

TESIS CARRERA DE DOCTORADO EN FÍSICA

**SEGMENTACIÓN DE IMÁGENES MÉDICAS
MEDIANTE INFERENCIA BAYESIANA**

Mgter. Rodrigo Cárdenas Szigety
Doctorando

Dr. Germán Mato
Director

Miembros del Jurado

Dra. Virginia Ballarín (Univ. Nac. de Mar del Plata)
Dr. Flavio Colavecchia (Intecnus, Centro Atómico Bariloche)
Dr. Damián Hernández (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)
Dr. Claudio Padra (Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche)

Abril de 2023

Departamento de Física Médica – Centro Atómico Bariloche

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

A la memoria de mi abuela Lucy.

Glosario

AD: *Average Distance*. Distancia Promedio de borde a borde.

AHA: *American Heart Association*. Asociación Norteamericana del Corazón.

CT: *Computed Tomography*. Tomografía computada.

EF: *Ejection Fraction*. Fracción de eyección.

fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Imágenes de resonancia magnética funcional.

GT: *Ground truth*. Verdad de referencia.

H: Distancia de Hausdorff.

ICM: *Iterated Conditional Modes*. Modas iteradas condicionadas.

INRIA: *Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique*. Instituto Nacional de Investigación en Ciencias y Tecnologías Digitales.

KNN: *K-Nearest Neighbors*. K-vecinos más cercanos.

MR: *Magnetic Resonance*. Resonancia Magnética.

MRF: *Markov Random Field*. Campo aleatorio de Markov.

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*. Imágenes por resonancia magnética.

PET: *Positron Emission Tomography*. Tomografía por emisión de positrones.

RAM: *Random Access Memory*. Memoria de acceso aleatorio.

ROI: *Region of Interest*. Región de interés.

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*. Tomografía computada de emisión de fotón único.

SSFP: *Steady-state free precession*. Precesión libre de estado estacionario.

SVM: *Support Vector Machine*. Máquina de soporte vectorial.

UPF: *Universitat Pompeu Fabra*. Universidad Pompeu Fabra.

US: *Ultrasound*. Ultrasonido.

Índice de contenidos

Glosario	v
Índice de contenidos	vii
Índice de figuras	ix
Índice de tablas	xvii
Resumen	xix
Abstract	xxi
1. Introducción a modalidades y procesamiento de imágenes médicas	1
1.1. Imágenes médicas y sus modalidades	1
1.2. Problemáticas del procesamiento de imágenes médicas	5
1.3. Técnicas de procesamiento en imágenes médicas	9
1.3.1. Técnicas de <i>denoising</i>	9
1.3.2. Técnicas de interpolación	11
1.3.3. Técnicas de registración	12
1.3.4. Técnicas de detección	12
1.3.5. Técnicas de segmentación	14
1.4. Introducción a la problemática de segmentación de imágenes cardiovasculares	27
1.4.1. Formulación del problema y motivación	27
1.4.2. Descripción de la anatomía del corazón	28
1.4.3. Elección del método de segmentación	32
2. Segmentación de imágenes mediante inferencia Bayesiana	43
2.1. Modelo probabilístico de segmentación	43
2.2. Trabajos previos	48
2.3. Aplicaciones	50
2.4. Priors de forma	51

3. Aplicación del método para segmentación de imágenes cardíacas	59
3.1. Datos utilizados y evaluación	59
3.2. Flujo de procesamiento	60
3.2.1. Inicialización	62
3.2.2. Primera inferencia bayesiana	62
3.2.3. Estimación del prior de forma y segunda inferencia	63
3.2.4. Segmentación del volumen cardíaco completo	66
3.3. Resultados y discusión	67
4. Aplicación del método de segmentación al cálculo del esfuerzo miocárdico	81
4.1. Formulación del problema y motivación	81
4.2. Cálculo del esfuerzo miocárdico	82
4.3. Datos utilizados y evaluación	84
4.4. Resultados y discusión	86
4.4.1. Exactitud de movimiento	86
4.4.2. Evaluación del esfuerzo miocárdico en imágenes reales	89
4.4.3. Evaluación del esfuerzo miocárdico en imágenes sintéticas	92
4.5. Incorporación a las extensiones del 3DSlicer	94
5. Conclusiones	101
Bibliografía	105
Publicaciones asociadas	105
Agradecimientos	107

Índice de figuras

1.1. Primera imagen de rayos X.	2
1.2. Ejemplos de algunas modalidades de imágenes médicas: a) Radiografía de Rayos X planar de tórax. b) Fotograma de ultrasonografía cardíaca de corazón en el eje corto. c) Proyecciones sagital, coronal y transversal de un estudio de Tomografía Computada. d) Estudio de Cámara Gamma de cuerpo completo. e) Dos visualizaciones de un estudio PET de cuerpo completo. f) Proyecciones coronal, transversal y sagital de una imagen pesada en T1 de Resonancia Magnética Nuclear de cabeza.	4
1.3. Ejemplo de denoising en un corte de un estudio de PET. A la izquierda la adquisición original y a la derecha el resultado de la aplicación de una técnica de denoising. Adaptado de [14]	6
1.4. Ejemplo de interpolación para una sección de un estudio de MRI de tórax. Nótese a la izquierda la resolución original de los cortes y a la derecha el resultado de interpolación. Adaptado de [16]	7
1.5. Ejemplo de registración aplicado a la fusión de dos modalidades de imágenes: SPECT y MRI. Adaptado de [12]	8
1.6. Ejemplos de segmentación de imágenes médicas. a) Segmentación de órganos (hígado, páncreas, bazo y riñones) en corte de tomografía computada. Adaptado de [20] b) Segmentación de lesión (tumor) en corte de imagen de resonancia magnética pesada en T1. Adaptado de [21]. c) Segmentación de tejidos (materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo) en corte de imagen de resonancia magnética pesada en T1. Adaptado de [22]	10
1.7. Transformaciones aplicadas en registración. Adaptado de [29]	13

1.8. Aplicación del método de segmentación de Otsu a una imagen de Rayos X planar de tórax para segmentación de los pulmones. A la izquierda la imagen original, en el centro se muestran sólo los píxels correspondientes a los valores mayores a la umbralización, a la derecha los píxels correspondientes a los valores menores a la umbralización. En la imagen central se remarcan los píxels correspondientes a los pulmones segmentados incorrectamente. Adaptado de [40]	15
1.9. Dos ejemplos de algoritmos de segmentación por regiones. a) <i>Floodfill</i> con la selección de una semilla en azul y a la derecha en azul la región segmentada b) Proceso de segmentación mediante <i>watershed</i> : 1) un borde es definido por el contorno de una región; 2) se aplica la transformada de la distancia en relación al borde; 3) se determinan las líneas divisorias en términos de la transformada de la distancia; 4) las regiones son segmentadas. Adaptado de [38]	17
1.10. Ejemplos de segmentación basada en bordes. a) Esquema del proceso de <i>graph-cut</i> , adaptado de [47] b) Ejemplo de segmentación de <i>graph-cut</i> en una imagen de microscopía, mostrando la inicialización manual a la izquierda y la segmentación resultante a la derecha. c) Ejemplo de elección de parámetros mediante transformada de Hough circular para segmentación del disco óptico. Adaptado de [36].	19
1.11. Aplicación de segmentación por atlas para estudio de resonancia magnética cerebral. Luego de efectuada la registración con un atlas completo de cerebro (izquierda), regiones específicas de la corteza cerebral son segmentadas en la imagen (derecha). Adaptado de [49]	20
1.12. Evolución de un contorno inicial con el algoritmo de <i>snakes</i> para segmentación de la cavidad cardíaca en estudio de resonancia magnética. Adaptado de [55]	21
1.13. a) Esquema conceptual de level-sets. Nótese la adaptabilidad al cambio de topología de los contornos. b) Aplicación de segmentación por <i>level-sets</i> para vascularización en fondo de ojo (izquierda) y para resonancia magnética cerebral. Adaptado de [52]	22
1.14. Esquema de <i>clustering</i> con modelo de mezclas gaussianas para una dimensión de intensidad y tres clases.	24
1.15. Resultado de segmentación (derecha) de imagen de microscopía celular (izquierda) para la arquitectura de red neuronal U-Net. Nótese el resultado de segmentación a pesar del bajo contraste y dificultad de determinar bordes en la imagen original. Adaptado de [72]	26
1.16. Descripción anatómica del corazón, sus cavidades y vasos sanguíneos principales (corte en plano coronal). Adaptado de [88]	30

1.17. a) Visión esquemática en corte transversal de las cavidades del corazón, endocardio, miocardio y epicardio. b) Disección en corte transversal. Adaptado de [88]	31
1.18. Visualización típica de un corte medial en el eje corto para un estudio de resonancia magnética cardíaca de cine en las fases de fin de diástole y fin de sístole). Adaptado de [89]	32
2.1. Distribución típica de intensidades para un corte de resonancia magnética cardíaca en el eje corto. Nótese cómo se distinguen las tres modas correspondientes en orden ascendente a aire, músculo y sangre.	46
2.2. Dos ejemplos de entornos de píxeles vecinos para el píxel p en dos dimensiones: cuatro y ocho vecinos.	46
2.3. Ejemplo de segmentación con inferencia bayesiana con el método de Isoardi et al. [23]. A la izquierda un corte de una imagen sintética de resonancia magnética pesada en T1 y a la derecha su segmentación correspondiente en tres clases.	50
2.4. a) Ejemplo de imagen de angiografía rotacional 3D en tres cortes ortogonales (axial, coronal y sagital) con el <i>ground truth</i> superpuesto conteniendo una aneurisma. b) Aneurisma y vascularización segmentadas con el método bayesiano, las vascularizaciones no presentes en el <i>ground truth</i> se muestran en color beige. c) Aneurisma y vascularización segmentadas con el método bayesiano cerca de la región de la aneurisma, se notan pequeñas vascularizaciones no presentes en el <i>ground truth</i> de la base de datos de AneuriskWeb. Adaptado de [24].	52
3.1. Esquema de métricas utilizadas para medir desempeño de segmentación. a) Coeficiente de Dice. b) Distancia de Hausdorff. c) Distancia promedio borde a borde.	61
3.2. Ejemplo de inicialización de hiperparámetros de tejidos mediante distribuciones Gamma en base al histograma de intensidad.	63
3.3. Ejemplo de aplicación de la operación <i>convex hull</i> a una imagen binaria.	64

3.4. Esquema del proceso de estimación de la región anular para el prior de forma. La imagen es segmentada mediante el método de inferencia bayesiana descrito en la sección 2.1. La marcación provista del centro de la cavidad (punto azul), sirve para segmentar la cavidad de sangre mediante el algoritmo de <i>floodfill</i> . Luego, la transformación de <i>convex hull</i> es aplicada para eliminar trabéculas y músculos papilares. El resultado es aplicado a la segmentación inicial y a partir del centro de masa de la cavidad del ventrículo (punto rojo) se estima el grosor del septum. La región <i>a priori</i> del miocardio es obtenida dilatando el borde de la cavidad de sangre en el espesor estimado.	65
3.5. Ejemplo de transformada de la distancia para una región de prior de forma, en este caso correspondiente a la sección anular en azul oscuro.	66
3.6. Ejemplo de los criterios utilizados para finalizar el proceso de segmentación. Hacia los cortes basales (índices mayores), un aumento del área en más del 50 % del área previa finaliza la segmentación. Hacia la zona apical, una extrapolación cuadrática se hace teniendo en cuenta los últimos cuatro valores registrados y se evalúa si el área es negativa. En este ejemplo, los cortes donde finaliza la segmentación son los <i>slices</i> 1 y 12.	67
3.7. Esquema de definición de las áreas. En verde se muestran los conjuntos que se definen como miocardio (izquierda), endocardio (centro) y epicardio (derecha).	68
3.8. Desempeño del método de segmentación propuesto en términos del coeficiente de Dice para la fase de fin de diástole. Los resultados están discriminados en segmentación de miocardio, endocardio y epicardio. a) Desempeño para <i>slices individuales</i> . b) Desempeño para estudios completos.	69
3.9. Desempeño por <i>slices</i> de las regiones apical, medial y basal del método de segmentación propuesto en términos de las métricas: a) coeficiente de Dice; b) distancia de Hausdorff y c) distancia promedio borde a borde.	70
3.10. Ejemplos de segmentación del método propuesto en vistas tridimensionales. El miocardio se representa en amarillo y el endocardio en verde. a) segmentación en tres vistas ortogonales b) reconstrucciones en tres dimensiones de la segmentación. En ambos paneles las imágenes superiores corresponden a la fase de fin de diástole y las inferiores a fin de sístole.	71

- 3.11. Resultados de segmentación para tres *slices*: zona apical en la fila superior; zona medial en la fila media; zona basal en la fila inferior. En las tres columnas se representa: a la izquierda segmentación del miocardio; en la columna central, segmentación del epicardio; en la columna derecha, segmentación del endocardio. En marrón se muestran los píxeles coincidentes con el *ground truth*, en cian los píxeles falsos positivos y en amarillo los falsos negativos. 72
- 3.12. Ejemplos de segmentaciones erróneas en las regiones apicales y basales. Se muestra el *ground truth* (endocardio en celeste y miocardio en marrón) junto con la segmentación del método propuesto (contorno verde para endocardio y amarillo para miocardio) en tres vistas ortogonales. En la fila superior *slice* en zona apical y la inferior en zona basal. . . . 73
- 3.13. Ejemplo de segmentación inicial bayesiana con gran error en la estimación del septum. A la izquierda, imagen original y a la derecha la primera segmentación bayesiana. Nótese el poco contraste en la zona del septum entre el miocardio y la sangre. La segmentación resultante será una mala estimación para el grosor del septum y por lo tanto de la extensión de la región del prior de forma. 73
- 3.14. Ejemplo de segmentación errónea debido a perturbaciones en la distribución de intensidades. En la fila superior primera segmentación bayesiana; en la fila central, imagen original y en la fila inferior la distribución de intensidades correspondiente a cada imagen con los ajustes de un modelo de mezcla Gamma para cada tejido. a) Segmentaciones correctas para un *slice* medial en fases de fin de sístole y fin de diástole. b) Sujeto en donde la segmentación inicial es defectuosa debido a la aparición de perturbaciones en la distribución. Notar la nueva moda en la distribución cercana al valor de intensidad 500 que previamente no aparecía en la fase de fin de diástole. 74
- 3.15. Ejemplo del error inducido por artefactos debido a ciclos de respiración durante la adquisición del estudio de resonancia magnética de cine. En el panel superior: sección sagital del volumen cerca de la fase de fin de sístole. El miocardio según el *ground truth* se muestra en color verde. En el panel inferior: a la izquierda se muestra la ubicación del centro del ventrículo estimado por el algoritmo de segmentación para el *slice* medial 6. Este punto es utilizado en la inicialización para la segmentación del *slice* inferior (5). Nótese que debido al artefacto, el punto de inicialización se emplaza fuera de la cavidad, provocando una inicialización incorrecta para la segmentación del *slice* 5. 74

4.1. Representación esquemática del músculo de miocardio que define la cavidad del ventrículo izquierdo que ilustra los tres ejes a lo largo de los cuales se calcula el esfuerzo miocárdico. Adaptado de [11]	83
4.2. Modelo AHA de 17 segmentos. a) Representación polar del modelo. b) Diagramas correspondientes al modelo AHA en vistas del eje largo y corto.	86
4.3. Ejemplo de resultados para seguimiento de porciones de tejido para dos tiempos consecutivos para los sujetos v4 (izquierda) y v8 (derecha). La magnitud y dirección de desplazamiento es representada por la magnitud y dirección de las flechas respectivamente. Las flechas están diferenciadas con colores de acuerdo a la región del modelo AHA a la cual pertenecen.	86
4.4. Distribución de errores de seguimiento para los 12 puntos de referencia en las fases de fin de sístole y última fase del ciclo cardíaco para el método propuesto y para los métodos propuestos por los equipos de trabajo de INRIA y UPF.	87
4.5. Distribución de errores de seguimiento para los 12 puntos de referencia en las fases de fin de sístole y última fase del ciclo cardíaco para el método propuesto y para los métodos propuestos por los equipos de trabajo de INRIA y UPF y discriminado por región ventricular.	88
4.6. Distribución de errores de seguimiento a lo largo del ciclo cardíaco para el conjunto de imágenes sintéticas. La línea punteada vertical corresponde a la mediana para la fase de fin de sístole.	89
4.7. Curvas de esfuerzo circunferencial, radial y longitudinal para el sujeto v9.	90
4.8. Curvas de esfuerzo circunferencial, radial y longitudinal para el sujeto v13 comparando la metodología propuesta con las de UPF e INRIA. . .	90
4.9. Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes comparando el método propuesto con el de INRIA y UPF para dos sujetos: v6 en la fila superior y v8 en la inferior. Nótese para el sujeto v8 la diferencia en el esfuerzo radial para el método de UPF.	91
4.10. Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes para los segmentos septales (fila superior) y laterales (fila inferior) comparando el método propuesto con el de INRIA y UPF para el sujeto v4.	92
4.11. Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes para el sujeto v5. La curva de esfuerzo longitudinal para el método propuesto no coincide con el patrón que exhiben los sujetos sanos y se diferencia cualitativamente de los métodos propuestos por INRIA y UPF.	92
4.12. Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética con infarto simulado (sujeto v15) y comparación con <i>ground truth</i> . La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole.	93

4.13. Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética (sujeto v10) y comparación con <i>ground truth</i> discriminado en las tres regiones del miocardio. La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole.	94
4.14. Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética con infarto simulado (sujeto v6) y comparación con <i>ground truth</i> . La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole. Nótese la discrepancia cualitativa en la componente radial.	94
4.15. Capturas de pantalla de la extensión de <i>3DSlicer</i> para cálculo del esfuerzo miocárdico. a) Interfase de configuración, control y ejecución. b) Visualización de resultados: en el panel superior tres cortes ortogonales con la segmentación superpuesta a la imagen original y codificada en colores según el modelo AHA; en el panel inferior visualización de las curvas de esfuerzo y tasa de esfuerzo en sus tres componentes y de las curvas de esfuerzo discriminadas en las regiones del miocardio para la componente circunferencial calculadas con el método propuesto.	96

Índice de tablas

3.1. Comparación del método de segmentación propuesto con otros trabajos de segmentación del ventrículo izquierdo en imágenes de MRI	75
--	----

Resumen

Las imágenes médicas son una herramienta de suma utilidad diagnóstica en medicina, proporcionando información anatómica o funcional de forma mínimamente invasiva. Posteriormente al proceso de adquisición, las imágenes digitales pueden ser procesadas de diversas maneras para destacar o extraer información subyacente de utilidad para el diagnóstico. Una de las técnicas de procesamiento más relevantes es la segmentación, que consiste en particionar a la imagen en regiones relevantes, en particular para delinear automáticamente estructuras como órganos o tejidos. Los métodos de segmentación existentes son diversos en cuanto a su forma de representar las características relevantes de imagen para segmentar, el grado de interacción manual y la cantidad de datos necesarios para obtener un método de desempeño satisfactorio. En particular, los métodos basados en modelos probabilísticos tienen las virtudes de requerir pocos datos, tener pocos hiperparámetros ajustables, costo computacional moderado y que potencialmente pueden ser completamente automatizables.

En esta tesis se desarrolló un modelo de segmentación basado en inferencia bayesiana que incorpora información *a priori* de estructuras a segmentar mediante priors de forma. El enfoque está basado en trabajos previos de segmentación bayesiana de tejidos y la adaptación de la idea de prior de forma de *level-sets* al contexto de inferencia bayesiana. En particular se estudió la aplicación de este método al problema de segmentación cardíaca de miocardio del ventrículo izquierdo en imágenes cardíacas de resonancia magnética nuclear de cine, en donde el prior de forma incorpora la información *a priori* de la geometría del tejido del miocardio en las imágenes. El método fue validado en la base de datos del *Cardiac Motion Analysis Challenge 2011* contrastando los resultados obtenidos contra anotaciones manuales realizadas por expertos. El desempeño alcanzado por el método propuesto es compatible con otros métodos de segmentación aplicados al problema de segmentación cardíaca, con valores obtenidos de coeficiente de Dice de $0,8 \pm 0,1$, $0,94 \pm 0,04$ y $0,90 \pm 0,09$ para segmentación de miocardio, endocardio y epicardio respectivamente, con la ventaja principal que no es necesaria una gran cantidad de datos para su funcionamiento y requiere mínima interacción.

Finalmente se estudió la aplicación del método de segmentación al cálculo del esfuerzo miocárdico, dentro del marco del desarrollo de una extensión para el software

de procesamiento y visualización de imágenes médicas *3DSlicer*. Se comprobó en que el método de segmentación propuesto como pre-procesamiento al cálculo de esfuerzo alcanza resultados cualitativos compatibles a otros métodos establecidos y además se contribuyó al desarrollo y validación de la extensión *CardIAc* del software *3DSlicer* para cálculo y visualización de esfuerzo miocárdico.

Palabras clave: SEGMENTACIÓN, INFERENCIA BAYESIANA, IMÁGENES MÉDICAS, PRIOR DE FORMA, CARDÍACO

Abstract

Medical imaging is a paramount useful diagnostic tool in medicine, providing anatomic or functional information in a minimally invasive way. After acquisition, digital images can be processed in different ways to highlight or extract useful further information for diagnosis. Segmentation is one of the most relevant of such processing techniques, involving partitioning an image into meaningful regions, for instance: for automatic organs or tissue delineation. Existing segmentation methods are diverse in regard of image features representation, degree of user interaction and amount of data needed to attain satisfactory performance. In particular, probabilistic based methods have nice virtues such as: little data demanding, few hyperparameters to fit, mild computational burden and can potentially be run in fully automated fashion.

The focus of this thesis was the development of a segmentation model based on bayesian inference that incorporates *a priori* information about the structures to be segmented by means of a shape prior. The approach is based on previous works on bayesian segmentation applied to tissues segmentation and also adapting the idea of shape prior in *level-sets* segmentation into the bayesian framework. Specifically, the proposed method of bayesian segmentation with shape priors was studied in the context of cardiac cine MRI myocardial segmentation, in which a shape prior is used to incorporate *a priori* information about myocardial tissue geometry on images. The proposed method was validated on the *Cardiac Motion Analysis Challenge 2011* database by measuring matching between segmentations obtained by the method and manual annotation by experts. The performance attained by the method is compatible with other state-of-the art methods for cardiac segmentation measured in terms of Dice coefficient metric: 0.8 ± 0.1 , 0.94 ± 0.04 and 0.90 ± 0.09 for myocardium, endocardium and epicardium segmentation respectively. Hence, bayesian segmentation with shape priors enables satisfactory segmentation performance with few data usage and minimal interaction.

Finally, the proposed segmentation method was applied to myocardial strain quantification in the context of the development of an extension for the medical image processing and visualization software *3DSlicer*. It was shown that by applying the proposed method as a pre-processing step for myocardial strain quantification, results attained are compatible with established methods. Moreover, the segmentation method

proposed contributed to the development and validation of the extension *CardIAc* for computation and visualization of cardiac strain for the *3DSlicer* software.

Keywords: SEGMENTATION, BAYESIAN INFERENCE, MEDICAL IMAGING, SHAPE PRIOR, CARDIAC

Capítulo 1

Introducción a modalidades y procesamiento de imágenes médicas

1.1. Imágenes médicas y sus modalidades

Uno de los primeros hitos en la historia de la tecnología de imágenes aplicada a las ciencias médicas fue la experimentación con rayos catódicos hecha por Wilhelm Röntgen en 1895. La radiación generada, que llamó Rayos X, nombre que perdura hasta la actualidad, resultó capaz de atravesar varios materiales y su intensidad podía ser registrada en un placas fotográficas. Entre los hallazgos mostrados a partir de los experimentos de Röntgen se destaca la primera imagen de Rayos X efectuada sobre una persona, en este caso sobre la mano de Anna Bertha Ludwig, esposa de Röntgen (Figura 1.1).

Con estos hallazgos se mostraba el potencial sin precedentes de esta nueva tecnología para la inspección del cuerpo humano. Apenas meses después de su descubrimiento, los Rayos X serían explorados como una técnica de la medicina en Alemania, Inglaterra, Francia y los Estados Unidos [1].

Durante el transcurso de la Segunda Guerra Mundial, el desarrollo del sonar como tecnología bélica allanó el camino para utilizar el ultrasonido como señal utilizada para identificar estructuras dentro del cuerpo humano. El neurólogo austríaco Karl Dussik fue pionero en aplicar esta técnica al cuerpo humano, logrando obtener las primeras imágenes transcraneales en 1942. Si bien las imágenes obtenidas no tenían todavía la calidad suficiente para ser valiosas en el ámbito de la medicina, este primer trabajo sentó las bases de la ultrasonografía. La técnica sería perfeccionada en las dos décadas siguientes hasta que en la década de 1960 los primeros equipos de ultrasonido de uso médico fueron desarrollados [2].

Con los avances vertiginosos de la tecnología nuclear en la posguerra, en el año 1952 Hal Anger desarrolló la Cámara Gamma, un dispositivo que permite el registro



Figura 1.1: Primera imagen de rayos X.

del centelleo producido por fotones Gamma incidentes en cristales de yoduro de sodio. La primera aplicación que se dió a la Cámara Gamma fue el estudio de tumores *in vivo* mediante imágenes generadas después de inyectar a un paciente un radioisótopo emisor Gamma. Este es uno de los primeros antecedentes del uso de la medicina nuclear para la obtención de imágenes diagnósticas [3].

De la mano de las técnicas experimentales para estudiar propiedades nucleares surge también la resonancia magnética como modalidad de imágenes médicas. En la década de 1970 Raymond Damadian descubre que el tejido tumoral puede distinguirse *in vivo* del sano mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear y por la misma época Paul Lauterbur utiliza la técnica de resonancia magnética nuclear para generar imágenes 2D y 3D. Algunos años más tarde, en 1980 se fabrica en la Universidad de Aberdeen en Escocia el primer escáner de resonancia magnética para cuerpo completo con utilidad clínica [4].

Todas estas técnicas fundamentales de imágenes médicas se han perfeccionado y han evolucionado con el tiempo en técnicas más sofisticadas que son de uso corriente al día de hoy:

- En 1975 Godfrey Hounsfield combina el principio de formación de imágenes por atenuación y transmisión de Rayos X con el concepto de transformada de Radon inversa de 1917 y desarrolla el primer escáner de tomografía computada (CT de sus siglas en inglés) de cuerpo entero. Este desarrollo permite reconstruir el volumen interno del cuerpo escaneado en tres dimensiones y permitir el diagnósti-

co observando directamente los órganos internos sin ningún tipo de procedimiento invasivo [5]. Además, las imágenes de Rayos X realizadas con la incorporación de un medio de contraste por parte del paciente permiten realizar Angiografías y estudiar los vasos sanguíneos o cavidades del cuerpo. Además existen equipos para adquirir imágenes planares de Rayos X en tiempo real, técnica que se conoce como Fluoroscopia.

- La técnica de ultrasonido (US) ha aprovechado e incorporado la fenomenología del efecto Doppler para obtener información del flujo sanguíneo y permitir el estudio del sistema circulatorio con la ecosonografía Doppler [6]. Además, actualmente es posible reconstruir con ultrasonido volúmenes en tres dimensiones que es una modalidad muy utilizada en obstetricia y cardiología [7].
- Además de la modalidad planar de imágenes con Cámara Gamma planar, la medicina nuclear ha posibilitado las técnicas de imágenes de SPECT (siglas en inglés de tomografía computada por emisión de fotón único) y PET (siglas en inglés de tomografía por emisión de positrones). Estas son dos técnicas de imágenes donde se reconstruye un volumen en tres dimensiones que representa las concentraciones de actividad radioactiva alojadas en el cuerpo del radionúclido incorporado por el paciente [8]. Estas técnicas proporcionan información metabólica en lugar de anatómica y es un recurso muy valioso para diagnóstico oncológico, entre otras patologías.
- Desde su introducción en la década de 1980, las imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI por sus siglas en inglés) ha sido una de las técnicas de imágenes médicas con mayor versatilidad y desarrollo. La posibilidad de configurar distintas secuencias de excitación y adquisición de señal permite obtener imágenes que enfatizan tejidos particulares [9]. Sumado a esto la técnica también permite realizar espectroscopía, Angiografías por medio de la incorporación de agentes de contraste, imágenes de cine (con movimiento, aunque no en tiempo real), tractografías por medio de imágenes pesadas por difusión y la posibilidad de realizar resonancia magnética funcional (fMRI), una técnica con destacada aplicación en el ámbito de la neurociencia para estudiar funciones cognitivas [10].

Cada una de las técnicas de imágenes mencionadas tienen puntos fuertes e inconvenientes en diferentes aspectos, lo cual hace que su práctica esté mejor justificada para casos clínicos particulares.

En adición a la información que provee cada una de estas modalidades por separado, vale la pena mencionar que se puede complementar la información de dos modalidades con características distintas en una sola imagen, este proceso se conoce como fusión de imágenes y es una práctica muy útil en caso de que se tengan imágenes de la misma

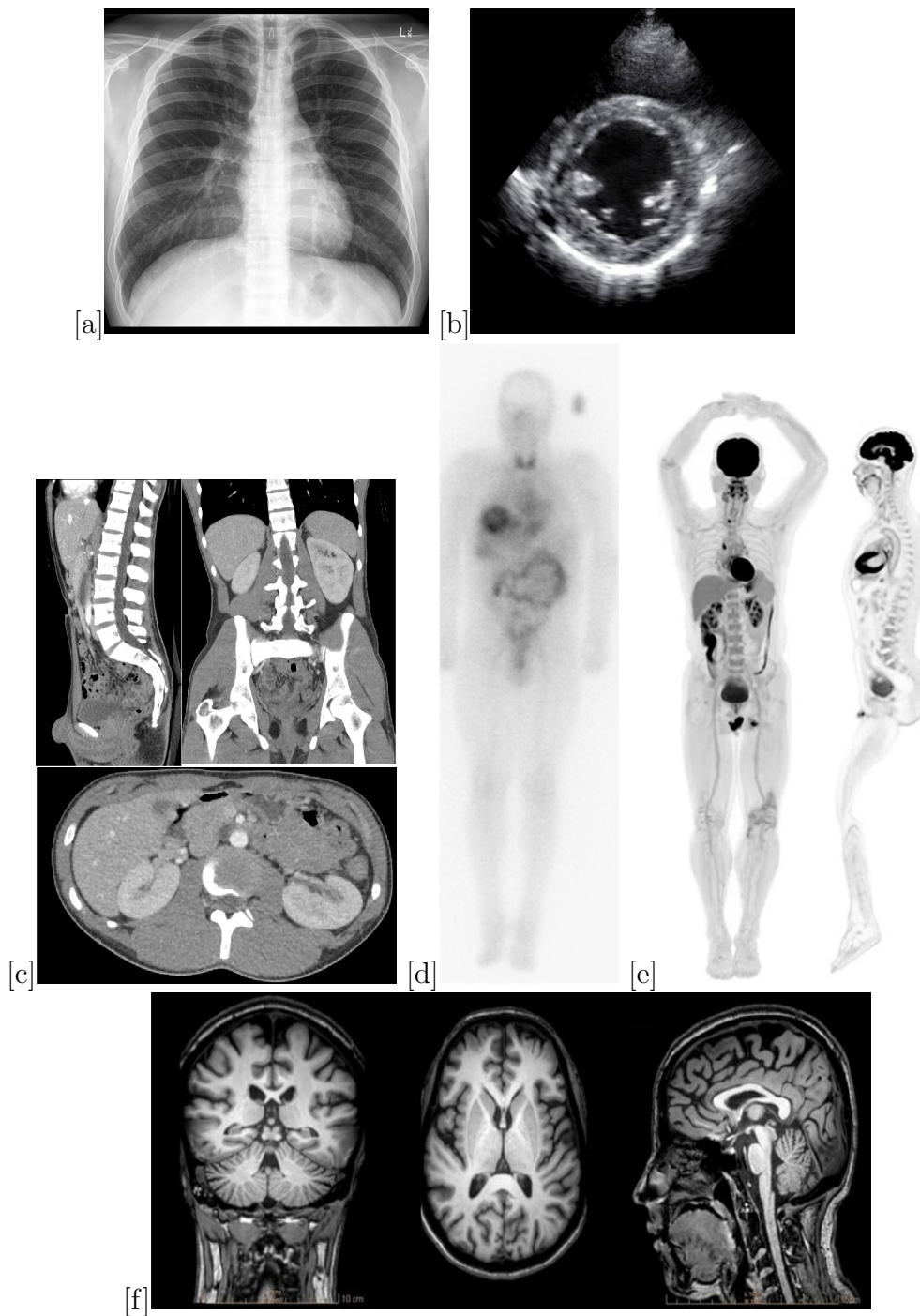


Figura 1.2: Ejemplos de algunas modalidades de imágenes médicas: a) Radiografía de Rayos X planar de tórax. b) Fotograma de ultrasonografía cardíaca de corazón en el eje corto. c) Proyecciones sagital, coronal y transversal de un estudio de Tomografía Computada. d) Estudio de Cámara Gamma de cuerpo completo. e) Dos visualizaciones de un estudio PET de cuerpo completo. f) Proyecciones coronal, transversal y sagital de una imagen pesada en T1 de Resonancia Magnética Nuclear de cabeza.

región anatómica pero de modalidades distintas. Por ejemplo, es una práctica habitual (siempre que se cuente con las imágenes correspondientes) combinar estudios de modalidades metabólicas o funcionales con modalidades anatómicas. De esta manera, se puede asociar la actividad metabólica o funcional registrada con la localización en órganos específicos del cuerpo donde efectivamente suceden, información que es de enorme importancia para desarrollar un diagnóstico.

El proceso de fusión de imágenes es esencialmente la aplicación de transformaciones geométricas de una de las imágenes para maximizar una medida de similaridad entre la imagen transformada y la imagen original. En el contexto de procesamiento de imágenes este proceso se denomina *registración* [11].

Esta breve reseña histórica e introducción a las modalidades más importantes de imágenes médicas sirve para dimensionar la importancia de esta tecnología al servicio de la medicina. Su máxima virtud es la de poder relevar de forma precisa el estado de órganos y sistemas de un paciente de forma prácticamente no invasiva en un tiempo relativamente corto. Desde su introducción en siglo XX, las imágenes médicas son una tecnología de valiosa importancia para uso diagnóstico general y son en muchos casos una herramienta estándar para el seguimiento de patologías en pacientes.

1.2. Problemáticas del procesamiento de imágenes médicas

De las técnicas mencionadas en la sección anterior, a excepción de instalaciones de imágenes de Rayos X 2D con placa radiográfica, la imagen generada a partir de la adquisición con una técnica determinada es una imagen digital. Una imagen digital está representada como un arreglo espacial de valores numéricos. La disposición espacial es una grilla cuadrículada con ancho y alto definidos. Cada cuadrícula de la grilla es la unidad más atómica de información de la imagen que es un píxel. En el caso de imágenes 3D, en lugar de píxels, la menor unidad de información se denomina *vóxel* y corresponde al muestreo de una señal en un pequeño volumen del espacio definido por la resolución espacial en cada eje ortogonal. Además de la facilidad para hacer disponibles, archivar y complementar con datos adicionales que ofrecen las imágenes digitales, otra de sus ventajas es la posibilidad de evaluar y transformar la imagen matemáticamente y de forma sistemática, lo que comprende la disciplina del procesamiento digital de imágenes en donde se enmarca esta tesis.

Analizar y transformar una imagen de manera digital provee en el contexto de imágenes médicas una herramienta adicional para diagnosticar. Por mencionar algunos ejemplos: dado que las imágenes tienen correspondencia espacial, se pueden medir longitudes y volúmenes en una imagen de una estructura u órgano del cuerpo y obtener

información cuantitativa; para tener mejor visualización de alguna zona de interés se puede fácilmente cambiar el contraste, brillo o destacar bordes de estructuras. Estos dos ejemplos elementales ilustran cómo el procesamiento de imágenes digitales puede aportar importante información cuantitativa y ayudar al análisis de la imagen. Sin embargo, existe un conjunto de problemas recurrentes y de mayor complejidad que aparecen en el contexto de procesamiento digital de imágenes y con aplicación específica en el contexto de la medicina. La siguiente es una lista de algunos de los más relevantes:

- **reducción o eliminación de ruido (*denoising*):** es transformar una imagen de manera de mejorar su relación de señal útil a ruido para realzar características de la imagen y mejorar la definición de detalles. Todas las modalidades de imágenes médicas tienen algún grado de ruido y en algunas modalidades es una parte muy importante del pre-procesamiento de imágenes. Caracterizar y modelar la distribución de ruido en la señal a adquirir puede proveer un primer paso en pos de realzar la señal útil respecto del ruido durante la adquisición, mientras que la aplicación de filtros puede ayudar a mitigar el ruido luego de la adquisición, generalmente a costa de perder resolución espacial [13]. De aquí en adelante sólo se hará mención a técnicas de denoising aplicadas luego de adquirida la imagen. Se hace esta distinción para separarla de cualquier agregado a un sistema de adquisición que pueda mejorar su relación señal a ruido.

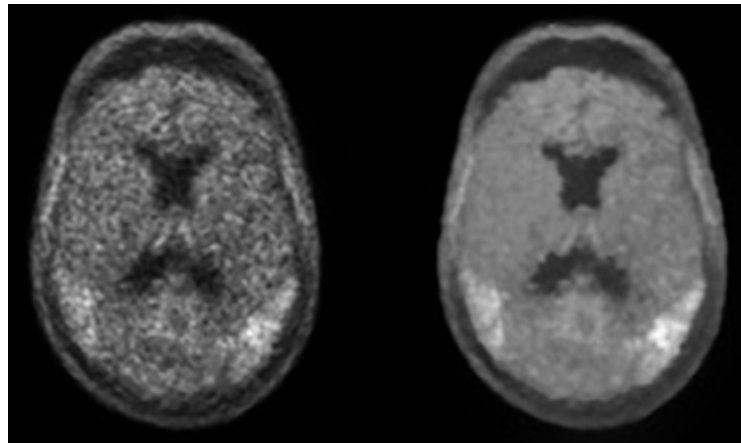


Figura 1.3: Ejemplo de denoising en un corte de un estudio de PET. A la izquierda la adquisición original y a la derecha el resultado de la aplicación de una técnica de denoising. Adaptado de [14]

- **interpolación:** aumentar la resolución o proveer información extra espacial y/o temporal en una imagen con muestreo limitado. Los métodos de interpolación son de larga data ya que se basan en diversas técnicas de interpolación de funciones. En particular es útil para completar información cuando el muestreo espacial o temporal es limitado. Esto ocurre en imágenes médicas 3D cuando una de las

dimensiones es muestreada menos que las restantes y la imagen 3D queda esencialmente formada por rebanadas (slices) 2D. En técnicas como PET o Cámara Gamma de limitada resolución espacial, la interpolación es utilizada para suavizar volumétricamente las distribuciones de radiotrazador que son adquiridas [8]. En modalidades como CT o MRI donde la imagen volumétrica es reconstruida a partir de proyecciones, es necesario realizar interpolación de funciones discretas [15]. Otro problema notable relacionado con la interpolación es la super-resolución en donde se busca recuperar una resolución similar a la de una imagen con una resolución óptima a partir de versiones sub-muestreadas. Actualmente el procesamiento con redes neuronales artificiales permite alcanzar los resultados del estado del arte en super-resolución [17].

