

Proyecto HDFE

Herramienta de detección de Focos Epileptógenos

Documentación de Proyecto de Grado
Ingeniería Eléctrica

Alejandro Mottini

Franco Miceli

Germán Albín

Tutores: Alicia Fernández, Cecilia Aguerrebere, Pablo Sprechman

Facultad de Ingeniería
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Noviembre 2009

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Rodolfo Ferrando del Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas; por su apoyo durante todo el proyecto. A la Dra. Margarita Núñez del Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas; por su disposición y transferencia de conocimiento sobre fantasmas virtuales. Finalmente los autores quieren agradecer a los ingenieros Pablo Sprechman, Alicia Fernández y Cecilia Aguerrebere de la Facultad de Ingeniería-Universidad de la República; por su incansable seguimiento y apoyo durante el transcurso del proyecto.

Contenido

1.	Resumen.....	6
2.	Introducción	7
2.1.	Breve introducción al tema	7
2.2.	Objetivos del proyecto	10
2.3.	Situación previa	11
2.4.	Solución propuesta.....	11
2.5.	Resultados	14
2.6.	Conclusiones.....	20
2.7.	Organización de la Documentación	21
3.	Proceso.....	22
3.1.	El Método del Especialista	22
3.2.	Investigación Sobre Alternativas del Método	23
4.	Implementación	26
4.1.	Normalización de Intensidades.....	26
4.1.1.	<i>Normalización Global (método SPM)</i>	27
4.1.2.	<i>Mapa Z</i>	27
4.1.3.	<i>El enfoque de agregación de voxels</i>	28
4.1.4.	<i>Algoritmo NISIS</i>	29
4.1.5.	<i>Evaluación de algoritmos de normalización</i>	30
4.2.	Corregistro.....	32
4.2.1.	<i>Maximización de la Información Mutua (e información mutua normalizada)</i>	33
4.2.2.	<i>El algoritmo de corregistro AIR (Automated Image Registration)</i> .	36
4.2.3.	<i>Normalized cross-correlation</i>	44
4.2.5.	<i>Propuestas para mejorar el corregistro</i>	45
4.3.	Segmentación.....	49
4.3.1.	<i>Segmentación de SPECT</i>	49
4.3.2.	<i>Segmentación de MRI</i>	56
4.3.3.	<i>Rellenado de máscaras</i>	63
4.3.4.	<i>Evaluación de los métodos de segmentación</i>	66
4.3.5.	<i>Algoritmos de segmentación seleccionados</i>	68
4.4.	Métodos de Detección	70
4.4.1.	<i>Método diferencial</i>	70

4.4.2.	<i>A-contrario</i>	72
4.4.3.	<i>Ejemplos</i>	76
4.4.4.	<i>Enmascarado</i>	78
5.	Herramienta de detección de focos epileptógenos.....	81
5.1.	Flujos Automáticos.....	81
5.1.1.	<i>Método Especialista</i>	81
5.1.2.	<i>Método Nuevo</i>	83
5.2.	Diseño de la GUI.....	85
5.2.1.	<i>GUI en modalidad automática</i>	85
5.2.2.	<i>GUI en modalidad manual</i>	86
6.	Evaluación	87
6.1.	Evaluación Subjetiva.....	87
6.1.1.	<i>Resultados</i>	89
6.2.	Evaluación Objetiva.....	90
6.2.1.	<i>NCAT</i>	91
6.2.2.	<i>OSEM</i>	92
6.2.3.	<i>Mirage</i>	92
6.2.4.	<i>Proceso de generación del fantoma virtual</i>	93
6.2.5.	<i>Resultados</i>	98
7.	Conclusiones y comentarios finales	119
7.1.	Conclusiones.....	119
7.2.	Trabajo a Futuro.....	120
8.	ANEXO I: Formatos De Imágenes Médicas.....	121
8.1.	DICOM	121
8.2.	ANALYZE 7.5	121
8.3.	NIFTI	122
9.	ANEXO II: Morfología y Labeling	123
9.1.	Morfología matemática.....	123
9.2.	Labeling	124
10.	ANEXO III: Investigación Bibliográfica	125
11.	ANEXO IV: Documento de Análisis de Funciones de SPM 5.....	142
12.	ANEXO V: Creación de GUIs en MATLAB.....	147
13.	ANEXO VI: Resultados del algoritmo de relleno automático sobre fantasmas virtuales.....	149
14.	ANEXO VII Archivos componentes del Software.....	150

15.ANEXO VIII: Pruebas de algoritmos de correregistro con fantomas virtuales	151
16.ANEXO IX: Análisis de tiempos	154
17.ANEXO X: Actas de Reunión	155
Bibliografía	165

1. Resumen

En este proyecto se presenta una herramienta que permite al especialista detectar focos epileptógenos mediante el procesamiento de neuro-imágenes tomadas a pacientes que padecen epilepsia refractaria. Esta herramienta fue diseñada para ser flexible, amigable y que le permita al especialista realizar la identificación de focos epileptógenos en forma más eficiente -respecto al método utilizado anteriormente-. Se incluyeron métodos novedosos del área de procesamiento de imágenes que mejoran el desempeño de la detección -como por ejemplo a-contrario- así como métodos clásicos -análisis diferencial-. Se realizó un estudio del desempeño de los métodos propuestos punta a punta y de cada bloque mediante un análisis subjetivo -a través de una base de pacientes del Centro de Medicina Nuclear- y otro objetivo -con fantasmas virtuales-.

Palabras claves: *Epilepsia refractaria, detección de focos epileptógenos, detección a-contrario, análisis diferencial.*

2.Introducción

2.1. Breve introducción al tema

La epilepsia es la más frecuente de las enfermedades neurológicas principales. En nuestro país, su prevalencia ha sido estimada en 1.14% (1). Abarca una amplia gama de nosologías, con diferente severidad clínica, pronóstico evolutivo y respuesta terapéutica. Su tratamiento es esencialmente médico, en general de buen pronóstico. Sin embargo, casi el 25% de los pacientes no logra una remisión prolongada con las drogas antiepilépticas existentes. Estos pacientes portadores de epilepsias refractarias (ER) al tratamiento farmacológico se ven limitados en su desempeño social y laboral, incurriendo además en altos costos en atención de salud. En el caso de los pacientes pediátricos, las consecuencias sobre el neuro desarrollo pueden ser devastadoras. Es posible realizar la detección de los focos epileptógenos causantes de las crisis epilépticas mediante el procesamiento de imágenes médicas, el cual tiene la ventaja de ser un método no invasivo.

Existen diferentes alternativas similares a la herramienta que se pretende desarrollar. Una de las motivaciones para el desarrollo de la misma es el hecho de que las mismas o bien son licenciadas y costosas, o tienen la característica de contar solamente con un método para efectuar la tarea. Entre las herramientas que se mencionan se encuentran: ISAS (Ictal-Interictal SPECT Analysis by SPM) (9) desarrollado por la universidad de Yale, gratuito, que se encuentra en forma de instructivo (en el sitio web se explica cómo implementarlo en Matlab), y requiere ciertos conocimientos en el área de tratamiento de imágenes por computadora. También existe software propietario sobre el tema, como es el caso de Analyze (95), desarrollada por la Mayo Clinic.

El procesamiento de imágenes médicas es utilizado cada vez más en rutina clínica para establecer un diagnóstico, escoger o controlar una acción terapéutica. Se pueden utilizar distintos tipos de imágenes para el diagnóstico, en particular, en el proyecto se utilizan imágenes SPECT y MRI. SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Simple), son imágenes cerebrales en las cuales la intensidad de la imagen es proporcional al flujo sanguíneo cerebral (CBF), el cual es detectado al inyectarse al paciente una determinada concentración de una sustancia radiactiva en la sangre. MRI (Imágenes de Resonancia Magnética), son imágenes obtenidas mediante la técnica de resonancia magnética que brindan información de alta definición espacial, la cual es útil para la localización estructural de los focos. En la figura se muestran un corte de una imagen MRI y una SPECT.

