



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

# DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE REGISTRO DIFEMÓRFICO POR LANDMARKS 3D DE ESTRUCTURAS CEREBRALES EN IMÁGENES MRI

Autor

David Bretón Domínguez

Director

Salvador Olmos Gassó

Escuela de Ingeniería y Arquitectura (EINA)  
2011 - 2012



# Desarrollo y evaluación de una herramienta de registro difeomórfico por landmarks 3D de estructuras cerebrales en imágenes MRI

## RESUMEN

En la disciplina de Anatomía Computacional se requiere una herramienta de registro o normalización espacial de imágenes que sea capaz de modelar grandes deformaciones (ya que existe gran variabilidad anatómica entre los cerebros humanos, especialmente en la corteza) garantizando suavidad en las transformaciones espaciales. Con este fin, recientemente se ha propuesto el paradigma de los difeomorfismos, tanto en imágenes volumétricas como en registro de puntos anatómicos o landmarks.

Este proyecto versa sobre el registro difeomórfico de estructuras cerebrales mediante landmarks 3D a partir de imágenes de resonancia magnética. El objetivo final consiste en desarrollar y evaluar las prestaciones de una herramienta que proporcione una transformación espacial que consiga una correspondencia entre los surcos y giros más importantes de la corteza cerebral.

En concreto, se trata de un problema de registro no rígido basado en una transformación difeomórfica entre los puntos de un atlas cerebral (imagen y sus correspondientes etiquetas de segmentación) y los puntos de unas imágenes objetivo. Dicha transformación se ha utilizado además como inicialización de una herramienta ya existente de registro volumétrico de todo el cerebro, con el objetivo de dotarla de mayor robustez.

La evaluación de prestaciones se ha realizado sobre un conjunto de imágenes MRI provenientes del estudio Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Los puntos anatómicos se han obtenido mediante la herramienta BrainVisa. Aunque estos landmarks son realmente tridimensionales, a lo largo de esta memoria y por simplicidad en la visualización de los resultados, se presentan en dos dimensiones para un corte axial representativo.

Los créditos prácticos se han realizado en el Servicio de Radiodiagnóstico del Grupo Hospitalario Quirón, Zaragoza, bajo la tutela del Jefe de Servicio, el Dr. Nicolás Fayed Miguel. El objetivo fue conocer el equipamiento de radiología (resonancia magnética nuclear, tomografía computerizada, ecografías, rayos X, etc.) así como el sistema PACS de transferencia, gestión y almacenamiento de imágenes médicas.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Interés del proyecto . . . . .	1
1.2. Estado del arte . . . . .	2
1.3. Objetivo del proyecto . . . . .	3
1.4. Contenidos de la memoria . . . . .	3
<b>2. Registro difeomórfico de landmarks</b>	<b>5</b>
2.1. Planteamiento del problema . . . . .	5
2.2. Registro difeomórfico . . . . .	6
2.3. Función de energía y gradiente . . . . .	7
<b>3. Resultados</b>	<b>9</b>
3.1. Implementación numérica . . . . .	9
3.1.1. Campo de velocidades . . . . .	9
3.1.2. Condiciones de contorno . . . . .	9
3.1.3. Integración del campo de velocidades . . . . .	11
3.1.4. Operador L y parámetro de suavizado ( $\alpha$ ) . . . . .	11
3.1.5. Parámetro de equilibrio ( $\lambda$ ) . . . . .	12
3.1.6. Elección del campo inicial $v_0(x)$ . . . . .	13
3.1.7. Estrategia de optimización . . . . .	16
3.2. Resultados en imagen médica . . . . .	17
3.2.1. Material y procedimientos . . . . .	17
3.2.2. Resultados . . . . .	18
3.2.3. Discusión . . . . .	20
<b>4. Conclusiones y líneas futuras</b>	<b>21</b>
4.1. Resumen del proyecto y conclusiones . . . . .	21
4.2. Líneas futuras . . . . .	21
<b>Bibliografía</b>	<b>22</b>
<b>A. Cálculo de la derivada de un campo vectorial respecto a una perturbación</b>	<b>27</b>
<b>B. Fórmula Baker–Campbell–Hausdorff (BCH)</b>	<b>31</b>
<b>C. Parte práctica del TFM</b>	<b>33</b>



# Índice de figuras

2.1.	Modelado de un difeomorfismo. . . . .	6
3.1.	Efecto de las condiciones de contorno. . . . .	10
3.2.	Efecto del dominio de definición. . . . .	10
3.3.	Efecto de la discretización del campo de velocidades. (a) Valor mínimo normalizado de la energía en función del paso de discretización. (b) Tiempo de ejecución en función del paso de discretización. . . . .	11
3.4.	Efecto del parámetro de regularización en el registro por landmarks. Para cada valor de $\alpha$ se muestra $\varphi^v$ y el entorno de deformación asociado. . . . .	12
3.5.	Efecto del parámetro de equilibrio $\lambda$ en el registro por landmarks. Los números junto a la gráfica indican el valor de $\lambda$ . Los valores de los términos de ajuste y de regularización han sido normalizados al intervalo [0,1]. . . . .	13
3.6.	Campo vectorial asociado a una transformación afín. La orientación y el tamaño de las flechas representan la dirección y el módulo del campo. Puntos $p$ (aspas), $T \cdot p$ (cuadrados) y $q$ (círculos). . . . .	14
3.7.	(a) Velocidades que afectan a la trayectoria. (b) Campo completado minimizando la energía de regularización. Nótese la continuidad en los bordes a diferencia de la figura 3.6. . . . .	15
3.8.	BCH de campos. . . . .	16
3.9.	(a) Campo final optimizado. (b) Proceso de optimización. En rojo, energía. En azul, tiempo. . . . .	16
3.10.	(a),(b): Imagen fuente y objetivo, respectivamente. Los contornos en blanco delimitan las estructuras. Cada círculo numerado representa un landmark. (c) Difeomorfismo de landmarks. Puntos origen (aspas) y destino (círculos). (d) Relación de las estructuras cerebrales asociadas a los landmarks. . . . .	17
3.11.	Distancia media entre landmarks calculada sobre los 120 sujetos. . . . .	18
3.12.	(a) Distribución del promedio espacial de la distancia entre landmarks. (b) Distribución del solapamiento de regiones corticales. . . . .	19
3.13.	Mapa de intersección en las regiones corticales (valores desde 1, no hay intersección, hasta 120, intersección de todos los sujetos). . . . .	19
3.14.	Distribución del logaritmo del jacobiano. . . . .	20
C.1.	Workstation. . . . .	33
C.2.	Adquisición de Imagen de Resonancia Magnética (MRI). . . . .	34
C.3.	Equipo conectado al PACS desde el que el Dr. Fayed realiza las labores de diagnóstico por imagen. . . . .	35



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Interés del proyecto

El registro de imágenes es el proceso de poner en correspondencia espacial dos o más imágenes de un mismo objeto, tomadas en diferentes momentos, desde diferentes puntos de vista o mediante distintos sensores, de manera que queden correctamente alineadas geométricamente. Consiste principalmente en establecer una correspondencia biunívoca entre los puntos de las diferentes imágenes, donde esta correspondencia puede considerarse como una transformación entre una imagen fuente y otra objetivo. Para calcular dicha transformación, normalmente se plantea un problema de optimización, en el que se busca, dentro de un espacio de transformaciones posibles, aquella que minimice una métrica establecida.

En imagen médica, el registro se utiliza normalmente para alinear imágenes del mismo sujeto adquiridas con diferentes técnicas (MRI, PET, etc.), alinear imágenes del mismo tipo pero tomadas en diferentes instantes temporales (detección de cambios o el control de un tumor), o bien imágenes de diferentes sujetos que se desean comparar. A menudo, implican un registro no rígido para hacer frente a la deformación (debido a la respiración, a los cambios anatómicos, etc.) o a la variabilidad anatómica entre distintos sujetos.

En el caso de neuroimagen, el interés del registro de imagen viene dado por su aplicación en la comparación de una misma estructura cerebral entre individuos diferentes, y en el desarrollo de una teoría estadística que permita estudiar la forma de dichas estructuras en diferentes poblaciones. Esta rama de la investigación médica, que se conoce como Anatomía Computacional, tiene su base en las diferencias que existen entre las estructuras cerebrales de diferentes grupos naturales, o bien entre una población control y otra afectada por enfermedad, fármaco, etc. En este sentido, se puede aprender mucho de una enfermedad estudiando las estructuras a las que afecta, y en último término, diagnosticar o caracterizar el estado de una enfermedad por la forma de una estructura anatómica en particular. Por ejemplo, en las fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer ya se pueden apreciar atrofias significativas en la corteza entorrinal y en el giro hipocámpico [Braak and Braak, 1995], mientras que la disminución progresiva del estado cognitivo está relacionada con atrofia de regiones del hipocampo y la amígdala [Bossa et al., 2010].

El registro de imagen también se utiliza en el análisis funcional de la corteza cerebral. La hipótesis de que el patrón de pliegues de la corteza está relacionado con la arquitectura neuronal subyacente y con la organización funcional ha sido reafirmada por una serie de estudios recientes [Regis et al., 2005, Fischl et al., 2008]. En este caso, resulta crucial alinear los pliegues anatómicamente homólogos, tarea nada sencilla debido a la alta variabilidad de forma y topología entre los valles y surcos de la corteza de diferentes individuos.

Así pues, el registro de imagen se considera una herramienta vital en el análisis de imágenes médicas cerebrales, ya que permite registrar las estructuras internas y alinear correctamente los pliegues corticales homólogos, asegurando así la consistencia y la sensibilidad de todas las medidas anatómicas y funcionales posteriores.

## 1.2. Estado del arte

Los algoritmos de registro o de alineación de imágenes se clasifican normalmente en:

- **Métodos basados en intensidad:** Comparan los campos de intensidad en las imágenes a través de métricas de similaridad de imagen. Transforman geométricamente la imagen fuente de manera que la diferencia de intensidad (vóxel a vóxel) entre ésta y la imagen objetivo sea mínima.
- **Métodos basados en características:** Se basan en características de las imágenes, tales como puntos, líneas o contornos. Determinan una transformación que mapea las características de la imagen fuente a las de la imagen objetivo. Dentro de este tipo de métodos existen dos variantes: las técnicas que tras el proceso de registro establecen una correspondencia entre las características de las imágenes y aquellas que conociendo previamente la correspondencia entre las características, determinan la transformación de la imagen de referencia en la imagen objetivo.

Basándose en estos métodos, la Anatomía Computacional ha ido desarrollando varias técnicas para analizar las estructuras cerebrales. La técnica más simple, conocida como región de interés (ROI) consiste en medir diferentes datos simples (longitud, volumen, etc.) de una estructura cerebral específica. Está basada en la delimitación, manual o automática, de las regiones de interés. Es una técnica muy potente e intuitiva, pero tiene múltiples inconvenientes. Requiere conocer a priori qué órganos son los afectados, y su análisis se suele limitar a una o dos estructuras de interés [Pennanen et al., 2004]. Además, este método es operador-dependiente y consume mucho tiempo.

Regiones concretas como el hipocampo han sido analizadas también en términos de análisis estadístico. Para ello se han utilizado características como landmarks [Csernansky et al., 2004], mapas de atrofia radial [Qiu et al., 2009] o representaciones mediales [Styner et al., 2003]. Sin embargo, estos métodos comparten las limitaciones del ROI, ya que, por un lado, parten de una hipótesis sobre la estructura que se ve afectada, y por otro requieren una delineación precisa de ésta.

Una opción alternativa es realizar un análisis estadístico de la información anatómica a nivel de vóxel para el total del volumen cerebral. Estas técnicas devuelven transformaciones espaciales definidas en todo el espacio obtenidas de la optimización de una función de similaridad entre individuos, principalmente en términos de intensidad de vóxel [Collins et al., 1994, Rueckert et al., 2003, Beg et al., 2005]. En este caso, el registro puede encontrarse con la dificultad de intentar definir correspondencias entre estructuras a partir de únicamente los términos de intensidad. Los métodos más típicos no tienen generalmente un buen ajuste anatómico geométrico a nivel de corteza cerebral. Por ello, estas técnicas basadas en volumen han ido evolucionando desde el mero alineamiento de mapas de intensidad, hacia la integración de características corticales adicionales como las líneas de cresta [Subsol et al., 1997], las superficies convexas [Downs et al., 1999], o las propiedades geométricas locales [Shen and Davatzikos, 2002].

Si sólo se desea alinear la corteza cerebral, existen técnicas basadas en superficie que trasladan el problema del alineamiento a una geometría equivalente, pero más controlada, como la superficie esférica o el plano 2D, que permiten la parametrización de la superficie cortical. Así, las proyecciones pueden ser realizadas bajo ciertas condiciones anatómicas definidas en términos de profundidad de surco o curvatura ([Van Essen and Dierker, 2007, Lyttelton et al., 2007, Tosun and Prince, 2008]). Sin embargo, estas técnicas tienen el inconveniente de restringir, por construcción, el campo de deformaciones a una superficie 2D, y su extensión a otras estructuras cerebrales en 3D representa todo un reto.