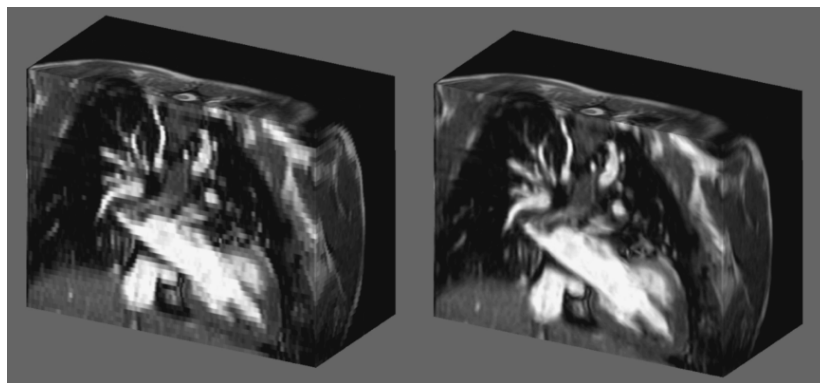


Figura 1.4: Ejemplo de interpolación para una sección de un estudio de MRI de tórax. Nótese a la izquierda la resolución original de los cortes y a la derecha el resultado de interpolación. Adaptado de [16]

- **registración:** consiste en transformar una imagen fuente para alinearla con una imagen objetivo basado en algún criterio de correspondencia entre las dos imágenes. La registración es una práctica recurrente y de mucha utilidad en imágenes médicas. Su principal aplicación es en la fusión de imágenes, ya sea de diversa modalidad o de la misma modalidad para un mismo paciente en momentos distintos. La técnica más fundamental de registración consiste en realizar traslaciones, rotaciones y escalamientos uniformes. Sin embargo, dada la motilidad de determinados órganos y cambios en el cuerpo en general con el paso del tiempo y con diferentes momentos de adquisición de imágenes, es más adecuado considerar transformaciones y deformaciones locales y heterogéneas en una imagen para lograr una óptima registración [11], lo que se conoce como transformaciones no-rígidas o libres. La desventaja de las transformaciones libres es que son computacionalmente costosas y que no es evidente qué conjunto de píxels o vóxels se deben corresponder entre sí para las dos imágenes a registrar.
- **detección:** determinar la presencia o ausencia de alguna estructura específica

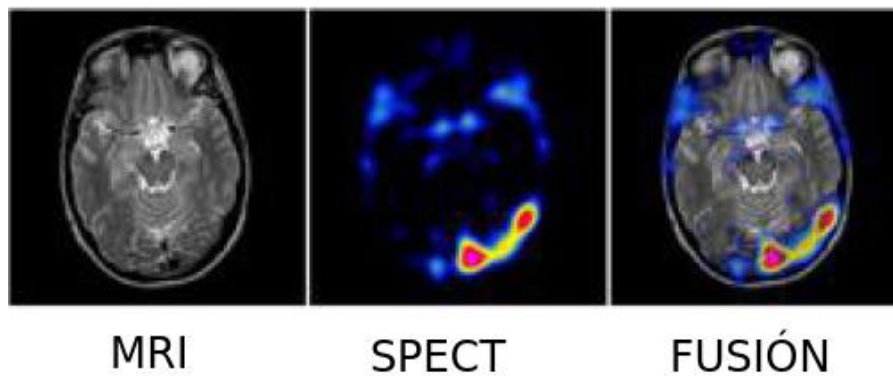


Figura 1.5: Ejemplo de registraci3n aplicado a la fusi3n de dos modalidades de im3genes: SPECT y MRI. Adaptado de [12]

en la imagen. En el contexto de im3genes m3dicas, la resoluci3n de esta problem3tica puede tener un gran impacto en la determinaci3n de un diagn3stico, particularmente en la detecci3n de lesiones como pueden ser neoplasias o n3dulos. Los problemas de detecci3n van m3s all3 del procesamiento o transformaci3n de una imagen ya que involucra una toma de decisi3n sobre los datos que la imagen representa. Para ello la transformaci3n de la imagen debe dar una representaci3n que le permita a un modelo de toma de decisiones establecer si la estructura a buscar se encuentra efectivamente presente o no, as3 como tambi3n su localizaci3n en caso de que est3 presente. Hasta antes del a3o 2012 las t3cnicas de detecci3n usuales se basaban en detectar coincidencias en la imagen con caracter3sticas pre-determinadas para el tipo de estructura buscada. Este era un proceso laborioso ya que la construcci3n de caracter3sticas adecuada depende de las estructuras a buscar y el conocimiento de dominio es determinante. Adem3s la b3squeda de caracter3sticas en la imagen debe ser robusta ante variaciones de tama3o, posici3n o intensidad y el proceso de b3squeda exhaustiva deb3a ser capaz de afrontar esas situaciones. El estado del arte en detecci3n de objetos cambi3 totalmente luego del a3o 2012 con la proliferaci3n de t3cnicas de aprendizaje autom3tico basadas en aprendizaje profundo y en redes convolucionales. En lugar de construir caracter3sticas *ad-hoc*, el proceso de entrenamiento de las redes convolucionales permite aprender una representaci3n de la imagen eficiente para resolver la tarea de detecci3n a partir de datos anotados, esto es, con im3genes con las cuales se cuenta con *ground truth* (GT): la resoluci3n correcta y verificada del problema de detecci3n para cada imagen [18].

- **segmentaci3n:** separar una imagen en regiones con caracter3sticas similares. Realizar una tarea de segmentaci3n es de suma importancia en el contexto de im3genes m3dicas ya que permite delinear contornos de estructuras y da la posibilidad de cuantificar tama3os y vol3menes, adem3s de contar con la localizaci3n

detallada de estructuras. La posibilidad de aislar estructuras segmentadas (e.g. órganos o regiones de órganos) permite *a posteriori* evaluar su morfología y a partir de ella realizar diagnóstico. Adicionalmente al problema de detección que puede ser un aspecto del problema de segmentación, el objetivo de la segmentación además de localizar es dar con contornos bien definidos de las estructuras buscadas. Por lo tanto, resolver un problema de segmentación es, en parte, resolver un problema de detección de bordes. En una imagen los bordes están determinados por curvas en 2D o superficies 3D con cierta continuidad que dividen regiones donde hay un contraste bien definido. De hecho en base a este principio se puede implementar una técnica de segmentación por píxeles basada solamente en umbrales. Sin embargo, existen situaciones en las que un problema de segmentación no puede ser satisfactoriamente resuelto únicamente en términos de los bordes detectables de una imagen. Este es el caso cuando hay bajo contraste en algún sector de la imagen. En este caso, si el resto de los bordes de la estructura son distinguibles, es posible usar esta información y conocimiento contextual o *a priori* de la estructura para terminar de delinearla correctamente [19].

En esta tesis la problemática de imágenes a encarar será la segmentación, y en particular en situaciones como las descritas en el párrafo anterior, donde los bordes podrían no estar bien definidos por sectores y es necesario agregar información extra para resolver la segmentación correctamente.

1.3. Técnicas de procesamiento en imágenes médicas

En esta sección se dará una breve y general descripción de algunas de las técnicas de procesamiento para las problemáticas presentadas en la sección anterior. Si bien la descripción de técnicas de segmentación es la especialmente interesante para la temática de la tesis y la que más se desarrollará, las técnicas restantes de procesamiento proveen un marco para introducir conceptos relevantes y recurrentes para el procesamiento de imágenes en general. Se debe notar que las técnicas mencionadas no corresponden a una enumeración exhaustiva sino a las técnicas más utilizadas y establecidas en el procesamiento de imágenes médicas.

1.3.1. Técnicas de *denoising*

Las técnicas más elementales de reducción de ruido o *denoising* se basan en la aplicación de filtros espaciales o de frecuencia. Ejemplos de este tipo de filtros son

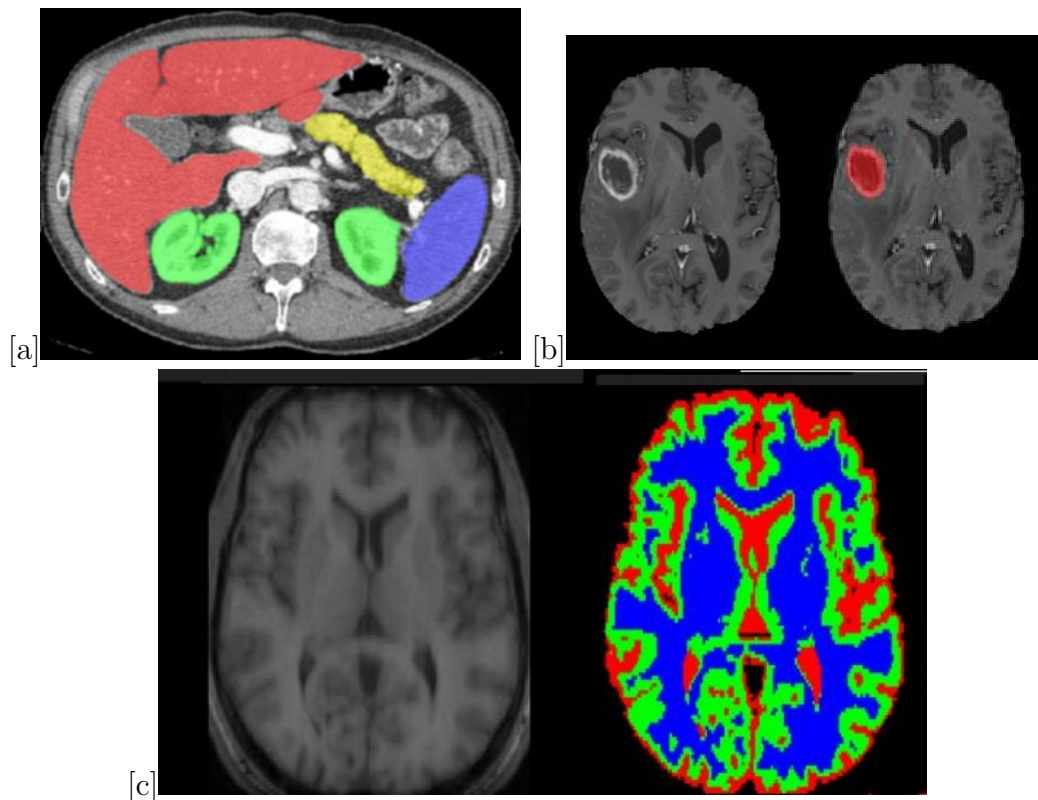


Figura 1.6: Ejemplos de segmentación de imágenes médicas. a) Segmentación de órganos (hígado, páncreas, bazo y riñones) en corte de tomografía computada. Adaptado de [20] b) Segmentación de lesión (tumor) en corte de imagen de resonancia magnética pesada en T1. Adaptado de [21]. c) Segmentación de tejidos (materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo) en corte de imagen de resonancia magnética pesada en T1. Adaptado de [22]

los filtros gaussianos, de media o de mediana. Éstos actúan como filtros pasa bajos removiendo valores extremos de píxels y reemplazándolos por valores similares a su entorno de píxels locales. De hecho la aplicación de filtros en el espacio de frecuencia de una imagen es aproximadamente equivalente a la aplicación de un filtro espacial según el teorema de convolución [23]. Sin embargo este tipo de filtros causan que detalles pequeños o de poco contraste desaparezcan al igual que el ruido. Las técnicas de *denoising* se puede hacer más sofisticadas introduciendo conocimiento *a priori* de la distribución de ruido de la imagen. Un ejemplo de este tipo de filtros son los filtros adaptativos que aplican diferentes pesos a cada píxel de acuerdo a su valor en relación con la distribución de ruido esperada en la imagen [13]. Esto cobra relevancia en la aplicación de este tipo de filtros a cada modalidad de imagen ya que cada modalidad tiene una distribución de ruido característica.

1.3.2. Técnicas de interpolación

Los dos métodos más usuales de interpolación en imágenes digitales son la interpolación bilineal y la interpolación bicúbica. Ambas interpolaciones realizan sus aproximaciones a lo largo de los dos ejes de la imagen. En la interpolación bilineal cuatro puntos discretos se utilizan para interpolar. A lo largo de cada eje la interpolación es lineal pero para los puntos interpolados en su interior la interpolación es cuadrática. De manera similar, la interpolación bicúbica realiza interpolaciones cúbicas a lo largo de cada eje, resultando la interpolación en sus puntos interiores como un polinomio de sexto grado. Si bien con la interpolación bilineal se obtienen resultados aceptables, siempre es preferente la interpolación bicúbica al menos que la velocidad de procesamiento sea limitante.

Las técnicas de interpolación son una solución posible al problema de super-resolución de imágenes, esto es, obtener imágenes de alta resolución a partir de imágenes de baja resolución. Desde el año 2014 las redes neuronales convolucionales se comenzaron a utilizar para tareas de super-resolución de imágenes [24]. El problema de ajustar óptimamente los parámetros de la red convolucional para resolver el problema de super-resolución es abordado mediante técnicas de aprendizaje automático supervisado mediante el uso de datos de aprendizaje que consisten en pares de imágenes de alta y baja resolución. El modelo ajustado resultante es capaz de reproducir correctamente los detalles de alta resolución a partir de una imagen de más baja resolución [17]. Este tipo de técnicas ya han sido utilizadas en el ámbito de imágenes médicas para mejorar la resolución volumétrica a lo largo del eje que es sub-muestreado en MRI [25].

1.3.3. Técnicas de registración

Se mencionarán a continuación algunos métodos de transformación más usuales utilizados para registración. En sí mismas, las técnicas de registración pueden ser clasificadas en términos de varios criterios. En [26] se mencionan nueve criterios básicos: la dimensionalidad de los datos a registrar, las referencias utilizadas para la registración, los tipos de transformaciones matemáticas aplicados, la extensión global o local de la transformación, el grado de interacción o automatización del método, los procedimientos de optimización utilizados, las modalidades registrar, si la registración es intersujeto, intra sujeto o por atlas y por último las estructuras anatómicas específicas a registrar. En esta breve sección se desarrollarán brevemente sólo los tipos de transformaciones matemáticas aplicados más frecuentemente en la práctica.

- Transformaciones rígidas: son aquellas que consisten solamente en la composición de rotaciones y traslaciones. En términos computacionales es la transformación con menos parámetros ajustables
- Transformaciones afines: preservan el paralelismo de líneas pero no sus longitudes o ángulos con segmentos no paralelos.
- Transformaciones no-rígidas: todas aquellas transformaciones no lineales con un gran número de grados de libertad que permite una variedad de deformaciones. En general, en las transformaciones no-rígidas el resultado es un campo de deformaciones para todo el dominio de la imagen fuente que es aplicado para coincidir con la imagen objetivo. Además de la gran carga computacional por la cantidad de parámetros libres, los resultados de transformaciones no-rígidas deben mantener la continuidad, suavidad y coherencia de la imagen resultante.

1.3.4. Técnicas de detección

Las técnicas de detección de objetos y estructuras en imágenes evolucionaron vertiginosamente en los primeros años del siglo XXI. Los primeros algoritmos de detección de objetos eran basados en contrastar características particulares *ad-hoc* a diferentes escalas con toda la imagen. Sectores de la imagen son comparados con los patrones característicos con algún criterio de similaridad y la detección se hace efectiva cuando alguna región de la imagen supera un umbral de similaridad [32]. La evolución de esta técnica implica modelar características generales y más elementales de una imagen y seleccionar a partir de aprendizaje estadístico basado en datos aquellos que representan más eficientemente las características del objeto a buscar y de la misma imagen. Una de las primeras aplicaciones de esta técnica fue la detección de rostros en imágenes digitales [31]. De aquí en adelante, el paradigma para la detección de objetos en imágenes

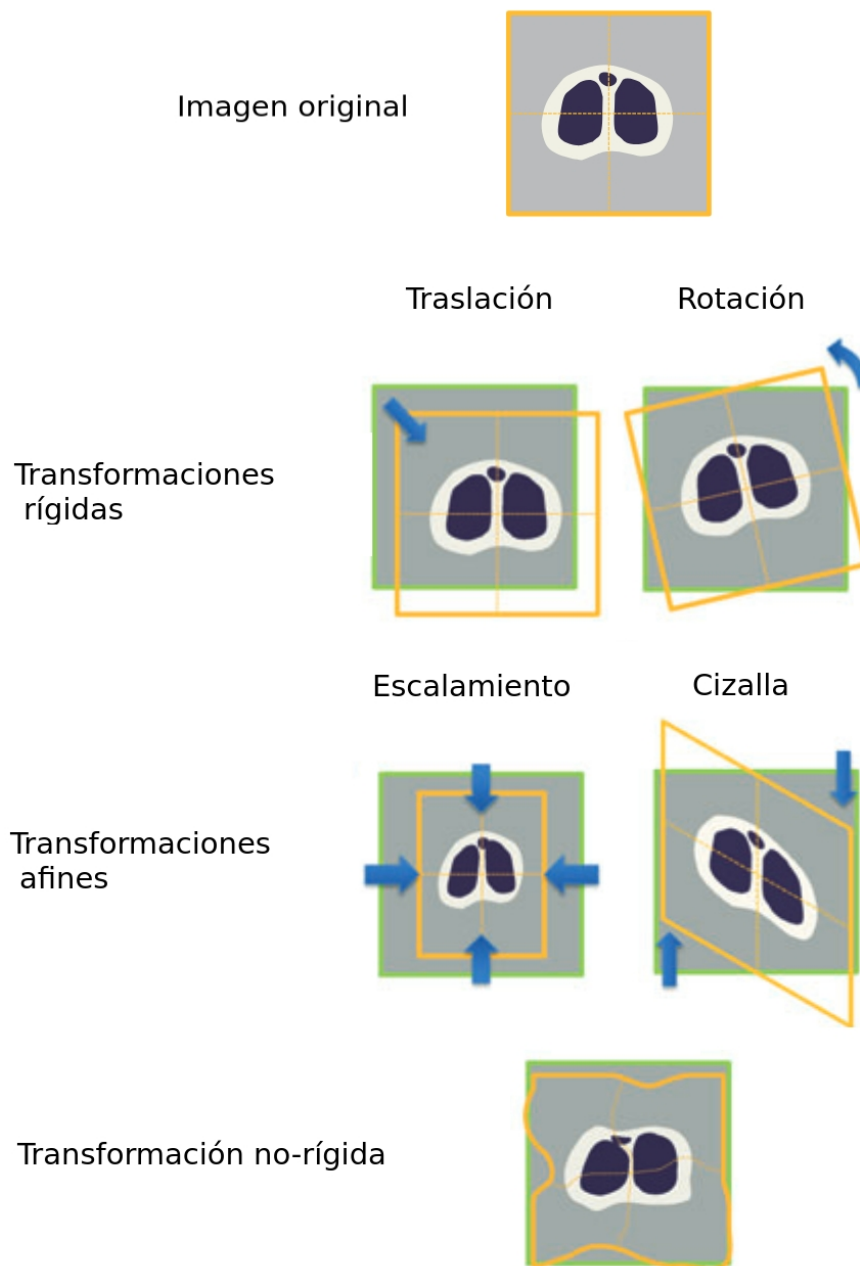


Figura 1.7: Transformaciones aplicadas en registración. Adaptado de [29]

es transformar partes de la imagen a un espacio de representación en donde la región correspondiente a los objetos a buscar esté bien definida. Un avance de esta idea fue la introducción de histogramas de gradientes orientados [33], una representación que es invariante ante transformaciones locales geométricas y fotométricas, lo cual resulta atractivo como representación de objetos en diferentes imágenes y contextos. Además, al estar basado en gradientes de intensidad, incorpora el hecho de que el descriptor fundamental de un objeto es la distribución de sus bordes.

A partir del año 2014 los modelos de redes neuronales convolucionales establecieron el estado del arte en los problemas de detección de imágenes digitales. Este tipo

de modelos explota la correlación espacial entre píxels para generar representaciones eficientes de una imagen y con gran contenido semántico. Los primeros modelos de detección basados en redes convolucionales fueron desarrollados para resolver problemas de detección de objetos en el contexto de imágenes naturales. Generalmente son modelos con una gran cantidad de parámetros y que necesitan una gran cantidad de datos para ser ajustados a un nivel donde la performance de detección sea aceptable [34, 35].

1.3.5. Técnicas de segmentación

La segmentación es el proceso de particionar una imagen en regiones de acuerdo a un criterio particular. Un criterio de segmentación habitual está dado por las regiones definidas por bordes que surgen de una diferencia de contraste o diferencia de texturas en una imagen. La noción de segmentación, además de definir regiones de la imagen también implica la ubicación espacial de las regiones en el marco de referencia de la imagen y puede indicar la existencia de un conjunto de píxels que satisfacen el criterio utilizado para segmentar. Por ello, algunos problemas de detección de objetos en imágenes, pueden ser referidos como problemas de segmentación.

En lo que sigue se dará una clasificación general de técnicas de segmentación y una breve descripción de cada una.

Métodos paramétricos

Los métodos paramétricos de segmentación se basan en el concepto de homogeneidad de áreas, concretamente, una zona de la imagen que es homogénea con respecto a alguna propiedad que permite caracterizarla. En el caso más sencillo de una imagen de escala de grises¹ el parámetro puede ser la intensidad de cada píxel (como en el caso de las modalidades de Rayos-X, CT o resonancia magnética). El criterio de homogeneidad corresponderá en este caso a que el valor del parámetro correspondiente a cada píxel esté dentro de un cierto umbral de tolerancia para el área considerada. Por ello estos métodos también se suelen conocer como segmentación por umbralización o *thresholding*. Pero esta noción de homogeneidad se puede extender a vectores multidimensionales, donde el criterio de homogeneidad es que la cantidad vectorial debe estar dentro de un volumen determinado del espacio de características [36].

La segmentación por umbralización es uno de los tipos de segmentación más elementales y es un método razonable en el caso que una estructura de interés pueda estar bien definida por umbrales. En caso contrario, la segmentación puede resultar en bordes imprecisos y segmentación de áreas de la imagen que se presentan como espacialmente erráticos. Este puede ser el caso por ejemplo en modalidades de alto nivel de textura

¹En general, se puede hablar también de una imagen de un sólo canal.

o ruido como puede ser imágenes de ultrasonido o de Cámara Gamma. El problema fundamental de este tipo de segmentación es cómo ajustar los umbrales del espacio de características de manera de segmentar correctamente las estructuras de interés. En general, esta determinación puede ser interactiva o algorítmica. Para la determinación interactiva, un usuario debe hacerse cargo de la elección de parámetros generalmente monitoreando el resultado parcial de la segmentación hasta alcanzar los límites deseados. Este proceso deja de ser simple rápidamente si se intentan establecer varios umbrales o aumenta el espacio de parámetros. Los métodos algorítmicos elementales por otro lado, intentan explotar patrones en el espacio de parámetros que determinen fronteras de decisión (o umbrales en el caso de una sola dimensión) que definan las regiones de pertenencia a cada clase con las cuales se desee segmentar la imagen original. Un método conocido y elemental para segmentación binaria (clasificación de cada píxel o vóxel de una imagen en dos clases posibles) es el método de Otsu [39]. El criterio de selección de umbrales en el método de Otsu binario consiste en seleccionar el valor de intensidad que maximiza la varianza inter clase para la distribución de intensidades de píxels de la imagen. Es un método adecuado cuando la distribución de intensidades de píxels de la imagen tiene modas bien definidas.

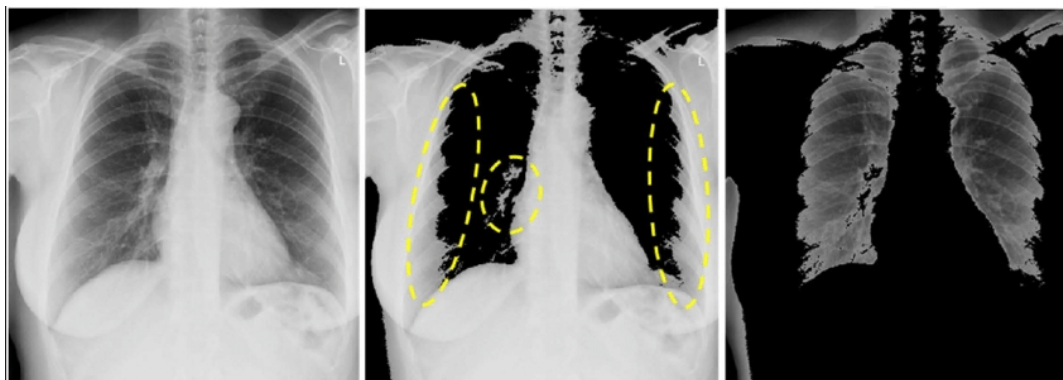


Figura 1.8: Aplicación del método de segmentación de Otsu a una imagen de Rayos X planar de tórax para segmentación de los pulmones. A la izquierda la imagen original, en el centro se muestran sólo los píxels correspondientes a los valores mayores a la umbralización, a la derecha los píxels correspondientes a los valores menores a la umbralización. En la imagen central se remarcan los píxels correspondientes a los pulmones segmentados incorrectamente. Adaptado de [40]

Métodos basados en regiones

Los métodos de segmentación basados en regiones utilizan, al igual que los métodos paramétricos, una noción de homogeneidad aunque aplicada de forma local e incorporando explícitamente la conexidad de entre píxels que forman una región. En general en los métodos basados en regiones, se pueden clasificar tres tipos básicos de operaciones: crecimiento de regiones (*region growing*), unión de regiones (*region merging*) y separación de regiones (*region splitting*). En el crecimiento de regiones, un número de

píxeles iniciales (llamados también semilla) son elegidos en la imagen para construir las regiones a segmentar. Esta elección puede ser interactiva o algorítmica.

La dinámica del crecimiento de regiones consiste en ir agregando píxeles vecinos a cada región parcial si se cumple un cierto criterio de homogeneidad. Un criterio elemental puede ser por ejemplo que la intensidad de los píxeles candidatos estén cercanos a algún valor estadístico de la región ya conformada. El proceso de segmentación basado solamente en crecimiento de regiones finaliza cuando ya no se pueden agregar píxeles a ninguna de las regiones. El resultado final de segmentación es sensible a la elección de regiones iniciales como así también al orden en el cual se crece cada región. Un algoritmo elemental de segmentación que implementa esta idea es el algoritmo de *floodfill* [41].

Por otro lado, la unión de regiones es un método para continuar el crecimiento de regiones una vez concluido el proceso de crecimiento. Para regiones vecinas, esto es, que comparten bordes, nuevamente se puede evaluar algún criterio de homogeneidad basado en los píxeles que la forman o en los píxeles cercanos al borde. Si el criterio se cumple, las dos regiones pasan a formar una única región segmentada. Nuevamente, el resultado de la segmentación como así también la posibilidad de unión de regiones depende del orden elegido para evaluar la homogeneidad.

Por último la separación de regiones es, en algún sentido, el procedimiento inverso a la unión. Consiste en sucesivamente proponer separar la imagen en regiones regulares siempre que se verifique esta vez algún criterio de inhomogeneidad. Este proceso es repetido con las sucesivas regiones más pequeñas hasta que no sea posible separar más regiones. Una implementación de un método de segmentación con separación de regiones es *quadtree* [37]. En resumen, los métodos de segmentación basados en regiones pueden aplicar cualquiera de los tres tipos de procesamientos de regiones mencionados. Incluso una combinación de ellos, siendo habitual utilizar una combinación de separación y unión (*split and merge*) [42].

Finalmente, perteneciente a los métodos de segmentación basados en regiones, cabe mencionar el método *watershed* o de divisorias de aguas. Es un método muy utilizado en procesamiento de imágenes [43] basado en regiones pero en donde el concepto de homogeneidad no es central. En su lugar, las regiones son tomadas inicialmente según los mínimos de intensidad de la imagen. *Watershed* hace una analogía entre la intensidad de píxeles y un mapa topográfico de altitudes, de manera que cada mínimo define una “cuenca” en el sentido hidrográfico que es llenada con un nivel de líquido. La segmentación se logra finalmente encontrando los bordes que sirven como “divisorias de aguas” en la analogía hidrográfica. La hipótesis fundamental es que las “cuencas” corresponden a regiones de la imagen significativas a efectos de la segmentación. Una parte fundamental para adaptar *watershed* al dominio de imágenes a segmentar es pre-procesar adecuadamente la imagen original para determinar las cuencas iniciales ya

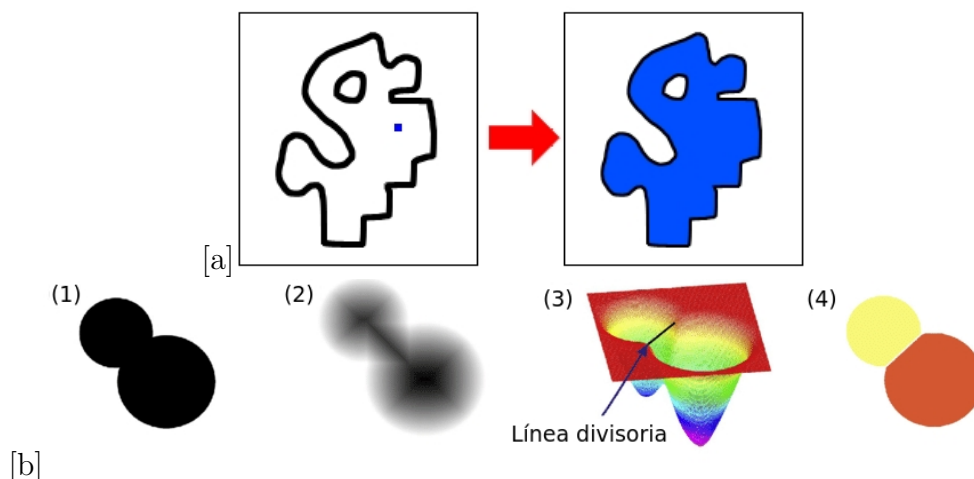


Figura 1.9: Dos ejemplos de algoritmos de segmentación por regiones. a) *Floodfill* con la selección de una semilla en azul y a la derecha en azul la región segmentada b) Proceso de segmentación mediante *watershed*: 1) un borde es definido por el contorno de una región; 2) se aplica la transformada de la distancia en relación al borde; 3) se determinan las líneas divisorias en términos de la transformada de la distancia; 4) las regiones son segmentadas. Adaptado de [38]

que de esto depende esencialmente el resultado final de la segmentación.

Métodos basados en bordes

Otro enfoque de segmentación se basa en poner foco en la representación de los bordes de la imagen segmentada. Cuando los bordes son determinados adecuadamente forman curvas cerradas que determinan las regiones segmentadas. Un ejemplo de estos métodos es la transformada de Hough [44] en donde se considera que el borde tiene una parametrización conocida, por ejemplo rectas de trazos, borde circular, elíptico u otra curva cerrada más compleja. La transformada de Hough es un método para encontrar el mejor emplazamiento de una curva dada en el área de una imagen. El procedimiento general consiste en encontrar la posición dentro de la imagen en la cual se debe establecer un punto de referencia de la curva parametrizada para maximizar la coincidencia entre píxeles determinados de la imagen y puntos de la curva parametrizada. Adicionalmente, el método puede extenderse para encontrar parámetros de la curva como su orientación o su tamaño. Para ello se consideran píxeles particulares para una versión binarizada de la imagen original, posiblemente píxeles candidatos a ser bordes de estructuras obtenidos mediante la aplicación de algún filtro de realce o detección de bordes como el filtro de Canny [45]. Cada píxel sirve como punto de anclaje de la curva paramétrica en diferentes puntos de ésta y/o condiciones de orientación y tamaño. La locación de los puntos de referencia de cada curva ensayada son acumulados sucesivamente de manera de generar un mapa de frecuencias. A partir de este mapa de frecuencias se puede seleccionar el píxel con mayor cantidad de conteos o realizar algún análisis de agrupamiento (*clustering*) para establecer la mejor ubicación y condiciones

de orientación y tamaño para la curva paramétrica. Es un método adecuado cuando se desea segmentar una estructura con una forma predeterminada bien establecida, que es una situación probable en el contexto de imágenes médicas.

Otro método de segmentación con énfasis en la representación de bordes es el algoritmo de *graph cut* [46]. Este algoritmo se basa en considerar los píxels de una imagen como nodos de un grafo donde cada nodo está conectado a sus vecinos dado un criterio de vecindario entre nodos (píxels) cercanos. Las conexiones entre nodos están ponderadas por funciones de costo que dependen de los valores intrínsecos de cada píxel y de píxels vecinos. La intención de la función de costo es modelar cuantitativamente la homogeneidad o cercanía a un borde para un píxel dado su entorno. De esta manera, las conexiones entre nodos más intensas serán aquellas donde la homogeneidad sea grande y menos intensa cuando los píxels estén en las cercanías de un borde. Definido el grafo derivado de la imagen se agregan dos nodos adicionales: un nodo de “objeto” y otro de “fondo” (*foreground* y *background*) que son conectados con gran intensidad a píxels específicos de la imagen que se consideran como parte del objeto a segmentar o como parte del resto de la imagen. Aquellos píxels asociados al objeto tendrán conexiones fuertes con el nodo de objeto y el resto de los píxels tendrá conexiones débiles. Recíprocamente, los píxels asociados al fondo tendrán conexiones fuertes con los píxels asociados al fondo y débiles con los del resto de la imagen. Este proceso de elección de píxels es interactivo *a priori* y sesga el resultado hacia la elección de estos píxels. En el método de *graph-cut*, para obtener la segmentación se realiza una búsqueda en el grafo resultante del corte de conexiones con costo mínimo (con conexiones más débiles) de manera de obtener dos grafos disconexos que contengan respectivamente el nodo de objeto y el nodo de fondo. Este corte induce la segmentación de cada píxel. Por ello el método de *graph-cut* intenta modelar los bordes según los pesos de conexión entre píxels. *Graph-cut* es un método rápido y eficiente en el caso de que se permita el agregado de información en forma interactiva para el proceso de procesamiento de imágenes [46].

Métodos basados en comparación de patrones

En el contexto particular de segmentación de imágenes médicas hay métodos de segmentación particularmente útiles que se basan en comparación y ajuste a patrones. Dado que los órganos y estructuras del cuerpo humano son los mismos para la gran mayoría de los individuos, es razonable considerar un método de segmentación de estructuras que explote este hecho utilizando un patrón pre-establecido y general del cuerpo humano o de algún órgano o estructura particular. En el contexto de imágenes médicas estos patrones se denominan atlas. El proceso de segmentación consiste realizar una registración del atlas a la imagen objetivo para adaptar el atlas a las caracte-

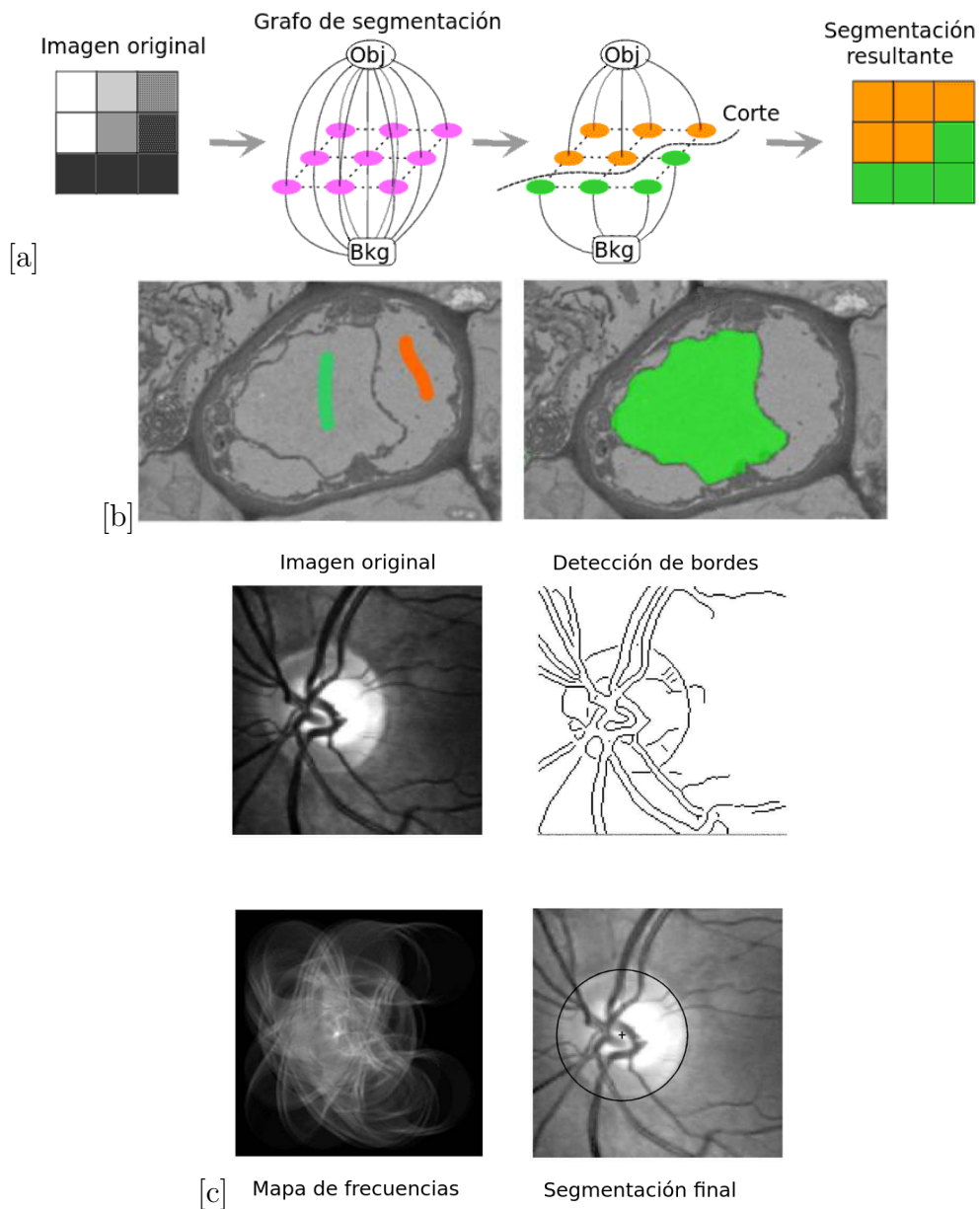


Figura 1.10: Ejemplos de segmentación basada en bordes. a) Esquema del proceso de *graph-cut*, adaptado de [47] b) Ejemplo de segmentación de *graph-cut* en una imagen de microscopía, mostrando la inicialización manual a la izquierda y la segmentación resultante a la derecha. c) Ejemplo de elección de parámetros mediante transformada de Hough circular para segmentación del disco óptico. Adaptado de [36].

terísticas morfológicas precisas de la imagen. La segmentación por atlas sólo es posible cuando se tienen disponibles atlas confiables para las estructuras a segmentar. Incluso se recomienda el uso de multi-atlas siempre que sea posible para capturar la gran variedad de variaciones anatómicas y obtener mejores resultados [50]. En ocasiones, la falta de disponibilidad de un atlas puede requerir construirlo, lo cual es un proceso costoso. La segmentación basada en atlas es recomendada cuando no hay una relación bien definida entre regiones de interés e intensidades de píxeles, ya sea por la ausencia de bordes bien definidos, ruido excesivo o cuando estructuras vecinas tienen textura similar [48].

