



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Super resolución (SR) en imágenes de resonancia magnética DWI de cerebro usando estimación bayesiana

Juan Salvador Celis Arámbula

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2019

Super resolución (SR) en imágenes de resonancia magnética DWI de cerebro usando estimación bayesiana

Juan Salvador Celis Arámbula

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ingeniería Biomédica

Director:
Eduardo Romero Castro, MD, MSc, PhD

Línea de Investigación:
Procesamiento de Imágenes
Grupo de Investigación:
Computer Imaging and Medical Applications Laboratory - CIM@LAB

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2019

Resumen

En la presente tesis, se propone un método bayesiano de Super resolución (SR) que obtiene imágenes de alta resolución (HR) DWI a partir de imágenes degradadas de baja resolución (LR), tratando de recuperar un máximo de la información en alta frecuencia. Bajo la formulación bayesiana, la imagen desconocida de alta resolución (HR), el proceso de adquisición y los parámetros del modelo son modelados como procesos estocásticos. El término de verosimilitud es modelado usando una distribución gaussiana para estimar el error entre la representación y las observaciones. El término *a priori* se modela como una distribución gaussiana multivariada en el que los pesos del vecindario corresponden a variables intermedias que se introducen con dos propósitos: modelar las relaciones locales con una distribución Laplaciana y utilizar la información más relevante de su vecindario. En consecuencia, la matriz de covarianza de los pesos de este *prior* se aproxima por variables latentes que se calculan de las relaciones locales modeladas con una Laplaciana. Los resultados experimentales muestran que el método supera la línea base por 2.56 dB usando como métrica el PSNR para una colección de 35 casos.

Palabras clave: bayesiano, super resolución, DWI, procesamiento de imágenes.

Abstract

In this thesis, a Bayesian super resolution (SR) method obtains high resolution (HR) brain Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DMRI) images from degraded low resolution (LR) images. Under a Bayesian formulation, the unknown HR image, the acquisition process and the unknown parameters are modeled as stochastic processes. The likelihood model is modeled using a Gaussian distribution to estimate the error between the representation and the observations. The prior is introduced as a Multivariate Gaussian Distribution, for which the inverse of the covariance matrix is approximated by Laplacian-like functions that model the local relationships, capturing thereby non-homogeneous relationships between neighbor intensities. Experimental results show the method outperforms the base line by 2.56 dB when using PSNR as a metric of quality in a set of 35 cases.

Keywords: Bayesian, super resolution, Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging, image processing

Contenido

Resumen	v
Lista de Símbolos	xi
1. Introducción	1
1.1. Justificación	1
1.2. Problema de investigación	3
1.3. Pregunta de investigación	3
1.4. Objetivo general	3
1.5. Organización del documento	3
2. Marco teórico	5
2.1. Imágenes de Resonancia Magnética de cerebro	5
2.1.1. Estudio del sistema nervioso central mediante imágenes	5
2.1.2. Principios físicos de las Imágenes de Resonancia Magnética	7
2.1.3. Escáneres de Imágenes de Resonancia Magnética	9
2.1.4. Representación en las Imágenes de Resonancia Magnética	10
2.1.5. Imágenes de Resonancia Magnética por difusión DWI	13
2.1.6. Ejemplos de distintos tipos de Imágenes de Resonancia Magnética en cerebro	14
2.1.7. Resolución espacial de las Imágenes de Resonancia Magnética	15
2.2. Super Resolución	16
2.2.1. Definición	16
2.2.2. Modelo observacional	16
2.2.3. Enfoque estándar de la Super Resolución	17
2.2.4. Métodos de interpolación	17
2.2.5. Inferencia bayesiana	19
2.2.6. Métodos bayesianos en Super Resolución	19
3. Estado del arte	22
3.1. Revisión sistemática de publicaciones científicas	22
3.2. Otras investigaciones realizadas sobre Super-resolución en imágenes DWI	26
3.3. Conclusiones	27

4. Metodología y materiales	29
4.1. Metodología	30
4.1.1. Etapa 1: Modelo observacional para super-resolución	30
4.1.2. Etapa 2: Modelo bayesiano para super-resolución	31
4.1.3. Etapa 3: Función de máxima verosimilitud	32
4.1.4. Etapa 4: Formulación de la hipótesis local y diseño de la función de densidad de probabilidad del <i>prior</i>	32
4.1.5. Etapa 5: Proceso de optimización	35
4.1.6. Etapa 6: Diseño de experimentos	36
4.2. Materiales	38
5. Resultados	39
5.1. Resultados cuantitativos	39
5.1.1. Datos obtenidos en los experimentos	39
5.1.2. Test de hipótesis con prueba F para varianzas	41
5.1.3. Test de hipótesis con prueba t para muestras con varianzas iguales	42
5.2. Resultados cualitativos	43
5.2.1. Calidad de la reconstrucción del volumen	43
5.2.2. Calidad de la reconstrucción vecindario a vecindario	44
5.3. Resultados del experimento exploratorio para investigaciones futuras	47
6. Discusión	48
7. Conclusiones	49
A. Anexo, Ponencia en conferencia internacional: Bayesian Super-resolution in brain Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging (DW-MRI)	50
A.1. Abstract	51
A.2. Introduction	51
A.3. METHODOLOGY	53
A.3.1. The Super-Resolution approximation by a Regression model	53
A.3.2. Sparse Bayesian Super-Resolution model	53
A.3.3. Likelihood function	53
A.3.4. Prior function	54
A.3.5. The optimization approach	55
A.4. RESULTS	56
A.5. DISCUSSION	58
Bibliografía	59

Lista de Figuras

1-1. Número de publicaciones por año para la búsqueda " <i>super resolution</i> " en PubMed elaborado con datos exportados de la página web	2
1-2. Número de publicaciones por año para la búsqueda " <i>magnetic resonance super resolution</i> " en PubMed elaborado con datos exportados de la página web	2
2-1. Planos de referencia anatómica	6
2-2. Cara lateral del cerebro: en A un esquema y en B pieza anatómica	6
2-3. Espines, campo magnético y radiofrecuencia (RF)[15]: en (a) espines sin campos magnéticos aplicados, en (b) con un campo magnético estático B_0 resultando la magnetización longitudinal M_z , en (c) la aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) que rota la magnetización 90 grados resultando la magnetización transversal M_{xy} en (d)	7
2-4. Relajación T1	8
2-5. Relajación T2	8
2-6. Diagrama de los principales componentes de un escáner de Imágenes de Resonancia Magnética	10
2-7. Bobinas de gradiente x,y,z	11
2-8. Gradientes x,y para un corte en z	11
2-9. Ecos obtenidos para G_y y G_x	12
2-10. De los ecos al Espacio k	12
2-11. Del Espacio k a la imagen de un corte en z	13
2-12. En (A) secuencia T2-FLAIR, en (B) secuencia DWI y en (C) secuencia ADC	14
2-13. Ejemplo de tres cortes axiales de cerebro: en (A) con Tomografía Computada (rayos X), en (B) resonancia en secuencia DWI y en (C) por secuencia ADC	15
2-14. Modelo observacional en un sistema de imágenes	17
2-15. Concepto de interpolación representado con puntos: a la izquierda los puntos originales de una imagen y a la derecha los mismos puntos más los puntos intermedios interpolados	18
2-16. Vecindario del prior de Hardie <i>et al.</i> [40] para imágenes 2D donde cada pixel tiene correlación con 4 vecinos cardinales.	20
3-1. Búsqueda sistemática de publicaciones científicas	22
4-1. Esquema de captura	30

4-2. Esquema de degradación de alta resolución a baja resolución en un factor de 2 por coordenada.	31
4-3. Hipótesis laplaciana, no simétrica y multidireccional para la relación local de las intensidades de los voxeles.	35
4-4. Diagrama en bloques del modelo experimental	37
5-1. Un corte axial de 128x128 es mostrado en (a), en el panel (b) se muestra la versión degradada, en el panel (c) se muestra la versión reconstruída con interpolación lineal y en el panel (d) se muestra la versión reconstruída con el método propuesto	44
5-2. Mosaico consistente en 64 cortes que componen un volumen en DWI de uno de los sujetos. Los puntos rojos representan el lugar central de cada uno de los primeros 10.000 vecindarios que presentan menor fidelidad en la reconstrucción	45
5-3. Información local de una región de baja fidelidad de uno de los sujetos. OR: original, G1: misma región en gradiente adicional 1, G2: misma región en gradiente adicional 2, G3: misma región en gradiente adicional 3, G4: misma región en gradiente adicional 4	46
5-4. Información local de una región de baja fidelidad del mismo sujeto anterior. SP: región con interpolación spline de la versión degradada de OR, SG1: región con interpolación spline de la versión degradada de G1, SG2: región con interpolación spline de la versión degradada de G2, SG3: región con interpolación spline de la versión degradada de G3, SG4: región con interpolación spline de la versión degradada de G4	46
A-1. Laplacian-like functions are used to model relationships among neighboring components. The plot at the left shows the shape distribution, while the neighborhood at the right illustrates how the weights are estimated.	55
A-2. <i>PSNR</i> Box-plots for different methods: linear interpolation, cubic interpolation, spline interpolation, local homogeneous and constant relationship and the proposed model.	57
A-3. (a) A 128×128 axial slice is shown in panel (a), panel (b) displays the degraded version, panel (c) the reconstructed version by linear interpolation while panel (d) shows the version reconstructed with the proposed method.	58

Lista de Tablas

2-1. Comparación de la resolución espacial de diferentes técnicas en imágenes cardiacas[19]	16
3-1. Cantidad de artículos por categoría.	23
3-2. Revisión de cada artículo. Categoría: Otros	24
3-3. Revisión de cada artículo. Categoría: SR-DWI	25
3-4. Revisión de cada artículo. Categoría: TDI	25
3-5. Comparación de resultados de super-resolución reportados por diferentes grupos de investigación. La primera columna indica el autor, la segunda la técnica utilizada y la tercera los resultados.	26
4-1. Pseudo-código propuesto para super-resolución	36
5-1. PSNR obtenidos en los experimentos para cada uno de los métodos	40
5-2. Media (μ_{PSNR}), varianza (S_{PSNR}^2) y ganancia obtenidos en los experimentos para cada uno de los métodos	41
5-3. Test de hipótesis con prueba F para varianzas	42
5-4. Test de hipótesis con prueba t para muestras con varianzas iguales	43
A-1. Comparison of SR results given by different research groups. The first column shows the author, the second the technique and the third the results. Notice that the different interpolations are the baseline of each of the methods.	52
A-2. Proposed algorithm and pseudo-code for the Super-Resolution process	56
A-3. Comparison of results of experiments with different approaches.	57

Lista de Símbolos

Abreviaturas

Abreviatura	Término
2D	Dos dimensiones
3D	Tres dimensiones
dB	Decibel
DWI	Imágenes de difusión ponderada
FOV	Campo de visión
HR	Alta resolución
LR	Baja resolución
MAP	Máximo <i>a posteriori</i>
ML	Máxima verosimilitud
MRI	Imágenes de resonancia magnética
PSNR	Relación señal pico a ruido
SNR	Relación señal a ruido
SR	Super Resolución

1. Introducción

1.1. Justificación

El proceso de adquisición de imágenes de resonancia magnética (MRI) tiene limitaciones por la naturaleza del ruido y la dificultad de tener sensores de mayor resolución, entre otros, como ser el la naturaleza de la enfermedad o el movimiento del paciente. En este sentido es útil poder hacer uso de los métodos de Super-resolución (SR) que procesan una o más imágenes de baja resolución (LR) para obtener imágenes de alta resolución (HR). La idea de los métodos de super-resolución (SR) es usar información adicional para construir versiones de alta resolución (HR) de la imagen. Aunque estos métodos son estudiados en otros campos además de las imágenes médicas como lo menciona Ziwei *et al.* [28], entre ellos las imágenes satelitales, sensado remoto por imágenes, sistemas de vigilancia y televisión de alta definición, en imágenes médicas se requiere mayor investigación, siendo una línea de investigación importante debido a que la resolución espacial de los equipos de resonancia se encuentra mayoritariamente en el rango de 1 a 2 milímetros como lo documenta Lin *et al.* [19] y las células son del orden de los micrones. Particularmente como lo menciona Scherrer *et al.*[41] los axones tienen un diámetro en el orden de 1-30 micrones mientras que las resoluciones típicas en DWI (del inglés *Diffusion weighted imaging*) son del orden de los $2x2x2mm^3$ pudiéndose alcanzar en escáneres más modernos con adquisiciones anisotrópicas planos con resolución de $1x1mm^2$ pero a expensas de un bajo SNR (del inglés *Signal to noise ratio*).

Coupe *et al.* [12] mencionan la dificultad de tener una mejor resolución espacial debido a que el costo es obtener imágenes con un bajo SNR o la necesidad de mayores tiempos de adquisición, y mencionan un ejemplo de adquisición *post-mortem* de cinco días para obtener imágenes DWI con un tamaño de voxel de $0,73x0,73x0,73mm^3$.

En la siguiente figura se muestra el crecimiento en publicaciones del tema super-resolución en general en PubMed.

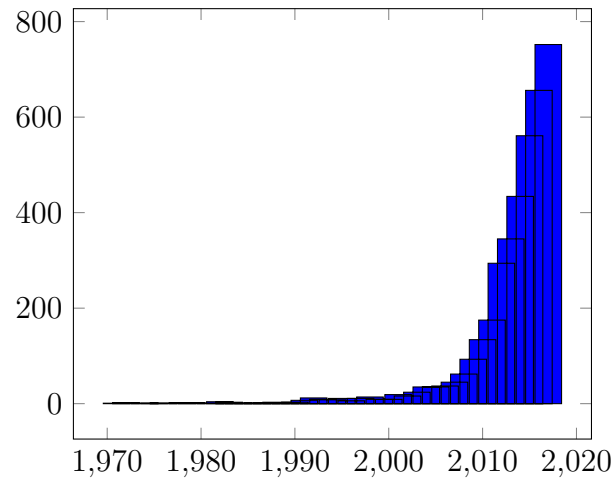


Figura 1-1.: Número de publicaciones por año para la búsqueda "*super resolution*" en PubMed elaborado con datos exportados de la página web

El número global disminuye pero la tendencia es de crecimiento para la búsqueda "*magnetic resonance super resolution*" como se muestra a continuación.

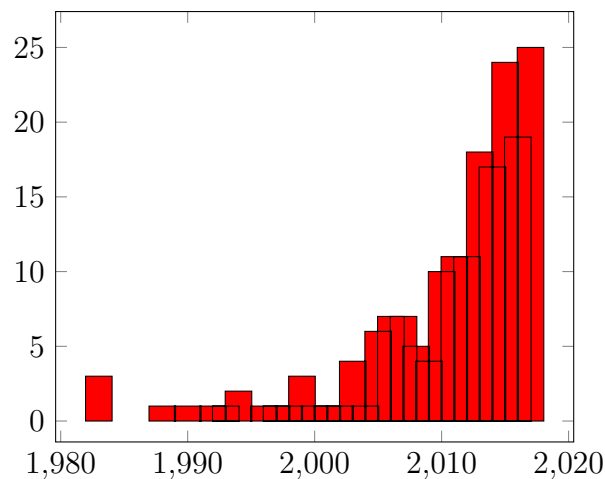


Figura 1-2.: Número de publicaciones por año para la búsqueda "*magnetic resonance super resolution*" en PubMed elaborado con datos exportados de la página web

Si la búsqueda se hace por "*diffusion magnetic resonance super resolution*" se encuentran $n=32$ resultados.

En particular el caso de imágenes DWI de cerebro, las cuales son una forma de resonancia magnética, son de gran importancia como lo menciona Osuna *et al.*[16] desde el punto de

vista clínico para la toma de decisiones médicas, por ejemplo para detectar lesiones, y desde el punto de vista investigativo para la descripción de la fisiología y anatomía del cerebro.

1.2. Problema de investigación

La tecnología para la adquisición de imágenes DWI de cerebro permite obtener imágenes digitales que representan en escala de grises la difusión del agua en el cerebro, permitiendo su aplicabilidad en el contexto clínico y también el investigativo para una mayor comprensión de la fisiología y anatomía. No obstante lo anterior, la resolución espacial de las imágenes obtenidas es limitada en comparación al tamaño de las estructuras de los tejidos, con lo cual para apreciar estructuras con mayor detalle es deseable y necesaria la existencia de una mejor resolución espacial.

1.3. Pregunta de investigación

Se plantea como pregunta de investigación de qué manera aumentar la resolución espacial de imágenes DWI de cerebro.

1.4. Objetivo general

Formular, implementar y validar un modelo de la relación local de la captura que mejore la resolución espacial de imágenes DWI de cerebro.

1.5. Organización del documento

La tesis se encuentra organizada de la siguiente manera:

- Capítulo 1, Introducción, plantea el interés de la investigación y organización de la misma.
- Capítulo 2, Fundamentos, trata sobre las técnicas de Imágenes de Resonancia Magnética de cerebro y de los Métodos de Super Resolución.
- Capítulo 3, Estado del arte, resume propuestas de super-resolución de otros autores y se nombran las consideraciones a tener en cuenta al comparar distintos trabajos.

- Capítulo 4, Metodología y materiales, presenta el método propuesto, materiales y el protocolo de evaluación del mismo.
- Capítulo 5, Resultados, presenta los resultados obtenidos y diferentes comparaciones.
- Capítulo 6, Discusión, contrasta los aspectos del trabajo realizado.
- Capítulo 7, Conclusiones, contiene los aspectos más importantes del desarrollo del trabajo.
- Anexo, Ponencia en conferencia internacional.

2. Marco teórico

2.1. Imágenes de Resonancia Magnética de cerebro

Existen dos formas ampliamente usadas de adquisición de imágenes del cerebro para estudiarlo en forma no invasiva y segura[16]: la tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética.

La tomografía computarizada funciona por medio de rayos X, mediante la cual se obtienen cortes tomográficos que representan que tan radio-opaco o radio-lúcido es cada parte de un tejido de acuerdo a la atenuación que experimentan los rayos X al atravesar los tejidos.

Por otro lado las imágenes por resonancia magnética se basan en las señales electromagnéticas de los espines de los protones producto de la aplicación selectiva y ordenada de gradientes magnéticos y señales de radiofrecuencia, no existiendo una única forma de hacerlo y es el motivo por el cual existen diferentes secuencias que permiten obtener señales de radiofrecuencia reemitidas por los protones para construir las imágenes.