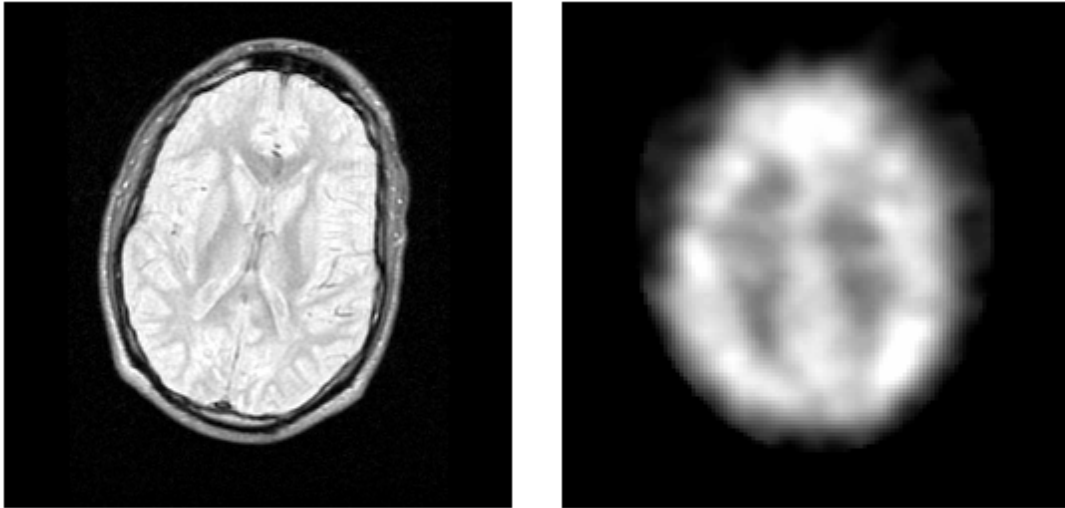


Figura 1: Imágenes típicas MRI (izquierda) y SPECT (derecha).

En este proyecto se considera que para cada paciente se tiene al menos dos imágenes SPECT tomadas en distintas condiciones y una imagen MRI, aunque opcionalmente se puede no tener esta última para realizar el estudio ya que la misma sólo aporta información estructural para ubicar los focos precisamente en el cerebro (33).

Las imágenes SPECT son adquiridas una en estado basal (paciente en estado de reposo) y la otra en el estado ictal (paciente en crisis), por lo tanto las mismas son las más importantes a la hora de la detección (33). La teoría médica establece que en una crisis, en los focos que provocan la misma, existe una hiperperfusión o incremento en el CBF, por lo tanto podríamos ubicar los focos comparando los CBF basal e ictal, donde se hallen mayores diferencias estaremos en presencia del foco o de los focos. Esta última afirmación vale considerando ciertas hipótesis:

- 1- Las imágenes se encuentran tomadas en condiciones idénticas (misma concentración del isótopo inyectada, misma posición del paciente en la adquisición, etc.).
- 2- No existe ruido dentro ni fuera del área del cerebro. La presencia de éste podría crear falsas activaciones y activaciones extra cerebrales.
- 3- No existen otras fuentes (exceptuando los focos) que puedan causar variaciones en el CBF en alguno de los estudios (por ejemplo acciones motrices en el paciente, la presencia de ruidos sonoros, etc.), estos efectos generarán falsas activaciones.

Como las condiciones de adquisición no son las ideales, se disponen de algunas herramientas para minimizar el impacto de estos efectos y ajustarse lo mejor posible a las hipótesis. Para el punto 1 se dispone de algoritmos de corrección de imágenes y del estudio de ajuste de media de las mismas (consultar secciones 4.1 y 4.2).

El corrección aplica transformaciones geométricas a una imagen para aparear el espacio de la misma (espacio en el sentido geométrico) con el espacio de otra imagen. El ajuste de media pretende eliminar la diferencia de concentración de isótopo en cada adquisición, este efecto

provoca que en una imagen se tengan valores de intensidad mayores que en otra, perdiéndose relevancia en la comparación de las mismas (por ejemplo restando las imágenes para ver donde existen mayores diferencias).

Para el punto 2, se enmascaran las imágenes para eliminar el ruido extra cerebral –información extra cerebral que puede producir falsas activaciones- y focalizarse en la información que interesa para el estudio, la cual se encuentra en el cerebro.

En el punto 3, le corresponde al especialista descartar las activaciones causadas por fenómenos ajenos al foco. Cabe aclarar que la técnica de corrección de imágenes se utiliza no solo para aparear espacialmente los SPECT, sino también para llevar una imagen de un espacio a otro en general, como por ejemplo llevar una imagen con información de focos que naturalmente estará en el espacio SPECT al espacio de la imagen MRI para poder ubicar los mismos estructuralmente.

En el proyecto se desarrolló una herramienta de software que le permite realizar al especialista un estudio punta a punta teniendo en cuenta cada uno de los aspectos expuestos en los párrafos anteriores, además de ciertas características y agregados que fueron resultado de la realimentación del especialista. La idea es que la herramienta sea la conjunción de los diferentes métodos y herramientas estudiadas y disponibles, optimizadas y mejoradas para la tarea, dando la máxima flexibilidad a la hora de elegir cada módulo que forma parte del estudio y permitir al usuario realizar un estudio personalizado en caso de que sea necesario.

El resultado es un software que corre en el ambiente Matlab (57) y que cuenta con una GUI (Interfaz Gráfica de Usuario) haciendo simple su utilización, adaptándola al tipo de análisis a realizar. El programa utiliza diferentes algoritmos en los módulos fundamentales del estudio, que se encuentran evaluados y aprobados por la comunidad científica, como son el ejemplo del algoritmo de corrección del software SPM (3), el algoritmo de corrección AIR (7) o el algoritmo de enmascarado BET (13).

La herramienta consta de dos modos de funcionamiento (consultar sección 5), el modo manual donde se realiza cada paso del análisis eligiendo el algoritmo o método y los parámetros pertinentes; Y el modo automático, en donde se tienen ciertas formas de proceder o flujos preestablecidos y donde se permite elegir una cantidad restringida de parámetros. De esta forma se puede realizar un estudio punta a punta de forma muy rápida. En la figura se muestra esta estructura, el modo automático consta de sólo un menú donde se puede elegir todo lo necesario para hacer un análisis punta a punta, mientras que en el modo manual se muestra un menú principal donde cada botón lleva a otro sub-menú.

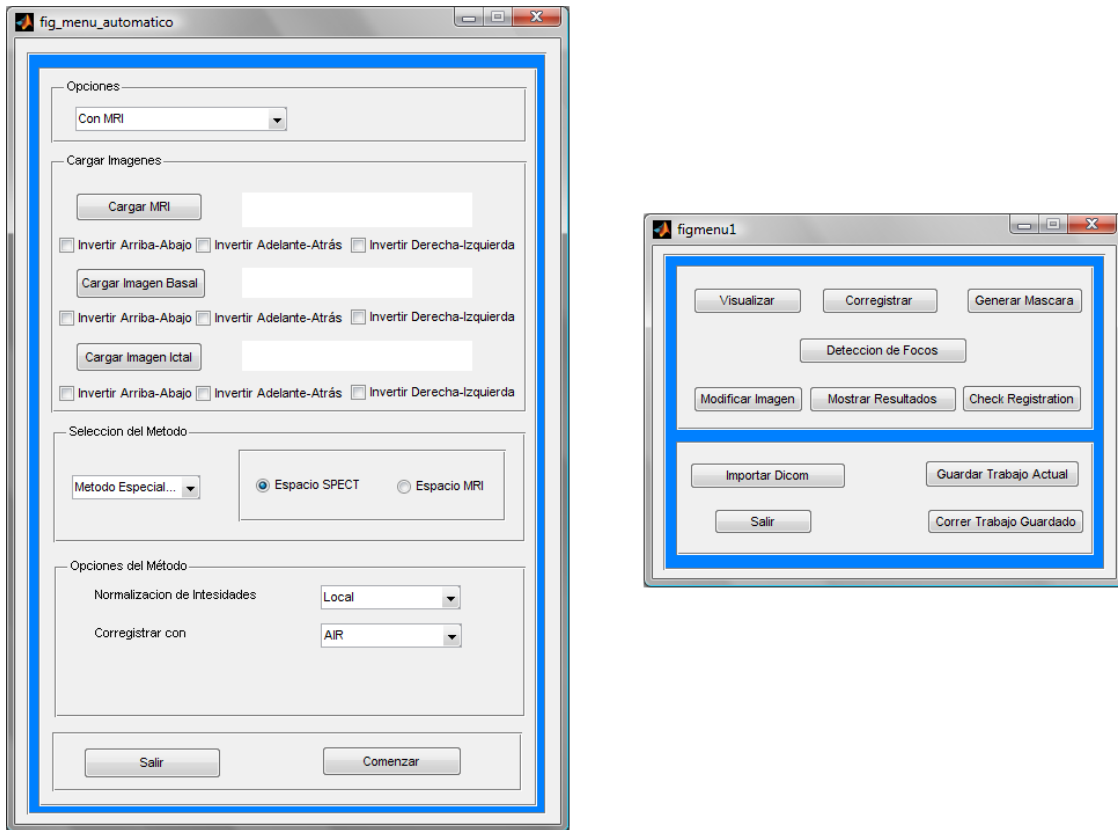


Figura 2: Menú del modo automático (izquierda), menú principal del modo manual (derecha).

