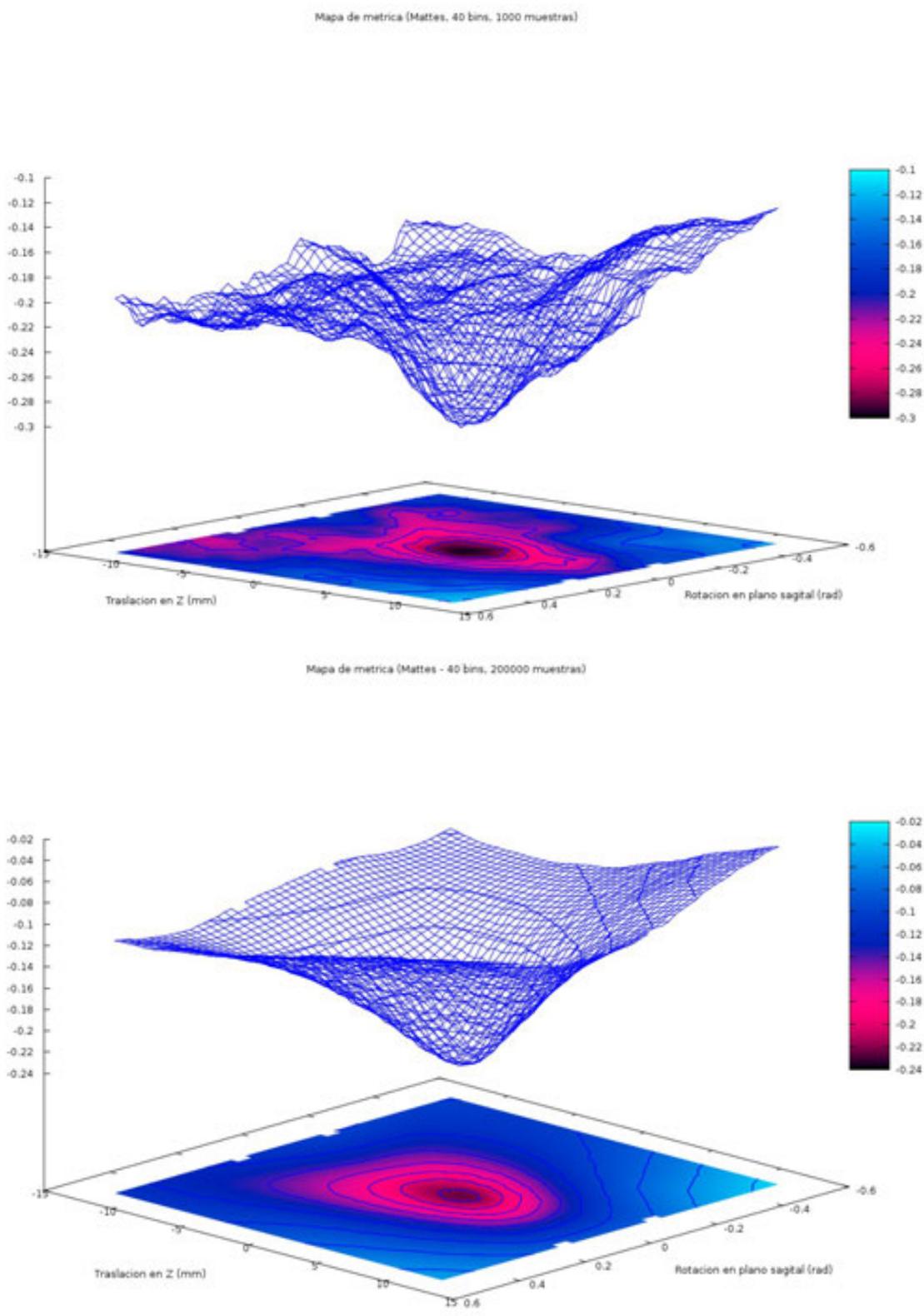
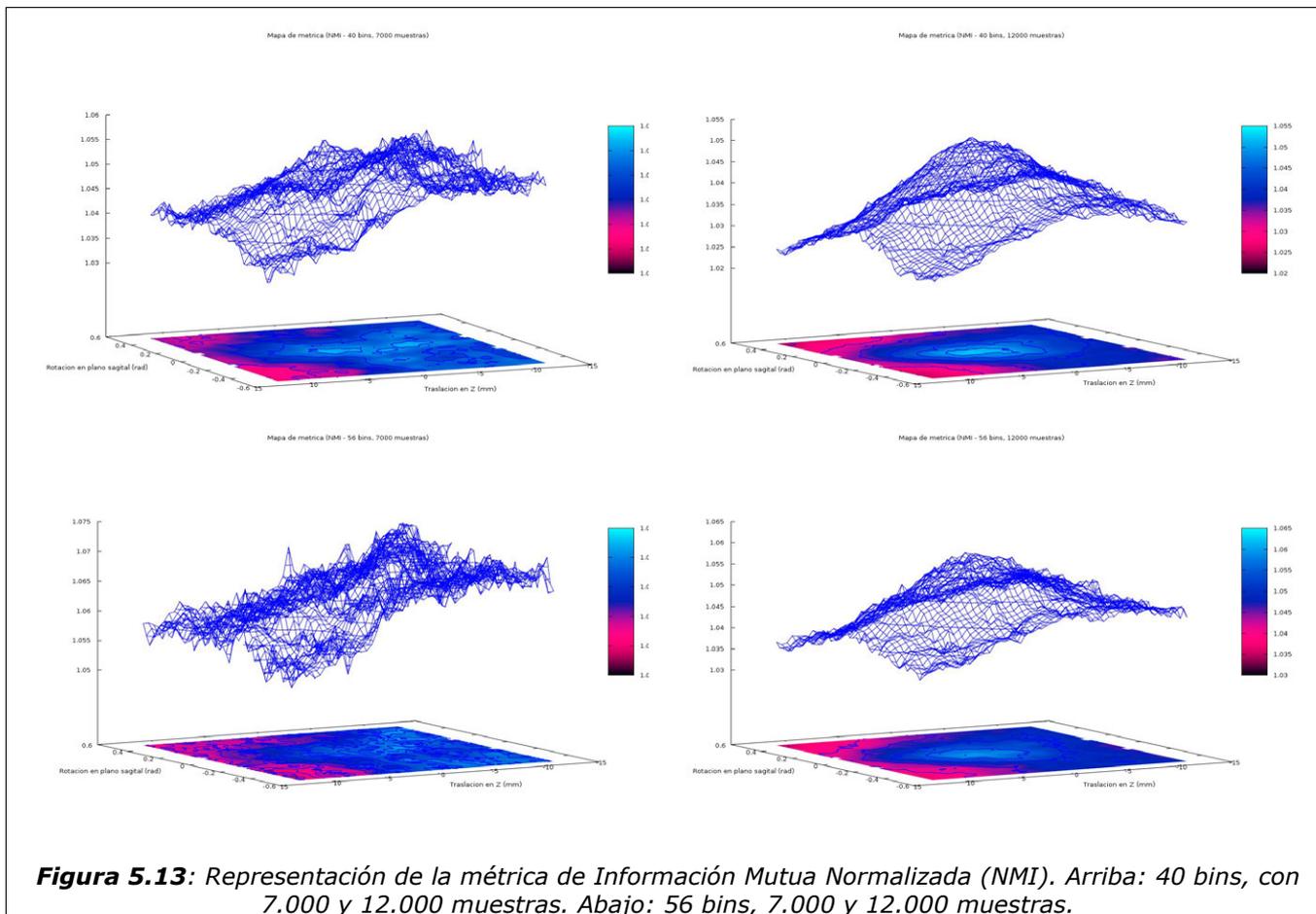
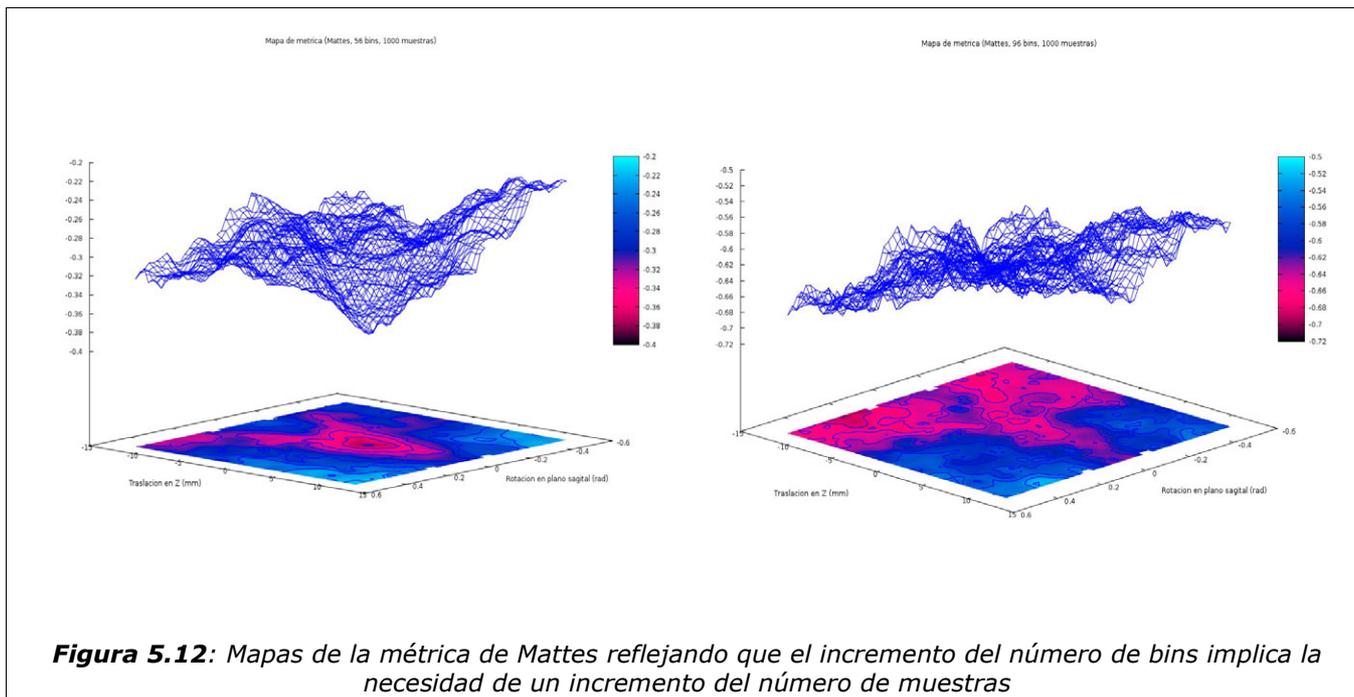


Figura 5.11: Mapa de la métrica `itk::MattesMutualInformationImageToImageMetric`, especificando la traslación y rotación en plano sagital en mm y radianes respectivamente, con respecto a la posición de registro hallada. Se muestra el efecto de suavizado de utilizar más muestras aleatorias.



Métrica `itk::MattesMutualInformationImageToImageMetric`

- Fijando 40 bins como número crítico (ver sección anterior), el número mínimo de muestras aleatorias es 1000. Tomando cifras inferiores la métrica se vuelve inútil, al no diferenciarse un mínimo claro. Sin embargo, este mínimo de 1000 muestras, aunque presenta la métrica como válida, puede observarse en el gradiente proyectado en el plano XY de la Figura 5.11 (parte superior) que el mínimo es muy grueso, y por lo tanto, poco sensible.
- El número de muestras mínimo para obtener una métrica suficientemente sensible alrededor del mínimo global es 2000, pero se prefiere fijar 7000 muestras como valor adecuado en la relación sensibilidad/coste temporal de la iteración.
- A mayor número de bins, mayor número de muestras necesarias, como se ilustra en la Figura 5.12. En el primer mapa se puede observar cómo, con 56 bins, a 1000 muestras todavía se distingue un mínimo, aunque ruidoso. A 96 bins, la localización del mínimo resulta imposible.
- Finalmente, a la vista de los resultados descritos, se decide que el registro debe realizarse utilizando *entre 56 y 96 bins y un número mayor de 7000 muestras aleatorias*.

Métricas de aplicación directa del concepto de información mutua

Las métricas a las que se refiere lo siguiente son `itk::MutualInformationHistogramImageToImageMetric` e `itk::NormalizedMutualInformationHistogramImageToImageMetric`. Ambas métricas se definen como funciones a ser maximizadas (no minimizadas) por lo que en los mapas deberá buscarse la caracterización en forma de máximo de la función de coste.

- Las métricas se comportaron de forma similar, mostrándose adecuadas utilizando más de 56 bins (configurables a través de `SetHistogramSize()`) y utilizando un submuestreo previo a 12.000 muestras antes del registro (para ambas imágenes). En estas condiciones, tenemos los resultados que se presentan en Figura 5.13 y Figura 5.14.
- Vuelve a producirse el efecto de la métrica de Mattes, en el que mayor número de bins requiere mayor número de muestras en las imágenes.
- Sin embargo, para ambas versiones de la métrica, el mínimo no es suficientemente abrupto como para poder diferenciar traslaciones de 3 mm. En cuanto al ángulo de rotación, siendo más selectivas que en traslación, no podrán diferenciar cifras menores de 0,1 radianes (aproximadamente $5,7^\circ$).
- La métrica MI parece tener una mayor sensibilidad en la proximidad del máximo que la métrica NMI.
- El coste computacional de las métricas es alto, por lo que en comparación con la métrica de Mattes, se decide que ésta última es más apropiada.

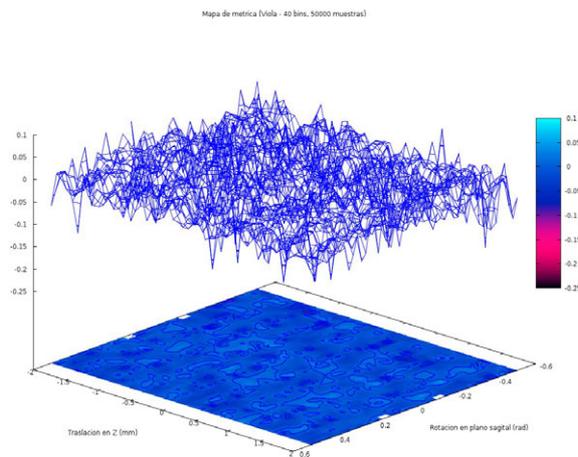
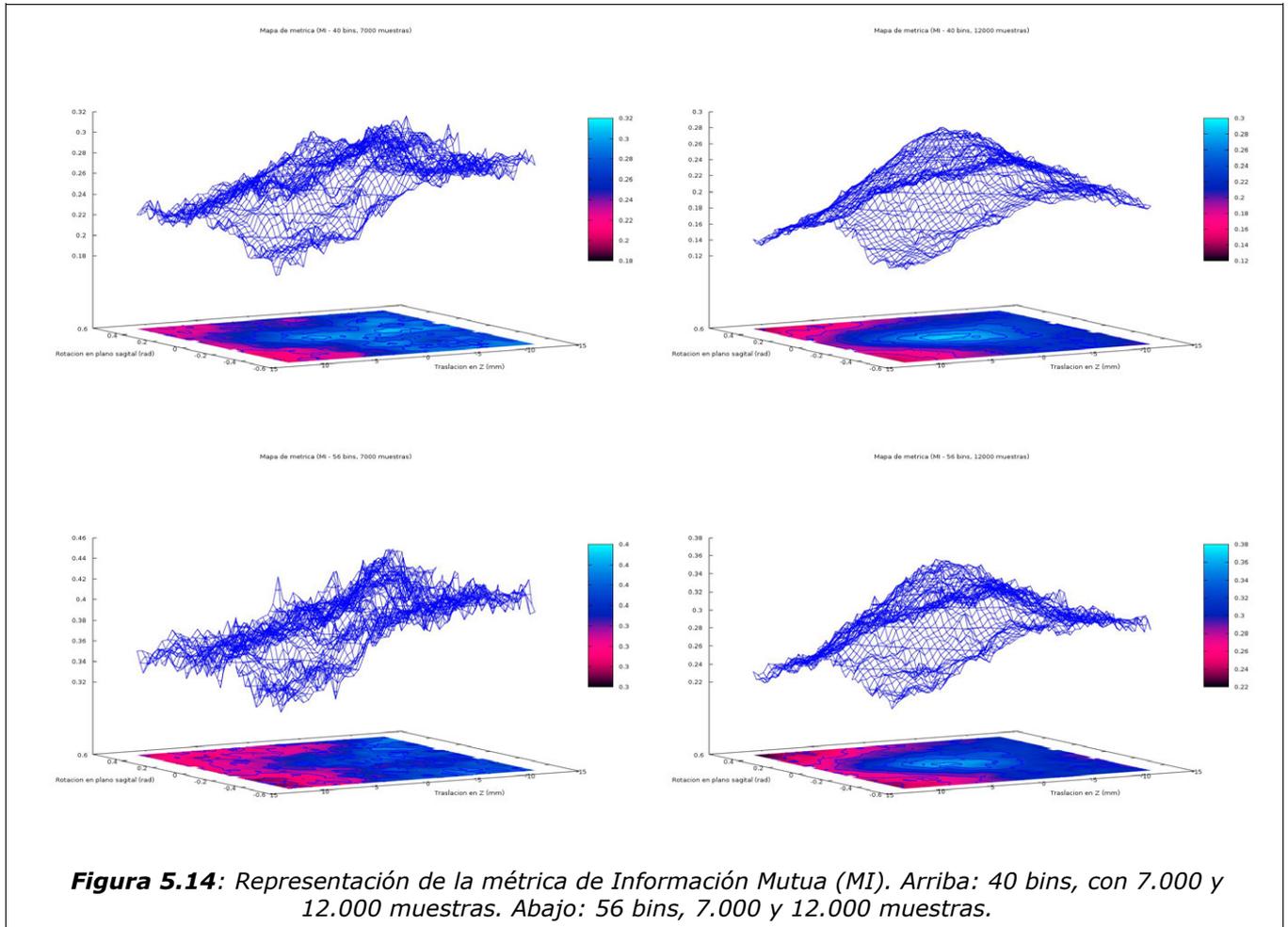


Figura 5.15: Mapa de la métrica *itk::MutualInformationImageToImageMetric* configurada utilizando 50.000 muestras. A pesar del alto número de muestras, ésta no refleja ningún máximo

Métrica `itk::MutualInformationImageToImageMetric`

La implementación basada en la de Viola y Wells no mostró ningún resultado útil. Esta conclusión se obtiene debido a que dicha métrica utiliza una ventana Parzen para seleccionar las muestras utilizadas en la construcción de los diagramas de funciones de distribución de probabilidad conjunta (*JPDF, Joint Probability Distribution Function*). Para dichas ventanas hay que definir la desviación de la función para aplicarse sobre la imagen fija y la móvil, y debido a la gran variabilidad de las imágenes, será necesaria una normalización previa de éstas.