Cada método permite obtener imágenes que tienen distinta interpretación biológica. En las siguientes secciones se explican en mayor detalle los usos.

2.1.1. Estudio del sistema nervioso central mediante imágenes

El estudio del sistema nervioso tiene distintas perspectivas como ser la neuroanatomía, neurofisiología, neurología, neuropatología, neurofarmacología, ciencias comportamentales, entre otras, agrupadas ellas en las neurociencias y para lo cual desde una perspectiva anatómica, patológica o en imágenes diagnósticas se utilizan tres tipos de cortes ortogonales a manera de planos de orientación[16] como se observa en la siguiente figura.

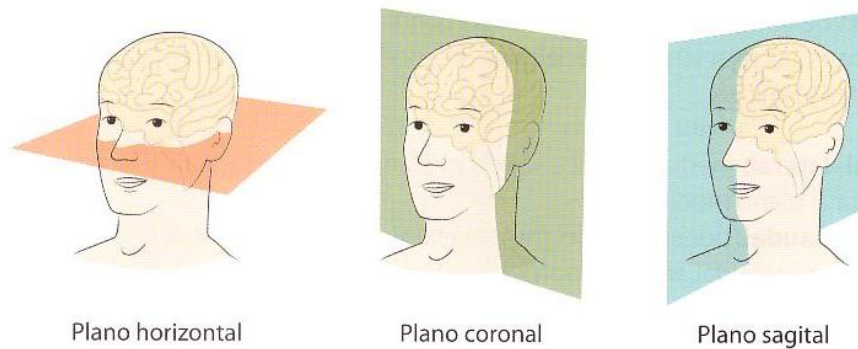


Figura 2-1.: Planos de referencia anatómica[16]

El cerebro consta de dos hemisferios y distintas estructuras que difieren en su complejidad no solamente anatómica. Parte del mismo se muestra parcialmente y de manera muy general en la siguiente figura.

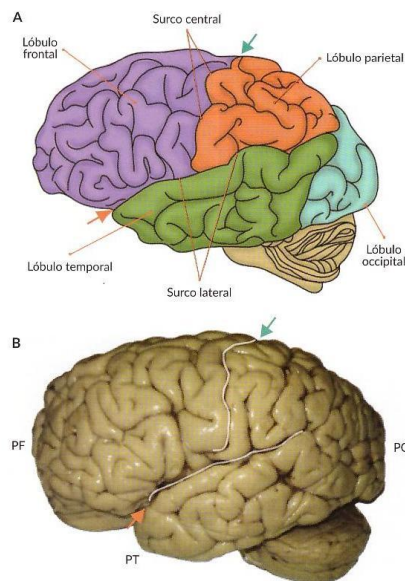


Figura 2-2.: Cara lateral del cerebro: en A un esquema y en B pieza anatómica[16].

Dichas estructuras pueden ser apreciadas con mayor o menor detalle desde el punto de vista de la representación del mismo en las imágenes adquiridas de acuerdo a la resolución espacial.

2.1.2. Principios físicos de las Imágenes de Resonancia Magnética

Las partículas tienen las propiedades físicas de carga y masa y también tienen la propiedad intrínseca denominada espín.

Las Imágenes de Resonancia Magnética usan las señales electromagnéticas de los núcleos de los átomos de hidrógeno, los cuales tienen un protón en su núcleo y un electrón orbitando alrededor del núcleo.

Cuando los núcleos se encuentran expuestos a un campo magnético, los espines se alinean con la dirección del campo y realizan, además, un movimiento de precesión. Dicho movimiento se realiza a una velocidad característica y proporcional a la intensidad del campo, llamada Frecuencia de Larmor, siendo la relación entre la velocidad y la intensidad de campo la constante denominada giromagnética, la cual es específica de cada material[15].

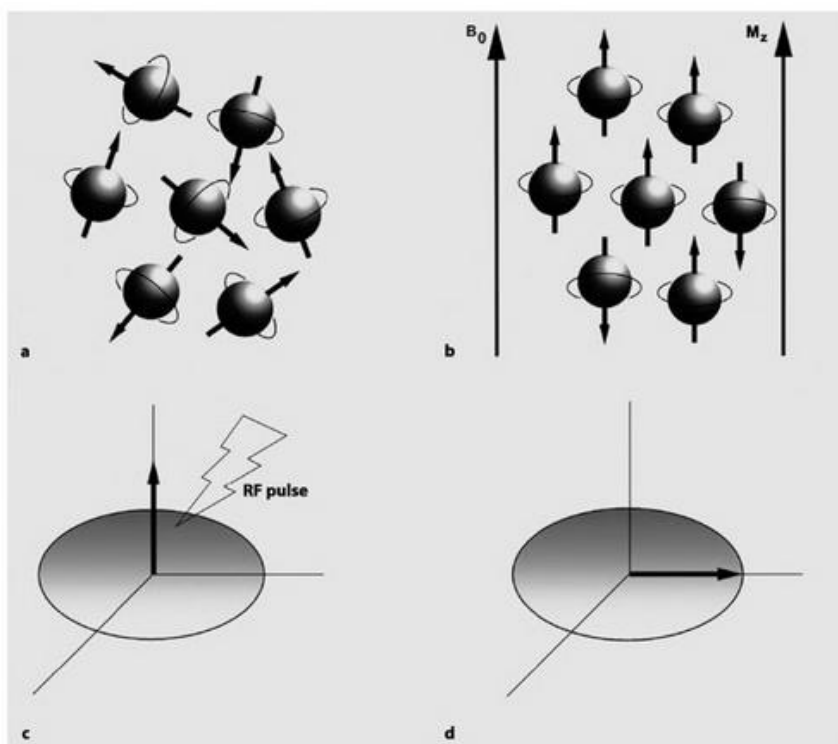


Figura 2-3.: Espines, campo magnético y radiofrecuencia (RF)[15]: en (a) espines sin campos magnéticos aplicados, en (b) con un campo magnético estático B_0 resultando la magnetización longitudinal M_z , en (c) la aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) que rota la magnetización 90 grados resultando la magnetización transversal M_{xy} en (d)[15].

Mediante ondas electromagnéticas transmitidas por una antena y que tengan la misma Frecuencia de Larmor de los átomos de hidrógeno, se logra que los espines alineados ganen energía, denominado condición de resonancia, y esta absorción de energía por los espines resulta en la magnetización transversal, estando los espines inicialmente en el plano x, y de referencia, y al perder energía se relajan y se reorientan hacia el eje z el cual está en la misma dirección del campo estático B_0 , siendo característico el tiempo $T1$ en el que se recupera el 63% de la magnetización longitudinal M_z , el cual varía según el tejido[15].

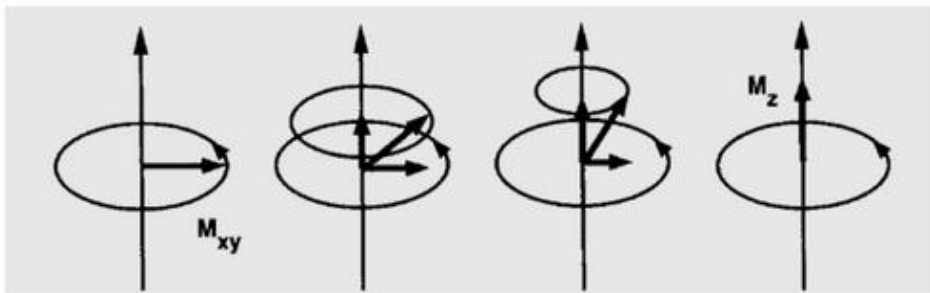


Figura 2-4.: Relajación T1[15]

Adicionalmente, los espines en el plano x, y , están inicialmente orientados y se dice que están en fase, sin embargo por interacciones de los espines, dejan de estar en fase y comienzan a dispersarse resultando en una pérdida de magnetización transversal y al mismo tiempo emiten una onda electromagnética decreciente cuyo contenido armónico (frecuencial) se relaciona con las Frecuencias de Larmor de precesión de los espines, que es captada por una antena, en el que es característico el tiempo $T2$ en el cual se pierde el 63% de dicha magnetización y que también varía según el tejido[15].

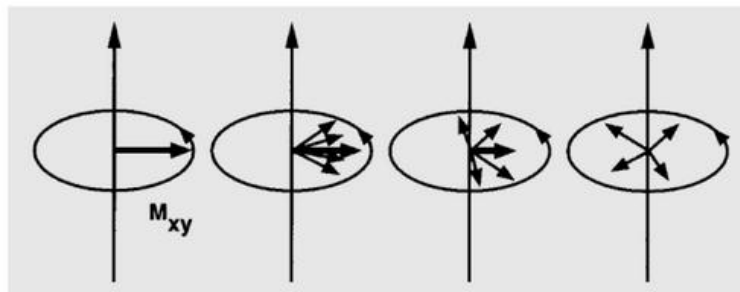


Figura 2-5.: Relajación T2[15]

Con la aplicación de pulsos de radiofrecuencia adecuados se logra obtener información que

es utilizada para construir la imagen en la que las intensidades son determinadas por las propiedades de los tejidos, existiendo distintos modos de hacerlo lo cual permite diferentes contrastes entre los tejidos[16].

2.1.3. Escáneres de Imágenes de Resonancia Magnética

Para obtener imágenes por resonancia magnética existen escáneres de dos tipos: los que utilizan imanes permanentes en el cual el campo magnético es perpendicular al eje del cuerpo en posición supina y los que usan magnetos superconductores en el que el campo magnético es paralelo al eje del cuerpo en posición supina[16].

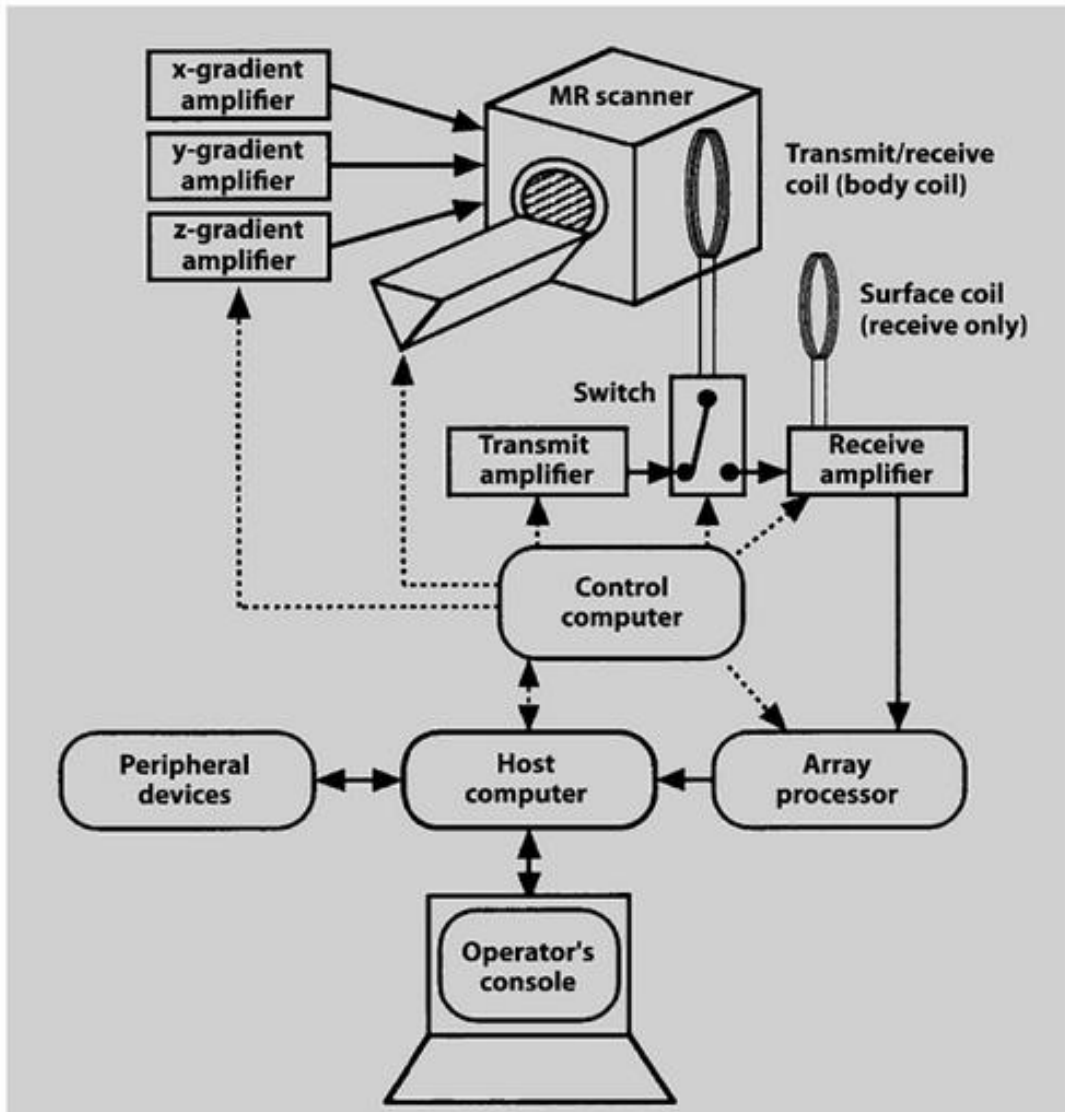


Figura 2-6.: Diagrama de los principales componentes de un escáner de Imágenes de Resonancia Magnética[15].

Los principales componentes de un escáner son el magneto principal para generar el campo B_0 , un sistema de gradientes, un transmisor de radiofrecuencia (RF), un receptor de radiofrecuencia (RF), bobinas adicionales, computadores y dispositivos periféricos, entre otros[15].

2.1.4. Representación en las Imágenes de Resonancia Magnética

Parte del sistema de gradientes en el equipo consiste de tres bobinas que producen distorsiones lineales al campo en las direcciones x , y , z [15].

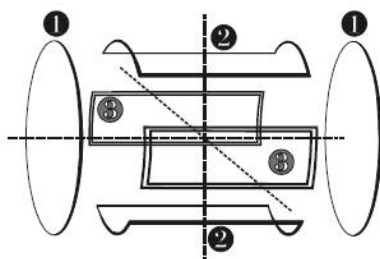


Figura 2-7.: Bobinas de gradiente x,y,z[23].

La disposición física, eléctrica y geométrica de las tres bobinas, hace que la activación de las mismas en forma apropiada en diferentes instantes permita asignar valores de campo magnético específicos a cada región del espacio donde se encuentra el paciente, considerándose el eje del cuerpo coincidente con el eje z . Por lo tanto los planos x, y corresponden a cortes axiales (horizontales).

Para lograr la codificación o mapeo de cada lugar del plano x, y , se utiliza el gradiente y (G_y) encendido por instantes a diferentes valores con el fin de lograr alterar las velocidades de precesión de los espines y una vez se apaga, precesan a la misma velocidad pero dependiendo de la posición en y tendrán ahora diferente fase[23].

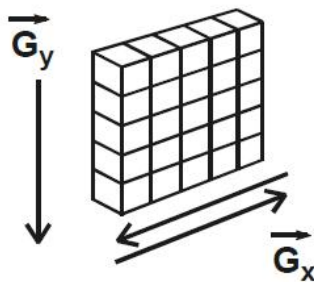


Figura 2-8.: Gradientes x, y para un corte en z [23].

El gradiente x (G_x) logra que cada lugar en x tenga una velocidad de precesión distinta[23]. Por otro lado, el gradiente z (G_z) permite codificar cada corte horizontal para realizar la correspondiente selección del mismo a manera de corte tomográfico.

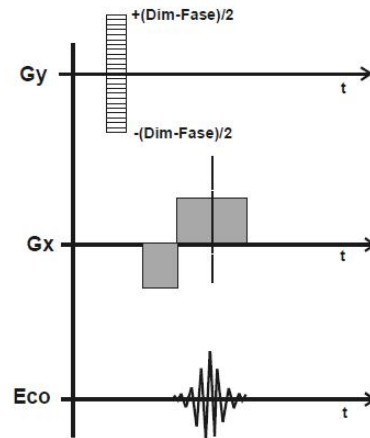


Figura 2-9.: Ecos obtenidos para Gy y Gx [23].

Los ecos obtenidos se guardan en una matriz denominada Espacio k , donde cada fila corresponde a cada eco que a su vez tiene correspondencia a la posición en la coordenada y [23].

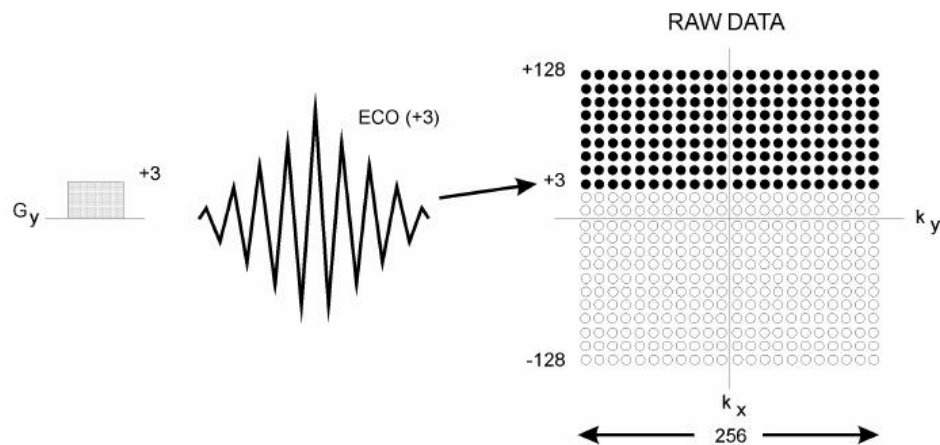


Figura 2-10.: De los ecos al Espacio k [23].

El Espacio k resulta ser la Transformada de Fourier de la imagen de un corte axial, para lo cual se requiere hacer la correspondiente operación para obtenerla[23].