2.2. Objetivos del proyecto

En esta sección se presentan los objetivos que fueron planteados al inicio del proyecto y algunos que fueron surgiendo en el transcurso del mismo.

- Realizar una búsqueda bibliográfica de las diferentes opciones en cada uno de los pasos claves del estudio para evaluar cada una de ellas y obtener una herramienta formada por las mejores opciones encontradas para el estudio en cuestión (por ejemplo en los pasos de corrección, ajuste de media, enmascarado, detección, etc.).
- Elaborar una herramienta de software que asista al especialista en la localización del foco epileptógeno, contrastando imágenes funcionales SPECT en períodos basal e ictal, presentando los resultados sobre el MRI del paciente para mejorar la visualización y aportar información espacial.
- La herramienta debe contar con una interfaz gráfica fácil de entender por el especialista y debe integrar en uno todos los procesos necesarios para la identificación del foco epileptógeno.
- Brindar la posibilidad de que el usuario seleccione diferentes combinaciones de métodos, algoritmos y parámetros al realizar cada estudio, siendo las opciones disponibles las que se concluyeron como las más adecuadas para el estudio basados en la búsqueda bibliográfica. De esta forma se obtiene flexibilidad y personalización en los estudios.

- Automatizar todos los pasos que se puedan, aprovechando que la herramienta se utiliza exclusivamente para la detección de focos epileptógenos, de forma que el usuario intervenga sólo en las decisiones que lo requieran.
- Proponer alguna idea innovadora en alguno de los pasos del análisis para que la misma forme parte de la herramienta.
- Proponer una modalidad automática en donde el usuario disponga de cierta selección de flujos de trabajo predefinidos, llevando al mínimo la intervención del usuario.

2.3. Situación previa

Como paso inicial para completar los objetivos propuestos se tuvieron varias reuniones con el especialista para poder conocer a fondo el método que él mismo aplicaba para efectuar el análisis. Dicho método es el método diferencial o análisis diferencial (AD), en particular su variación descrita como imagen de sustracción corregistrada sobre MRI (SISCOM) (33). La misma consiste en visualizar la sustracción entre el CBF del paciente en estado normal (basal) y en crisis (ictal), sobre su MRI. Esto es relevante ya que durante la crisis existe un incremento del CBF lo que implica un incremento de intensidad en la imagen ictal. Mediante la sustracción de los SPECT ictal-basal se pueden visualizar dichas diferencias.

En cuanto al procesamiento de las imágenes, lo que se debe hacer para efectuar el AD-SISCOM es en primera instancia llevar ambos SPECT al mismo espacio –corregistrándolos entre sí o contra el MRI- para poder efectuar correctamente la resta voxel a voxel. Luego, debido a diferencias en el rango de intensidades entre los SPECT (por temas de diferencia en la dosis del isótopo, etc.) estos deben ser normalizados para obtener una resta válida. Dicha normalización, en el caso particular del especialista, se efectuaba con SPM (normalización global). Finalmente se detectan como regiones con variación significativa del CBF aquellos voxels cuya intensidad en la imagen de sustracción distan más de dos desvíos estándar de la intensidad media. Dicho resultado se presenta superpuesto a la imagen de MRI.

El especialista realizaba este análisis utilizando SPM para algunos pasos y Matlab para otros. Este método no utilizaba máscaras de segmentación cerebral, por lo cual esta fue la primera propuesta de mejora con respecto al método utilizado.

2.4. Solución propuesta

Se tuvieron reuniones con el especialista y se logró comprender el método utilizado paso a paso, de esta forma se esquematizó el proceso en un diagrama de bloques (ver imagen). Posteriormente, se realizó una búsqueda bibliográfica con las diferentes alternativas que se disponen para cada bloque del diagrama (ver *ANEXO III*). Se integraron las alternativas seleccionadas en una plataforma común sobre la cual trabaje el software, por familiaridad del especialista, practicidad y fácil integración se seleccionó Matlab.

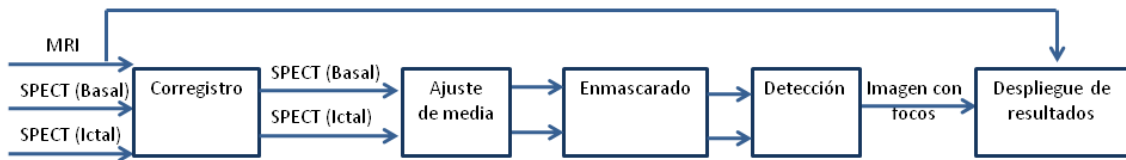


Figura 3: Diagrama de bloques del estudio.

A continuación se analiza cada bloque y las posibles alternativas para su implementación.

- 1- **Corregistro**, se encarga de llevar las imágenes SPECT al mismo espacio, entre las posibles alternativas están: SPM (utilizando el método de corregistro de maximización de la información mutua -NMI) o AIR (Automated image registration). Es interesante observar que este es el corregistro principal, pero que también se pueden efectuar otros registros durante el estudio para llevar máscaras o imágenes de detección de un espacio a otro. Cabe aclarar que otra variante posible al diagrama de bloques es hacer primero el ajuste de media y luego el corregistro. El orden en el que se ejecutan estos pasos no influye en el resultado final ya que los algoritmos de corregistro utilizados en el proyecto son invariantes frente a cambios de intensidad.
- 2- **Ajuste de media** (o normalización de intensidades), se ajustan las imágenes para que puedan ser comparadas luego de que están en el mismo espacio. Durante el proyecto se analizaron dos alternativas: normalización local y normalización global.
- 3- **Enmascarado**, se encarga de eliminar la información extra-cerebral antes de aplicar el algoritmo de detección, las alternativas propuestas: imágenes MRI, algoritmo BET; Imágenes SPECT, umbralización, finite gaussian mixture, fuzzy c-means.
- 4- **Detección**, se aplica el algoritmo de detección a los SPECT procesados (datos de entrada) obteniendo una imagen con los focos detectados. Las alterativas estudiadas: método diferencial (AD) -resta de las imágenes-, a-contrario (AC) -ideado originalmente por Morel et al(94) y aplicado al ámbito de la detección de focos epileptógenos por Aguerrebere et al(69).
- 5- **Despliegue de resultados**, se despliegan los resultados obtenidos por la detección sobre el MRI, en este paso puede ser necesario un corregistro para llevar la imagen de detección al espacio del MRI.

La solución que se propone es un software en la plataforma Matlab que consta de dos interfaces o modos principales -manual y automática-. Para la modalidad automática se describen mediante la siguiente tabla los diferentes flujos a seguir en cuanto a la elección de las distintas alternativas.

Flujo/Bloque	Corregistro	Ajuste de media	Enmascarado	Detección
Espacio MRI	A elección del usuario (SPM o AIR)	A elección del usuario (Local o Global)	BET	Diferencial
Espacio SPECT	A elección del usuario (SPM o AIR)	A elección del usuario (Local o Global)	BET	Diferencial
Diferencial	A elección del usuario (SPM o AIR)	A elección del usuario (Local o Global)	Umbralización	Diferencial
A-contrario	A elección del usuario (SPM o AIR)	A elección del usuario (Local o Global)	No corresponde	A-contrario

Tabla 1: Esquema de los diferentes flujos automáticos.

A continuación se explica brevemente el funcionamiento de cada flujo automático.

1) El primer flujo es el realizado originalmente por el médico pero agregando el uso del enmascaramiento cerebral: se corregistran ambos SPECT contra el MRI, se genera una máscara cerebral segmentando el MRI usando el algoritmo BET, se le aplica dicha máscara a los SPECT registrados (en el espacio MRI), se efectúa la normalización de intensidades y luego se aplica el método diferencial tomando como criterio de detección los voxels que se apartan 2 desviaciones estándar (SD) de la media.

2) Para el segundo método se corregistra el SPECT ictal contra el basal y se lleva la máscara calculada en el espacio MRI (con BET) al espacio del SPECT de referencia –SPECT basal-, se utiliza corregistro para realizar esto como se verá más adelante. Se realiza la normalización de intensidades, luego se efectúa la detección y se llevan al espacio MRI los resultados de la detección para que puedan ser visualizados sobre el MRI -también aplicando corregistro-.

3) Para el flujo llamado diferencial, se corregistran los SPECT entre sí y se calculan las máscaras para ambos mediante umbralización -combinando las mismas mediante su unión o intersección-. Luego se realiza la normalización de intensidades y se aplica el algoritmo de detección diferencial finalmente llevando los resultados al espacio MRI para representarlos. Este flujo sólo difiere del flujo diferencial-Espacio SPECT- en que se utilizan máscaras sobre SPECT utilizando umbralización, con lo que se tiene un paso de corregistro menos.