La normalización previa se intentó utilizando `itk::NormalizeImageFilter`, un filtro que actúa sobre las intensidades de la imagen para que, a su salida se obtenga la misma imagen con media 0 y desviación estándar 1. Sobre esta normalización, ya se puede fijar una desviación de la función *kernel* de la métrica, que según la API (*Application Programming Interface*) de ITK se recomienda por determinación empírica fijar en un valor de 0.4 (sobre 1).

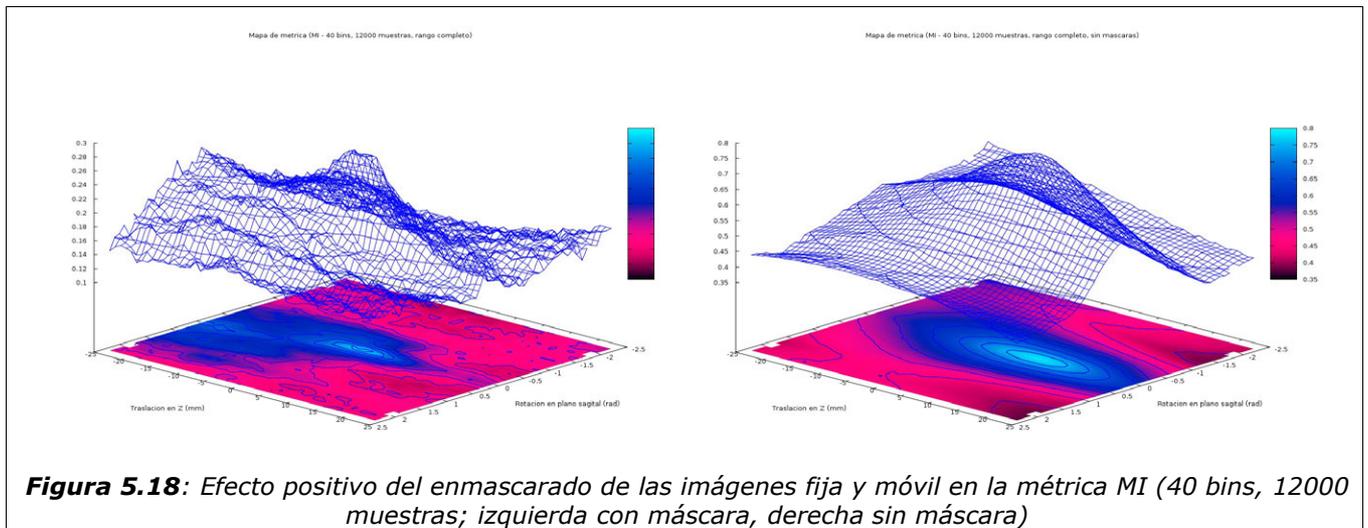
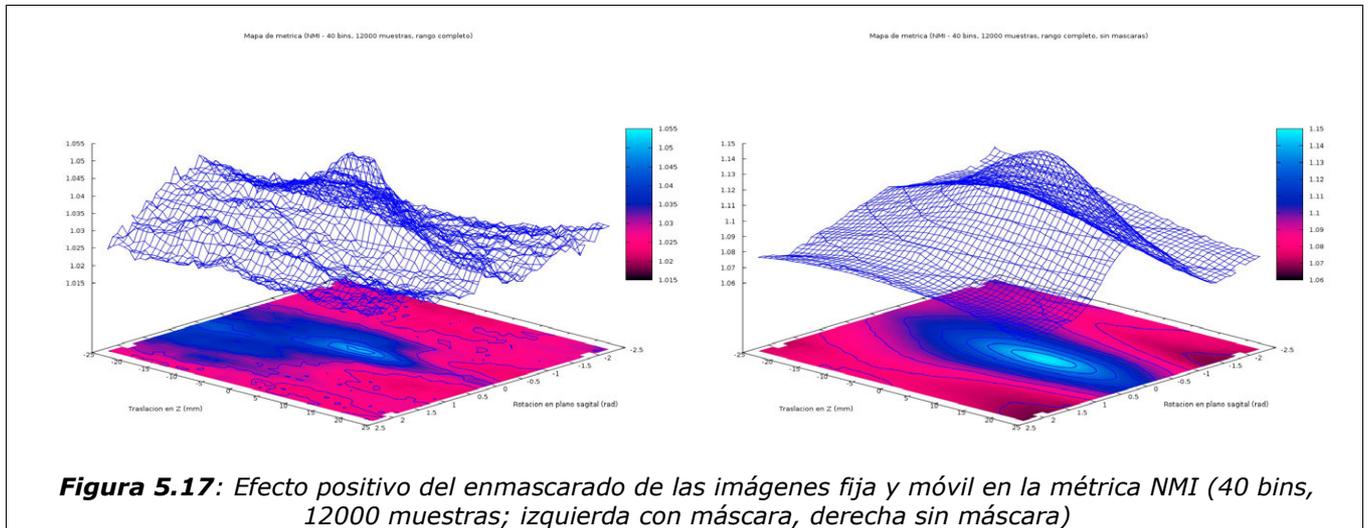
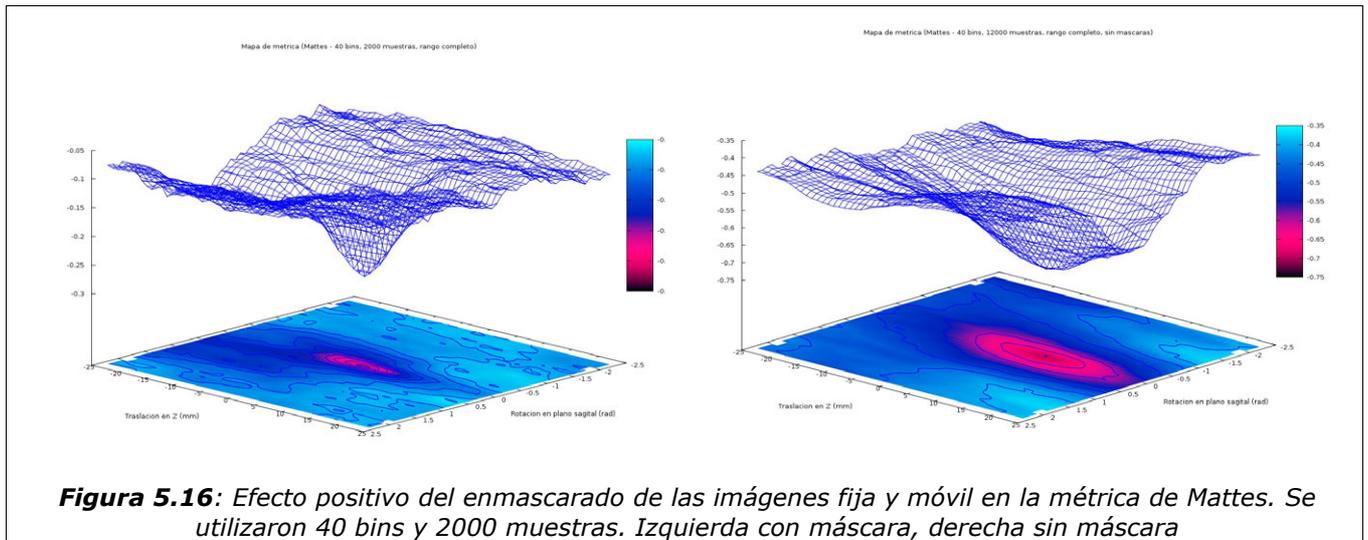
Sin embargo, en la práctica, el filtro de normalización distorsiona excesivamente la imagen, con lo que a su salida generalmente se obtienen datos inútiles. Por tanto, el resultado de utilizar esta métrica siempre fue negativo. Al considerarse suficientes los resultados de la métrica de Mattes, se decide descartar la profundización en esta métrica. Todos los mapas de métrica obtenidos son como el que representa la Figura 5.15.

Mapas de las métricas de rango amplio

Se realizaron también mapas de las métricas en un rango ampliado, para situar sus mínimos y máximos en relación con un amplio rango de captura. Dichas figuras se utilizaron para determinar el efecto de enmascarar las imágenes, por lo que pueden consultarse en la sección que discute este asunto a continuación.

| Bins | Sin máscaras | | | | | | Con máscaras | | | | | |
|----------|--------------|---------|---------|----------|--------------------|---------|--------------|---------|---------|---------|--------------------|---------|
| | 32 | | 56 | | 128 | | 32 | | 56 | | 128 | |
| Muestras | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 | T1 | T2 |
| 2000 | -0,4726 | -0,4714 | -0,5678 | -0,5868 | -0,7836 | -0,8212 | -0,1494 | -0,1043 | -0,2005 | -0,1411 | -0,3269 | -0,2978 |
| 3000 | -0,4632 | -0,4650 | -0,5507 | -0,55812 | -0,7109 | -0,7348 | -0,1481 | -0,1090 | -0,1919 | -0,1381 | -0,2884 | -0,2327 |
| 4000 | -0,4425 | -0,4499 | -0,5123 | -0,5318 | -0,6704 | -0,6821 | -0,1498 | -0,1112 | -0,1888 | -0,1341 | -0,2778 | -0,2199 |
| 7000 | -0,4468 | -0,4558 | -0,5157 | -0,5285 | | | -0,1568 | -0,1179 | -0,1922 | -0,1330 | | |
| 15000 | -0,4495 | -0,4518 | -0,5086 | -0,5131 | | | -0,1642 | -0,1212 | -0,1873 | -0,1315 | | |

Tabla 5: Estudio de la métrica basada en la técnica descrita por Mattes et. al., comparando los valores de ésta calculados con máscaras y sin máscaras para la transformación correcta obtenida con máscaras (T1) y la transformación incorrecta obtenida sin máscaras (T2). Para calcular las transformaciones T1 y T2 se utilizó un optimizador SPSA



Determinación de la necesidad de máscaras

El primer paso fue la demostración de la existencia de un mínimo global en una posición del SPECT rotada, visualmente apreciable. Para ello, se utilizó la herramienta `metric-compare`, que realiza dos registros exactamente iguales, exceptuando que uno de ellos puede no contener una, otra o las dos máscaras de las imágenes fija y móvil. Tras la obtención de ambas transformaciones, se calcula el valor de la métrica utilizada en el otro registro para cada transformación. El resultado se observa en la Tabla 5, utilizando la métrica de Mattes. Como puede verse, en prácticamente la totalidad de combinaciones de los parámetros determinantes (número de bins y número de muestras), resulta obtenerse un valor de la métrica sin máscaras menor para la transformación con resultado incorrecto (T2) que la misma métrica para el resultado adecuado (T1). En la columna etiquetada como "con máscaras" se puede comprobar que al aplicar estas, además de reducirse el módulo de la métrica con respecto a la obtenida sin máscaras, también se invierte cuál entre ambas transformaciones tiene menor valor. Los valores que aparecen tachados indican resultados visiblemente incorrectos del registro por haberse realizado con menos muestras de las mínimas que aseguran un registro aproximado al correcto.

Por último, para ilustrar completamente el efecto de enmascarado, se representaron las métricas configuradas en un amplio rango alrededor del registro visiblemente adecuado, reflejando, claramente, el desplazamiento y/o extensión del mínimo a una zona ligeramente trasladada unos píxeles por debajo de la posición correcta (figuras 5.16, 5.17 y 5.18). Este efecto se producía especialmente en imágenes SPECT con una mayor actividad de la habitual en la región de la boca y ojos.

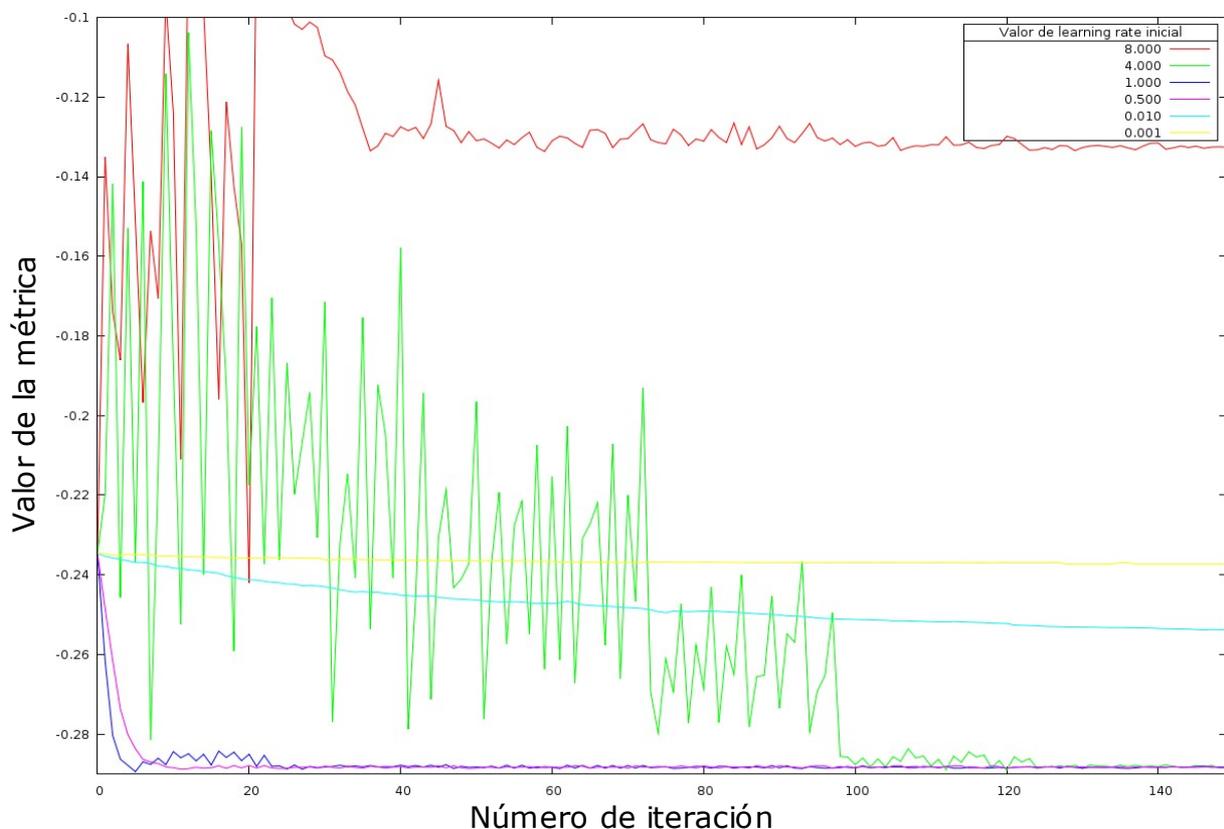


Figura 5.19: Comparación de los valores de métrica frente a número de iteración justificando la elección del factor de learning rate inicial para el optimizador `itk::GradientDescentOptimizer`

Determinación de los parámetros del optimizador

itkRigidRegistrationToolkit soporta tres de los optimizadores adecuados para registro de imagen que se distribuyen en ITK. Estos optimizadores son:

- **itk::ExhaustiveOptimizer:** es el optimizador utilizado para la obtención de mapas de la métrica, por lo que únicamente es necesario en la herramienta *metric-map*. El soporte es parcial, dado que no admite la modificación en tiempo de ejecución de sus parámetros y éstos deben ser pre-compilados. Los parámetros necesarios para realizar los mapas de métrica mostrados son:
 - *Pasos:* se configuraron 30 pasos de rotación y 120 de traslación. El paso se fijó en 0.1 unidades.
 - *Escalas:* para la rotación se escaló el paso por un factor 0.17 (es decir, $0.17 \times 0.1 = 0.017$ radianes/paso) y la traslación por un factor de 1 (es decir 0.1 mm/paso)
- **itk::GradientDescentOptimizer:** es el optimizador que, configurado para la búsqueda local, mejores resultados obtuvo. El único parámetro que queda libre tras la configuración de las escalas es el *learningRate*. Este factor influye en el cálculo del paso en cada nueva iteración, siguiendo la fórmula 7. Inicialmente, y siguiendo las indicaciones de la *Guía de Software ITK*, se configuró con un valor alto próximo a 8, resultando en unos pasos excesivamente grandes que provocaban una oscilación característica de la imagen móvil en torno a la transformación adecuada.

Se fue reduciendo el valor del parámetro hasta llegar a registros cortos en iteraciones y con una reducida presencia de las oscilaciones. Por último, se introdujo un sistema de control automático de *learningRate*, que reduce éste en un 30% cada 10 iteraciones

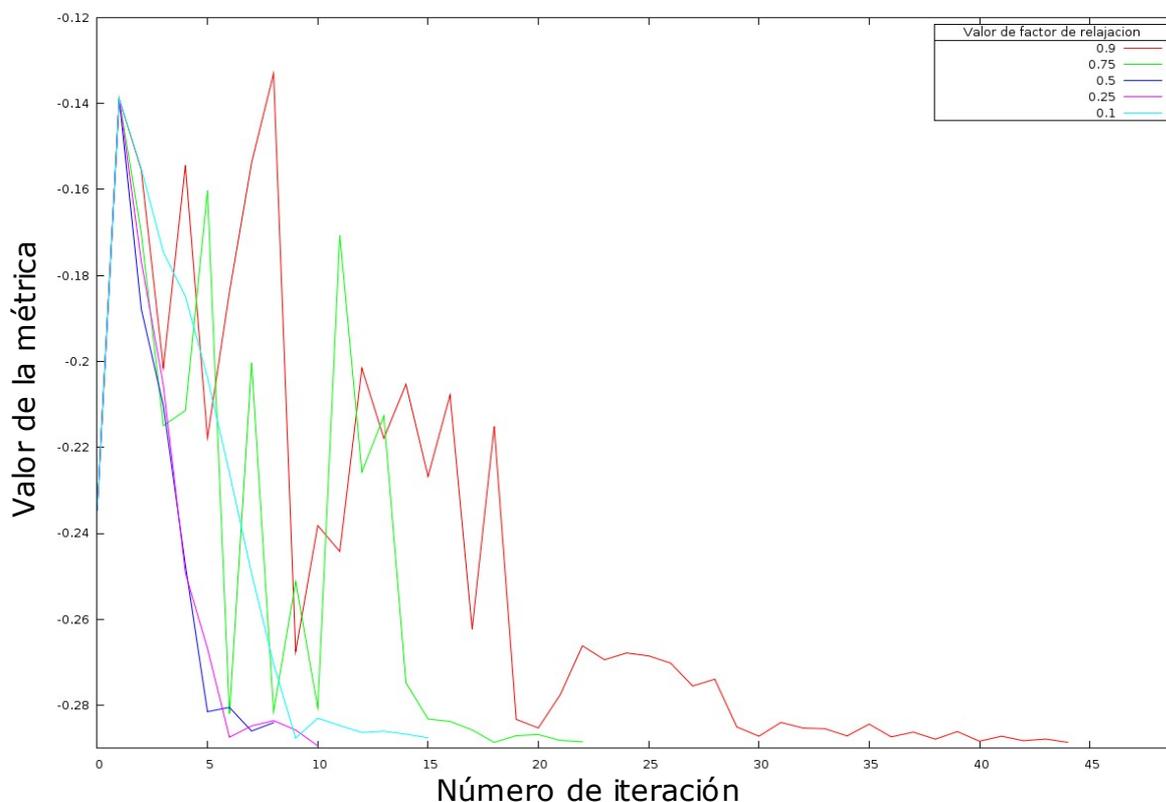


Figura 5.20: Comparación de los valores de métrica frente a número de iteración justificando la elección del factor de relajación para el optimizador *itk::RegularStepGradientDescentOptimizer*

que no mejoran el registro. Así mismo, en cada salto de la pirámide multirresolución (si existe) el *learningRate* se divide por un factor 2^{nivel} . Un valor inicial excesivamente pequeño del *learningRate* puede dar lugar a un paso entre iteraciones tan pequeño que sea imposible llegar al mínimo. Como puede observarse en la Figura 5.19, el valor óptimo de *learningRate* inicial está próximo a 0.5. En dicho experimento, se observó el valor de la métrica frente al número de iteraciones. Claramente se obtienen las siguientes conclusiones:

- Con valores iniciales altos (mayores que 5) no se llega a alcanzar el mínimo, puesto que el optimizador queda atrapado en otros mínimos locales.
- Con valores iniciales entre 4 y 1.5, el optimizador muestra fuertes oscilaciones en la búsqueda del valor mínimo de la métrica.
- Valores iniciales entre 0.1 y 1.0 alcanzan de forma directa y adecuada el mínimo de la métrica, normalmente en menos de 30 iteraciones. En torno a 0.5 se encuentra el valor más adecuado que, con una buena inicialización, llega al mínimo de la métrica en menos iteraciones.
- Si los valores son mucho menores que 0.1, el optimizador realiza pasos tan pequeños que nunca llega al mínimo de la métrica.
- **itk::RegularStepGradientDescentOptimizer**: es un optimizador basado en el anterior, en el que el paso entre iteraciones se encuentra en un rango fijo de valores. Los parámetros configurables son los siguientes:
 - *Paso mínimo y paso máximo*: definen el rango fijo de valores posibles del paso. Se fijaron a 0.1 y 10 mm respectivamente, puesto que es un rango razonable.
 - *Factor de relajación*: de forma similar al factor *learning rate*, pondera el paso del optimizador para que éste sea mayor o menor. Se estudió factor de relajación (Figura 5.20), que puede tener valores entre 0 y 1 encontrando que el valor óptimo para los pasos elegidos se situaba en la proximidad de 0.25. Para valores inferiores a 0.07 el optimizador sólo realizaba una iteración, en un mínimo local. Con valores superiores a 0.75, el optimizador produce demasiadas oscilaciones.
- **itk::SPSAOptimizer**: es el optimizador que más rápido converge a un valor razonable cercano al mínimo de la métrica.