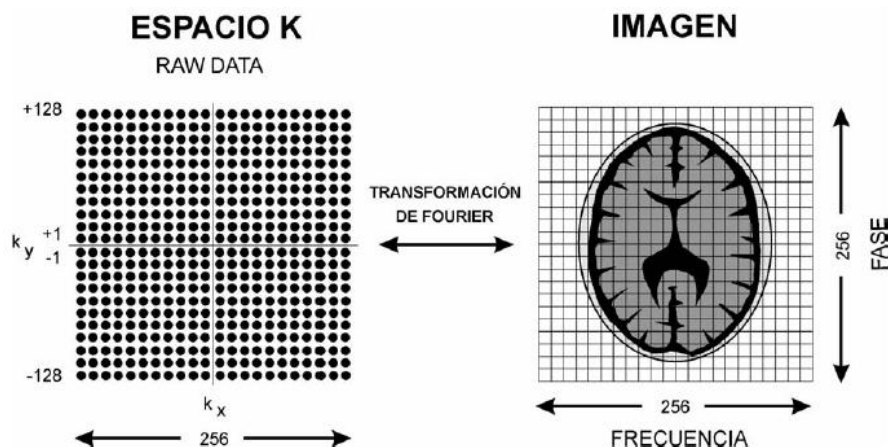


Figura 2-11.: Del Espacio k a la imagen de un corte en z [23].

2.1.5. Imágenes de Resonancia Magnética por difusión DWI

Las imágenes por secuencia de difusión DWI son imágenes que contrastan la difusión del agua en los tejidos, por lo cual son apropiadas para estudiar lesiones y también para estudiar la estructura del cerebro, dada la morfología de los axones (sustancia blanca).

La difusión es el movimiento de traslación de las moléculas el cual se da por el movimiento al azar conocido como movimiento Browniano[23].

Una imagen DWI tiene asociada la dirección de gradiente en la cual fue adquirida, dado que la información de intensidad es un indicador de difusión del agua en dicha dirección. Por lo tanto la información de intensidad será proporcional dependiendo del grado de colinealidad de la dirección del gradiente y de la difusión. De esta manera existe en DWI la posibilidad de escanear el cerebro en diferentes direcciones de gradiente.

La Resonancia Magnética es sensible a los desplazamientos moleculares debido a que al difundir las moléculas hacia otro lugar, se encontrarán con un valor de campo magnético distinto debido a los gradientes y por lo tanto la Frecuencia de Larmor de los espines será distinta, de tal forma que si la dirección de difusión corresponde a la dirección de gradiente, los espines experimentan un cambio de Frecuencia de Larmor más acentuado y el desfase con respecto a los otros espines será mayor, lo cual puede identificarse en la señal detectada[23].

2.1.6. Ejemplos de distintos tipos de Imágenes de Resonancia Magnética en cerebro

Las imágenes que se adquieren por medio de resonadores magnéticos, tienen la ventaja de la inspección anatómica en forma no invasiva.

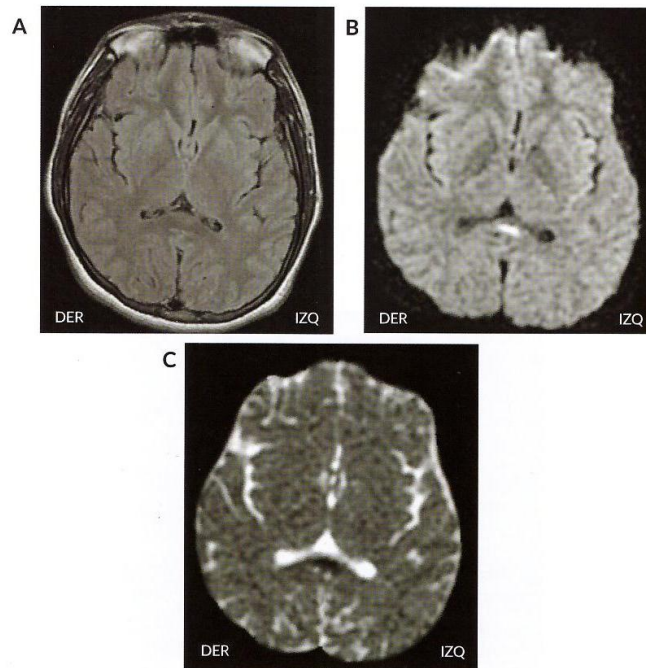


Figura 2-12.: En (A) secuencia T2-FLAIR, en (B) secuencia DWI y en (C) secuencia ADC[16].

En la anterior figura se observa en (B) (secuencia DWI) una lesión brillante en el esplenio del cuerpo calloso[16].

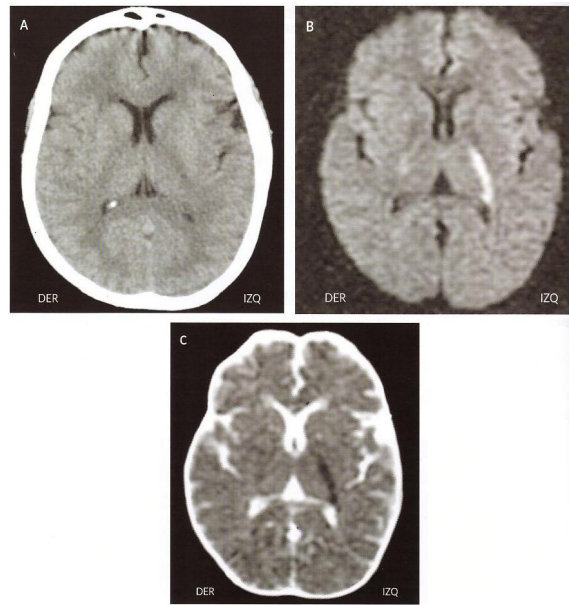


Figura 2-13.: Ejemplo de tres cortes axiales de cerebro: en (A) con Tomografía Computada (rayos X), en (B) resonancia en secuencia DWI y en (C) por secuencia ADC[16].

En el ejemplo anterior se observa en (B) (secuencia DWI) una lesión en el brazo posterior de la cápsula interna del hemisferio izquierdo[16].

2.1.7. Resolución espacial de las Imágenes de Resonancia Magnética

En imágenes se define la resolución espacial como la mínima distancia que se puede detallar entre dos objetos diferentes para poder diferenciarlos, siendo en resonancia los detalles de particular interés aquellos que corresponden a los límites de los tejidos[18]. Por restricciones prácticas y teóricas la resolución en un sistema de imágenes resulta limitada[21].

En particular Stucht *et al.*[14] explican que la alta resolución en las imágenes por resonancia se ve afectada por el tiempo de escaneo y la relación señal a ruido (SNR, del inglés *Signal to noise ratio*), la cual es proporcional al tamaño del voxel, con lo cual para imágenes de más alta resolución, el SNR disminuye, siendo los equipos de mayor campo como los de 7T mejores en el sentido de que tienen un SNR mayor, permitiendo mayor resolución que equipos de menor campo, pero sin embargo aumenta el tiempo de escaneo y por ende la incomodidad y el riesgo de movimiento del paciente causando artefactos que reducen la resolución efectiva.

Lin *et al.*[19] realizan una comparación de la resolución espacial para diferentes técnicas en

imágenes cardiacas. En el caso de resonancia (MRI), la misma se encuentra entre 1 y 2 milímetros.

Tabla 2-1.: Comparación de la resolución espacial de diferentes técnicas en imágenes cardiacas[19]

Técnica	Resolución espacial en mm
CT	0.5-0.625
MRI	1-2
Angiografía por catéter	0.16
PET	4-10
SPECT	4-15
Ecocardiografía	0.5-2

Los equipos más comunes suelen ser los de 1.5T y 3T, siendo en general los equipos de resonancia una tecnología costosa, aproximadamente de USD 1M (2015) por Tesla (T)[30].

2.2. Super Resolución

2.2.1. Definición

La Super Resolución es la producción de imágenes de alta resolución teniendo como información una o más imágenes de baja resolución y surge de la necesidad de superar los límites inherentes a los sistemas de adquisición o captura, siendo propuesta y en sus comienzos aplicada al mejoramiento de imágenes satelitales y con el desarrollo de la ciencia y tecnología toma más relevancia en el campo del procesamiento de imágenes, especialmente en los últimos años debido a las tecnologías de sensado remoto por imágenes, imágenes médicas, sistemas de vigilancia y televisión de alta definición[28].

2.2.2. Modelo observacional

Ziwei *et al.*[28] explican las diferentes instancias en un sistema de imágenes por la cuales la información original se ve transformada hasta llegar a la información final que es la imagen de baja resolución (LR).

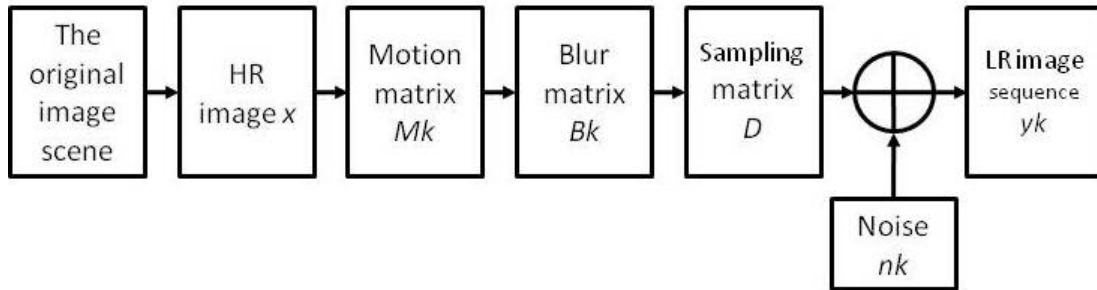


Figura 2-14.: Modelo observacional en un sistema de imágenes[28].

Dichas instancias son mostradas en un diagrama en bloques consecutivos que constituye el denominado Modelo observacional. La información de entrada es la escena de la imagen original, la cual es capturada y constituye una imagen de alta resolución (HR) llamada en el diagrama como x , la cual puede tener un efecto de movimiento visual modelado mediante una matriz (Mk), a su vez contener un efecto de difumado en el cual se vuelve borrosa y modelarse mediante una matriz (Bk) y por efectos de discretización tomarse un número finito de muestras modelado mediante una matriz (D), estando la información expuesta a ruido aditivo (nk) siendo la información resultante la información de baja resolución (LR) (yk) la cual es una versión degradada de la escena original.

2.2.3. Enfoque estándar de la Super Resolución

El enfoque estándar consiste en realizar un registro a nivel de subpíxeles, superponiendo imágenes de baja resolución en una grilla de alta resolución e interpolando los valores faltantes, asumiéndose que existe un corrimiento a nivel de subpíxeles entre las imágenes[21].

El proceso de registro de imágenes consiste en asumir que un mismo objeto está presente en dos imágenes y que existen características reconocibles, detectables y medibles en ambas imágenes, siendo el objetivo encontrar una transformación espacial que realice un alineamiento de puntos de una imagen en los puntos correspondientes de la otra eliminando la deformación geométrica entre ambas[22].

2.2.4. Métodos de interpolación

La interpolación es una técnica[48] en que se estiman valores de una función continua, a partir de valores discretos[2], siendo las técnicas más comunes el vecino más cercano, bilineal y bicúbica. Entre otros métodos más avanzados existe la denominada interpolación spline.

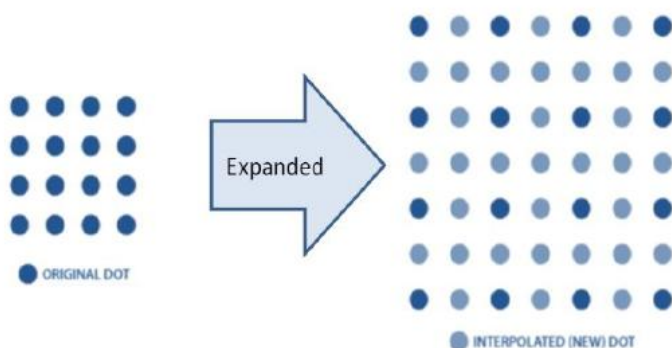


Figura 2-15.: Concepto de interpolación representado con puntos: a la izquierda los puntos originales de una imagen y a la derecha los mismos puntos más los puntos intermedios interpolados[2].

Los métodos de interpolación pueden clasificarse en dos categorías[48]: las técnicas no adaptativas, en las cuales no se tienen en cuenta características especiales de la imagen, siendo fáciles de calcular, entre las cuales se encuentran el vecino más cercano, bilineal y bicúbica, y por otro lado se encuentran las técnicas adaptativas, en las cuales se tienen en cuenta características de la imagen como valores de intensidad, información de bordes y textura, entre otras, lográndose mejores resultados pero toman mayor tiempo computacional.

El método de interpolación del vecino más cercano es el más simple y consiste en tomar el valor, sin cambiarlo, del punto más cercano[2].

En la interpolación bilineal (imágenes 2D) el valor del punto interpolado corresponde a un promedio ponderado de los cuatro puntos más cercanos, realizándose dos interpolaciones lineales, en la dirección horizontal y luego en la dirección vertical[2].

En el caso de la interpolación bicúbica (imágenes 2D) el valor del punto interpolado se calcula teniendo en cuenta los dieciseis puntos más cercanos, siendo el modelo basado en una función de tercer orden[38].

La interpolación spline[5] tiene como característica evitar la tendencia a oscilaciones que se producen al utilizar interpolaciones con polinomios de alto grado lo cual conlleva a errores mayores en la aproximación siendo la spline más usada la de tipo cúbico. Para ello se construye la spline mediante polinomios de tercer orden en forma segmentada por intervalos de las variables independientes y se define la continuidad tanto de los polinomios como de su primera y segunda derivada en los puntos donde existen datos.

2.2.5. Inferencia bayesiana

Los métodos de inferencia estiman los valores de parámetros con base en observaciones o mediciones existiendo dos casos, el primero en el que se habla de Estimación no bayesiana en los que los parámetros a ser estimados son constantes, no aleatorios y usualmente no observables y en los que las observaciones son ruidosas y por otro lado la Estimación bayesiana en los que se asume que los parámetros son variables aleatorias que tienen una probabilidad *a priori* y se tienen observaciones ruidosas[26].

Haug[26] expone para explicar el concepto de Estimación bayesiana, un ejemplo de la ubicación y velocidad de un barco, en el que se puede presumir aproximadamente en una primera instancia de una ubicación y rumbo con una velocidad y mediante mediciones (observaciones) con incertidumbre, de radar, y un modelo matemático apropiado, actualizar la predicción de la ubicación y velocidad del barco, siendo por lo tanto un proceso en el que se parte de unos valores iniciales supuestos que se actualizan mediante un modelo que realiza una predicción y vuelve a iniciarse el proceso recursivamente tomando como valores iniciales los valores finales del ciclo anterior.

El análisis bayesiano implica de acuerdo a Hanson[25] que si se quiere, por ejemplo, mejorar el conocimiento sobre un parámetro x , conocemos su caracterización mediante la función de densidad de probabilidad $P(x)$ y se realiza un experimento para obtener datos y los llamamos d , se usa la Ley de Bayes la cual permite actualizar un conocimiento expresado probabilísticamente con el fin de tener nueva información:

$$P(x|d) = \frac{P(d|x)P(x)}{P(d)}$$

En la cual $P(x|d)$ representa la función de densidad de probabilidad posterior, o simplemente posterior, tomando este nombre porque es a continuación lógica o temporal del experimento, $P(x)$ es llamado el *prior* porque representa el estado de conocimiento antes del experimento y $P(d|x)$ es llamado el término de máxima verosimilitud o ML el cual es derivado de un modelo para predecir datos dado x y también como un modelo probabilístico para el ruido y finalmente $P(d)$ representa la probabilidad de los datos y desde el punto de vista de la inferencia tiene solo propósitos de normalización numérica de la probabilidad[25].

2.2.6. Métodos bayesianos en Super Resolución

Hardie *et al.*[40] resume en un modelo bayesiano para imágenes 2D, a partir de varias imágenes de baja resolución y , la estimación tanto de la alta resolución denominándola z , como los

parámetros del modelo s los cuales son la información del movimiento de la imagen para el registro y suman un ruido n , expresando el modelo en notación matricial como $y = W_s z + n$, siendo el objetivo de la Máxima Probabilidad *a Posteriori* encontrar los valores de z y s que maximizan dicha probabilidad: $\hat{z}, \hat{s} = \operatorname{argmax}_{z,s} P(z, s|y) = \operatorname{argmax}_{z,s} P(y|z, s)P(z, s)/P(y)$, pero como $P(y)$ no depende ni de z ni s y por ser z y s estadísticamente independientes, resulta la optimización $\hat{z}, \hat{s} = \operatorname{argmax}_{z,s} P(y|z, s)P(z)P(s)$.

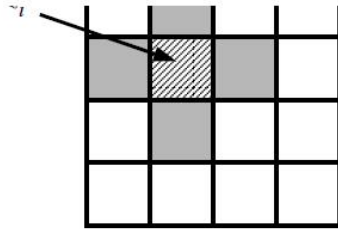


Figure 2: The high resolution image prior neighborhood model showing the cardinal neighbors of a pixel z_i . In this case, $d_{i,j}$ would be non-zero only for j such that z_j is an immediate spatial neighbor of z_i (those shaded pixels).

Figura 2-16.: Vecindario del *prior* de Hardie *et al.*[40] para imágenes 2D donde cada pixel tiene correlación con 4 vecinos cardinales.

El modelo de Hardie *et al.*[40] propone un *prior* gaussiano para las imágenes 2D donde se plantea como hipótesis local que cada pixel en la imagen tiene correlación con sus 4 vecinos cardinales y a cada uno de estos vecinos se les asigna un peso $d_{i,j} = -1/4$.

El *prior*, $P(z)$, es planteado como una función de densidad de probabilidad gaussiana multivariada como:

$$P(z) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2} |C_z|^{1/2}} e^{\left(\frac{-z^T C_z^{-1} z}{2} \right)}$$

La matriz de covarianza C_z modela como covarian cada una de las variables de la gaussiana con las demás, siendo las variables cada uno de los píxeles de la imagen en z .