Recientemente se han propuesto técnicas híbridas que combinan técnicas de volumen y de superficie ([Liu et al., 2004, Postelnicu et al., 2009, Joshi et al., 2007]). Aunque han sido diseñadas específicamente para alinear correctamente valles y crestas de la corteza cerebral, estas técnicas siguen sin ofrecer garantías de emparejar características anatómicamente homólogas.

### 1.3. Objetivo del proyecto

El objetivo de este proyecto es dotar de robustez al sistema actual de registro volumétrico de imagen médica, basado en el paradigma de los difeomorfismos ([Hernandez et al., 2009, Bossa et al., 2008, Bossa et al., 2010]), introduciendo restricciones explícitas sobre la posición de landmarks anatómicos.

Concretamente, el objetivo final es que esta herramienta proporcione una transformación espacial que consiga una correspondencia entre los surcos y giros más importantes de la corteza cerebral, y sirva como una buena inicialización para una etapa posterior de registro volumétrico de todo el cerebro.

El trabajo principal será diseñar una herramienta de registro de landmarks basada en difeomorfismos. Posteriormente será necesario concatenar las dos etapas (registro de landmarks y registro volumétrico), para en última instancia, evaluar sus prestaciones sobre un escenario controlado de simulación, y sobre un conjunto de imágenes cerebrales de sujetos reales.

### 1.4. Contenidos de la memoria

La presente memoria se ha estructurado en los siguientes capítulos:

- **Capítulo 1: Introducción**

El presente capítulo describe el interés del proyecto, así como sus objetivos y la organización de la memoria.

- **Capítulo 2: Registro difeomórfico de landmarks**

Se plantea el problema y se establecen las bases teóricas del registro de landmarks basado en difeomorfismos.

- **Capítulo 3: Resultados**

En este capítulo se presentan los detalles de la implementación y los resultados obtenidos al aplicar la herramienta de registro desarrollada en este proyecto a un conjunto de imágenes médicas reales.

- **Capítulo 4: Conclusiones y líneas futuras**

Se destacan aquí las principales conclusiones obtenidas del desarrollo del trabajo y se avanzan líneas futuras de investigación.

- **Anexo A: Cálculo de la derivada de un campo vectorial respecto a una perturbación**

- **Anexo B: Fórmula Baker-Campbell-Haussdorf (BCH)**

- **Anexo C: Parte práctica del TFM**



## Capítulo 2

# Registro difeomórfico de landmarks

### 2.1. Planteamiento del problema

El registro de landmarks parte de dos conjuntos de puntos  $\{p_i \in \Omega \mid i = 1, 2, \dots, n\}$  y  $\{q_i \in \Omega \mid i = 1, 2, \dots, n\}$  con correspondencia entre ellos conocida, donde  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^d$  con  $d = 2$  o  $d = 3$ . El problema reside en encontrar una transformación  $f : \Omega \rightarrow \Omega$  tal que  $f(p_i) = q_i \forall i = 1, 2, \dots, n$ .

Las transformaciones geométricas se dividen en paramétricas y no paramétricas. Una transformación paramétrica es aquella que se puede describir en función de un número finito y contable de parámetros. Dentro de este tipo se pueden encontrar transformaciones lineales (traslación, rotación, sólido rígido, similaridad, y afín) y transformaciones no lineales (perspectivas, polinómicas, *B-splines* y *thin plate splines* entre otras). Cada una de ellas tiene un número diferente de grados de libertad, lo que determina el número de pares de landmarks que puede relacionar exactamente. Por ejemplo, en el espacio bidimensional ( $d = 2$ ), una transformación rígida que preserva la distancia euclídea, tiene 3 grados de libertad y solo puede relacionar parejas de landmarks con la misma distancia euclídea; en cambio, una transformación afín tiene 6 grados de libertad y puede proyectar cualquier conjunto no degenerado de 3 puntos en otro conjunto de 3 puntos cualquiera.

Las transformaciones no paramétricas, por el contrario, tienen infinitos grados de libertad, y por tanto, pueden proyectar potencialmente cualquier número finito de puntos en otro conjunto de la misma dimensión. De todas las transformaciones no paramétricas posibles, las que determinan un registro de imagen deben cumplir una serie de propiedades:

- **Conservación de la orientación local en el entorno de cada punto.** Una transformación que conserva esta orientación se denomina *homeomorfismo*, cuya definición formal es:

*Una transformación  $f$  es un homeomorfismo si  $f$  es una biyección continua con inversa también continua.*

Si  $f$  no es una biyección, puede que varios puntos sean proyectados sobre el mismo punto imagen. Es lo que se denomina pliegue, o más comúnmente *folding*. Si  $f$  es una biyección pero no es continua, puede producir rupturas en el entorno de los puntos.

- **Suavidad.** Se dice que una transformación  $f$  es suave si todas las derivadas parciales de  $f$  hasta cierto orden, existen y son continuas.

Es necesario imponer esta segunda condición ya que de acuerdo a su definición, un homeomorfismo sólo requiere continuidad en  $f$  y en su inversa, pero no diferenciabilidad. Y una transformación no diferenciable puede dar lugar a puntos singulares en el espacio transformado.

El objetivo, por tanto, es encontrar una transformación  $f$  que sea suave y preserve la topología. Esta transformación se denomina difeomorfismo.

*Un difeomorfismo  $f$  se define como una biyección suave con inversa también suave.*

Para el problema de registro de landmarks, se propone entonces construir un difeomorfismo  $\phi : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$  tal que  $\phi(p_i) = q_i$ . Pero dado que el problema está subcondicionado y no tiene solución única, será necesario imponer ciertas condiciones adicionales para poder hallar dicho difeomorfismo.

## 2.2. Registro difeomórfico

Los primeros registros difeomórficos estaban basados en el método del “fluido viscoso” [Christensen et al., 1996], donde la imagen deformable era tratada como si estuviese alojada en un fluido viscoso y compresible gobernado por la ecuación de conservación de momentos simplificada. Dicha ecuación se resolvía mediante métodos de diferencias finitas y se obtenía el “flujo” desde la forma original hasta la imagen objetivo.

Los métodos más actuales, como el algoritmo LDDMM (*large deformation difeomorphic metric mapping*) de [Beg et al., 2005, Wang et al., 2007], o los *diffeomorphic demons* ([Vercauteren et al., 2009]) parten de la misma representación, pero utilizan un gradiente descendente para minimizar una determinada distancia geodésica.

En general, todos estos métodos modelan la transformación de una imagen como un campo  $\phi(x, t)$  de deformaciones (figura 2.1a), donde  $\phi(x, t)$  indica la posición del punto  $x$  en el instante  $t$ .

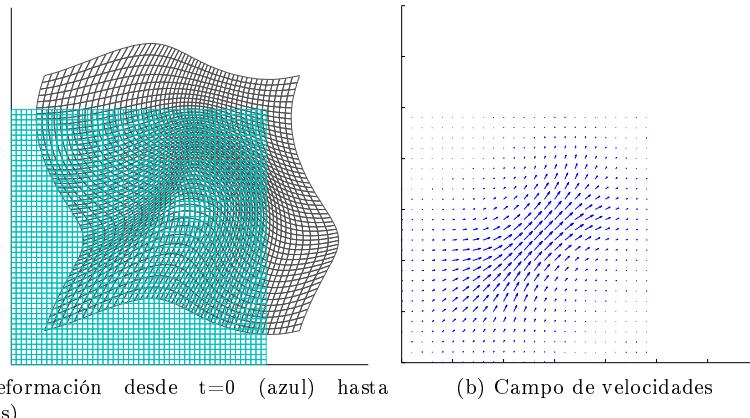


Figura 2.1: Modelado de un difeomorfismo.

Esta representación tiene el inconveniente de que requiere añadir explícitamente las restricciones necesarias para que la transformación asociada cumpla con las condiciones de un difeomorfismo. Suelen ser condiciones no lineales que elevan considerablemente la complejidad del problema. Por este motivo, lo que se hace realmente es modelar la transformación geométrica con un campo vectorial de velocidades  $v(x, t)$  (figura 2.1b). Esta representación evita implícitamente la existencia de *foldings* y además, define un espacio lineal en el que se pueden sumar elementos y definir operaciones más complejas como la derivada.

El campo de velocidades  $v(x, t)$ , determina  $\phi(x, t)$  a lo largo de una unidad de tiempo:

$$\begin{cases} \frac{d\phi(x,t)}{dt} = v(\phi(x,t), t) \\ \phi(x, 0) = x \end{cases} \quad (2.1)$$

$$\phi(x, 1) = x + \int_0^1 v(\phi(x, t), t) dt$$

La parametrización y resolución de las ecuaciones diferenciales implicadas en este método requieren un gran gasto computacional, por lo que se decide utilizar un único campo de velocidades que permanezca constante a lo largo de la unidad de tiempo. Este tipo de registro es conocido como SVF (*stationary velocity field*) [Hernandez et al., 2009, Ashburner, 2007].

$$\begin{cases} \frac{d\phi_t^v(x)}{dt} = v(\phi_t^v(x)) \\ \phi_0^v(x) = x \end{cases} \quad (2.2)$$

$$\varphi^v(x) = \phi_1^v(x) = \phi_0^v(x) + \int_0^1 v(\phi_t^v(x)) dt$$

Las trayectorias definidas por este campo de velocidades se identifican con subgrupos de un único parámetro, y por tanto, con el grupo con proyección exponencial:

$$\exp(v) \equiv \phi_1^v(x) = \varphi^v(x) \quad (2.3)$$

Nótese que, al ser un subgrupo uniparamétrico, entonces  $\phi_{t_1+t_2}^v(x) = (\phi_{t_2}^v \circ \phi_{t_1}^v)(x) = \phi_{t_2}^v(\phi_{t_1}^v(x))$  y por tanto  $\exp(tv) = \phi_t^v = \varphi^{tv}$ . Con esta caracterización simplificada, la integración del campo de velocidades (2.2) puede ser calculada usando métodos más rápidos [Arsigny et al., 2006, Bossa et al., 2008], y consumiendo mucha menos memoria que el LDDMM.

Sin embargo, usar un campo de velocidades estacionario puede forzar al difeomorfismo a crear trayectorias muy sinuosas para poder lograr un buen ajuste entre los puntos deformados y los puntos objetivo. Por ello, este tipo de registro implicará minimizar simultáneamente la distancia entre los landmarks iniciales deformados y los landmarks objetivo, y una medida de la energía de la deformación.

### 2.3. Función de energía y gradiente

Llegados a este punto, el registro de imágenes basado en landmarks puede ser formulado como un problema de minimización, donde la función de coste contiene un término de ajuste  $E_1$  entre los landmarks  $p$  de una imagen deformable y los landmarks  $q$  una imagen objetivo, y un término de regularización  $E_2$  para garantizar la suavidad de la transformación:

$$E(\varphi^v, p, q) = \lambda E_1(\varphi^v, p, q) + E_2(\varphi^v) \quad (2.4)$$

donde el parámetro  $\lambda$  equilibra la importancia relativa entre el ajuste y la suavidad.

Como criterio de ajuste  $E_1$  se eligió la suma de cuadrados de diferencias y como término de regularización  $E_2(\varphi^v) = \int_{\Omega} \|L \exp^{-1}(\varphi^v(x))\|^2 dx = \int_{\Omega} \|Lv(x)\|^2 dx$  donde  $L$  es un operador diferencial lineal e invertible que penaliza las variaciones bruscas del campo de velocidades  $v(x)$ .

Teniendo todo en cuenta, la función de coste queda de la forma:

$$E(\varphi^v, p, q) = \lambda \sum_{i=1}^n \|q_i - \varphi^v(p_i)\|^2 + \int_{\Omega} \|Lv\|^2 dt \quad (2.5)$$

Para reducir el valor de esta energía, se sigue un proceso de optimización basado en un método de descenso. Este tipo de métodos están basados en algoritmos iterativos que suelen utilizar información sobre el gradiente de la función, que en este caso se calcula como:

$$\partial_v E(\varphi^v, p, q) = \lambda \partial_v (E_1(\varphi^v, p, q)) + \partial_v (E_2(\varphi^v)) \quad (2.6)$$

Desarrollando el gradiente del término de ajuste:

$$\partial_v (E_1(\varphi^v, p, q)) = -2 \sum_{i=1}^n (q_i - \varphi^v(p_i)) \frac{\partial \varphi^v(p_i)}{\partial v} \quad (2.7)$$

Para poder resolver este gradiente primero es necesario calcular como varía  $\varphi^v$  al perturbar el campo de velocidades  $v$  en la dirección  $h$ . De acuerdo con [Beg et al., 2005] esta variación viene dada por:

$$\partial_h \varphi^v = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\varphi^{v+\epsilon h} - \varphi^v}{\epsilon} = D\varphi^v \int_0^1 (D\varphi^{uv})^{-1} h(\varphi^{uv}) du \quad (2.8)$$

donde  $D\varphi$  es la matriz jacobiana del difeomorfismo. Tanto la demostración de la expresión (2.8) como el cálculo de  $D\varphi$  pueden verse en el Apéndice A.