Fue configurado para la optimización local siguiendo las indicaciones de J.C. Spall en ³³:

- α y γ : se configuraron siguiendo la recomendación de la publicación, que indica que 0.602 y 0.101 son, respectivamente, los valores prácticamente efectivos y teóricamente válidos. Además, se implementó un control automático de dichos valores, de forma que cada 10% del máximo de iteraciones sin mejorar la métrica se aproxima dichos parámetros a los valores óptimos asintóticos de 1.0 y 1/6 respectivamente.
- a , A y c : tienen una fuerte influencia en el paso del optimizador. Lo aconsejado es que, en condiciones de alto ruido y con los valores para α y γ seleccionados como anteriormente, se elija $a < c$, al contrario de las condiciones de bajo ruido.

Por otra parte, A suele escogerse como el 10% (o menos) del máximo total de iteraciones esperadas. Si esto se cumple, a debe seleccionarse de tal manera que $a/(A+1)^\alpha$ veces la magnitud de los elementos del primer vector de evaluaciones de la función de coste sea aproximadamente igual al paso mínimo deseado de los parámetros en las primeras iteraciones.

- Con estas restricciones, se configuraron los parámetros y se encontró que el optimizador encontraba soluciones visualmente adecuadas con los siguientes valores: $\alpha=0.602, \gamma=0.101, a=0.16, c=0.01, A=100$.

Validación del algoritmo de registro

Para validar el proceso de registro, la opción más óptima es partir de estudios patrón que se encuentren correctamente registrados. Si se someten los estudios patrón al algoritmo de registro, éste deberá devolver como transformación geométrica resultante la identidad. Para probar el comportamiento del algoritmo ante dos imágenes no registradas, una opción es aplicar a una de ellas una transformación previa conocida, ejecutar el proceso de registro y comparar el resultado con la transformación arbitraria inicial. El problema de este método consiste en que aplicar a una imagen una transformación implica un proceso de interpolación que puede influir en el resultado del registro posterior. Para evitar este paso, la opción más adecuada es introducir como parámetros iniciales del algoritmo la transformación que se desea evaluar, junto a las imágenes patrón. El algoritmo debería entonces converger hacia la transformación identidad⁴². La posibilidad de introducir una transformación arbitraria previa se encuentra implementada en *itkRigidRegistrationToolkit* (ver anexo 8.2).

Para medir la diferencia entre dos transformaciones geométricas y obtener un escalar que nos indique el error medio en mm, se emplea el concepto de *warping index*⁴³. Dadas dos transformaciones, la obtenida del proceso (T_{out}) y la identidad (T_I), se mide para cada punto de la imagen de referencia (modalidad anatómica) la distancia entre el resultado de aplicar una transformación o la otra a sus coordenadas $\|T_I(x) - T_{out}(x)\|$. Calculando la media de esta distancia en todos los *vóxeles* de la imagen que pertenezcan al volumen V donde se desee medir el error, se obtiene el *warping index* en mm:

$$wi_{out} = \frac{1}{card(V)} \sum \|T_I(x) - T_{out}(x)\| \quad (9)$$

Inicialmente, se contaba con 39 estudios de datos simulados mediante método de Monte Carlo consistentes en pares de Resonancia Magnética junto con una imagen SPECT simulada tras la aplicación de una transformación arbitraria a la resonancia²⁰. Desafortunadamente, esta validación que hubiera sido la más óptima no pudo llevarse a cabo debido al desconocimiento de las transformaciones previas aplicadas a las imágenes.

Por ello, hubo de buscarse una validación alternativa, mediante lo que se conoce como *validación cruzada* y que consiste en la comparación de los resultados de registro obtenidos a partir de los mismos pares de imágenes con respecto a otro software previamente validado y que pueda considerarse de alguna forma, *óptimo*. Se escogió la aplicación denominada *MMWKS*⁴⁴ para realizar esta comparación, utilizando una métrica de Información Mutua Normalizada, un optimizador Powell, 256 bins para el cálculo de los histogramas y esquema multirresolución de niveles 221. El procedimiento seguido fue el siguiente:

1. Se realizó el registro utilizando MMWKS de todos los pares de estudios disponibles (es decir, 23 casos). De éstos, 3 no pudieron ser importados en la aplicación por tener la cabecera corrupta y los casos 188, 189, 216 y 218 dieron resultados visualmente fallidos (por lo que fueron descartados).
2. El resultado de los registros se almacenó en forma de matriz de transformaciones en coordenadas homogéneas, de la forma descrita en la expresión (10).

$$\begin{pmatrix} m_1 & m_2 & m_3 & T_x \\ m_4 & m_5 & m_6 & T_y \\ m_7 & m_8 & m_9 & T_z \\ Sh_1 & Sh_2 & Sh_3 & Sc \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} m_1 & m_2 & m_3 & T_x \\ m_4 & m_5 & m_6 & T_y \\ m_7 & m_8 & m_9 & T_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (10)$$

Donde m_i son los parámetros que definen las rotaciones, T_i definen las traslaciones, Sh_i definen la perspectiva y los parámetros m_1 , m_5 , m_9 y Sc los escalados. Al ser

transformaciones rígidas, la matriz 3x3 de parámetros m_i debe ser ortonormal, los tres factores Sh_i deben ser cero y Sc debe ser uno.

- Se implementó el algoritmo de cálculo del *warping index* descrito en (9) utilizando la propia transformación final del registro mediante *itkRigidRegistrationToolkit* e importando la matriz descrita como transformación.

5.3.3 Resultados

El primer resultado previo en la consecución de los objetivos del Proyecto consiste en el desarrollo del conjunto de aplicaciones *itkRigidRegistrationToolkit* descrito en el apartado 5.2.1 y ampliado en el anexo 8.2 que han servido para la evaluación, validación y caracterización de los algoritmos. Posteriormente, se obtienen los dos algoritmos finales de registro como resultados finales.

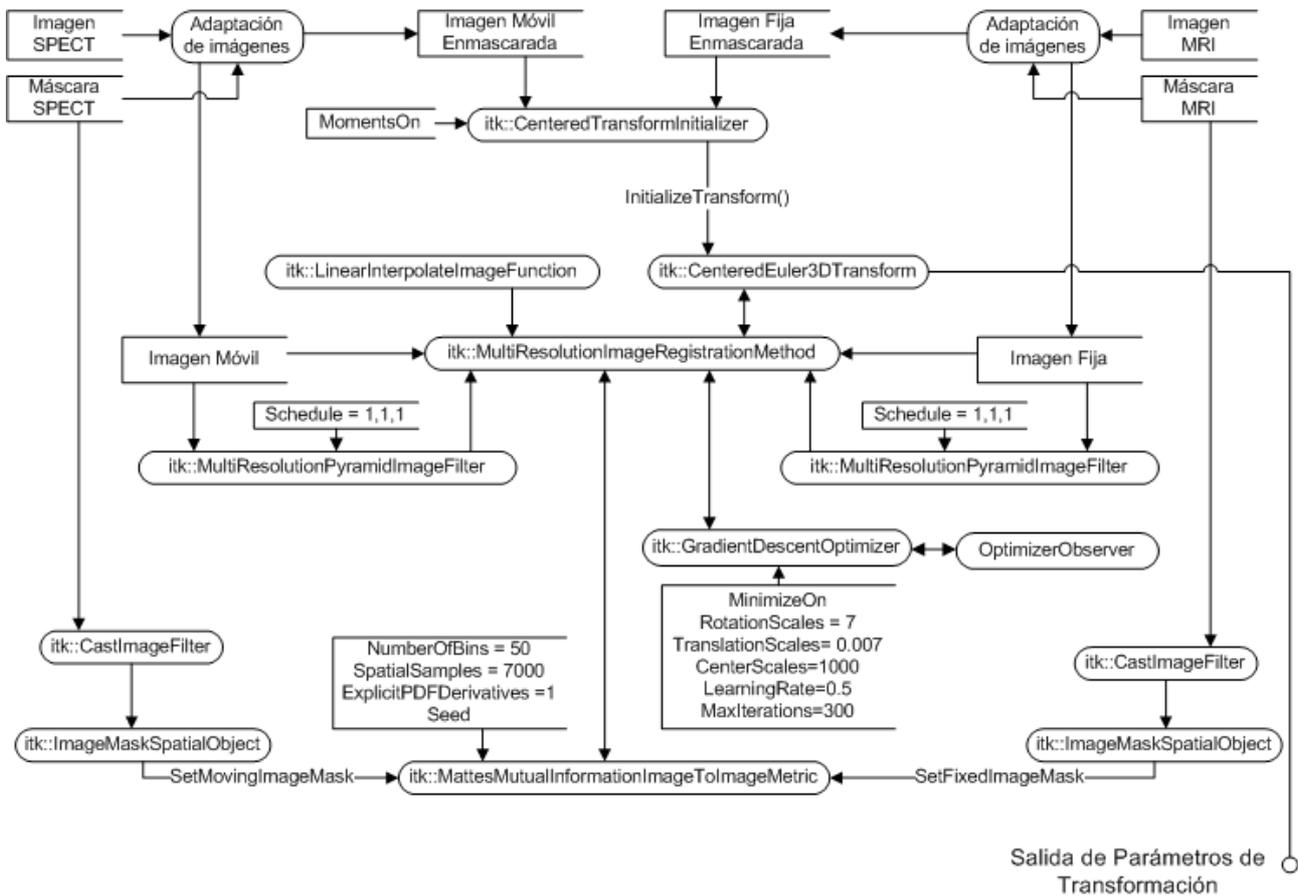


Figura 5.21: Diagrama de ejecución diseñado e implementado en FocusDet

Registro rígido multimodal SPECT-RM

El diseño final, utilizando los parámetros y desarrollos descritos en la sección anterior, finalmente se define como expresa el *pipeline* de ejecución ITK de la Figura 5.21. Se descarta el uso de una pirámide multirresolución en el registro, debido a que la inicialización mediante centro de masas es adecuada.

En cuanto al proceso de adaptación de las imágenes, se descarta la normalización debido al problema que introduce por destrucción de la información y también el diezmado inicial por ser innecesario, quedando como se muestra en la Figura 5.22.

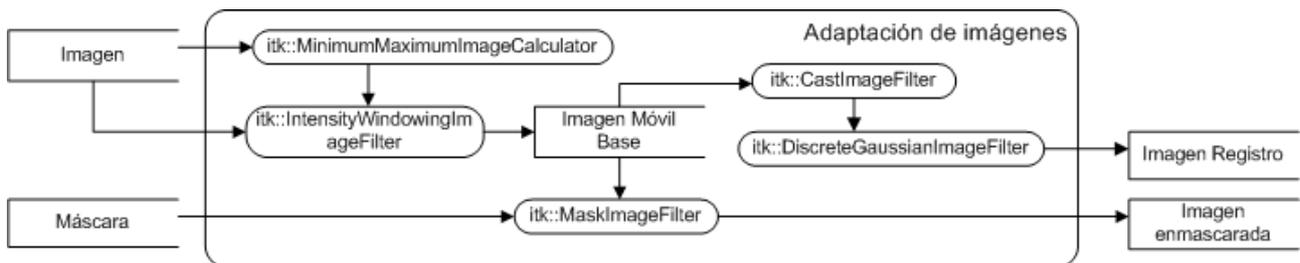


Figura 5.22: Diseño del proceso de adaptación de imágenes implementado en FocusDet

| Caso | Resultado <i>Warping Index</i> |
|-----------------|--------------------------------|
| 008 | 1,98 |
| 094 | 1,37 |
| 095 | 2,95 |
| 096 | 4,94 |
| 097 | 3,02 |
| 099 | 1,27 |
| 100 | 2,02 |
| 101 | 0,94 |
| 103 | 1,06 |
| 105 | 2,36 |
| 108 | 1,21 |
| 110 | 1,01 |
| 111 | 0,31 |
| 112 | 3,71 |
| 113 | 0,89 |
| 114 | 1,08 |
| PROMEDIO | 1,88 |

Tabla 6: Resultado de la validación cruzada de la convergencia del registro con MMWKS

Posteriormente fue sometido a la validación visual y a la validación cruzada frente a MMWKS⁴⁴. Los registros de las imágenes, utilizando máscaras, aparentan un alto grado de corrección visualmente, exceptuando los casos en los que la información de las imágenes de origen tiene defectos (se encontraron casos con tamaños de *vóxel* negativos y con errores en las cabeceras al definir la orientación).

Los casos cuya convergencia y precisión pudieron ser validadas contra MMWKS presentaron los resultados descritos en la Tabla 6. El promedio de deformación de la imagen, en mm, es de 1,88 por lo que se concluye que la precisión del algoritmo es buena teniendo en cuenta que el tamaño de *vóxel* de la imagen móvil está siempre por encima de 3 mm. Únicamente en el caso 096 se registró un desplazamiento próximo al tamaño de *vóxel*, lo que significa un píxel de error.

Finalmente, se incluye la implementación desarrollada en la plataforma GIMIAS, como resultado último y práctico del Proyecto (imágenes de la interfaz de GIMIAS en la Figura 5.23 y las figuras 8.7 y 8.8 del anexo 8.4.3).

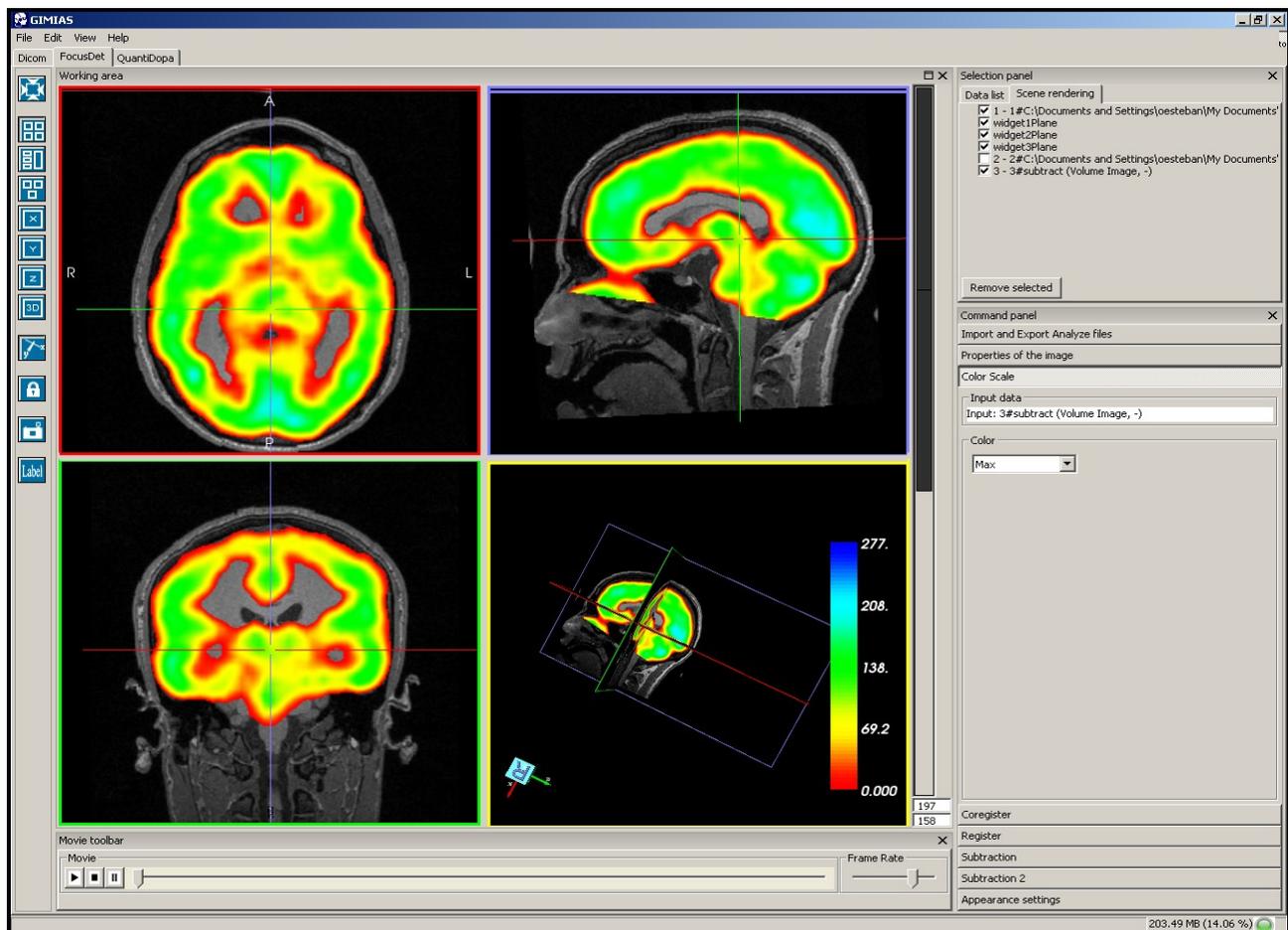


Figura 5.23: Interfaz gráfica de FocusDet en GIMIAS

Registro afín multimodal SPECT-template

En el proceso de creación de la máscara, únicamente se validó de forma visual el registro afín obtenido, dado que la necesidad de precisión no es muy alta.