Se realiza una factorización de la matriz de covarianza inversa la cual consiste en expresarla en términos de vectores de coeficientes $d_i = [d_{i,1}, d_{i,2}, \dots, d_{i,N}]^T$ y un parámetro empírico de calibración λ como:

$$C_z^{-1} = \frac{1}{\lambda} \sum_{i=1}^N d_i d_i^T$$

Cada vector d_i expresa las relaciones *a priori* de un pixel con los demás quedando cada elemento de la matriz de covarianza inversa expresado como:

$$C_{i,j}^{-1} = \frac{1}{\lambda} \sum_{r=1}^N d_{r,i} d_{r,j}$$

Las soluciones del modelo en su conjunto[40] son obtenidas por optimización usando el método del gradiente descendente.

3. Estado del arte

3.1. Revisión sistemática de publicaciones científicas

Se realizaron tres búsquedas en PubMed en forma consecutiva con los siguientes argumentos: primero *"super resolution"*, segundo *"magnetic resonance super resolution"* y tercero *"diffusion magnetic resonance super resolution"* obteniéndose en cada una $n = 3092$, $n = 162$ y $n = 32$ resultados respectivamente. Para la búsqueda de *"diffusion magnetic resonance super resolution"* los resultados obtenidos comprenden el periodo desde 2004 a 2017.

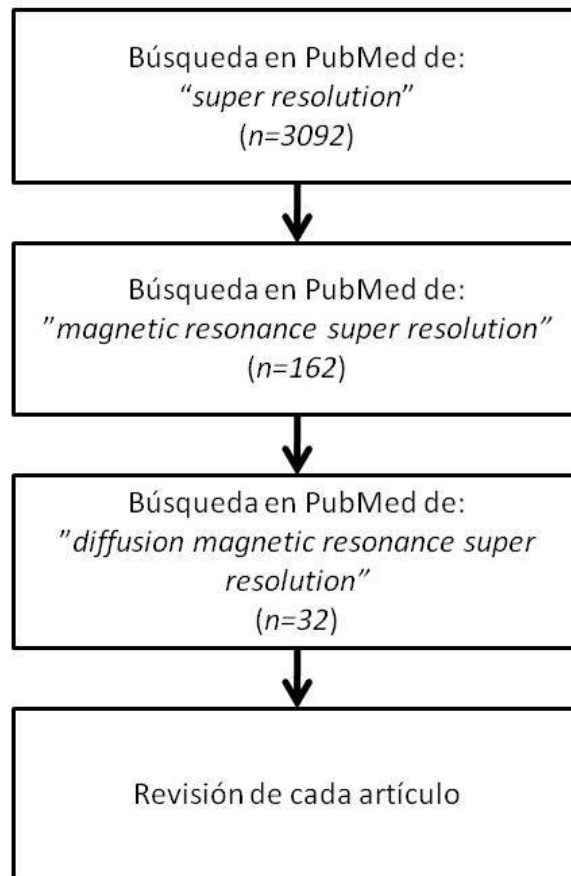


Figura 3-1.: Búsqueda sistemática de publicaciones científicas

Cada uno de los 32 artículos fue revisado y clasificado en una de tres categorías de acuerdo a su enfoque u objetivo: Otros, SR DWI (Super-Resolución en imágenes DWI) y TDI (del inglés *Track Density Imaging*).

Tabla 3-1.: Cantidad de artículos por categoría.

Enfoque	$n=$	Porcentual
Otros	14	44 %
SR DWI	7	22 %
TDI	11	34 %
Total	32	100 %

Las categorías se plantearon teniendo en cuenta que no todos los trabajos son de reconstrucción general de imágenes DWI. En el caso de la categoría TDI la misma fue un hallazgo de la misma búsqueda y por su peso porcentual se enfatiza para futuras investigaciones.

Nro.	Autor	Descripción
1	Hennel <i>et al.</i> 2017[27]	Se propone un método alternativo a la codificación en frecuencia en MRI, con el fin de obtener imágenes con menos artefactos.
2	Calamante <i>et al.</i> 2015[9]	Se estudia el problema de la cuantificación de la densidad axonal local de materia blanca .
3	Neher <i>et al.</i> 2014[32]	Creación y descripción de la herramienta de software Fiberfox la cual sirve para crear fantomas sintéticos de materia blanca para MRI.
4	Magin <i>et al.</i> 2013[29]	Estudio en imágenes MRI de alta resolución de la caracterización de la difusión anómala en cerebro de ratón.
5	Zalesky <i>et al.</i> 2014[51]	Estudio de la ataxia de Friedreich mediante imágenes DWI.
6	Calamante <i>et al.</i> 2013[10]	Demostración de cómo la información de las fibras del cerebro TWI puede ser combinada con información de conectividad funcional (FC) para la caracterización estructural y funcional de las conexiones en el cerebro (TW-FC).
7	Poot <i>et al.</i> 2013[37]	Super resolución en imágenes DTI combinando imágenes multicorte anisotrópicas que mejoran la resolución espacial de la información del tensor de difusión.
8	Cohen-Adad <i>et al.</i> 2011[11]	Estudio de la degeneración walleriana en gatos después de lesiones en el cordón espinal usando imágenes DTI.

9	Njock <i>et al.</i> 2010[35]	Revisión de la metodología NMR basada en solapamiento espectral.
10	Ben-Eliezer <i>et al.</i> 2010[4]	Estudio explorativo de un nuevo protocolo de adquisición de imágenes MRI.
11	Tournier <i>et al.</i> 2008[45]	Modelo experimental para caracterizar fibras que se cruzan.
12	Tournier <i>et al.</i> 2007[46]	Determinación de la distribución de la orientación de fibras en imágenes DWI mediante restricciones en deconvolución esférica.
13	Nakada <i>et al.</i> 2007[43]	Revisión de aplicaciones clínicas de imágenes MRI.
14	Nakashima <i>et al.</i> 2004[31]	Estudio en 3D de la difusión en rocas porosas mediante rayos X.

Tabla 3-2.: Revisión de cada artículo. Categoría: Otros

En la categoría Otros hay aplicaciones muy variadas, entre ellas, descripciones morfológicas y anatómicas en casos fisiológicos y patológicos, entre otros usos. La categoría SR DWI es la de interés comparativo resultando en $n = 7$ publicaciones.

Nro.	Autor	Descripción
1	Ning <i>et al.</i> 2016[33]	Se propone el método CS-SRR (compressed-sensing super resolution reconstruction) para imágenes de difusión usando volúmenes DWI superpuestos.
2	Ning <i>et al.</i> 2015[34]	Reconstrucción de imágenes de alta resolución DWI a partir de imágenes de baja resolución usando el concepto de CS (compressed sensing).
3	Van <i>et al.</i> 2016[49]	Método que permite una combinación arbitraria de direcciones del gradiente de difusión para incrementar la resolución espacial de los parámetros de difusión.
4	Alexander <i>et al.</i> 2014[1]	Mejoramiento de imágenes DWI usando información de aprendizaje de datos del HCP (Human Connectome Project).
5	Coupé <i>et al.</i> 2013[12]	Método de super-resolución en imágenes DWI bayesiano el cual usa la imagen b0 para condiciones de restricción.
6	Scherrer <i>et al.</i> 2012[42]	Propuesta de método de super resolución en DWI a partir de múltiples imágenes DWI ortogonales y anisotrópicas.

7	Scherrer <i>et al.</i> 2011[41]	Método de super-resolución en imágenes DWI bayesiano usando múltiples imágenes DWI anisotrópicas y ortogonales.
---	---------------------------------	---

Tabla 3-3.: Revisión de cada artículo. Categoría: SR-DWI

La TDI fue propuesta en 2011 por Calamante *et al.* y busca mejorar la calidad de las imágenes en el área de la tractografía para detectar anomalías.

Nro.	Autor	Descripción
1	Dai <i>et al.</i> 2017[13]	Se compara el método stTDI (short track TDI) con el método TDI (Super-resolution track-density imaging) en imágenes de cerebro en el hipocampo y la corteza visual primaria.
2	Palesi <i>et al.</i> 2016[36]	Reconstrucción de vías cerebelo-tálamo-corticales usando TDI.
3	Farquharson <i>et al.</i> 2016[20]	Estudio de casos y controles sobre heterotopia nodular periventricular usando CSD (constrained spherical deconvolution) y TDI (super-resolution track-density imaging).
4	Woodworth <i>et al.</i> 2015[50]	Estudio de casos y controles sobre el síndrome de dolor pélvico crónico urológico y los cambios microestructurales asociados en el cerebro usando DTI y TDI.
5	Ellingson <i>et al.</i> 2015[17]	Estudio de casos y controles sobre espondilosis cervical usando imágenes TDI del cordón espinal.
6	Richards <i>et al.</i> 2014[39]	Descripción de la conectividad somatosensorial en ratones adultos usando TDI.
7	Ullmann <i>et al.</i> 2015[47]	Caracterización neuroanatómica del cerebro adulto del pez cebra mediante TDI.
8	Barajas <i>et al.</i> 2013[3]	Estudio del glioblastoma correlacionando imágenes TDI con información histopatológica.
9	Calamante <i>et al.</i> 2013[8]	Rol de las imágenes TDI para la visualización de subestructuras talámicas y relación de las mismas con imágenes T1 de 7T.
10	Calamante <i>et al.</i> 2012[7]	Estudio del cerebro del ratón mediante imágenes TDI y la comparación histológica.
11	Calamante <i>et al.</i> 2010[6]	Propuesta del método de super resolución TDI (super-resolution track-density imaging).

Tabla 3-4.: Revisión de cada artículo. Categoría: TDI

De los 7 trabajos en SR DWI se considera para comparación el de Coupé *et al.*[12] por tener un enfoque bayesiano, con un *prior* que tiene en cuenta a los vecinos y que usa como métrica de eficiencia el PSNR (del inglés *Peak signal to noise ratio*) en decibeles usando como línea base el método de interpolación lineal. El trabajo de Scherrer *et al.*[41] si bien es bayesiano, utiliza como *prior* la hipótesis de homogeneidad espacial y además no se provee una línea base por lo cual no se tuvo en cuenta.

3.2. Otras investigaciones realizadas sobre Super-resolución en imágenes DWI

Se tuvieron en cuenta para revisión dos Tesis de Maestría sobre investigaciones del uso de super-resolución aplicado a imágenes de difusión de resonancia magnética (DWI): Tarquino[24] y Velasco[44].

La tabla a continuación muestra los resultados de los dos trabajos en el área y se compara con la investigación de Coupé *et al.*[12].

Tabla 3-5.: Comparación de resultados de super-resolución reportados por diferentes grupos de investigación. La primera columna indica el autor, la segunda la técnica utilizada y la tercera los resultados.

Autor	Tipo	PSNR reportado
Tarquino 2014[24]	Transformada Shearlet, Parches de baja y alta resolución, Diccionarios acoplados	37,88 <i>dB</i> (bicúbica) 40,87 <i>dB</i> (shearlet)
Velasco 2013[44]	IRM en cardiología, Bayesiano, prior Gibbs	28,97 <i>dB</i> (Interpolación lineal) 32,15 <i>dB</i> (Propuesto)
Coupé <i>et al.</i> 2013[12]	DMRI de cerebro, prior Gibbs, reconstrucción LASR de B_0 , CLASR para DWI	39,11 <i>dB</i> (Trilineal) 39,54 <i>dB</i> (Tricúbica) 40,7 <i>dB</i> (Propuesto)

El primer autor[24] logra la alta resolución mediante la creación de un diccionario partiendo de un conjunto de parches de entrenamiento en el cual existen versiones de baja resolución y de alta resolución acoplados. A nivel local, para obtener una versión de alta resolución de la imagen, se calcula un estimado de la misma teniendo como información de entrada la imagen de baja resolución. Para hacer esto se aplica la Transformada Shearlet a la imagen de

baja resolución y mediante un programa de optimización y sus resultados se logra obtener el parche estimado de alta resolución para finalmente colocarlo en la posición correspondiente de la imagen de salida. En el nivel global y con el fin de regularizar la imagen obtenida, se baja la resolución de la misma y se compara con la imagen de entrada. El error se interpola para llevarlo a la alta resolución y usarlo como corrector hasta detener el proceso cuando el error sea mínimo.

El segundo autor[44] utiliza estimación bayesiana usando como hipótesis local para la imagen de alta resolución que la intensidad de un voxel es igual al promedio de las intensidades de sus vecinos, similar al trabajo de Hardie *et al.*[40] pero en 3D y con $d_{i,j} = -1/26$. El problema se soluciona en forma iterativa. En cada paso de iteración se actualiza la imagen de alta resolución usando la información de error. La información de error surge a nivel local con la hipótesis planteada y también con la información de error global al comparar degradando la imagen reconstruida con la imagen de baja resolución. El proceso se detiene cuando el error es mínimo.

El tercer autor[12] utiliza estimación bayesiana, usando como hipótesis local la semejanza entre vecindarios vecinos usando la norma dos con cada uno de los vecindarios que se esté analizando.

Los autores mencionados en la tabla reportan un incremento sobre la línea base de entre 1.59dB y 3.18dB. Como la mayoría de métodos de super-resolución, las aproximaciones usadas codifican la información faltante de alta resolución (HR) acoplándola con la información de baja resolución (LR). La diferencia entre los métodos está en la forma en la que cada uno modela las relaciones locales y como dicha información es integrada a la estimación global del volumen de alta resolución (HR). La principal limitación de las aproximaciones estudiadas está en asumir relaciones locales muy parecidas entre imágenes y zonas de la misma. Considerando que la información faltante es de alta frecuencia, resulta importante que cualquier método tenga en cuenta relaciones locales apropiadas.

3.3. Conclusiones

La mayoría de los métodos de super-resolución requieren una parametrización que a su vez requiere de la estimación de los parámetros, lo cual no es una tarea fácil usando solamente imágenes de baja resolución. Por lo tanto pueden surgir errores que resultan en sistemas con poca utilidad, o que afectan la robustez del proceso de restauración.

Para poder comparar los resultados, es importante destacar que cada autor reporta una línea base con un método base y lo compara contra su método propuesto, generalmente mediante

la relación señal pico a ruido (PSNR). La línea base más frecuente suele ser la interpolación lineal. Otros métodos para tener la línea base suelen reportarse, así como también diferentes métricas. Por lo tanto es importante tener en cuenta para poder comparar distintos métodos de diferentes autores que se utilice la misma métrica y la misma línea base, siendo el valor de la diferencia entre la métrica de la línea base y el método propuesto lo que indica la ganancia del método.

4. Metodología y materiales

En este capítulo se presenta la metodología y materiales de la investigación.

El presente trabajo se realizó mediante aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Previamente se ilustra el esquema de captura para ubicar correctamente la información. Cada volumen (matriz en tres dimensiones) de información adquirido representa una porción del espacio físico donde se encuentra el paciente en el equipo, teniendo dicho espacio como tamaño los valores denominados FOV (campo de visión): FOV_x , FOV_y y FOV_z en cada dimensión respectivamente. En el esquema de ejemplo el paciente está en posición de cúbito supino y con los ejes de referencia (dimensiones) x , y , z significa que un corte axial está representado por un valor fijo de z y una matriz en dos dimensiones (corte): x, y . A su vez, un tamaño típico de posiciones en x, y suele ser 128 para cada uno con lo cual hablaríamos de cortes de 128x128 píxeles. El tamaño físico que representa un pixel o voxel corresponde a dividir el FOV de cada eje por la cantidad de posiciones que puede representar el equipo en dicha dirección y viceversa, conociendo la cantidad de posiciones representadas y el tamaño de cada pixel o voxel se pueden determinar los FOV.

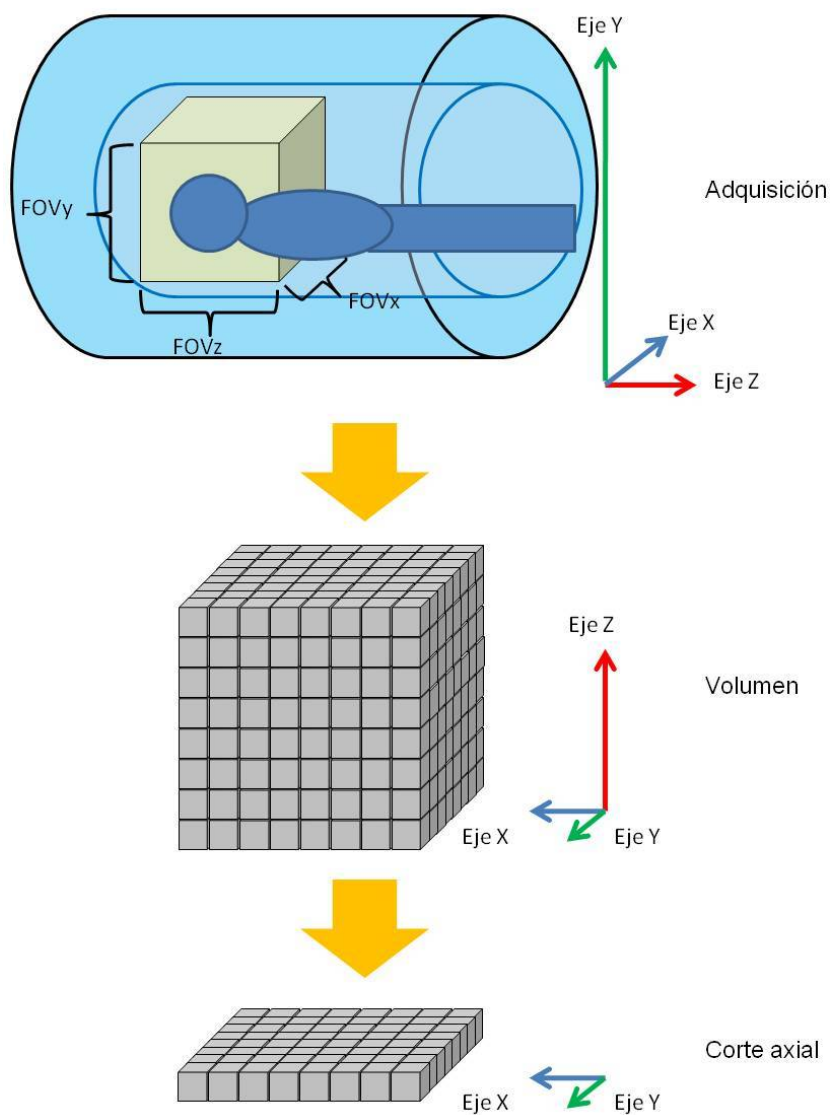


Figura 4-1.: Esquema de captura

4.1. Metodología

El desarrollo se efectuó en seis etapas consecutivas.