De esta manera, conocida la variación de  $\varphi^v$  ante una perturbación cualquiera, se puede calcular  $\frac{\partial \varphi^v(p_i)}{\partial v}$  aplicando (2.8) respecto a las perturbaciones  $h$  que afectan a  $\varphi^v(p_i)$  (es decir, las perturbaciones  $h$  que afectan a la trayectoria impuesta por el campo de velocidades  $v$  en el punto  $p_i$ )

$$\frac{\partial \varphi^v(p_i)}{\partial v} = \left. \frac{\partial \varphi^v(p_i)}{\partial h} \right|_{h(\varphi^v(p_i))} = D\varphi^v(p_i) \int_0^1 (D\varphi^{uv}(p_i))^{-1} h_u(\varphi^{uv}(p_i)) du \quad (2.9)$$

y sustituyendo en la expresión (2.7):

$$\partial_v (E_1(\varphi^v, p, q)) = -2 \sum_{i=1}^n (q_i - \varphi^v(p_i)) D\varphi^v(p_i) \int_0^1 (D\varphi^{uv}(p_i))^{-1} h_u(\varphi^{uv}(p_i)) du \quad (2.10)$$

Por otro lado, el gradiente del término de suavidad es :

$$\partial_v (E_2(\varphi^v)) = \partial_v (\langle Lv, Lv \rangle) = \partial_v (\langle L^\dagger Lv, v \rangle) = 2L^\dagger Lv \quad (2.11)$$

donde  $L^\dagger$  el operador adjunto de  $L$ .

Juntando las dos partes del gradiente se obtiene:

$$\partial_v E(\varphi^v, p, q) = -2\lambda \sum_{i=1}^n (q_i - \varphi^v(p_i)) D\varphi^v(p_i) \int_0^1 (D\varphi^{uv}(p_i))^{-1} h(\varphi^{uv}(p_i)) du + 2L^\dagger Lv \quad (2.12)$$

Este gradiente tiene componentes de alta frecuencia, por lo que resulta recomendable filtrarlo por ejemplo con  $K = (L^\dagger L)^{-1}$ , resultando un gradiente final:

$$\partial_v E(\varphi^v, p, q) = -2K\lambda \sum_{i=1}^n (q_i - \varphi^v(p_i)) D\varphi^v(p_i) \int_0^1 (D\varphi^{uv}(p_i))^{-1} h(\varphi^{uv}(p_i)) du + 2v \quad (2.13)$$

# Capítulo 3

## Resultados

### 3.1. Implementación numérica

#### 3.1.1. Campo de velocidades

Aunque la herramienta de registro se ha desarrollado y evaluado para un conjunto de landmarks 3D, por simplicidad en las expresiones y en la visualización de las figuras, se presentan aquí los resultados obtenidos para un problema 2D. Así pues, nuestro problema de registro parte de dos conjuntos de landmarks  $\{p_i \in \Omega \mid i = 1, 2, \dots, n\}$  y  $\{q_i \in \Omega \mid i = 1, 2, \dots, n\}$ , con  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$  y un campo de velocidades  $v$  definido sobre una rejilla estructurada  $\{x_i\}_{i=1}^a \times \{y_j\}_{j=1}^b$ , donde para cada uno de los puntos  $(x_i, y_j) \in \Omega$  se conoce el valor de las componentes  $v_x$  y  $v_y$ .

Es necesario que el dominio de definición  $\Omega$  sea lo suficientemente amplio para que, además de englobar a los puntos origen y objetivo, el campo de velocidades sea capaz de decaer hasta valores suficientemente pequeños en los extremos del dominio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un dominio demasiado grande conlleva medir la energía de suavizado  $E_2(\varphi^v)$  en un número elevado de puntos, lo que genera un gasto computacional adicional.

En cuanto a la discretización del campo de velocidades, cuanto más pequeños sean los pasos de discretización  $(x_{i+1} - x_i)$  y  $(y_{j+1} - y_j)$ , mayor número de velocidades guiarán al difeomorfismo. Al aumentar los grados de libertad, el registro es capaz de alcanzar soluciones con mejor configuración energética, pero a cambio, se eleva considerablemente el tiempo de optimización.

#### 3.1.2. Condiciones de contorno

Para calcular el valor de  $v$  en cualquier otro punto del dominio distinto de la rejilla sobre la que está definido, se define una regla de interpolación, que por simplicidad se considera lineal. Si se desea calcular el valor del campo en un punto que no pertenece a  $\Omega$ , entonces es necesario establecer unas condiciones de frontera, que pueden ser:

- **Valor fijo:** El valor del campo en el exterior de  $\Omega$  es igual a un valor arbitrario  $v_{out}$ .
- **Simétrico:** Fuera del dominio, el valor del campo se considera simétrico al del interior .
- **Más cercano:** El valor del campo en un punto  $p_f$  en el exterior de  $\Omega$  toma el valor del campo en el punto  $p_i$  del interior más cercano a  $p_f$  .
- **Circular:** El campo de velocidades es periódico en la extensión de su dominio.
- **Decaimiento:** El valor del campo decae linealmente desde el valor en los extremos de  $\Omega$  hasta cero, en función de un parámetro que regula la pendiente del decaimiento.

En la figura 3.1 puede verse el efecto de las condiciones de contorno en el perfil de un campo unidimensional con  $\Omega = \{x \in \mathbb{R} \mid 0 \leq x \leq 30\}$ .

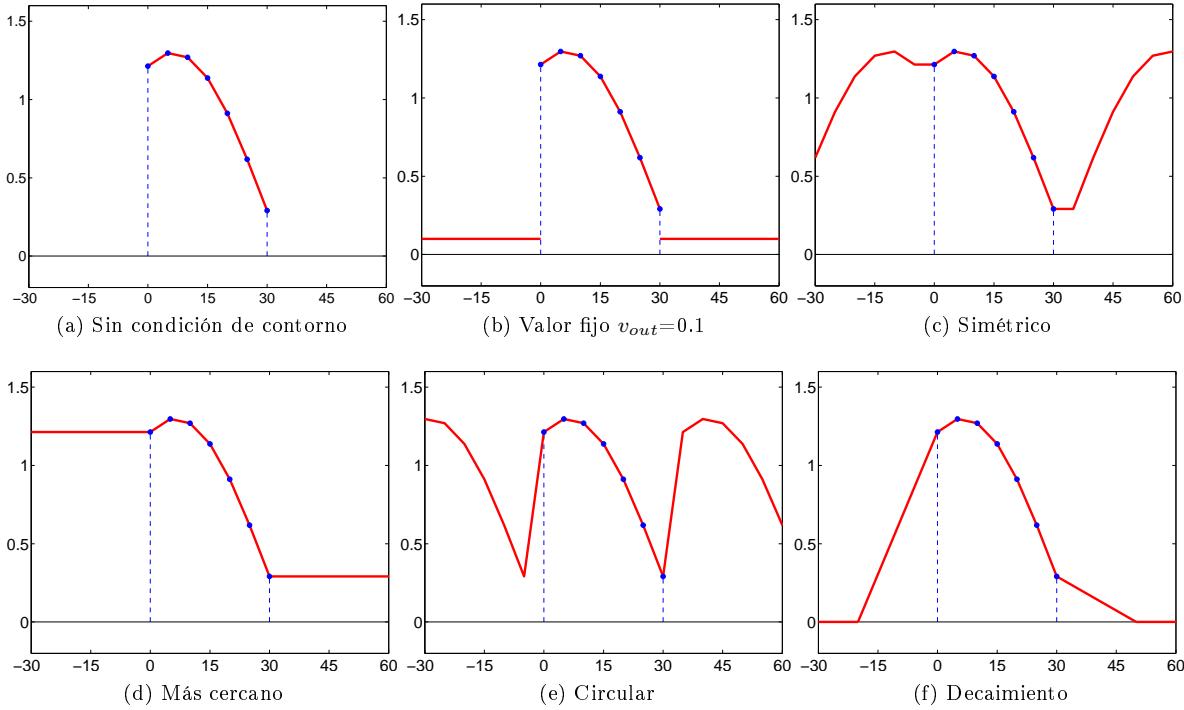


Figura 3.1: Efecto de las condiciones de contorno.

Para garantizar la invertibilidad del difeomorfismo, el campo de deformaciones  $\varphi^v(x)$  debe ser suave, lo que implica también la suavidad del campo de velocidades  $v(x)$ . Si se utiliza la condición de frontera *circular* se asegura además un contorno periódico, lo que unido a la suavidad de  $v(x)$  permite poder calcular correctamente la derivada del campo vectorial en cualquier punto del dominio.

En la figura 3.2 se puede ver el efecto que tiene el dominio del campo de velocidades en un ejemplo sintético de registro de landmarks con condiciones de contorno periódicas. Dados cuatro puntos origen  $\{p_i \in \Omega | i = 1, 2, 3, 4\}$  y destino  $\{q_i \in \Omega | i = 1, 2, 3, 4\}$ , ambos con  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^2$ , la figura muestra la deformación que sufre el espacio por la acción del campo de velocidades. Como se puede observar, para dominios demasiado ajustados a los datos, las velocidades en un extremo del dominio afectan a las velocidades del extremo contrario.

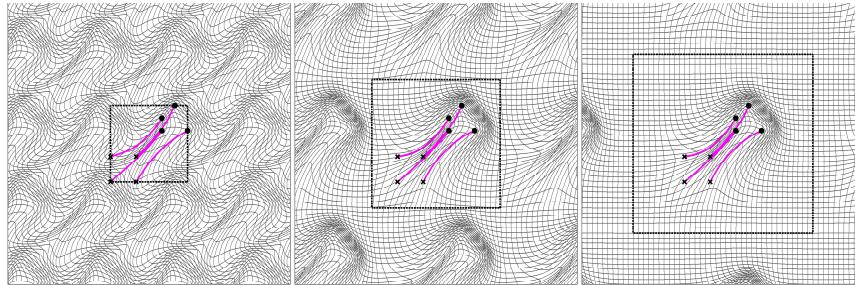


Figura 3.2: Efecto del dominio de definición.

Del mismo modo, se puede observar como afecta la discretización del campo en el valor mínimo de la energía (figura 3.3a) y en el tiempo del proceso de optimización (figura 3.3b).

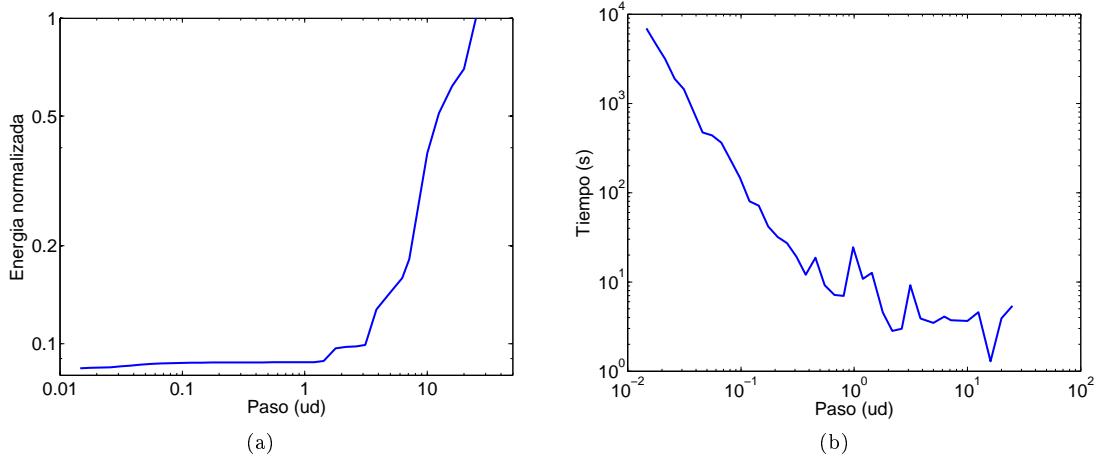


Figura 3.3: Efecto de la discretización del campo de velocidades. (a) Valor mínimo normalizado de la energía en función del paso de discretización. (b) Tiempo de ejecución en función del paso de discretización.

### 3.1.3. Integración del campo de velocidades

Dado un campo de velocidades y unos puntos iniciales  $p_i$ , es necesario calcular las posiciones  $\varphi^{tv}(p_i)$  que definen la trayectoria del punto  $p_i$  a lo largo del tiempo, las cuales están determinadas por el difeomorfismo solución a la ecuación (2.2).

Siguiendo el esquema de integración explícito de Euler, las nuevas posiciones se calculan como:

$$\varphi^{(t+k)v}(p_i) = \varphi^{tv}(p_i) + k \cdot v(\varphi^{tv}(p_i)) \quad (3.1)$$

Este método de integración tiene la ventaja de ser muy simple de implementar, aunque es necesario ajustar empíricamente el paso  $k$  elegido para la integración.