Basándose en la metodología descrita conjuntamente en el apartado 6.3.2 para los registros afines requeridos en las aplicaciones que cubre el presente Proyecto, fue evaluada la mejor opción de registro en cuanto a funcionalidad y tiempo. El resultado es un registro con inicialización por alineamiento del centro de masas, de un solo nivel y utilizando un optimizador de descenso de gradiente. La métrica utilizada, su configuración y el pre-proceso de las imágenes es exactamente igual a la del registro rígido anteriormente descrito.

Finalmente, esta solución fue integrada en GIMIAS, así como el algoritmo de aplicación de la transformación inversa a la máscara definida sobre el *template*. El proceso de registro queda como indica la Figura 5.24.

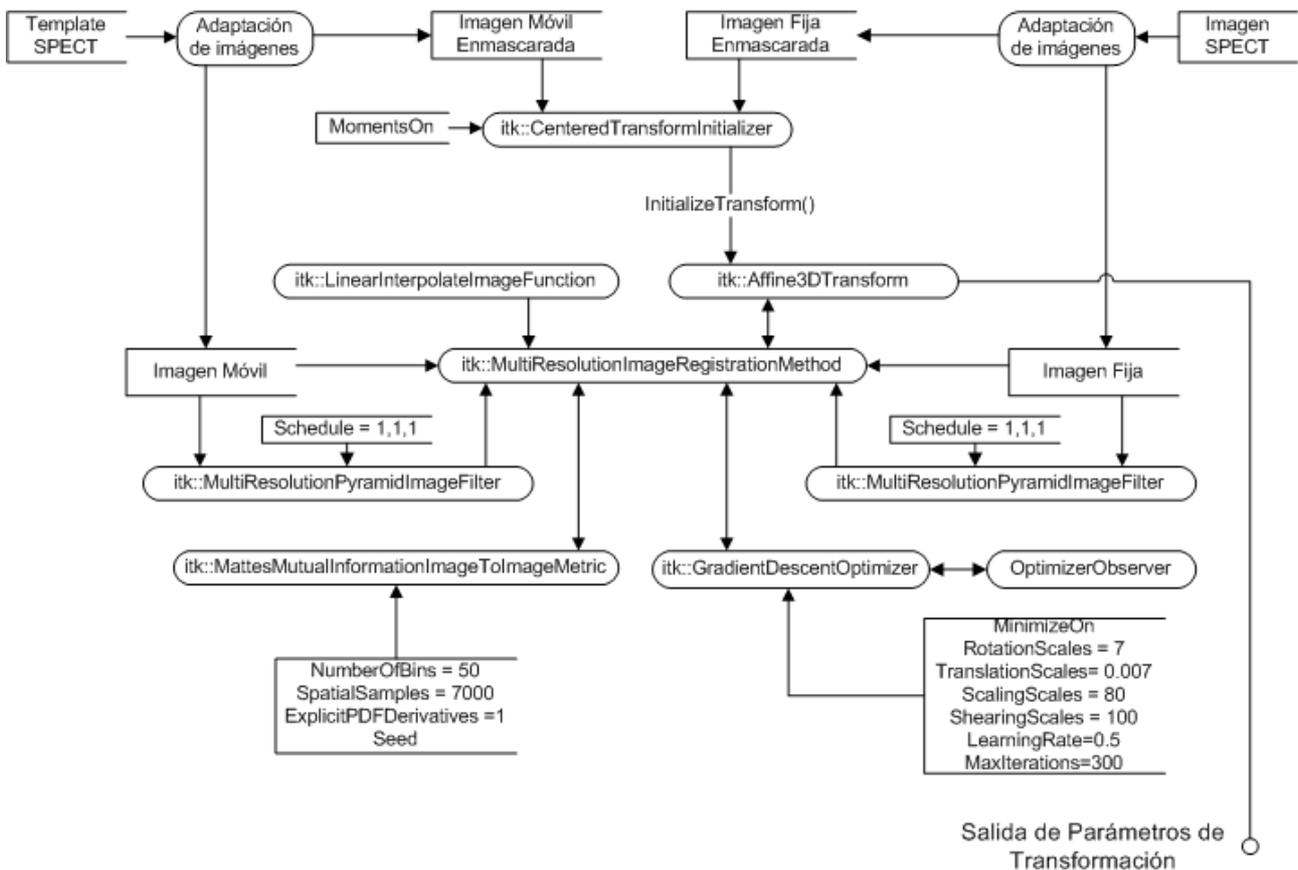


Figura 5.24: Diseño final del registro afín multimodal SPECT-template

6. Aplicación a la Enfermedad de Parkinson

6.1. Antecedentes

La adquisición de imágenes trazando los transportadores dopaminérgicos mediante PET y SPECT es una herramienta ampliamente probada y utilizada para evaluar pacientes con variedad de desórdenes neuropsiquiátricos, como, en este caso, la Enfermedad de Parkinson ⁴⁵.

Gracias a la madurez de la técnica de adquisición de imagen, se plantea la implementación e integración en GIMIAS de una aplicación (denominada *QuantIDOPA*) que contenga una serie de herramientas útiles para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson, a través de la cuantificación de los transportadores dopaminérgicos.

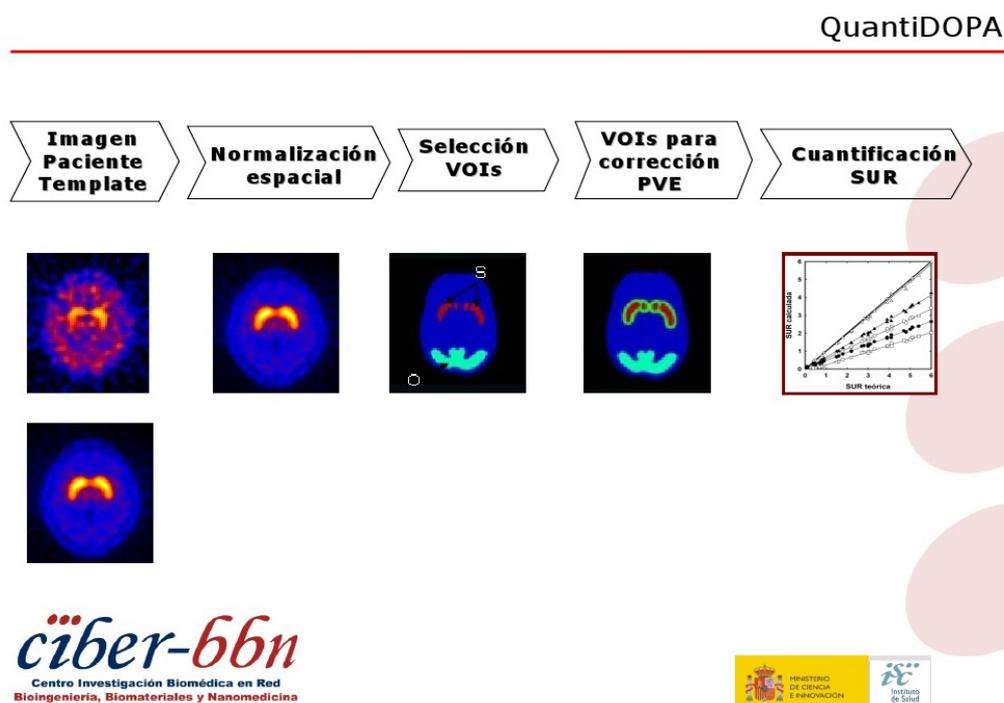


Figura 6.1: Protocolo de cuantificación de neurotransmisores dopaminérgicos en estudios SPECT para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson. Transparencia extraída de la presentación del caso de uso a los Grupos que participan en el proyecto a través de Ciber-BBN

En general, mediante la valoración visual del personal clínico, es posible determinar la existencia de la Enfermedad de Parkinson, pero es interesante una mejor caracterización de su grado de desarrollo y sus características. Para ello, se define un procedimiento mediante el cual puedan aplicarse a la imagen SPECT del paciente una serie de volúmenes de interés sobre los que, trabajando con la intensidad de la imagen y teniendo en cuenta el efecto de volumen parcial, pueda cuantificarse la concentración de neurotransmisores. El procedimiento es el descrito en la Figura 6.1:

1. Como entradas en el procedimiento tenemos la imagen obtenida tras la inyección del radiotrazador ^{123}I -FP-CIT al paciente y un modelo o *template* adecuado. Inicialmente se

cuenta con un modelo general, pero en el diseño de la aplicación se pretende poder seleccionar entre diferentes modelos generados en función de la edad, sexo, grado de avance del desorden, etc.

2. El primer proceso que sufre la imagen es una *normalización espacial*. Ambas imágenes, por lo general, no coincidirán espacialmente por lo que se transformará el modelo o *template* para ajustarse no-rígidamente a la imagen del paciente.

Por tanto, habrá de realizarse un *registro no-rígido multimodal ponderando las circunstancias del problema*. Como clarificación, la ponderación implica que la deformación esté muy controlada en el eje Y de la imagen, para evitar que el algoritmo de registro deforme produciendo una elongación de las colas de presencia de dopamina en el núcleo estriado, puesto que su ausencia es característica de la Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la elongación en el eje X de estas áreas de intensidad será necesaria para la correcta cuantificación.

3. Selección de los volúmenes de interés (VOI): tras la normalización, debe aplicarse la transformación a los VOIs conocidos con respecto al *template* utilizado.
4. Corrección del Efecto de Volumen Parcial (PVE): en esta segunda etapa los volúmenes anteriores son corregidos para finalmente aplicar la cuantificación.
5. Cuantificación: la cuantificación es dependiente de el dispositivo de adquisición de la imagen, de los volúmenes, el PVE y del algoritmo de cuantificación escogido. En QuantiDOPA, el objetivo es simplificar el proceso de cuantificación debido a que los algoritmos de cuantificación objetiva son excesivamente complejos y costosos.

6.2. Propuesta de Registro

Una vez más, utilizando *itkRigidRegistrationToolkit* se profundiza en las posibilidades que ofrece ITK y se diseña el proceso de registro afín basándose en todo lo planteado en la sección 5.2.3.

El algoritmo comparte la configuración de métrica, debido a que todas las disponibles presentan resultados muy similares a los descritos en el apartado 5.3.2 (página 63).

Finalmente, como el proceso de registro afín únicamente pretende ser el paso previo a un algoritmo de registro elástico más complejo que ajuste el estudio SPECT al *template*, decide utilizarse el optimizador `itk::RegularStepGradientDescentOptimizer`, por su simplicidad de uso y configuración así como buen rendimiento.

6.3. Validación

6.3.1 Datos

Para el desarrollo y validación de registro se utilizaron 5 casos de pacientes con estudios SPECT interictal y un *template* para cuantificación. Los casos provienen del Grupo de Imagen Biomédica del Hospital Universitario Clínic de Barcelona y consisten en lo siguiente:

- **Estudios SPECT:** tienen las siguientes características:
 - Tamaño único de 128x128x45 *vóxeles*
 - Tamaño de *vóxel* cúbico de 3,895mm de arista.
 - Rango del nivel de intensidad poco variable, entre 100 y 175 niveles.
 - Histogramas ecualizados y muy similares.
- **Template:**
 - Compuesto dos imágenes (resonancia magnética para la localización anatómica de las estructuras y SPECT) coherentes en coordenadas calculadas como promedio de un alto número de casos de interés (Figura 6.2)
 - Tamaño de 111x134x102 píxeles.
 - Resolución de 2,00x2,00x2,00mm.
 - Contenedores de tipo 32 bit decimal.

En esta aplicación, las imágenes son muy homogéneas y plantearán pocos problemas de proceso debido a sus características.

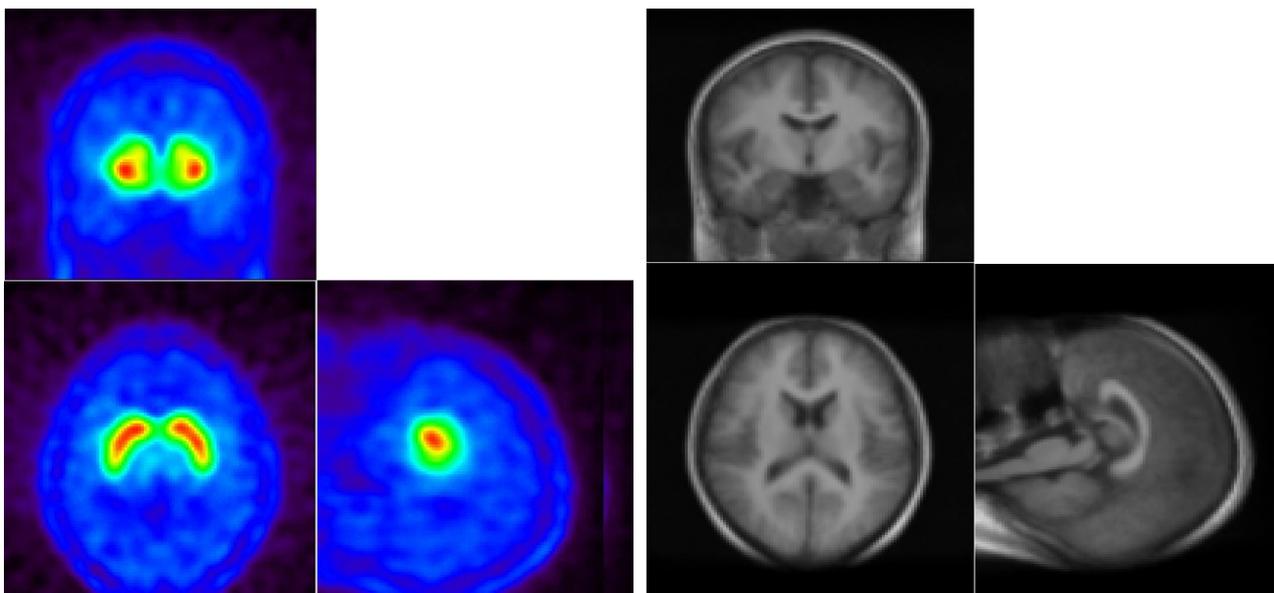


Figura 6.2: Visualización de distintos cortes transversal, sagital y coronal de un *template* (izquierda, promediado de imágenes SPECT y derecha promediado de resonancia magnética).

6.3.2 Metodología

Siguiendo una metodología análoga a la utilizada en la aplicación de epilepsia, se utilizó `itkRigidRegistrationToolkit` para caracterizar el algoritmo de registro.

En primer lugar, se había configurado el registro afín, basándose en el registro rígido descrito en la sección 5.2.2. Posteriormente se comprobó que la configuración obtenida para dicho proceso de registro era suficientemente válida para el necesario en la aplicación de la Enfermedad de Parkinson.

Elección y configuración de la transformación

Para el registro afín de doce parámetros ITK ofrece la clase `itk::AffineTransform` y su versión con centro optimizable `itk::CenteredAffineTransform`. En este caso, por motivos de comodidad, se utilizó la primera y mediante el método `SetCenter()` se fijó el origen de transformaciones en el centro del volumen de la imagen fija.

La **determinación de las escalas de transformación** vuelve a plantearse como primera dificultad en la configuración del *pipeline* de registro. Para ello, se volvió a calcular el número de iteraciones que precisaba el registro del template contra las imágenes SPECT. En este caso, la configuración requiere 4 grupos de 3 parámetros y no sólo 2 grupos como en el caso de registro rígido.

Por las dimensiones del problema, la relación entre rotaciones y translaciones debe ser similar a la averiguada en 5.3.2. Por tanto, nos quedan dos grupos para configurar: 3 factores de escala y 3 factores de perspectiva.

| Caso | Escalas rotaciones | Escalas traslaciones | Escalas escalados | Nº de iteraciones |
|------|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 008 | 7 | 0,007 | 4,0 | 210 |
| | 7 | 0,007 | 40,0 | 203 |
| | 7 | 0,007 | 70,0 | 154 |
| | 7 | 0,007 | 100,0 | 194 |
| | 7 | 0,007 | 85,0 | 148 |
| | 7 | 0,007 | 77,0 | 182 |
| | 7 | 0,007 | 80,0 | 164 |
| | 7 | 0,007 | 83,0 | 174 |
| | 7 | 0,007 | 88,0 | 181 |
| 094 | 7 | 0,007 | 80,0 | 370 |
| | 7 | 0,007 | 85,0 | 1041 |
| | 7 | 0,007 | 90,0 | 305 |
| 101 | 7 | 0,007 | 80,0 | 158 |
| | 7 | 0,007 | 85,0 | 196 |
| | 7 | 0,007 | 90,0 | 192 |
| 218 | 7 | 0,007 | 80,0 | 173 |
| | 7 | 0,007 | 85,0 | 164 |
| | 7 | 0,007 | 90,0 | 319 |

Tabla 7: Representación del número de iteraciones dependiendo de los factores de escala escogidos, para el cálculo del factor de escalados en el cálculo de la máscara del registro SPECT-template de la aplicación de epilepsia.

En el primer registro afín planteado para la aplicación de epilepsia (Tabla 7), la máscara no requiere una fuerte precisión, por lo que el factor de perspectiva debe ser alto, de forma que este tipo de transformación tenga un impacto bajo (resultando en un factor de perspectiva en cada paso muy pequeño o nulo). El motivo anatómico es que los tamaños relativos de la cabeza entre pacientes siempre serán similares. En el caso de los factores de escala habrá que permitir mayor libertad a los parámetros y además los tres parámetros de escalado tendrán el mismo valor. Por tanto, se fija el escalado de perspectiva en 100 y se investiga para este valor el factor de escala necesario (Tabla 7) utilizando un optimizador de descenso de gradiente con *learningRate* de 0,5. Como puede observarse en la Tabla 7, los valores de escalado próximos a 85,0 resultan normalmente válidos. La excepción se produce con el caso 094, en el que el algoritmo de optimización tarda 1041 iteraciones, un resultado exagerado. En cualquier caso se comprueba que el registro en la iteración número 300 ya es suficientemente válido para la aplicación, por lo que se toma el valor de 80 como valor por defecto para los parámetros de escalado.