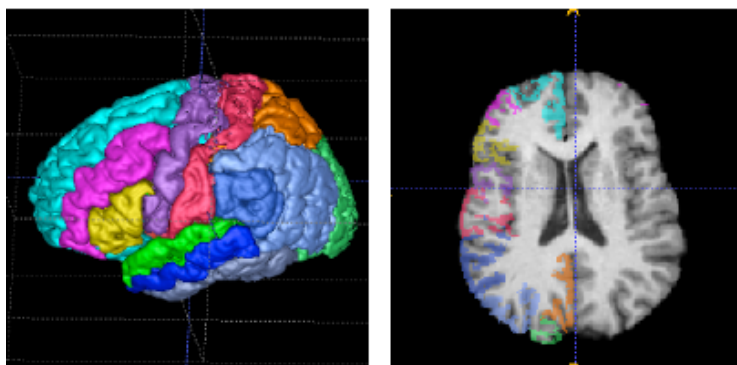


Figura 1.11: Aplicación de segmentación por atlas para estudio de resonancia magnética cerebral. Luego de efectuada la registración con un atlas completo de cerebro (izquierda), regiones específicas de la corteza cerebral son segmentadas en la imagen (derecha). Adaptado de [49]

Métodos basados en optimización de contornos

El principio fundamental de los métodos basados en optimización de contornos es definir curvas que puedan ser deformadas para adaptarse a los contornos de la imagen. Se busca que la definición de curva deformable sea robusta al ruido y a pequeñas variaciones espaciales de los bordes. Para ello, los contornos deben tener en cuenta las propiedades de la imagen como así también propiedades como la flexibilidad que influyen en la regularización de la curva. Es por ello que en el contexto de imágenes médicas estos métodos suelen ser una buena opción para segmentar estructuras en modalidades con baja relación de señal a ruido como ultrasonografía o gammagrafía. Otra característica importante de estos métodos es que deben ser inicializados con conocimiento *a priori*. A continuación se describen brevemente los tres tipos generales de modelos basados en optimización de contornos: *active contours*, *level-sets* y *active shapes*. Si bien se describirán los métodos en su formulación bidimensional, todos ellos pueden ser extendidos a tres dimensiones [36].

En primer lugar, los contornos activos (o también llamados *snakes*) son métodos donde se describe el contorno de una estructura de forma paramétrica [53]. El contorno puede ser una curva cerrada o abierta definida por un conjunto de píxeles en la imagen. El

método se basa en asociar energía a las configuraciones de la curva, análogo a asociar la curva a una cuerda que puede ser estirada, comprimida y doblada. Además se considera que sobre la curva actúan fuerzas externas relacionadas con las intensidades de píxeles de la imagen, de forma que la fuerza externa aplicada tiende a ser pequeña en bordes o zonas de alto gradiente de intensidad. Adicionalmente se agregan fuerzas aplicadas extra en direcciones determinadas (por ejemplo para expandir la curva hacia el exterior) y fuerzas de viscosidad. La algorítmica del método consiste en hacer evolucionar la configuración de la curva en el tiempo hasta que se alcanza un equilibrio de fuerzas. Esta evolución involucra la resolución numérica de ecuaciones diferenciales parciales mediante el método de diferencias finitas [54].

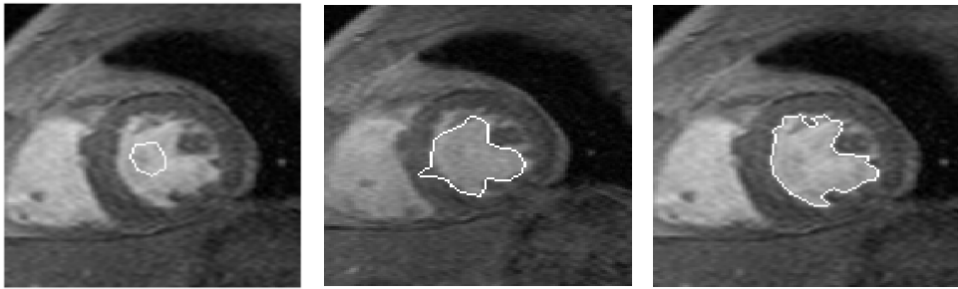


Figura 1.12: Evolución de un contorno inicial con el algoritmo de *snakes* para segmentación de la cavidad cardíaca en estudio de resonancia magnética. Adaptado de [55]

Uno de los principales inconvenientes de este método es la elección de los parámetros involucrados en las ecuaciones dinámicas. Estos parámetros describen la rigidez, estiramiento e inercia de la curva y deben ser ajustados cuidadosamente para cada conjunto de imágenes a procesar.

En segundo lugar, otro método de segmentación por optimización de contornos es el de *level-sets*. Este método hace uso del concepto de curvas de nivel de una función escalar multivaluada como representación de los contornos de las estructuras a segmentar [51]. Dada una función escalar $\Phi(x, y, t)$, con x e y representando las coordenadas en el marco de referencia de la imagen y t una variable extra, un contorno definido a partir de esta función serán los puntos (x, y) tal que $\Phi(x, y, t) = a$, siendo a una constante dada. Nótese que la inclusión de t funciona como parámetro libre de forma que la evolución del contorno en función de t se aproxime al contorno de segmentación deseado. Para ello el problema queda planteado en términos de la derivada temporal (asociando t como el tiempo) de $\Phi(x, y, t)$:

$$\frac{\partial \Phi(\mathbf{X}(s, t), t)}{\partial t} + (\Phi(\mathbf{X}(s, t), t))^T \frac{\partial \mathbf{X}(s, t)}{\partial t} = 0 \quad (1.1)$$

donde $\mathbf{X}(s, t)$ representan los puntos (x, y) del contorno en forma paramétrica. En *level-sets* la elección habitual para $\Phi(x, y, 0)$ es la función distancia a una curva inicial $\mathbf{X}(s, t)$ y provista esta inicialización se debe modelar la evolución de esta curva, comúnmente

en términos de los gradientes de intensidad de la imagen y resolver la ecuación diferencial 1.1 hasta alcanzar la convergencia. Una gran ventaja de *level-sets* es que naturalmente permite la segmentación de estructuras disconexas en comparación con los contornos activos en donde cambiar la topología de la solución puede ser complicado y requiere una formulación *ad-hoc*. No obstante, al igual que los contornos activos, parámetros de la dinámica del modelo deben ser elegidos adecuadamente para que el desempeño de sea satisfactorio en el conjunto de imágenes a procesar.

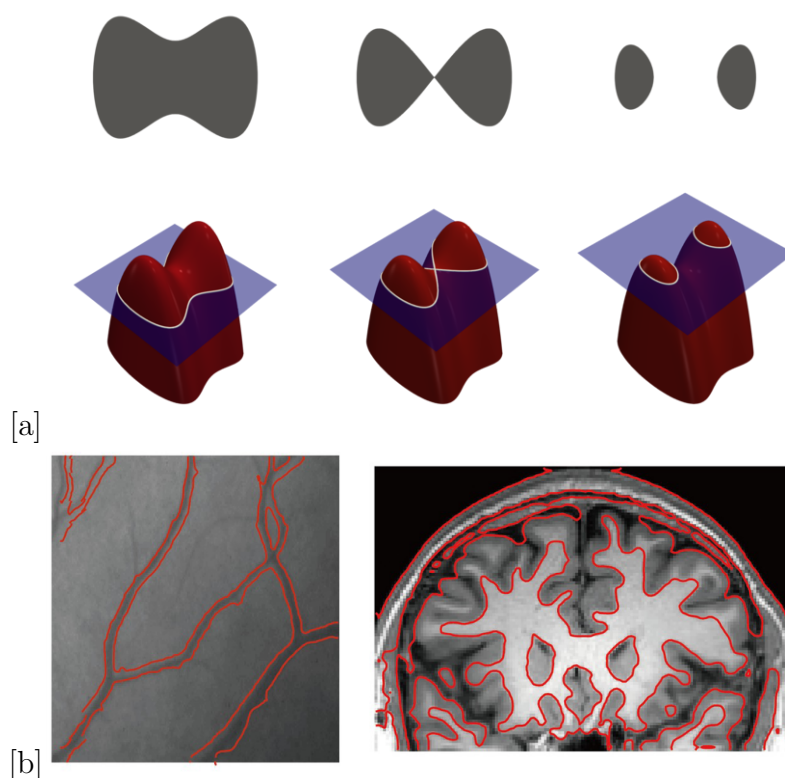


Figura 1.13: a) Esquema conceptual de level-sets. Nótese la adaptabilidad al cambio de topología de los contornos. b) Aplicación de segmentación por *level-sets* para vascularización en fondo de ojo (izquierda) y para resonancia magnética cerebral. Adaptado de [52]

Por último el método de *active shapes* se distingue de los anteriores por el hecho de que permite incorporar conocimiento *a priori* de las estructuras a segmentar de forma estadística [56], lo cual es útil en el contexto de imágenes médicas ya que los órganos y estructuras anatómicas poseen cierta regularidad geométrica y varían de forma moderada entre individuos [60]. En particular, es un método popular para detección y posicionamiento de rostros en imágenes [57]. El método se basa en definir un número de puntos de referencia característicos de la estructura que se desea segmentar en un conjunto extenso de imágenes que se denominan imágenes de entrenamiento. Típicamente estos puntos de referencia son anotados manualmente por un experto en el contexto de imágenes médicas. Este conjunto de puntos será utilizado para definir estadísticamente un patrón para la estructura a segmentar y a menudo se identifican con los puntos

que definen el contorno de la estructura. La idea distintiva de *active shapes* es acotar el espacio de soluciones a combinaciones de los modos de variación, lo que cual hace explícita la introducción de un modelo *a priori* de la estructura a segmentar.

Métodos basados en *clustering*

Los métodos basados en *clustering* consisten esencialmente en clasificar píxeles individuales en un número predeterminado de clases que son asignadas por patrones de agrupamiento de datos en algún espacio de características. El criterio de agrupamiento generalmente es alguna medida de distancia en el espacio de características. Una implementación elemental de estos métodos es mediante el algoritmo de *K-means* [58] en donde cada píxel puede ser asignado solamente a una clase en términos de la cercanía a los centroides de cada clase que son calculados de forma iterativa hasta converger. Los centroides son desplazados en términos del centro de masa calculado por los puntos representates de la clase hasta ese momento en el espacio de características. *K-means* generalmente tiende a asignar el centroide de cada clase a las modas en el espacio de características siempre que el número de clases coincida con la cantidad de modas en la distribución del espacio de características. Sin embargo esta información generalmente no está disponible *a priori* de modo que es un hiperparámetro² del modelo a encontrar en términos de la performance e interpretabilidad del modelo de segmentación. Más aún, este método es sensible al paso de inicialización (ubicación inicial de los centroides de cada clase) y puede impactar notoriamente en la segmentación final [61]. Una generalización de *K-means* que generaliza el *clustering* incorporando la covarianza de los datos son los modelos de mezclas. En estos modelos se modela la distribución de los datos como mezclas de distribuciones de probabilidad más simples que en para el caso de segmentación se asocian con las clases a clasificar. Un ejemplo fundamental pero muy útil es el modelo de mezclas Gaussianas que es adecuado para modelar distribuciones multimodales [3].

Existen variaciones de los métodos de *clustering* que permiten asignar un píxel a varias categorías como proporción a la probabilidad de pertenencia a cada una, lo cual es un enfoque atractivo para describir interfases de bordes de diferentes estructuras que no pueden resolverse completamente debido a la escala de resolución, este fenómeno se conoce como efecto de volumen parcial [63]. Una técnica que implementa esta idea es *Fuzzy C-means* [62].

²Se define hiperparámetro como todo aquel parámetro que controla el ajuste de un modelo y no es estimado directamente de los datos sino seleccionado de un proceso de selección de modelos.

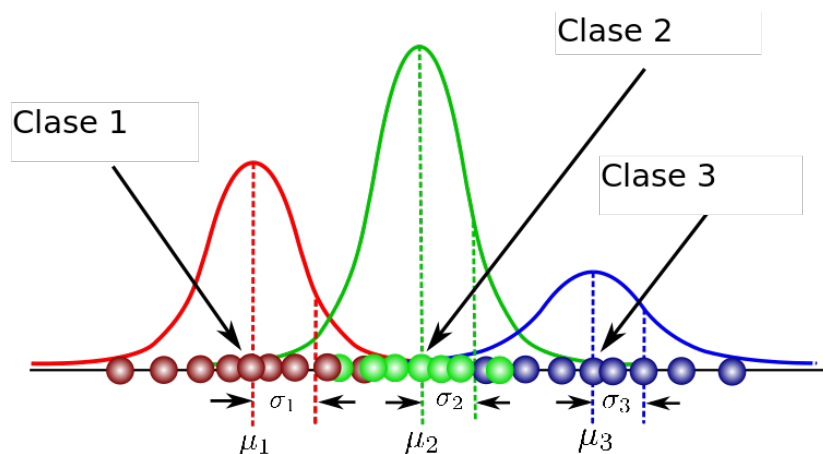


Figura 1.14: Esquema de *clustering* con modelo de mezclas gaussianas para una dimensión de intensidad y tres clases.

Métodos basados en redes neuronales

Las redes neuronales artificiales son tanto un modelo de cómputo como también una familia de funciones. Reciben su nombre por su concepción como modelo simplificado del funcionamiento de neuronas biológicas en términos de estímulos y respuestas [64]. En particular, por su naturaleza no lineal, se ha demostrado que combinando adecuadamente elementos de esta familia de funciones se puede aproximar eficientemente cualquier función continua multivariada en un dominio acotado [65]. Eso lo hace una elección atractiva para modelar modelos de probabilidad generativos o discriminativos de una gran cantidad de variables o como extractores de características a partir de un gran número de características iniciales.

Los métodos de segmentación basados en redes neuronales intentan ajustar un modelo probabilístico para la pertenencia a una clase dada píxel a píxel, donde la clase corresponde a las estructuras a segmentar. Estos modelos son ajustados con imágenes de ejemplo por lo cual es un método fuertemente basado en datos. El proceso de ajuste en el contexto de redes neuronales se denomina entrenamiento y consiste en la minimización de una función de costo en función de los parámetros de la red neuronal utilizando técnicas de optimización basadas en descenso por gradiente. La función de costo es en general una función relacionada con el desempeño para la tarea de segmentación y su valor es estimado a partir de los datos de entrenamiento. En particular para el análisis de imágenes, las redes neuronales convolucionales es en general la arquitectura más utilizada para generar buenas representaciones de imágenes [66].

Una ventaja frente a modelos de segmentación mencionados anteriormente es que las redes neuronales convolucionales pueden integrar información de un contexto amplio de la imagen para resolver la segmentación y no precisan *a priori* información y reglas *ad-hoc* como pueden ser los bordes de la imagen o reglas paramétricas. De hecho estas características son extraídas de la imagen una vez que la red neuronal fue ajustada

adecuadamente [67].

En el año 2012 el modelo AlexNet basado en redes neuronales convolucionales se posiciona como el nuevo estado del arte para clasificación de imágenes [67] y muestra el potencial de este tipo de arquitecturas para el procesamiento de imágenes con redes neuronales. Poco después esta arquitectura es utilizada para segmentación de imágenes biomédicas en dos y tres dimensiones [69–71]. En 2015 se presenta U-Net una nueva arquitectura específica para segmentación de imágenes 2D basada en redes neuronales convolucionales [72] que mejora la calidad de los bordes de segmentaciones por medio del sobremuestreo y el agregado de información de etapas iniciales del procesamiento (donde la localización y resolución espacial es más precisa) en etapas posteriores, una idea que era explorada en ese momento pero no había sido explotada completamente [68]. Notablemente, el primer trabajo de U-Net fue desarrollado en el contexto de imágenes biomédicas. Posteriormente U-Net fue extendido a segmentación de imágenes volumétricas procesando los píxels de cortes 2D sucesivos [73, 74].

Debido a que los modelos de segmentación de redes convolucionales tienen del orden de cientos de miles o millones de parámetros ajustables, deben ser entrenados con una gran cantidad de datos específicos para el dominio particular del problema de segmentación. Por ello instituciones e investigadores han hecho esfuerzos en crear bases de datos de imágenes específicas en modalidades de imágenes y de sectores anatómicos para proveer conjuntos de datos de entrenamiento y de prueba para modelos de redes convolucionales [75]. Estas bases de datos a menudo cuentan también con la respuesta correcta de segmentación para todas o algunas de las imágenes, este conjunto de datos se denomina *ground truth* o *gold standard*. En el contexto de imágenes médicas el conjunto de datos de *ground truth* es generado usualmente por la delineación manual en imágenes de las estructuras de interés para la segmentación por parte de especialistas. Este es un proceso lento y costoso pero que dota de mucho valor a la base de datos y permite el entrenamiento supervisado de la red neuronal.

Los modelos de segmentación de imágenes basados en redes neuronales son a la fecha los métodos que logran el mejor desempeño en tareas complejas de segmentación [19], en particular en dominios como el de imágenes ópticas naturales, sin embargo como se mencionó anteriormente la gran desventaja de este tipo de métodos está en la gran cantidad de datos de dominios particulares que son necesarios para entrenar una arquitectura a un nivel de desempeño satisfactorio, en particular en el contexto de imágenes médicas la adquisición de imágenes y su disponibilización para la investigación puede ser un proceso costoso y lento como así también la delineación manual de los respectivos *ground truth* por parte de especialistas.

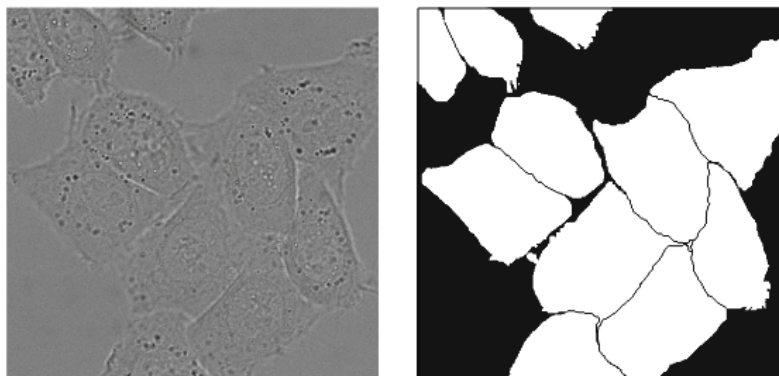


Figura 1.15: Resultado de segmentación (derecha) de imagen de microscopía celular (izquierda) para la arquitectura de red neuronal U-Net. Nótese el resultado de segmentación a pesar del bajo contraste y dificultad de determinar bordes en la imagen original. Adaptado de [72]

Métodos basados en modelos probabilísticos

Los métodos probabilísticos de segmentación serán el eje central de esta tesis. Los procesos de adquisición de la señal que conforma a una imagen poseen una componente estocástica en el sentido de que la magnitud a medir es ruidosa por ser el resultado mesoscópico de muchas interacciones entre la señal a adquirir y los tejidos (transmitancia de rayos X en el caso de CT, reflexión de ondas acústicas en el caso de ultrasonido, relajación de la magnetización en el caso de resonancia magnética), sumado también a la inhomogeneidad espacial de la señal de adquisición y el procesamiento de la señal en el instrumental de adquisición. Por ello, la idea central del enfoque probabilístico es considerar a cada píxel de una imagen como una variable aleatoria que depende de las propiedades de los tejidos a adquirir pero que también posee una varianza intrínseca producto de los procesos aleatorios de adquisición, estableciendo de esta manera un modelo de ruido para cada clase o tejido. Con esta hipótesis, el problema de segmentación consiste en inferir los parámetros de clasificación subyacente de tejidos para cada vóxel dada la imagen y los parámetros de los modelos de ruido. Los parámetros de clasificación serán variables aleatorias discretas cuyo valor es un mapeo entre un tejido determinado y un índice. Sin embargo, esta modelización por sí sola no permite segmentar estructuras específicas dado que todas las características modeladas son locales. No obstante, en virtud del teorema de Bayes es posible incorporar información *a priori* a un modelo de probabilidad y de esta manera modelar estructuras específicas. El proceso de inferencia bayesiana consiste en estimar los parámetros del modelo dada una imagen, donde la mejor segmentación posible será aquella que maximice la probabilidad *a posteriori* de toda la imagen. Sin embargo, dado el tamaño del espacio muestral para todos los píxels de una imagen, inclusive una imagen relativamente pequeña, el cómputo exacto del máximo *a posteriori* es intratable. Es por ello que en los modelos probabilísticos se debe contar con alguna aproximación para la solución [1].

Una forma elemental de este tipo de modelos pero que no incluye información *a priori* de estructuras es considerar interacciones de la clasificación a primeros píxels vecinos. Si bien los detalles de estos modelos se describirán en el siguiente capítulo, se puede establecer una analogía con el modelo de Ising [77] o en su forma más general con el modelo de Potts [5]. En el modelo de Ising para estados binarios se intenta modelar un sistema ferromagnético conformado por espines que pueden tomar dos estados posibles. Los espines se encuentran extendidos en el espacio en red regular y sometidos a una temperatura y campo magnético externo. La energía de este sistema está compuesta esencialmente por las interacciones entre espines vecinos y la interacción con el campo magnético externo. Bajo estas condiciones la probabilidad de una configuración de espines está dada por la distribución de Boltzmann [79], de manera que las configuraciones más probables son las de menor energía. En el caso más general del modelo de Potts el espín de cada sitio puede tomar más de dos estados posibles. En el caso de segmentación de imágenes la analogía entre el modelo de Ising o Potts y un modelo probabilístico de segmentación es considerar cada sitio de la red como cada píxel, los estados como las diferentes clases de segmentación, el campo magnético como análogo la intensidad de píxels³ y las interacciones como una medida de correlación entre los valores de píxels vecinos. Por último la temperatura corresponde a un parámetro del modelo que controla la relación entre la pertenencia a una clase por el valor de píxel y por la correlación con píxels vecinos. En el caso de segmentación de imágenes, modelar las distribuciones de probabilidad de pertenencia a un píxel dado su valor de intensidad y el de un entorno es equivalente a modelar la energía de interacción con los vecinos y con el campo magnético. En la formulación bayesiana es equivalente a modelar la verosimilitud y la probabilidad *a priori*.

1.4. Introducción a la problemática de segmentación de imágenes cardiovasculares

1.4.1. Formulación del problema y motivación

Las enfermedades cardiovasculares corresponden a casi la mitad de las enfermedades crónicas a nivel mundial y la principal causa de muerte, con aproximadamente 17,3 millones de muertes por año, un número que se proyecta que crecerá 23,6 millones de muertes por año para 2030 [80]. Las imágenes cardiovasculares son una herramienta valiosa para el diagnóstico de pacientes ya que de forma mínimamente invasiva se puede obtener información precisa y cuantitativa para elaborar diagnósticos y establecer medidas terapéuticas efectivas [81]. Modalidades de imágenes como el ultrasonido, reso-

³En este caso el campo magnético sería heterogéneo en diferentes puntos de la red

nancia magnética nuclear y modalidades que hacen uso de radionúclidos como SPECT o PET son utilizados para la evaluación de la función cardíaca [82]. En particular, la resonancia magnética nuclear es recomendada para evaluar una gran diversidad de patologías cardiovasculares como por ejemplo, la evaluación y tamaño de las cavidades del corazón, arterias y venas pulmonares, determinación del tejido comprometido luego de eventos de infarto, patologías del tejido cardíaco (cardiomiopatías), isquemias (flujo de sangre deficiente en el tejido cardíaco) entre otros [83]. Una de las ventajas de la técnica de resonancia magnética nuclear en estudios cardíacos es su versatilidad por la gran diversidad de protocolos de adquisición que ofrece: imágenes anatómicas de cine o gatilladas, que permiten evaluar el ciclo cardíaco en su totalidad y volúmenes de las cavidades y músculos cardíacos, técnicas espectroscópicas para medir la presencia de componentes sub-celulares que mantienen la integridad del tejido cardíaco, imágenes pesadas por decaimiento T2 para evaluar eventos de infartos agudos [84] hasta estudios de *tagging* que permiten evaluar la deformación y el esfuerzo del músculo cardíaco [85].

Entre los indicadores más importantes para la función cardíaca que se pueden obtener mediante imágenes se encuentran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la masa muscular del ventrículo izquierdo [86]. Estos indicadores son obtenidos directamente mediante la volumetría de la cavidad del ventrículo izquierdo y del músculo del miocardio que define a la cavidad. La fracción de eyección (notado como EF de sus siglas en inglés) se define como el porcentaje de la diferencia de volúmenes entre diástole y sístole respecto del volumen de diástole:

$$EF = 100 \times \frac{V_{diástole} - V_{sístole}}{V_{diástole}} \quad (1.2)$$

Realizar esta volumetría se corresponde con un problema de segmentación de imágenes en tres dimensiones. Incluso la resolución de este problema para todo el ciclo cardíaco permite la estimación de otros indicadores dinámicos de la función cardíaca como el esfuerzo miocárdico [87]. Por ello se eligió concebir en marco de aplicación de esta tesis al problema de segmentación del músculo cardíaco en imágenes de resonancia magnética.

1.4.2. Descripción de la anatomía del corazón

El corazón es el órgano del cuerpo humano que bombea la sangre desde venas y a través de arterias hacia los tejidos del cuerpo para distribuir oxígeno y nutrientes y remover desechos del metabolismo. Está ubicado en el mediastino que es compartimento central de la cavidad torácica entre los pulmones izquierdo y derecho. En estado de reposo, el corazón de un individuo adulto es capaz de bombear unos 5,25 litros de sangre por minuto.

El corazón mide aproximadamente 12cm en su eje más largo, 9cm en su extremo

más ancho y 6cm de profundidad con un peso típico entre los 250 a 300 gramos. Comúnmente se denomina eje corto a las direcciones perpendiculares al eje más largo del corazón. Como todos los órganos del cuerpo humano, la estructura del corazón está íntimamente ligada a la función que desempeña. El corazón contiene cuatro cavidades, dos superiores que conforman la denominada zona basal del corazón llamadas aurículas (izquierda y derecha relativos al plano anatómico) y dos inferiores llamadas ventrículos que forman la región medial y apical del corazón. Las aurículas reciben sangre del sistema cardiovascular desde venas y los ventrículos la eyectan del corazón mediante las arterias. Los pares aurícula y ventrículo de cada lado están conectados entre sí y separados a nivel de los ventrículos mediante el septum interventricular. Esta separación establece dos circuitos vasculares que atraviesan el corazón: los circuitos de sangre oxigenada y desoxigenada. La sangre desoxigenada es colectada en las venas cavas inferior y superior y colectada en la aurícula derecha, luego desde el ventrículo derecho es bombeada hacia los pulmones desde las arterias pulmonares. Una vez oxigenada en los pulmones, la sangre es colectada desde las venas pulmonares en la aurícula izquierda, donde es bombeada posteriormente por la contracción del ventrículo izquierdo hacia el resto del cuerpo a través de la arteria aorta. La conexión entre la aurícula y ventrículo derechos está mediada por la válvula tricúspide y entre la aurícula y ventrículo izquierdo por la válvula mitral. Estas válvulas permiten el paso de sangre a los ventrículos en la fase de relajación ventricular e impiden el reflujo de la sangre a las aurículas en la contracción ventricular, forzando la circulación de la sangre en un sentido único. De la misma manera las dos válvulas semilunares aórtica y pulmonar evitan el reflujo de sangre desde la aorta y la arteria pulmonar respectivamente [88].

Las paredes del corazón están compuestas por tres capas: el epicardio que es la capa externa, el miocardio la capa media y el endocardio la capa interna. El epicardio es una capa delgada y transparente compuesta de tejido fibroelástico y adiposo, contiene las principales arterias y venas coronarias que son las vías de irrigación del corazón. Además dota a la superficie exterior del corazón de una textura resbaladiza para minimizar el roce con estructuras circundantes. La capa del medio, el miocardio hace al 95 % de la pared del corazón y es responsable de la acción de bombeo del corazón. Se compone de fibras de músculo cardíaco estriado empaquetadas en vainas de tejido. Estas fibras se organizan en haces que envuelven diagonalmente al corazón y son responsables de las fuertes contracciones que permiten el bombeo del corazón. Por último, la capa más interna, el endocardio, es una delgada capa de tejido conectivo que minimiza la fricción del flujo de sangre con las cavidades del corazón. En particular, el ventrículo izquierdo es la cavidad con paredes más gruesas del corazón ya que es la cavidad responsable del bombeo a todo el cuerpo y en su extremo caudal forma el ápice del corazón [88].

Como fue mencionado anteriormente, el miocardio se concentra principalmente al-

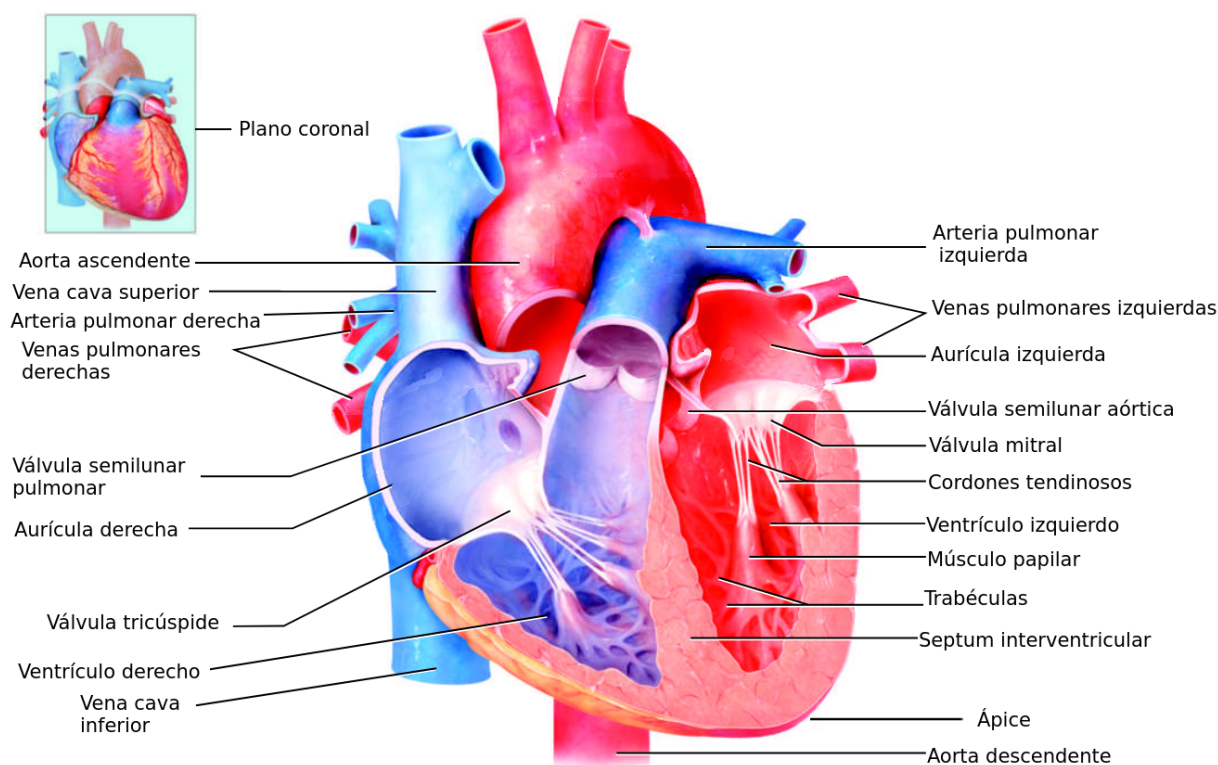


Figura 1.16: Descripción anatómica del corazón, sus cavidades y vasos sanguíneos principales (corte en plano coronal). Adaptado de [88]

rededor de las cavidades ventriculares que son las que se contraen para realizar la acción de bombeo. El patrón rítmico de bombeo es coordinado y accionado por potenciales de acción eléctricos pulsados que se propagan a través de un conjunto especializado de fibras musculares cardíacas que forman el sistema de conducción cardíaco. El estímulo del potencial de acción excita las fibras musculares del miocardio de manera que se contraen y esta acción de forma colectiva produce la contracción general de los ventrículos [88].

La pared interior de ambos ventrículos presentan una serie de protuberancias y crestas formadas por haces elevados de fibras musculares cardíacas llamadas trabéculas. Parte de las trabéculas contienen parte de la extensión del sistema de conducción del corazón al miocardio. En particular, en ambos ventrículos existen un conjunto de protuberancias en las trabéculas que se conectan mediante cordones tendinosos a las respectivas válvulas que conectan con las aurículas (mitral y tricúspide), estas protuberancias reciben el nombre de músculos papilares y son los responsables de mantener cerradas las válvulas mitral y tricúspide al contraerse los ventrículos. El ventrículo izquierdo posee dos músculos papilares y el derecho, tres. La acción de los músculos papilares es la contracción que tensa los cordones tendinosos y mantiene cerradas las válvulas en el momento que aumenta la presión en los ventrículos por efecto de la contracción ventricular [88].

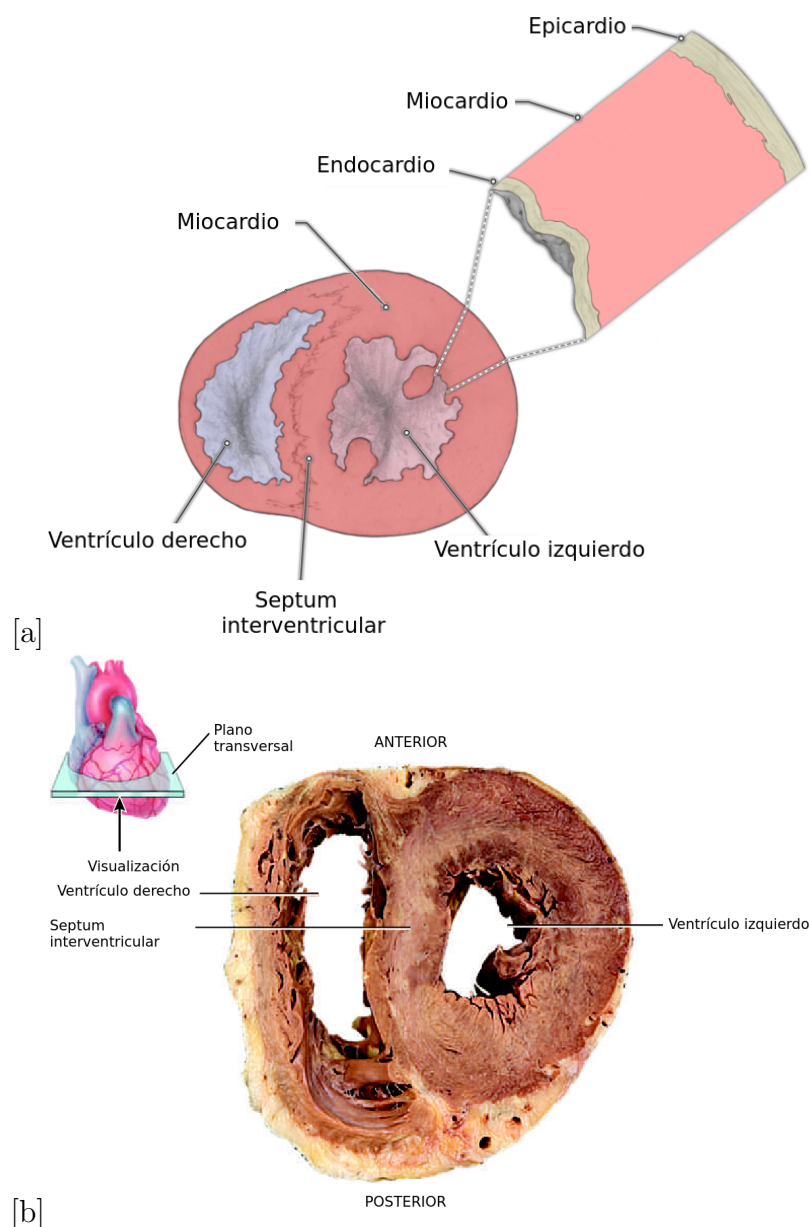


Figura 1.17: a) Visión esquemática en corte transversal de las cavidades del corazón, endocardio, miocardio y epicardio. b) Disección en corte transversal. Adaptado de [88]

El corazón late a un ritmo de aproximadamente 60 a 100 latidos por minuto, pudiendo llegar a 150 en casos de actividad física y entre 40 o 50 en estadios de sueño. En cualquiera de los casos el ciclo cardíaco tiene dos etapas bien definidas: la sístole y diástole. La etapa de sístole comprende todo el proceso de contracción tanto auricular como ventricular y la diástole comprende todo el transcurso de la relajación de las cavidades y su llenado para comenzar un nuevo ciclo de bombeo. La etapa de sístole puede dividirse en una primera etapa de sístole auricular que dura aproximadamente 0,1 segundos y una etapa de sístole ventricular que dura 0,3 segundos. Posteriormente el período de diástole dura aproximadamente 0,4 segundos [88].

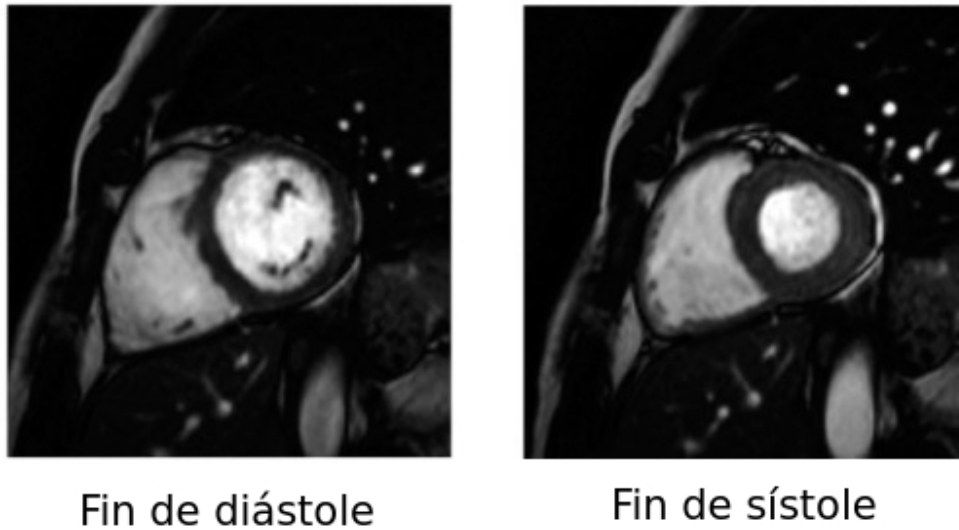


Figura 1.18: Visualización típica de un corte medial en el eje corto para un estudio de resonancia magnética cardíaca de cine en las fases de fin de diástole y fin de sístole). Adaptado de [89]

1.4.3. Elección del método de segmentación

La creciente disponibilidad e interés de investigación en herramientas de análisis automático de imágenes, soporte a toma de decisiones y diagnóstico en el contexto de imágenes cardíacas es creciente desde 2015 y en particular es mayoritaria para la temática de segmentación [90]. Si bien los métodos de segmentación basados en redes neuronales y aprendizaje profundo dominan el estado del arte en muchas aplicaciones de segmentación de imágenes y en particular de segmentación cardíaca, aún existen desafíos para el despliegue de estos métodos en la práctica clínica generalizada [91], en gran parte debido a limitaciones en la disponibilidad de buenas bases de datos, a problemas de generalización de predicciones para imágenes de escáneres distintos de los utilizados para el conjunto de imágenes de entrenamiento [92] y a la dificultad de interpretabilidad y falta de transparencia de los modelos de segmentación basados en redes neuronales [93, 94]. Este último es uno de los puntos más criticados a los modelos basados en redes neuronales profundas para aplicaciones críticas [95]. Es por ello que para el desarrollo de esta tesis se considera interesante la exploración de métodos de segmentación basados en modelos probabilísticos que se considera que pueden satisfacer o proveer una buena aproximación a requerimientos deseables para un sistema de segmentación de imágenes médicas, en particular de imágenes cardíacas, a saber:

- específico para estructuras: incorporar la información de estructuras específicas, como puede ser la geometría del corazón, mediante la idea de información *a priori* que puede ser incorporada en un modelo probabilístico.
- limitada dependencia en grandes volúmenes de datos: si bien existen bases de datos de imágenes cardíacas [91], la cantidad de instancias que contienen es li-

mitada comparada con los volúmenes de datos utilizados para redes neuronales, debido al costo y la dificultad de ejecutar un protocolo sistemático de colección de estudios para investigación. Por ello es interesante considerar métodos que puedan ser exitosos en condiciones de datos limitados. En modelos probabilísticos se intenta modelar aspectos fundamentales y sencillos de la distribución de probabilidad de una imagen y de esa manera evitar el uso de modelos complejos que requieren una gran cantidad de datos para ser ajustados correctamente.