### 3.1.4. Operador L y parámetro de suavizado ( $\alpha$ )

El operador  $L$  fue elegido como  $L = Id - \alpha\Delta$ , donde  $\Delta$  es el operador Laplaciano  $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$  y el parámetro  $\alpha$  penaliza las derivadas de segundo orden del campo de velocidades ([Beg et al., 2005]). Concretamente se utiliza un operador Laplaciano con esquema de diferencias centradas que, asumiendo condiciones de contorno periódicas, es autoadjunto ( $L^\dagger = L$ ) y tanto  $Lv$  como  $L^\dagger Lv$  pueden ser calculados en el dominio de Fourier.

Para pequeños valores de  $\alpha$ ,  $L$  se asemeja a la identidad, y la energía de regularización penaliza simplemente valores altos del campo de velocidades  $E_2(\varphi^v) = \int_{\Omega} \|Lv(x)\|^2 dx \simeq \int_{\Omega} \|v(x)\|^2 dx$ . Esto conduce a que el campo óptimo tiene la mayoría de velocidades nulas, pero permite variar abruptamente sus valores para poder ajustar los puntos. En cambio, si  $\alpha$  es grande, en el operador  $L$  predomina el laplaciano, la energía de regularización penaliza las derivadas de segundo orden del campo de velocidades, y el campo de velocidades resultante es suave.

En la figura 3.4 se puede ver este efecto para diferentes valores del parámetro de suavizado  $\alpha$ , además de la trayectoria que siguen los puntos  $p$  en su deformación hasta registrarse con los puntos  $q$ .

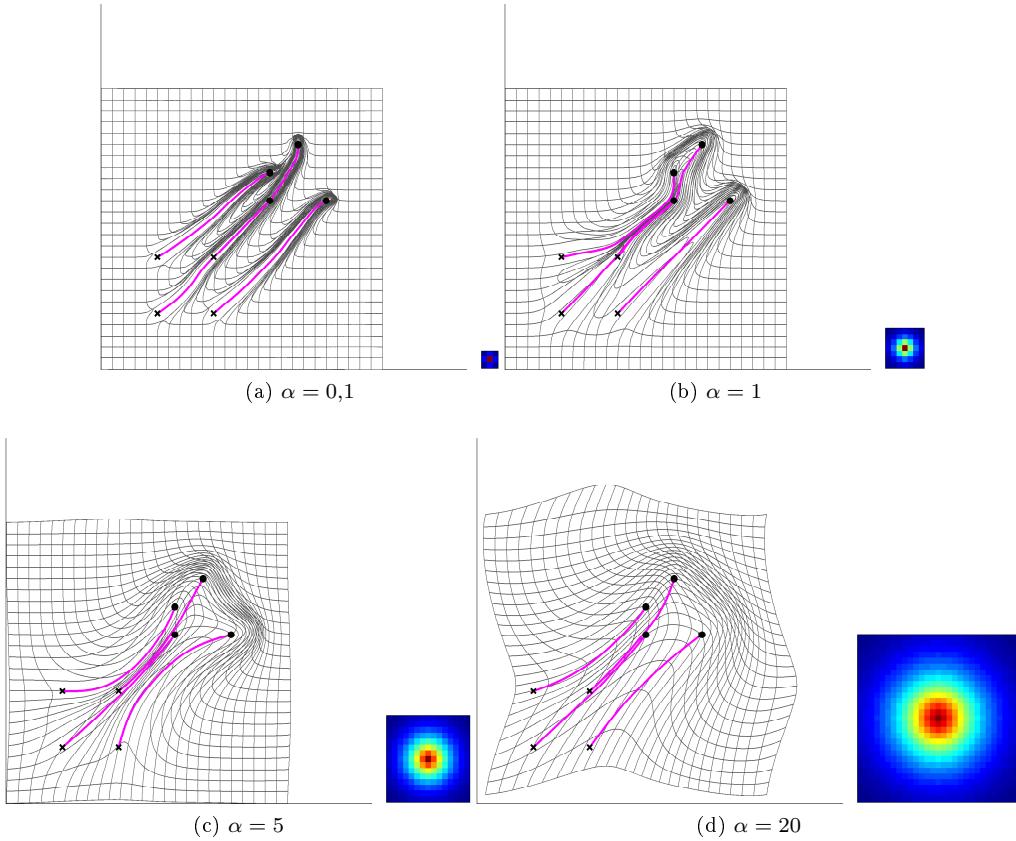


Figura 3.4: Efecto del parámetro de regularización en el registro por landmarks. Para cada valor de  $\alpha$  se muestra  $\varphi^v$  y el entorno de deformación asociado.

Estos resultados pueden interpretarse también desde otro punto de vista. De acuerdo con [Marsland and Twining, 2004], para minimizar la energía de regularización la mejor forma de mover un punto diferencialmente, es deformar un entorno de dicho punto. El tamaño de este entorno depende del operador  $L$  escogido. Como se puede observar en la figura 3.4, para valores pequeños de  $\alpha$ , el tamaño del entorno que se deforma es pequeño; para valores mayores de  $\alpha$ , se deforma un entorno mayor, que puede llegar a englobar varios landmarks.

### 3.1.5. Parámetro de equilibrio ( $\lambda$ )

En la función de energía, el parámetro de equilibrio  $\lambda$  pondrá la importancia relativa entre el ajuste de los landmarks y la suavidad del campo de velocidades (expresión (2.4)). Un valor alto de  $\lambda$  da mayor importancia al término de ajuste sobre el de suavizado y conduce a configuraciones en las que los landmarks originales son deformados hasta coincidir perfectamente con los landmarks objetivo, aunque el campo de velocidades resultante puede no ser suave. Por el contrario, valores pequeños de  $\lambda$  preponderan el término de regularización y llevan a campos de velocidades suaves, pero que no logran ajustar completamente los landmarks.

Hay que destacar que los valores de  $\lambda$  que logran un ajuste de landmarks aceptable dependen de cada problema concreto (número de landmarks, dominio y discretización del campo de velocidades). Como criterio, se elige el menor  $\lambda$  que devuelva un ajuste de landmarks prácticamente exacto. Por ejemplo, para el caso de la figura 3.5, el valor escogido para el parámetro de equilibrio sería  $\lambda = 10000$ .

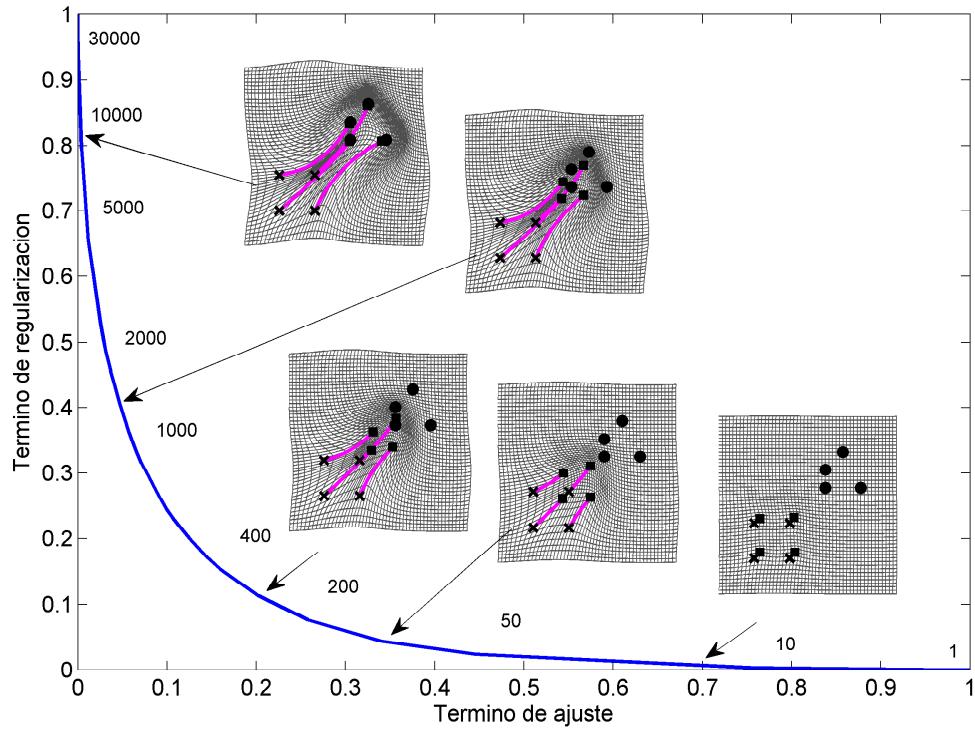


Figura 3.5: Efecto del parámetro de equilibrio  $\lambda$  en el registro por landmarks. Los números junto a la gráfica indican el valor de  $\lambda$ . Los valores de los términos de ajuste y de regularización han sido normalizados al intervalo  $[0,1]$ .

### 3.1.6. Elección del campo inicial $v_0(x)$

El proceso de optimización necesita un valor inicial a partir del cual iniciar el descenso. A continuación se muestran diferentes estrategias para establecer el campo de velocidades inicial  $v_0(x)$ .

#### 1. Campo nulo

Consiste sencillamente en establecer  $v_0(x) = 0$ . La configuración energética inicial es fácil de determinar en esta situación. Si  $v = 0$  en todo el dominio, entonces el término de energía de regularización o suavizado  $E_2(\varphi^v) = \int_{\Omega} \|Lv(x)\|^2 dx$  es también nulo. Por otro lado,  $\varphi^v(p_i)|_{v=0} = p_i$ , y el término de ajuste  $E_1(\varphi^v, p, q) = \sum_{i=1}^n \|q_i - \varphi^v(p_i)\|^2 = \sum_{i=1}^n \|q_i - p_i\|^2$  es simplemente la suma de la norma al cuadrado de las distancias entre los puntos iniciales y los puntos finales.

Esta configuración se corresponde con un punto singular de la función de energía, y dependiendo del valor del parámetro de equilibrio  $\lambda$ , el proceso de optimización puede detenerse desde el inicio en un mínimo local. Por otro lado, y aun cuando esto no ocurriese, iniciar la optimización desde  $v_0(x) = 0$  conlleva una convergencia lenta, ya que la optimización parte de una configuración inicial carente de información.

Así pues, aunque el campo inicial nulo es el más sencillo de todos, su configuración energética asociada no es la más apropiada, lo que hace necesario el diseño de otras configuraciones de campos iniciales.

## 2. Campo afín

Sean  $p = \begin{pmatrix} p_1^x & p_2^x & \dots & p_n^x \\ p_1^y & p_2^y & \dots & p_n^y \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix}$  y  $q = \begin{pmatrix} q_1^x & q_2^x & \dots & q_n^x \\ q_1^y & q_2^y & \dots & q_n^y \\ 1 & 1 & \dots & 1 \end{pmatrix}$  las coordenadas homogéneas en 2D de los puntos origen y destino respectivamente. Se puede calcular la matriz de la transformación afín  $T$  que minimiza  $\|q - T \cdot p\|^2$ .

$$\begin{aligned} \|q - T \cdot p\|^2 &= \text{tr} \left( (q - T \cdot p)^T (q - T \cdot p) \right) \\ &= \text{tr} (q^T q) - 2\text{tr} (T (pq^T)) + \text{tr} (T (pp^T) T^T) \end{aligned} \quad (3.2)$$

Derivando esta expresión respecto a  $T$  e igualando a cero se obtiene:

$$T = (qp^T) (pp^T)^+ \quad (3.3)$$

donde  $(\cdot)^+$  denota pseudoinversa. Esta transformación existe para cualquier  $p$  y  $q$ , y siempre que exista su logaritmo, se podrá utilizar el campo vectorial asociado a dicha transformación como campo inicial para nuestra optimización.

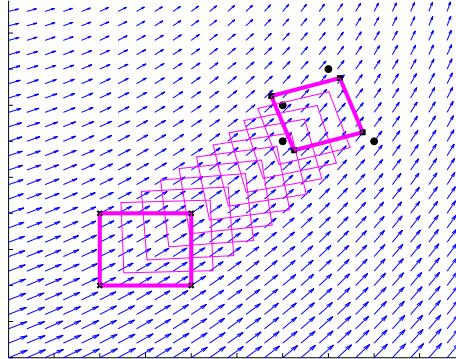


Figura 3.6: Campo vectorial asociado a una transformación afín. La orientación y el tamaño de las flechas representan la dirección y el módulo del campo. Puntos  $p$  (aspas),  $T \cdot p$  (cuadrados) y  $q$  (círculos).

Sea  $v_T$  un campo vectorial estacionario que se pueda expresar de forma lineal como

$$v_{af}(x) = A \cdot x \quad \forall x \in \Omega, \quad (3.4)$$

donde  $v$  y  $x$  están expresadas en coordenadas homogéneas. Entonces la solución a la ecuación (2.2) se demuestra fácilmente que es  $\varphi^{tv}(x) = e^{At} \cdot \varphi^0(x) = e^{At} \cdot x$  donde  $e^{At}$  es la exponencial de matrices y  $\varphi^{tv}(x)$  está expresado también en coordenadas homogéneas.