En el segundo registro afín planteado para la aplicación de cuantificación en Parkinson, las pruebas se realizaron utilizando un optimizador de descenso de gradiente de paso regular, con un factor de relajación de 0,25 (ver su discusión en la sección 5.3.2), y un paso en el rango $[0.01-1.0]$. Como puede observarse en la Tabla 8, el factor de escalado adecuado parece situarse en el rango $[1.0-5.0]$ siendo más próximo a este último valor. Por ello se seleccionará el un escalado de 3.5 para la aplicación.

| Caso | Escalas rotaciones | Escalas traslaciones | Escalas escalados | Escalas perspectivas | Nº de iteraciones |
|------|--------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 001 | 7 | 0,007 | 1 | 1 | 172 |
| | 7 | 0,007 | 1 | 100 | 138 |
| | 7 | 0,007 | 0,1 | 100 | 163 |
| | 7 | 0,007 | 5 | 100 | 71 |
| 002 | 7 | 0,007 | 1 | 1 | 146 |
| | 7 | 0,007 | 1 | 100 | 125 |
| | 7 | 0,007 | 0,1 | 100 | 271 |
| | 7 | 0,007 | 5 | 100 | 191 |
| 003 | 7 | 0,007 | 1 | 1 | 647 |
| | 7 | 0,007 | 1 | 100 | 122 |
| | 7 | 0,007 | 0,1 | 100 | -no válido- |
| | 7 | 0,007 | 5 | 100 | 277 |
| 004 | 7 | 0,007 | 1 | 1 | 788 |
| | 7 | 0,007 | 1 | 100 | 88 |
| | 7 | 0,007 | 0,1 | 100 | 193 |
| | 7 | 0,007 | 5 | 100 | 48 |
| 005 | 7 | 0,007 | 1 | 1 | 61 |
| | 7 | 0,007 | 1 | 100 | 113 |
| | 7 | 0,007 | 0,1 | 100 | 313 |
| | 7 | 0,007 | 5 | 100 | 30 |

Tabla 8: Representación del número de iteraciones dependiendo de los factores de escala escogidos, para el cálculo del factor de escalados en el cálculo de la máscara del registro SPECT-template de la aplicación de Enfermedad de Parkinson.

Elección y configuración del optimizador

Durante el diseño, rápidamente se detectó que, para resultados similares de registro, el optimizador de descenso de gradiente de paso fijo era claramente el más rápido. Se configuró con un paso en el rango $[0.01-1]$ y un factor de relajación de 0.25 según los mismos criterios de la sección 5.3.2.

6.3.3 Resultados

El diseño final resultante del análisis previo, concretando y simplificando el diagrama interno de *itkRigidRegistrationToolkit*, es el que sigue en la Figura 6.3:

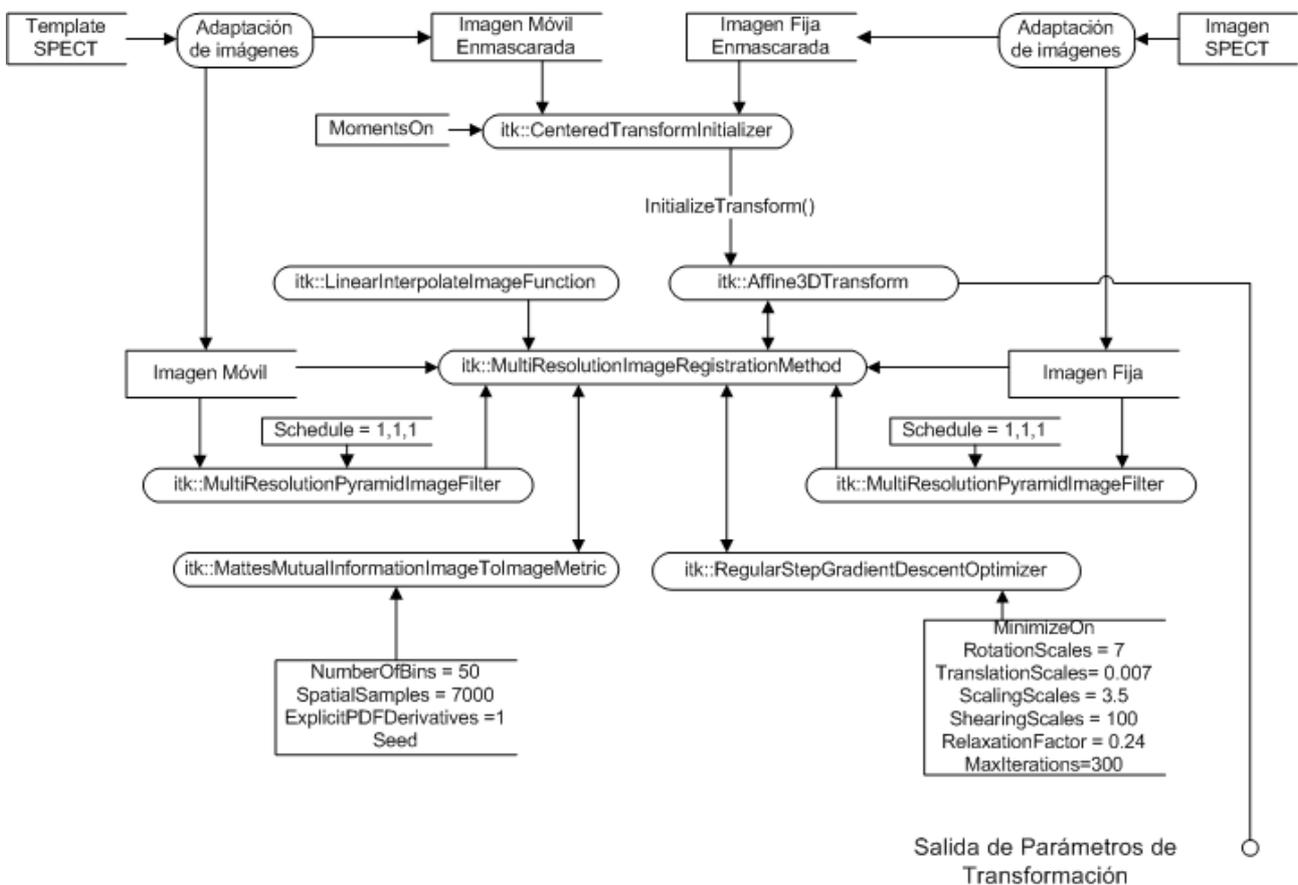


Figura 6.3: Diseño final obtenido para el registro afín de QuantiDopa

Como puede observarse, coincide sustancialmente con el diseño del proceso de registro afín de *FocusDet* (Figura 5.24), con la particularidad de utilizar un optimizador de descenso de gradiente con paso fijo y sus parámetros de optimización. Los bloques de adaptación de imágenes continúan siendo exactamente iguales a los definidos en el diseño inicial de registro rígido para *FocusDet* (sección 5.2.2).

La validación efectuada es visual, ya que el registro afín es un paso intermedio necesario para la implementación futura de un registro elástico que parta de los parámetros de transformación de éste, y por tanto su objetivo es centrar la imagen móvil sobre la fija y ajustar el escalado global de la cabeza del paciente con respecto al *template*, proceso que no requiere un estudio pormenorizado de precisión. Como resultado, a continuación se presenta una fusión de las imágenes que permite de forma aproximada apreciar la adecuación del proceso de registro aplicado a los cinco casos disponibles (figuras 6.4, 6.5, 6.6, 6.7 y 6.8).

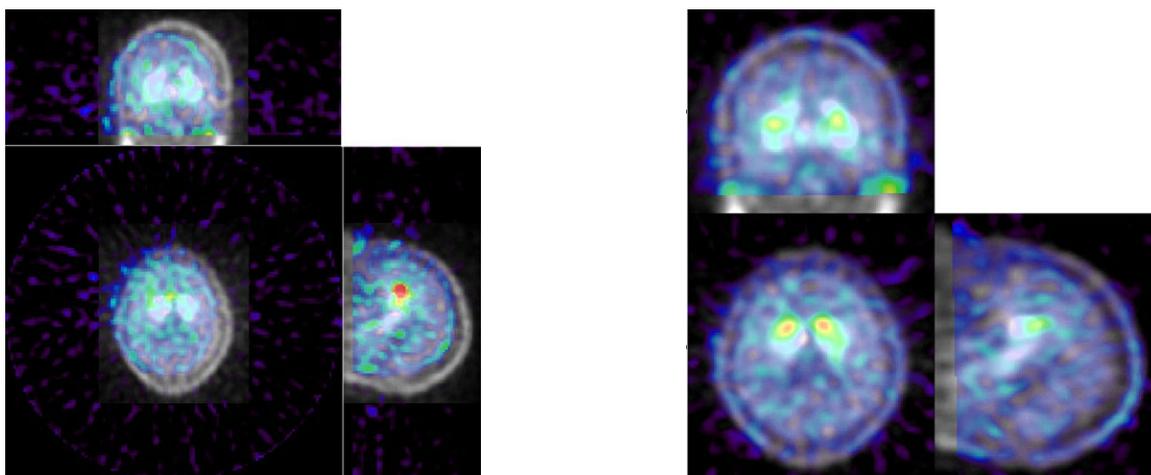


Figura 6.4: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 001.

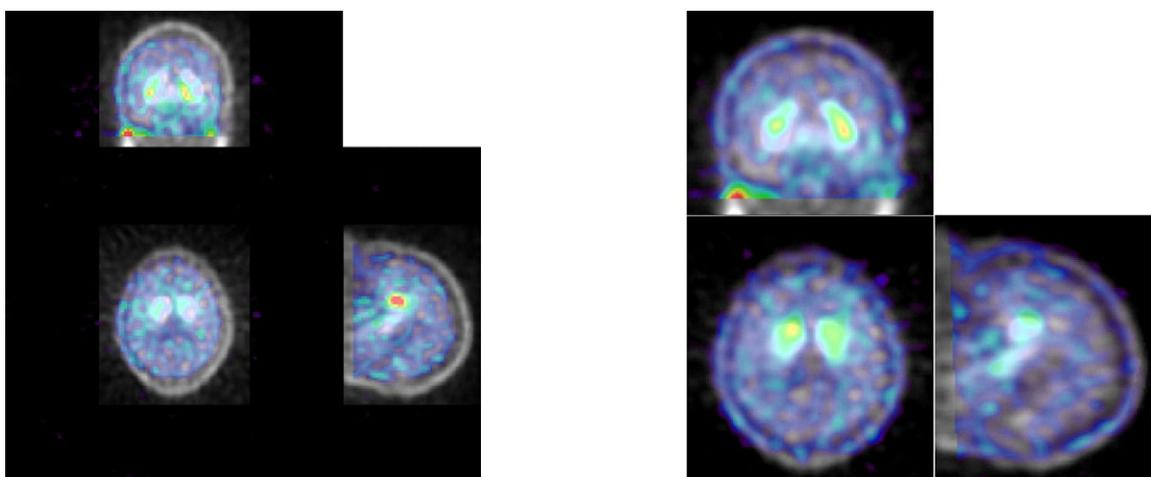


Figura 6.5: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 002.

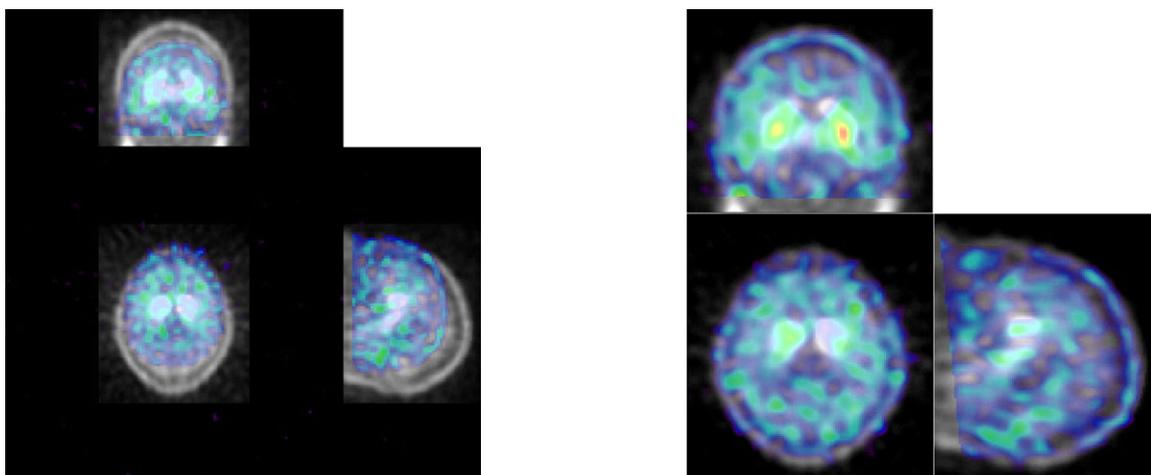


Figura 6.6: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 003.

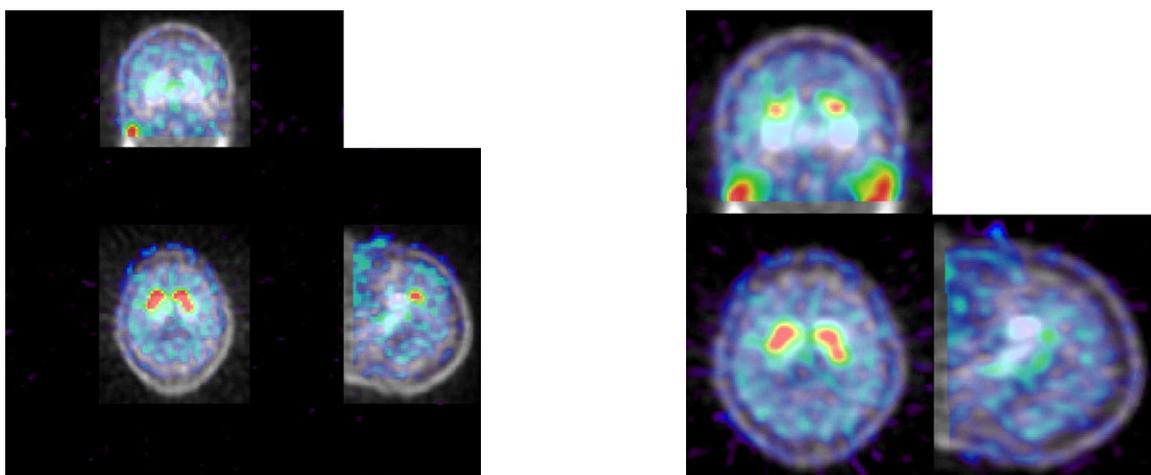


Figura 6.7: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 004.

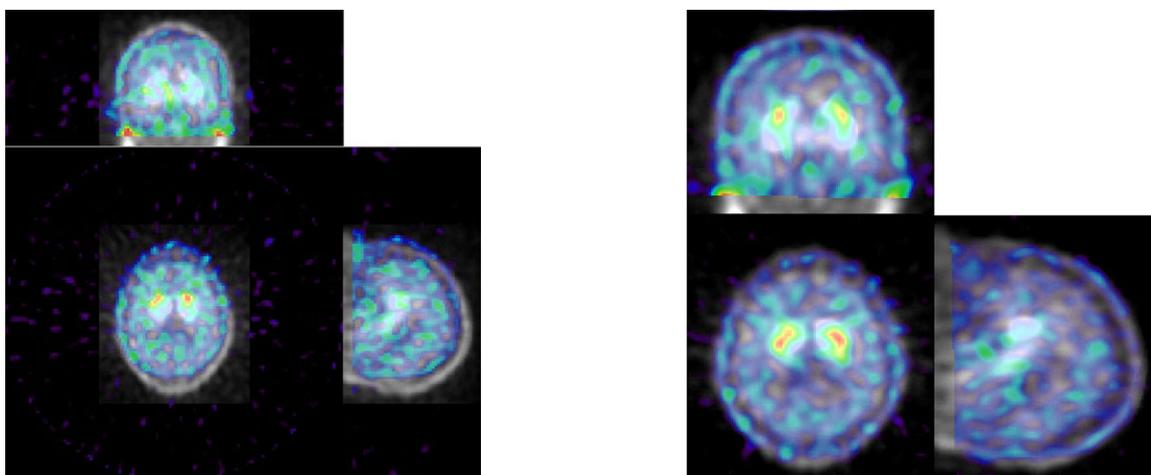


Figura 6.8: Vistas de las imágenes de estudios SPECT (con escala de colores NIH) y template (en escala de grises) antes (izquierda) y después del proceso de registro (derecha). Paciente 005.

7. Conclusiones y líneas futuras de trabajo

7.1. Conclusiones

En este Proyecto Fin de Carrera se han desarrollado y validado algoritmos de registro de imágenes cerebrales multimodales. Las principales contribuciones son las siguientes:

1. Se ha desarrollado una herramienta de diseño y evaluación de algoritmos automáticos de registro, con gran utilidad para el desarrollo de procesos de registro de cualquier aplicación basados en ITK:
 - Dicha herramienta integra un amplio conjunto de componentes de procesos de registro de imágenes multimodales basados en Información Mutua. Por ello, podrán desarrollarse registros utilizando las propuestas de Mattes et.al.³¹, Viola y Wells²⁷ y las definiciones de Información Mutua e Información Mutua Normalizada²²; así como los parámetros que controlan dichas implementaciones. Así mismo, son configurables los procesos de adaptación y preparación de las imágenes (aplicación de máscaras, filtrados de normalización y suavizado, submuestreo, etc.), los optimizadores disponibles y todos sus parámetros, y las transformaciones rígida y afín. Incluye, además de las inicializaciones proporcionadas por ITK una extensión de dicha librería para la inicialización del registro utilizando Ejes Principales.
 - La configuración de los algoritmos es altamente flexible y se realiza en tiempo de ejecución, permitiendo su evaluación automática en la realización de estudios estadísticos de la convergencia, precisión y rango de captura del proceso de registro en diseño.
 - Ofrece la posibilidad de monitorización visual en tiempo real para la comprensión temprana de los defectos y retos en el diseño de procesos de registro.
2. Se han diseñado tres procesos de registro automático cerebral multimodales, basados en los algoritmos proporcionados por ITK y utilizando la herramienta anteriormente mencionada, a fin de responder a las necesidades planteadas por las dos aplicaciones que motivan el proyecto.
 - Se han validado de una forma visual los algoritmos y en alguno de los casos ha podido realizarse una validación más detallada y cuantitativa por comparación cruzada con herramientas consolidadas y basadas en otras tecnologías.
 - Los procesos diseñados finalmente han sido integrados en el entorno de visualización y proceso de imágenes médicas *GIMIAS*, que se enmarca en un amplio proyecto de nivel europeo para la investigación en éste área. Se promociona, de esta forma la colaboración científica internacional y la cooperación en el desarrollo de herramientas libres de alto nivel para la visualización y proceso de imágenes médicas.