4) En el último caso se utiliza la misma estructura que en el flujo diferencial modificando únicamente el algoritmo utilizado para la detección. Cabe destacar que el algoritmo de detección a-contrario no admite el enmascaramiento de imágenes por razones que se describen más adelante en la sección 4.4.4.

2.5. Resultados

Se realizaron dos tipos de evaluaciones para la herramienta, una subjetiva –a cargo del especialista- y otra objetiva mediante el uso de fantomas cerebrales virtuales.

La subjetiva se basó en el procesamiento de 12 pacientes reales –con cierto consenso sobre la localización del foco epileptógeno de los mismos- seguida por la evaluación comparativa de los diferentes métodos aplicados a su detección.

Más allá de los flujos propuestos para la herramienta automática se evaluaron por separado los siguientes puntos: Método de corrección (AIR y NMI by SPM), Influencia del enmascaramiento (Umbralización+Relleno automático, máscara BET aplicada al SPECT, no enmascaramiento), Diferencias de los métodos de detección (AC y AD). Para todos los casos se utilizó normalización local, y en el caso de enmascaramiento mediante umbralización se usó unión de máscaras (unión de la máscara basal con la máscara ictal).

Los tres puntos presentados anteriormente fueron evaluados por el especialista en modo comparativo en los siguientes aspectos del resultado:

- Certeza de localización: certeza que le brinda al especialista sobre dónde se encuentra el foco.
- Intensidad del foco: nivel de destaque del foco frente al resto de la actividad detectada.
- Patrones de difusión: información adicional y de relevancia que aportan los resultados en lo que tiene que ver con la crisis y los mencionados patrones de difusión del CBF.
- Inmunidad ante falsas activaciones: rechazo del flujo a actividad no relevante a la crisis. Inmunidad frente al ruido.

Se llegaron a los siguientes resultados.

Tanto para A-Contrario como para el Análisis Diferencial, el corrección basado en NMI de SPM presentó mejores resultados que AIR. El especialista determinó que existen diferencias -de leves a moderadas- a favor de los flujos con registro NMI.

Se descartó el caso sin máscara, ya que presentó resultados no aceptables. El mismo detectaba activaciones y desactivaciones en un gran porcentaje del volumen cerebral, esto remarcó nuevamente la importancia del enmascaramiento en el análisis diferencial.

El enmascaramiento basado en umbralización seguido de relleno automático, desarrollado por el grupo (consultar sección 4.3.3.3), mostró una mayor inmunidad ante falsas activaciones,

comparándolo con el enmascaramiento BET del MRI, aplicado (por medio de corrección) al SPECT.

El flujo de AC presentó mejores índices en todo menos en intensidad de foco. Lo que más se destacó fue su inmunidad ante falsas activaciones -con una diferencia muy notoria según el especialista.

Para poder evaluar objetivamente la herramienta y sus métodos, se decidió por testear de forma sistemática los flujos que mejor se comportaron en la evaluación subjetiva. Para esto se procesaron un conjunto de 81 casos, simulados con fantasmas virtuales.

Un fantoma virtual es una simulación del cuerpo humano, de un órgano o región en particular. Consisten en una imagen 3D a la cual se le puede definir la actividad del CBF en cada región. El proceso de simular un SPECT con un fantoma virtual tiene varios pasos y es necesario contar con varias herramientas de software. De forma resumida, el proceso consiste en primer lugar generar el fantoma con el NCAT (85) para luego procesar el mismo con el OSEM (93) y de esta forma obtener el SPECT simulado (consultar sección 6.2).

Se fijaron tanto actividades puntuales como actividades complejas. Las mismas se impusieron como variaciones del 10 y hasta el 100% de la actividad basal de la región. Todos estos valores y las distintas zonas de activación fueron acordados con el especialista.

Se seleccionaron para testear los flujos Diferencial y A-Contrario. Se decidió correr dichos flujos con los fantasmas alineados desde un principio -para evaluar los algoritmos de detección, y luego con los mismos sin dicha alineación, para también evaluar los flujos punta a punta con los diferentes algoritmos de corrección.

Para la evaluación objetiva se tomó como verdad las imágenes de zonas activadas generadas por el NCAT. Estas imágenes no son procesadas por el OSEM, por lo tanto no simulan un SPECT del cerebro sino que simulan directamente el cerebro del paciente. Otra diferencia es el hecho de que no se encuentran ni con ruido ni con otras características comunes de imágenes SPECT (difuminado, estructuras centrales con atenuación, etc). Por lo tanto tienen mayor definición.

Dado que se conocen las actividades configuradas para cada caso, se determinó la posición de los voxels correspondientes a las mismas. Esto permitió evaluar objetivamente los resultados obtenidos mediante indicadores. Los indicadores seleccionados fueron:

- Distancia entre el centro de masa de la actividad real y del foco detectado. Esta distancia fue denominada delta y es medida en cm.
- Volumen de intersección entre foco detectado y actividad real.
- Volumen del foco detectado.
- Cantidad de falsos positivos.
- Cantidad de activaciones negativas falsas. Una activación negativa falsa es una activación negativa (valores menores a la media menos dos sigma en caso de AD) detectada por el algoritmo que no tendría que haber sido detectada.
- Volumen de los falsos positivos.

- Volumen de las activaciones negativas falsas.

A continuación se presentan los resultados resumidos de la evaluación objetiva.

Nota: en las tablas y gráficas el volumen indicado es por unidad. Los volúmenes están expresados en relación al volumen real del foco.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	1,25	1	0,11	0,21	376	403	4,91	5,1
20	0,61	1	0,39	1	399	427	4,86	4,72
30	0,41	1	0,66	1,55	371	389	4,1	4,32
40	0,15	1	0,82	1,72	306	344	3,41	4,27
50	0,32	1	0,94	2,57	315	365	3,43	4,12
60	0,18	1	0,96	2,4	279	328	2,7	3,63
70	0,19	1	0,97	2,8	224	286	1,93	2,74
80	0,13	1	0,98	2,9	186	262	1,44	2,48
90	0,15	1	0,99	2,91	171	233	1,44	1,95
100	0,15	1	0,99	3,14	122	180	0,85	1,49

Tabla 2: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método Diferencial, sin corregistro.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	-	0	0	0	0	0	0	0
20	-	0	0	0	0	0	0	0
30	-	0	0	0	0	0	0	0
40	-	0	0	0	0	0	0	0
50	0,68	1	0,11	0,11	0	0	0	0
60	0,36	1	0,33	0,36	0	0	0	0
70	0,18	1	0,6	0,77	0	0	0	0
80	0,1	1	0,74	1,09	0	0	0	0
90	0,09	1	0,81	1,3	0	0	0	0
100	0,06	1	0,89	1,7	0	0	0	0

Tabla 3: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método A-Contrario, sin corregistro.

En las tablas anteriores se observan resultados para ambos métodos de detección sin influencia de corregistro. Se puede ver como AC presenta un umbral de detección para estos casos de 50% de aumento frente al valor basal. AD detecta en todos los porcentajes, sin embargo, se puede observar como en los porcentajes más bajos esta detección en volumen es significativamente menor al foco y la actividad falsa detectada es cerca de cinco veces mayor al

tamaño del foco. Esto hace la detección a tan bajos porcentajes no demasiado útil para el especialista.

Las imágenes a continuación muestran resultados para un paciente en distintas intensidades de actividad para los diferentes métodos.