Particularmente, para  $t = 1$  se obtiene

$$\varphi^v(x) = e^A \cdot x \quad (3.5)$$

A partir de esta expresión, y teniendo en cuenta que los puntos  $T \cdot p$  son la transformación de los puntos  $p$ , identificando términos se obtiene que  $e^A = T$ , y por tanto  $A = \logm T$ .

Sustituyendo el valor de  $A$  en la ecuación (3.4), el campo vectorial asociado a la transformación afín queda de la forma:

$$v_{af}(x) = (\logm T) \cdot x \quad (3.6)$$

En la figura 3.6 se puede observar que el campo afín obtenido mediante la expresión 3.6 no cumple la condición de continuidad y periodicidad en los bordes establecida en la subsección 3.1.2, por lo que el campo no se podría derivar correctamente en todo su dominio. Para solucionarlo, lo que se hace a continuación es filtrar dicho campo. Para ello, se aprovecha la medida de regularización definida en la expresión (2.5). Preservando el valor de las velocidades que afectan directamente a la trayectoria de los puntos (figura 3.7a), se completa el resto del dominio con velocidades que minimizan dicho término de regularización (figura 3.6).

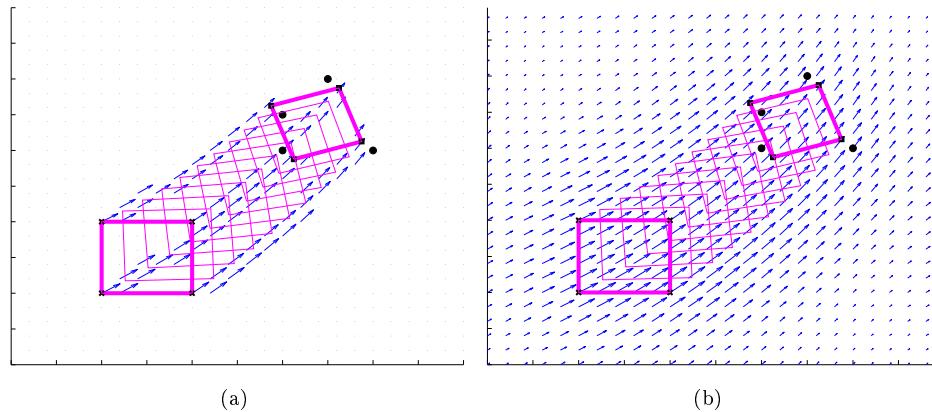


Figura 3.7: (a) Velocidades que afectan a la trayectoria. (b) Campo completado minimizando la energía de regularización. Nótese la continuidad en los bordes a diferencia de la figura 3.6.

### 3. BCH de campos

Como se puede comprobar en la figura 3.7b, la transformación afín no asegura que los puntos  $T \cdot p$  coincidan con los puntos  $q$ . Una transformación afín implica conservar las líneas paralelas, y por tanto es insuficiente para poder proyectar cualquier conjunto de  $n$  puntos en otro. Sería interesante por tanto, poder deformar a continuación los puntos ya transformados (que estarán muy próximos a los puntos objetivo) de manera que se aproximen todavía más a los puntos objetivo.

Una posible solución es establecer una trayectoria lineal desde  $T \cdot p$  hasta  $q$  y calcular el campo  $v_{lin}$  en los puntos asociados a dicha trayectoria:

$$v_{lin} = (q - T \cdot p)$$

Es necesario entonces componer el campo  $v_{af}$  asociado a la transformación afín y el campo  $v_{lin}$  asociado a la trayectoria lineal. Es decir, hay que determinar un campo de velocidades  $v = Z(v_{lin}, v_{af})$  tal que

$$\begin{aligned} \exp(v) &\approx \exp(v_{lin}) \circ \exp(v_{af}) \\ \varphi^v(x) &\approx (\varphi^{v_{lin}} \circ \varphi^{v_{af}})(x) = \varphi^{v_{lin}}(\varphi^{v_{af}}(x)) \end{aligned} \tag{3.7}$$

Esta composición de campos no es trivial. Para resolverla se utiliza la fórmula de Baker–Campbell–Hausdorff (BCH). Para más detalles, ver el Apéndice B.

Como puede apreciarse en la figura 3.8, al combinar el campo afín inicial, con uno lineal, se produce una mejora apreciable en el ajuste de los landmarks. Sin embargo, este ajuste sigue sin ser del todo exacto, ya que la solución de una BCH de campos implica una sucesión de infinitos términos, que se debe truncar en algún momento. En cualquier caso, estos pequeños desajustes se verán reducidos posteriormente durante el proceso de optimización.

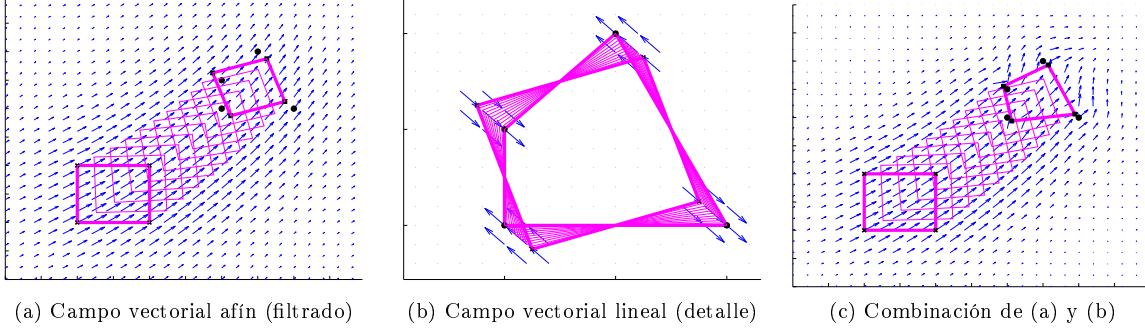


Figura 3.8: BCH de campos.

### 3.1.7. Estrategia de optimización

El proceso de optimización se lleva a cabo mediante un método de gradiente conjugado para funciones no lineales ([Hager and Zhang, 2005, Nocedal and Wright, 1999]). Este método genera una secuencia  $v_k$ ,  $k \geq 1$  a partir del campo inicial  $v_0$ , utilizando la ley de recurrencia:

$$v_k = v_{k-1} + \gamma_k d_k$$

donde el paso positivo  $\gamma_k$  se obtiene mediante *line search*. La dirección de búsqueda es una actualización de la dirección de descenso anterior con la dirección del gradiente negativo (la dirección opuesta al gradiente calculado según la expresión (2.13)) que depende de un parámetro de actualización  $\beta_k$ .

$$d_k = \beta_k d_{k-1} - \partial_v E(p, q, \varphi^v)$$

En la figura 3.9 se muestra la optimización del campo de la imagen 3.8c.

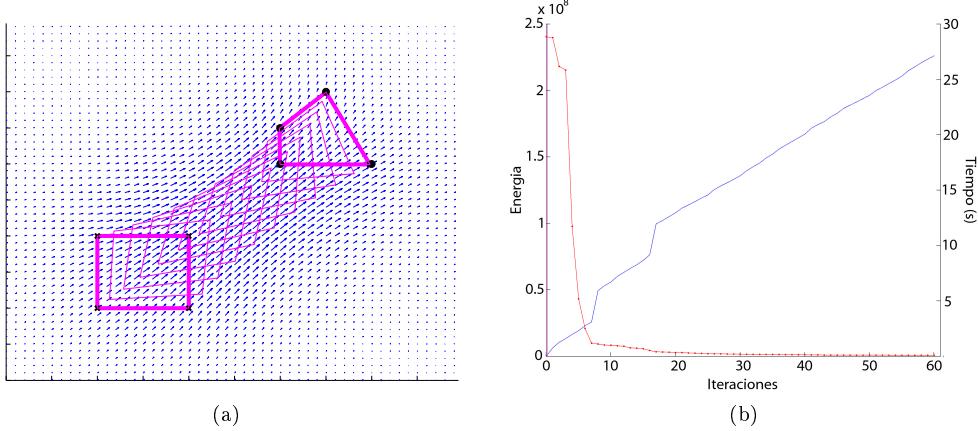


Figura 3.9: (a) Campo final optimizado. (b) Proceso de optimización. En rojo, energía. En azul, tiempo.

## 3.2. Resultados en imagen médica

### 3.2.1. Material y procedimientos

La herramienta de registro basado en landmarks se ha evaluado en un conjunto de imágenes MRI obtenidas de sujetos reales. Para ello, se seleccionaron aleatoriamente 120 sujetos (40 sanos, 40 enfermos de Alzheimer y 40 con deterioro cognitivo leve) de la base de datos de ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*). La imagen referencia fue una imagen MRI de un sujeto sano diferente a los anteriores.

El primer paso fue el establecimiento de landmarks en todas las imágenes. Con la herramienta BrainVisa (<http://brainvisa.info>) se segmentaron y etiquetaron un total de 22 estructuras de la corteza cerebral. Para establecer los landmarks se calculó el punto anatómico centroide de cada estructura. Posteriormente estas posiciones fueron verificadas y corregidas manualmente (figuras 3.10a y 3.10b).

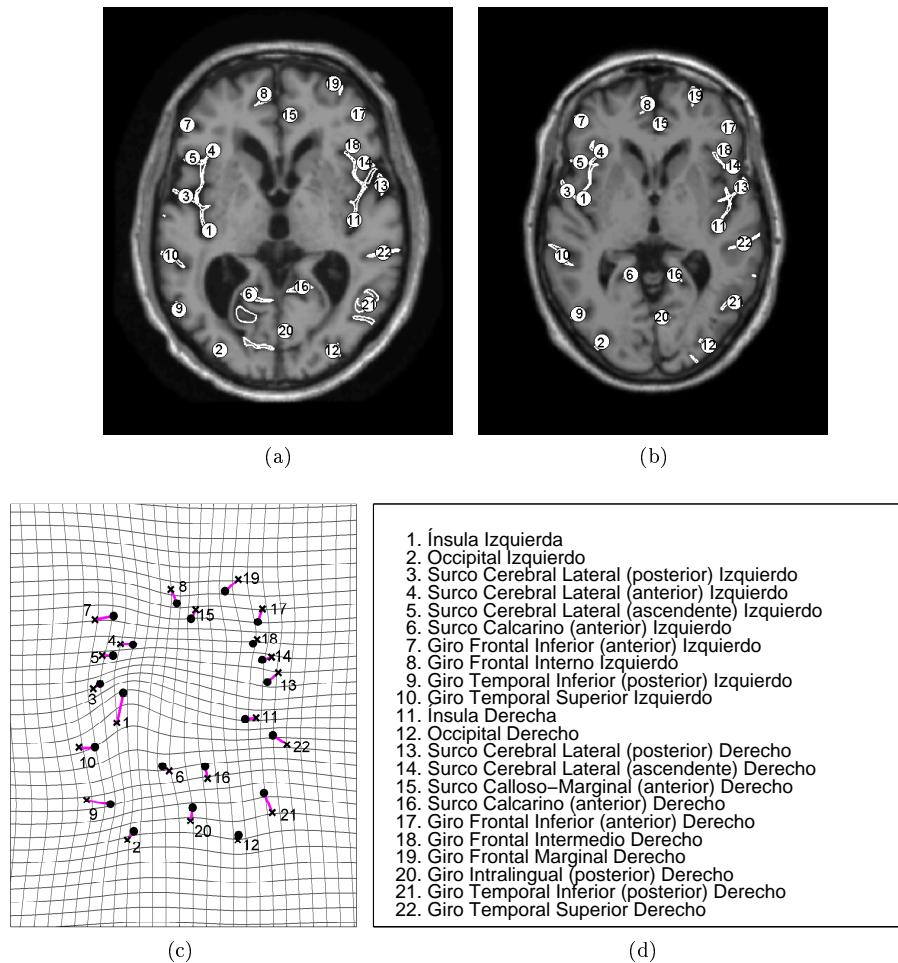


Figure 3.10: (a),(b): Imagen fuente y objetivo, respectivamente. Los contornos en blanco delimitan las estructuras. Cada círculo numerado representa un landmark. (c) Difeomorfismo de landmarks. Puntos origen (aspas) y destino (círculos). (d) Relación de las estructuras cerebrales asociadas a los landmarks.

Para realizar el estudio, se comparó el registro basado en landmarks (LAND) con el registro afín (AFIN) y con el método SVF. Asimismo, se utilizó el registro de landmarks como inicialización del registro basado en SVF, creando un método combinado de registro (LAND+SVF).

Para el caso concreto de registro difeomórfico (LAND y SVF+LAND) se estableció un campo de velocidades de tamaño 600x600 con condiciones de contorno periódicas, campo inicial calculado mediante BCH,  $\alpha = 200$  y  $\lambda = 10^5$ .

Las prestaciones de las diferentes técnicas fueron evaluadas mediante:

1. Distancia entre landmarks homólogos después del registro.
2. Solapamiento de las estructuras cerebrales registradas, cuantificado mediante el coeficiente de similaridad de Jaccard ([Jaccard, 1901]).
3. Regularidad de la transformación, evaluada con el logaritmo del jacobiano de la deformación (expresión (A.27)).