4.1.1. Etapa 1: Modelo observacional para super-resolución

Se llama I en este trabajo a la información de baja resolución y se usa como sinónimo de imagen o volumen de baja resolución (LR), que es el resultado de un proceso de degradación que se modela y llama arbitrariamente H u operador H cuyo efecto es disminuir en un factor

de 2 la resolución espacial en cada una de las tres coordenadas y que es aplicado a una imagen o volumen (HR) de alta resolución ($\omega\Phi$), siendo ω quien contiene los valores de intensidad de los voxeles en alta resolución y Φ es solo una convención adoptada en este trabajo para expresar que la información se encuentra ubicada en una grilla 3D homogéneamente distribuída. El ruido o error en las observaciones se describe en forma de ruido gaussiano aditivo, como ε . La imagen de alta resolución (HR) es ω . Por tanto, la representación se expresa como:

$$I = H(\omega\Phi) + \varepsilon$$

con:

- I baja resolución
- H operador de degradación
- ω alta resolución (a ser estimada)
- Φ matriz de bases (grilla 3D)
- $\varepsilon \sim N(0, \sigma)$ error del modelo gaussiano con media cero y desviación estándar σ

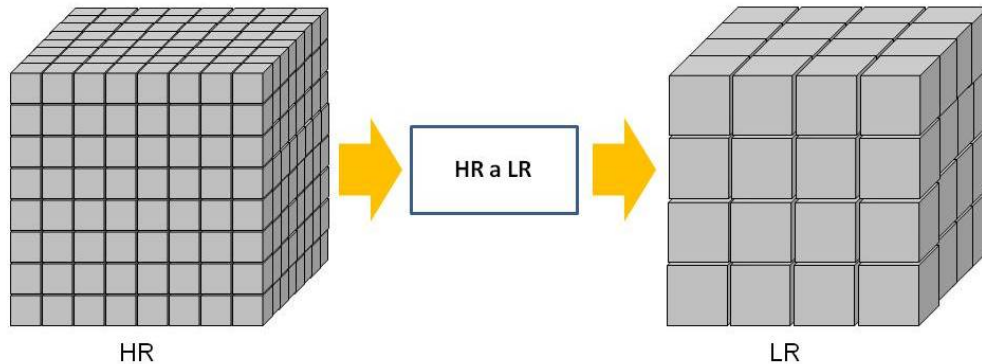


Figura 4-2.: Esquema de degradación de alta resolución a baja resolución en un factor de 2 por coordenada.

4.1.2. Etapa 2: Modelo bayesiano para super-resolución

Un enfoque bayesiano permite combinar la máxima verosimilitud sobre los datos y el modelo junto con conocimiento *a priori*. De esta manera, bajo el enfoque clásico de Bayes, la probabilidad posterior en términos de la nomenclatura del modelo observacional planteado queda formulada como:

$$P(\omega|I, \theta) = \frac{P(I|\omega)P(\omega|\theta)}{P(I, \theta)}$$

Siendo $P(\omega|I, \theta)$ la probabilidad posterior, $P(I|\omega)$ el término de máxima verosimilitud, $P(\omega|\theta)$ el término *prior*, $P(I, \theta)$ el término de probabilidad de la evidencia y θ corresponde a datos que en el presente trabajo se introducen intencionalmente y son descritos en la Etapa 4.

4.1.3. Etapa 3: Función de máxima verosimilitud

El término de máxima verosimilitud $P(I|\omega)$ permite asignar una probabilidad a ω , que corresponde a la imagen de alta resolución (HR) siendo estimada, con respecto a los datos u observaciones I (LR). Específicamente se consideró el mismo como una función gaussiana con media cero y desviación σ aumentando la probabilidad cuando disminuye el error de ω respecto a lo observado I y viceversa. De esta manera se logra establecer que ω siga a las observaciones bajo una distribución gaussiana y dicho término queda como:

$$P(I|\omega) = \frac{1}{k_1} e^{\left(\frac{-[I - H(\omega\Phi)]^T [I - H(\omega\Phi)]}{2\sigma} \right)}$$

Siendo k_1 el factor de normalización de la gaussiana.

4.1.4. Etapa 4: Formulación de la hipótesis local y diseño de la función de densidad de probabilidad del prior

El término de máxima verosimilitud anterior impone independencia estadística entre la intensidad de los voxels. En la práctica existe correlación con los vecinos. En términos bayesianos significa que para introducir el conocimiento *a priori* que se tenga sobre la forma de dependencia local de la intensidad de los voxels deba agregarse un *prior*.

El solo modelamiento de un *prior* implica gran parte de una investigación en el tema de super-resolución, toda vez de su importancia y complejidad dado que las soluciones son muy sensibles al mismo porque implica la estructuración para reconstruir la información de alta frecuencia.

En este sentido para plantear un *prior* debe inicialmente formularse una hipótesis del comportamiento local de los datos. De los trabajos revisados, Velasco[44] usa un *prior* para las relaciones entre las intensidades con una gaussiana multivariada como el de Hardie *et al.*[40] pero en lugar de 2D lo utiliza en 3D, en lugar de un vecindario de 4 vecinos cardinales utiliza un vecindario de 26 vecinos adyacentes y en lugar de $d_{i,j} = -1/4$ utiliza $d_{i,j} = -1/26$ con lo cual la ponderación suma la unidad y es homogénea la contribución de información de los vecinos para los voxels del volumen durante la reconstrucción de la alta resolución.

En la presente investigación se formula una hipótesis a la cual se la nombró como laplaciana (por su forma como función matemática), no simétrica (porque para cada dirección opuesta puede ser diferente) y multidireccional (porque tiene en cuenta las 26 direcciones discretas implícitas de los voxels adyacentes a un voxel en particular) para la relación local de las intensidades de los voxels como se explicará en lo sucesivo.

El punto de partida para formular esta hipótesis es que es reconocido que estadísticamente la intensidad de un voxel tiene dependencia estadística con sus vecinos, lo cual es una hipótesis utilizada en los trabajos de Velasco[44] y Hardie *et al.*[40] al formular *priors* en los que a cada voxel se le asignan contribuciones similares de sus vecinos. Esta aproximación es suficiente para aproximar bajas frecuencias, pero es muy limitada en casos de bordes, particularmente en imágenes ruidosas como las DWI. Es por esto que se hace necesario formular contribuciones de los vecinos a cada voxel de manera no homogénea y además específica para cada voxel con el fin de poder realzar los bordes en las imágenes. Con lo cual los $d_{i,j}$ de la nomenclatura de Hardie *et al.*[40] no serían ni homogéneos ni iguales para cualquier voxel en el volumen. Por eso es que se propone una nueva forma para introducir los $d_{i,j}$ que permitan que se recupere información de alta frecuencia (bordes).

En este trabajo se consideró para este fin usar un *prior* gaussiano multivariado que tenga en cuenta los valores estimados de una relación Laplaciana entre un voxel y sus vecinos.

$$\theta_{i,j} = -\alpha_{1,i} e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}}$$

Esta relación se definió en términos de unas variables θ que aproximan un decaimiento Laplaciano en un vecindario. Una condición adicional sobre la covarianza de los pesos estimados permite calcular una aproximación del voxel con el menor número de vecinos posible, una formulación que en inglés se conoce con el término de SPARSE.

$$P(\omega|\theta) = \frac{1}{k_2} e^{\left(\frac{-\omega^T Cov(\omega)^{-1} \omega}{2}\right)}$$

Específicamente, obsérvese en la ecuación anterior la relación entre la covarianza de ω y el valor del *prior* como probabilidad, siendo k_2 un factor de normalización de la distribución gaussiana multivariada. La matriz $Cov(\omega)^{-1}$ depende de θ de la siguiente manera[40]:

$$Cov(\omega)^{-1} = \beta \sum_i \theta_i \theta_i^T$$

con β como parámetro de calibración del modelo. Este parámetro puede ser ajustado para ponderar la influencia de las discontinuidades[40].

En la práctica, en 3D se usan de vecindarios de $3 \times 3 \times 3$ lo cual significa 26 vecinos adyacentes para cada voxel. De esta manera, la contribución de un voxel j al voxel i es descrita por una función asignada a $\theta_{i,j}$ como:

$$\theta_i = [\theta_{i,1}, \dots, \theta_{i,N}]^T$$

y

$$\theta_{i,j} = \begin{cases} 1 & i = j \\ -\alpha_{1,i} e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}} & i \neq j \end{cases}$$

donde

$$\sum_j \theta_{i,j} = 0, \forall i$$

con

$$\alpha_{1,i} = \frac{1}{\sum_j e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}}} \quad \text{and} \quad \alpha_{2,i} = \frac{1}{5} \max\{|\omega_i - \omega_j|\}$$

La ponderación de los de vecinos, parametrizada como θ_i con la hipótesis laplaciana, se calcula para todos los vecindarios en forma previa al proceso de búsqueda de ω , sobre una imagen de alta resolución preliminar obtenida por medio de una interpolación spline (de tipo cúbico) de la imagen de baja resolución I con lo cual $\theta = f(\omega_{ref} = \text{Spline}(I))$.

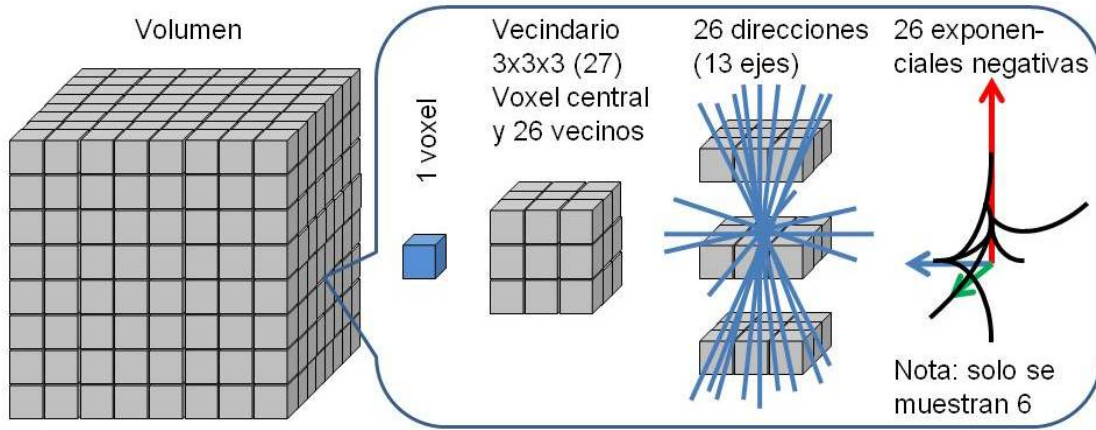


Figura 4-3.: Hipótesis laplaciana, no simétrica y multidireccional para la relación local de las intensidades de los voxeles.

De esta forma lo que se ha logrado es que la información contenida en las laplacinas sea codificada numéricamente en la inversa de la matriz de covarianza. La probabilidad del *prior* será mayor para valores de ω que se ajusten a la hipótesis local codificada en la matriz de covarianza.

4.1.5. Etapa 5: Proceso de optimización

Encontrar la imagen de alta resolución equivale en términos del proceso bayesiano a encontrar un ω que maximice la probabilidad *a posteriori*, lo cual significa que conjuntamente la probabilidad de la verosimilitud y la del *prior* permiten decir que dicho ω es el que mejor satisface tanto el estar cercano a los datos u observaciones como a la hipótesis local lo cual puede escribirse como $\hat{\omega} = \operatorname{argmax}_{\omega}[P(\omega|I, \theta)]$.

Dado que el logaritmo natural es una función monótona creciente, aplicar el mismo a una función objetivo que contenga las variables únicamente en exponenciales permite calcular el óptimo de la función objetivo directamente sobre la suma de exponentes.

De esta manera, el problema de optimización es formulado como:

$$\begin{aligned}
 \hat{\omega} &= \operatorname{argmax}_{\omega}[P(\omega|I, \theta)] \\
 &= \operatorname{argmin}_{\omega}[-P(\omega|I, \theta)] \\
 &= \operatorname{argmin}_{\omega}\left[-\frac{P(I|\omega)P(\omega|\theta)}{P(I, \theta)}\right]
 \end{aligned}$$

Se puede ignorar $P(I, \theta)$ dado que no depende de la variable de optimización:

$$\begin{aligned}\hat{\omega} &= \operatorname{argmin}_{\omega}[-P(I|\omega)P(\omega|\theta)] \\ &= \operatorname{argmin}_{\omega}\{\ln[-P(I|\omega)P(\omega|\theta)]\} \\ &= \operatorname{argmin}_{\omega}[\|I - H(\omega\Phi)\|^2 + \operatorname{Prior}(\omega)]\end{aligned}$$

El problema total se soluciona iterativamente usando el algoritmo de gradiente descendente:

$$\omega_{n+1} = \omega_n + (1 - \gamma) \nabla(\|I - H(\omega\Phi)\|^2) + \gamma \nabla(\operatorname{Prior}(\omega))$$

con $\gamma \in \mathbb{R}[0, 1]$ un peso que asigna más importancia al término de máxima verosimilitud o al *prior*.

El pseudo-código se plantea en la siguiente tabla:

Tabla 4-1.: Pseudo-código propuesto para super-resolución

<p>Paso 1. Calcular una interpolación spline ω_{ref} de la imagen de baja resolución (LR)</p> <p>Paso 2. Calcular $\alpha_{2,i}$, $\alpha_{1,i}$ y las laplacianas θ_i para todo i sobre ω_{ref}</p> <p>Paso 3. Generar un volumen aleatorio</p> <p>Paso 4. Calcular el gradiente del término de máxima verosimilitud y el gradiente del <i>prior</i></p> <p>Paso 5. Actualizar: $n = n + 1$ y ω_{n+1}</p> <p>Paso 6. Ir al Paso 4 y repetir hasta convergencia ($\omega_{n+1} - \omega_n < \delta$ con δ un error predefinido) o detenerse en un número determinado de iteraciones.</p>
--

4.1.6. Etapa 6: Diseño de experimentos

Se propone para una misma colección de casos:

- Convertir los volúmenes iniciales a una resolución inferior en un factor de 2 en cada coordenada.
- Realizar las siguientes interpolaciones sobre los volúmenes de baja resolución por un factor de 2 en cada coordenada:
 - Lineal

- Cúbica
 - Spline (de tipo cúbica)
- Realizar la reconstrucción de los volúmenes con el método bayesiano con *prior* homogéneo (promedio con idéntica ponderación) en un factor de 2 en cada coordenada.
 - Realizar la reconstrucción de los volúmenes con el método propuesto en un factor de 2 en cada coordenada.
 - Para los dos experimentos bayesianos usar un tamaño de vecindario para el *prior* de 3x3x3.
 - Calcular el PSNR para todos los experimentos.
 - Presentar la información.

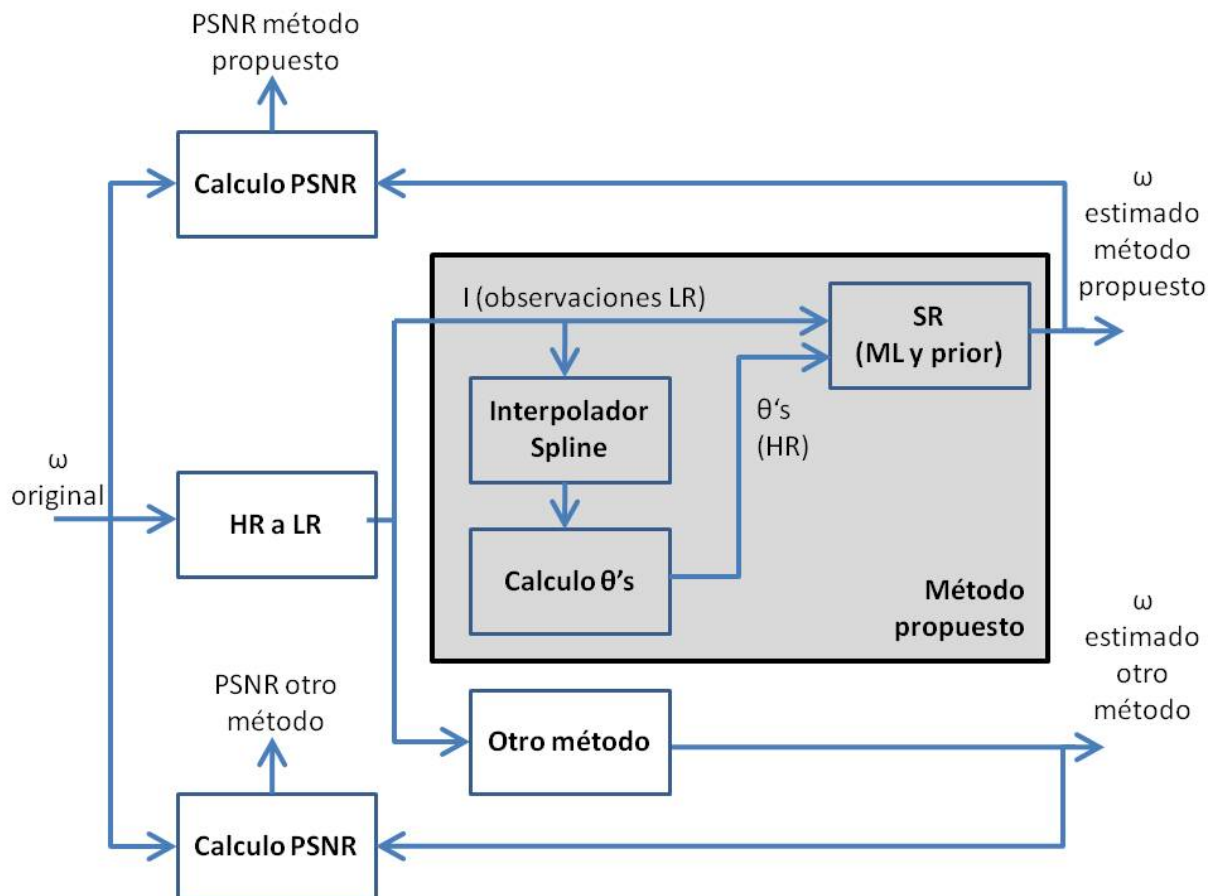


Figura 4-4.: Diagrama en bloques del modelo experimental.