- pocos hiperparámetros ajustables: algunos de los modelos más simples pero eficientes de segmentación (como *snakes* [53]) son exitosos una vez que los hiperparámetros del modelo han sido cuidadosamente ajustados [96] para un contexto de imágenes particular. En el contexto de imágenes médicas la inhomogeneidad de condiciones para diferentes estudios a causa de diferente equipamiento utilizado u condiciones externas suele ser habitual. Por ello es deseable explorar métodos cuyo ajuste de hiperparámetros sea minoritario y robusto en un gran espectro de variabilidad para una misma modalidad de imágenes. Por construcción, un modelo probabilístico simple puede depender de pocos hiperparámetros.
- robustez a condiciones iniciales: como se mencionó 1.3.5, muchos métodos de segmentación dependen de una inicialización que puede ser en mayor o menor medida automatizada. La sensibilidad de un método a condiciones iniciales es un aspecto importante de un sistema de segmentación y se busca que sea lo más robusto posible a variaciones moderadas de las inicializaciones. La idea motivadora es que si un modelo probabilístico se enfoca en capturar la distribución de probabilidad para un conjunto de imágenes, diferentes inicializaciones capturen la misma estadística subyacente.
- mínima interacción: en pos de la automatización completa del proceso de segmentación, una característica deseable es alcanzar la mínima interacción por parte de un usuario. Además de la ventaja de la automatización en sí misma, la mínima automatización conjugada con una buena robustez del método de segmentación contribuye a un método objetivo que evita la variabilidad inter e intra sujeto, un aspecto recurrente en la segmentación de imágenes por parte de especialistas. La mínima interacción no es una característica exclusiva de los modelos de segmentación probabilísticos pero sí buscada al momento de concebir el sistema.
- costo computacional moderado: motivado por la aplicación al ámbito clínico donde un amplio espectro de prestaciones de sistemas de computación pueden ser encontrados, es deseable desarrollar métodos de segmentación con moderadas demandas de cómputo. Si bien la potencia de hardware estándar crece con los años,

siempre es atractivo contar con un método de procesamiento de bajo cómputo y rápido de ejecutar. Los modelos probabilísticos son económicos en este sentido.

Motivada la elección de modelos probabilísticos como método de segmentación, en el siguiente capítulo se introducirá su marco de desarrollo que tiene como principio fundamental la inferencia bayesiana y la inclusión de la idea de prior de forma para permitir al método de inferencia bayesiana ser específico para determinadas estructuras. En el tercer capítulo se mostrarán y discutirán los resultados para el desempeño del método de segmentación con priors de forma propuesto para una base de datos de estudios cardíacos de resonancia magnética. En el cuarto capítulo se presentará una aplicación de la segmentación al problema de la estimación de esfuerzo miocárdico y el capítulo quinto compendia las conclusiones principales de la tesis.

Bibliografía

- [1] W. R. Hendee, E. Russell Ritenour. *Medical Imaging Physics*. Fourth edition. Wiley-Liss (2002) [1](#)
- [2] T. L. Szabo. *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside out*. Elsevier (2004) [1](#)
- [3] H. O. Anger. *Use of a Gamma Ray pinhole camera for in-vivo studies*. University of California (1952) [2](#)
- [4] S. C. Bushong, G. Clarke. *Magnetic Resonance Imaging. Physical and Biological Principles*. Fourth edition. Elsevier (2015) [2](#)
- [5] A. C. Kak, M. Slaney. *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. IEEE Press (1999) [3](#)
- [6] T. L. Szabo. *Disgnostic Ultrasound Imaging: Inside out*. Elsevier Academic Press (2004) [3](#)
- [7] Q. Huang, Z. Zeng. *A Review on Real-Time 3D Ultrasound Imaging Technology*. BioMed Research International (2017) [3](#)
- [8] M. N. Wernick, J. N. Aarsvold *Emission Tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier Inc. (2004) [3](#), [7](#)
- [9] M. A. Bernstein, K. F. King, X. J. Zhou *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier Inc. (2004) [3](#)
- [10] B. M. Dale, M. A. Brown, R. C. Semelka *MRI Basic Principles and Applications*. 5th Edition. John Wiley & Sons. (2015) [3](#)
- [11] A. A. Goshtasby *Theory and Applications of Image Registration*. John Wiley & Sons. (2017) [5](#), [7](#)
- [12] J. Du, L. Weisheng, K. Lu, B. Xiao. An overview of multi-modal medical image fusion. *Neurocomputing* 215. (2016) [ix](#), [8](#)
- [13] S. V. Mohd Sagheer, S. N. George *Theory and Applications of Image Registration*. Biomedical Signal Processing and Control 61. (2020) [6](#), [11](#)

- [14] S. Zhuopin, S. Meikle, F. Calamante. *CONN-NLM: a novel CONNectome-based Non-Local Means filter for PET-MRI denoising*. *Frontiers in neuroscience* 16. (2022) [ix, 6](#)
- [15] T. M. Lehmann, C. Gönner, K. Sptitzer *Survey: Interpolation Methods in Medical Image Processing*. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 18. N° 11. (1999) [7](#)
- [16] D. H. Frakes, L. P. Dasi, K. Pekkan, et al. *A new method for registration-based medical image interpolation*. *IEEE transactions on medical imaging* 27. No 3. (2008) [ix, 7](#)
- [17] Z. Wang, J. Chen, S. C. H. Hoi. *Survey: Interpolation Methods in Medical Image Processing*. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 43, Issue 10. (2020). [7, 11](#)
- [18] R. Szeliski *Computer Vision. Algorithms and Applications*. 2nd Edition, Springer. (2022). [8](#)
- [19] S. Minaee et al. *Image Segmentation Using Deep Learning: A Survey*. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 44, Issue 7. (2022). [9, 25](#)
- [20] M. Jun, Y. Zhang, S. Gu, et al. *Abdomenct-1k: Is abdominal organ segmentation a solved problem*. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. (2021) [ix, 10](#)
- [21] T. Zhan, Z. Yongzhao, Y. Ji, et al. *Brain Tumor Segmentation in Multi-modality MRIs Using Multiple Classifier System and Spatial Constraint*. 2015 3rd International Conference on Computer, Information and Application. IEEE, (2015) [ix, 10](#)
- [22] S. Valverde, A. Oliver, M. Cabezas, et al. Comparison of 10 brain tissue segmentation methods using revisited IBSR annotations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41. No 1. (2015) [ix, 10](#)
- [23] R. C. Gonzalez, R. E. Woods *Digital Image Processing*. 4th Edition. Pearson. (2018). [11](#)
- [24] C. Dong et al. *Learning a Deep Convolutional Network for Image Super-Resolution*. *ECCV 2014, Part IV, LNCS 8692*, pp. 184–199, Vol. 44, Issue 7. Springer International Publishing Switzerland (2014). [11](#)
- [25] O. Oktay et al. *Multi-input Cardiac Image Super-Resolution Using Convolutional Neural Networks*. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2016*. *MICCAI 2016. Lecture Notes in Computer Science*, vol 9902. Springer, Cham. (2016). [11](#)

- [26] V. R. S. Mani, S. Ari vazhagan. *Survey of Medical Image Segmentation*. Journal of Biomedical Engineering and Technology, Vol 1, No. 2. (2013) [12](#)
- [27] F. L. Bookstein. *Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations*. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 11, No. 6. (1989)
- [28] A. Sotiras, C. Davatzikos, N. Paragios. *Deformable Medical Image Registration: A Survey*. IEEE Transactions on Medical Imaging. 32(7) (2013).
- [29] S. Uchida. *Image processing and recognition for biological images*. Development, growth & differentiation 55. No 4. (2013) [ix](#), [13](#)
- [30] Z. Zou et al. *Object Detection in 20 years: A Survey*. arXiv, vol. 1905.05055 (2019).
- [31] P. Viola, M. Jones. Rapid object detection using a boosted cascade of simple features. Computer Vision and Pattern Recognition, vol. 1 (2001). [12](#)
- [32] W. K. Pratt *Digital Image Processing*. Third Edition. John Wiley & Sons, Inc. (2001) [12](#)
- [33] N. Dalal, B. Triggs. *Histograms of oriented gradients for human detection*. Computer Vision and Pattern Recognition. Vol 1. (2005). [13](#)
- [34] H. M. Ünver, E. Ayan. *Skin lesion segmentation in dermoscopic images with combination of YOLO and grabcut algorithm*. Diagnostics, 9 No 3. (2019) [14](#)
- [35] J. George, S. Skaria and V. V. Varun. *Using YOLO based deep learning network for real time detection and localization of lung nodules from low dose CT scans*. Medical Imaging 2018: Computer-Aided Diagnosis. Vol. 10575. SPIE. (2018) [14](#)
- [36] J. Jiri. *Medical Image Processing, Reconstruction and Analysis. Concept and Methods*. Second Edition. CRC Press. (2020) [x](#), [14](#), [19](#), [20](#)
- [37] S. Aluru. *Quadtrees and octrees*. Handbook of Data Structures and Applications. Chapman and Hall/CRC. (2004) [16](#)
- [38] H. Fu, W. Wang, X. Chen, et al. *Grain boundary design based on fractal theory to improve intergranular corrosion resistance of TWIP steels*. Materials & Design 185. (2020) [x](#), [17](#)
- [39] N. Otsu. *A threshold selection method from gray-level histograms*. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics 9, No 1. (1979) [15](#)

- [40] E. Matsuyama. *A Novel Method for Automated Lung Region Segmentation in Chest X-Ray Images*. Journal of Biomedical Science and Engineering 14, No 6. (2021) [x](#), [15](#)
- [41] A. R. Smith. *Tint fill*. Proceedings of the 6th annual conference on Computer graphics and interactive techniques. (1979) [16](#)
- [42] S. A. Thakur, A. Radhey. *A local statistics based region growing segmentation method for ultrasound medical images*. World Academy Science Engineering and Technology, Int J Med Health Biomed, Boeing Pharm Eng 1. (2007) [16](#)
- [43] S. Beucher, *Use of watersheds in contour detection*. Proceedings of the International Workshop on Image Processing. CCETT. (1979) [16](#)
- [44] R. O. Duda, P. E. Hart. *Use of the Hough transformation to detect lines and curves in pictures*. Communications of the ACM 15, No 1. (1972) [17](#)
- [45] J. Canny, *A computational approach to edge detection*. IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence 6. (1986) [17](#)
- [46] Y. Y. Boykov, M. P. Jolly. *Interactive graph cuts for optimal boundary & region segmentation of objects in N-D images*. Proceedings eighth IEEE international conference on computer vision. ICCV 2001. Vol 1. IEEE. (2001) [18](#)
- [47] R. Gauriau. *Shape-based approaches for fast multi-organ localization and segmentation in 3D medical images*. PhD dissertation. Telecom ParisTech. (2015) [x](#), [19](#)
- [48] K. Hrvoje. *Atlas-based image segmentation: A Survey*. Croatian Scientific Bibliography (2009) [20](#)
- [49] P. A. Cook, H. Zhang, B. B. Avants, et al. *An automated approach to connectivity-based partitioning of brain structures*. International conference on medical image computing and computer-assisted intervention. Springer. Berlin. Heidelberg. (2005) [x](#), [20](#)
- [50] J. E. Iglesias, M. R. Sabuncu. *Multi-atlas segmentation of biomedical images: a survey*. Medical image analysis, 24 No 1. (2015) [20](#)
- [51] C. Xu, A. Yezzi, J. L. Prince. *On the relationship between parametric and geometric active contours*. Conference Record of the Thirty-Fourth Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers. Vol. 1. IEEE. (2000) [21](#)
- [52] H. Yu, P. Sun, F. He, Z. Hu. *A weighted region-based level set method for image segmentation with intensity inhomogeneity*. Plos one 16, No 8. (2021) [x](#), [22](#)

- [53] S. Osher, J. A. Sethian. *Fronts propagating with curvature-dependent speed: Algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations*. Journal of computational physics 79, No. 1. (1988) [20](#), [33](#)
- [54] M. Kass, A. Witkin, D. Terzopoulos. *Snakes: Active contour models*. International journal of computer vision 1, No. 4. (1988) [21](#)
- [55] L. Li, Y. Ren, X. Gong. *Medical image segmentation based on modified ant colony algorithm with GVF snake model*. 2008 International Seminar on Future BioMedical Information Engineering. IEEE. (2008) [x](#), [21](#)
- [56] T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper, J. Graham. *Active shape models-their training and application*. Computer vision and image understanding 61, No 1. (1995) [22](#)
- [57] S. Milborrow, F. Nicolls. *Locating facial features with an extended active shape model*. European conference on computer vision. Springer, Berlin, Heidelberg. (2008) [22](#)
- [58] C. M. Bishop. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer. (2006) [23](#)
- [59] G. McLachlan, D. Peel. *Finite Mixture Models*. John Wiley & Sons Inc. (2000) [23](#)
- [60] T. F. Cootes, A. Hill, C. J. Taylor, J. Haslam. *Use of active shape models for locating structures in medical images*. Image and vision computing 12, No 6. (1994) [22](#)
- [61] J. M. Pena, J. A. Lozano, P. Larranaga. *An empirical comparison of four initialization methods for the k-means algorithm*. Pattern recognition letters 20, No. 10. (1999) [23](#)
- [62] K. S. Chuang, H. L. Tzeng, S. Chen, J. Wu, and T. J. Chen. *Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation*. Computerized medical imaging and graphics 30, No 1. (2006) [23](#)
- [63] S. Marine, S. L. Bacharach, I. Buvat. *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. Journal of nuclear medicine 48, No 6. (2007) [23](#)
- [64] I. Goodfellow, Y. Bengio, A. Courville. *Deep Learning*. MIT Press. (2016) [24](#)
- [65] K. Hornik, M. Stinchcombe, H. White. *Multilayer feedforward networks are universal approximators*. Neural networks 2, No 5. (1989) [24](#)
- [66] W. Liu, Z. Wang, X. Liu, et al. *A survey of deep neural network architectures and their applications*. Neurocomputing 234. (2017) [24](#)

- [67] A. Krizhevsky, I. Sutskever, G. E. Hinton. *Imagenet classification with deep convolutional neural networks*. Communications of the ACM 60, No 6. (2017) [25](#)
- [68] J. Long, E. Shelhamer, T. Darrell. *Fully convolutional networks for semantic segmentation*. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. (2015) [25](#)
- [69] D. Cireşan, A. Giusti, L. Gambardella, J. Schmidhuber. *Deep neural networks segment neuronal membranes in electron microscopy images*. Advances in neural information processing systems 25. (2012) [25](#)
- [70] A. Prasoön, K. Petersen, C. Igel et al. *Deep feature learning for knee cartilage segmentation using a triplanar convolutional neural network*. In International conference on medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, Berlin, Heidelberg. (2013)
- [71] W. Zhang, R. Li, H. Deng, L. Wang et al. *Deep convolutional neural networks for multi-modality iso-intense infant brain image segmentation*. NeuroImage 108. (2015) [25](#)
- [72] O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox. *U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation*. International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention. Springer, Cham. (2015) [x](#), [25](#), [26](#)
- [73] Ö. Çiçek, A. Abdulkadir, S. S. Lienkamp et al. *3D U-Net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation*. International conference on medical image computing and computer-assisted intervention, Springer, Cham. (2016) [25](#)
- [74] F. Milletari, N. Navab, S. A. Ahmadi. *V-net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation*. 2016 fourth international conference on 3D vision (3DV), IEEE. (2016) [25](#)
- [75] M. H. Hesamian, W. Jia, X. He, P. Kennedy. *Deep learning techniques for medical image segmentation: achievements and challenges*. Journal of digital imaging 32, No 4. (2019) [25](#)
- [76] S. Geman, D. Geman. *Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images*. IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence 6. (1984) [26](#), [43](#)
- [77] B. Julian. *Spatial interaction and the statistical analysis of lattice systems*. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological) 36, No 2. (1974) [27](#)

- [78] S. A. Barker, P. J. W. Rayner. *Unsupervised image segmentation using Markov random field models*. Pattern Recognition 33, No 4. (2000) [27](#), [45](#)
- [79] R. K. Pathria, P. D. Beale. *Statistical Mechanics*. Fourth Edition. Elsevier. (2022) [27](#)
- [80] L. J. Laslett, P. Alagona, B. A. Clark et al. *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology*. Journal of the American College of Cardiology 60, No 25S. (2012) [27](#)
- [81] L. J. Shaw, J. K. Min, R. Hachamovitch et al. *Cardiovascular imaging research at the crossroads*. JACC: Cardiovascular Imaging 3, No 3. (2010) [27](#)
- [82] T. H. Marwick, M. Schwaiger. *The future of cardiovascular imaging in the diagnosis and management of heart failure, part 1: tasks and tools*. Circulation: Cardiovascular Imaging 1, No 1. (2008) [28](#)
- [83] T. D. Karamitsos, J. M. Francis, S. Myerson et al. *The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure*. Journal of the American College of Cardiology 54, No 15. (2009) [28](#)
- [84] J. W. Weinsaft, I. Klem, R. M. Judd. *MRI for the assessment of myocardial viability*. Magnetic resonance imaging clinics of North America 15, No 4. (2007) [28](#)
- [85] E. A. Zerhouni, D. M. Parish, W. J. Rogers et al. *Human Heart: Tagging with MR Imaging—A Method for Noninvasive Assessment of Myocardial Motion*. Radiology 169. (1988) [28](#)
- [86] A. N. Bhuva, W. Bai, C. Lau et al. *A multicenter, scan-rescan, human and machine learning CMR study to test generalizability and precision in imaging biomarker analysis*. Circulation: Cardiovascular Imaging 12, No 10. (2019) [28](#)
- [87] A. Scatteia, A. Baritussio, C. Bucciarelli-Ducci. *Strain imaging using cardiac magnetic resonance*. Heart failure reviews 22, No 4. (2017) [28](#)
- [88] G. J. Tortora, B. Derrickson. *Principles of Anatomy & Physiology*. 16th Edition. Wiley. (2021) [x](#), [xi](#), [29](#), [30](#), [31](#)
- [89] K. Jörgensen, M. F. Müller, J. Nel. *Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study*. Chest 131. No 4. (2007) [xi](#), [32](#)

-
- [90] K. Lekadir, T. Leiner, A. A. Young, S. E. Petersen. *Current and Future Role of Artificial Intelligence in Cardiac Imaging*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7. (2020) [32](#)
- [91] C. Chen, C. Qin, H. Qiu et al. *Deep learning for cardiac image segmentation: a review*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7. (2020) [32](#)
- [92] Z. Xu, Z. Zhou, G. W. Cottrell, M. H. Nguyen. *Generalization in Cardiac Image Segmentation*. 2021 IEEE International Conference on Big Data, IEEE. (2021) [32](#)
- [93] J. R. Clough, I. Oksuz, E. Puyol-Antón et al. *Global and local interpretability for cardiac MRI classification*. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, Cham. (2019) [32](#)
- [94] A. Janik, J. Dodd, G. Ifrim et al. *Interpretability of a deep learning model in the application of cardiac MRI segmentation with an ACDC challenge dataset*. *Medical Imaging 2021: Image Processing*, Vol 11596, SPIE. (2021) [32](#)
- [95] Z. Salahuddin, H. C. Woodruff, A. Chatterjee, P. Lambin. *Transparency of deep neural networks for medical image analysis: A review of interpretability methods*. *Computers in biology and medicine* 140. (2022) [32](#)
- [96] L. He, Z. Peng, B. Everding, et al. *A comparative study of deformable contour methods on medical image segmentation*. *Image and vision computing* 26. No 2. (2008) [33](#)

Capítulo 2

Segmentación de imágenes mediante inferencia Bayesiana

2.1. Modelo probabilístico de segmentación

Desde el punto de vista matemático, una imagen es una matriz o conjunto de matrices \mathbf{X} de valores discretos o continuos asociados a la intensidad de alguna señal de adquisición. Cada posición en una matriz se corresponde a la posición espacial de un píxel o vóxel en la imagen. Cada matriz colecta información de un canal de información particular. En el ejemplo de imágenes a color, cada matriz corresponde a un canal de color individual que se compone con el resto de los canales para visualizar la imagen a color. En el caso de una imagen de un único canal (como es el caso en imágenes de resonancia magnética) la imagen se describe como una única matriz de valores que suele ser visualizada en escala de grises.

Los modelos de segmentación considerados en esta tesis consisten en métodos capaces de clasificar cada píxel de una imagen en un conjunto definido de categorías. En particular, al tratarse de modelos probabilísticos, la idea fundamental es considerar el valor de cada píxel de la imagen como una variable aleatoria, cuya distribución está controlada por la segmentación subyacente [1]. El enfoque probabilístico intenta modelar la probabilidad condicionada $P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta})$ siendo \mathbf{c} el conjunto de clases asignadas a cada píxel i , donde cada c_i toma valores de un conjunto discreto de L clases y $\boldsymbol{\theta}$ un vector de hiperparámetros del modelo. Nótese que con este enfoque, el modelo de segmentación sólo depende de la imagen a segmentar sin la necesidad de incorporar información extra de un conjunto extenso de imágenes de ejemplo. Esto va en concordancia con el uso moderado de datos que se mencionó en 1.4.3. El teorema de Bayes [2] permite relacionar la probabilidad condicionada de los parámetros dada la imagen con la probabilidad de la imagen dados los parámetros:

$$P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{P(\mathbf{X}|\mathbf{c}, \boldsymbol{\theta})P(\mathbf{c}|\boldsymbol{\theta})}{P(\mathbf{X}|\boldsymbol{\theta})} \quad (2.1)$$

donde $P(\mathbf{X}|\mathbf{c}, \boldsymbol{\theta})$ es denominado verosimilitud o *likelihood* del modelo de probabilidad, $P(\mathbf{c}|\boldsymbol{\theta})$ es la probabilidad *a priori* de los parámetros y el factor de normalización $P(\mathbf{X}|\boldsymbol{\theta})$ es la evidencia del modelo que cuantifica la probabilidad de los datos para todos los conjuntos de parámetros del modelo. La probabilidad condicionada $P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta})$ es denominada probabilidad *a posteriori* en el enfoque bayesiano.

La maximización de 2.1 en el conjunto \mathbf{c} en principio podría resolverse exhaustivamente provisto un modelo de probabilidad y evaluando todas las combinaciones de clases para una imagen, sin embargo esta propuesta es prohibitiva a efectos prácticos ya que la cantidad de evaluaciones necesarias del modelo de probabilidad para explorar todo el espacio de soluciones es del orden de L^N siendo N la cantidad de píxeles de la imagen que incluso para imágenes de tamaño moderado y clasificación binaria es un cómputo imposible de evaluar, por ello es necesario aproximar la solución. El primer paso es considerar que la distribución posterior de la clasificación completa de la imagen puede ser factorizada como la distribución posterior de cada píxel individual

$$\begin{aligned} P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}) &\approx \prod_i^N P(c_i|x_i, \boldsymbol{\theta}) \\ &= \prod_i^N \frac{P(x_i|c_i, \boldsymbol{\theta})P(c_i|\boldsymbol{\theta})}{P(x_i|\boldsymbol{\theta})} \end{aligned} \quad (2.2)$$

por lo tanto, desde la perspectiva del teorema de Bayes, se debe modelar el *likelihood* de los datos individuales, la distribución *a priori* de las clases y parámetros del modelo. Nótese que a efectos de maximizar la probabilidad posterior, el cálculo de la evidencia es irrelevante ya que para toda la imagen es un factor constante que no depende de los parámetros, de manera que sólo el *likelihood* y la probabilidad *a priori* son suficientes para especificar el modelo:

$$P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}) \propto \prod_i^N P(x_i|c_i, \boldsymbol{\theta})P(c_i|\boldsymbol{\theta}) \quad (2.3)$$

Si se considera que cada clase a segmentar tiene una respuesta en intensidad característica en la imagen, el *likelihood* de los datos individuales dada una de las clases de clasificación puede modelarse con una distribución unimodal y en general esta es una hipótesis razonable para las imágenes cardíacas de resonancia magnética en modalidad SSFP y clases correspondientes a tejido muscular, aire y sangre como se muestra en la Figura 2.1. Por lo tanto, la distribución del *likelihood* para el valor de intensidad de un píxel dada una clase será una distribución normal con media μ_{c_i} y varianza σ_{c_i} que dependen de la clase c_i que se asocian con la media del valor característico de

intensidad y con su dispersión respectivamente (Ecuación (2.4)). Por ello este tipo de modelos para el likelihood también es denominado como modelo de ruido. Tanto μ_{c_i} como σ_{c_i} serán hiperparámetros de un modelo con distribución Gaussiana:

$$P(x_i|c_i, \mu_{c_i}, \sigma_{c_i}) = \mathcal{N}(x_i|\mu_{c_i}, \sigma_{c_i}) \quad (2.4)$$

No obstante, el modelo probabilístico puede refinarse para incorporar las correlaciones entre píxels vecinos, una característica atractiva para incorporar al modelo dada la continuidad local que existe en el dominio de imágenes naturales y de estructuras. En el marco bayesiano esto se puede implementar mediante el agregado de una probabilidad *a priori* que dependa de la clasificación de los vecinos [4]:

$$P(c_i|\beta, c_{N(i)}) = \exp(-\beta V(c_i, \{c_{N(i)}\})) \quad (2.5)$$

donde $V(c_i, \{c_{N(i)}\})$ es una función que penaliza una clasificación determinada del píxel i en función de la clasificación de los vecinos $\{c_{N(i)}\}$ y β es un hiperparámetro del modelo que pondera la importancia del prior en la clasificación¹. La implementación de $V(c_i, \{c_{N(i)}\})$ será:

$$V(c_i, \{c_{N(i)}\}) = \sum_{j \in N(i)} 1 - \delta_{c_i, c_j} \quad (2.6)$$

siendo δ_{c_i, c_j} la delta de Kronecker entre la clase del píxel i y de uno de sus vecinos j . Nótese que de (2.6), la clases más fuertemente penalizadas serán aquellas que coincidan en menor cantidad con las clasificaciones de los píxels vecinos. Con esta incorporación el modelo de segmentación se transforma en un campo aleatorio de Markov (*Markov random field* ó MRF por sus siglas en inglés) similar al modelo de Potts² [5], con el hiperparámetro β tomando el rol de la inversa de la temperatura y la función de ponderación de vecinos tomando el rol de la energía de interacción entre espines. El entorno de interacción de vecinos en dos o tres dimensiones es una elección del modelo y puede considerarse como hiperparámetro. Dos elecciones habituales en dos dimensiones son considerar un entorno de cuatro u ocho píxels como se muestra en la Figura 2.2.

Reemplazando (2.4) y (2.5) en la expresión (2.3) y definiendo:

$$\mathcal{P}(c_i|x_i, \{c_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) \doteq \mathcal{N}(x_i|\mu_{c_i}, \sigma_{c_i}) \exp(-\beta V(c_i, \{c_{N(i)}\})) \quad (2.7)$$

resulta en

¹ β también es llamado parámetro de regularización

²Generalización del modelo de Ising para 3 o más estados de espines.

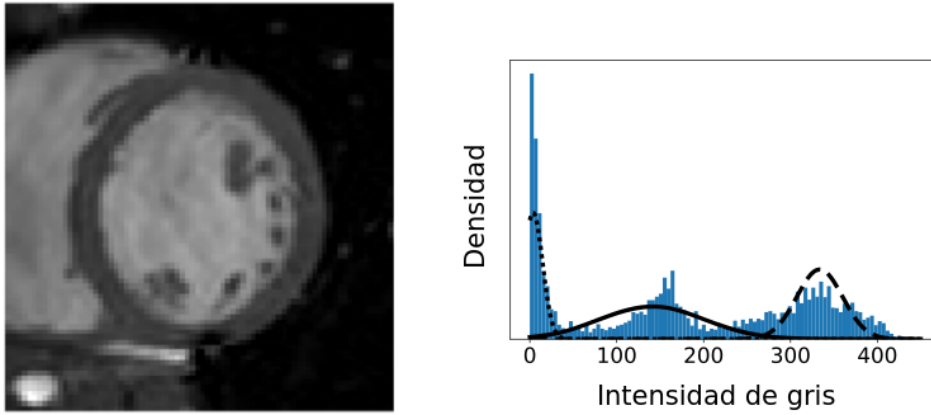


Figura 2.1: Distribución típica de intensidades para un corte de resonancia magnética cardíaca en el eje corto. Nótese cómo se distinguen las tres modas correspondientes en orden ascendente a aire, músculo y sangre.

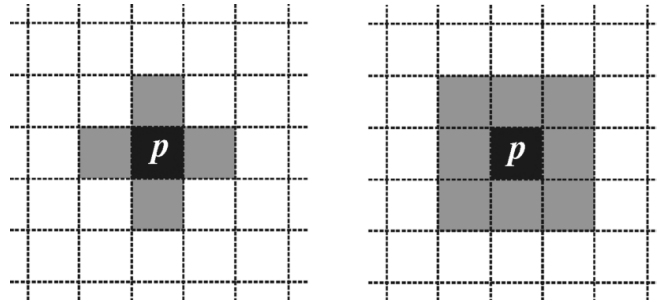


Figura 2.2: Dos ejemplos de entornos de píxeles vecinos para el píxel p en dos dimensiones: cuatro y ocho vecinos.

$$\begin{aligned}
 P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) &\propto \prod_i^N \mathcal{N}(x_i|\mu_{c_i}, \sigma_{c_i}) \exp(-\beta V(c_i, \{c_{N(i)}\})) \\
 &= \prod_i^N \mathcal{P}(c_i|x_i, \{c_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

Al igual que para el problema de maximización original, optimizar (2.8) de forma conjunta para todos los píxeles y vecindarios es una tarea imposible de lograr de forma exhaustiva debido a la dependencia con los vecinos en el prior de clasificación. Por lo tanto se recurre nuevamente a una aproximación para abordar la optimización. Para ello la clasificación de cada píxel será aquella que maximice (2.8) para cada píxel individual pero manteniendo la clasificación de los píxeles vecinos $\{c_{N(i)}\}$ fija ($\{\tilde{c}_{N(i)}\}$). El procedimiento se repite para todos los píxeles de la imagen considerando el nuevo entorno de vecinos obtenido del paso anterior. Esta aproximación se denomina modas condicionales iteradas (*iterated conditional modes* ó ICM, por sus siglas en inglés) y fue propuesta en el trabajo de Besag (1986) [4] aunque en el contexto del modelo de Potts puede asociarse con una aproximación de campo medio [6].

Los hiperparámetros del modelo de ruido $\boldsymbol{\mu}$ y $\boldsymbol{\sigma}$ se pueden obtener a partir de

maximizar la evidencia aproximada E_a respecto de μ_k y σ_k , siendo k cada clase:

$$E_a = \prod_i^N \sum_{c_i}^L \mathcal{P}(c_i | x_i, \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) \quad (2.9)$$

en el trabajo de Isoardi et al. (2011) [23] se detalla el cálculo de la maximización de la evidencia aproximada que involucra encontrar los puntos extremos de (2.9) resultando en el siguiente conjunto de ecuaciones auto-consistentes que estiman los hiperparámetros del modelo de ruido durante el proceso de inferencia:

$$\begin{aligned} \mu_k &= \sum_i^N x_i P(c_i = k | \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) \\ \sigma_k &= \sum_i^N (x_i - \mu_k)^2 P(c_i = k | \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) \end{aligned} \quad (2.10)$$

Definido el modelo y sus aproximaciones, el proceso de inferencia es iterativo y se basa en maximizar (2.8) con la aproximación ICM para todos los píxeles de la imagen y luego actualizar los hiperparámetros con las ecuaciones de auto-consistencia (2.10).

El proceso de segmentación se inicializa asignando la clase más probable a cada píxel de acuerdo a un modelo de mezclas de distribuciones Gamma. El modelo de mezclas es ajustado de acuerdo al histograma de intensidades de la imagen. Del proceso de ajuste de mezclas surge también la inicialización de los hiperparámetros del modelo de ruido. Nótese que si bien el modelo de ruido definido en la ecuación (2.8) es de distribución normal, los hiperparámetros son inicializados con la media y varianza de una distribución Gamma, esta elección se justifica en que la inicialización de hiperparámetros es más robusta con esta elección para las imágenes estudiadas. En el caso de imágenes sintéticas utilizadas en [23] para validar el método, es suficiente con inicializar mediante un modelo de mezclas de distribuciones normales, aunque debe seleccionarse un rango adecuado de datos para que las distribuciones se ajusten satisfactoriamente. Una aplicación para inicializar interactivamente el proceso de segmentación se encuentra detallada en [25].

Todo el proceso de inferencia converge iterativamente a un máximo de la evidencia aproximada de la imagen como se comprobó en [23] y el proceso de inferencia puede terminarse una vez que la mejora de la evidencia sea marginal. Además en el trabajo de Isoardi et al. se propone bajo el mismo criterio de maximizar la evidencia estimar el hiperparámetro β de regularización. El pseudocódigo del algoritmo de segmentación se muestra a continuación:

Algorithm 1 Algoritmo de segmentación

Require: $\varepsilon > 0, \beta > 0$
 $\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \mathbf{c} \leftarrow \text{Modelo_Mezclas_Gammas}(\mathbf{X}, L = 3)$
 $E \leftarrow E_a$
while $(E_a - E) > \varepsilon$ **do**
 $E \leftarrow E_a$
for each $i = 1, \dots, N$ **do**
 $c_i \leftarrow \max_{c_i} \mathcal{P}(c_i | x_i, \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)$
end for
for each $k = \{1, \dots, L\}$ **do**
 $\mu_k \leftarrow \sum_i^N x_i P(c_i = k | \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)$
 $\sigma_k \leftarrow \sum_i^N (x_i - \mu_k)^2 P(c_i = k | \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)$
end for
 $E_a \leftarrow \prod_i^N \sum_{c_i}^L \mathcal{P}(c_i | x_i, \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)$
end while

2.2. Trabajos previos

En la década de 1990 varios trabajos mostraron la aplicación del modelo de segmentación presentado en 2.1 a imágenes médicas, en particular a imágenes de cerebro de resonancia magnética nuclear pesadas en T1 y T2. Las imágenes son segmentadas en las clases asociadas a los tejidos de materia blanca, materia gris, líquido cefalorraquídeo, otras estructuras como el cráneo o grasa subcutánea y señal de aire o fondo.

Choi et al. (1991) [7] modela cada píxel como combinaciones de cada tejido (*mixels*) y la probabilidad a priori de cada *mixel* dado sus vecinos está modelada por un *Markov random field*. Este planteo incorpora por diseño una representación del efecto de volumen parcial. La composición de cada *mixel* individual es aproximada por una variación de *iterated conditional modes* y estimada mediante el criterio de máximo *a posteriori*. El método fue testeado cuantitativamente en imágenes sintetizadas y en un fantoma y cualitativamente en una imagen real en secuencias pesadas por T1, T2 y densidad protónica. En el trabajo de Wells et al. (1996) [8] el factor de interacción con vecinos es la contribución de la densidad de cada píxel vecino según el modelo de ruido. El algoritmo de expectación-maximización es utilizado para la optimización del modelo. La validación fue realizada con imágenes sintéticas cuantitativamente y en imágenes reales de pacientes con esclerosis múltiple de forma cualitativa. De los resultados obtenidos se evidencia que este método de segmentación está al nivel de la anotación manual de expertos. Posteriormente, en el trabajo de Held et al. [9], se utiliza *simulated annealing* como método de optimización, un método derivado de la mecánica estadística inspirado en la analogía del proceso termodinámico de recocido de metales. Los resultados fueron validados nuevamente con imágenes sintéticas cuantitativamente y sólo cualitativamente en imágenes reales por no contar con el respectivo *ground truth*

para las clases a segmentar.

Años más tarde en los trabajos de Zhang et al. y Marroquin et al. se incluye la modelización en el marco bayesiano de las inhomogeneidades espaciales de campo magnético de los resonadores [10, 11]. Shattuck et al. en 2001 incluye un modelo de segmentación basado en *Markov random fields* en un flujo completo de procesamiento de imágenes de resonancia magnética nuclear de cerebro pesadas en T1 [12]. De allí en adelante, los siguientes trabajos en modelos de segmentación probabilísticos aplicados a cerebro se focalizan en mejorar la robustez y velocidad de estimación de parámetros [13, 14].

Respecto de la aplicación de modelos probabilísticos para imágenes cardíacas de resonancia magnética, el primer antecedente es del 2003 en el trabajo de Gering et al. [15] en donde se propone un método estructurado en cinco pasos para la segmentación completa del volumen cardíaco en un ciclo cardíaco en imágenes de resonancia magnética de cine SSFP³ [16]. Un número de cortes o *slices* del volumen cardíaco en el eje corto son analizados en función del tiempo para medir la varianza de cada píxel y definir la región de interés a segmentar que corresponde al corazón en movimiento. Luego cada *slice* es segmentado con un modelo probabilístico basado en *Markov random field* en tres clases: miocardio, sangre y señal de fondo. Luego, la segmentación se completa tomando como referencia los ventrículos que son bien distinguidos por la región definida por la sangre y refinando la segmentación de las paredes del corazón mediante el ajuste de un atlas al *slice* correspondiente. El método fue sólo validado cualitativamente y no mostraba robustez ante las trabéculas por lo que el último paso de procesamiento propuesto era una corrección manual. Tres años más tarde, dos trabajos utilizan una clasificación difusa o suave por píxel por mezclas gaussianas como paso intermedio a la segmentación del ventrículo izquierdo mediante otra técnica. En Jolly et al. esta clasificación funciona como un realce para el tejido del miocardio sobre el cual se aplica un modelo de contornos activos para determinar el epicardio y endocardio del ventrículo izquierdo [17]. En Pednekar et al. se hace una binarización a partir de la clasificación suave para buscar sobre los píxeles resultantes y con programación dinámica los contornos del epicardio y endocardio [18]. La validación en [17] es medida en términos de la desviación en píxeles de cada contorno en sístole y diástole respecto de una delineación de los contornos por parte de expertos en estudios de 29 pacientes. Por su parte, en [18] validan su método midiendo el error del volumen de sístole, diástole y la fracción de eyección en imágenes de 8 pacientes delineadas por expertos.