### 3.2.2. Resultados

La figura 3.11 muestra el valor medio en sujetos de la distancia entre los landmarks de cada estructura cerebral tras aplicar los diferentes métodos de registro. Se puede observar que los métodos basados en difeomorfismos reducen esta distancia con respecto a la transformación AFIN. El registro LAND marca el límite de mínima distancia posible, ya que está enfocado precisamente a minimizar dichas distancias. Exceptuando este, la máxima reducción se obtiene para LAND+SVF.

En la figura 3.12a se puede observar la distribución en la población del promedio espacial de la distancia entre landmarks. Las diferencias entre las distancias medias obtenidas por cada método de registro son significativas (Student t-test,  $p = 0,003$  entre SVF y LAND+SVF).

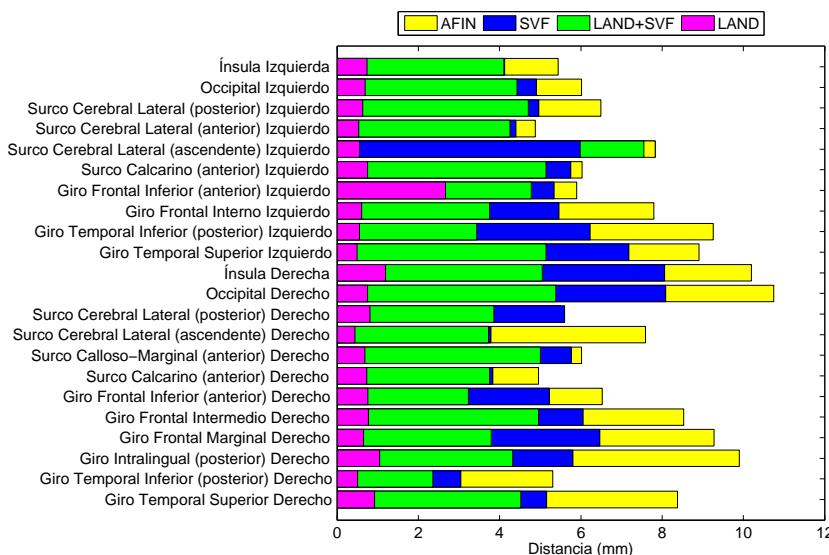


Figura 3.11: Distancia media entre landmarks calculada sobre los 120 sujetos.

Por otro lado, la figura 3.12b muestra el solapamiento medio de cada método. Hay que destacar que SVF proporciona mejores medidas de solapamiento que LAND, ya que este último está guiado solamente por los landmarks (no utiliza información de intensidad) y por tanto no está orientado al registro de estructuras. Los mejores resultados se dan combinando dichos métodos (LAND+SVF), aumentando significativamente (Student t-test,  $p = 8,4190 \cdot 10^{-6}$ ) el solapamiento obtenido con SVF.

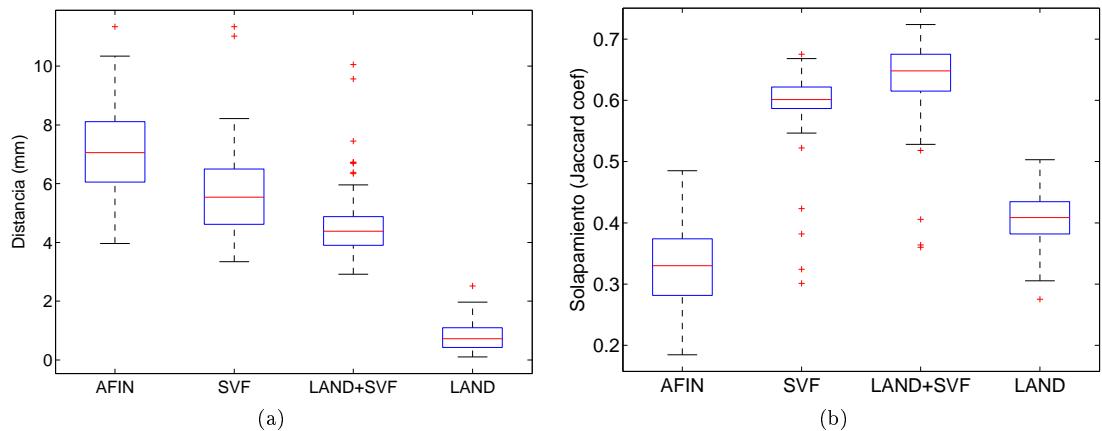


Figura 3.12: (a) Distribución del promedio espacial de la distancia entre landmarks. (b) Distribución del solapamiento de regiones corticales.

La mejora en el alineamiento de la materia gris puede verse también en la figura 3.13, donde el algoritmo LAND+SVF mejora de manera apreciable la intersección de los surcos y giros de la corteza cerebral.

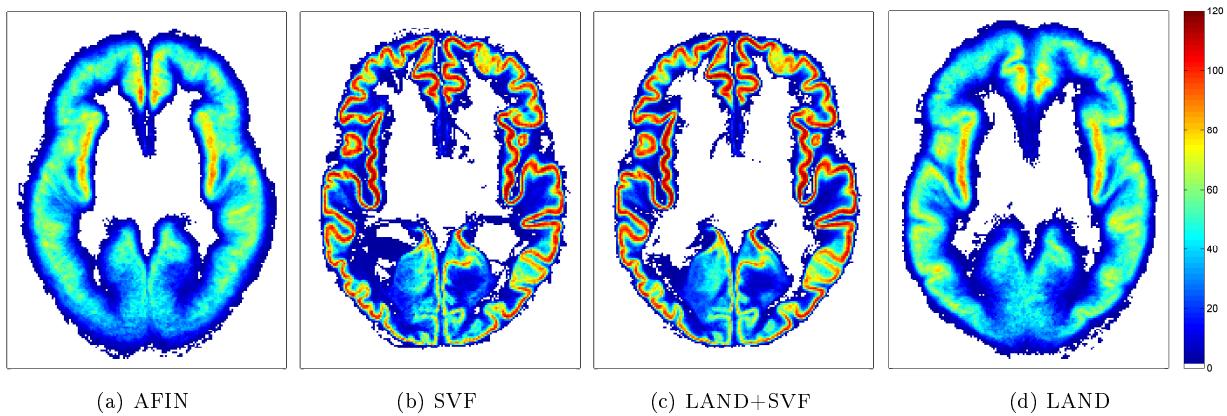


Figura 3.13: Mapa de intersección en las regiones corticales (valores desde 1, no hay intersección, hasta 120, intersección de todos los sujetos).

Finalmente, la distribución del logaritmo del jacobiano (figura 3.14) revela que las deformaciones obtenidas con LAND+SVF fueron similares a las obtenidas con SVF simple (valores en [-5.2290 5.4745] con LAND+SVF frente a [-5.3520, 5.8351] con SVF). Todos los valores del logaritmo fueron reales (los valores del jacobiano fueron positivos, una condición necesaria en las transformaciones difeomórficas).

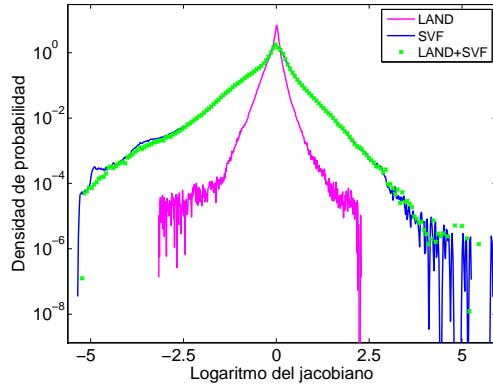


Figura 3.14: Distribución del logaritmo del jacobiano.

### 3.2.3. Discusión

En el registro de imágenes médicas reales, el método desarrollado en este trabajo (LAND) ha proporcionado los mejores resultados en términos de distancias entre pliegues corticales homólogos (figura 3.12a). Además, y aunque dicho método no tiene en cuenta la información de intensidad, ha logrado mejorar el solapamiento de estructuras con respecto al método AFIN (figura 3.12b), ya que dispone de muchos más grados de libertad.

Por otro lado, al utilizar este registro por landmarks como inicialización de una etapa de registro por imagen (LAND+SVF) se ha logrado reducir la distancia entre pliegues homólogos obtenida con el registro SVF simple (figura 3.12a). Este método combinado ha proporcionado los mejores resultados de todos los métodos evaluados en términos de solapamiento (figura 3.12b). La mejora se ha producido además sin empeorar la regularidad de la transformación del método original (figura 3.14).

De entre todos los métodos evaluados, el método LAND+SVF es, por tanto, la opción más recomendable para registrar imágenes cerebrales MRI, pudiendo ser utilizada además en otros problemas de registro de imágenes médicas.

## Capítulo 4

# Conclusiones y líneas futuras

### 4.1. Resumen del proyecto y conclusiones

En este proyecto se ha implementado y evaluado un método de registro difeomórfico por landmarks. En primer lugar se ha diseñado la herramienta de registro a partir de la bibliografía existente. Tras establecer correctamente las condiciones iniciales y analizar el efecto de los diferentes parámetros de la herramienta, el nuevo método de registro ha sido probado en un escenario controlado.

Posteriormente se han evaluado las prestaciones de los diferentes métodos de registro de imagen sobre un conjunto de imágenes médicas de sujetos reales. Con los métodos de registro basados sólo en intensidad han surgido errores en el alineamiento de las estructuras corticales. En cambio, al utilizar el registro por landmarks como inicialización se han introducido restricciones explícitas sobre la posición de varios puntos anatómicos, lo cual ha generado una mejora notable en las correspondencias. Al introducir información anatómica previa, se ha reducido la distancia entre los pliegues corticales homólogos. Esto ha permitido a su vez una mejora en términos de solapamiento de estructuras corticales, manteniendo además el nivel de regularidad de la transformación.

En conjunto, el registro mediante landmarks ha dotado de robustez a la herramienta de registro existente. Esta mejora es vital en el análisis de imágenes médicas cerebrales, ya que permitirá un registro más correcto de las estructuras y pliegues corticales, asegurando así la consistencia y la sensibilidad de todas las medidas posteriores.

### 4.2. Líneas futuras

A pesar de haber alcanzado plenamente los objetivos inicialmente previstos, se plantean algunas futuras líneas:

- Diseñar una herramienta de registro híbrido de intensidad y landmarks. Basándose en una métrica de energía combinación de ajuste de intensidad, regularización y distancia entre landmarks, la etapa de inicialización podría ser integrada en el proceso global, evitando así uno de los procesos de optimización.
- Otra línea de investigación consiste en el desarrollo de una herramienta de registro de estructuras. Se conseguiría con ella un registro más exacto, ya que no sería necesario representar cada estructura con uno o varios landmarks, sino que el registro se realizaría entre estructuras completas. Asimismo podría combinarse posteriormente con la línea de investigación anterior.



# Bibliografía

- [Arsigny et al., 2006] Arsigny, V., Commowick, O., Pennec, X., and Ayache, N. (2006). A log-euclidean framework for statistics on diffeomorphisms. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 9(Pt 1):924–931.
- [Ashburner, 2007] Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1):95–113.
- [Beg et al., 2005] Beg, M. F., Miller, M. I., Trouvé, A., and Younes, L. (2005). Computing large deformation metric mappings via geodesic flows of diffeomorphisms. *Int. J. Comput. Vision*, 61(2):139–157.
- [Bossa et al., 2007] Bossa, M., Hernandez, M., and Olmos, S. (2007). Contributions to 3d diffeomorphic atlas estimation: application to brain images. In *Proceedings of the 10th international conference on Medical image computing and computer-assisted intervention - Volume Part I*, MICCAI'07, pages 667–674, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag.
- [Bossa et al., 2008] Bossa, M., Zacur, E., and Olmos, S. (2008). *Algorithms for computing the group exponential of diffeomorphisms: Performance evaluation*, pages 1–8. 2008 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops.
- [Bossa et al., 2010] Bossa, M., Zacur, E., and Olmos, S. (2010). Tensor-based morphometry with stationary velocity field diffeomorphic registration: Application to adni. *NeuroImage*, 51(3):956 – 969.
- [Braak and Braak, 1995] Braak, H. and Braak, E. (1995). Staging of alzheimer’s disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3):271 – 278.
- [Casas and Murua, 2008] Casas, F. and Murua, A. (2008). An efficient algorithm for computing the baker-campbell-hausdorff series and some of its applications. *Journal of Mathematical Physics*, 50(3):30.
- [Christensen et al., 1996] Christensen, G. E., Rabbitt, R. D., and Miller, M. I. (1996). Deformable templates using large deformation kinematics. *IEEE Transactions on Image Processing*, 5(10):1435–1447.
- [Collins et al., 1994] Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., and Evans, A. C. (1994). Automatic 3d intersubject registration of mr volumetric data in standardized talairach space. *Journal Of Computer Assisted Tomography*, 18(2):192–205.
- [Csernansky et al., 2004] Csernansky, J., Wang, L., Joshi, S. C., Ratnanather, J. T., and Miller, M. I. (2004). Computational anatomy and neuropsychiatric disease: probabilistic assessment of variation and statistical inference of group difference, hemispheric asymmetry, and time-dependent change. *NeuroImage*, 23, Supplement 1(0):S56 – S68.
- [Downs et al., 1999] Downs, J., Lancaster, J. L., and Fox, P. (1999). Surface-based spatial normalization using convex hulls. *Science*, pages 263–282.