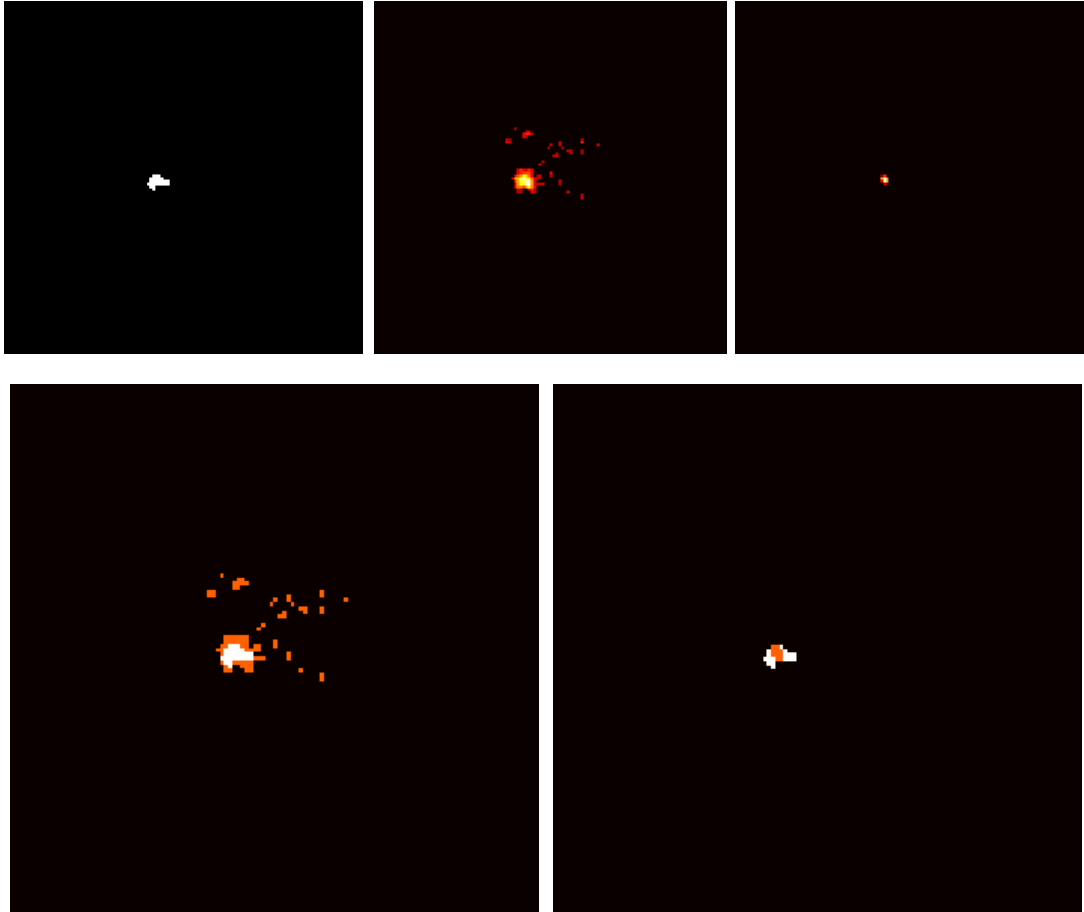


Figura 4: Resultados para AD y AC sin corrección para paciente 1, intensidad 50%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real), a la derecha AC (en blanco la actividad real, en rojo lo detectado que intersecta la actividad real).

En este caso anterior se puede observar el porcentaje de detección para AC y las condiciones de los resultados. Se puede ver cómo, si bien AD detecta casi la totalidad del volumen del foco, también detecta actividad cuatro veces más grande -en tamaño-. AC presenta una inmunidad a esta falsa actividad no detectando otra cosa que el foco -aunque no detecta el 100% en volumen-.

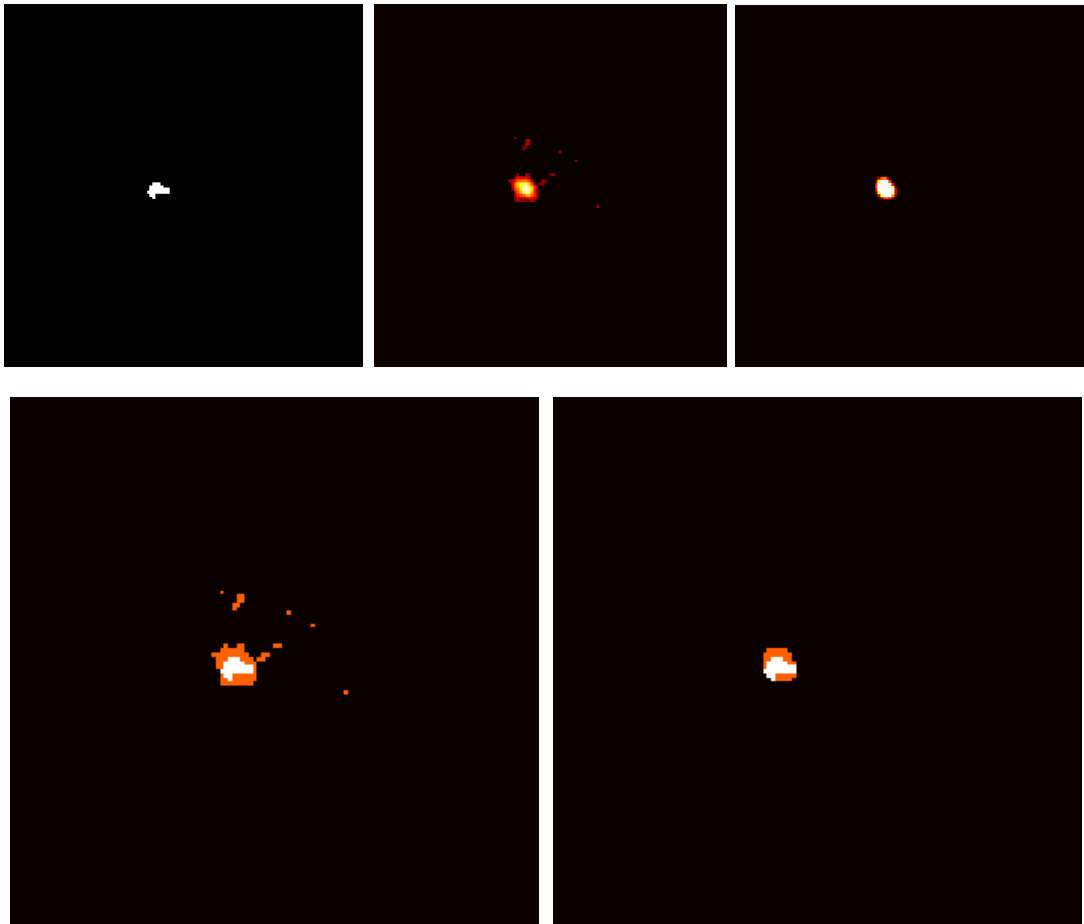


Figura 5: Resultados para AD y AC sin corregistro para paciente 1, intensidad 100%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

En este caso previo se muestra como al 100% de actividad ambos métodos detectan casi la totalidad del volumen del foco. En este caso nuevamente se observa como AC es superior a AD frente a falsa actividad.

A continuación se presentan algunas gráficas con los indicadores mostrados por las tablas, para poder comparar visualmente los resultados de los distintos métodos de detección.

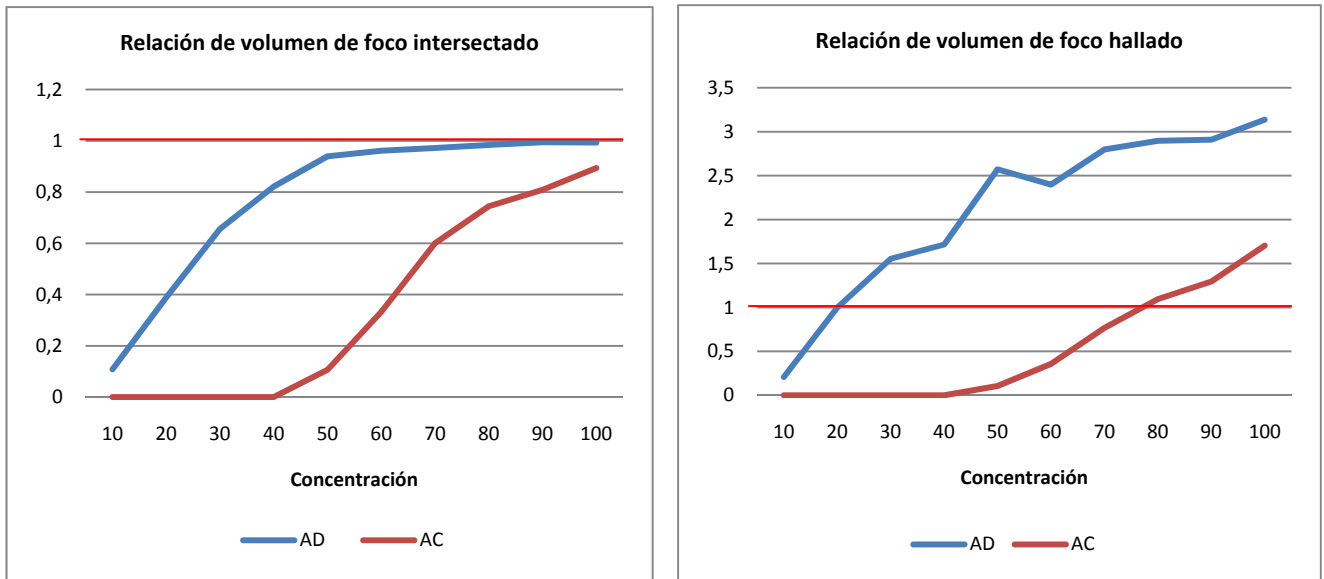


Figura 6: Gráficas con resultados de fantasmas virtuales: Relación de volumen de foco intersectado (Izquierda). Relación de volumen de foco hallado (Derecha). En rojo se marca el caso ideal.