En los años siguientes, el formalismo bayesiano en el contexto de segmentación cardíaca en imágenes de resonancia magnética es utilizado en la optimización de contornos activos [19, 20] o atlas para guiar la clasificación [21] e incluso para la estimación

³El nombre técnico del tipo de secuencia para estas imágenes es *steady-state free precession*

directa de volúmenes ventriculares sin precisar de segmentación [22].

En esta tesis se adaptará el marco básico de segmentación presentado en la sección 2.1 para incorporar información *a priori* que permita segmentar el músculo del miocardio que conforma al ventrículo izquierdo.

2.3. Aplicaciones

El modelo que servirá como punto de partida para el desarrollo posterior de esta tesis será el correspondiente a Isoardi et al. (2011) [23]. En este trabajo dos modelos son presentados, uno de clasificación discreta y otro de clasificación continua que incorpora el modelado del efecto de volumen parcial para dos tipos de tejidos. La estimación de los parámetros del modelo, que corresponde en el trabajo a los tejidos distinguibles en imágenes de resonancia magnética de cerebro pesadas en T1, es realizada por medio una aproximación de campo medio y los hiperparámetros óptimos son estimados en el planteo bayesiano del problema con un criterio de máxima evidencia. El criterio de máxima evidencia también es utilizado para cuantificar la bondad de ambos modelos. La validación fue realizada con imágenes sintetizadas por la plataforma *Brain Web* [28] y compatible con los trabajos anteriores de Zhang y Wells [8, 10].

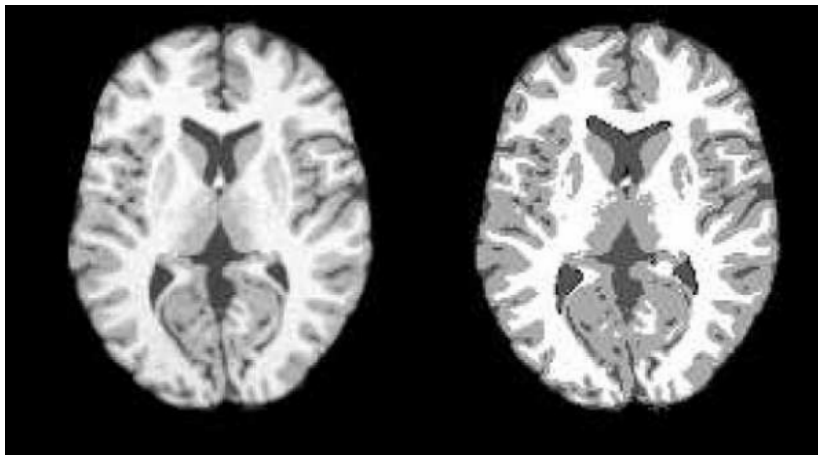


Figura 2.3: Ejemplo de segmentación con inferencia bayesiana con el método de Isoardi et al. [23]. A la izquierda un corte de una imagen sintética de resonancia magnética pesada en T1 y a la derecha su segmentación correspondiente en tres clases.

Previamente a considerar la aplicación del modelo de segmentación a segmentación cardíaca se exploró la aplicación del modelo discreto sin cambios sustanciales a la segmentación de la red cerebrovascular en imágenes de angiografía rotacional 3D [29]. Esta modalidad de imágenes consiste en la adquisición de una tomografía de Rayos X con administración previa al paciente de un medio de contraste intravenoso. De esta manera se obtiene una reconstrucción en tres dimensiones donde la red vascular del cerebro resulta resaltada en contraste. La aplicación del método de segmentación a

este problema está motivada por la utilidad de contar con metodología automática y precisa para detectar y visualizar aneurismas y evaluar el riesgo de ruptura mediante simulaciones de hemodinamia dada la morfología y ubicación de la aneurisma en la red vascular del cerebro [30–32]. Se consideraron tres clases de tejidos para clasificar la imagen: sangre, tejido cerebral y aire. La función de interacción con los vecinos en este caso fue planteada con entornos tridimensionales de vóxels vecinos gracias a que la resolución espacial de la imagen volumétrica es isotrópica. La validación fue realizada con la base de datos AneuriskWeb [33] que se compone de 23 angiografías de 23 pacientes con una o más aneurismas. El *ground truth* de esta base de datos consiste en una segmentación construida mediante un procedimiento semiautomático y validado por un experto. Los resultados obtenidos mostraron que la segmentación bayesiana no sólo podía reproducir el volumen de vascularización provisto por el *ground truth* sino que era capaz de identificar vascularizaciones menores no provistas de manera automática y sin intervención manual. En términos cuantitativos pudo comprobarse una muy buena correspondencia medida en términos del coeficiente de Dice entre la segmentación bayesiana y el *ground truth* provisto en una ROI centrada en el aneurisma (Figura 2.4) [24].

2.4. Priors de forma

El modelo discreto bayesiano presentado en Isoardi et al. [23] será el punto inicial de esta tesis, donde para el problema de segmentación cardíaca la clasificación de cada píxel podrá ser en tres clases: músculo cardíaco, sangre y aire. Este modelo por sí sólo es incapaz de segmentar estructuras específicas ya que el modelo de probabilidad contempla intensidades y clasificaciones de píxels vecinos sin tener una noción de una estructura extendida. La idea fundamental será entonces utilizar el prior del formalismo bayesiano para incorporar información de estructuras mediante un prior de forma.

Los priors de forma ya han sido utilizado previamente en otros contextos como segmentación mediante *level-sets* [26, 27] y concretamente se definen como una función indicadora ϕ_R que es función del dominio espacial de la imagen y que es utilizada para reforzar la clasificación en una clase determinada en una región R de la imagen indicada por ϕ_R :

$$\phi_R(i) = \begin{cases} 1, & \text{si } i \in R \\ 0, & \text{si } i \notin R \end{cases} \quad (2.11)$$

Usualmente la región R de la función indicadora que define el prior de forma es obtenida mediante un conjunto de regiones definidas en imágenes anotadas. La idea particular de prior de forma que se desarrollará en la tesis está inspirada del trabajo de

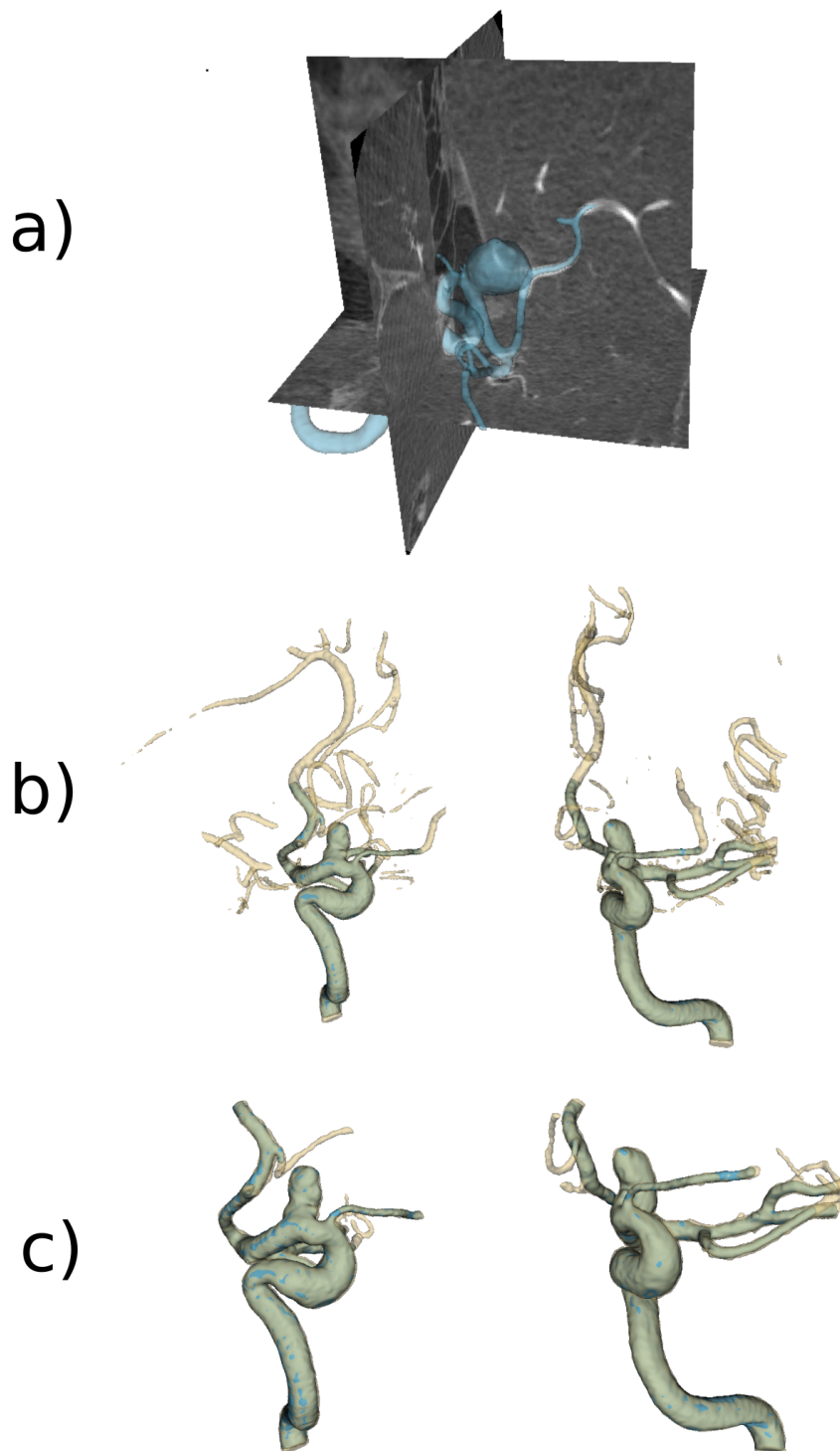


Figura 2.4: a) Ejemplo de imagen de angiografía rotacional 3D en tres cortes ortogonales (axial, coronal y sagital) con el *ground truth* superpuesto conteniendo una aneurisma. b) Aneurisma y vascularización segmentadas con el método bayesiano, las vascularizaciones no presentes en el *ground truth* se muestran en color beige. c) Aneurisma y vascularización segmentadas con el método bayesiano cerca de la región de la aneurisma, se notan pequeñas vascularizaciones no presentes en el *ground truth* de la base de datos de AneuriskWeb. Adaptado de [24].

ción mediante inferencia bayesiana apareció en el trabajo de Chang et al. [35] en donde el prior de forma se formula de manera similar a como se desarrollará a continuación.

Un prior de forma en el formalismo bayesiano funciona como un factor que penaliza en una región determinada una clase particular. Para el problema de segmentación cardíaca, la región del prior de forma es una geometría aproximada del tejido del miocardio que delimita al ventrículo izquierdo. El factor de prior de forma para el método bayesiano provista la función indicadora ϕ_R será:

$$P_{prior}(i) = \exp(-\alpha\phi_R(i)(1 - \delta_{c_i,c^*}) + (1 - \phi_R(i))\delta_{c_i,c^*})$$

donde α es un hiperparámetro extra del modelo que controla la influencia del prior de forma en la segmentación y c^* es una clase fija (por ejemplo $c^* = k$) asignada a la estructura objetivo a segmentar. En el caso del miocardio, esta clase corresponderá al músculo. Nótese que cualquier píxel fuera del prior que sea clasificado como el tejido objetivo, será penalizado en una cantidad α . Recíprocamente, el prior de forma tiende a favorecer la clasificación del tejido objetivo dentro de la región definida por la función indicadora. Sin embargo, esta formulación es muy sesgada hacia la región particular R de la función indicadora y en cambio la intención del prior de forma es que ayude a definir la segmentación pero no la defina completamente. Por ello es que a la formulación anterior se le agrega una dependencia con la distancia a la región R :

$$P_{prior}(i) = \exp(-\alpha\phi_R(i)(1 - \delta_{c_i,c^*}) + D_R(i)(1 - \phi_R(i))\delta_{c_i,c^*})$$

donde $D_R(i)$ es una función que decae con la distancia desde i al punto más cercano de la región R y es máxima y constante dentro de R . El agregado de $D_R(i)$ permite una modulación suave de la penalización cerca de los bordes del prior de forma permitiendo que píxels cercanos al prior tengan una probabilidad alta de ser clasificados como miocardio y que la segmentación final sea una versión perturbada del prior de forma. Asimismo, píxels localizados lejos del corazón serán fuertemente penalizados para la clasificación en miocardio. La inclusión del prior de forma a la formulación bayesiana será como un factor extra agregado a la aproximación de la probabilidad posterior (2.8):

$$\begin{aligned} P(\mathbf{c}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) &\propto \prod_i^N \mathcal{N}(x_i|\mu_{c_i}, \sigma_{c_i}) \exp(-\beta V(c_i, \{c_{N(i)}\})) P_{prior}(i|\alpha, R) \\ &= \prod_i^N \mathcal{P}(c_i|x_i, \{c_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) P_{prior}(i|\alpha, R) \end{aligned} \quad (2.14)$$

Y la evidencia aproximada incluyendo el prior de forma E_a^{prior} será:

$$E_a^{prior} = \prod_i^N \sum_{c_i}^L \mathcal{P}(c_i|x_i, \{c_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) P_{prior}(i|\alpha, R) \quad (2.15)$$

Nótese como la inclusión de un prior de forma en el marco bayesiano es simple y el problema se traslada a encontrar una función indicadora aproximada. Para el problema de segmentación del ventrículo izquierdo, el prior de forma no sólo habilita a la segmentación bayesiana a segmentar estructuras específicas sino que también puede corregir errores de segmentación como la inclusión de trabéculas o músculos papilares como parte del miocardio. Este tipo de errores es recurrente en métodos de segmentación basados en la intensidad de píxeles ya que la señal de miocardio, trabéculas y músculos papilares en imágenes de resonancia magnética en modalidad SSFP es similar [36, 37].

La especificación del algoritmo completo de segmentación con prior de forma se da a continuación. La estimación de la región R de la función indicadora se detalla en el siguiente capítulo y precisa de un píxel proporcionado p_{centro} .

Algorithm 2 Algoritmo de segmentación con prior de forma

Require: $\varepsilon > 0, \beta > 0, p_{centro}$

$\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \mathbf{c} \leftarrow \text{Segmentación_Bayesiana}(\mathbf{X}, L = 3)$

$R \leftarrow \text{Estimación_Región}(\mathbf{c}, p_{centro})$

$E \leftarrow E_a^{prior}$

while $(E_a^{prior} - E) > \varepsilon$ **do**

$E \leftarrow E_a^{prior}$

for each $i = 1, \dots, N$ **do**

$c_i \leftarrow \text{máx}_{c_i} \mathcal{P}(c_i|x_i, \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta) P_{prior}(i|\alpha, R)$

end for

for each $k = \{1, \dots, L\}$ **do**

$\mu_k \leftarrow \sum_i^N x_i P(c_i = k|\{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta, \alpha, R)$

$\sigma_k \leftarrow \sum_i^N (x_i - \mu_k)^2 P(c_i = k|\{\tilde{c}_{N(i)}\}, \mathbf{X}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta, \alpha, R)$

end for

$E_a^{prior} \leftarrow \prod_i^N \sum_{c_i}^L \mathcal{P}(c_i|x_i, \{\tilde{c}_{N(i)}\}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \beta)$

end while

Bibliografía

- [1] S. Geman, D. Geman. *Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images*. IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence 6. (1984) [26](#), [43](#)
- [2] M. J. Evans, J. S. Rosenthal. *Probability and Statistics. The Science of Uncertainty*. Second edition. W. H. Freeman and Company. (2010) [43](#)
- [3] G. McLachlan, D. Peel. *Finite Mixture Models*. John Wiley & Sons Inc. (2000) [23](#)
- [4] J. Besag. *On the statistical analysis of dirty pictures*. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological) 48, No 3. (1986) [45](#), [46](#)
- [5] S. A. Barker, P. J. W. Rayner. *Unsupervised image segmentation using Markov random field models*. Pattern Recognition 33, No 4. (2000) [27](#), [45](#)
- [6] G. Celeux, F. Forbes, N. Peyrard. *EM procedures using mean field-like approximations for Markov model-based image segmentation*. Pattern recognition 36, No 1. (2003) [46](#)
- [7] H. S. Choi, D. R. Haynor, Y. Kim. *Partial volume tissue classification of multi-channel magnetic resonance images-a mixel model*. IEEE Transactions on Medical Imaging 10, No 3. (1991) [48](#)
- [8] W. M. Wells, W. E. L. Grimson, R. Kikinis, F. A. Jolesz. *Adaptive segmentation of MRI data*. IEEE transactions on medical imaging 15, No 4. (1996) [48](#), [50](#)
- [9] K. Held, R. Kops, B. J. Krause et al. *Markov random field segmentation of brain MR images*. IEEE transactions on medical imaging 16, No 6. (1997) [48](#)
- [10] Y. Zhang, M. Brady, S. Smith. *Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm*. IEEE transactions on medical imaging 20, No 1. (2001) [49](#), [50](#)
- [11] J. L. Marroquín, B. C. Vemuri, S. Botello et al. *An accurate and efficient Bayesian method for automatic segmentation of brain MRI*. IEEE transactions on medical imaging 21, No 8. (2002) [49](#)

- [12] D. W. Shattuck, S. R. Sandor-Leahy, K. A. Schaper et al. *Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model*. *NeuroImage* 13, No 5. (2001) 49
- [13] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, P. Suetens. *A unifying framework for partial volume segmentation of brain MR images*. *IEEE transactions on medical imaging* 22, No 1. (2003) 49
- [14] J. Tohka, A. Zijdenbos, A. Evans. *Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI*. *Neuroimage* 23, No 1. (2004) 49
- [15] D. T. Gering. *Automatic segmentation of cardiac MRI*. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, Berlin, Heidelberg. (2003) 49
- [16] S. B. Reeder, M. Markl, H. Yu et al. *Cardiac CINE imaging with IDEAL water-fat separation and steady-state free precession*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 22, No 1. (2005) 49
- [17] M. P. Jolly. *Automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MR and CT images*. *International Journal of Computer Vision* 70, No 2. (2006) 49
- [18] A. Pednekar, U. Kurkure, R. Muthupillai et al. *Automated left ventricular segmentation in cardiac MRI*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, No 7. (2006) 49
- [19] L. Cordero-Grande, G. Vegas-Sánchez-Ferrero, P. Casaseca de la Higuera, et al. *Unsupervised 4D myocardium segmentation with a Markov Random Field based deformable model*. *Medical image analysis* 15, No 3. (2011) 49
- [20] J. Senegas, C. A. Cocosco, T. Netsch. *Model-based segmentation of cardiac MRI cine sequences: a Bayesian formulation*. *Medical Imaging 2004: Image Processing*. Vol 5370. SPIE. (2004) 49
- [21] M. Lorenzo-Valdés, G. I. Sanchez-Ortiz, A. G. Elkington et al. *Segmentation of 4D cardiac MR images using a probabilistic atlas and the EM algorithm*. *Medical Image Analysis* 8, No 3. (2004) 49
- [22] Z. Wang, M. B. Salah, B. Gu, et al. *Direct estimation of cardiac biventricular volumes with an adapted bayesian formulation*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 61, No 4. (2014) 50

- [23] R. A. Isoardi, D. E. Oliva, G. Mato. *Maximum Evidence Method for classification of brain tissues in MRI*. Pattern Recognition Letters 32, No 1. (2011) xi, 47, 50, 51
- [24] R. Cardenas, G. Mato, A. H. Curiale. *Segmentación de la red cerebrovascular mediante un enfoque de inferencia bayesiana aplicada al diagnóstico de aneurismas*. CLICAP 2018. (2018) xi, 51, 52
- [25] R. Cardenas, G. Mato, R. Isoardi. Informe técnico de CNEA INT-INN_03FEI-002. *Aplicación con interfaz gráfica para inicialización robusta de parámetros para Algoritmo de Segmentación de Imágenes Médicas*. (2016) 47
- [26] T. F. Chan, L. A. Vese. *Active contours without edges*. IEEE Transactions on image processing 10, No 2. (2001) 51
- [27] D. Cremers, S. Soatto. *A pseudo-distance for shape priors in level set segmentation*. 2nd IEEE workshop on variational, geometric and level set methods in computer vision. Vol. 15. Nice. (2003) 51
- [28] D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, et al. *Design and construction of a realistic digital brain phantom*. IEEE transactions on medical imaging 17, No 3. (1998) 50
- [29] N. K. Yoon, S. McNally, P. Taussky, M. S. Park. *Imaging of cerebral aneurysms: a clinical perspective*. Neurovascular Imaging 2, No 1. (2016) 50
- [30] H. Meng, V. M. Tutino, J. Xiang, A. Siddiqui. *High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis*. American Journal of Neuroradiology 35, No. 7. (2014) 51
- [31] J. R. Cebal, M. Vazquez, D. M. Sforza, et al. *Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture*. Journal of NeuroInterventional Surgery 7, No. 7. (2015)
- [32] A. Marzo, P. Singh, I. Larrabide, et al. *Computational hemodynamics in cerebral aneurysms: the effects of modeled versus measured boundary conditions*. Annals of biomedical engineering 39, No. 2. (2011) 51
- [33] *AneuriskWeb* project website, <http://ecm2.mathcs.emory.edu/aneuriskweb>. Emory University, Department of MathCS. (2012) 51
- [34] D. Cremers, N. Sochen, C. Schnörr. *Towards recognition-based variational segmentation using shape priors and dynamic labeling*. International Conference on Scale-Space Theories in Computer Vision, Springer, Berlin, Heidelberg. (2003) 52

- [35] H. Chang, Q. Yang, B. Parvin. *A Bayesian approach for image segmentation with shape priors*. 2008 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, IEEE. (2008) [53](#)
- [36] T. Papavassiliu, H. P. Kuhl, M. Schroder et al. *Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging*. Radiology 236, No 1. (2005) [54](#)
- [37] J. W. Weinsaft, M. D. Cham, M. Janik, et al. *Left ventricular papillary muscles and trabeculae are significant determinants of cardiac MRI volumetric measurements: effects on clinical standards in patients with advanced systolic dysfunction*. International journal of cardiology 126, No 3. (2008) [54](#)

Capítulo 3

Aplicación del método para segmentación de imágenes cardíacas

3.1. Datos utilizados y evaluación

El enfoque bayesiano propuesto fue evaluado en un conjunto de datos público disponible mediante el *Cardiac Atlas Project*. La base de datos es la *cMAC* que fue utilizada en la competencia de análisis de movimiento *Cardiac Motion Analysis Challenge 2011* de resonancia magnética cardíaca en modalidad SSFP [1, 2]. Este protocolo de adquisición permite la adquisición de estudios de resonancia magnética cardíaca de cine en donde es posible visualizar el ciclo cardíaco [3]. Parte del protocolo de adquisición consiste en adquirir la señal del resonador en ciclos de controlados de apnea, en donde se busca minimizar los artefactos de movimiento debido a la respiración.

Los estudios de la base de datos *cMAC* son estudios adquiridos con un resonador de 3 Tesla Philips Achieva System. La base de datos cuenta con 15 estudios de resonancia magnética de cine de 15 sujetos centrados en el corazón y en proyecciones en el eje corto cardíaco. La base de datos consiste en 11 sujetos de sexo masculino, 2 de sexo femenino y 2 con información de género no disponible. Todas las adquisiciones fueron obtenidas durante aproximadamente 15 segundos conteniendo la respiración con una resolución temporal de 30 fases en un ciclo cardíaco y una resolución espacial de aproximadamente $1,25 \times 1,25 \times 8$ mm correspondiente a $256 \times 256 \times 14$ píxels. También se dispone de segmentaciones manuales del tejido de miocardio correspondiente al ventrículo izquierdo en todo su volumen para el punto del ciclo cardíaco correspondiente al fin de la diástole [16]. Estas segmentaciones manuales serán el *ground truth* para el conjunto de datos. Tres métricas serán utilizadas para evaluar cuantitativamente el desempeño de la segmentación. La primera métrica a evaluar será el coeficiente de Dice definido como:

$$Dice(GT, I) = \frac{2 |GT \cap I|}{|GT| + |I|} \quad (3.1)$$

donde GT representa el conjunto de píxels que definen una máscara binaria para la estructura a segmentar e I representa la correspondiente máscara binaria inferida por el método de segmentación. La operación $|\cdot|$ representa el conteo de píxels. El coeficiente de Dice puede tomar valores entre 0 y 1, siendo 1 coincidencia perfecta en todos los píxels de la segmentación con todos los del *ground truth* y 0 ninguna coincidencia para el caso de segmentación binaria. En segundo lugar se evaluará como métrica la distancia de Hausdorff definida entre dos máscaras binarias GT y I como:

$$H(GT, I) = \max \left(\max_{p \in GT} (\min_{q \in I} d(p, q)), \max_{q \in I} (\min_{p \in GT} d(p, q)) \right) \quad (3.2)$$

siendo $d(\cdot)$ la distancia Euclídea. La distancia de Hausdorff mide la máxima desviación entre pares de puntos de dos conjuntos que se ponen en correspondencia por distancia mínima. Para el caso de segmentación, es una medida de la exactitud de los bordes y de cuál es la máxima desviación entre bordes. Por último se mide la distancia promedio borde a borde que mide la distancia de un contorno a otro promediada sobre todos los puntos que forman el contorno (ver Figura 3.1). Esta cantidad se notará como AD por su acrónimo en inglés de *Average Distance*:

$$AD(GT, I) = \frac{\sum_{p \in \partial GT} d(p, \partial I) + \sum_{q \in \partial I} d(q, \partial GT)}{|\partial GT| + |\partial I|} \quad (3.3)$$

donde ∂ denota los píxels del borde para la máscara binaria. La distancia promedio borde a borde al igual que la distancia de Hausdorff es una medida de la exactitud de los bordes. Dado que se conoce la resolución espacial de las imágenes, la distancia de Hausdorff y la distancia promedio borde a borde se reportan en unidades de milímetros.

3.2. Flujo de procesamiento

El algoritmo de segmentación desarrollado realiza una segmentación *slice* por *slice* en dos dimensiones con proyecciones sobre el eje corto cardíaco. La elección del procesamiento en dos dimensiones tiene dos motivos: por un lado es menos el costo computacional comparado a procesar el volumen completo en tres dimensiones y por otro, dado que en el eje perpendicular a las proyecciones la resolución es distinta, se consideró que la segmentación se haga a partir de las dimensiones con la misma resolución espacial. En términos generales el flujo de procesamiento consta de los siguientes pasos:

- 1. seleccionar un *slice* medial del volumen cardíaco para iniciar la segmentación.
- 2. de una estimación inicial de la media y varianza para las intensidades de los tejidos relevantes.

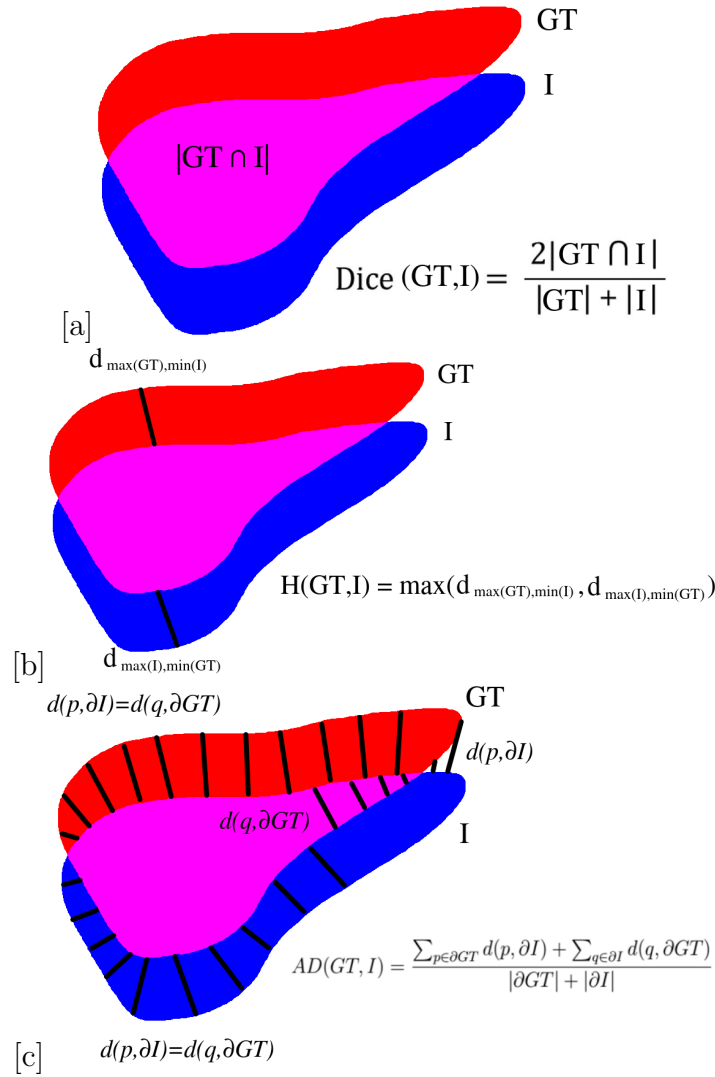


Figura 3.1: Esquema de métricas utilizadas para medir desempeño de segmentación. a) Coeficiente de Dice. b) Distancia de Hausdorff. c) Distancia promedio borde a borde.

- **3.** realizar un primer paso de segmentación bayesiana con el método descrito en 2.1.
- **4.** estimar un prior de forma para el músculo del miocardio.
- **5.** realizar un segundo paso de segmentación bayesiana con prior de forma.
- **6.** propagar parámetros de la segmentación obtenida a los siguientes *slices* del volumen cardíaco para inicializar su segmentación desde el paso 2. Continuar con el proceso hasta verificar criterios de finalización para la segmentación volumétrica.

Los pasos detallados del flujo de segmentación serán descritos en las siguientes secciones. Todo el flujo de procesamiento fue implementado en el lenguaje de programación Python y ejecutado en una PC de escritorio con procesador Intel Core i7 3.40 GHz con 16 GB de memoria RAM.

3.2.1. Inicialización

La segmentación volumétrica se inicia desde el *slice* central del volumen de datos. Esta elección está motivada por ser una región en donde se dan las mejores condiciones de inicialización para segmentar el ventrículo izquierdo. Para este *slice* se selecciona manualmente el punto central del ventrículo izquierdo en la imagen, siendo éste el único paso de interacción manual del método. Esta operación podría ser automática si se aprovecha la información temporal de una secuencia de cine, donde la selección del slice central y del punto medio pueden inferirse de la región de píxeles con mayor varianza temporal [5], pero esto no fue incorporado y se consideró un buen compromiso entre interacción mínima y desempeño de segmentación. El punto central será utilizado para construir el prior de forma y también define una región de interés en donde la segmentación se llevará a cabo. La región de interés en cada *slice* es de 100 mm x 100 mm centrada en el punto central seleccionado. Este tamaño de región de interés fue definido por un experto para asegurar que toda la extensión del ventrículo izquierdo sea incluida.

Por simplicidad de representación y buenos resultados obtenidos, en todo momento la inferencia bayesiana de tejidos para cada voxel será en tres clases correspondientes a sangre, tejido muscular y aire. La clase de tejido muscular será la asociada con la segmentación final del tejido del miocardio. Como se mencionó en 2.1 cada componente de tejido debe ser inicializado para sus valores de intensidad, para ello deben estimarse los hiperparámetros del modelo de ruido para cada clase. La inicialización de estos hiperparámetros se hizo ajustando un modelo de mezcla de distribuciones Gamma. La elección de esta distribución tiene por objeto mostrar mejor robustez a las condiciones de ruido de las imágenes analizadas frente a la distribución Gaussiana ensayada inicialmente. Nótese que el ajuste con distribuciones Gamma sólo es utilizado para estimar los valores iniciales de media y varianza para cada tejido en el modelo de ruido, pero el modelo de ruido en sí para cada tejido es una distribución Gaussiana. Con los parámetros iniciales, se asigna la clasificación inicial de cada píxel desde donde iniciará la inferencia bayesiana. La asignación se hace en considerando el modelo de mezcla Gaussiano para las tres clases con los parámetros considerados.

3.2.2. Primera inferencia bayesiana

La clasificación inicial es usada como punto de partida de la segunda clasificación que involucra la re-clasificación de cada píxel utilizando el método iterativo de inferencia bayesiana. Como se mostró en la sección 2.1, el proceso de clasificación tiene en cuenta la clasificación de los vecinos de cada píxel y la clase de cada píxel es actualizada de manera de incrementar el likelihood manteniendo fija la clasificación de los vecinos. Para los pasos de inferencia bayesianas que forman parte del método de segmentación

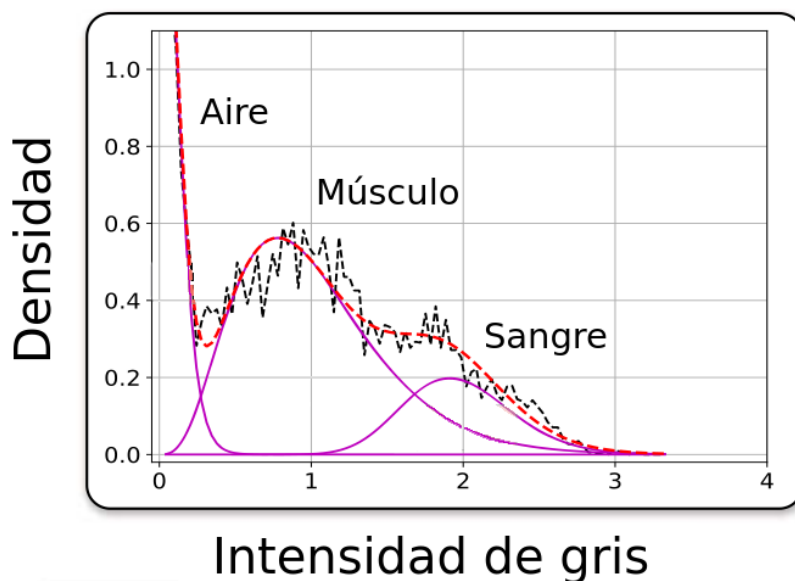


Figura 3.2: Ejemplo de inicialización de hiperparámetros de tejidos mediante distribuciones Gamma en base al histograma de intensidad.

se utilizó un vecindario de los primeros ocho píxels vecinos en dos dimensiones. Para el conjunto de imágenes procesada el valor escogido del hiperparámetro β fue 0,9. La elección estuvo basada en el criterio de máxima evidencia conjuntamente con evaluar la el desempeño de segmentación resultante. Si bien la cantidad de iteraciones a computar depende de la convergencia de la evidencia. En todo los casos se comprobó que cinco iteraciones eran suficientes para alcanzar la convergencia. En el hardware donde se ejecutaron las pruebas la duración de una inferencia fue aproximadamente de 0,2 segundos por cada *slice*.

3.2.3. Estimación del prior de forma y segunda inferencia

La segmentación inicial se basa puramente en los valores de intensidad de los píxels, por ello es incapaz de distinguir, por ejemplo, tejidos de diferentes ventrículos ya la diferencia esencial está dada por su localización en la anatomía del corazón y no por intensidad de señal en la imagen. La determinación de un prior de forma para especializar la segmentación a una geometría dada requiere en principio de un conjunto de regiones de entrenamiento similar a modelos de segmentación como *active shapes* (ver sección 1.3.5), no obstante se propone un enfoque más simple basado en aproximar la forma anular del miocardio vista en la proyección del eje corto a partir de la segmentación inicial.

Para segmentar el músculo del miocardio en proyecciones sobre el eje corto, la propuesta de prior de forma será una región anular centrada en la cavidad del ventrículo izquierdo, de grosor aproximado al septum ventricular que será obtenida a partir de

una primera segmentación bayesiana de la imagen sin prior de forma. Por lo tanto, para determinar el prior de forma completamente se deben proponer los bordes internos y externos de la región anular en la imagen. Para estimar el borde interno del prior se usará como referencia la cavidad del ventrículo derecho representada por la clasificación de sangre. El primer paso para generar el prior de forma consiste en identificar la cavidad del ventrículo izquierdo, esto se consigue mediante la marcación del punto central y ejecutando el algoritmo de *floodfill* (ver sección 1.3.5) para seleccionar todos los píxeles de sangre que llenan la cavidad del ventrículo. A este conjunto de píxeles se le aplica la operación de *convex hull*¹ que consiste en tomar todos los píxeles que forman el menor polígono convexo que cubre al conjunto de píxeles original (Figura 3.3). La razón de esta operación es eliminar de la selección músculos papilares y minimizar el impacto de las trabéculas en la determinación del borde interno del prior de forma. La aplicación de la operación de *convex hull* para este propósito ya se había utilizado en el contexto de segmentación cardíaca en el trabajo de Lu et al. (2013) [6]. La segmentación inicial es por lo tanto transformada eliminando músculos papilares y reduciendo trabéculas y la cavidad de sangre resultante es una primera aproximación del endocardio (pared interna del miocardio) y el borde interior del prior de forma.

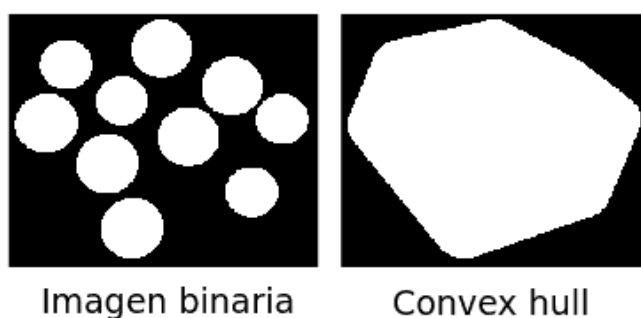


Figura 3.3: Ejemplo de aplicación de la operación *convex hull* a una imagen binaria.

Para estimar el borde exterior se dilata el borde interior en un espesor comparable al grosor de la pared del septum que divide ambos ventrículos. La manera con que se estima el tamaño de la pared es contabilizando los píxeles clasificados como músculo para una traza definida entre el centro de masa del ventrículo izquierdo estimado hasta al momento al interior del ventrículo derecho. La traza que define el ancho de la dilatación se encuentra explorando un conjunto de 20 trazas equiespaciadas en ángulo en 360°. La traza utilizada para hacer la estimación será aquella que contabilice la mayor cantidad de píxeles clasificados como sangre en su trayecto. La justificación de este criterio es que la traza que cumpla esta condición será la que esté mejor orientada al centro del ventrículo derecho. La anatomía general es tal que en los ángulos que no apuntan al ventrículo derecho, la clasificación suele ser en general aire o músculo.

¹ *Cascarón convexo* en Español

Nótese que para que este procedimiento sea exitoso se debe contar con una buena segmentación inicial, en particular si el septum está segmentado de forma incompleta, la aplicación de la operación *convex hull* podría eliminar la segmentación del septum y la estimación del endocardio y el prior de forma serían totalmente erróneas. Es por ello que la primera segmentación del volumen cardíaco se realiza en una *slice* medial en donde las condiciones para una primera segmentación satisfactoria son más favorables.