- [Fischl et al., 2008] Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B. T. T., Mohlberg, H., Amunts, K., and Zilles, K. (2008). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18(8):1973–1980.
- [Hager and Zhang, 2005] Hager, W. W. and Zhang, H. (2005). A survey of nonlinear conjugate gradient methods. *Science*, 2(0203270):35–58.
- [Hernandez et al., 2009] Hernandez, M., Bossa, M. N., and Olmos, S. (2009). Registration of anatomical images using paths of diffeomorphisms parameterized with stationary vector field flows. *International Journal of Computer Vision*, 85(3):291–306.
- [I. and Havel, 1994] I., N. and Havel, T. F. (1994). Derivatives of the matrix exponential and their computation. Technical Report TR-33-94, Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115-5718.
- [Jaccard, 1901] Jaccard, P. (1901). Distribution de la flore alpine dans le bassin des dranses et dans quelques régions voisines. *Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles*, 37.
- [Joshi et al., 2007] Joshi, A. A., Shattuck, D. W., Thompson, P. M., and Leahy, R. M. (2007). Surface-constrained volumetric brain registration using harmonic mappings. *IEEE TRANS. MED. IMAG*, 26(12):1657–1669.
- [Liu et al., 2004] Liu, T., Shen, D., and Davatzikos, C. (2004). Deformable registration of cortical structures via hybrid volumetric and surface warping. *NeuroImage*, 22(4):1790–801.
- [Lyttelton et al., 2007] Lyttelton, O., Boucher, M., Robbins, S., and Evans, A. (2007). An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. *NeuroImage*, 34(4):1535–1544.
- [Marsland and Twining, 2004] Marsland, S. and Twining, C. J. (2004). Constructing diffeomorphic representations for the groupwise analysis of nonrigid registrations of medical images. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 23(8):1006–1020.
- [Miller et al., 2006] Miller, M. I., Trouvé, A., and Younes, L. (2006). Geodesic shooting for computational anatomy. *J. Math. Imaging Vis.*, 24(2):209–228.
- [Nocedal and Wright, 1999] Nocedal, J. and Wright, S. J. (1999). *Numerical Optimization*, volume 43. Springer.
- [Pennanen et al., 2004] Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hanninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., and Vanhanen, M. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early ad. *Neurobiology of Aging*, 25(3):303 – 310.
- [Postelnicu et al., 2009] Postelnicu, G., Zollei, L., and Fischl, B. (2009). Combined volumetric and surface registration. *IEEE TRANS. MED. IMAG*, 28(4):508–522.
- [Qiu et al., 2009] Qiu, A., Fennema-Notestine, C., Dale, A. M., and Miller, M. I. (2009). Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 45(3):656 – 661.
- [Regis et al., 2005] Regis, J., Mangin, J.-F., Ochiai, T., Frouin, V., Riviere, D., Cachia, A., Tamura, M., and Samson, Y. (2005). Sulcal root generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurologia medicochirurgica*, 45(1):1–17.
- [Rueckert et al., 2003] Rueckert, D., Frangi, A. F., and Schnabel, J. A. (2003). Automatic construction of 3-d statistical deformation models of the brain using nonrigid registration. *IEEE TRANS. MED. IMAG*, 22(8):1014–1025.
- [Shen and Davatzikos, 2002] Shen, D. and Davatzikos, C. (2002). Hammer: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration.

- [Styner et al., 2003] Styner, M., Gerig, G., Lieberman, J., Jones, D., and Weinberger, D. (2003). Statistical shape analysis of neuroanatomical structures based on medial models. *Medical Image Analysis*, 7(3):207 – 220. Functional Imaging and Modeling of the Heart.
- [Subsol et al., 1997] Subsol, G., Roberts, N., Doran, M., Thirion, J. P., and Whitehouse, G. H. (1997). Automatic analysis of cerebral atrophy. *Magnetic Resonance Imaging*, 15(8):917–927.
- [Tosun and Prince, 2008] Tosun, D. and Prince, J. L. (2008). A geometry-driven optical flow warping for spatial normalization of cortical surfaces. *IEEE TRANS. MED. IMAG*, 27(12):1739–1753.
- [Van Essen and Dierker, 2007] Van Essen, D. C. and Dierker, D. L. (2007). Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex. *Neuron*, 56(2):209–225.
- [Vercauteren et al., 2009] Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., and Ayache, N. (2009). Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, 45(1, Supplement 1):S61 – S72.
- [Wang et al., 2007] Wang, L., Beg, F., Ratnanather, T., Ceritoglu, C., Younes, L., Morris, J. C., and Csernansky, J. G. (2007). Large deformation diffeomorphism and momentum based hippocampal shape discrimination in dementia of the alzheimer type. *IEEE TRANS. MED. IMAG*, 26(4):462–470.



## Apéndice A

# Cálculo de la derivada de un campo vectorial respecto a una perturbación

La variación de  $\varphi^{tv}$  cuando  $v$  es perturbada con  $h$ , es de la forma:

$$\partial_h \varphi^{tv} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\varphi^{t(v+\epsilon h)} - \varphi^{tv}}{\epsilon} = D\varphi^{tv} \int_0^t (D\varphi^{uv})^{-1} h(\varphi^{uv}) du \quad (\text{A.1})$$

### Demostración:

Asumiendo que en (A.1) la derivada con respecto a  $\epsilon$  existe (la prueba de existencia puede realizarse mediante ecuaciones diferenciales ordinarias), se procede a su identificación.

Partiendo de

$$\frac{d\varphi^{t(v+\epsilon h)}}{dt} = (v + \epsilon h) \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) = v \circ \varphi^{t(v+\epsilon h)} + \epsilon h \circ \varphi^{t(v+\epsilon h)} \quad (\text{A.2})$$

se calcula su derivada respecto a  $\epsilon$ :

$$\begin{aligned} \partial_\epsilon \left( \frac{d}{dt} (\varphi^{t(v+\epsilon h)}) \right) &= \frac{d}{dt} (\partial_\epsilon (\varphi^{t(v+\epsilon h)})) = \partial_\epsilon (v (\varphi^{t(v+\epsilon h)})) + \partial_\epsilon (\epsilon h (\varphi^{t(v+\epsilon h)})) \\ &= Dv \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) \cdot \partial_\epsilon \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) + h \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) + \epsilon \cdot Dh \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) \cdot \partial_\epsilon \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

siendo

$$\partial_\epsilon \varphi^{t(v+\epsilon h)} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\varphi^{t(v+(\epsilon+\delta)h)} - \varphi^{t(v+\epsilon h)}}{\delta} \quad (\text{A.4})$$

Si se sustituye  $\epsilon = 0$  en (A.3) y (A.4)

$$\frac{d}{dt} \left( \partial_\epsilon \left( \varphi^{t(v+\epsilon h)} \right) \right) = Dv (\varphi^{tv}) \cdot \partial_\epsilon (\varphi^{tv}) + h (\varphi^{tv}) \quad (\text{A.5})$$

$$\partial_\epsilon \varphi^{tv} \Big|_{\epsilon=0} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\varphi^{t(v+h\delta)} - \varphi^{tv}}{\delta} = \partial_h \varphi^{tv} \quad (\text{A.6})$$

y por lo tanto

$$\frac{d}{dt} (\partial_h \varphi^{tv}) = Dv (\varphi^{tv}) \cdot \partial_h \varphi^{tv} + h (\varphi^{tv}) \quad (\text{A.7})$$

Esta ecuación tiene la forma de una ecuación diferencial no homogénea:

$$\dot{w}(t) = Dv(\varphi^{tv}) \cdot w(t) + g \quad (\text{A.8})$$

Una forma de obtener la solución de este tipo de ecuaciones diferenciales es encontrando primero una solución  $w(t)$  de la ecuación homogénea asociada

$$\dot{w}(t) = Dv(\varphi^{tv}) \cdot w(t) \quad (\text{A.9})$$

En este caso, partiendo de la definición de la velocidad

$$\dot{\varphi}^{tv} = v(\varphi^{tv}) \quad (\text{A.10})$$

se calcula el jacobiano de ambos miembros

$$D\dot{\varphi}^{tv} = Dv(\varphi^{tv}) \cdot D\varphi^{tv} \quad (\text{A.11})$$

y al compararlo con la expresión (A.9) se obtiene  $w(t) = D\varphi^{tv}$  como solución de la ecuación diferencial homogénea.

Para calcular una solución particular por variación de parámetros, se necesita una base del espacio de soluciones de la ecuación homogénea. En este caso, dado que al ser  $\varphi^{tv}$  una deformación guiada por velocidades ( $|D(\varphi^{tv})| > 0$ ), las filas de  $D(\varphi^{tv})$  son linealmente independientes y forman una base del espacio de soluciones. A continuación, se ensaya como solución de la ecuación inhomogénea una combinación lineal de los elementos de la base  $w(t) c(t)$ , determinando  $c(t)$  a partir de las condiciones iniciales. De esta forma:

$$(w(t) c(t))' = Dv(\varphi^{tv}) \cdot w(t) c(t) + h(\varphi^{tv}) \quad (\text{A.12})$$

que comparado con la derivada de  $(w(t) c(t))$

$$(w(t) c(t))' = \dot{w}(t)c(t) + w(t)\dot{c}(t) \quad (\text{A.13})$$

resulta

$$w(t)\dot{c}(t) = h(\varphi^{tv}) \quad (\text{A.14})$$

$$\dot{c}(t) = w^{-1}(t)h(\varphi^{tv}) \quad (\text{A.15})$$

con solución

$$\begin{aligned} c(t) &= c(0) + \int_0^t w^{-1}(u)h(\varphi^{uv})du \\ &= c(0) + \int_0^t (D\varphi^{uv})^{-1}h(\varphi^{uv})du \end{aligned} \quad (\text{A.16})$$

donde aplicando la condición inicial para calcular el valor de  $c(0)$ :

$$\partial_h \varphi^{tv} |_{t=0} = w(t)c(t) |_{t=0} = 0 \quad (\text{A.17})$$

$$Id \cdot \left( c(0) + \int_0^0 (D\varphi^{uv})^{-1}h(\varphi^{uv})du \right) = 0 \quad (\text{A.18})$$

$$c(0) = 0 \quad (\text{A.19})$$

Finalmente

$$c(t) = \int_0^t (D\varphi^{uv})^{-1} h(\varphi^{uv}) du \quad (\text{A.20})$$

$$\partial_h \varphi^{tv} = D\varphi^{tv} \int_0^t Dv(\varphi^{uv})^{-1} h(\varphi^{uv}) du \quad (\text{A.21})$$

quedando así demostrado (A.1).

Sustituyendo  $t = 1$  se obtiene el caso particular de la expresión (2.8)

$$\partial_h \varphi^v = D\varphi^v \int_0^1 (D\varphi^{uv})^{-1} h(\varphi^{uv}) du \quad (\text{A.22})$$

□

La expresión anterior depende de la matriz jacobiana del campo de deformaciones  $D\varphi^v$ . Esta matriz tiene tamaño  $d \times d$  y determinante positivo. Expresa, dado un punto determinado del dominio, cómo se deforma su entorno al aplicarle el difeomorfismo. Partiendo de las ecuaciones A.10 y A.11, renombrando  $J_t = D\varphi^{tv}$  e introduciendo la condición inicial se obtiene

$$\begin{cases} \dot{J}_t = Dv(\varphi^{tv}) \cdot J_t \\ J_0 = Id \end{cases} \quad (\text{A.23})$$

ecuación diferencial que puede resolverse mediante el esquema de integración de Euler.

$$J_{t+k} = J_t + k \cdot Dv(\varphi^{tv}) J_t \quad (\text{A.24})$$

Pero siguiendo este método, puede darse el caso de que al pasar del instante  $t$  al instante  $t+k$  y avanzar un paso  $k \cdot Dv(\varphi^{tv}) J_t$ , el jacobiano resultante deje de tener determinante positivo. Es recomendable por tanto encontrar un esquema diferente de resolución.

Partiendo de la suposición de que en el intervalo  $(t, t+k)$  el valor de  $Dv(\varphi^{tv})$  es constante, entonces

$$\dot{J}_t = C \cdot J_t \quad (\text{A.25})$$

que, de acuerdo a [I. and Havel, 1994] tiene como solución

$$J_{t+k} = e^{kC} J_t \quad (\text{A.26})$$

Sustituyendo por el valor de  $C$

$$J_{t+k} = e^{kDv(\varphi^{tv})} J_t = (1 + kDv(\varphi^{tv}) + \dots) J_t \quad (\text{A.27})$$

se recupera el esquema de Euler y se obtiene finalmente una expresión que permite calcular la matriz jacobiana del difeomorfismo al mismo tiempo que se va calculando la propia deformación.