3. Se ha realizado una labor de investigación y profundización en el uso de las librerías ITK que ha resultado en:
 - La caracterización de las librerías utilizadas en el desarrollo del proyecto.
 - La ampliación de algunos algoritmos proporcionados por ITK y sus opciones, profundizando en las necesidades del registro. Más concretamente: modificación de los esquemas de registro multirresolución basados en la métrica definida por Mattes et. al. en ³¹, implementación de una inicialización de registro basada en Ejes Principales, modificación y mejora de las condiciones de parada de los optimizadores, etc.
 - Se han investigado en profundidad las diversas combinaciones de parámetros y componentes para el registro de imágenes multimodales cerebrales basado en Información Mutua, a fin de conocer y caracterizar las posibilidades de aplicación de ITK y el funcionamiento de los algoritmos que proporciona.

7.2. Líneas futuras

El presente Proyecto Fin de Carrera se enmarca en la línea de investigación definida previamente por el Proyecto *VPHTk*, en el que se integran los desarrollos obtenidos. Por ello, parte de las líneas futuras del trabajo realizado serán compartidas con éste. Dentro de los objetivos y desarrollos del Proyecto *VPHTk*, éstas son las líneas futuras de trabajo:

- En el ámbito de *FocusDet* (localización del foco en epilepsia fármacorresistente):
 - La integración de imágenes obtenidas mediante otras diferentes técnicas de adquisición: principalmente PET ¹⁸F-FDG, resonancia magnética con otras intensificaciones (T2, densidad de protones, *flair*, etc), resonancia magnética funcional (fMRI), DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), etc. Esta integración es interesante porque el fenómeno biológico del foco epileptogénico puede manifestarse de forma diferente en otras modalidades, colaborando en una localización más precisa.
 - La inclusión de algoritmos de reconstrucción tomográfica, de forma que *FocusDet* contenga en sí mismo todo el flujo del proceso para la aplicación clínica
 - La inclusión de algoritmos de detección del foco epileptogénico mediante otras técnicas, de forma que pueda corroborarse el obtenido mediante el procedimiento *SISCOM*.
 - La inclusión de algoritmos de proceso de detección de patrones EEG que puedan añadir información de valor para el personal clínico.
 - Mejorar la interfaz y/o incluir mejores algoritmos automáticos o semi-automáticos para la obtención final del resultado.
- En el ámbito de *QuantiDopa* (cuantificación de neurotransmisores para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson):

- De la misma forma que en *FocusDet*, la integración de imágenes e información de otras modalidades de adquisición de información biomédica.
- La integración de otros protocolos de cuantificación utilizados de forma extendida en otros hospitales, para completar la información del protocolo desarrollado por el Grupo de Imágenes Biomédicas del Hospital Clínic de Barcelona.
- La integración de diferentes *templates*, a fin de hacer disponible al personal clínico un mayor conjunto de información sobre el que realizar la cuantificación de neurotransmisores.

Además, con independencia del desarrollo del Proyecto *VPHTk*, el trabajo realizado ofrece una sólida base para futuros trabajos desligados de dicho proyecto, como pueden ser:

- La elaboración de una interfaz de usuario completa para realizar el procedimiento *SISCOM* independiente de *GIMIAS*, con el objetivo de ganar en usabilidad, precisión de los resultados, ejecución multiplataforma y, sobre todo, tiempo de ejecución. El motivo es que *GIMIAS*, es un entorno de investigación demasiado pesado y complejo para una aplicación tan simple.
- La extensión de *itkRigidRegistrationToolkit* para soportar el máximo posible de las librerías de registro proporcionadas por ITK, de forma que pudiera ser, incluso, propuesta para su distribución como aplicación anexa a las librerías y colaborar así con la colaboración científica.
- La caracterización y validación profundas de los algoritmos de registro empleados, a fin de obtener datos más concretos acerca de la convergencia, precisión, rango de captura, etc. Así mismo, la mejora de los algoritmos empleados y la investigación de otros no probados en el presente trabajo, a fin de mejorar los resultados actuales si es posible. En este sentido, un hito importante puede ser lograr el registro sin el uso de máscaras, lo que ofrecería una gran flexibilidad y reduciría el coste computacional.
- La finalización del desarrollo de la aplicación *QuantiDopa* integrando un algoritmo de registro elástico que cumpla los requisitos del problema.
- La utilización en otras aplicaciones de registro rígido multimodal basadas en ITK, en la fase inicial del diseño del proceso, dada la flexibilidad y usabilidad de *itkRigidRegistrationToolkit* y su funcionalidad en aplicaciones diferentes del registro de neuroimagen.

8. Anexos

8.1. Herramientas de desarrollo

En la presente sección, exclusivamente se repasan las herramientas software para el análisis y visualización de imágenes médicas utilizadas en la realización del Proyecto:

- **ITK (*Insight Segmentation and Registration Toolkit*)**: librería de código libre multiplataforma que proporciona un extenso conjunto de herramientas *software* para el análisis de imágenes médicas. Desarrollada mediante metodología *extreme programming*, ITK emplea algoritmos de última generación para el registro y segmentación de datos multidimensionales.

Disponible en <http://www.itk.org>. El derecho de copia y distribución de ITK pertenece al *Insight Software Consortium*, una alianza de organizaciones e individuos sin ánimo de lucro interesados en el mantenimiento de ITK. El software se distribuye bajo la última licencia BSD (<http://www.opensource.org/licenses/bsd-license.php>) aprobada por la OSI (*Open Source Initiative*, <http://www.opensource.org/>).

ITK ha sido utilizada de forma extensiva en todo el proyecto, ofreciendo una base sólida y completa de todos los algoritmos utilizados.

- **VTK (*Visualization Toolkit*)**: es una librería de código libre y multiplataforma para el proceso y visualización de gráficos 3D.

Disponible en <http://www.vtk.org>. El derecho de copia y distribución de VTK pertenece a Ken Martin, Will Schroeder y Bill Lorensen. El software, al igual que ITK, se distribuye bajo licencia BSD.

El uso de VTK se reduce únicamente a la interfaz gráfica de monitorización de *itkRigidRegistrationToolkit*.

- **GIMIAS (*Graphical Interface for Medical Image Analysis and Simulation*)**: es un entorno para el proceso avanzado de imágenes médicas y simulación, extensible mediante *plug-ins* dedicadas a problemas específicos. Además, *GIMIAS* proporciona un marco de código libre para el desarrollo eficiente de prototipos software clínico y de investigación, integrando las contribuciones propuestas por la comunidad del Proyecto Physiome y facilitando la transferencia tecnológica y el desarrollo de productos comerciales.

GIMIAS (<http://www.gimias.org>) es desarrollado por el grupo *Computational Image and Simulation Technologies in Biomedicine* (CISTIB) de la Universidad Pompeu Fabra (Barcelona, España).

Los resultados del presente proyecto contribuyen en la forma de dos *plug-ins* a la plataforma *GIMIAS*, formando parte así del *VPHTToolkit*.

- **MMWKS^{44,42}**: es la interfaz de adquisición, reconstrucción, visualización y análisis de imágenes médicas que recoge los desarrollos de la Tesis Doctoral de Pascau, J. Fue utilizado como *gold standard* (registro patrón) en la validación de los algoritmos de registro (sección 5.3).

- **SPM (Statistical Parametric Mapping)**: es un paquete *software* diseñado para el análisis de imágenes cerebrales multimodales ampliamente utilizado y maduro en el uso clínico (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).
- **MIPAV (Medical Image Processing, Analysis, and Visualization)**: es una aplicación multiplataforma para el análisis cuantitativo y visualización de imágenes médicas de numerosas modalidades. Pertenece al *Centro par la Tecnología de la información* (CIT, *Center For Information Technology*) del *National Institutes of Health* (Bethesda, Maryland). <http://mipav.cit.nih.gov/>.

El software fue utilizado para la segmentación (extracción del cerebro) en las resonancias magnéticas, mediante la herramienta BET (*Brain Extraction Tool*, Figura 8.1).

- **Amide** (<http://amide.sourceforge.net/>) y **MRicro** (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/index.html>): son dos aplicaciones de visualización y análisis de imágenes médicas multidimensionales y multimodales de libre disponibilidad, utilizados extensivamente durante el desarrollo del proyecto.

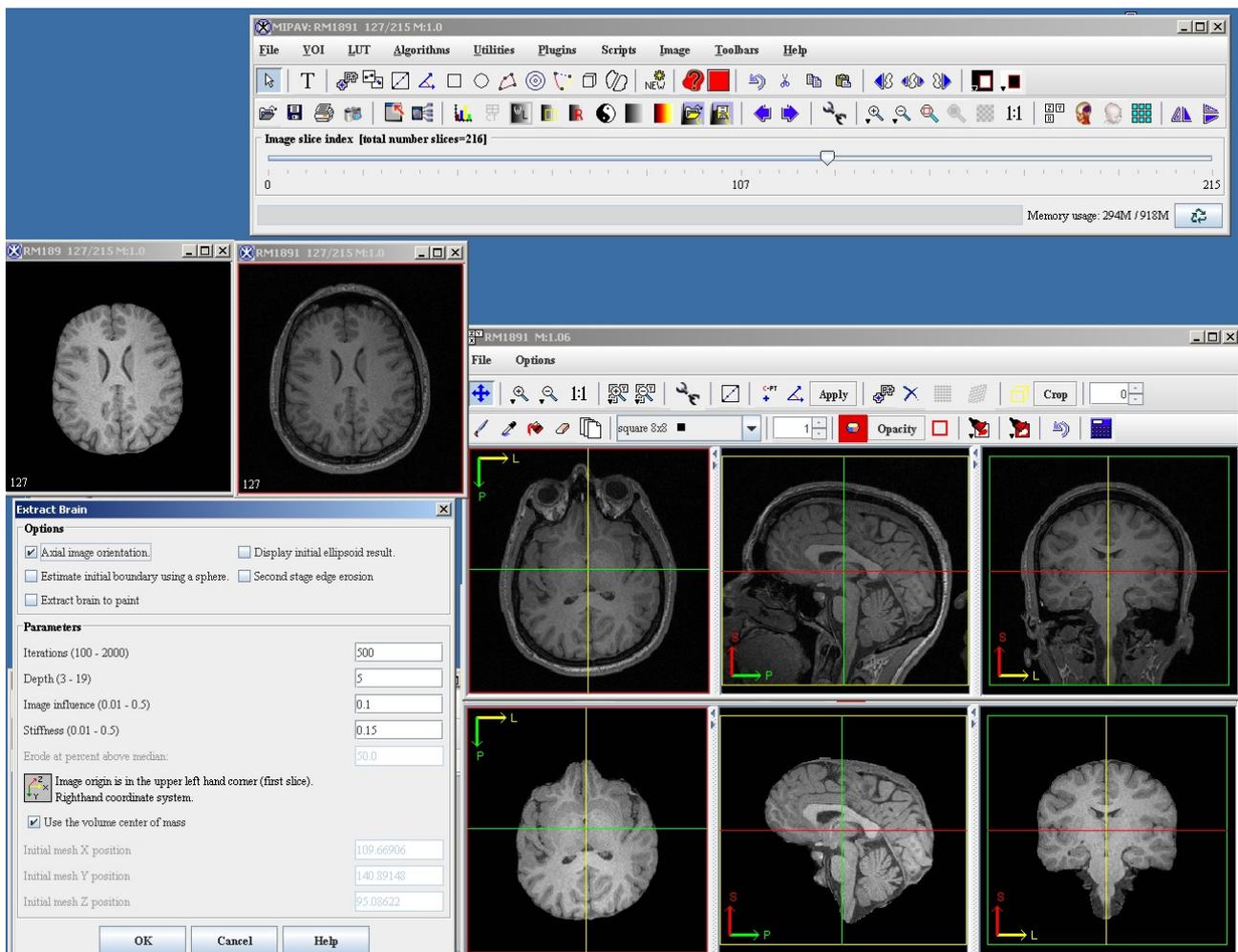


Figura 8.1: Proceso de extracción del cerebro mediante el algoritmo BET implementado en MIPAV

8.2. Interfaz de *itkRigidRegistrationToolkit*

```
rreg [-v] [--visualize3D] [--visualizeRegImages] [-V] [--maskBrainMri
<[path]>] [--maskBrainSpect] [--subsampleMovingRatio <>]
[--subsampleFixedRatio <>] [--spsa_perturbations <>] [--spsa_gamma
<>] [--spsa_alpha <>] [--spsa_A <>] [--spsa_c <>] [--spsa_a <>]
[--optimizerScalesTranslationZ <rotation_scale>]
[--optimizerScalesTranslationY <rotation_scale>]
[--optimizerScalesTranslationX <rotation_scale>]
[--optimizerScalesRotationZ <rotation_scale>]
[--optimizerScalesRotationY <rotation_scale>]
[--optimizerScalesRotationX <rotation_scale>]
[--optimizerScalesSkew <skew_scale>] [--optimizerScalesScale
<scale_scale>] [--optimizerScalesTranslation <translation_scales>]
[--optimizerScalesRotation <rotation_scales>] [--optimizerScales
<angles,translations>] [--rsgdRelaxationFactor <>]
[--rsgdMaxStep <>] [--rsgdMinStep <>] [--gdLearningRate <18>]
[--maxIterations <integer>] [--violaMovingDeviation <float>]
[--violaNumberOfSamples <integer>] [--violaFixedDeviation <float>]
[--histogramSize <integer>] [--mattesBins <integer>]
[--mattesSpatialSamples <integer>] [--mattesSamplesPercentage
<float>] [--metricSpatialSamples <integer>] [--loadTransformFile
<filename>] [--saveTransformFile <filename>] [--paInitialization]
[--geometryInitialization] [--momentsInitialization]
[--smoothingMoving <float>] [--smoothingFixed <float>] [-G] [-N]
[-R <number>] [-T <euler-3D|centered-euler-3D|versor-rigid-3D
|affine-3D>] [-O <gradient-descent|regular-step-gradient-descent
|vr3d-regular-step-gradient-descent|spsa>] [-I <identifier>] [-M
<mattes|viola|histogram|nmi>] [-D <output-path>] [--] [--version]
[-h] <fixed-image-path> <moving-image-path> <output-image-name>
```

Where:

```
-v, --verbose
  Verbose output
--visualize3D
  Visually monitor registration process, 3D scenario
--visualizeRegImages
  Visually monitor registration process, show registration sources
-V, --visualize
  Visually monitor registration process
--maskBrainMri <[path]>
  MRI source for mask
--maskBrainSpect
  Perform a Masking to template of brain SPECT
--subsampleMovingRatio <>
  Initial ratio for subsampling moving image
--subsampleFixedRatio <>
  Initial ratio for subsampling fixed image
--spsa_perturbations <>
  SPSA Optimizer: number of perturbations
--spsa_gamma <>
  SPSA Optimizer: gamma parameter
--spsa_alpha <>
  SPSA Optimizer: alpha parameter
--spsa_A <>
  SPSA Optimizer: A parameter
--spsa_c <>
  SPSA Optimizer: c parameter
--spsa_a <>
  SPSA Optimizer: a parameter
--optimizerScalesTranslationZ <rotation_scale>
  Optimizer Scales Translation, Z plane
--optimizerScalesTranslationY <rotation_scale>
  Optimizer Scales Translation, Y plane
--optimizerScalesTranslationX <rotation_scale>
  Optimizer Scales Translation, X plane
--optimizerScalesRotationZ <rotation_scale>
```

```

    Optimizer Scales Rotation, Z plane
--optimizerScalesRotationY <rotation_scale>
    Optimizer Scales Rotation, Y plane
--optimizerScalesRotationX <rotation_scale>
    Optimizer Scales Rotation, X plane
--optimizerScalesSkew <skew_scale>
    Optimizer Scales for Shearing
--optimizerScalesScale <scale_scale>
    Optimizer Scales for Scaling
--optimizerScalesTranslation <translation_scales>
    Optimizer Scales for Translations
--optimizerScalesRotation <rotation_scales>
    Optimizer Scales for Rotations
--optimizerScales <[angles,translations]>
    All Optimizer Scales
--rsgdRelaxationFactor <>
    Regular Step GradientDescent relaxation factor
--rsgdMaxStep <>
    Regular Step GradientDescent maximum step
--rsgdMinStep <>
    Regular Step GradientDescent minimum step
--gdLearningRate <18>
    GradientDescent learning rate
--maxIterations <integer>
    Maximum number of iterations
--violaMovingDeviation <float>
    Deviation for moving image in Viola metric
--violaNumberOfSamples <integer>
    Number of samples to calculate density stimations
--violaFixedDeviation <float>
    Deviation for fixed image in Viola metric
--histogramSize <integer>
    Histogram Size
--mattesBins <integer>
    Used number of bins
--mattesSpatialSamples <integer>
    Number of pixels to use as spatial samples
--mattesSamplesPercentage <float>
    Percent of buffered pixels to use as spatial samples
--metricSpatialSamples <integer>
    Number of pixels to use as spatial samples
--loadTransformFile <filename>
    Filename to Load Initial Transform
--saveTransformFile <filename>
    Filename to Save Final Transform
--paInitialization
    Perform Initialization using Principal Axes
--geometryInitialization
    Perform Initialization using centers of image volumes
--momentsInitialization
    Perform Initialization using centers of masses
--smoothingMoving <float>
    Gaussian Smoothing Prefiltering (0 means no filtering)
--smoothingFixed <float>
    Gaussian Smoothing Prefiltering (0 means no filtering)
-G, --gaussianSmoothing
    Apply Gaussian Smoothing Filter
-N, --normalize
    Normalize images before registration
-R <number>, --resolutionLevels <number>
    Resolution Levels. Must be between 0-255. 0 = auto
-T <euler-3D|centered-euler-3D|versor-rigid-3D|affine-3D>, --transform
    <euler-3D|centered-euler-3D|versor-rigid-3D|affine-3D>
    One of the available trasform descriptions
-O <gradient-descent|regular-step-gradient-descent
    |vr3d-regular-step-gradient-descent|spsa>, --optimizer
    <gradient-descent|regular-step-gradient-descent
    |vr3d-regular-step-gradient-descent|spsa>
    One of the available optimizers
-I <identifier>, --interpolator <identifier>
    One of the available interpolators [linear | bspline]

```

```

-M <matte|viola|histogram|nmi>, --metric <matte|viola|histogram|nmi>
  One of the available MutualInformation Metric/Cost Function
-D <output-path>, --outputDir <output-path>
  Output Directory Path
--, --ignore_rest
  Ignores the rest of the labeled arguments following this flag.
--version
  Displays version information and exits.
-h, --help
  Displays usage information and exits.
<fixed-image-path>
  (required) Fixed image location
<moving-image-path>
  (required) Moving image location
<output-image-name>
  Output Image name
    
```

8.3. Visualización mediante VTK

La visualización del progreso del algoritmo de registro se realiza mediante la configuración de un *pipeline* VTK (*Visualization Toolkit*), unas librerías software similares a ITK pero diseñadas para la visualización. Dicho *pipeline* se *adhiera* a la transformación del *pipeline* ITK como observador, y, por cada cambio en el objeto transformación, actualiza las ventanas de visualización aplicando los nuevos parámetros a la imagen móvil.