En el diagrama en bloques el módulo SR (ML + prior) es el que contiene al proceso de optimización descrito, tomando como entrada tanto la imagen de baja resolución I (LR) como los θ 's que surgen del módulo Cálculo θ 's el cual a su vez toma la información ω_{ref} entregada por el módulo Interpolador Spline que tiene como entrada a I. El módulo HR a LR es el operador u operación H de degradación descrita.

Se propone realizar también un experimento exploratorio que pueda servir para investigaciones futuras. El objetivo consiste en que se predetecten los vecindarios de baja fidelidad en la imagen de referencia ω_{ref} mediante el cálculo de la desviación estándar de las intensidades de cada voxel de cada vecindario original con las intensidades de cada voxel de cada vecindario de la spline con el fin de poder realizar un preprocesamiento de mejora antes de calcular θ . El preprocesamiento propuesto consiste en que los vecindarios de menor fidelidad de la imagen ω_{ref} sean sustituidos por una combinación lineal de las versiones spline del mismo vecindario y del mismo vecindario capturado en diferentes gradientes calculando los coeficientes mediante una regresión lineal a tal fin de que los mismos sean los óptimos para representar al verdadero vecindario de alta resolución de la imagen original. Si bien este escenario no existe en la práctica porque implica conocer la imagen original, si permitiría conocer si la reconstrucción mejora y abre el camino para investigaciones futuras donde la hipótesis local en vecindarios de baja fidelidad contemple al mismo vecindario en gradientes diferentes.

4.2. Materiales

Los materiales consisten en:

- Software Matlab.
- Visor DICOM para propósitos generales (verificar archivos en forma rápida).
- Base de datos de imágenes DICOM de cerebros.

5. Resultados

La precisión del método propuesto se puso a prueba en diferentes experimentos realizados sobre una colección de imágenes DWI de cerebro provistos por la University of Southern California-Imaging Genetics Center, de resolución axial 128x128, 64 cortes y diferentes direcciones de gradiente.

5.1. Resultados cuantitativos

5.1.1. Datos obtenidos en los experimentos

Se compararon para una misma colección de 35 casos de la base de datos mencionada y usando la métrica PSNR, los métodos de interpolación lineal, interpolación cúbica, interpolación spline (de tipo cúbica), bayesiano con *prior* homogéneo $d_{i,j} = -1/26$ de Velasco y el método propuesto. Todos los experimentos se realizaron convirtiendo los volúmenes iniciales de 128x128x64 a 64x64x32 y usando para los experimentos bayesianos un tamaño de vecindario para el *prior* de 3x3x3, existiendo (128-2)x(128-2)x(64-2) vecindarios y vectores θ_i así como (128-2)x(128-2)x(64-2)x26 $\theta_{i,j}$.

Los resultados obtenidos para cada uno de los métodos se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 5-1.: PSNR obtenidos en los experimentos para cada uno de los métodos

Caso	Lineal [dB]	Cúbica [dB]	Spline [dB]	Velasco [dB]	Propuesto [dB]
1	25.5396	26.323	27.6119	27.9359	28.2681
2	25.3234	26.0526	27.2933	27.5929	27.8876
3	25.0092	25.8096	27.0002	27.3193	27.718
4	24.3351	25.088	26.2833	26.5541	26.8568
5	25.0268	25.7902	26.8459	27.1215	27.4027
6	24.9994	25.714	26.9715	27.2661	27.549
7	25.3444	26.0677	27.4081	27.7049	27.9704
8	25.028	25.8125	27.0863	27.3901	27.7406
9	24.4063	25.1701	26.4106	26.6774	26.9345
10	25.0407	25.8082	26.9026	27.168	27.4138
11	25.018	25.7501	27.0858	27.378	27.6501
12	25.3893	26.1283	27.4037	27.7278	28.0225
13	25.2744	25.9633	27.2684	27.5668	27.8304
14	25.0041	25.7639	27.0073	27.3253	27.6854
15	24.3489	25.0808	26.2826	26.5599	26.8083
16	25.02	25.779	26.8507	27.139	27.3728
17	24.9718	25.6771	26.9671	27.2669	27.4921
18	25.1233	25.83	27.0496	27.3377	27.6432
19	25.202	25.901	27.234	27.5115	27.8068
20	24.9493	25.7197	26.9923	27.2996	27.6975
21	24.3338	25.0633	26.2837	26.5448	26.8197
22	25.0104	25.7632	26.837	27.1059	27.3741
23	24.917	25.6282	26.9133	27.2045	27.4753
24	25.559	26.3037	27.5864	27.8926	28.2309
25	25.446	26.1518	27.3856	27.6491	27.9371
26	25.2253	26.0116	27.2159	27.5313	27.9081
27	24.4711	25.216	26.4105	26.6642	26.9417
28	25.1148	25.867	26.9425	27.1968	27.4766
29	25.1604	25.8708	27.1713	27.4476	27.726
30	25.5687	26.3407	27.654	27.9903	28.3166
31	25.3046	26.0208	27.3368	27.6366	27.9235
32	25.055	25.8548	27.1324	27.4639	27.854
33	24.3634	25.1203	26.3465	26.6216	26.8966
34	25.0643	25.8304	26.9272	27.1977	27.4622
35	25.0584	25.785	27.0909	27.3893	27.6574

De la tabla anterior para cada uno de los métodos se calcularon los valores de la media (μ_{PSNR}), varianza (S_{PSNR}^2) y ganancia (valor medio de PSNR del método por encima del PSNR medio del método tomado como línea base, es decir, la interpolación lineal) y se muestra en la tabla a continuación. La ganancia obtenida en dB se muestra en la última columna.

Tabla 5-2.: Media (μ_{PSNR}), varianza (S_{PSNR}^2) y ganancia obtenidos en los experimentos para cada uno de los métodos

Cálculo	Lineal	Cúbica	Spline	Velasco	Propuesto
$\mu_{PSNR}[dB]$	25.0287	25.7730	27.0054	27.2965	27.5929
$S_{PSNR}^2[dB^2]$	0.1223	0.1217	0.1421	0.1534	0.1677
Ganancia [dB]	0	0.7443	1.9767	2.2678	2.5641

Los resultados muestran como el método propuesto supera la línea base en alrededor de 2.5dB.

5.1.2. Test de hipótesis con prueba F para varianzas

Para evaluar la similitud de las varianzas de los métodos se plantea un test de hipótesis con $H_0 : S_2^2 = S_1^2$ y $H_1 : S_2^2 \neq S_1^2$ y se realiza la prueba F. Los resultados del p-valor de cada comparación entre métodos se muestran a continuación.

Tabla 5-3.: Test de hipótesis con prueba F para varianzas

p-valor	Lineal $S_2^2 =$ 0.1223	Cúbica $S_2^2 =$ 0.1217	Spline $S_2^2 =$ 0.1421	Velasco $S_2^2 =$ 0.1534	Propuesto $S_2^2 =$ 0.1677
Lineal $S_1^2 =$ 0.1223	-	0.5057	0.3319	0.2564	0.1809
Cúbica $S_1^2 =$ 0.1217	-	-	0.3267	0.2518	0.1772
Spline $S_1^2 =$ 0.1421	-	-	-	0.4129	0.3161
Velasco $S_1^2 =$ 0.1534	-	-	-	-	0.398
Propuesto $S_1^2 =$ 0.1677	-	-	-	-	-

Se obtiene un p-valor mayor a 0,05 en todos los casos con lo cual hay evidencia estadística de igualdad de varianzas para los métodos.

5.1.3. Test de hipótesis con prueba t para muestras con varianzas iguales

Para evaluar la diferencia de medias de los PSNR de los métodos se plantea un test de hipótesis con $H_0 : \mu_2 = \mu_1$ y $H_1 : \mu_2 \neq \mu_1$ y se realiza la prueba t para muestras con varianzas iguales (determinado en el inciso anterior). Los resultados del p-valor de cada comparación entre métodos se muestran a continuación.

Tabla 5-4.: Test de hipótesis con prueba t para muestras con varianzas iguales

p-valor	Lineal $\mu_2^2 =$ 25.0287	Cúbica $\mu_2^2 =$ 25.773	Spline $\mu_2^2 =$ 27.0054	Velasco $\mu_2^2 =$ 27.2965	Propuesto $\mu_2^2 =$ 27.5929
Lineal $\mu_1^2 =$ 25.0287	-	4.8113E-13	1.6869E-33	1.3807E-36	3.2136E-39
Cúbica $\mu_1^2 =$ 25.773	-	-	5.1514E-22	1.9126E-26	3.2850E-30
Spline $\mu_1^2 =$ 27.0054	-	-	-	0.0022	3.1689E-08
Velasco $\mu_1^2 =$ 27.2965	-	-	-	-	0.0028
Propuesto $\mu_1^2 =$ 27.5929	-	-	-	-	-

Se obtiene un p-valor menor a 0,05 en todos los casos con lo cual hay evidencia estadística de no igualdad de PSNR para los métodos.

5.2. Resultados cualitativos

5.2.1. Calidad de la reconstrucción del volumen

En la siguiente figura se muestra un ejemplo de resultado cualitativo. Para esto se tomó una misma ubicación de corte axial en un volumen reconstruido. En los cuatro paneles, de derecha a izquierda y de arriba a abajo, se muestra un corte de alta resolución, la versión degradada, la versión reconstruida usando interpolación lineal y la versión reconstruida con el método propuesto.

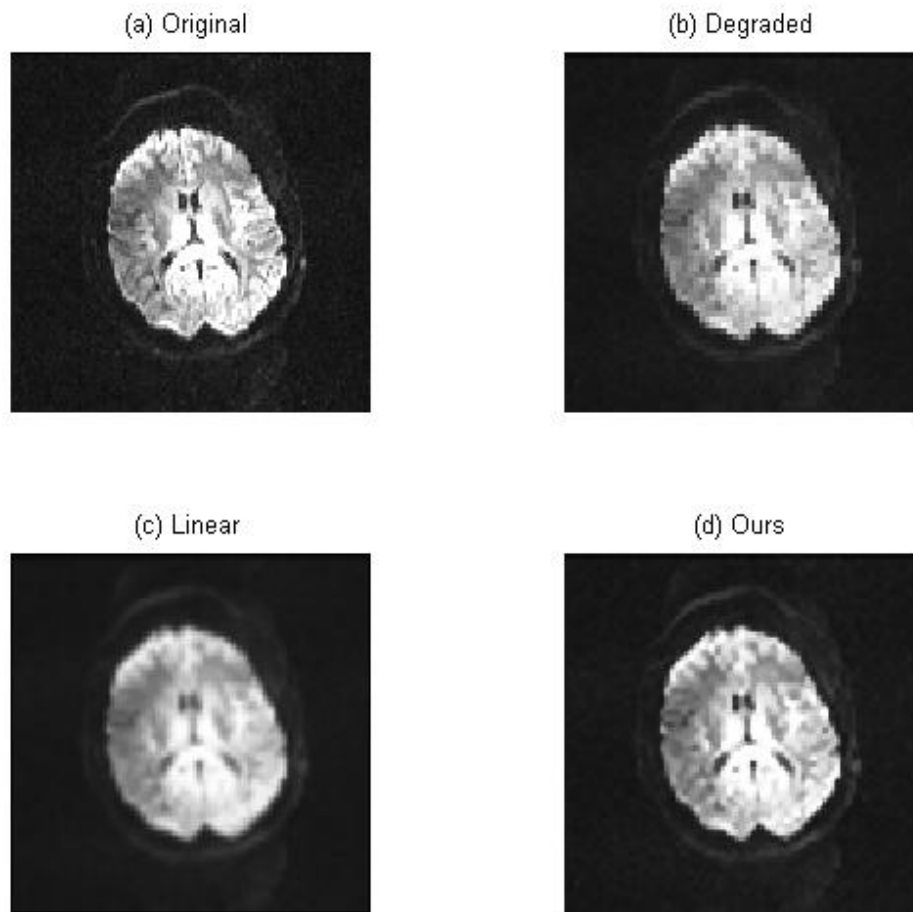


Figura 5-1.: Un corte axial de 128x128 es mostrado en (a), en el panel (b) se muestra la versión degradada, en el panel (c) se muestra la versión reconstruida con interpolación lineal y en el panel (d) se muestra la versión reconstruida con el método propuesto.

5.2.2. Calidad de la reconstrucción vecindario a vecindario

Una de las observaciones que se hizo en un volumen fue comparar la calidad de la reconstrucción vecindario a vecindario. Esto se realizó comparando cada uno de los vecindarios de $3 \times 3 \times 3$ de la imagen original con cada uno de los vecindarios de $3 \times 3 \times 3$ de la imagen reconstruida comparándolos mediante la norma dos de la diferencia y ordenando matricialmente de mayor a menor dicho valor para conocer cuales son los vecindarios con menos fidelidad de reconstrucción.

La principal observación fue que los vecindarios con menos fidelidad de reconstrucción, los cuales son aquellos que presentan mayor norma de la diferencia con respecto al vecindario original, corresponden en gran medida a regiones donde se encuentra la cisura interhemisférica y los ventrículos. Para identificar visualmente la localización de tales vecindarios, se pintó en color rojo cada punto central de los primeros 10.000 vecindarios con menor fidelidad en un mosaico consistente en 64 cortes que componen un volumen en DWI de uno de los sujetos. Se muestra a continuación.

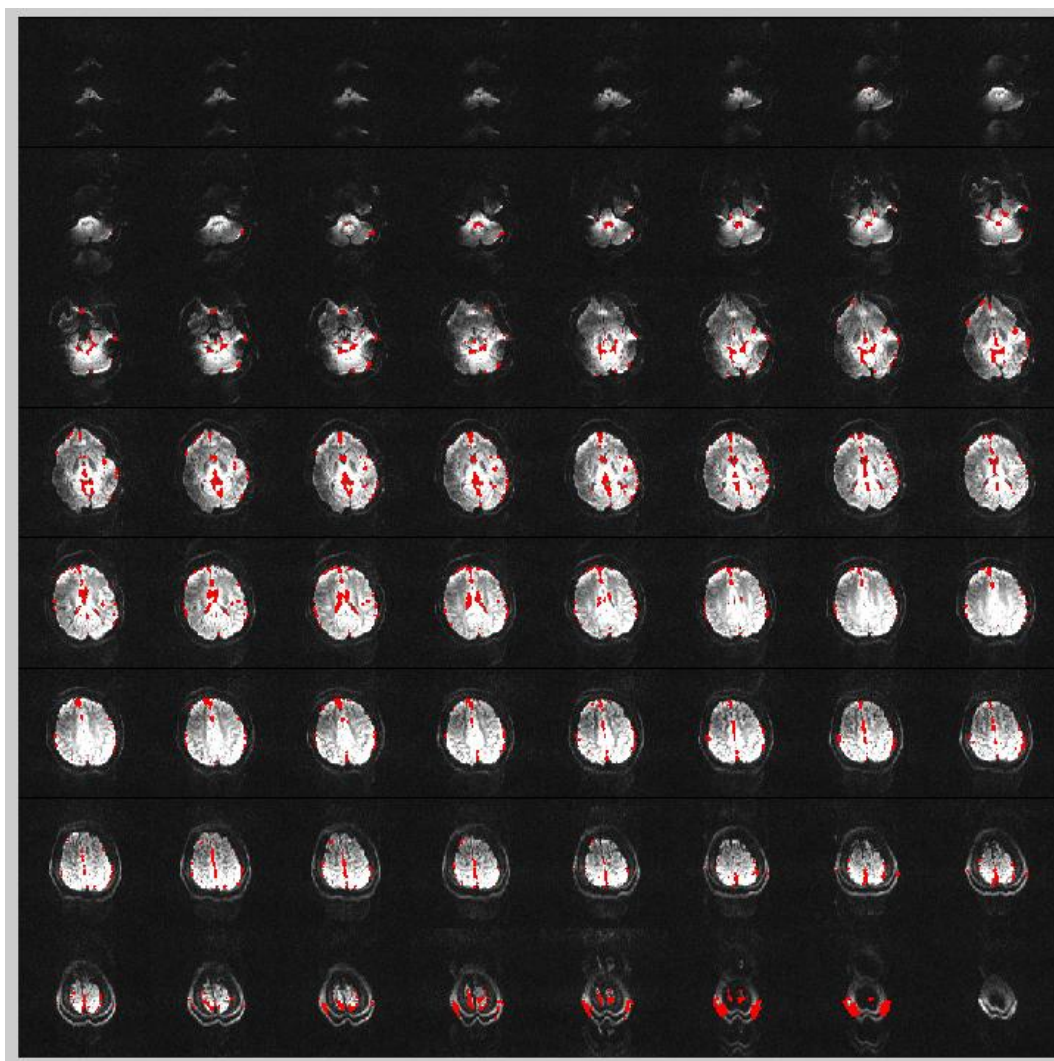


Figura 5-2.: Mosaico consistente en 64 cortes que componen un volumen en DWI de uno de los sujetos. Los puntos rojos representan el lugar central de cada uno de los primeros 10.000 vecindarios que presentan menor fidelidad en la reconstrucción.

Lo anterior tiene sentido toda vez que estas regiones se caracterizan por representar bordes y por lo tanto información de alta frecuencia la cual es atenuada en la imagen de referencia ω_{ref} la cual se mencionó es una interpolación spline de I (LR).

Localmente en regiones de alta frecuencia la información disponible se encuentra suavizada. Se muestra en las dos figuras a continuación los ejemplos de una misma región.