## Apéndice B

# Fórmula Baker–Campbell–Hausdorff (BCH)

En matemáticas, la fórmula Baker–Campbell–Hausdorff es la solución a

$$Z = \log(e^X e^Y) \quad (\text{B.1})$$

para  $X$  e  $Y$  elementos no comutativos de un espacio de dimensión finita.

Esta ecuación debe su nombre a Henry Frederick Baker, John Edward Campbell, y Felix Hausdorff. Fue descrita inicialmente por Campbell; elaborada por Henri Poincaré y Baker; y sistematizada geométricamente por Hausdorff.

Concretamente, si  $G$  es un grupo de Lie simple, con  $\mathfrak{g}$  el Álgebra de Lie asociada  $X, Y, Z \in \mathfrak{g}$ ,  $\exp : \mathfrak{g} \rightarrow G$  la función exponencial, y  $\exp : G \rightarrow \mathfrak{g}$  la función logaritmo (inversa de la exponencial), entonces:

$$Z = \log(e^X e^Y) = \sum_{n>0} \frac{(-1)^{n-1}}{n} \sum_{\substack{r_i+s_i>0 \\ 1 \leq i \leq n}} \frac{(\sum_{i=1}^n (r_i + s_i))^{-1}}{r_1!s_1! \cdots r_n!s_n!} [X^{r_1} Y^{s_1} X^{r_2} Y^{s_2} \cdots X^{r_n} Y^{s_n}] \quad (\text{B.2})$$

donde  $s_n$  y  $r_n$  son enteros no negativos según la siguiente notación:

$$[X^{r_1} Y^{s_1} \cdots X^{r_n} Y^{s_n}] = [\underbrace{X, [X, \dots, [X,}_{r_1}, \underbrace{[Y, [Y, \dots, [Y,}_{s_1}, \dots, \underbrace{[X, [X, \dots, [X,}_{r_n}, \underbrace{[Y, [Y, \dots, Y]] \dots]}_{s_n}] \quad (\text{B.3})$$

De acuerdo con [Casas and Murua, 2008], los primeros términos de esta fórmula general combinatoria son:

$$\begin{aligned} Z(X, Y) &= \log(e^X e^Y) \\ &= X + Y + \frac{1}{2}[X, Y] \\ &\quad + \frac{1}{12}[[X, Y], Y] - \frac{1}{12}[X, [X, Y]] + \frac{1}{24}[X, [[X, Y], Y]] \\ &\quad + \frac{1}{720}[[[X, Y], Y], Y] + \frac{1}{360}[[X, [X, Y]], [X, Y], Y]] \\ &\quad + \frac{1}{120}[[X, Y], [[X, Y], Y]] + \frac{1}{180}[X, [[[X, Y], Y], Y]] \\ &\quad + \frac{1}{180}[X, [X, [[X, Y], Y]]] - \frac{1}{720}[X, [X, [X, [X, Y]]]] \\ &\quad + \dots \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Esta fórmula es válida para espacios dimensionalmente finitos, pero se ha demostrado ([Bossa et al., 2007]) que puede ser utilizada con éxito en la composición de difeomorfismos. Así pues, dada una transformación gobernada por un campo de velocidades  $w$  y a continuación otra deformación de campo  $v$  la fórmula BCH permite calcular el campo  $z = BCH(v, w)$  tal que

$$\begin{aligned}\exp(z) &\approx \exp(v) \circ \exp(w) \\ \varphi^z(x) &\approx (\varphi^v \circ \varphi^w)(x) = \varphi^v(\varphi^w(x))\end{aligned}\tag{B.5}$$

El operador  $[v, w]$  se define como

$$[v, w] = wDv - vDw\tag{B.6}$$

donde  $D \cdot$  significa matriz jacobiana del campo de velocidades y  $wDv$  se calcula como:

$$(wDv)_j = \sum_i w_i \partial_i v_j\tag{B.7}$$

siendo  $w_i$  la componente  $i$ -ésima de  $w$  y  $\partial_i$  la derivada con respecto a dicha coordenada. El término  $vDw$  se calcula análogamente.

Concretando para un espacio bidimensional:

$$\begin{cases} [v, w]_1 = (w_1 \partial_1 v_1 + w_2 \partial_2 v_1) - (v_1 \partial_1 w_1 + v_2 \partial_2 w_1) \\ [v, w]_2 = (w_1 \partial_1 v_2 + w_2 \partial_2 v_2) - (v_1 \partial_1 w_2 + v_2 \partial_2 w_2) \end{cases}\tag{B.8}$$

## Apéndice C

# Parte práctica del TFM

Los créditos prácticos de este proyecto se han llevado a cabo en el Servicio de Radiodiagnóstico del Grupo Hospitalario Quirón, Zaragoza, bajo la tutela del Jefe de Servicio, el Dr. Nicolás Fayed Miguel.

Uno de los objetivos de esta parte práctica ha sido conocer el equipamiento de radiología (resonancia magnética nuclear, tomografía computerizada, ecografías, rayos X, etc.) así como el sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) de transferencia, gestión y almacenamiento de imágenes médicas. Cada equipo de radiología está conectado con una consola desde la que se controlan el proceso de adquisición de imagen (posición del paciente, secuencias en el caso de MRI,...) y las imágenes resultantes se almacenan en un servidor, que se encuentra situado en la clínica de La Floresta, al que tienen acceso los *workstation* de ambas clínicas mediante el software desarrollado por General Electric.



Figura C.1: Workstation.

Además de este programa, se utiliza *Cosmosalud* para las labores administrativas (establecer sesiones para el uso del equipamiento del servicio de radiología) y *Klinic* para manejar el historial y los datos de hospitalización del (consultas externas, urgencias, quirófano, etc.), así como otros programas más específicos como por ejemplo *LCModel6.2*, que se utiliza para realizar espectrografías detalladas.

Otro aspecto fundamental que se trató durante la realización de las prácticas fue la utilización de imágenes médicas en el estudio de lesiones isquémicas recientes, así como en la caracterización de otras patologías cerebrovasculares. Para ello, se utilizan las diferentes modalidades de imagen MRI que proporciona la herramienta desarrollada por General Electrics:

### **MRI Estructural**

El uso clínico de las imágenes de Resonancia Magnética Estructural permite obtener información sobre la anatomía del cuerpo del paciente. En este tipo de imágenes, el líquido cefalorraquídeo se visualiza hiperintenso, con alta señal (brillante o blanco), y el parénquima cerebral, en cambio tiende a verse hipointenso (oscuro o negro). Se utiliza principalmente para descartar alteraciones morfológicas, como atrofias e hipertrofias, así como para identificar tumores, edemas, infecciones y enfermedades desmielinizantes, ya que las zonas afectadas por estas enfermedades tienen mayor contenido de agua que el parénquima normal, y por tanto van a brillar en comparación con el tejido sano.



Figura C.2: Adquisición de Imagen de Resonancia Magnética (MRI).

### **Difusión**

La imagen de difusión se basa en la cuantificación del movimiento de moléculas de agua. En un medio tridimensional homogéneo, el movimiento de las moléculas tiende a formar una esfera. La escala de tonos de grises representa el desplazamiento de las moléculas de agua. Las zonas en que las moléculas se desplazan fácilmente se ven de baja señal (hipointensas), como por ejemplo el líquido cefalorraquídeo de los ventrículos. En el caso del parénquima las moléculas no se desplazan tan fácilmente, ya que existen membranas y orgánulos que enlentecen su desplazamiento, por lo que se representa en tonos grises. Este movimiento puede estar restringido en determinadas condiciones patológicas, como los quistes epidermoides. En las imágenes convencionales estos tumores tienen un comportamiento muy similar al líquido cefalorraquídeo, sin embargo debido a que tienen múltiples tabiques en su espesor que dificultan el desplazamiento de las moléculas de agua, brillan intensamente en las imágenes de difusión en comparación al contenido de los ventrículos. En el caso de un tumor, si la imagen por difusión presenta hiperintensidad, es señal de un aumento del número de mitosis celulares, y por tanto de una mayor probabilidad de malignidad.

### Coeficiente de Difusión Aparente (CDA)

El Coeficiente de Difusión Aparente es la cuantificación de la difusión, es decir, una medida del desplazamiento neto de las moléculas de agua. Junto a la imagen por difusión, se utiliza para el diagnóstico del accidente cerebrovascular (ictus) isquémico.

Mientras que en la fase aguda del ictus la imagen de difusión muestra una región hiperintensa y el CDA está disminuido, en el infarto crónico (que se inicia seis horas después y alcanza su mayor magnitud entre dos y cuatro días después del ictus), el CDA aumenta y la imagen de difusión muestra regiones hipointensas.

### Anisotropía Fraccional

El parénquima cerebral normal dista mucho de ser un medio isótropo para la difusión de las moléculas de agua. La presencia de múltiples tractos nerviosos y sus vainas producen que las moléculas de agua tiendan a moverse en forma anisotrópica. Las moléculas se mueven más fácilmente en el sentido de las vías nerviosas. En este caso, la difusión ya no tiene morfología de esfera, sino más bien en forma de elipsoide, que sigue el eje principal de las vías neuronales. Esta asimetría se representa en las imágenes de anisotropía fraccional, en las cuales las áreas con mayor anisotropía se ven hiperintensas (blancas), como los haces mielinizados (cuerpo calloso) y las áreas de baja anisotropía se ven hipointensas (oscuras), como la corteza cerebral por ausencia de fibras. Este tipo de imágenes tiene utilidad en el estudio de enfermedades desmielinizantes y degenerativas. Además permite observar las distorsiones de las fibras neuronales causadas por lesiones tumorales.

Gracias a esta técnica, un estudio de la clínica Quirón ha demostrado que aunque en sujetos normales el proceso de formación de vías mielinizadas alcanza su máximo entre los 25 a 30 años de edad, estas fibras se siguen desarrollando hasta más allá de los 32 años en sujetos que han practicado meditación de forma continuada.



Figura C.3: Equipo conectado al PACS desde el que el Dr. Fayed realiza las labores de diagnóstico por imagen.

### Perfusión

En su definición más clásica, la perfusión se refiere a la entrega de oxígeno y nutrientes a través de los capilares. Este examen se realiza tras la administración de un medio de contraste por vía intravenosa. Al graficar la intensidad de señal en el tiempo, permite evaluar el estatus hemodinámico cerebral, calculando el tiempo de tránsito medio, el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo cerebral.

Algunas patologías presentan alteraciones de la perfusión cerebral. Los tumores, por ejemplo, se caracterizan por presentar un aumento del volumen sanguíneo y del flujo cerebral, ya que debido al proceso de angiogénesis se produce un aumento del número de vasos sanguíneos al interior del tumor. Combinada con la imagen de difusión, la perfusión permite también identificar las regiones de un foco isquémico: una región central de infarto, donde la reducción del flujo sanguíneo es mayor, y una región periférica de penumbra.

### Espectroscopia

Permite el estudio metabólico de los tejidos cerebrales normales y de las alteraciones que se presentan en algunas de las enfermedades. Existen patrones de metabolitos normales en el tejido cerebral, permite comparar distintas funciones metabólicas a través de marcadores del metabolismo energético (creatina), replicación celular (colina) y metabolismo anaerobio (lactato). Esta técnica es ideal en caso de lesiones difusas, algunas veces antes que se observe alteraciones en las imágenes convencionales. Por ejemplo, en tumores malignos es característico que aparezcan picos en el lactato y los lípidos, y suba la ratio de colina-creatinina.

La clínica Quirón está utilizando actualmente la espectrografía en un estudio longitudinal multicéntrico sobre pacientes con episodios psicóticos.

### Funcional BOLD

Proporciona imágenes funcionales del cerebro. Basándose en las diferentes propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la deoxihemoglobina en sangre, la señal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependant*) permite determinar en qué zonas del cerebro aumenta la actividad neuronal tras un estímulo.



HOSPITAL QUIRÓN

Paseo de Mariano Renovales, s/n. · 50006 Zaragoza · Tel. 976 720 000 · Fax 976 720 009

Zaragoza, 22 de junio de 2012

Nicolás Fayed Miguel, Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico del Grupo Hospitalario Quirón en Zaragoza,

**DECLARA**

Que David Bretón, alumno del Máster de Ingeniería Biomédica cursado en la Universidad de Zaragoza, ha realizado una estancia en las dependencias del servicio de radiodiagnóstico durante la semana del 18 al 22 de junio de 2012. Durante dicha estancia el alumno ha podido conocer de primera mano el equipamiento de radiodiagnóstico, especialmente el escáner de resonancia magnética MRI de General Electric de 1.5T, la estación de trabajo asociada, el servidor de almacenamiento y gestión de imágenes PACS.

Y para que conste, firmo el presente informe en Zaragoza a 22 de junio de 2012

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'N.F.M.' or 'N.F. M.', consisting of two stylized initials.

Nicolás Fayed Miguel

Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico de GHQ Zaragoza