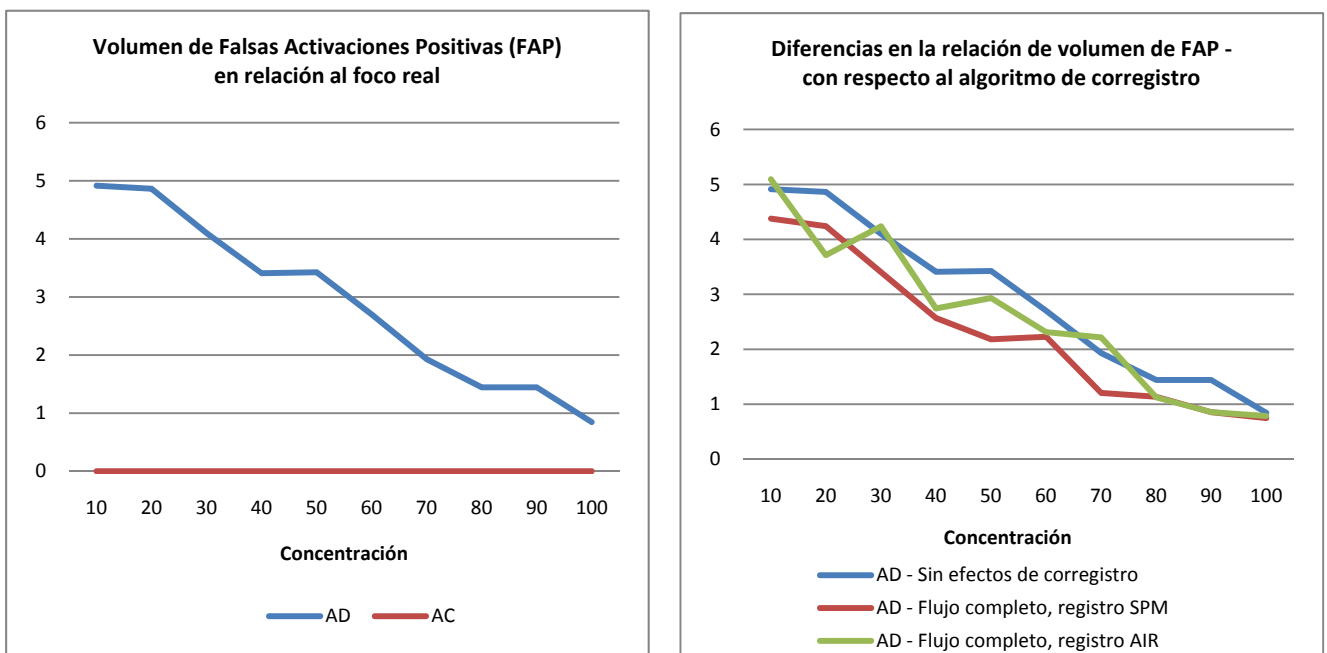


Figura 7: Gráficas con resultados de fantasmas virtuales: Volumen de falsas activaciones positivas en relación al volumen del foco (Izquierda). Diferencias de la relación de volúmenes anterior con respecto al algoritmo de correregistro utilizado (Derecha).

Se encontró que:

AD detecta en todos los casos el foco, aunque en los casos de actividad más baja existieron numerosas falsas detecciones que visualmente pueden confundirse con el mismo.

AC tiene un umbral de detección determinado en el caso de actividad puntual del hipocampo izquierdo como 50% de aumento en el SPECT ictal de su valor basal. Dicho umbral se deberá determinar con mayor exactitud con actividades complejas ya que AC con este tipo de

actividad presenta un umbral menor (se comprobó que para actividad combinada detecta algo con 40% de activación).

La calidad de detección de AC -una vez superado este umbral- es significativamente mayor que la de AD; presentando un porcentaje de falsas activaciones cercano a cero.

Al aumentar el volumen de lo activado mejoran los resultados de ambos métodos de detección, e inclusive mejoran los resultados del algoritmo AIR de correregistro (Ver anexo VIII). Esto se muestra en la mejora del umbral de detección para AC y en la disminución de falsos positivos por parte de AD a medida que el volumen de lo activado crece.

Se detectó que con efectos de transformaciones espaciales sobre las imágenes ictales, y por lo tanto con la aplicación de correregistro, los valores de delta aumentan. Esto es esperable ya que los métodos de realineado no son ideales y las imágenes no se alinean perfectamente.

Todos los métodos de detección presentaron dificultades para la detección de actividad negativa –pruebas no incluidas en la documentación- . Esto se debe a la forma de adquisición de los SPECT, ya que zonas que presentan mucha actividad tienden a influenciar zonas vecinas, levantando sus intensidades. Se concluye que no es una falla en los algoritmos de detección, sino una característica de las imágenes SPECT en sí. Por detalles consultar el juego completo de pruebas que se adjunta en el DVD adjunto.

Se comprueban las tendencias mostradas por los algoritmos en la validación subjetiva.

2.6. Conclusiones

En este proyecto se presentó un estudio sobre la detección de focos epileptógenos mediante el procesado de imágenes SPECT y MRI. Se realizó una importante búsqueda bibliográfica sobre las variadas técnicas existentes, intentando además introducirse en problemas relacionados tales como correregistro y segmentación de las imágenes utilizadas. Además, se profundizó en el estudio de algoritmos de detección basados en la teoría a-contrario.

El estudio del área de interés se realizó con la intención de recopilar información concreta sobre los principales métodos existentes para la detección de focos.

Se realizaron estudios sobre distintas formas de mejorar cada etapa del proceso de detección diferencial realizado originalmente por el especialista. Entre ellas, se destaca un estudio sobre la importancia de utilizar una máscara cerebral.

Por otro lado, se desarrolló una herramienta de detección de focos epileptógenos que incluye todos los pasos necesarios para realizar un análisis punta a punta (correregistro, generación de máscaras, normalización de intensidades, detección y despliegue de resultados). De todas formas cabe aclarar que la misma nunca sustituye al especialista, sino que está pensada para ayudarlo en su trabajo.

La herramienta, desarrollada en Matlab con código libre, consta de dos versiones: una manual y otra automática. La versión automática fue diseñada para permitirle al usuario hacer un análisis punta a punta en el menor tiempo posible, dándole la opción de elegir entre varios

flujos que pueden ser ejecutados sin intervención del usuario. La versión manual -influenciada en su diseño por la GUI de SPM- permite configurar en detalle el flujo a ejecutar; no solo eligiendo que algoritmo usar sino también los parámetros involucrados en cada uno.

El diseño modular de la herramienta permite sustituir cualquiera de los bloques funcionales, en caso de así necesitarlo.

Gracias a la colaboración de los especialistas del Centro de Medicina Nuclear (CMN), se pudo evaluar el software desarrollado. Los buenos resultados obtenidos mediante la evaluación con la base de pacientes del CMN y el fantoma virtual demuestran la superioridad del sistema frente al método usado anteriormente por el especialista. También hay que destacar que mediante la utilización de la herramienta, los tiempos de análisis se han reducido considerablemente (comparando con la alternativa aplicada originalmente por el usuario).

2.7. Organización de la Documentación

Capítulo 3 – Proceso. Se introduce al proceso realizado por el especialista y se describen posibles mejoras.

Capítulo 4 - Implementación. Se describe en detalle cada algoritmo utilizado en la herramienta.

Capítulo 5 – Herramienta de detección de focos epileptógenos. Se describen las dos variantes de la herramienta y los flujos automáticos incluidos en la versión automática.

Capítulo 6 – Evaluación. Se describen los métodos de evaluación utilizados y se presentan los resultados obtenidos.

Capítulo 7 - Conclusiones y trabajo futuro. Se analiza el trabajo realizado y se sugieren posibles caminos de investigación futura.

Capítulo 8 a 17 - Anexos

3. Proceso

Al inicio del presente proyecto se plantea un diseño en bloques y cierto flujograma que la herramienta diseñada debe cumplir. Este primer diseño está basado en la experiencia del especialista con la herramienta SPM, y es fruto de sucesivas reuniones con el mismo. El diagrama y su descripción se muestran a continuación.