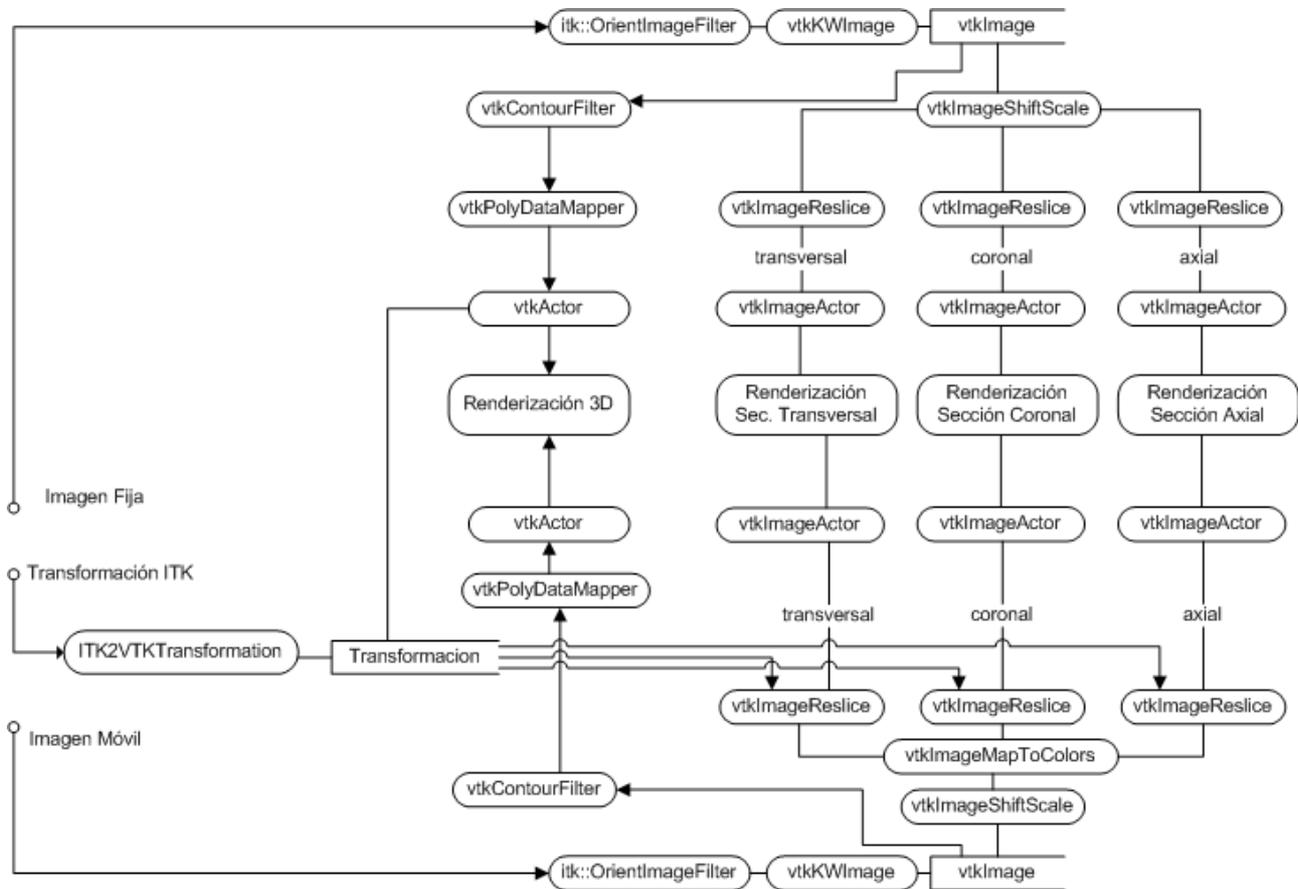


Figura 8.2: Diagrama de flujo de ejecución de VTK para la monitorización visual del proceso de registro en *itkRigidRegistrationToolkit*

8.4. Figuras anexas

8.4.1 Histogramas

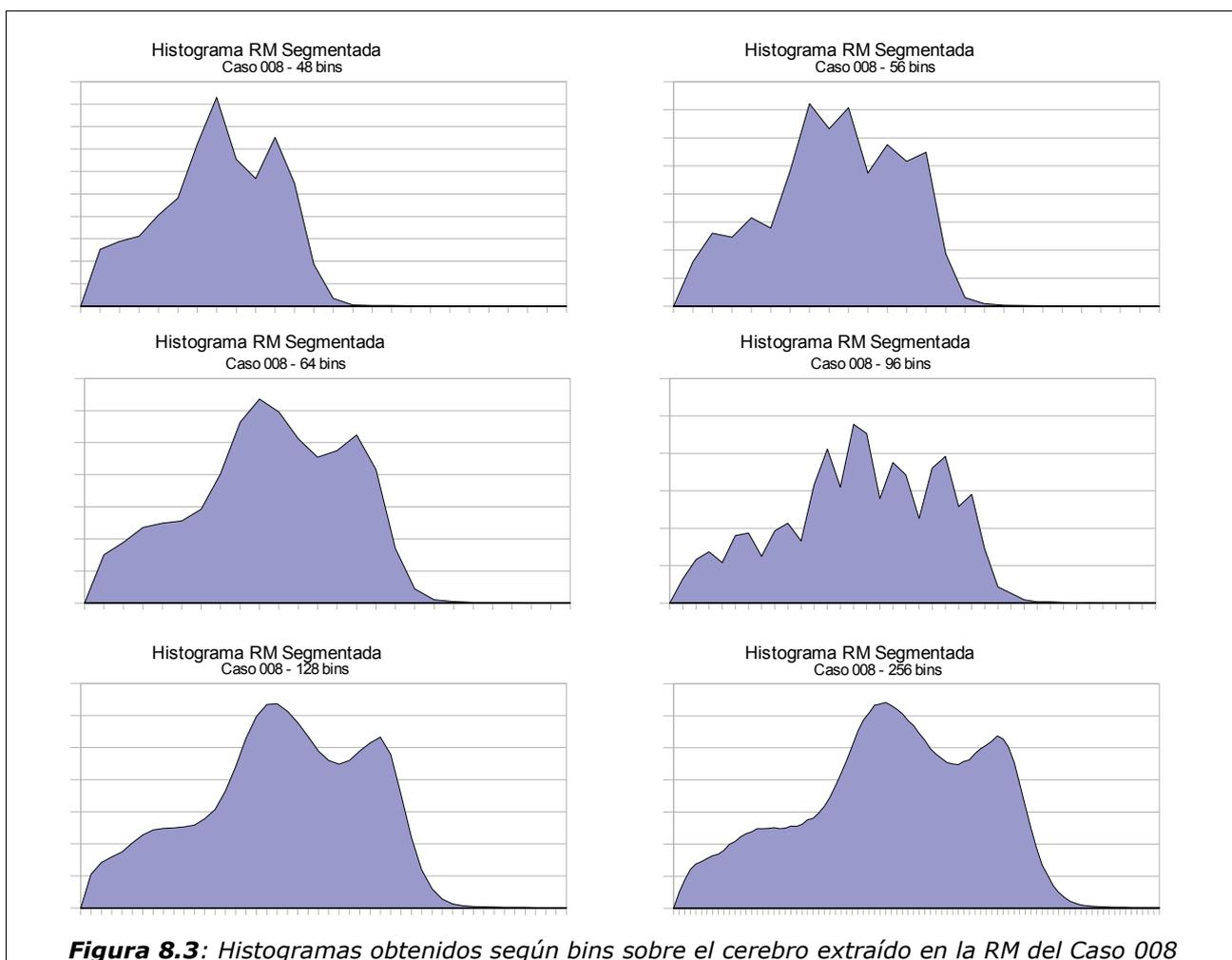


Figura 8.3: Histogramas obtenidos según bins sobre el cerebro extraído en la RM del Caso 008

8.4.2 Mapas de métrica

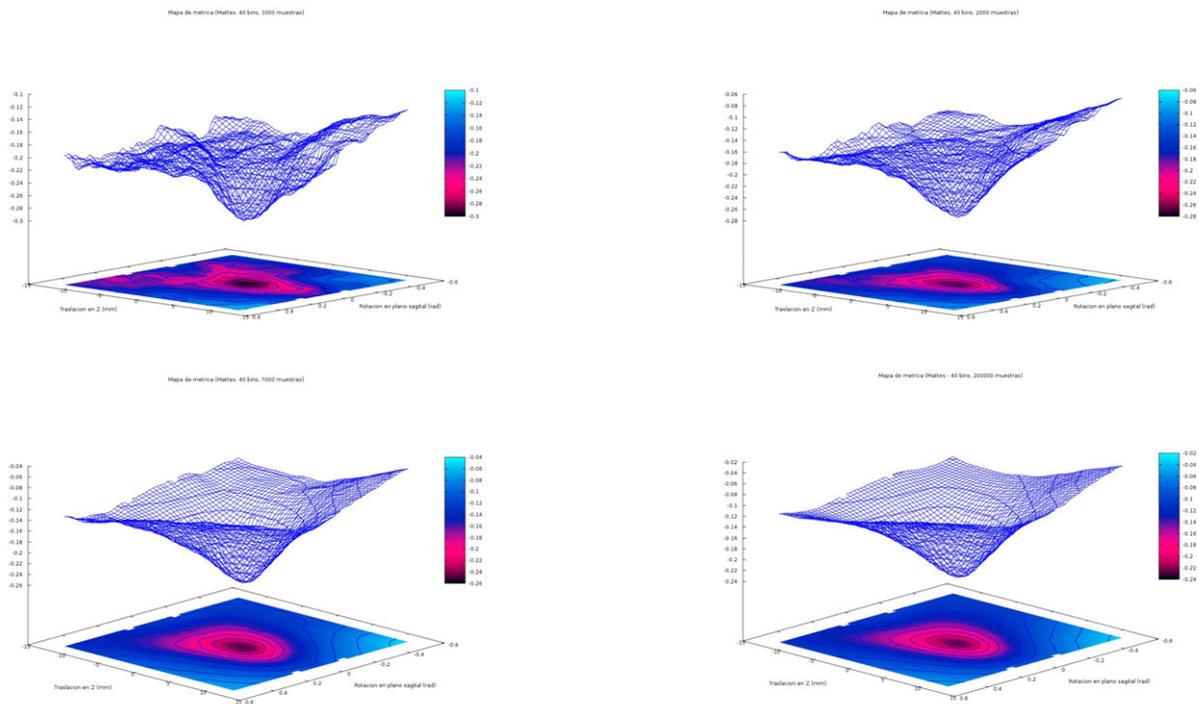


Figura 8.4: *itkMattesMutualImageToImageMetric*, mapas con 40 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras

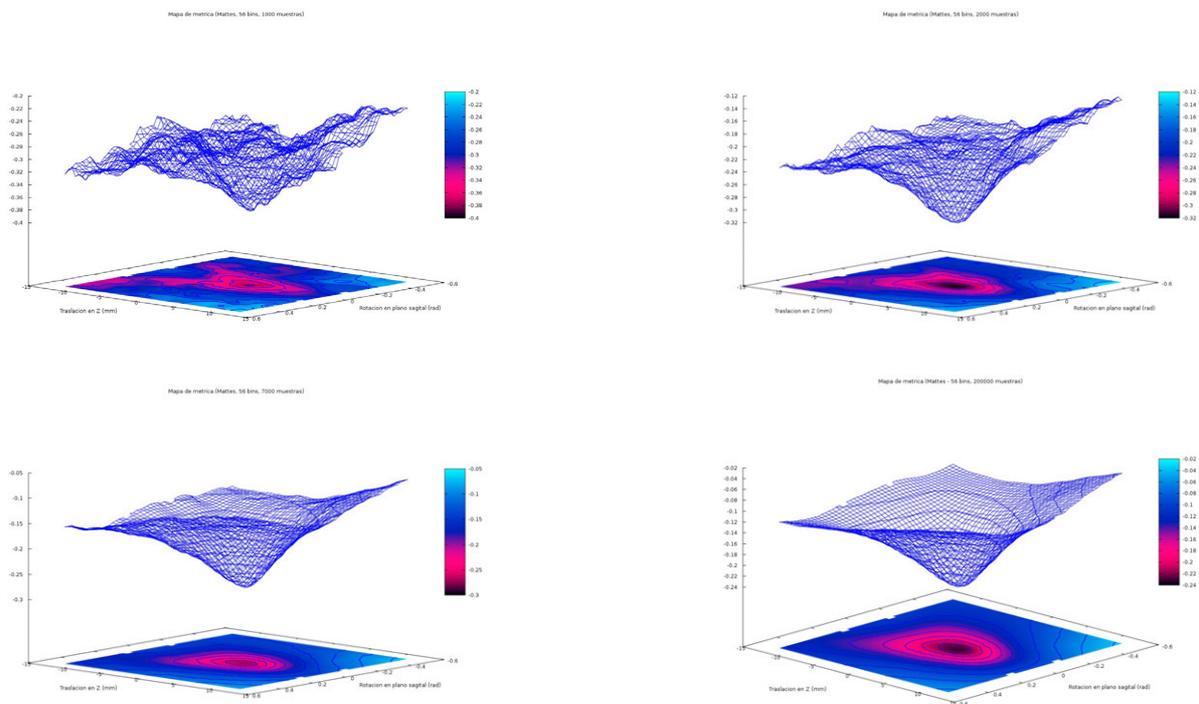


Figura 8.5: *itkMattesMutualImageToImageMetric*, mapas con 56 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras

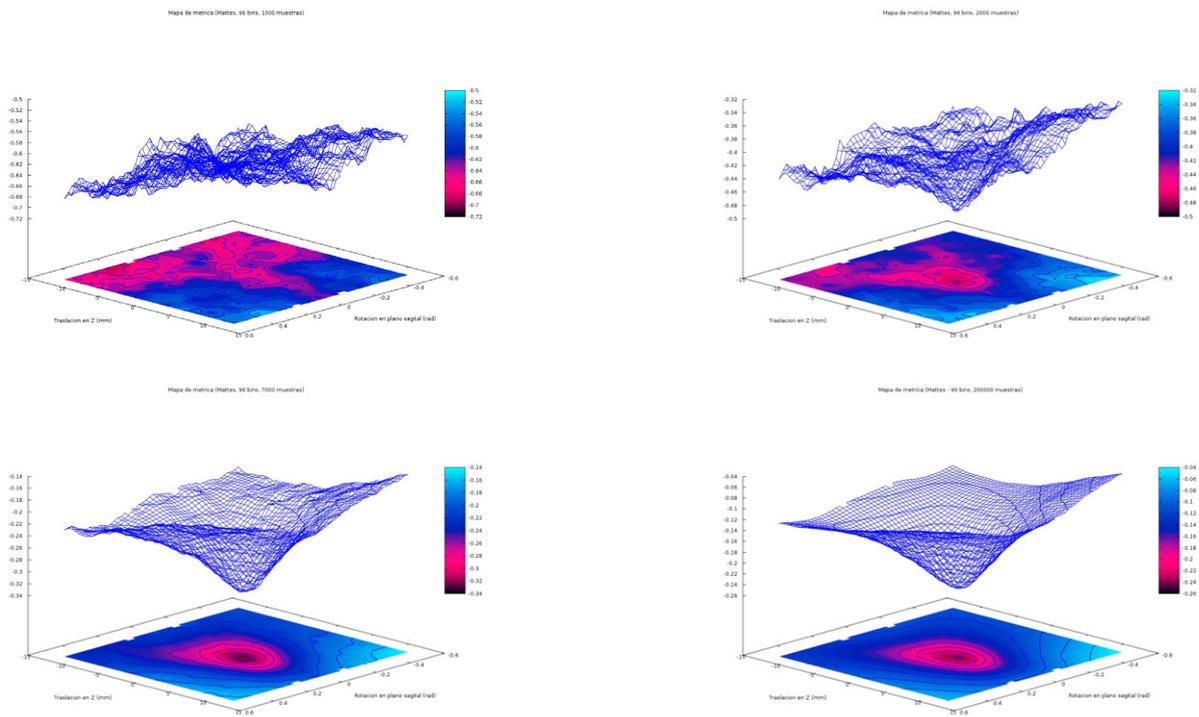


Figura 8.6: *itkMattesMutualImageToImageMetric*, mapas con 96 bins y 1.000 (arriba, izquierda), 2.000 (arriba, derecha), 7.000 (abajo, izquierda) y 200.000 (abajo, derecha) muestras

8.4.3 GIMIAS

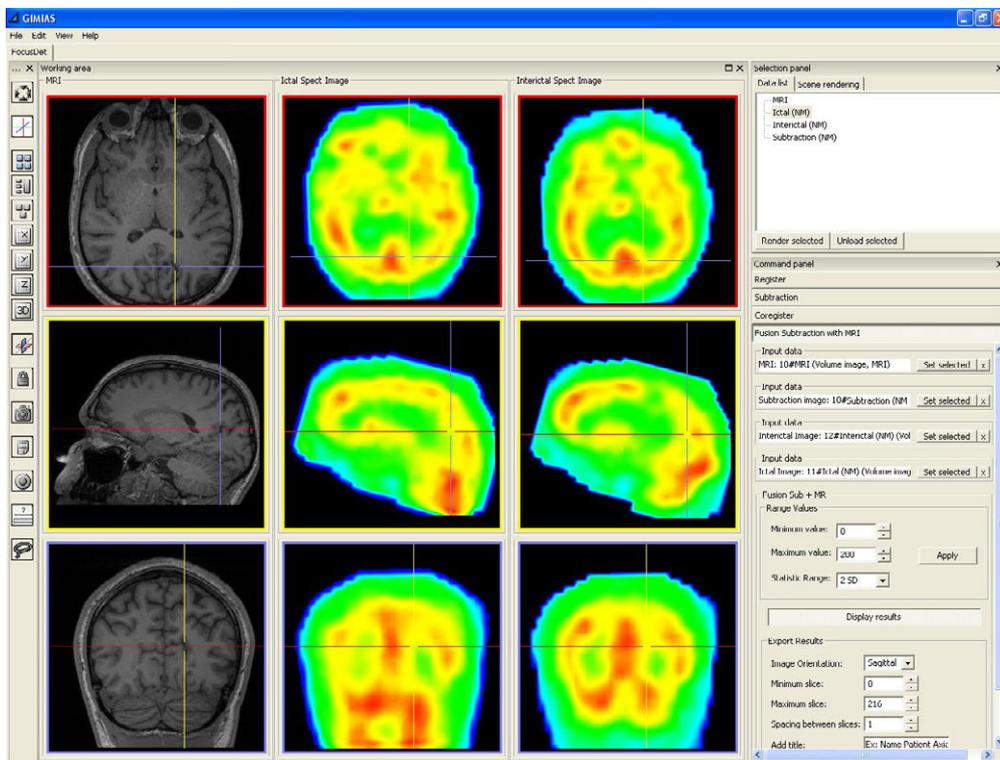


Figura 8.7: Visualización conjunta sincronizada en FocusDet de las imágenes de resonancia magnética, SPECT interictal y SPECT ictal al finalizar el proceso SISCOM para la validación visual por parte del clínico