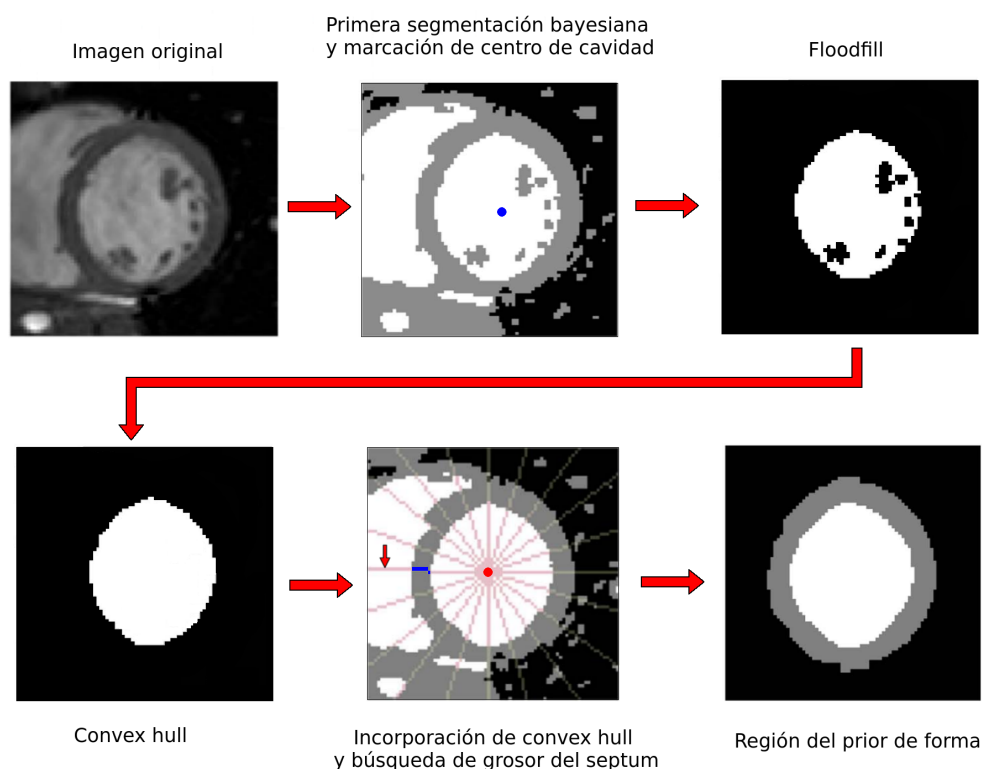


Figura 3.4: Esquema del proceso de estimación de la región anular para el prior de forma. La imagen es segmentada mediante el método de inferencia bayesiana descrito en la sección 2.1. La marcación provista del centro de la cavidad (punto azul), sirve para segmentar la cavidad de sangre mediante el algoritmo de *floodfill*. Luego, la transformación de *convex hull* es aplicada para eliminar trabéculas y músculos papilares. El resultado es aplicado a la segmentación inicial y a partir del centro de masa de la cavidad del ventrículo (punto rojo) se estima el grosor del septum. La región *a priori* del miocardio es obtenida dilatando el borde de la cavidad de sangre en el espesor estimado.

Con el prior de forma determinado se incorpora a la inferencia bayesiana siguiendo la metodología desarrollada en 2.4. Nótese que de la formulación del prior de forma de (ecuación (2.13)), el prior de forma está modulado por una función de distancia a la región R de la función indicadora. Esta función es la transformada de distancia que mide la distancia entre un píxel i de la imagen y el punto más cercano de la región R . No obstante se eligió normalizar la transformada de distancia en una cantidad d_0 que es un hiperparámetro adicional del modelo que controla la extensión de la relevancia espacial del prior de forma.

$$D_R(i) = \frac{d(i, R)}{d_0} \quad (3.4)$$

El valor de d_0 escogido en base al desempeño del método de segmentación fue 3 mm . En cuanto al hiperparámetro α que controla la influencia del prior su valor fue fijado en $\alpha = 3$ en base al desempeño de segmentación del método.

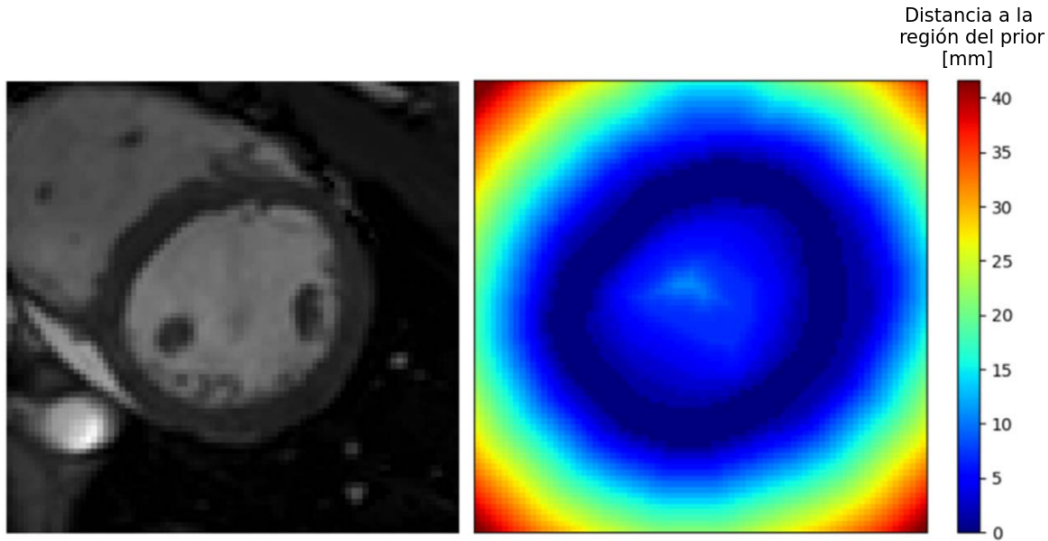


Figura 3.5: Ejemplo de transformada de la distancia para una región de prior de forma, en este caso correspondiente a la sección anular en azul oscuro.

La segunda inferencia bayesiana se lleva a cabo siguiendo el proceso iterativo desarrollado en 2.1, sólo que agregando el prior de forma. Al igual que en la primera inferencia, cinco iteraciones fueron suficientes para una adecuada convergencia de la evidencia y se matuvo el valor de $\beta = 0,9$ para el hiperparámetro de interacción con vecinos. El tiempo aproximado de esta etapa de inferencia para un *slice* fue de 0,7 segundos.

3.2.4. Segmentación del volúmen cardíaco completo

Una vez que el tejido del miocardio del *slice* central fue segmentado, la segmentación continúa al resto de los *slices* del volúmen hacia el ápice y hacia la base. Para ello se vuelve a repetir el proceso de segmentación desde la inicialización de tejidos. El punto central, que era necesario para identificar la cavidad, es tomado como el centro de masa de la cavidad de sangre segmentada anteriormente. El proceso de segmentación se detiene al llegar a la base y al ápice del corazón, para ello se aplican dos criterios: en el proceso de segmentación en el sentido hacia la base de corazón, se monitorea para cada *slice* el volúmen de la cavidad de sangre segmentada posterior a la aplicación de la operación de *convex hull*. Si este valor aumenta significativamente para el siguiente *slice* superior, eso significa que se alcanzaron las aurículas y el procesamiento se detiene

y sin realizar la segmentación de miocardio. Para las imágenes consideradas el criterio de aumento significativo del volumen consiste en un cambio relativo al *slice* anterior superior al 50 %; en el proceso de segmentación en el sentido al ápice del corazón, el criterio de finalización se basa en predecir si en el siguiente *slice* desaparece la cavidad del ventrículo izquierdo. Esta predicción se realiza mediante una extrapolación cuadrática del tamaño del ventrículo izquierdo a partir los últimos cuatro *slices* segmentados. Si la predicción para el siguiente *slice* a segmentar es negativa, el procesamiento se detiene.

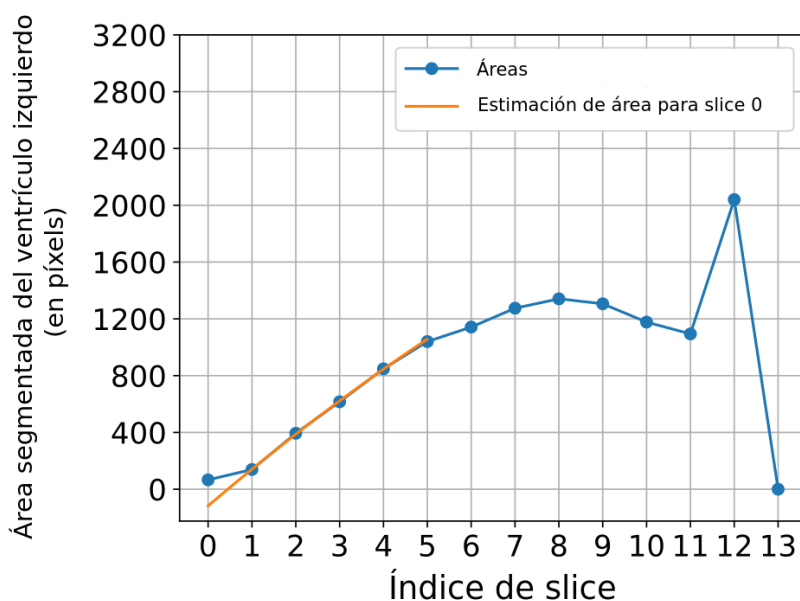


Figura 3.6: Ejemplo de los criterios utilizados para finalizar el proceso de segmentación. Hacia los cortes basales (índices mayores), un aumento del área en más del 50 % del área previa finaliza la segmentación. Hacia la zona apical, una extrapolación cuadrática se hace teniendo en cuenta los últimos cuatro valores registrados y se evalúa si el área es negativa. En este ejemplo, los cortes donde finaliza la segmentación son los *slices* 1 y 12.

Nótese que procesar el volumen por *slices* individuales permite que los hiperparámetros que caracterizan los niveles de intensidad y de ruido de cada tejido (i.e. μ y σ) sean característicos de cada *slice* y esto ofrece robustez ante variaciones de los niveles de intensidad perpendicular al eje corto de las proyecciones. El tiempo estimado de segmentación para un volumen cardíaco completo con el método completo de inferencia bayesiana con prior de forma era de aproximadamente 10 segundos.

3.3. Resultados y discusión

El desempeño de segmentación fue obtenido para las imágenes en la fase de fin de diástole donde la base de datos utilizada proveía los *ground truth* correspondientes. Las métricas fueron computadas para todos los *slices* donde el tejido de miocardio está presente tanto en el *ground truth* como en la segmentación, totalizando 156 *slices*

de estudios de 15 sujetos. Los resultados de desempeño de segmentación por *slices* se resumen en la siguiente tabla:

Métrica	Epicardio	Endocardio	Miocardio
Dice (std)	0.90 (0.09)	0.94 (0.04)	0.8 (0.1)
H [mm] (std)	11 (4)	3 (2)	8 (5)
AD [mm] (std)	3 (2)	0.9 (0.4)	2 (1)

La distribución de los coeficientes de Dice obtenidos se muestran en la Figura 3.8, donde se discrimina las segmentaciones de miocardio, endocardio y epicardio. El volumen de endocardio es definido como la cavidad de sangre del ventrículo derecho y el volumen del epicardio es la unión de los volúmenes de miocardio y endocardio de la misma manera que se hace en [8, 19] (Figura 3.7).

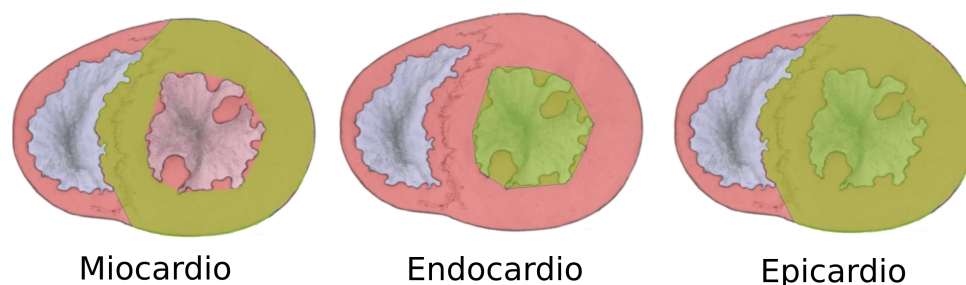


Figura 3.7: Esquema de definición de las áreas. En verde se muestran los conjuntos que se definen como miocardio (izquierda), endocardio (centro) y epicardio (derecha).

Como se puede ver de la Figura 3.8, el desempeño es mejor para *slices* individuales que para estudios completos. Por ejemplo, el desempeño promedio en el miocardio disminuye de $0,8 \pm 0,1$ a $0,72 \pm 0,06$ para *slices* y estudios completos respectivamente. Incluso se nota que la distribución de resultados es más dispersa para *slices*. Este efecto puede ser el resultado de segmentaciones deficientes en regiones específicas del corazón, por ejemplo en *slices* de las zonas apicales o basales. En particular, en la Figura 3.9 se evidencia que la región más problemática es la apical y de hecho cuatro *slices* con distancia de Hausdorff superior a 15 mm fueron identificadas en la zona apical. Sin embargo las medias de la distancia de Hausdorff y la distancia promedio borde a borde se encuentran en un rango razonable de $8 \pm 5 \text{ mm}$ y $2 \pm 1 \text{ mm}$ respectivamente. Se debe notar que bajo la metodología propuesta la *slice* del ápice podría ser segmentada incorrectamente, en el caso que no contenga a la cavidad y corresponda solamente al músculo cardíaco en el ápice. Esto se debe a que la región propuesta para prior de forma siempre es anular y por diseño el método podría fallar en segmentar una sección de miocardio sin cavidad ya que se sesga la forma de la segmentación a una sección anular.

En general el método propuesto tiene un desempeño similar a otros métodos del estado del arte. La Tabla 3.1 muestra una comparación con otros trabajos que utilizan

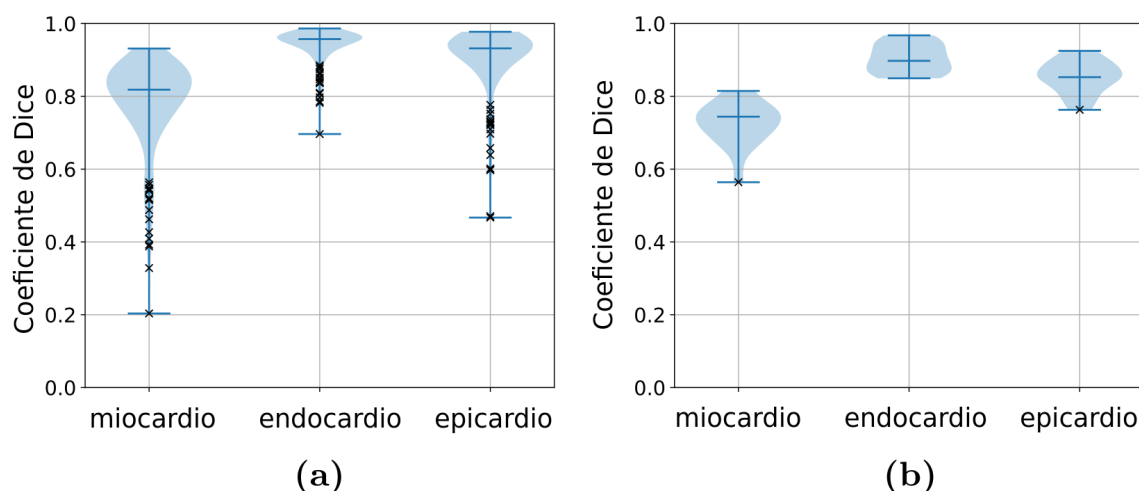


Figura 3.8: Desempeño del método de segmentación propuesto en términos del coeficiente de Dice para la fase de fin de diástole. Los resultados están discriminados en segmentación de miocardio, endocardio y epicardio. a) Desempeño para *slices individuales*. b) Desempeño para estudios completos.

otros métodos de segmentación e involucran diferentes conjuntos de datos utilizados y tipos de interacción por parte de un usuario. Una compilación mucho más exhaustiva de métodos de segmentación cardíacos puede encontrarse en Peng et al. (2016) [19].

Un conjunto de ejemplos de segmentaciones de todo el volumen cardíaco se muestra en la Figura 3.10 en tres proyecciones ortogonales y en dos vistas en tres dimensiones y detalles cualitativos para la detección del miocardio, endocardio y epicardio son mostrados en la Figura 3.11. Se observa que el método exhibe un desempeño adecuado para segmentación de miocardio en imágenes cardíacas de MRI. En la Figura (REF), además, se destacan las coincidencias entre píxeles de la segmentación y *ground truth* como así también falsos positivos y falsos negativos. Se nota en particular que sólo un número reducido de píxeles no coinciden, especialmente los volúmenes de endocardio y epicardio.

Adicionalmente se calcularon otros parámetros de la función cardíaca derivados de las segmentaciones en las fase de sístole y diástole: los volúmenes en sístole y diástole, la fracción de eyección, masa de miocardio y el volumen sistólico, este último definido como la diferencia de volúmenes entre diástole y sístole. Los valores promedios obtenidos fueron de $150 \pm 30 \text{ ml}$ para el volumen en fase de diástole, $60 \pm 20 \text{ ml}$ para el volumen en fase de sístole, $80 \pm 20 \text{ ml}$ para el volumen sistólico, $60 \pm 10\%$ para la fracción de eyección y $180 \pm 60 \text{ gr}$ para la masa de miocardio considerando una densidad de $1,05 \text{ gr/ml}$. Estas estimaciones son compatibles con las obtenidas en el trabajo de Maceira et al. (2006) para sujetos de control [20]. La comparación debe hacerse contra los resultados de sujetos masculinos ya que como se mencionó en 3.1 la base de datos de *cMAC* es mayoritaria para sujetos de género masculino.

Respecto de las limitaciones del método, en primer lugar se estudiaron aquellos

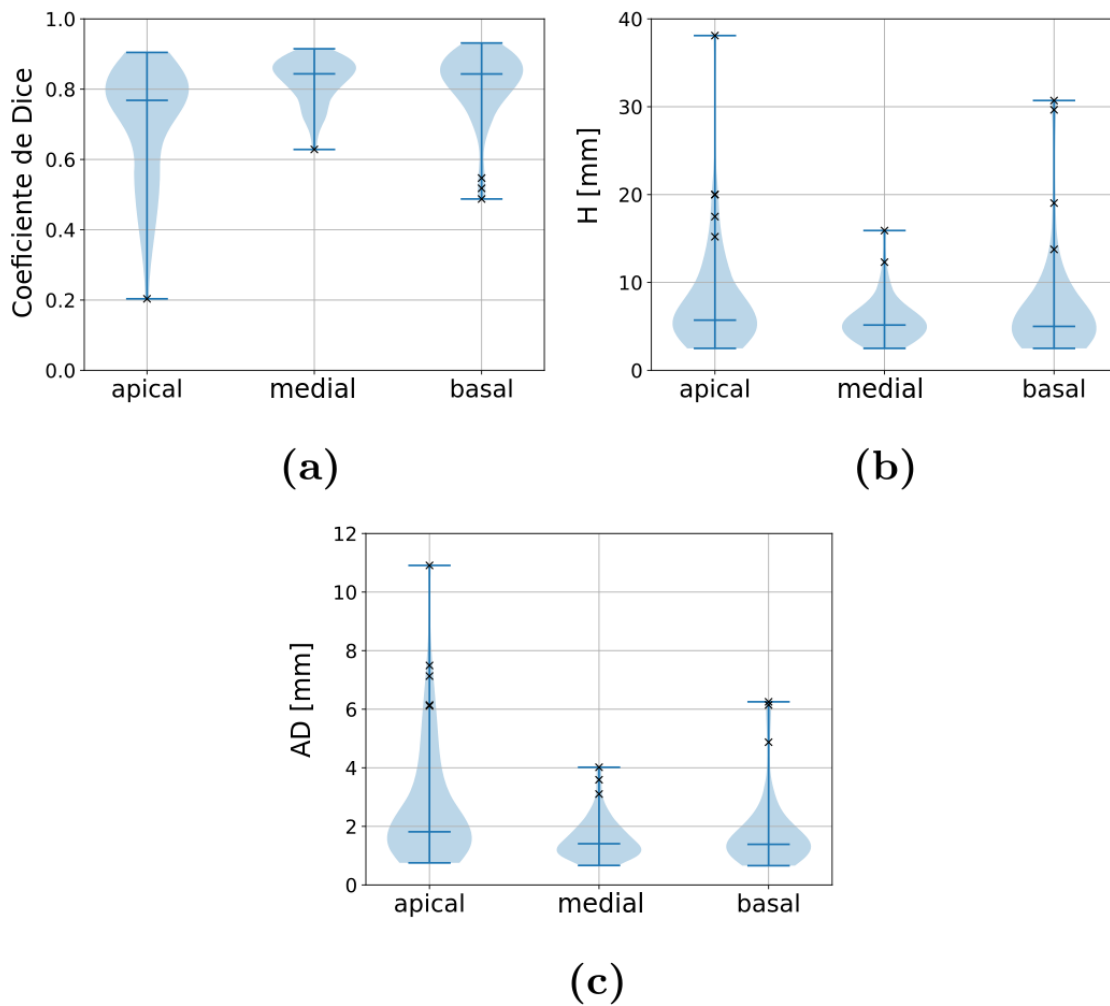


Figura 3.9: Desempeño por *slices* de las regiones apical, medial y basal del método de segmentación propuesto en términos de las métricas: a) coeficiente de Dice; b) distancia de Hausdorff y c) distancia promedio borde a borde.

estudios para los cuales algunos *slices* fueron detectadas como *outliers*, según el criterio de distancia de Hausdorff mayor a 15 *mm*. De la Figura 3.9 se puede ver que el método tiende a fallar en las regiones basales y apicales, con sólo una *slice* medial en esta situación. En la Figura 3.12 se muestra un ejemplo de segmentaciones problemáticas en regiones apicales y basales aún cuando en el desempeño en el resto del volumen es satisfactorio. Estas observaciones permiten detectar las principales limitaciones del método de segmentación propuesto. Cabe mencionar que las regiones apicales y basales son complicadas de segmentar incluso para los métodos más avanzados basados en redes neuronales de aprendizaje profundo [21].

Una de las fuentes recurrentes de error se origina de una sobreestimación del grosor del septum. Esto se debe a que en la región apical, el ventrículo derecho se vuelve muy pequeño y en algunos casos pierde el contraste distintivo de la sangre lo que provoca que la estimación del ancho del prior de forma sea sobreestimada al aplicar el procedimiento de construcción del prior detallado en la sección 3.2.3. La consecuencia de este efecto

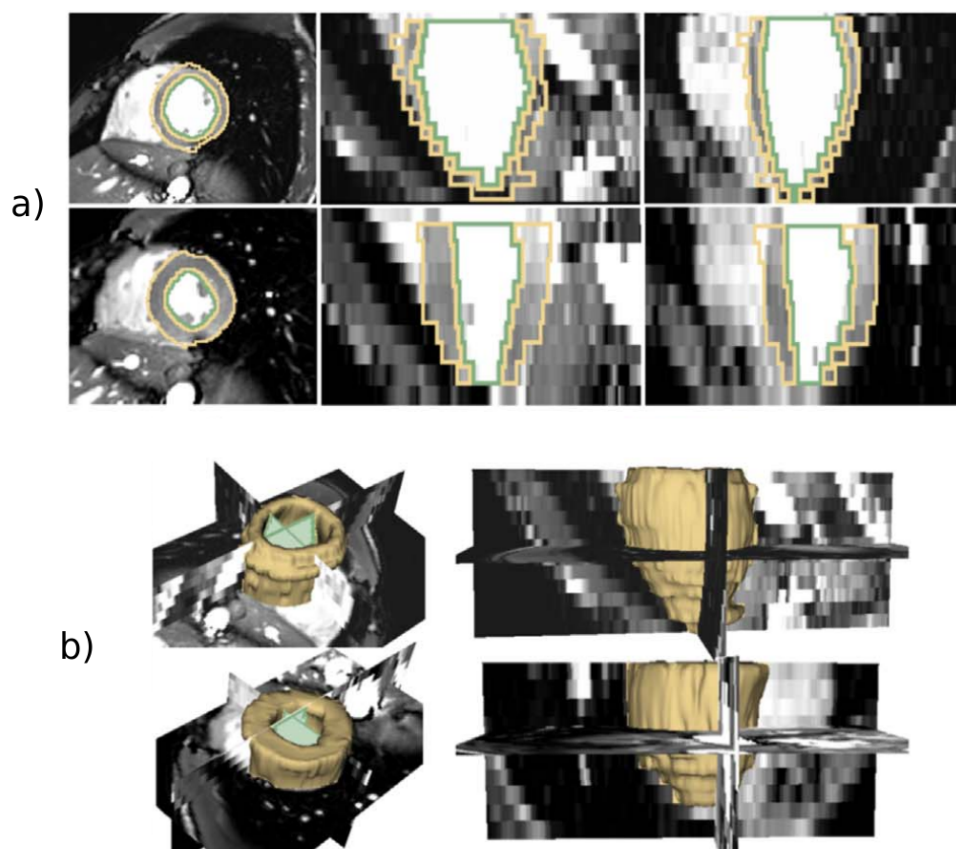


Figura 3.10: Ejemplos de segmentación del método propuesto en vistas tridimensionales. El miocardio se representa en amarillo y el endocardio en verde. a) segmentación en tres vistas ortogonales b) reconstrucciones en tres dimensiones de la segmentación. En ambos paneles las imágenes superiores corresponden a la fase de fin de diástole y las inferiores a fin de sístole.

en la segmentación se muestra en la Figura 3.13.

Para *slices* en la región basal y para *slices* pertenecientes a fases del ciclo cardíaco distintas de la diástole se pudo identificar una segunda fuente de errores. Esta consiste en las perturbaciones de la distribución de intensidades de píxels. La aparición de modas adicionales en la distribución de intensidades derivan en segmentaciones bayesianas iniciales (sin prior de forma) incorrectas. En la Figura 3.14 se visualizan los efectos de este fenómeno comparandolo con un ejemplo de segmentación satisfactoria tanto para las fases de fin de sístole como de fin de diástole. Se observa un caso en que la distribución de intensidades de píxels es cuantitativamente similar en ambos casos. Incluso fue verificado que la estimación inicial de los hiperparámetros que caracterizan la intensidad para cada clase μ y σ para la fase de fin de sístole pueden ser fijados en sus mismos valores para la segmentación en la fase de fin de diástole y aún así obtener segmentaciones satisfactorias. Sin embargo, en otros casos el comportamiento es diferente y entre diferentes momentos de la fase cardíaca aparecen artefactos de intensidad en la distribución que deforman la distribución en condiciones de fin de diástole. Los píxels en este rango de intensidades serán clasificados como tejido distinto

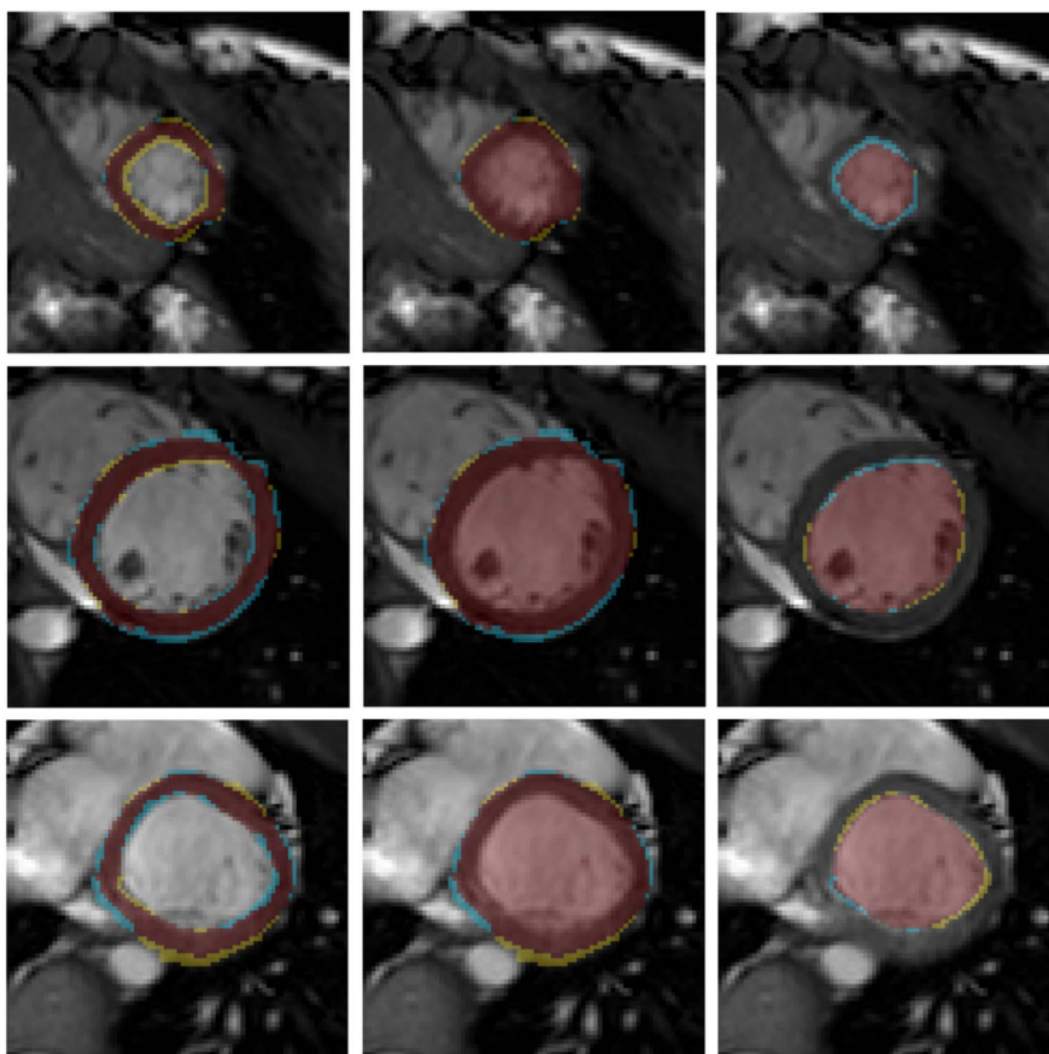


Figura 3.11: Resultados de segmentación para tres *slices*: zona apical en la fila superior; zona medial en la fila media; zona basal en la fila inferior. En las tres columnas se representa: a la izquierda segmentación del miocardio; en la columna central, segmentación del epicardio; en la columna derecha, segmentación del endocardio. En marrón se muestran los píxeles coincidentes con el *ground truth*, en cian los píxeles falsos positivos y en amarillo los falsos negativos.

del muscular dado que se espera una moda por cada uno de los tres tejidos y esto deriva en una segmentación inicial defectuosa que es agravada por la aplicación de la operación de *convex hull* como se mencionó en la sección 3.2.3.

La última fuente de error detectada se relaciona con los ciclos de contención de la respiración por parte de los sujetos al momento de la adquisición de los estudios de cine. En ocasiones en donde el diafragma del sujeto esté levemente desplazado en dos momentos consecutivos de contención de la respiración, el centro del ventrículo izquierdo aparecerá desplazado como se ve en la Figura 3.15. Estos artefactos ya han sido reportados para estudios cardíacos de resonancia magnética de cine [22, 23]. Este efecto trasladado al algoritmo de segmentación deriva en una localización errónea del centro de la cavidad del ventrículo izquierdo para algunos *slices* que es un paso

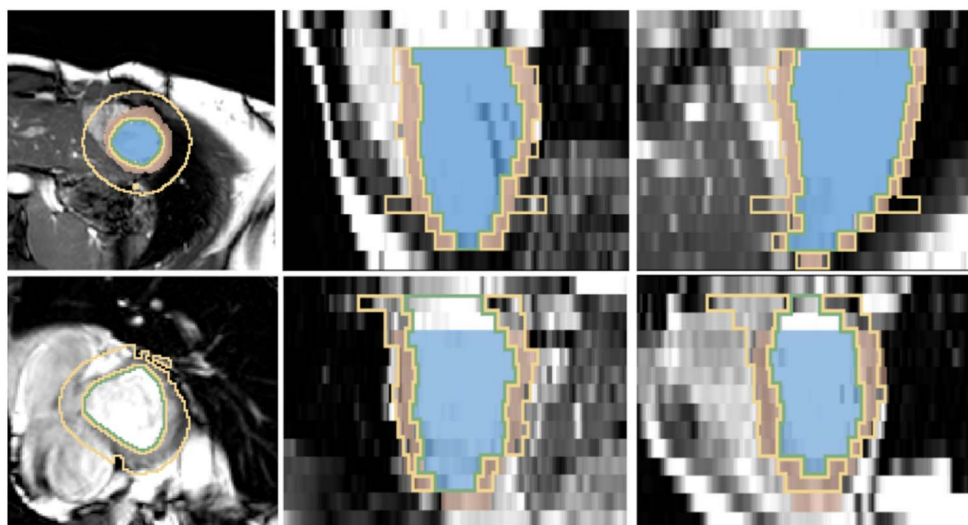


Figura 3.12: Ejemplos de segmentaciones erróneas en las regiones apicales y basales. Se muestra el *ground truth* (endocardio en celeste y miocardio en marrón) junto con la segmentación del método propuesto (contorno verde para endocardio y amarillo para miocardio) en tres vistas ortogonales. En la fila superior *slice* en zona apical y la inferior en zona basal.



Figura 3.13: Ejemplo de segmentación inicial bayesiana con gran error en la estimación del septum. A la izquierda, imagen original y a la derecha la primera segmentación bayesiana. Nótese el poco contraste en la zona del septum entre el miocardio y la sangre. La segmentación resultante será una mala estimación para el grosor del septum y por lo tanto de la extensión de la región del prior de forma.

clave en la inicialización de la segmentación como se mencionó en 3.2.1. Estos errores podrían ser evitados aplicando al volumen adquirido y previo al inicio del proceso de segmentación técnicas de pre-procesamiento para corrección de movimiento como por ejemplo registración afín o técnicas más complejas como las que se describen en Pipe (1999) [24] ó Kellman et al. (2009) [25].

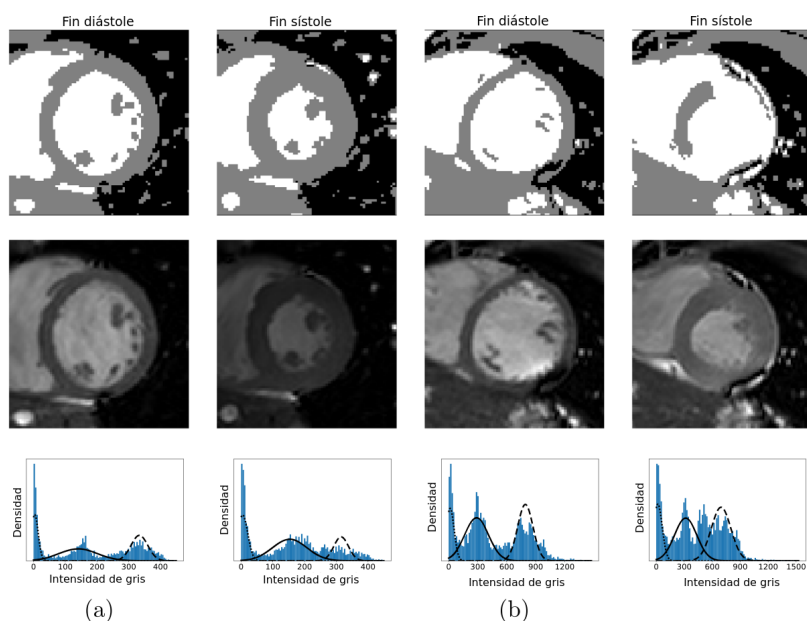


Figura 3.14: Ejemplo de segmentación errónea debido a perturbaciones en la distribución de intensidades. En la fila superior primera segmentación bayesiana; en la fila central, imagen original y en la fila inferior la distribución de intensidades correspondiente a cada imagen con los ajustes de un modelo de mezcla Gamma para cada tejido. a) Segmentaciones correctas para un *slice* medial en fases de fin de sístole y fin de diástole. b) Sujeto en donde la segmentación inicial es defectuosa debido a la aparición de perturbaciones en la distribución. Notar la nueva moda en la distribución cercana al valor de intensidad 500 que previamente no aparecía en la fase de fin de diástole.

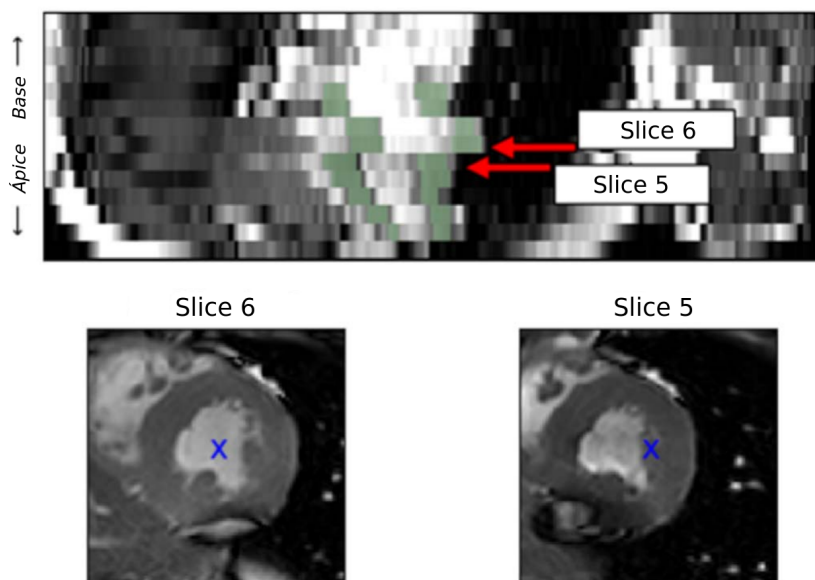


Figura 3.15: Ejemplo del error inducido por artefactos debido a ciclos de respiración durante la adquisición del estudio de resonancia magnética de cine. En el panel superior: sección sagital del volumen cerca de la fase de fin de sístole. El miocardio según el *ground truth* se muestra en color verde. En el panel inferior: a la izquierda se muestra la ubicación del centro del ventrículo estimado por el algoritmo de segmentación para el *slice* medial 6. Este punto es utilizado en la inicialización para la segmentación del *slice* inferior (5). Nótese que debido al artefacto, el punto de inicialización se emplaza fuera de la cavidad, provocando una inicialización incorrecta para la segmentación del *slice* 5.