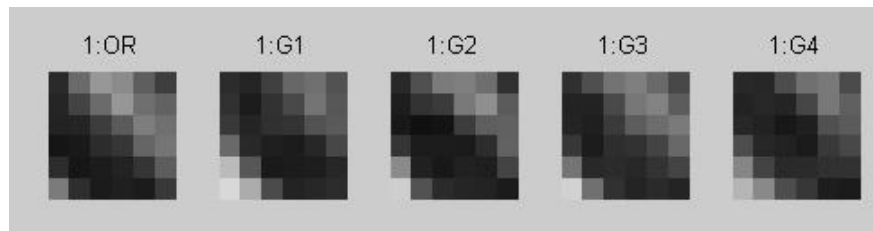


Figura 5-3.: Información local de una región de baja fidelidad de uno de los sujetos. OR: original, G1: misma región en gradiente adicional 1, G2: misma región en gradiente adicional 2, G3: misma región en gradiente adicional 3, G4: misma región en gradiente adicional 4

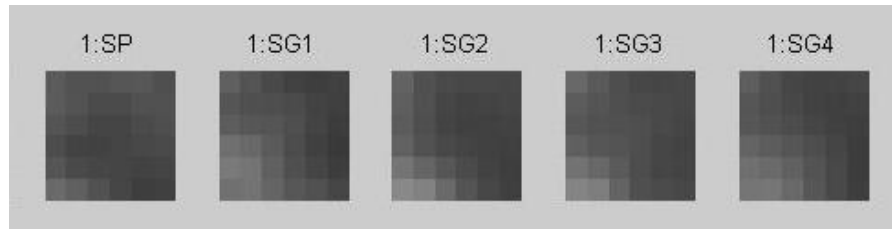


Figura 5-4.: Información local de la misma región de baja fidelidad del mismo sujeto anterior. SP: región con interpolación spline de la versión degradada de OR, SG1: región con interpolación spline de la versión degradada de G1, SG2: región con interpolación spline de la versión degradada de G2, SG3: región con interpolación spline de la versión degradada de G3, SG4: región con interpolación spline de la versión degradada de G4

En las figuras anteriores puede compararse una misma región de baja fidelidad tanto en su versión original capturada en varios gradientes como en la versión degradada de los mismos y reconstruída con interpolación spline. El problema radica en que esta última versión y sobre un solo gradiente, el propio de la imagen, es sobre el que se calcula θ .

5.3. Resultados del experimento exploratorio para investigaciones futuras

Se realizó un experimento exploratorio para un único volumen el cual consistió en realizar en los vecindarios de menor fidelidad de la imagen de referencia ω_{ref} , detectándolos mediante desviación estandar y un umbral, sustitución de cada uno por una combinación lineal del mismo vecindario y agregando sus versiones capturadas en diferentes direcciones de gradiente degradadas y reconstruidas con interpolación spline, usando la regresión lineal como método para obtener la ponderación óptima de estos vecindarios, y usando como referente de la regresión al vecindario de la imagen original.

Usando varios gradientes adicionales (0, +4, +8, +12, +16) se observó una mejora en el PSNR del volumen en forma ascendente (28,2681 dB, 28,6433 dB, 29,0859 dB, 29,4137 dB, 29,6161 dB respectivamente). Si bien el experimento se realizó en condiciones ideales (tener la información original del vecindario) abre la posibilidad de métodos a futuro que tengan como hipótesis adicional local para mejorar el cálculo de θ , la sustitución previa de los vecindarios de baja fidelidad para el cálculo de θ sabiendo que en teoría existe una ponderación de gradientes que debe estimarse para cada vecindario de menor fidelidad de la imagen de referencia. Así el método permitiría usar la información de captura en otras direcciones de gradiente en vecindarios de baja fidelidad para mejorar aún más la imagen DWI que se esté reconstruyendo dado que habría un mejor cálculo de θ .

6. Discusión

En la investigación fue estudiada la hipótesis local laplaciana no simétrica multidireccional para usarla en la reconstrucción de la imagen de alta resolución, obteniendo en los resultados que efectivamente se logran mejores reconstrucciones frente a la línea base y otros métodos.

Lo anterior indica que usar la información de los vecinos en forma no homogénea de la manera en que se planteó mediante los θ 's permite recuperar parte de la información de alta frecuencia.

Más aún se logró estudiar la calidad de la reconstrucción vecindario a vecindario y realizar un experimento exploratorio cuyos resultados dejan el camino abierto para explorar la combinación de gradientes en vecindarios de baja fidelidad para investigaciones a futuro.

7. Conclusiones

El método propuesto estima con gran precisión las relaciones locales entre voxels. La construcción de la inversa de la matriz de covarianza modela las relaciones locales logrando soluciones con mayor detalle, relaciones las cuales se modelaron con funciones laplacianas no simétricas multidireccionales que son la clave para modelar como se distribuye la información.

Las diferentes comparaciones realizadas con las interpolaciones lineal, cúbica y spline y con el método bayesiano de *prior* homogéneo muestran que el método propuesto con el *prior* laplaciano no simétrico multidireccional mejora la calidad de la imagen. Por lo tanto es mejor modelar las relaciones del vecindario en forma no homogénea si se tiene una forma razonable de modelarlo que modelarlo en forma homogénea

Queda en evidencia la importancia de comparar los métodos no solamente por su valor final de PSNR sino por su valor comparado respecto al PSNR de un método que se tome como la línea base, con el fin de determinar la ganancia en dB.

En la discusión se deja el camino abierto en la línea de investigación para continuar mejorando la estimación de θ usando la información de gradientes adicionales en la misma ubicación espacial en vecindarios de baja fidelidad predetectados.

A. Anexo, Ponencia en conferencia internacional: Bayesian Super-resolution in brain Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging (DW-MRI)

Juan S. Celis A. (a), Nelson F. Velasco T. (a,b), Julio E. Villalon-Reina (c), Paul M. Thompson (c) and Eduardo Romero C. (a)

(a) Computer Imaging and Medical Applications Laboratory – CIM@LAB Universidad Nacional de Colombia , Bogotá, Colombia.

(b) Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

(c) Imaging Genetics Center, Keck School of Medicine, University of Southern California.

Further author information: (Send correspondence to Eduardo Romero)
Eduardo Romero: E-mail: edromero@unal.edu.co

Proceedings Volume 10160, 12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis; 101601J (2017) <https://doi.org/10.1117/12.2256918>

Event: 12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis, 2016, Tandil, Argentina

©(2017) COPYRIGHT Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE)

A.1. Abstract

In this paper, a Bayesian super resolution (SR) method obtains high resolution (HR) brain Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DMRI) images from degraded low resolution (LR) images. Under a Bayesian formulation, the unknown HR image, the acquisition process and the unknown parameters are modeled as stochastic processes. The likelihood model is modeled using a Gaussian distribution to estimate the error between the a linear representation and the observations. The prior is introduced as a Multivariate Gaussian Distribution, for which the inverse of the covariance matrix is approximated by Laplacian-like functions that model the local relationships, capturing thereby non-homogeneous relationships between neighbor intensities. Experimental results show the method outperforms the base line by 2.56 dB when using PSNR as a metric of quality in a set of 35 cases.

Keywords: Bayesian, super resolution, Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging, image processing

A.2. Introduction

The process of acquiring Magnetic Resonance Images (MRI) is constrained by the broad nature of noises, among others the sensor resolution, the Rayleigh resolution limit, the nature of the pathology or the unexpected patient motion. In such cases, it results appealing to introduce super resolution (SR) methods that process one or more LR images to obtain HR images. The idea underlying SR is that changes at the LR image caused by different types of noise provide additional data which can be used to construct useful HR versions of the image. Although the SR methods are widely known in other domains, the medical applications are still limited. However SR methods are promising because of the gap between the actual resolution of scanners, of about 1 *mm*, and the desired physical scale of ranges from 30 to 100 μm .

MRI plays nowadays an important role in medicine and scientific research because it facilitates the non-invasive inspection of anatomical structures and eventually estimation of their function or correlation with the organ morphology associated to particular functional states. Although the technology has improved the resolution and some new scanners are close to the previously described range, their cost is prohibitive for most health institutions. Higher spatial resolutions are then desired and SR methods could definitely improve the estimation of the physical measure. SR research takes an important place in terms of optimizing the use of the equipment available in most hospitals.

Although the SR literature is considerable, this is still an open and widely investigated area. SR has been a highly ill-posed problem, especially by the uncertainty introduced by different types of noise. Most SR models require parameterization that require an estimation which is very difficult using solely the LR images. Estimation errors result and are unavoidable in many practical systems. These errors cause instabilities in the recovery of the HR image and significantly affect the

robustness of the restoration procedure.

Different authors have researched about this topic in DMRI images. However, their results are hardly comparable since each of them uses a different baseline or database. The next table shows some reported results comparing their obtained SR in dB with their reported baseline.

Tabla A-1.: Comparison of SR results given by different research groups. The first column shows the author, the second the technique and the third the results. Notice that the different interpolations are the baseline of each of the methods.

Author	Type	Reported PSNR
Tarquino et al. 2014[24]	Shearlet Transform, High and low resolution patches, Coupled dictionaries	37,88 dB (bicubic) 40,87 dB (shearlet-based)
Velasco et al. 2013[44]	Cardiac MRI, MAP, Gibbs prior	28,97 dB (Interpolated) 32,15 dB (Proposed)
Coupe et al. 2013[12]	DMRI, MAP, Gibbs prior, LASR reconstruction of B_0 image, CLASR reconstruction of DW images	39,11 dB (Trilinear) 39,54 dB (Tricubic) 40,7 dB (CLASR)

These authors have reported an improvement that may vary between 1,59 dB and 3,18 dB with respect to the baseline. As most SR methods, these approaches encode the missing HR information and couple it with the LR representation. The difference between these methods is basically the way they model the local relationships and how this information is integrated to the global estimation of HR MRI volume. The main limitation with these approaches is that they conservatively assume local relationships are alike between images and of course between parts of the same image. This is most likely no the case, especially if one considers that the missing information is basically of high frequency and therefore contaminated by several types of noise. This uncertainty should be captured by methods that deal with different distributions of the information.

This paper introduces a novel method that addresses the problem of setting different local relationships between neighbor voxels. Traditionally, a Gaussian distribution of the information has been used by most of the methods in the literature, whereas our approach assumes local relationships are governed by a Laplacian function. In the proposed method, the neighbors' contribution to each voxel is obtained as a linear combination of the differences between neighbors in absolute value. These Laplacian relationships are captured by a set of variables θ that model the local relationships or relevances and whose distribution is Gaussian. The prior is constructed by defining the neighbors' weights as the covariance of these θ variables. The Bayesian approach is then composed

of a prior composed of Laplacian information and a classical likelihood that should minimize the distance between observations and a linear model.

A.3. METHODOLOGY

A.3.1. The Super-Resolution approximation by a Regression model

The image acquisition and reconstruction process generates LR observations I (low-resolution information) that are the result of a degradation process (H operator) of the HR image ($\omega\Phi$). This noise is expressed as an additive term that describes the model error ε . The HR image is generated by a sparse number of weights ω that capture the local relationships of the particular set of bases Φ , specifically a 3D grid of Dirac delta functions. The imaging process introduces blurring and downsampling with H , modeled as:

$$I = H(\omega\Phi) + \varepsilon$$

With:

- I the low resolution observations
- H degradation operator
- ω the vector of weights to estimate
- Φ the matrix of bases
- $\varepsilon \approx N(0, \sigma^2)$ the model error is a normal distribution with mean null and variance σ^2

A.3.2. Sparse Bayesian Super-Resolution model

A Bayesian approach modulates the global generative model or likelihood with prior knowledge[25]. Under a classical Bayes approach, the SR posterior probability $P(\omega|I, \theta)$ is formulated:

$$P(\omega|I, \theta) = \frac{P(I|\omega)P(\omega|\theta)}{P(I, \theta)} \approx P(I|\omega)P(\omega|\theta)$$

With $P(I|\omega)$ the likelihood, $P(\omega|\theta)$ the prior and θ parameters of the model that are described in next sections. The term $P(I, \theta)$ in the denominator is the probability of the evidence and is usually omitted since this is considered only for normalization purposes[25].

A.3.3. Likelihood function

The likelihood is basically a global generative model that estimates the weights of a linear model $\omega\Phi$. Specifically, the likelihood is a Gaussian distribution with zero mean and σ standard deviation that expresses the error of the model. Hence, the observational probabilistic model is:

$$P(I|\omega) = \frac{1}{k_1} e^{\left(\frac{-[I - H(\omega\Phi)]^T [I - H(\omega\Phi)]}{2\sigma} \right)}$$

With k_1 a normalization factor of the Gaussian distribution and the underlying hypothesis that the data covariance matrix is diagonal or in other words that observations are independent.

A.3.4. Prior function

The likelihood imposes statistical independence among intensities, a statement which is obviously false. This uncertainty may be mitigated by a useful local prior. The local relationships are herein modeled by a novel approach as follows: local relationships between voxels are captured by parameters θ_i that model the neighbor importance as the L1-norm of the differences between neighboring intensities, i.e. the contribution of voxel j to the voxel i is described by a Laplacian function $\theta_{i,j}$:

$$\theta_{i,j} = -\alpha_{1,i} e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}}$$

with $\alpha_{1,i}$ and $\alpha_{2,i}$ scale factors for each voxel and its neighborhood.

The vector θ_i stores the contribution of each image pixel to the value of the i^{th} pixel

$$\theta_i = [\theta_{i,1}, \dots, \theta_{i,N}]^T$$

and

$$\theta_{i,j} = \begin{cases} 1 & i = j \\ -\alpha_{1,i} e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}} & i \neq j \end{cases}$$

where

$$\sum_j \theta_{i,j} = 0, \forall i$$

with

$$\alpha_{1,i} = \frac{1}{\sum_j e^{-|\omega_i - \omega_j|/\alpha_{2,i}}} \quad \text{and} \quad \alpha_{2,i} = \frac{1}{5} \max\{|\omega_i - \omega_j|\}$$

A Laplacian function was chosen in order to try to imitate the physic attenuation of the intensity of a source of energy, that in this case is the intensity of a voxel and the same one seen at their neighbor places.

The local relevance θ_i is estimated from a previous high resolution version of the image obtained by simply interpolating the LR image with a conventional spline.

Note distribution of these θ_i is Laplacian and hence not derivable. However the distribution of weights ω_i may be assumed to be a multivariate Gaussian distribution:

$$P(\omega|\theta) = \frac{1}{k_2} e^{\left(\frac{-\omega^T Cov(\omega)^{-1} \omega}{2}\right)},$$

where k_2 is a normalization factor of the multivariate Gaussian distribution. The matrix $Cov(\omega)^{-1}$ depends on the θ latent variables as:

$$Cov(\omega)^{-1} = \beta \sum_i \theta_i \theta_i^T,$$

where β is a calibration parameter of the model. This parameter may be adjusted to weight the influence of the local penalty in case of discontinuities [40]. Notice that this covariance is nothing but the measure of the uncertainty of the model, in this case a Laplacian distribution.

In this way, information measured by the Laplacian is encoded in the inverse of the covariance matrix.

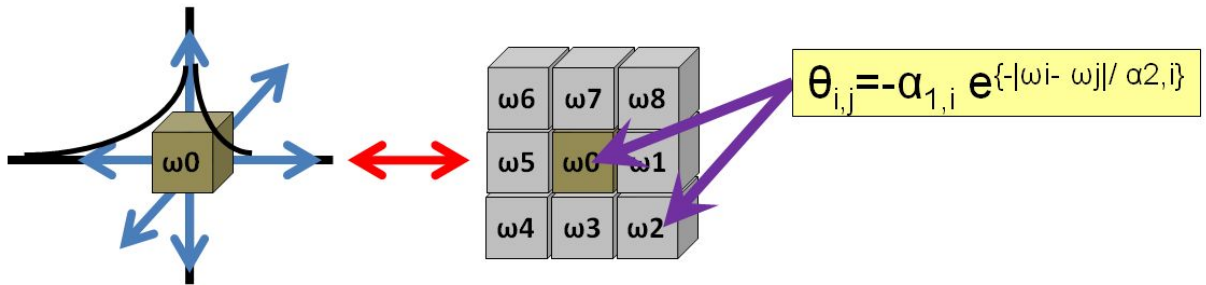


Figura A-1.: Laplacian-like functions are used to model relationships among neighboring components. The plot at the left shows the shape distribution, while the neighborhood at the right illustrates how the weights are estimated.

Some authors assume information is propagated isotropically and therefore use a general prior which is independent of the data surrounding the unit under analysis, i.e: the weight value for each of the neighbors is set to $-\frac{1}{4}$ in a 2D image [40], or $-\frac{1}{26}$ in case of a 3D image neighbor [44]. Hardie states that the prior selection is highly application specific[40].

A.3.5. The optimization approach

Provided a log-likelihood approach is used, the optimization problem is reduced to compute the likelihood over the sum of the two exponent terms, the likelihood and the prior.

The likelihood globally forces the data to follow the model. The prior in this case not only captures the relevant local relationships but also forces a sparse solution since the covariance between the weights is required to be the maximum or in other terms the weights are as different as possible. The whole optimization problem is formulated as:

$$\begin{aligned} \hat{\omega} &= \operatorname{argmin}_{\omega} [-P(\omega|I, \theta)] \\ &= \operatorname{argmin}_{\omega} [-P(I|\omega)P(\omega|\theta)] \\ &= \operatorname{argmin}_{\omega} [\|I - H(\omega\Phi)\|^2 + \operatorname{Prior}(\omega)] \end{aligned}$$

That is solved using a gradient descent algorithm that iteratively reads as:

$$\omega_{n+1} = \omega_n + (1 - \gamma) \nabla(\|I - H(\omega\Phi)\|^2) + \gamma \nabla(\operatorname{Prior}(\omega))$$

with $\gamma \in \mathbb{R}[0, 1]$ a weight to assign more importance to the likelihood or the prior.

The proposed algorithm and pseudo-code is presented in Table **A-2**.

Tabla A-2.: Proposed algorithm and pseudo-code for the Super-Resolution process

<p>Step 1. Calculate a spline interpolation ω_{ref} of the input LR volume</p> <p>Step 2. Calculate $\alpha_{2,i}$, $\alpha_{1,i}$ and the Laplacian's θ_i for all i over ω_{ref}</p> <p>Step 3. Generate a random ω_0 volume (i.e.: $\omega_n = \omega_0$ with $n = 0$)</p> <p>Step 4. Calculate the likelihood gradient and the prior gradient</p> <p>Step 5. Make $n = n + 1$. Update ω_{n+1}</p> <p>Step 6. Go to step 4 and repeat until convergence (i.e.: $\omega_{n+1} - \omega_n < \delta$ with δ a predefined error) or stop in a predefined number of steps.</p>

A.4. RESULTS

The accuracy of the proposed method is assessed by several experiments on a real DMRI data-set of brain scans provided by the USC Imaging Genetics Center. Acquisition parameters: Siemens Trio 3 Tesla (Erlangen, Germany), Echo-Planar Imaging with parallel acquisition (GRAPPA), TR=9000ms, TE=96ms, FOV=256mm, in-plane resolution (axial)=128x128, slice-thickness=2mm, 64 slices, and 144 diffusion gradient directions. We compared the *PSNR* obtained with linear interpolation, cubic interpolation, spline interpolation, a homogeneous and constant relationship between a voxel and its neighbors (set to $-\frac{1}{26}$) and the proposed method for 35 cases. All the experiments were performed by sub-sampling the initial $128 \times 128 \times 64$ volume to a $64 \times 64 \times 32$

volume and a neighborhood of $3 \times 3 \times 3$ for the Laplacian functions.