3.1. El Método del Especialista

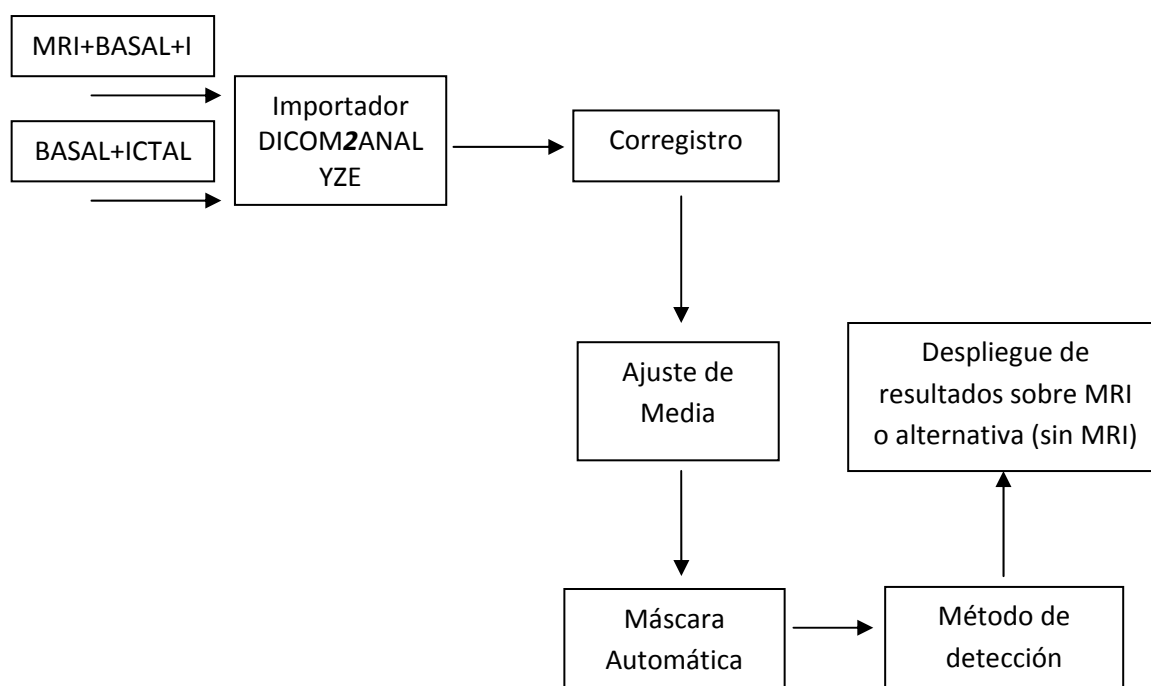


Figura 8: Diagrama de bloques inicial.

En el diagrama se puede observar uno de los métodos clásicos para abordar el problema de detección, el método diferencial (AD), el cual consiste en realizar la detección encontrando diferencias significativas entre los análisis basales e ictales de un mismo paciente, el método se computa sobre la imagen diferencia entre los análisis.

En particular el método que realiza el especialista cuenta con los siguientes bloques, los cuales se explican brevemente a continuación y se profundizan más adelante en el capítulo *Implementación*.

Como se puede observar existen dos posibles conjuntos diferentes de imágenes de entrada para el diseño, motivado por el hecho de que muchas veces no se cuenta con el MRI del paciente, por lo tanto se incluye la opción de excluir del AD al MRI.

El primer bloque del diagrama es el de conversión entre formatos. El mismo se encarga de transformar imágenes tomadas en formato DICOM (por lo general los MRI son tomados en dicho formato) a imágenes en formato ANALYZE, formato utilizado por SPM, BET y AIR. Ambos formatos serán descritos en el anexo *Formatos de imágenes Médicas*

El bloque siguiente es el de correregistro. El correregistro de dos imágenes consiste en encontrar la transformación que mejor alinea ambas imágenes, y posteriormente usar esta transformación para llevar una de las imágenes al espacio de la otra. De esta forma tiene sentido comparar las imágenes para detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral (**CBF**).

El bloque de ajuste de media es muy importante antes de efectuar la resta de las imágenes ya que por ser adquiridas en condiciones diferentes (dosis del isótopo, momento de adquisición, etc.), existe un desajuste de las medias de las imágenes. En el AD esto conlleva a falsos positivos, negativos.

La máscara automática tiene su utilidad en el AD ya que si no se contara con la misma sería frecuente la detección de diferencias significativas de CBF fuera del tejido cerebral. La máscara evita este tipo de errores segmentando los análisis SPECT y MRI, seleccionando solo tejido cerebral. Cabe destacar que esto es uno de los aportes al método del especialista, ya que no cuenta con una herramienta de enmascarado automático.

El método de detección encuentra cambios significativos entre dos imágenes a través del análisis estadístico de su resta. Se encuentran dichos cambios umbralizando la imagen resta seleccionando únicamente los valores que más se aparten de la media de la sustracción.

La visualización, dependiendo del caso de entrada (con o sin MRI), efectúa una superposición entre la imagen elegida para visualización (MRI o basal) y los resultados, de esta forma se agrega información estructural para la visualización de los focos detectados por el AD.

3.2. Investigación Sobre Alternativas del Método

Luego de realizar un análisis bibliográfico profundo se propusieron diagramas de bloques alternativos que recogen la experiencia de distintos expertos.

Nota: Se adjuntan en el anexo *Investigación bibliográfica* los análisis de los documentos incluidos dentro de la investigación bibliográfica.

De los documentos analizados se extraen los hechos y conclusiones que a continuación se presentan:

Se destaca en una gran extensión de los documentos analizados el apoyo al AD (que se propone implementar para la herramienta) ya que la interpretación de SPECT iciales solamente (sin basales, tal y como lo hace SPM) tiene como limitación que, en muchos de los casos, existen zonas en el cerebro del paciente, que en estado basal son hipoactivas (baja luminancia en el SPECT basal), y sucede que en estado ictal (siendo zonas activas) pueden no tener mucha luminancia y ser descartadas. En los métodos diferenciales se atenúa dicho efecto ya que se detectan diferencias entre los estados basal e ictal. La herramienta ISAS es

una excepción ya que es una mezcla entre los dos métodos, ejecuta el método diferencial (contando con un atlas de exámenes basales de personas con las mismas características del paciente), y les aplica el método de detección de Regiones de interés (ROI), nativo de SPM (10).

A su vez alternativas que efectúan la localización por medio de atlas son descartadas debido a que en este tipo de análisis se debe abandonar el espacio cerebral del paciente para llevar sus análisis a un espacio común, lo que en ciertos pacientes, como infantes, o inclusive adultos con deformidades cerebrales, significaría agregar un monto significativo de ruido en la localización. Además existe dificultad al momento de generar el atlas (SPECT-MRI no disponibles públicamente, necesidad de contar con atlas de una gran cantidad de muestras para cada variante de: tipo de epilepsia, edad del paciente, etc.).

Existe apoyo de la comunidad médica al despliegue de los resultados sobre el MRI del paciente ya que añade información de alta definición en la localización, para una posible intervención quirúrgica. Lo que impone que para presentar resultados en los que no se cuente con MRI del paciente, se tenga que recurrir al análisis basal para representar el cerebro del mismo, con una significativa pérdida de definición.

La primera discordancia encontrada es a lo que respecta al correregistro. Aunque el especialista realiza el análisis correregistrando los SPECT contra el MRI y luego restándolos, en los documentos analizados se explica que esto es una importante fuente de ruido en las detecciones. Es por esto que la mayoría de los autores proponen corre registrar los SPECT entre sí, para la detección, y posteriormente registrar los resultados contra el MRI para visualizarlos.

Aquí se puede ver una posible mejora al método planteado inicialmente, ya que el ruido sumado por el correregistro contra el MRI, en la parte de detección, podría ser eliminado.

Otro punto debatido en los documentos analizados es el de normalización de intensidades de SPECT basales e ictales, punto que es esencial para el análisis diferencial ya que ambos análisis no tienen, en general, intensidades equivalentes, por diferencias en el momento de la toma de las imágenes, menor radiación del isótopo, etc.

El punto debatido no es si efectuar dicha normalización o no, sino el área de referencia (**RA**) tomada para calcular la nueva media a la que serán llevados los SPECT.

Uno de los artículos en particular, "Automated Detección of Local Normalization Areas for Ictal-Interictal Subtraction Brain SPECT" (4), muestra no solo métodos sino los mejores resultados, en la detección diferencial, al tomar áreas de referencia que no contengan zonas de hiper ni hipoperfusión, en general asociadas a activaciones, ya que la media obtenida de esta forma es más representativa de la media del cerebro en estado pasivo del sujeto (sin activaciones).

Se establece entonces la gran importancia de hacer una normalización local de los SPECT basal e ictal, ya que no solo el CBF puede cambiar mucho entre ambos sino que las condiciones de adquisición para cada uno pueden diferir.

Sobre el enmascaramiento/segmentación de la región cerebral para el AD, se puede ver, en primera instancia, que es esencial para la remoción de activaciones extra cerebrales, comunes en algunos pacientes. Además es de sumo interés no tomar en cuenta la región extra cerebral

para efectuar los distintos cálculos estadísticos de los diferentes métodos de cada bloque ya que pueden influir negativamente en sus resultados.