Tabla 3.1: Comparación del método de segmentación propuesto con otros trabajos de segmentación del ventrículo izquierdo en imágenes de MRI

Referencia	Método	Interacción	Supervisión	Coef. de Dice	Error en distancia [mm]	Base de datos [cantidad de sujetos]
Folkesson et al. 2008 [9]	<i>Geodesic active region</i> & clasificador estadístico KNN	-	Segmentación manual	$0,79 \pm 0,07$	$1,44 \pm 0,54$ (borde a borde)	11
Ayed et al. 2012 [10]	Modelo sujeto específico & optimización <i>max-flow</i>	Segmentación manual en la primera fase del ciclo	-	$0,82 \pm 0,06$	1,6 (endo) 1,99 (epi) (borde a borde)	20
Woo et al. 2013 [11]	<i>Level set</i> acoplado & prior de forma dual	Seleccionar el centro del endocardio y un punto del su contorno	-	$0,89 \pm 0,03$	-	30
Mahapatra 2013 [12]	<i>Graph cuts</i> & priors de forma	Varias marcaciones dentro y fuera del miocardio	-	$0,916 \pm 0,009$	-	30
Alba et al. 2014 [13]	<i>Graph cuts</i> y restricciones entre <i>slices</i> y de forma	Varias marcaciones dentro y fuera del miocardio	-	$0,81 \pm 0,05$ (late enhanced MRI) $0,92 \pm 0,04$ (cine MRI)	-	20
Bai et al. 2015 [14]	Multiatlas & clasificación SVM	Ubicar 5 puntos de referencia en el atlas y en la imagen	-	0,807	-	83
Baumgartner et al. 2017 [15]	Red neuronal convolucional (U-net modificado)	-	Fase de entrenamiento	$0,892 \pm 0,027$ (2D) $0,802 \pm 0,053$ (3D)	-	20
Zheng et al. 2018 [16]	Red neuronal convolucional & propagación espacial	-	Fase de entrenamiento	$0,77 \pm 0,06$	$7,66 \pm 4,55$ (Hausdorff)	902
Zotfi et al. 2018 [17]	Red neuronal convolucional & prior de forma	-	Fase de entrenamiento	0,96 (fin diástole), 0,91 (fin sístole)	6,2 (fin diástole), 8,4 (fin sístole) (Hausdorff)	50
Curiale et al. 2018 [18]	Red neuronal convolucional con conexiones residuales	-	Fase de entrenamiento	$0,870 \pm 0,005$	-	137
Método propuesto	Inferencia bayesiana con prior de forma	Anotación del centro del ventrículo para una <i>slice</i> medial	-	$0,8 \pm 0,1$ (promedio en <i>slices</i>), $0,72 \pm 0,06$ (promedio en estudios)	8 ± 5 (Hausdorff), 2 ± 1 (borde a borde)	15

Bibliografía

- [1] C. G. Fonseca, M. Backhaus, D. A. Bluemke, et al. *The Cardiac Atlas Project—an imaging database for computational modeling and statistical atlases of the heart*. *Bioinformatics* 27, No 16. (2011) [59](#)
- [2] C. Tobon-Gomez, M. De Craene, A. Dahl et al. *A multimodal database for the 1 st cardiac motion analysis challenge*. In *Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Imaging and Modelling Challenges: Second International Workshop, STACOM 2011*. Springer Berlin Heidelberg. (2012) [59](#)
- [3] M. Schär, S. Kozerke, S. E. Fischer, P. Boesiger. *Cardiac SSFP imaging at 3 Tesla*. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 51. No 4. (2004) [59](#)
- [4] C. Tobon-Gomez, M. De Craene, K. Mcleod et al. *Benchmarking framework for myocardial tracking and deformation algorithms: An open access database*. *Medical image analysis* 17, No 6. (2013) [59](#), [85](#)
- [5] C. A. Cocosco, W. J. Niessen, T. Netsch, et al. *Automatic image-driven segmentation of the ventricles in cardiac cine MRI*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 28, No 2. (2008) [62](#)
- [6] Y. L. Lu, K. A. Connelly, A. J. Dick et al. *Automatic functional analysis of left ventricle in cardiac cine MRI*. *Quantitative imaging in medicine and surgery* 3, No 4 .(2013) [64](#)
- [7] A. H. Curiale, F. D. Colavecchia, P. Kaluza, R. A. Isoardi, G. Mato. *Automatic myocardial segmentation by using a deep learning network in cardiac MRI*. 2017 XLIII Latin American computer conference (CLEI). IEEE. (2017) [68](#), [92](#)
- [8] P. V. Tran. *A fully convolutional neural network for cardiac segmentation in short-axis MRI*. arXiv preprint arXiv:1604.00494 (2016). [68](#)

- [9] J. Folkesson, E. Samset, R. Y. Kwong, C. F. Westin. *Unifying statistical classification and geodesic active regions for segmentation of cardiac MRI*. IEEE transactions on information technology in biomedicine 12. No 3. (2008) 75
- [10] I. B. Ayed, H. M. Chen, K. Punithakumar, et al. *Max-flow segmentation of the left ventricle by recovering subject-specific distributions via a bound of the Bhattacharyya measure*. Medical image analysis 16. No 1. (2012) 75
- [11] J. Woo, P. J. Slomka, C. C. Jay Kuo, B. W. Hong. *Multiphase segmentation using an implicit dual shape prior: application to detection of left ventricle in cardiac MRI*. Computer vision and image understanding 117. No 9. (2013) 75
- [12] D. Mahapatra. *Cardiac image segmentation from cine cardiac MRI using graph cuts and shape priors*. Journal of digital imaging 26. No 4. (2013) 75
- [13] X. Alba, R. M. Figueras i Ventura, K. Lekadir, et al. *Automatic cardiac LV segmentation in MRI using modified graph cuts with smoothness and interslice constraints*. Magnetic resonance in medicine 72. No 6. (2014) 75
- [14] W. Bai, W. Shi, C. Ledig, D. Rueckert. *Multi-atlas segmentation with augmented features for cardiac MR images*. Medical image analysis 19. No 1. (2015) 75
- [15] C. F. Baumgartner, L. M. Koch, M. Pollefeys, E. Konukoglu. *An exploration of 2D and 3D deep learning techniques for cardiac MR image segmentation*. International Workshop on Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Springer. Cham. (2017) 75
- [16] Q. Zheng, H. Delingette, N. Duchateau, N. Ayache. *3-D consistent and robust segmentation of cardiac images by deep learning with spatial propagation*. IEEE transactions on medical imaging 37. No 9. (2018) 75
- [17] C. Zotti, Z. Luo, A. Lalande, P. M. Jodoin. *Convolutional neural network with shape prior applied to cardiac MRI segmentation*. IEEE journal of biomedical and health informatics 23. No 3. (2018) 75
- [18] A. H. Curiale, F. D. Colavecchia, G. Mato. *Automatic quantification of the LV function and mass: A deep learning approach for cardiovascular MRI*. Computer methods and programs in biomedicine 169. (2019) 75
- [19] P. Peng, K. Lekadir, Ali Gooya, Ling Shao, Steffen E. Petersen, and Alejandro F. Frangi. *A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 29, No 2. (2016) 69

- [20] A. M. Maceira, S. K. Prasad, M. Khan et al. *Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 8, No 3. (2006) 69
- [21] O. Bernard, A. Lalande, C. Zotti et al. *Deep learning techniques for automatic MRI cardiac multi-structures segmentation and diagnosis: is the problem solved?*. IEEE transactions on medical imaging 37, No 11. (2018) 70
- [22] A. G. Chandler, R. J. Pinder, T. Netsch, et al. *Correction of misaligned slices in multi-slice cardiovascular magnetic resonance using slice-to-volume registration*. Journal of cardiovascular magnetic resonance 10. No 1. (2008) 72
- [23] C. Jahnke, I. Paetsch, S. Achenbach, et al. *Coronary MR imaging: breath-hold capability and patterns, coronary artery rest periods, and β -blocker use*. Radiology 239. No 1. (2006) 72
- [24] J. G. Pipe. *Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 42. No 5. (1999) 73
- [25] P. Kellman, C. Chefd'hotel, C. H. Lorenz, et al. *High spatial and temporal resolution cardiac cine MRI from retrospective reconstruction of data acquired in real time using motion correction and resorting*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 62, No 6. (2009) 73

Capítulo 4

Aplicación del método de segmentación al cálculo del esfuerzo miocárdico

4.1. Formulación del problema y motivación

En el presente capítulo se mostrará una aplicación para el método de segmentación desarrollado al cálculo del esfuerzo miocárdico que junto con la fracción de eyección es un parámetro que caracteriza la función cardíaca y se ha mostrado que es de gran importancia para el estudio de comportamientos anormales de corazón, en particular para tratamiento y diagnóstico de patologías como cardiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, disfunción diastólica y diferentes enfermedades congénitas [1–3].

El esfuerzo miocárdico es una magnitud que mide la deformación local del corazón. Estudios de ecocardiografía Doppler y resonancia magnética cardíaca de *tagging* proveen la información necesaria para cuantificar el esfuerzo miocárdico en imágenes sin la necesidad de estudios complementarios [4]. Sin embargo, el software existente (como por ejemplo Segment, CVI42, 2D CPA MR y QStrain [5–8]) para cuantificación del esfuerzo miocárdico a partir de imágenes carece de un estándar común y de claridad en las definiciones de las magnitudes a computar, sumado al hecho del costo que usualmente limita la amplia disponibilidad de uso. Esto motiva el desarrollo de una aplicación para cuantificación del esfuerzo miocárdico que pueda ser integrada a software pre-existente de procesamiento de imágenes en el ámbito clínico y de código abierto para ofrecer disponibilidad, transparencia y permitir contribuciones de mejora continua por parte de investigadores e instituciones.

Si bien el cálculo de deformación es aplicable a cualquier región de la imagen, desde el punto de vista clínico, la región relevante de análisis es la correspondiente al mio-

cardio. Analizar esfuerzo considerando por ejemplo parte de la cavidad del ventrículo que es donde hay mayor movimiento, podría dar lugar a errores grandes en la estimación del esfuerzo miocárdico. Por ello es que para esta aplicación es imprescindible un método eficaz de segmentación del músculo del miocardio como paso previo al cálculo de esfuerzo. En esta aplicación se utilizará el método de segmentación con prior de forma desarrollado en el Capítulo 3 para segmentar el tejido del miocardio en volúmenes cardíacos completos a lo largo de todo el ciclo cardíaco. En el volumen comprendido por la segmentación se calculará el esfuerzo miocárdico. En la siguiente sección se establecerá la definición de esfuerzo miocárdico y sus cantidades derivadas que serán calculadas integrando la información de la segmentación a las imágenes de resonancia magnética de cine.

4.2. Cálculo del esfuerzo miocárdico

El esfuerzo es una magnitud adimensional que cuantifica el desplazamiento relativo de una porción de tejido a una nueva posición respecto de una posición de referencia. Comúnmente se establece la convención de que el desplazamiento relativo es positivo cuando el órgano al que pertenece el tejido se expande y negativo cuando se comprime una dirección determinada [9]. Cuantitativamente y en una dimensión el esfuerzo se define como:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} \quad (4.1)$$

donde L corresponde a la longitud del tejido luego de la deformación y L_0 es la longitud inicial. Si la deformación del objeto en el tiempo es conocida se puede definir el esfuerzo instantáneo como:

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)} \quad (4.2)$$

donde las longitudes ahora son función del tiempo t y de un tiempo inicial t_0 . Esta formulación es llamada esfuerzo Lagrangiano. Existe una forma alternativa de formular el esfuerzo instantáneo en donde la deformación es expresada de forma relativa al instante previo, lo que se conoce como esfuerzo Euleriano. Ambas formulaciones pueden ser extendidas a dos y tres dimensiones, en cuyo caso la magnitud del esfuerzo estará expresada en términos de un tensor de esfuerzo. Para pequeñas deformaciones del orden de 5% a 10% los valores de esfuerzo Lagrangianos y Eulerianos son aproximadamente iguales, sin embargo para deformaciones mayores como las que ocurren durante la sístole y diástole ambos valores son distintos, por lo cual es importante establecer explícitamente qué definición es utilizada para el estudio del movimiento del corazón.

De todas formas, ambas definiciones se relacionan mediante una transformación no lineal, de manera que ambas magnitudes se pueden transformar entre sí [9].

El esfuerzo es una magnitud local y por ello se describe en términos de tres ejes locales perpendiculares en cada punto de corazón: un eje radial, un eje longitudinal y un eje circunferencial. Esta elección es más natural y fisiológicamente significativa que un marco de coordenadas global. El eje radial está alineado en cada punto con la dirección que apunta hacia el centro de la cavidad del ventrículo izquierdo, el eje longitudinal está alineado con el eje largo del corazón y el circunferencial se alinea con la tangente del perímetro de la cavidad del ventrículo izquierdo. En la Figura 4.1 se muestra un ejemplo del sistema de coordenadas embebido en la geometría del ventrículo izquierdo.

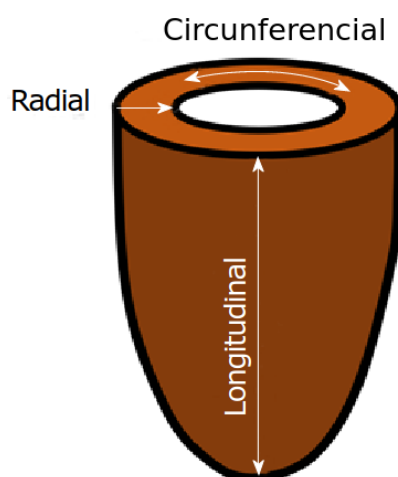


Figura 4.1: Representación esquemática del músculo de miocardio que define la cavidad del ventrículo izquierdo que ilustra los tres ejes a lo largo de los cuales se calcula el esfuerzo miocárdico. Adaptado de [11]

Para la aplicación considerada se calculará el esfuerzo Lagrangiano tomando como posición de referencia la correspondiente a la fase del ciclo cardíaco de fin de diástole. Para cada fase del ciclo cardíaco se calcula el campo de desplazamiento ϕ^n definido como el desplazamiento de un punto desde el fin de diástole hasta la fase n del ciclo cardíaco, por ejemplo en el caso de la base de datos de *cMAC*: $n = 0, \dots, 29$ siendo $n = 0$ la fase de fin de diástole. Provista la segmentación en todo un ciclo cardíaco, los bordes del endocardio y epicardio son identificados y se monitorea su movimiento a lo largo del ciclo cardíaco para estimar el campo de desplazamiento. Este proceso de monitoreo de movimiento se realiza mediante un algoritmo estándar de registración para esta aplicación que es el algoritmo de *demons* [10]. Finalmente el tensor de esfuerzo $\varepsilon(\mathbf{x}, t_n)$ es calculado como las derivadas respecto del campo de desplazamiento inicial ϕ_0^n :

$$\varepsilon(\mathbf{x}, t_n) = \frac{1}{2}((\nabla \phi_0^n)^T \nabla \phi_0^n - \mathbf{I}) \quad (4.3)$$

donde el gradiente $\nabla\phi_0^n$ es tomado sobre las coordenadas espaciales. La segmentación también es utilizada para definir en cada punto el sistema de coordenadas local con el cual se describe el tensor de esfuerzo. El tensor de esfuerzo puede ser proyectado en los componentes radial, longitudinal y circunferencial mediante el versor correspondiente \mathbf{p} :

$$\varepsilon_p(\mathbf{x}, t_n) = \mathbf{p}^T \varepsilon(\mathbf{x}, t_n) \mathbf{p} \quad (4.4)$$

De esta manera, el esfuerzo radial representa la deformación del miocardio hacia el centro de la cavidad ventricular, el acortamiento del músculo en el sentido de base a ápice es caracterizado por el esfuerzo longitudinal y el acortamiento de las fibras cardíacas es representado por el esfuerzo circunferencial. Siguiendo la convención propuesta en Muser et al. (2018) [11], el esfuerzo longitudinal y circunferencial son representados como un valor negativo debido al acortamiento sistólico y el esfuerzo radial se representa como un valor positivo debido al estiramiento sistólico. Dado que el esfuerzo es un tensor, sus componentes no diagonales describen los esfuerzos de corte entre pares de coordenadas ortogonales. Finalmente, otra definición derivada del esfuerzo es la tasa de esfuerzo que mide el ritmo de deformación en el tiempo y se computa como:

$$\dot{\varepsilon}(\mathbf{x}, t_n) = \frac{\partial \varepsilon(\mathbf{x}, t_n)}{\partial t_n} = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\nabla \phi_0^n}{\partial t_n} \right)^T \frac{\nabla \phi_0^n}{\partial t_n} - \mathbf{I} \right) \quad (4.5)$$

4.3. Datos utilizados y evaluación

Para evaluar la metodología propuesta se utilizarán dos conjuntos de datos. Uno de ellos es la base de datos de *cMAC* descrita en 3.1, donde se hace notar que para las evaluaciones del esfuerzo miocárdico se utilizará información extra de la base de datos no utilizada en las pruebas de 3.3. Esta información consiste en 12 puntos de referencia del ventrículo izquierdo: en cada región ventricular (basal, medial y apical) se toman 4 puntos de referencia en las zonas anterior, posterior, septal y lateral de las paredes del ventrículo. Estos puntos fueron establecidos en la fase de fin de diástole y su movimiento monitoreado y registrado por un especialista a lo largo de todo el ciclo cardíaco. Además la base de datos cuenta con los resultados de la estimación de movimiento y esfuerzo miocárdico obtenidos por los equipos de las instituciones *Universitat Pompeu Fabra* (UPF) [12] e *Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique* (INRIA) [13] en el marco de la competencia de análisis de movimiento STACOM 2011 [14] realizados con la base de datos de *cMAC*. La intención no es comparar los resultados de estas instituciones con los que se obtuvieron con el método de segmentación propuesto en términos de exactitud ya que no es sencillo obtener un *ground truth* del esfuerzo miocárdico en humanos sin una intervención

invasiva, sino más bien realizar un análisis cualitativo del patrón de evolución del esfuerzo miocárdico respecto a los resultados de UFP e INRIA que no son considerados *ground truth* sino métodos relevantes para el cálculo del esfuerzo. El otro conjunto de datos es una colección de imágenes sintéticas derivadas de las imágenes de *cMAC*. Este conjunto de datos sintéticos provee 31 estudios de resonancia magnética de cine en proyección en el eje corto que derivan de cada uno de los estudios de la base de datos *cMAC*. Consiste en un estudio para un sujeto sano y 30 estudios de casos con diversas variantes de afecciones, entre ellas: daño de tejido regional de tamaño aleatorio, locación dentro de la zona de la arteria descendente anterior izquierda y grados aleatorios de daño. Cada estudio además cuenta con la localización y movimiento del miocardio para el ventrículo izquierdo en forma de 30 mallas de puntos (una por cada instante de la fase temporal) de aproximadamente 7100 puntos cada una. La descripción detallada de la generación de datos sintéticos se puede encontrar en Duchateau et al. (2017) [15]. Dos conjuntos de experimentos fueron llevados a cabo para analizar el esfuerzo computado. En primer lugar, la exactitud de movimiento fue evaluada mediante la medición del error de posición entre la deformación estimada por el método propuesto y los puntos de referencia anotados manualmente en la base de datos *cMAC*. Este error fue medido en las fases de fin de sístole y en la última fase del ciclo cardíaco inmediatamente antes del fin de diástole donde se considera el inicio de la fase cardíaca. De esta manera se evalúa la precisión de la alineación temporal y la posible deriva por acumulación de errores, que es un aspecto recomendado a evaluar como es mencionado en el trabajo de Tobon-Gomez et al. (2013) [16]. En segundo lugar se evalúa el esfuerzo miocárdico para toda la fase cardíaca y se compara la compatibilidad con los resultados obtenidos por los equipos de UFP e INRIA. En particular, el esfuerzo miocárdico es evaluado en regiones definidas según el estándar del modelo AHA. El modelo AHA es un modelo de sectorización del miocardio propuesto por la *American Heart Association* (AHA) [17]. Divide al miocardio en 17 segmentos como se muestra en la Figura 4.2 de acuerdo a las zonas de influencia de las arterias coronarias. El modelo asigna el 35 % superior del miocardio a la zona basal, otro 35 % a la zona medial y el 30 % remanente inferior a la zona apical. Cada zona se representa como una circunferencia que es dividida en 6 sectores iguales en la zona basal y medial y 4 en la apical. El último sector corresponde al apex y se representa en el modelo AHA como el segmento central. El modelo AHA permite discriminar el cómputo del esfuerzo por sectores para brindar un análisis más detallado por sectores de la función cardíaca. A partir de la segmentación y la identificación de la posición relativa de los ventrículos izquierdo y derecho, se puede discriminar cada posición de la máscara de segmentación según su segmento del modelo AHA.

Como se mencionó en 4.1, para los experimentos de validación realizados, el campo de desplazamiento fue calculado en las regiones segmentadas como miocardio según el

método de segmentación bayesiana con prior de forma desarrollado en el capítulo 3.

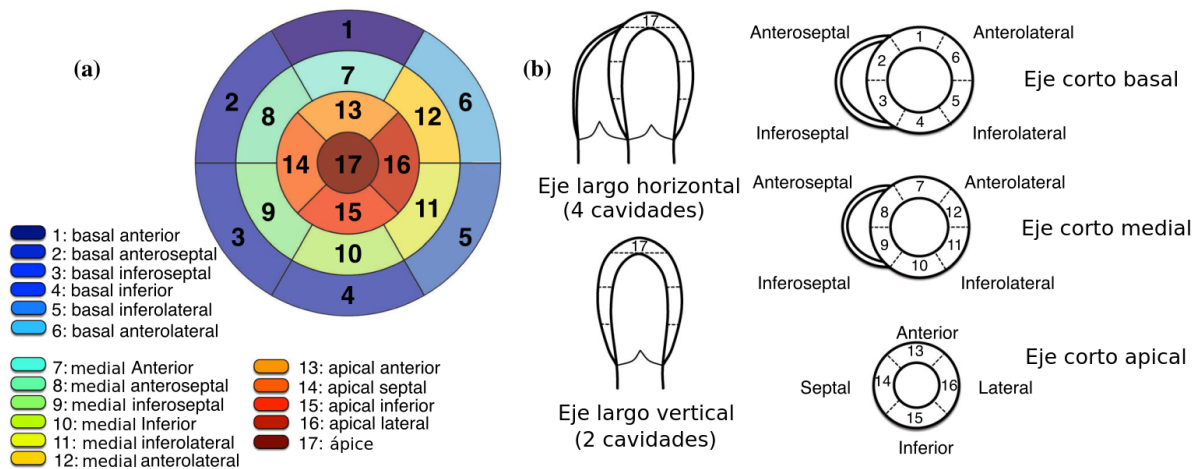


Figura 4.2: Modelo AHA de 17 segmentos. a) Representación polar del modelo. b) Diagramas correspondientes al modelo AHA en vistas del eje largo y corto.

4.4. Resultados y discusión

4.4.1. Exactitud de movimiento

Un ejemplo de los resultados de seguimiento de porciones de tejido en dos tiempos consecutivos para dos de los sujetos de la base de datos *cMAC* se muestra en la Figura 4.3.

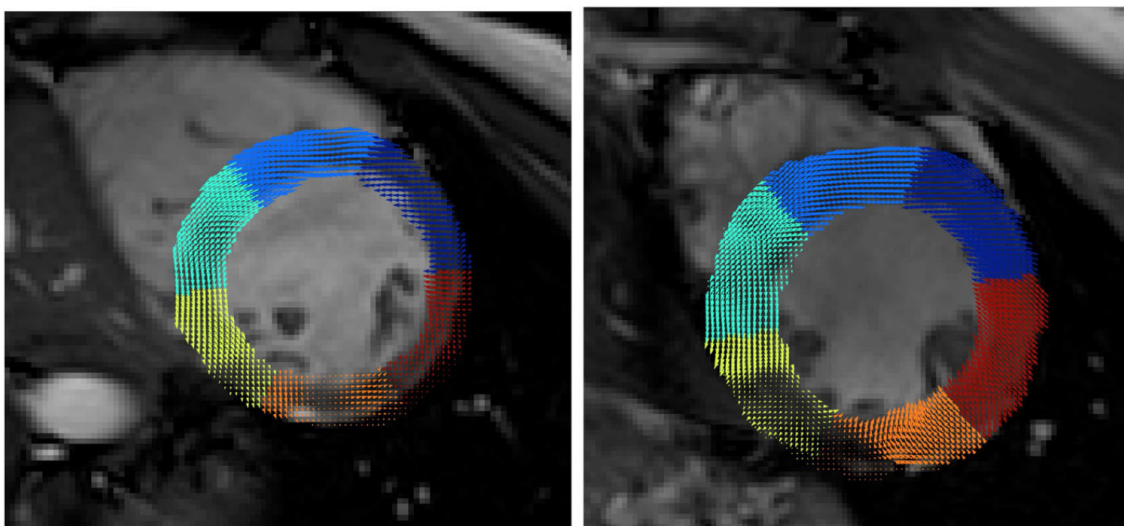


Figura 4.3: Ejemplo de resultados para seguimiento de porciones de tejido para dos tiempos consecutivos para los sujetos v4 (izquierda) y v8 (derecha). La magnitud y dirección de desplazamiento es representada por la magnitud y dirección de las flechas respectivamente. Las flechas están diferenciadas con colores de acuerdo a la región del modelo AHA a la cual pertenecen.

Como se mencionó en 4.3 el error en exactitud corresponde a los 12 puntos de

referencia para todos los estudios en dos fases del ciclo cardíaco. Se muestra en la Figura 4.4 que los errores de exactitud de movimiento para el método propuesto son comparables a los métodos presentados por los equipos de UPF e INRIA, incluso siendo más simple el método de seguimiento que el implementado por el equipo de UPF que considera toda la secuencia temporal para estimar los desplazamientos. El método propuesto sólo estima los desplazamientos a partir de las diferencias en fases consecutivas del ciclo cardíaco. Por ejemplo, la mediana del error con el método propuesto es de $3,66 \text{ mm}$ mientras que la mediana del error para UPF e INRIA es de $3,17 \text{ mm}$ y $4,68 \text{ mm}$ respectivamente, siendo las diferencias de $0,48 \text{ mm}$ y $-1,01 \text{ mm}$. Nótese que estas diferencias son menores a las que existen entre UPF e INRIA ($-1,51 \text{ mm}$).

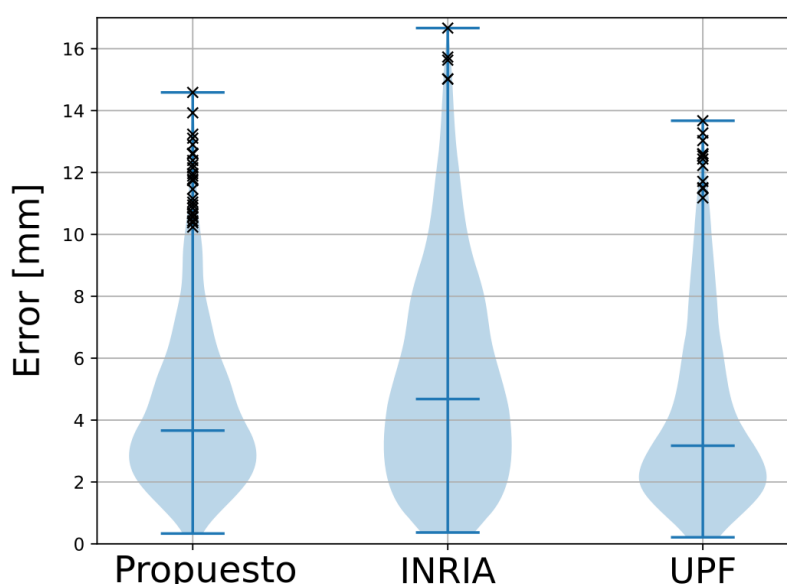


Figura 4.4: Distribución de errores de seguimiento para los 12 puntos de referencia en las fases de fin de sístole y última fase del ciclo cardíaco para el método propuesto y para los métodos propuestos por los equipos de trabajo de INRIA y UPF.

Se analizaron también los errores para el seguimiento del movimiento discriminando los resultados en las regiones basal, medial y apical como se muestra en la Figura 4.5. Se observa que los errores del método propuesto se incrementan en la zona basal, en particular, la mediana de los errores son de $3,08 \text{ mm}$, $3,63 \text{ mm}$ y $4,95 \text{ mm}$ para las regiones apical, medial y basal respectivamente, siendo los errores en la región basal $1,87 \text{ mm}$ más grandes que los errores en el ápice. Una observación similar puede ser hecha para UPF e INRIA en donde la mediana y la distribución de errores aumentan hacia la región basal ($3,32 \text{ mm}$ UPF y $4,65 \text{ mm}$ INRIA) con respecto a la región medial ($2,93 \text{ mm}$ UPF y $5,08 \text{ mm}$ INRIA) y región apical ($3,11 \text{ mm}$ UPF y $4,11 \text{ mm}$ INRIA). Estos incrementos son debidos principalmente al aumento en el movimiento del corazón y en particular debido al movimiento longitudinal y la anisotropía de resolución en el eje largo para las imágenes analizadas.

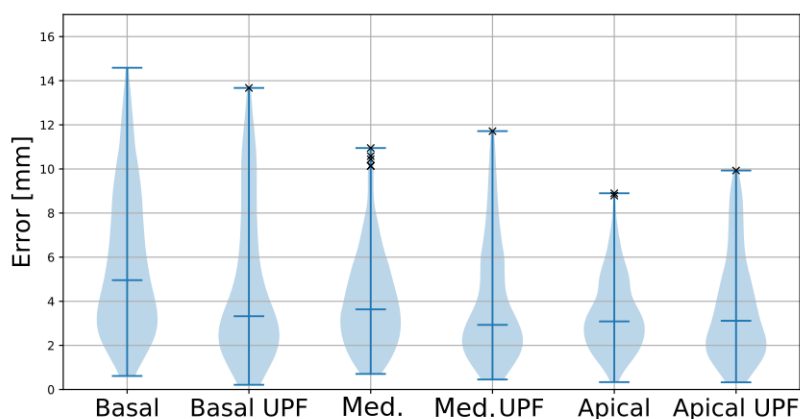
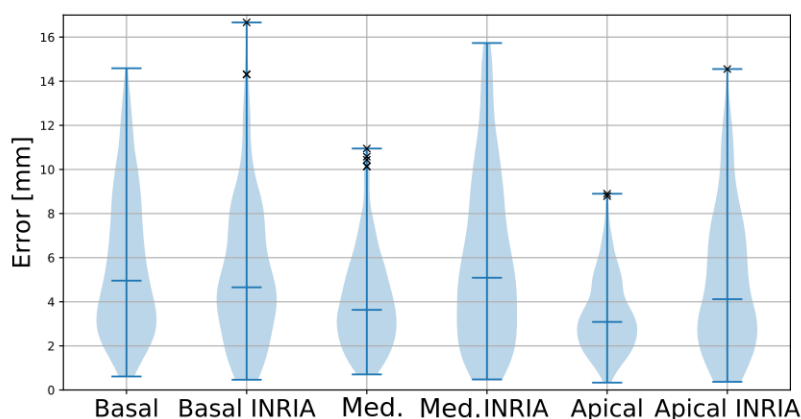
**(a) Propuesto vs. UPF.****(b) Propuesto vs. INRIA.**

Figura 4.5: Distribución de errores de seguimiento para los 12 puntos de referencia en las fases de fin de sístole y última fase del ciclo cardíaco para el método propuesto y para los métodos propuestos por los equipos de trabajo de INRIA y UPF y discriminado por región ventricular.

Finalmente la exactitud del seguimiento de movimiento fue analizada para el conjunto de imágenes sintéticas. Los errores de seguimiento fueron evaluados en aproximadamente 7100 puntos distribuidos en el tejido del miocardio del ventrículo izquierdo obteniéndose una mediana global del error de aproximadamente 3 *mm*. Nuevamente se observa que los errores de seguimiento tienden a incrementar en la base. En particular la mediana de los errores en las regiones basales, mediales y apicales son de 4,21 *mm*, 4,13 *mm* y 3,27 *mm* respectivamente. La distribución de errores a lo largo del ciclo cardíaco (Fig 4.6) muestra que la máxima discrepancia ocurre en la fase de fin de sístole, luego el error decrece hasta una media de 2,5 *mm* en la última fase antes de alcanzar el fin de diástole. Este comportamiento se debe principalmente a la estrategia de seguimiento de tejidos que se hace entre pasos de tiempo consecutivos, propagando el error conforme avanza el ciclo cardíaco.

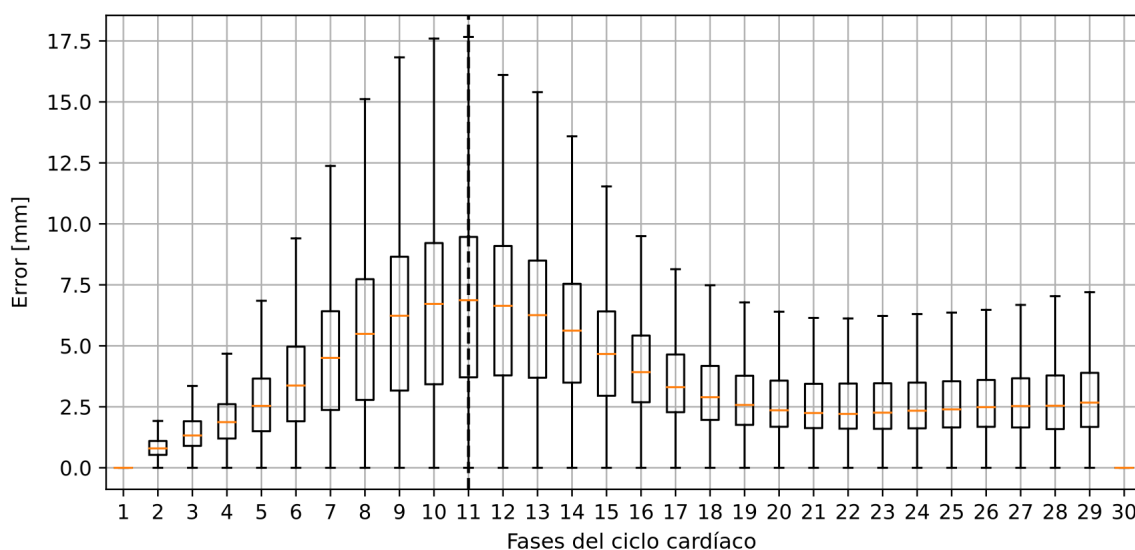


Figura 4.6: Distribución de errores de seguimiento a lo largo del ciclo cardíaco para el conjunto de imágenes sintéticas. La línea punteada vertical corresponde a la mediana para la fase de fin de sístole.

4.4.2. Evaluación del esfuerzo miocárdico en imágenes reales

En la Figura 4.7 se muestran las componentes de esfuerzo radial, longitudinal y circunferencial del sujeto v9 de la base de datos *cMAC* obtenidas con el método propuesto. Las componentes longitudinal y circunferencial están presentando magnitudes extremas de $-20,67\%$ y $-25,21\%$ respectivamente en concordancia con el rango de individuos sanos que en la componente longitudinal varía de $-15,9\%$ a $-22,1\%$ y en la circunferencial de $-20,9\%$ a $-27,8\%$ [18]. Sin embargo, la componente radial es subestimada con un máximo de $17,23\%$ cuando los valores referencia para sujetos sanos se reporta entre $35,1\%$ y 59% . Diferentes factores particulares de cada sujeto influyen el esfuerzo miocárdico como la edad, género y etnicidad, además factores hemodinámicos (como el ritmo cardíaco y la presión sanguínea) y factores morfológicos del corazón como el tamaño del ventrículo izquierdo y el espesor de paredes pueden también afectar la estimación del esfuerzo. En la Figura 4.8 se muestra la comparación de la estimación del esfuerzo en sus tres componentes con los resultados de los equipos de UPF e INRIA para un estudio particular, las variaciones se deben a diferencias en la metodología utilizada para el seguimiento del tejido.

Como se mencionó en 4.3, dada la falta de un *ground truth* significativo para el esfuerzo, las comparaciones relevantes que se pueden hacer para evaluar la correctitud de método propuesto frente a otros es analizar cualitativamente los patrones de cada componente de las curvas de esfuerzo. La Figura 4.8 muestra que las curvas de las componentes longitudinal y circunferencial son similares entre los tres métodos y concuerdan las descritas en la bibliografía para sujetos sanos [3] como así también la forma de la curva de la componente radial para el método propuesto y para los resultados de

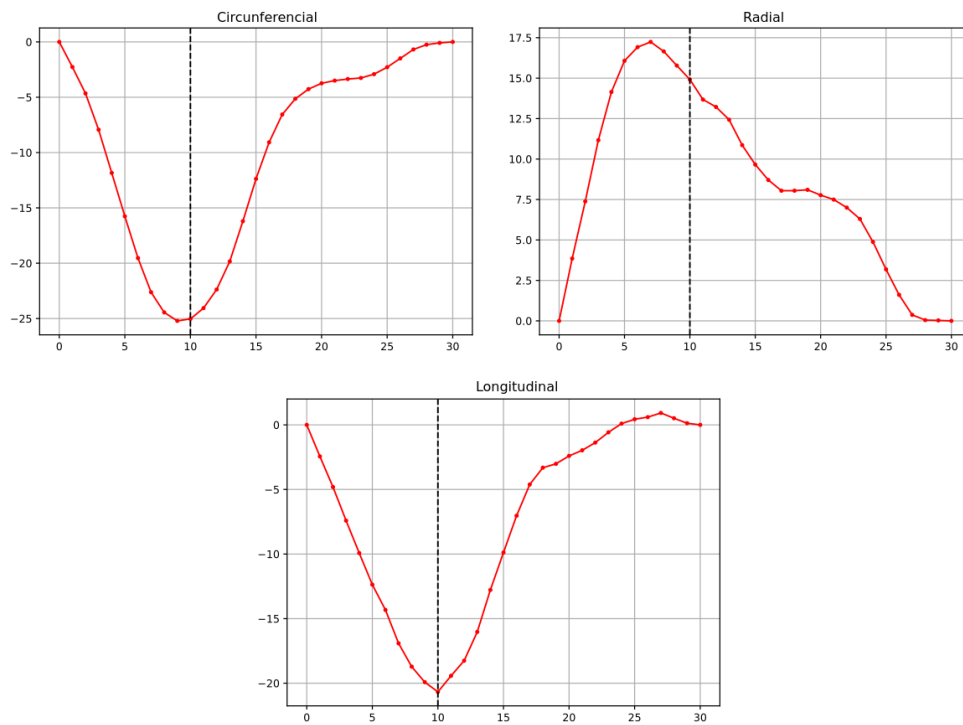


Figura 4.7: Curvas de esfuerzo circunferencial, radial y longitudinal para el sujeto v9.