The obtained results are presented in Table **A-3**. The obtained gain in *PSNR* when compared to linear interpolation is presented in the last column. Numerical *PSNR* results demonstrate how the proposed method widely outperforms the baseline, in about 2,5 *dB*.

Table A-3.: Comparison of results of experiments with different approaches.

Experiment	PSNR	Gain in PSNR
Linear interpolation (base line)	25,0287 <i>dB</i>	0 <i>dB</i>
Cubic interpolation	25,7730 <i>dB</i>	0,7443 <i>dB</i>
Spline interpolation	27,0054 <i>dB</i>	1,9767 <i>dB</i>
Homogeneous and constant relationship between a voxel and its neighbors (Velasco)	27,2965 <i>dB</i>	2,2678 <i>dB</i>
Custom neighbor laplacian relationship (ours)	27,5929 <i>dB</i>	2,5641 <i>dB</i>

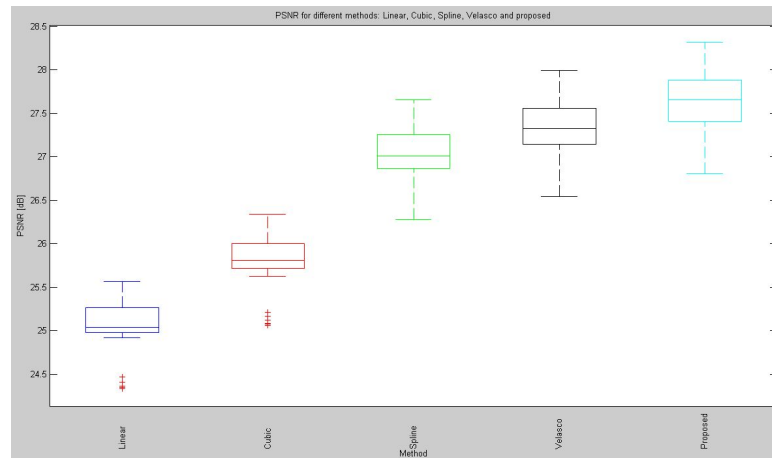


Figure A-2.: *PSNR* Box-plots for different methods: linear interpolation, cubic interpolation, spline interpolation, local homogeneous and constant relationship and the proposed model.

Qualitative results are shown in figure **A-3**, where one axial slice from one of the reconstructed DMRI volumes is shown. From left to right and top to bottom, the four panels display the original slice (high resolution reference), the degraded version (low resolution), and the reconstructed slices using a linear interpolation and the proposed method.

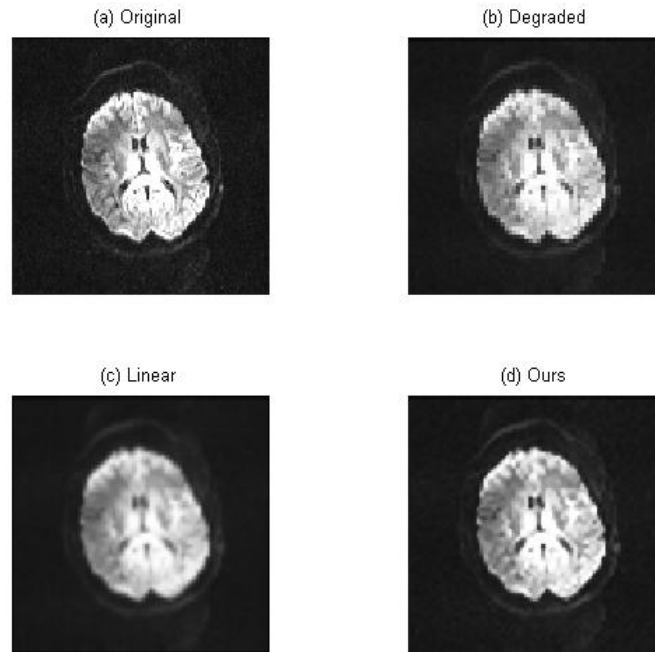


Figura A-3.: (a) A 128×128 axial slice is shown in panel (a), panel (b) displays the degraded version, panel (c) the reconstructed version by linear interpolation while panel (d) shows the version reconstructed with the proposed method.

A.5. DISCUSSION

The proposed method more accurately estimates the local relationships between neighbors. The construction of the inverse co-variance matrix models the non linear local relationships while forces sparse solutions. These relationships are modeled with laplacian-like functions that are the key to model of how information is distributed and henceforth reconstructed. If the neighborhood intensities were homogeneous the laplacian-like functions would model a homogeneous relationship and vice versa.

Comparisons with linear, cubic, spline interpolations and a homogeneous and constant relationship show that the method improves the quality of the reconstructed image. The hypothesis of the necessity of modeling the local relationships turns out to hold since the method outperforms all methods that assume these relationships are homogeneous.

When compared with Coupe *et al.*[12]. we can appreciate that the gain in PSNR measured from the baseline of our method is better than the reported gain in PSNR measured from the baseline of the CLASR method.

Bibliografía

- [1] ALEXANDER DC, Zhang J Zhang H Criminisi A.: Image quality transfer via random forest regression: applications in diffusion MRI. En: *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2014;17(Pt 3):225-32.
- [2] ANKIT PRAJAPATI, Sheetal M.: Evaluation of Different Image Interpolation Algorithms. En: *International Journal of Computer Applications* (2012)
- [3] BARAJAS RF JR, Phillips JJ Von Morze CJ Yu JP Chang SM Nelson SJ McDermott MW Berger MS Cha S.: Super-resolution track density imaging of glioblastoma: histopathologic correlation. En: *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Jul;34(7):1319-25. doi: 10.3174/ajnr.A3400. Epub 2013 Feb 14.
- [4] BEN-ELIEZER N, Frydman L.: Super-resolved spatially encoded single-scan 2D MRI. En: *Magn Reson Med.* 2010 Jun;63(6):1594-600. doi: 10.1002/mrm.22377.
- [5] DE BOOR, Carl R.: *A Practical Guide to Spline.* Springer-Verlag, 1978
- [6] CALAMANTE F, Jackson GD Connelly A.: Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. En: *Neuroimage.* 2010 Dec;53(4):1233-43. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.024. Epub 2010 Jul 17.
- [7] CALAMANTE F, Kurniawan ND Yang Z Gyengesi E Galloway GJ Reutens DC Connelly A.: Super-resolution track-density imaging studies of mouse brain: comparison to histology. En: *Neuroimage.* 2012 Jan 2;59(1):286-96. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.014. Epub 2011 Jul 14.
- [8] CALAMANTE F, Tournier JD Park SY Son YD Chung JY Chi JG Jackson GD Park CW Kim YB Connelly A Cho Z.: Super-resolution track-density imaging of thalamic substructures: comparison with high-resolution anatomical magnetic resonance imaging at 7.0T. En: *Hum Brain Mapp.* 2013 Oct;34(10):2538-48. doi: 10.1002/hbm.22083. Epub 2012 Nov 14.
- [9] CALAMANTE F, Tournier JD Raffelt D Connelly A.: Quantification of voxel-wise total fibre density: Investigating the problems associated with track-count mapping. En: *Neuroimage.* 2015 Aug 15;117:284-93. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.070. Epub 2015 May 30.

- [10] CALAMANTE F, Tournier JD Smith RE Willats L Raffelt D Connelly A.: Track-weighted functional connectivity (TW-FC): a tool for characterizing the structural-functional connections in the brain. En: *Neuroimage*. 2013 Apr 15;70:199-210. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.054. Epub 2013 Jan 5.
- [11] COHEN-ADAD J, Delivet-Mongrain H Martinez M Benali H Rossignol S.: Wallerian degeneration after spinal cord lesions in cats detected with diffusion tensor imaging. En: *Neuroimage*. 2011 Aug 1;57(3):1068-76. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.068. Epub 2011 May 7.
- [12] COUPÉ P, Chamberland M-Descoteaux M Hiba B.: Collaborative patch-based super-resolution for diffusion-weighted images. En: *Neuroimage*. 2013 Dec;83:245-61. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.030. Epub 2013 Jun 19.
- [13] DAI JK, Shan D-Niu HC Lei H.: Super-Resolution Track-Density Imaging Reveals Fine Anatomical Features in Tree Shrew Primary Visual Cortex and Hippocampus. En: *Neurosci Bull*. 2017 Dec 16. doi: 10.1007/s12264-017-0199-x. [Epub ahead of print]
- [14] DANIEL STUCHT, Peter Schulze Frank Godenschweger Maxim Zaitsev Oliver S.: Highest Resolution In Vivo Human Brain MRI Using Prospective Motion Correction. En: *PLOS ONE* (2015)
- [15] DOMINIK WEISHAUP, Borut M.: *How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer Science & Business Media, 2008
- [16] EDGAR OSUNA SUÁREZ, Gustavo Patiñ. F.: *Neuroanatomía. Fundamentos de neuroanatomía estructural, funcional y clínica*. Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. Facultad de Medicina, 2016
- [17] ELLINGSON BM, Woodworth DC Holly L.: Correlation between degree of subvoxel spinal cord compression measured with super-resolution tract density imaging and neurological impairment in cervical spondylotic myelopathy. En: *J Neurosurg Spine*. 2015 Jun;22(6):631-8. doi: 10.3171/2014.10.SPINE14222. Epub 2015 Mar 6.
- [18] E.MARK HAACKE, Michael R. Thompson Ramesh V.: *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons Inc, 1999
- [19] EUGENE LIN, Adam A.: What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? En: *J Cardiovasc Comput Tomogr*. (2009)
- [20] FARQUHARSON S, Calamante F Mandelstam S Burgess R Schneider ME Berkovic SF Scheffer IE Jackson GD Connelly A.: Periventricular Nodular Heterotopia: Detection of Abnormal Microanatomic Fiber Structures with Whole-Brain Diffusion MR Imaging Tractography. En: *Radiology*. 2016 Dec;281(3):896-906. Epub 2016 Jun 29.

- [21] FILIP SROUBEK, Jan F.: A Unified Approach to Superresolution and Multichannel Blind Deconvolution. En: *IEEE Transactions on Image Processing (Volume: 16, Issue: 9, Sept. 2007)* (2007)
- [22] GARCÍA-ARTEAGA, Juan D.: *Multichannel Image Information Similarity Measures: Applications to Colposcopy Image Registration. Doctoral Thesis.* Center for Machine Perception, Department of Cybernetics. Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University, 2012
- [23] GILI, Jaume: *INTRODUCCIÓN BIOFÍSICA A LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN NEUROIMAGEN.* Barcelona
- [24] GONZALEZ, Jonathan Steve T.: *Super-resolution in brain Diffusion Weighted Imaging (DWI).* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina, 2014
- [25] HANSON, K. M.: Introduction to Bayesian image analysis. En: *Medical Imaging: Image Processing, M.H. Loew, ed* Proc. SPIE 1898 (1993), p. 716–731
- [26] HAUG, Anton J.: *Bayesian Estimation and Tracking: A Practical Guide.* John Wiley & Sons, 2012
- [27] HENNEL F, Pruessmann K.: MRI with phaseless encoding. En: *Magn Reson Med.* 2017 Sep;78(3):1029-1037. doi: 10.1002/mrm.26497. Epub 2016 Oct 23.
- [28] LU ZIWEI, Chen Dongyue Qi Yuanchen Wei C.: Overview on image super resolution reconstruction. En: *Control and Decision Conference (2014 CCDC), The 26th Chinese. IEEE* (2014)
- [29] MAGIN RL, Colon-Perez L Triplett W Mareci T.: Characterization of Anomalous Diffusion in Porous Biological Tissues Using Fractional Order Derivatives and Entropy. En: *Microporous Mesoporous Mater.* 2013 Sep 15;178:39-43.
- [30] MATHIEU SARRACANIE, Najat Salameh David E. J. Waddington Thomas Witzell Matthew S. R.: Low-Cost High-Performance MRI. En: *Scientific Reports. Nature* (2015)
- [31] NAKASHIMA Y, Nakamura K Uesugi K Tsuchiyama A Ikeda S.: Three-dimensional diffusion of non-sorbing species in porous sandstone: computer simulation based on X-ray microtomography using synchrotron radiation. En: *J Contam Hydrol.* 2004 Oct;74(1-4):253-64.
- [32] NEHER PF, Stieltjes B Maier-Hein K.: Fiberfox: facilitating the creation of realistic white matter software phantoms. En: *Magn Reson Med.* 2014 Nov;72(5):1460-70. doi: 10.1002/mrm.25045. Epub 2013 Dec 9.

- [33] NING L, Michailovich O Makris N Shenton ME Westin CF Rathi Y.: A joint compressed-sensing and super-resolution approach for very high-resolution diffusion imaging. En: *Neuroimage*. 2016 Jan 15;125:386-400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.061. Epub 2015 Oct 23.
- [34] NING L, Michailovich O Makris N Westin CF Rathi Y.: A Compressed-Sensing Approach for Super-Resolution Reconstruction of Diffusion MRI. En: *Inf Process Med Imaging*. 2015;24:57-68.
- [35] NJOCK GB, Bartholomeusz TA Christen P Vitorge B Nuzillard JM Shivapurkar R Foroozandeh M Jeannerat D.: Spectral aliasing: a super zoom for 2D-NMR spectra. Principles and applications. En: *Chimia (Aarau)*. 2010;64(4):235-40. Review.
- [36] PALESI F, Calamante F Muhlert N Castellazzi G Chard D D'Angelo E Wheeler-Kingshott C.: Reconstructing contralateral fiber tracts: methodological aspects of cerebello-thalamocortical pathway reconstruction. En: *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec;31(4):229-238.
- [37] POOT DH, Bastiaensen Y Veraart J Van Hecke W Parizel PM Sijbers J.: Super-resolution for multislice diffusion tensor imaging. En: *Magn Reson Med*. 2013 Jan;69(1):103-13. doi: 10.1002/mrm.24233. Epub 2012 Mar 12.
- [38] PRACHI R RAJARAPOLLU, Vijay R M.: Bicubic Interpolation Algorithm Implementation for Image Appearance Enhancement. En: *IJCST* (2017)
- [39] RICHARDS K, Tournier JD Kurniawan ND Sadeghian F Retchford AR Jones GD Reid CA Reutens DC Ordidge R Connelly A Petrou S.: Mapping somatosensory connectivity in adult mice using diffusion MRI tractography and super-resolution track density imaging. En: *Neuroimage*. 2014 Nov 15;102 Pt 2:381-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.048. Epub 2014 Aug 1.
- [40] RUSSELL C. HARDIEY, Kenneth J. B. ; ARMSTRONG, Ernest E.: Joint MAP Registration and High Resolution Image Estimation Using a Sequence of Undersampled Images. En: *IEEE Transactions on Image Processing* (1996)
- [41] SCHERRER B, Warfield S.: Super-resolution in diffusion-weighted imaging. En: *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2011;14(Pt 2):124-32.
- [42] SCHERRER B, Warfield S.: Super-resolution reconstruction to increase the spatial resolution of diffusion weighted images from orthogonal anisotropic acquisitions. En: *Med Image Anal*. 2012 Oct;16(7):1465-76. doi: 10.1016/j.media.2012.05.003. Epub 2012 Jun 19.

- [43] T., Nakada: Clinical application of high and ultra high-field MRI. En: *Brain Dev.* 2007 Jul;29(6):325-35. Epub 2006 Nov 17. Review.
- [44] TOLEDO, Nelson F. V.: *Super-resolution in Cardiac Magnetic Resonance Imaging*. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina, 2013
- [45] TOURNIER JD, Calamante F Cho KH Connelly A Lin C.: Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. En: *Neuroimage.* 2008 Aug 15;42(2):617-25. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.002. Epub 2008 May 9.
- [46] TOURNIER JD, Connelly A.: Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. En: *Neuroimage.* 2007 May 1;35(4):1459-72. Epub 2007 Feb 21.
- [47] ULLMANN JF, Collin SP Reutens DC Kurniawan N.: Enhanced characterization of the zebrafish brain as revealed by super-resolution track-density imaging. En: *Brain Struct Funct.* 2015 Jan;220(1):457-68. doi: 10.1007/s00429-013-0667-7. Epub 2013 Nov 7.
- [48] VAISHALI PATEL, Prof. Kinjal M.: A Review on Different Image Interpolation Techniques for Image Enhancement. En: *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering* (2013)
- [49] VAN STEENKISTE G, Veraart J den Dekker AJ Parizel PM Poot DH Sijbers J.: Super-resolution reconstruction of diffusion parameters from diffusion-weighted images with different slice orientations. En: *Magn Reson Med.* 2016 Jan;75(1):181-95. doi: 10.1002/mrm.25597. Epub 2015 Jan 22.
- [50] WOODWORTH D, Leu K Ashe-McNalley C Naliboff BD Labus JS Tillisch K Kutch JJ Farmer MA Apkarian AV Johnson KA Mackey SC Ness TJ Landis JR Deutsch G Harris RE Clauw DJ Mullins C Ellingson BM; MAPP Research N.: Unique Microstructural Changes in the Brain Associated with Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Revealed by Diffusion Tensor MRI, Super-Resolution Track Density Imaging, and Statistical Parameter Mapping: A MAPP Network Neuroimaging Study. En: *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0140250. doi: 10.1371/journal.pone.0140250. eCollection 2015.
- [51] ZALESKY A, Corben LA Bradshaw JL Delatycki MB Storey E Georgiou-Karistianis N Egan G.: Cerebello-cerebral connectivity deficits in Friedreich ataxia. En: *Brain Struct Funct.* 2014 May;219(3):969-81. doi: 10.1007/s00429-013-0547-1. Epub 2013 Apr 7.