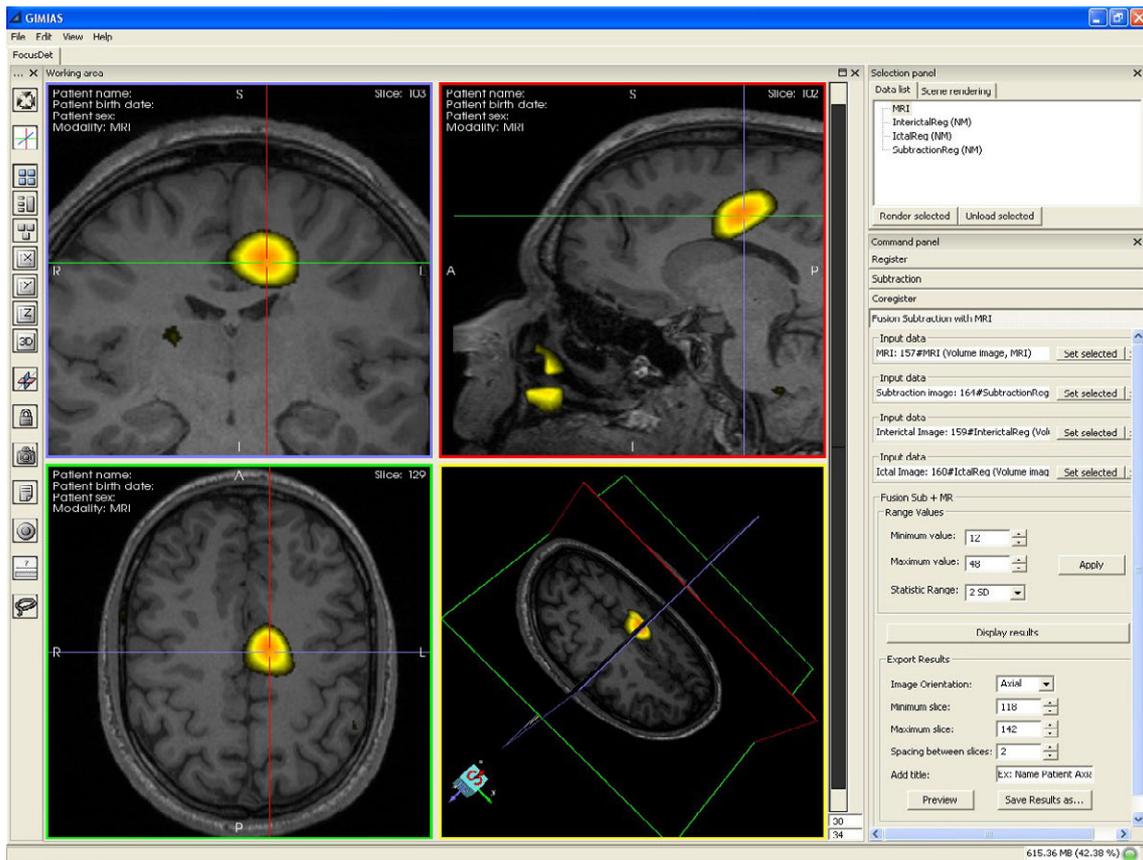


Figura 8.8: Visualización del foco epileptogénico en FocusDet

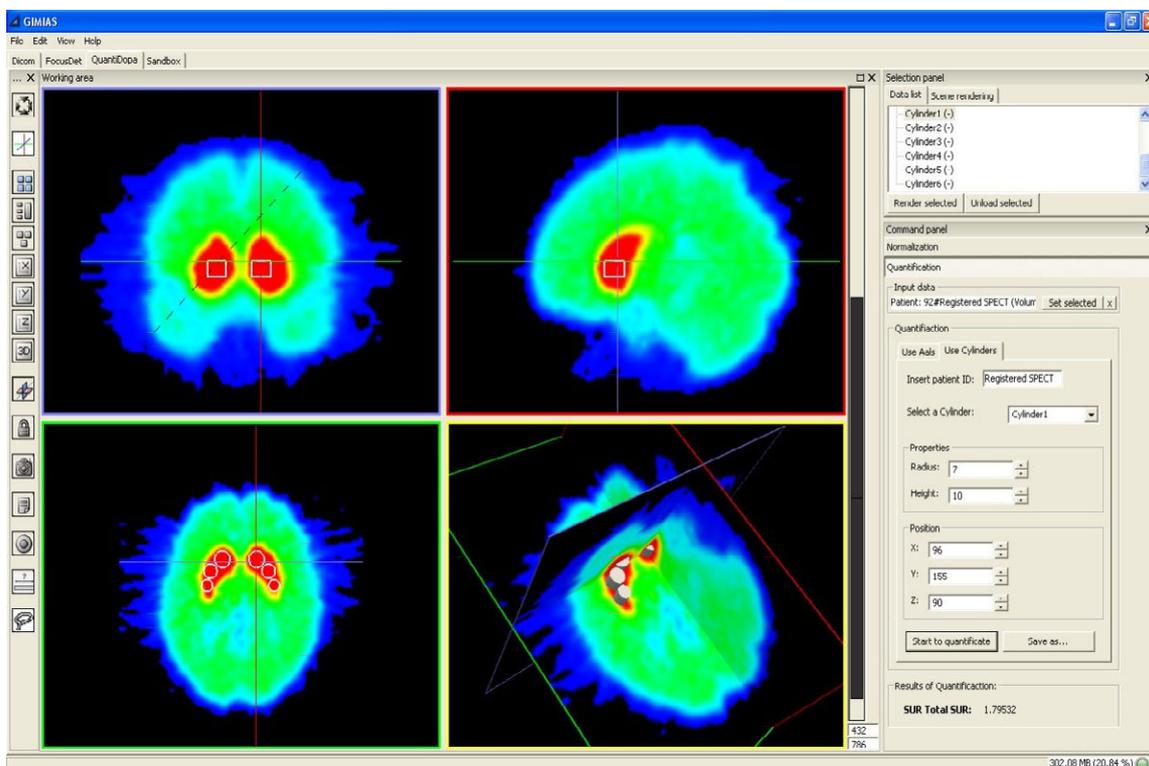


Figura 8.9: Visualización en QuantiDopa de los volúmenes de cuantificación a aplicar en una imagen

9. Bibliografía

1. Viceconti, M. & Clapworthy, G. The virtual physiological human: challenges and opportunities. *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2006. 3rd IEEE International Symposium on* 812-815(2006).doi:10.1109/ISBI.2006.1625042
2. Virtual Physiological Human network of excellence. at <<http://www.vph-noe.eu/>>
3. EuroPhysiome Project. STEP - A Strategy for the EuroPhysiome. at <<http://www.europhysiome.org/>>
4. Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina :: Ciber-BBN. at <<http://www.ciber-bbn.es/quien?locale=es>>
5. O'Brien, T. et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* **50**, 445-454(1998).
6. Yoo, T.S. *Insight Into Images*. 393(A K Peters, Ltd.: 2004).
7. Tortora, E.P.G.J. & Derrickson, B. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 1154(Ed. Médica Panamericana: 2006).
8. Roy, C.S. & Sherrington, C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol.* **11**, [85]-108,158-7-158-17(1890).
9. Penfield, W., von Santha, K. & Cipriani, A. CEREBRAL BLOOD FLOW DURING INDUCED EPILEPTIFORM SEIZURES IN ANIMALS AND MAN. *J Neurophysiol* **2**, 257-267(1939).
10. Poewe, W. & Scherfler, C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Movement Disorders* **18**, S16-S21(2003).
11. Piccini, P.P. Dopamine transporter: Basic aspects and neuroimaging. *Movement Disorders* **18**, S3-S8(2003).
12. Uhl, G.R. Dopamine transporter: Basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Movement Disorders* **18**, S71-S80(2003).
13. Booij, J. et al. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **28**, 266-272(2001).
14. Varrone, A. et al. Imaging of the progression of nigrostriatal deficit in early-onset parkin disease with [123I]FP-CIT SPECT. *NeuroImage* **31**, T158(2006).
15. Varrone, A. et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders* **16**, 1023-1032(2001).
16. Rangayyan, E.P.R.M. *Biomedical Image Analysis*. 1272(CRC Press: 2005).
17. University of South Carolina & Medical University of South Carolina Tutorial for MRICro medical image freeware. at <<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mritut.html#creatingROI>>
18. Desco Méndez, M. Técnicas avanzadas de imagen en Medicina. at <http://www.dfmf.uned.es/actividades/no_reglada/curso_verano/PDFs/Imagen_medica.pdf>
19. Kim, P. & Zee, C.S. Imaging of the Cerebrum. *Neurosurgery* **61**, SHC-123 a SHC-146(2007).
20. Crespo Vázquez, C. Procesamiento de imágenes en SPECT cerebral: Cuantificación de estudios de neurotransmisión en el sistema dopaminérgico y registro de estudios de flujo en la epilepsia farmacorresistente. (Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona: 2008).
21. Duncan, J. & Ayache, N. Medical image analysis: progress over two decades and the challenges ahead. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* **22**, 85-106(2000).
22. Hajnal, E.P.J.V., Hawkes, D.J. & Hill, D.L.G. *Medical image registration*. 382(CRC Press: 2001).
23. Zitova, B. & Flusser, J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing* **21**, 1000, 977(2003).
24. Maintz, J. & Viergever, M.A. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis* **2**, 1-36(1998).
25. ITK: Registration Techniques. at <<http://www.itk.org/Doxygen310/html/RegistrationPage.html>>

26. Alpert, N.M. et al. The Principal Axes Transformation--A Method for Image Registration. *J Nucl Med* **31**, 1717-1722(1990).
27. Viola, P. & Wells, W. Alignment by maximization of mutual information. *Computer Vision, 1995. Proceedings., Fifth International Conference on* 16-23(1995).doi:10.1109/ICCV.1995.466930
28. Collignon, A. et al. Automated multimodality image registration based on information theory. *Computational Imaging and Vision* **3**, 274, 263(1995).
29. Maes, F. et al. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* **16**, 187-198(1997).
30. Studholme, C., Hill, D. & Hawkes, D. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* **32**, 86, 71(1999).
31. Mattes, D. et al. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* **22**, 120-128(2003).
32. Press, W.H. et al. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. (Cambridge University Press: 1992).
33. Spall, J. Implementation of the simultaneous perturbation algorithm for stochastic optimization. *Aerospace and Electronic Systems, IEEE Transactions on* **34**, 817-823(1998).
34. Hajnal, J.V. et al. Detection of subtle brain changes using subvoxel registration and subtraction of serial MR images. *J Comput Assist Tomogr* **19**, 677-691(1995).
35. Vanderbrug, G. & Rosenfeld, A. Two-Stage Template Matching. *Computers, IEEE Transactions on* **C-26**, 384-393(1977).
36. Friston, K. Statistical parametric mapping. *Statistical Parametric Mapping* 10-31(2007).at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/B8K59-4PNDND2-18/2/85e1b3ffe8e8b6711bf7b5e96554b857>>
37. McNally, K.A. et al. Localizing Value of Ictal & Interictal SPECT Analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia* **46**, 1450-1464(2005).
38. Chang, D. et al. Comparison of Statistical Parametric Mapping and SPECT Difference Imaging in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* **43**, 68-74(2002).
39. Pelizzari, C.A. et al. Accurate Three-Dimensional Registration of CT, PET, and/or MR Images of the Brain. *Journal of Computer Assisted Tomography* **3**, (1989).
40. West, J. et al. Comparison and Evaluation of Retrospective Intermodality Brain Image Registration Techniques. *Journal of Computer Assisted Tomography* **21**, (1997).
41. Smith, S.M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* **17**, 143-155(2002).
42. Pascau González-Garzón, J. *Integración de imágenes biomédicas : técnicas basadas en teoría de la información*. (Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Madrid: 2006).at <<http://oa.upm.es/1106/>>
43. Thevenaz, P. & Unser, M. Optimization of mutual information for multiresolution image registration. *Image Processing, IEEE Transactions on* **9**, 2083-2099(2000).
44. Pascau, J. et al. *Multimodality Workstation for Image Segmentation, Registration and Fusion*. (Barcelona PET Conference: Barcelona, 2001).
45. Booij, J. et al. Imaging of Dopamine Transporters with Iodine-123-FP-CIT SPECT in Healthy Controls and Patients with Parkinson's Disease. *J Nucl Med* **39**, 1879-1884(1998).

Pliego de Condiciones

1. Condiciones Generales

1. La propiedad intelectual de los procesos descritos y analizados en el presente trabajo pertenece por completo a la Universidad Politécnica de Madrid, representada por el ingeniero director del proyecto.
2. La Universidad se reserva el derecho a la utilización total o parcial de los resultados del desarrollo del proyecto para su publicación o para su uso en trabajos posteriores.
3. Cualquier tipo de reproducción, bien para uso particular de la Universidad, bien para cualquier otra aplicación, contará con la autorización expresa y por escrito del ingeniero director del proyecto que actuará en representación de la Universidad.
4. En las reproducciones constará la procedencia y se harán explícitos el nombre del proyecto, el nombre del ingeniero director del proyecto y la Universidad.
5. En la solicitud de autorización se ha de hacer constar la autorización a la que se dedican sus reproducciones y la cantidad de las mismas que se efectuarán.
6. Cualquier modificación que se realice deberá ser notificada al ingeniero director del proyecto y, a criterio de éste, la Universidad aceptará o no la modificación propuesta.
7. En el caso de no aceptar dicha modificación, la Universidad declina toda responsabilidad que se derive de la aplicación o influencia de la misma.
8. La Universidad tiene prioridad frente a otros solicitantes para la elaboración de proyectos auxiliares que fuera necesario desarrollar para la aplicación industrial que pudiera derivarse de la realización del presente proyecto, siempre que no haya renuncia explícita a dicho proyecto.
9. El ingeniero director del proyecto será el responsable de la dirección de la aplicación industrial, siempre que la Universidad lo estime oportuno. En caso contrario, la persona designada deberá contar con la autorización del mismo, quien delegará en él las responsabilidades que le corresponda.
10. Los algoritmos desarrollados en el presente proyecto son propiedad de la Universidad Politécnica de Madrid. Toda reproducción total o parcial de los mismos, o su simple utilización, ha de contar con la expresa autorización, por escrito, del departamento correspondiente.
11. Las relaciones laborales y administrativas entre el contratista y el contratado, a efectos del desarrollo del proyecto, estarán sujetas a la normativa vigente. El adjudicatario está igualmente obligado al cumplimiento de toda la legislación vigente.
12. El contratista, por el hecho de contratar el proyecto, se compromete a aceptar todas las cláusulas de este pliego de condiciones y el presupuesto adjunto.

2. Especificaciones técnicas

Para la correcta ejecución de la librería desarrollada, se han de verificar las condiciones que a continuación se describen:

1. **Hardware:** plataforma PC compatible con las siguientes características mínimas:
 - Procesador Intel Pentium Core2 Duo a 3,0 Ghz
 - 4GB de memoria RAM
2. **Software**
 - Sistema operativo Ubuntu GNU/Linux 8.04
3. **Conocimientos** previos
 - La completa comprensión de la interfaz de uso

Para la ejecución de los algoritmos integrados en GIMIAS, se han de verificar las especificaciones técnicas de dicho software.

Presupuesto

1. Introducción

El presupuesto total del presente proyecto se ha realizado atendiendo a los siguientes conceptos:

- Coste de utilización de equipos informáticos y software.
- Coste del material fungible
- Costes de personal
- Gastos generales y beneficio social

La duración del proyecto se estima en 12 meses, incluyendo la mecanografía y la edición del proyecto. El equipo de desarrollo está integrado por un ingeniero de telecomunicación, encargado también de la escritura del proyecto.

2. Coste de personal

Salario por jornada de trabajo: se detallan a continuación los sueldos base diarios, las obligaciones sociales (28%) y las primas (15% del salario base) del personal que desarrolla el proyecto. Estas tres cantidades componen el sueldo efectivo por jornada.

| Personal | Salario base | Cargas Sociales | Primas | Sueldo Efectivo |
|---------------------------------|--------------|-----------------|----------|-----------------|
| Ingeniero Sup. Telecomunicación | 128 €/día | 36 €/día | 20 €/día | 184 €/día |

Importe total por gastos de personal: El cálculo del sueldo total se efectúa sobre la base de 12 meses de trabajo, que equivalen a 280 jornadas.

| Personal | Salario efectivo | Jornadas | Sueldo total |
|---------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Ingeniero Sup. Telecomunicación | 184 €/día | 280 | 51.520,00 € |
| TOTAL | | | 51.520,00 € |

3. Costes Materiales y Equipos Utilizados

| Equipo | Precio | Duración | Uso | Total |
|---|---------|----------|----------|-----------------|
| PC Dell Optiplex 760 Core 2 Duo 3.0 Ghz | 1.400 € | 36 meses | 12 meses | 466,70 € |
| Impresora HP LaserJet 4050 | 1200 € | 36 meses | 12 meses | 400,00 € |
| TOTAL | | | | 866,70 € |

4. Presupuesto de Ejecución Material

El presupuesto de ejecución material se compone de la suma de los costes materiales, equipos utilizados y personal.

El material de oficina y consumibles informáticos utilizados se valora aproximadamente en 500 €.

| Concepto | Total |
|----------------------|--------------------|
| Coste de personal | 51.520,00 € |
| Materiales empleados | 500,00 € |
| Equipos | 866,70 € |
| TOTAL | 52.886,70 € |

5. Presupuesto de Ejecución de Contrata

Para el cálculo del importe del proyecto de contrata, hemos de añadir al presupuesto de ejecución material los gastos generales (15%) y el beneficio industrial (6%) calculados como el 15% y el 6% del presupuesto de ejecución material respectivamente.

| Concepto | Total |
|----------------------|--------------------|
| P.E.M. | 52.886,70 € |
| Gastos Generales | 7.933,00 € |
| Beneficio Industrial | 3.173,20 € |
| TOTAL | 63.992,90 € |

6. Importe Total del Proyecto

El importe total del proyecto será el Presupuesto de Ejecución de Contrata, añadiendo el 16% de IVA.

| Concepto | Total |
|--------------------------------------|--------------------|
| Presupuesto de Ejecución de Contrata | 63.992,90 € |
| IVA (16%) | 10.238,86 € |
| TOTAL | 74.231,76 € |

Es decir, el importe del proyecto asciende a SETENTA Y CUATRO MIL DOSCIENTOS TREINTA Y UN EUROS CON SETENTA Y SEIS CÉNTIMOS.

Madrid a 25 de agosto de 2009

Fdo. Oscar Esteban Sanz-Dranguet