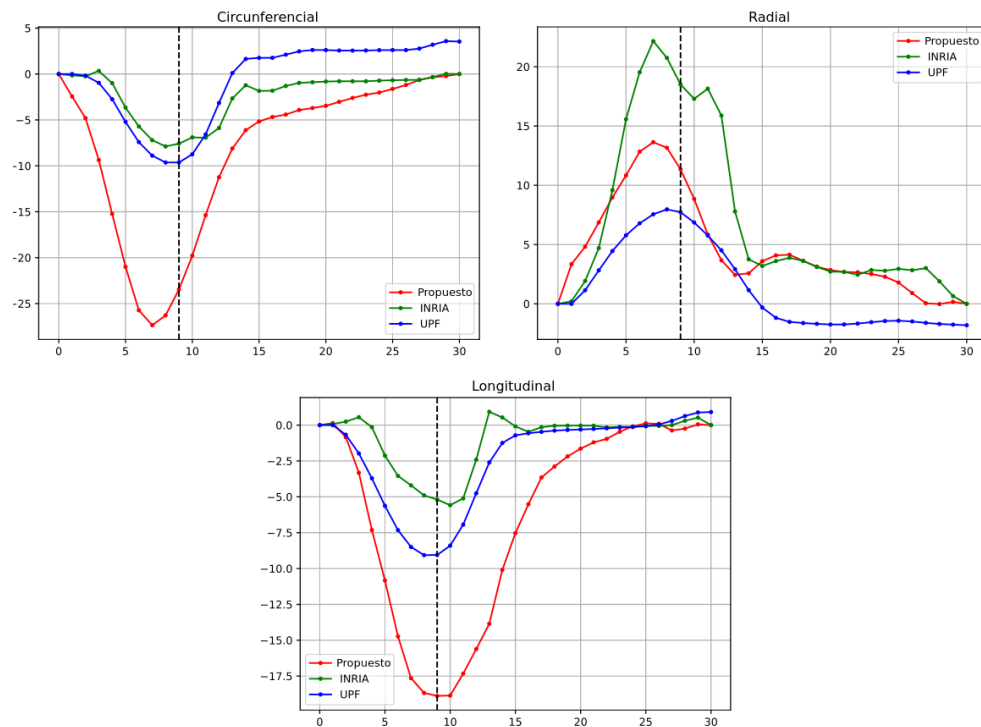


Figura 4.8: Curvas de esfuerzo circunferencial, radial y longitudinal para el sujeto v13 comparando la metodología propuesta con las de UPF e INRIA.

INRIA. En cambio, los resultados de UPF para la componente radial son diferentes, especialmente para el sujeto v8 como se muestra en la Figura 4.9. Adicionalmente, los resultados de UPF e INRIA subestiman las componentes longitudinal y circunferencial

en comparación con valores de referencia normales, en concreto los valores extremos son mayores que $-20,9\%$ para la componente circunferencial y $-15,9\%$ para la longitudinal. Notoriamente, todos los métodos, y en particular el de UPF, tienden a subestimar la componente radial, con sus extremos por debajo del valor de $35,1\%$ reportado para sujetos sanos. De los resultados mostrados, el método propuesto se muestra más preciso para estimar las componentes longitudinal y circunferencial pero el método de INRIA estima mejor las componentes radiales.

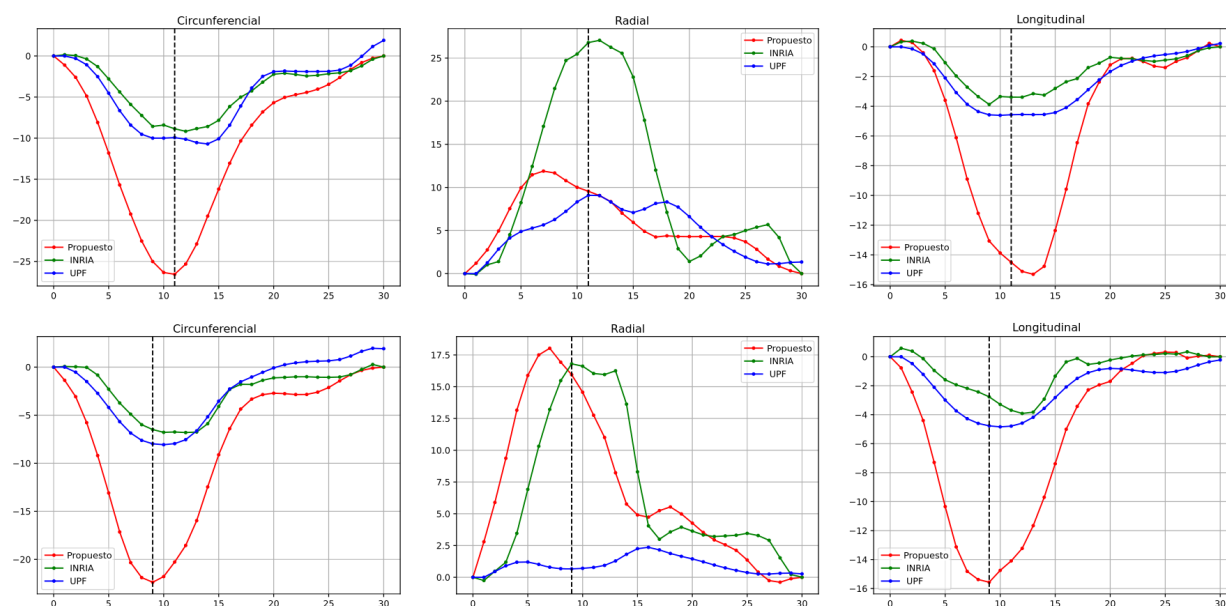


Figura 4.9: Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes comparando el método propuesto con el de INRIA y UPF para dos sujetos: v6 en la fila superior y v8 en la inferior. Nótese para el sujeto v8 la diferencia en el esfuerzo radial para el método de UPF.

Finalmente, el enfoque propuesto fue evaluado estudiando los patrones de las curvas de esfuerzo para diferentes segmentos de modelo AHA. Las curvas de esfuerzo fueron analizadas considerando los segmentos septales (2, 3, 8, 9 y 14 en el modelo AHA) y laterales (5, 6, 11, 12 y 16). Los resultados se muestran en la Figura 4.10 para el sujeto v4 y se puede concluir que las componentes del esfuerzo son cualitativamente similares entre los tres métodos e incluso para la componente radial en estos segmentos específicos, el esfuerzo radial es cualitativamente similar en los tres métodos.

De los resultados obtenidos con sujetos sanos resulta que el método propuesto es adecuado para medir esfuerzo longitudinal y circunferencial. No obstante, para un sujeto particular, la curva de esfuerzo longitudinal no coincide con el tipo de patrón que suelen exhibir sujetos sanos. Este caso se muestra en la Figura 4.11. Se hipotetiza que este error tiene dos causas: la anisotropía en la longitud del eje largo de las imágenes; y que se considera el eje de la componente longitudinal paralelo al eje largo en lugar de definirlo como tangente al epicardio como se hace por ejemplo en D’hooge et al. (2000) [9]. Otro punto importante a notar es que los parámetros involucrados en las

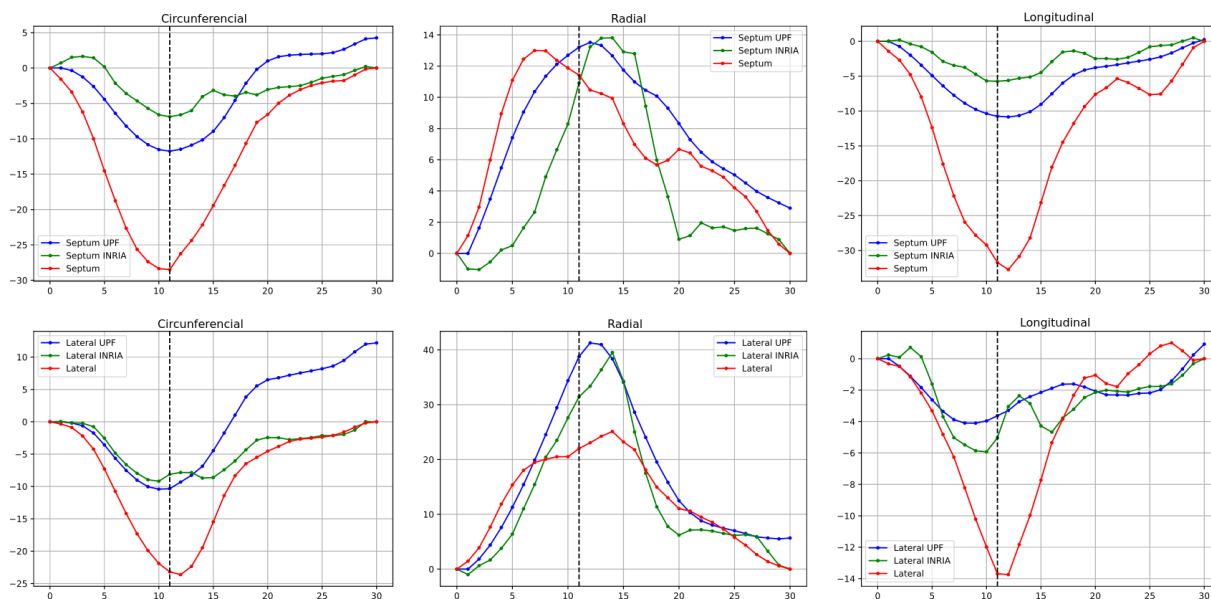


Figura 4.10: Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes para los segmentos septales (fila superior) y laterales (fila inferior) comparando el método propuesto con el de INRIA y UPF para el sujeto v4.

transformaciones de registración que permiten estimar el campo de desplazamientos tienen una influencia importante en las estimaciones de esfuerzo, especialmente en la componente radial. Evidencia de ello se puede encontrar en el trabajo de Curiale et al. (2016) [19].

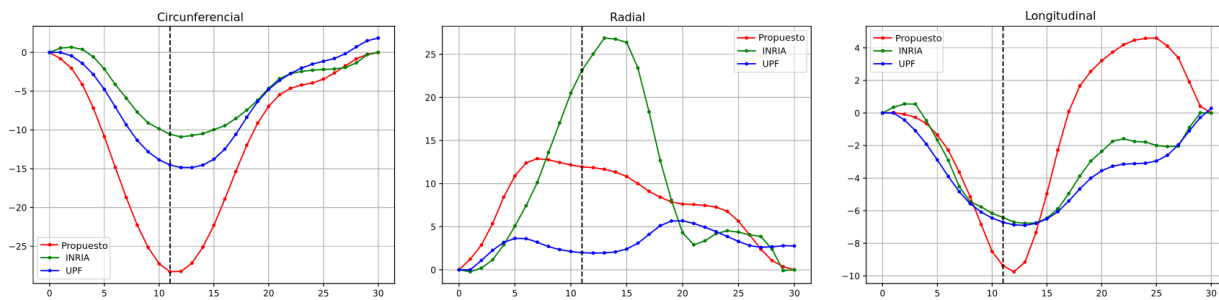


Figura 4.11: Esfuerzo miocárdico medido en sus tres componentes para el sujeto v5. La curva de esfuerzo longitudinal para el método propuesto no coincide con el patrón que exhiben los sujetos sanos y se diferencia cualitativamente de los métodos propuestos por INRIA y UPF.

4.4.3. Evaluación del esfuerzo miocárdico en imágenes sintéticas

A continuación se presentarán los resultados obtenidos sobre el procesamiento de imágenes sintéticas. Esta es una manera de obtener una aproximación de la estimación de esfuerzo miocárdico real, en donde el movimiento del corazón y desplazamientos son conocidos. Como se mencionó en 4.3 los datos sintéticos consisten en una imagen

sintética de un sujeto sano y treinta casos patológicos de magnitud variable. En la Figura 4.12 se muestra que en este conjunto de datos sintéticos el esfuerzo circunferencial es más exacto que el radial y longitudinal, con un error medio de 4,07 %, 5,76 % y 8,19 % respectivamente y además, de la comparación con el *ground truth* a lo largo del ciclo cardíaco se evidencia que la propagación de errores es más acentuada para las componentes radial y longitudinal. Además de la Figura 4.12, se nota que el método propuesto sobreestima en términos absolutos el esfuerzo longitudinal y radial luego de la fase de fin de sístole.

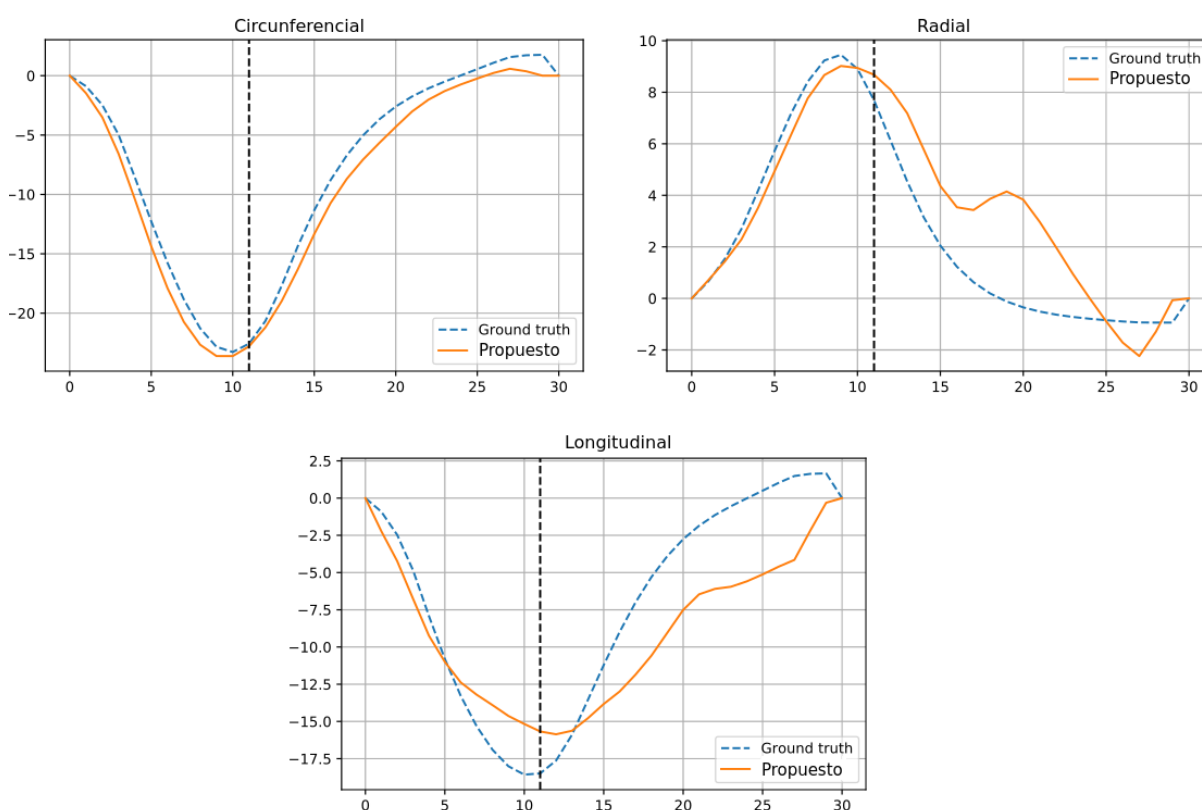


Figura 4.12: Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética con infarto simulado (sujeto v15) y comparación con *ground truth*. La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole.

En la Figura 4.13 se analizan los resultados de esfuerzo en sus tres componentes discriminado por las regiones basal, medial y apical para un ejemplo particular. El método propuesto sobreestima fuertemente la componente longitudinal en la región del ápice y para la misma componente subestima el esfuerzo en la región medial. Este efecto es mayormente debido a la anisotropía en la resolución en el eje largo respecto de las proyecciones del eje corto que está incorporada en la síntesis de imágenes.

Los resultados obtenidos con el conjunto de imágenes sintéticas confirman la variabilidad de la estrategia de seguimiento de tejidos para medir la componente radial del esfuerzo. Por ejemplo, en algunos casos sanos y patológicos se observó que la estrategia de seguimiento usada falla en la estimación del esfuerzo radial como se muestra en le

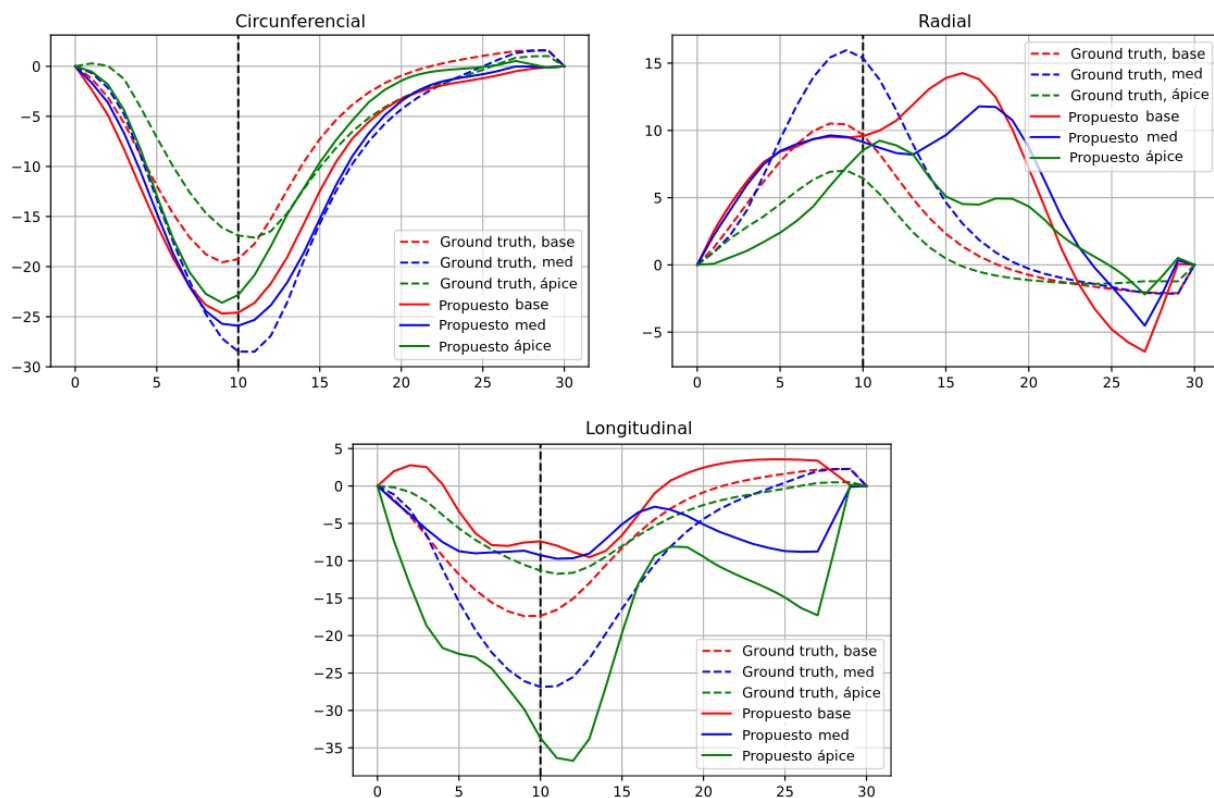


Figura 4.13: Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética (sujeto v10) y comparación con *ground truth* discriminado en las tres regiones del miocardio. La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole.

Figura 4.14, esto se evidencia de las diferencias entre los patrones de las curvas de esfuerzo computada y las obtenidas de la simulación.

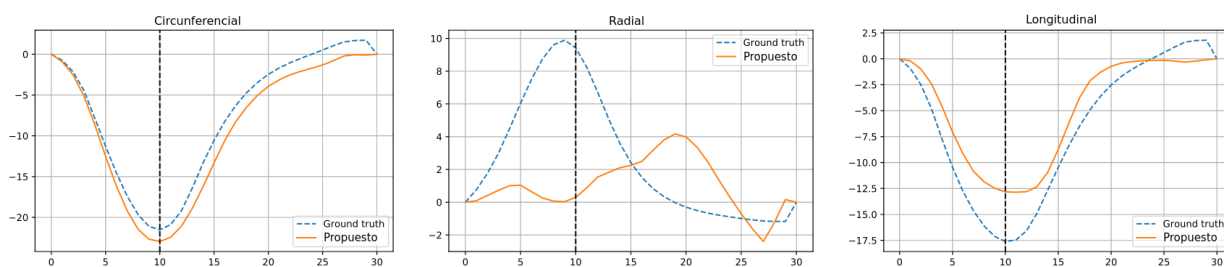


Figura 4.14: Esfuerzo miocárdico para una imagen sintética con infarto simulado (sujeto v6) y comparación con *ground truth*. La línea a trazos vertical indica la fase de fin de sístole. Nótese la discrepancia cualitativa en la componente radial.

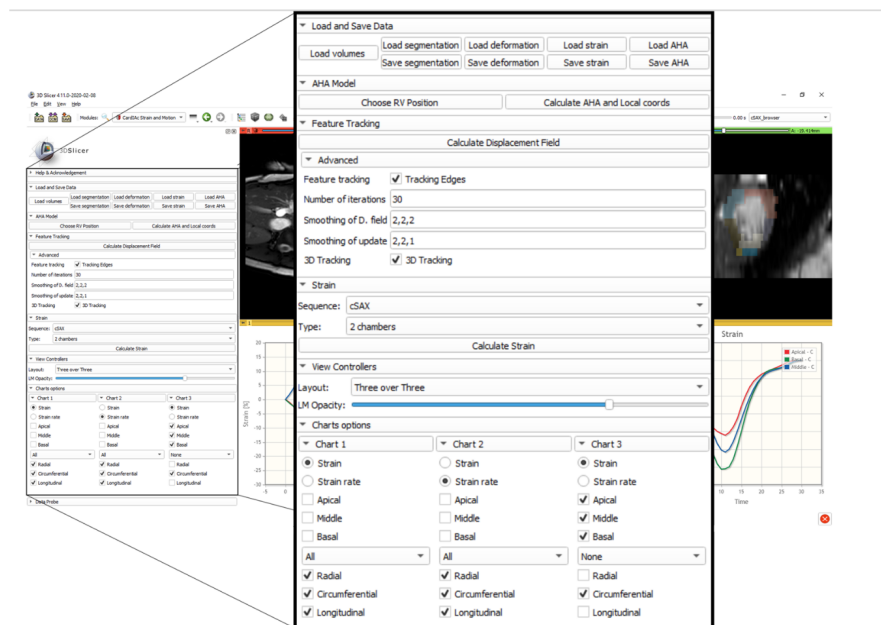
4.5. Incorporación a las extensiones del 3DSlicer

El método propuesto de estimación de esfuerzo y visualización de resultados fue aportado como una extensión llamada *CardIAc* para el software de procesamiento de imágenes médicas *3DSlicer* [20]. Este software es una plataforma de código abierto

orientada a procesamiento de imágenes médicas y visualización disponible para los sistemas operativos Linux, macOS y Windows. El hecho de que sea de código abierto sumado a su arquitectura de software basada en la modularidad de funcionalidades permite desarrollar extensiones integrables. Por ello, motivado por la razones mencionadas en 4.1, las funcionalidades de cálculo y visualización del esfuerzo miocárdico fueron incorporadas en la extensión *CardIAC*. Entre las características principales de la extensión se destacan: la posibilidad de interacción mediante interfaz gráfica, una característica ausente en otras plataformas de código abierto para análisis de esfuerzo como *Elastix* [21] o *MITT* [22]; visualización de curvas de esfuerzo; discriminación de resultados según el modelo AHA; control de visualizaciones y carga y guardado de datos y análisis. La extensión no tiene integrado el módulo de segmentación pero sí permite cargar datos de una segmentación preexistente¹. Esta fue la manera de utilizar las segmentaciones del método de segmentación bayesiano en la extensión. El código de *CardIAC* está disponible bajo pedido contactando al autor Ariel Hernán Curiale [23]. En las Figuras 4.15 se muestran capturas de la extensión *CardIAC* ejecutando sus funcionalidades.

¹Este estado corresponde a noviembre de 2022

a)



b)

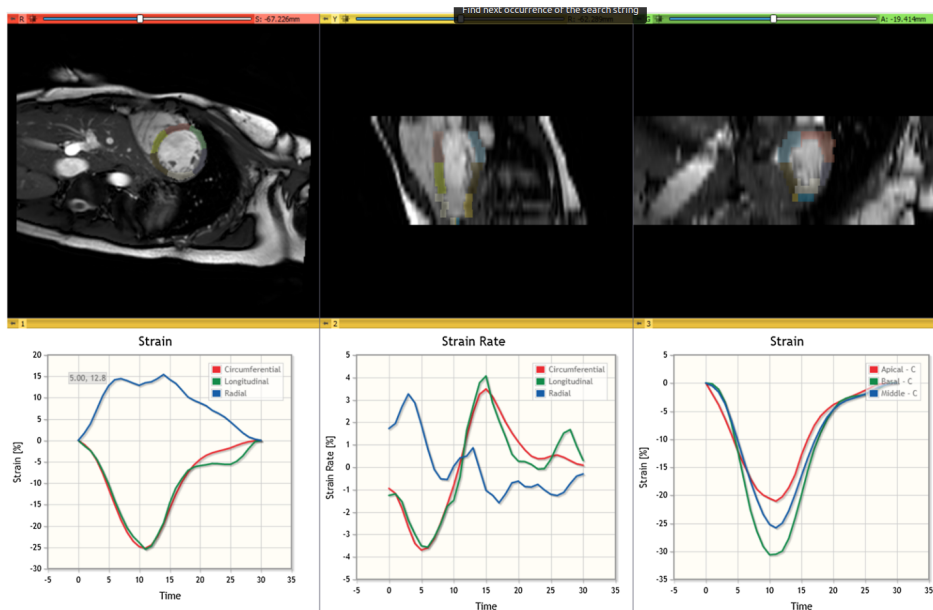


Figura 4.15: Capturas de pantalla de la extensión de *3DSlicer* para cálculo del esfuerzo miocárdico. a) Interfase de configuración, control y ejecución. b) Visualización de resultados: en el panel superior tres cortes ortogonales con la segmentación superpuesta a la imagen original y codificada en colores según el modelo AHA; en el panel inferior visualización de las curvas de esfuerzo y tasa de esfuerzo en sus tres componentes y de las curvas de esfuerzo discriminadas en las regiones del miocardio para la componente circunferencial calculadas con el método propuesto.

Bibliografía

- [1] P. Claus, A. M. S. Omar, G. Pedrizzetti, et al. *Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: principles, normal values, and clinical applications*. JACC: Cardiovascular Imaging 8, No 12. (2015) [81](#)
- [2] J. C. Lu, S. Balasubramanian, S. Yu, et al. *Reproducibility and agreement of tissue tracking versus feature tracking for strain measurement on cardiac MR images in patients with repaired Tetralogy of Fallot*. Radiology: Cardiothoracic Imaging 1, No 1. (2019)
- [3] J. U. Voigt, M. Cvijic. *2-and 3-dimensional myocardial strain in cardiac health and disease*. JACC: Cardiovascular Imaging 12, No 9. (2019) [81](#), [89](#)
- [4] M. J. W. Götte, T. Germans, I. K. Rüssel, et al. *Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function*. Journal of the American College of Cardiology 48. No 10. (2006) [81](#)
- [5] <http://medviso.com/documents/segment/manualstrain.pdf> (acceso noviembre de 2022) [81](#)
- [6] https://www.circlecvi.com/docs/product-support/manuals/cvi42-user_manual_v5.11.pdf (acceso noviembre de 2022)
- [7] <https://www.tomtec.de/products/application-finder/2d-cpa> (acceso noviembre de 2022)
- [8] https://medisimaging.com/wp-content/uploads/2022/01/QStrainQuickStartManual_es.pdf (acceso noviembre de 2022) [81](#)
- [9] J. D'hooge, A. Heimdal, F. Jamal, et al. *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations*. European Journal of Echocardiography 1, No 3. (2000) [82](#), [83](#), [91](#)
- [10] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, N. Ayache. *Diffeomorphic demons using ITK's finite difference solver hierarchy*. The Insight Journal 1. (2007) [83](#)

- [11] D. Muser, S. A. Castro, P. Santangeli, G. Nucifora. *Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging*. World journal of cardiology 10, No 11. (2018) [xiv](#), [83](#), [84](#)
- [12] M. De Craene, G. Piella, O. Camara, et al. *Temporal diffeomorphic free-form deformation: Application to motion and strain estimation from 3D echocardiography*. Medical image analysis 16, No 2. (2012) [84](#)
- [13] T. Mansi, X. Pennec, M. Sermesant, et al. *iLogDemons: A demons-based registration algorithm for tracking incompressible elastic biological tissues*. International journal of computer vision 92, No 1. (2011) [84](#)
- [14] <http://stacom.cardiacatlas.org/motion-tracking-challenge/> (acceso noviembre de 2022) [84](#)
- [15] N. Duchateau, M. Sermesant, H. Delingette, N. Ayache. *Model-based generation of large databases of cardiac images: synthesis of pathological cine MR sequences from real healthy cases*. IEEE transactions on medical imaging 37, No 3. (2017) [85](#)
- [16] C. Tobon-Gomez, M. De Craene, K. Mcleod et al. *Benchmarking framework for myocardial tracking and deformation algorithms: An open access database*. Medical image analysis 17, No 6. (2013) [59](#), [85](#)
- [17] American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: M. D. Cerqueira, N. J. Weissman, V. Dilsizian, et al. *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation 105, No 4. (2002) [85](#)
- [18] T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović, T. H. Marwick. *Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis*. Journal of the American Society of Echocardiography 26, No 2. (2013) [89](#)
- [19] A. H. Curiale, G. Vegas-Sánchez-Ferrero, S. Aja-Fernández. *Influence of ultrasound speckle tracking strategies for motion and strain estimation*. Medical image analysis 32. (2016) [68](#), [92](#)
- [20] A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer et al. *3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network*. Magnetic Resonance Imaging. 30(9). (2012) [94](#)
- [21] S. Klein, M. Staring, K. Murphy, et al. *Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration*. IEEE transactions on medical imaging 29, No 1. (2009) [95](#)

-
- [22] S. Queirós, P. Morais, D. Barbosa, et al. *MITT: medical image tracking toolbox*. IEEE transactions on medical imaging 37, No 11. (2018) [95](#)
- [23] A. H. Curiale, A. Bernardo, R. Cárdenas, G. Mato. *CardIAc: an open-source application for myocardial strain analysis*. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 16. (2021) [95](#)

Capítulo 5

Conclusiones

En esta tesis se propuso utilizar el enfoque de inferencia bayesiana para el problema de segmentar el ventrículo izquierdo del corazón. Los métodos bayesianos tienen la ventaja de que no requieren una fase de entrenamiento computacionalmente intensiva ni dependen de una base de datos específica como en los métodos basados en aprendizaje supervisado. Si bien este enfoque ya ha sido utilizado en el marco de segmentación de imágenes médicas, en su planteo original el método es inespecífico para segmentar estructuras, valiéndose solamente de la información a nivel local de las intensidades de píxels. En esta tesis se introdujo dentro del enfoque bayesiano la idea de prior de forma dependiente de la distancia. El prior de forma es una propuesta aproximada de estructura en la imagen que se desea segmentar y que es construida a partir de una primera segmentación bayesiana. A continuación, una segunda fase de segmentación incorporando el prior de forma es llevada a cabo para obtener la segmentación final del tejido del miocardio para el ventrículo izquierdo. Los resultados de las pruebas realizadas, muestran que cualitativa y cuantitativamente el enfoque propuesto es capaz de estimar diferentes características estructurales y funcionales como por ejemplo la masa de miocardio y la fracción de eyección que son indicadores comunes para el diagnóstico y tratamiento de patologías cardíacas. En particular el método alcanza valores globales de coeficiente de Dice de $0,8 \pm 0,1$, $0,94 \pm 0,04$ y $0,90 \pm 0,09$ para segmentación de miocardio, endocardio y epicardio respectivamente. En general, la exactitud del método es similar a otros del estado del arte con la ventaja principal de que no precisa de datos de entrenamiento y requiere una interacción mínima. Comparado con otros métodos de segmentación cardíaca, el método propuesto se desempeña de forma similar en términos de métricas de segmentación y de sus errores, exceptuando métodos más complejos en cantidad de parámetros intensivos en el uso de datos como son los modelos de redes neuronales convolucionales.

Una de las principales limitaciones del método de segmentación bayesiana con priors consiste en la poca robustez para segmentar imágenes con bajo contraste o mucho ruido

en donde la región del prior de forma puede ser mal estimada. Adicionalmente, por cómo es formulada la estimación de la región del prior de forma, inherentemente el ápice está mal representado, por lo que la segmentación será incorrecta en el caso que un *slice* se ubique en ese punto.

Como mejoras del método propuesto se podría considerar automatizar la segmentación para todo el ciclo cardíaco. En el método propuesto cada nueva fase del ciclo cardíaco debe segmentarse por separado proporcionando el punto central p_{centro} de la cavidad del ventrículo izquierdo como inicialización (ver sección 2.4). No obstante, podría aprovecharse la continuidad y buena resolución de la fase cardíaca para utilizar información de la segmentación de una fase cardíaca previa como inicialización de la siguiente. Por ejemplo, podría utilizarse el centroide de la cavidad del ventrículo izquierdo como nuevo punto de inicialización p_{centro} o incluso utilizar la segmentación de la fase anterior como región del prior de forma de la fase cardíaca a segmentar. Otra propuesta de continuidad de esta tesis es validar el método en otras bases de datos más numerosas o con condiciones de adquisición distintas.

Por otro lado, el método de segmentación desarrollado fue aplicado al cálculo del esfuerzo miocárdico. La segmentación fue utilizada para restringir el análisis a la zona de interés, para calcular el esfuerzo en sus tres componentes ortogonales y para visualizar los resultados. Se mostró que con los métodos de segmentación y estimación del esfuerzo miocárdico propuestos los resultados alcanzados se correlacionan con otros métodos de cálculo reportados y en general se alcanzan valores de referencia para sujetos sanos. También se validó la metodología con imágenes sintéticas en donde cualitativamente se reproduce el patrón de esfuerzo miocárdico en las tres componentes ortogonales a lo largo del ciclo cardíaco.

Finalmente los métodos de cálculo y visualización de resultados del esfuerzo miocárdico fueron disponibilizados como una extensión denominada *CardIAc* para el software de procesamiento y visualización de imágenes médicas *3DSlicer*. La intención es proveer a potenciales usuarios de una herramienta para el cálculo y análisis de esfuerzo miocárdico con interfaz de usuario amigable, modular y de código abierto que pueda ser de utilidad para investigación y se encuentre a nivel de desempeño de software comercial existente para esta tarea. En cuanto a esta aplicación, un siguiente paso futuro a considerar puede ser la incorporación integral del método de segmentación propuesto a la extensión *CardIAc*. Los resultados mostrados en la tesis utilizan la carga de datos de la extensión para calcular el esfuerzo a partir de segmentaciones efectuadas por el método de segmentación por fuera de la aplicación *3DSlicer*. Sin embargo, el código desarrollado en la tesis podría incorporarse integralmente a la extensión *CardIAc* de manera de que el usuario pueda ejecutar el proceso de segmentación directamente desde la aplicación y solamente cargando los estudios de resonancia magnética de cine e ingresando interactivamente las condiciones de inicialización.

Como conclusión final se destacarán las principales contribuciones de la tesis:

- Consolidar el enfoque sencillo de la incorporación de un prior de forma para aplicaciones de segmentación bayesiana para especializar el método de segmentación a una estructura específica.
- Agregar la dependencia con la distancia al prior de forma, esto permite variaciones por fuera de los bordes de la región del prior, evitando sesgar completamente la segmentación a la forma específica del prior.
- Aplicar un método de segmentación basado en inferencia bayesiana con prior de forma al problema de segmentación cardíaca para la cavidad del ventrículo izquierdo.
- Obtener segmentaciones de volumétricas de miocardio en todo el ciclo cardíaco de estudios reales y sintéticos para validar el cálculo del esfuerzo miocárdico en el desarrollo de la extensión *CardIAc* para aplicaciones en investigación clínica.

Publicaciones asociadas

1. R. Cardenas, A. H. Curiale, G. Mato. *Left ventricle segmentation using a Bayesian approach with distance dependent shape priors*. Biomedical Physics & Engineering Express 6, No 4. (2020)
2. A. H. Curiale, A. Bernardo, R. Cárdenas, G. Mato. *CardIAC: an open-source application for myocardial strain analysis*. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 16, No 1. (2021)
3. R. Cardenas, G. Mato, A. H. Curiale. *Segmentación de la red cerebrovascular mediante un enfoque de inferencia bayesiana aplicada al diagnóstico de aneurismas*. CLICAP 2018. (2018)
4. R. Cardenas, G. Mato, R. Isoardi. Informe técnico de CNEA INT-INN_03FEI-002. *Aplicación con interfaz gráfica para inicialización robusta de parámetros para Algoritmo de Segmentación de Imágenes Médicas*. (2016)

Agradecimientos

En primer lugar al Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica y CONICET, instituciones que junto con sus comunidades me brindaron la mejor educación y formación posible, posibilidades de desarrollo y crecimiento y acompañamiento en todo momento.

A Germán por siempre estar de mi lado, apoyarme en todo momento y ser mi mentor en mi formación académica.

A Ariel Curiale por su esencial contribución no sólo al desarrollo y finalización de la tesis sino también al rol formativo que tuvo en mi trayecto en el doctorado.

A Roberto Isoardi por su contribución en el inicio del desarrollo del doctorado, su rol como co-director de beca y su tiempo en la lectura y correcciones del manuscrito.

A los jurados que participaron como evaluadores de la tesis, especialmente a la Dra. Virginia Ballarín por aceptar la convocatoria a integrar el tribunal y su tiempo para asistir al acto de la defensa.

Al Departamento de Física Médica cuya gesta transcurrió en el trayecto del doctorado y a quienes les deseo el mayor de los éxitos y satisfacciones a todos los investigadores que lo integran y futuros becarios que transiten su formación por allí.

Al Grupo de Física Estadística e Interdisciplinaria, en donde comencé el camino doctoral y a quienes les deseo el mayor de los éxitos a sus investigadores. Y un saludo y agradecimiento especial a Damián Zanette por toda su hospitalidad a lo largo de años como estudiante.

A mi familia, sin los cuales nada de esto hubiera sido posible. A mi madre y mi padre, mis hermanas, abuelas y abuelos, tías y tíos, primas y primos con quien siempre disfruté y disfruto su compañía y siento su apoyo en todo momento. Un saludo especial a mi abuela Mary, con cuya compañía comencé mi carrera profesional y al recuerdo de mi abuela Lucy, quien lamentablemente nos dejó en este trayecto.

A Carolina, con quien cruzamos y fusionamos caminos, por su hermosa compañía, aprendizaje junto a ella, apoyo y por ser la mamá humana de una hermosa familia gatuna.

A las empresas con quienes comencé a vivir nuevas experiencias y contribuyeron al avance, valoración y finalización de la tesis: ZoomAgri y a todos sus integrantes con quienes me divertí trabajando y aprendiendo en todo momento; y especialmente a Falco

Processing, cuyos amigos y colegas confiaron en mí para formar parte de la tripulación del barco, permitieron y apoyaron la finalización de la tesis y son con quienes viviré mis próximos desafíos profesionales.

A quienes asistieron a la defensa ya sea de forma presencial o virtual, por la distinción de acompañarme en ese momento y en especial a Ema y Nati por haber viajado especialmente para el evento.

No podría nombrar a todos mis amigos de la vida con quienes comparto una parte de mí mismo porque sería injusto olvidarme tan sólo de uno. Pero trataré de agruparlos: a los de Moreno y La Reja, del Fahy, de Mardel, del IB y Bariloche, quienes se encuentran dispersos desde la zona oeste del gran Buenos Aires y alrededores, costa atlántica, Argentina toda y mundo todo. A todos ellos les enviaré mis agradecimientos personalmente.

Y si estás leyendo esto, también mi agradecimiento por tu tiempo e interés.