Si bien como método de detección se ha mencionado en cuantiosas ocasiones el AD simple (sustracción ictal-basal), existe una alternativa a considerar, la cual se basa en la metodología general de detección a-contrario ideado originalmente por Morel et al (94), y aplicado al ámbito de la detección de focos epileptógenos por Aguerrebere (69). Este algoritmo presenta como gran ventaja su poca sensibilidad al ruido, siempre presente en toda señal, y especialmente presente en SPECT.

Un punto de consenso es que la presencia del especialista para analizar los resultados es esencial. Esto da lugar a la discusión de distintos flujos para la herramienta, un flujo estándar (automático), en el cual el análisis pueda ser efectuado por un técnico capacitado en la herramienta, y un modo avanzado para que el especialista pueda cambiar parámetros, para poder resolver resultados dudosos que se puedan dar en el modo automático, haciendo el análisis de las imágenes paso a paso.

En todo caso se puede concluir que no se plasma dicha opinión sobre el diagrama presentado en un principio, por lo que se decide que, además de los cambios sugeridos por el análisis de los documentos, se deben agregar dos flujos. Uno automático, pre configurado con la o las alternativas que mejor se ajusten para el análisis y un modo semi-automático que sirva al especialista para explorar distintos caminos en el análisis.

El diagrama de bloques final de la herramienta, así como los distintos flujos automáticos, se presentarán más adelante en la sección 5.

Los distintos bloques presentados anteriormente, así como los algoritmos seleccionados e implementados para los mismos se presentan en la sección que sigue.

4. Implementación

En la sección anterior se identificaron las distintas etapas de procesamiento involucradas en el tratamiento de imágenes necesario para la detección de focos epileptógenos. A continuación se estudian a fondo cada una de ellas y se proponen algoritmos concretos para su implementación. Se presentan a su vez resultados de los distintos algoritmos, evaluando su performance, ventajas y desventajas.

4.1. Normalización de Intensidades

Tanto el análisis diferencial (AD) como la detección a-contrario (AC), por ser comparaciones de SPECT, se ven afectados negativamente por la diferencia entre los rangos de intensidades de los mismos. El origen de las diferencias en dichos rangos puede ser cambios en las dosis del isótopo para cada análisis, alteraciones en la posición del equipo que adquiere las imágenes, diferencias en el estado del paciente en los dos análisis, etc. Es por esto que surge la necesidad de contrarrestar este efecto normalizando la intensidad de ambas imágenes.

Existen dos modelos lineales básicos para efectuar dicha normalización, un modelo de un parámetro ($y = \alpha x$) y otro de dos parámetros ($y = \alpha x + \beta$) donde “y” representa la imagen ictal y “x” la basal. El modelo de un parámetro corrige alteraciones en la escala de ambas imágenes, mientras que el modelo de dos parámetros además de hacer lo anterior también corrige diferencias entre las medias de los SPECT (5).

En el trabajo (5) los autores estudian la cantidad óptima de parámetros a utilizar (1 o 2). Aunque ambos modelos obtienen resultados aceptables, los autores recomiendan la utilización del modelo de un solo parámetro en caso de no existir argumentos fisiológicos o físicos que apoyen al modelo de 2 parámetros. Por otra parte, un modelo de un solo parámetro tiene menor probabilidad de describir erróneamente los datos – más estable-.

Para efectuar la normalización -en el modelo de un parámetro- se deben calcular los factores por los cuales dividir las imágenes (denominados factores de normalización). Un primer enfoque básico para hallar el factor de normalización de una imagen consiste en calcular la media de todo el SPECT. Esta no es la mejor opción ya que se están considerando áreas extra cerebrales para el cálculo, lo cual empeora la estimación. Es por esto que surgen dos alternativas al cálculo del factor de normalización, el enfoque global y el enfoque local (también referidos como normalización global y normalización local).

Ambos métodos consisten en seleccionar voxels sobre los cuales calcular el factor de normalización. Dichos voxels forman un volumen de interés (VOI) dentro de la imagen. La elección del VOI a utilizar es lo que diferencia ambos métodos.

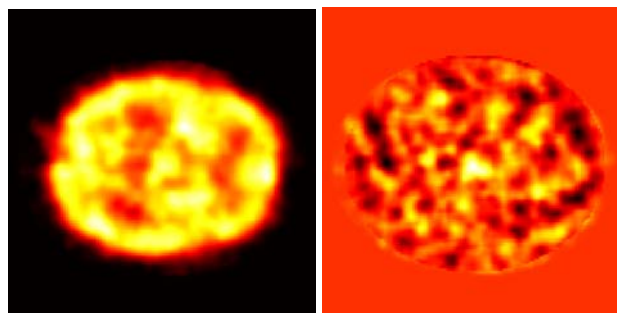


Figura 9: Comparación de normalizaciones. Se observa el efecto de restar dos SPECT sin normalizar las intensidades (izquierda) y normalizando las mismas (derecha). Se puede observar como existen zonas activadas en el primero que luego de la normalización no se encuentran presentes. Es fácil a simple vista detectar las zonas con hiper e hipoactivación cerebral en la resta normalizada.

En la normalización global se trata de excluir del cálculo del factor regiones extra-cerebrales, seleccionando como VOI todo el cerebro. Esto se consigue umbralizando el SPECT con un cierto valor (consultar sección 4.1.1). Como apoyo al enfoque global se menciona en (5) que una elección del VOI de regiones cerebrales -y no del cerebro entero- sería relevante solo si se conociese de antemano la situación del paciente (que tipo de epilepsia padece, en qué zona se supone que se encuentra el/los focos, etc.) ya que el seleccionar una sección del mismo sin conocer a priori las anormalidades entre imágenes lleva a resultados con mayor incertidumbre. Como desventaja, el método global puede dificultar el proceso de detección ya que se toma en cuenta hiper e hipoactividad cerebral -posibles focos- para el cálculo del factor de normalización. Las activaciones pueden tener picos altos aumentando la media global -y por ende el factor de normalización. Al aplicarlo se reduce en gran manera el rango dinámico del SPECT ictal, perdiéndose diferencias significativas en la resta ictal-basal.

La idea detrás de la normalización local de intensidades es que efectivamente se pueden estimar las áreas donde se dan los focos. Para esto se observa en qué regiones de los análisis no hubieron cambios substanciales del CBF y se utilizan dichas áreas para el cálculo del factor de normalización, dejando afuera las áreas que cambiaron significativamente en ambos SPECT. El enfoque local se presenta como una mejora a la normalización global, ya que -como señala Boussion et al. (4)- el uso de todo el cerebro para normalizar los análisis ictales y basales, no está justificado, debido a que el flujo sanguíneo cerebral varía significativamente entre dichas imágenes y puede ser extendido en la superficie del cerebro. En (4) también se comprueba una mejora en la sensibilidad del proceso de detección, efectuando previamente normalización local a los SPECT, frente al mismo con normalización global.

A continuación se resumen brevemente el funcionamiento de los algoritmos analizados para su posible aplicación en la herramienta:

4.1.1. Normalización Global (método SPM)

Esquema del proceso:

1. Se calcula la media de toda la imagen (μ).
2. Se determina el VOI como aquellos pixeles cuya intensidad es mayor a un porcentaje de μ (en general se utiliza $\mu/8$).
3. Se calcula el factor de normalización como la media de los pixeles pertenecientes al VOI.
4. Se aplica el factor dividiendo la imagen por el mismo.

4.1.2. Mapa Z

El mapa Z es un algoritmo de normalización local presentado por Boussion et al. (4), que propone que si un pixel no pertenece a una zona de activación o desactivación el mismo debe distar de su valor medio menos de una desviación estándar. Definiendo luego como VOI la intersección basal-ictal de todos los pixeles que cumplen la condición en cada SPECT.

Esquema del proceso:

1. Se crean máscaras para ambas imágenes, con simple umbralización del 40% del máximo de cada uno. (consultar sección 4.3)
2. Se calcula la media (μ) y la desviación estándar (SD) dentro de la máscara.
3. Se construyen 2 mapas z (uno para el ictal y otro para el basal), en los cuales cada voxel representa la distancia entre su valor real y la actividad media, normalizado por la SD:

$$z_i = |x_i - \mu| / SD$$

4. Para eliminar aquellos voxels con activación (o desactivación) elevada se consideran solo aquellos que cumplen $z_i < 1$;
5. La región de referencia final es la intersección entre el mapa correspondiente a la imagen ictal con $z_i < 1$ y el análogo correspondiente al basal.
6. El factor de normalización, para cada imagen, se calcula como la media de los voxels de cada SPECT que pertenecen a la zona de referencia encontrada.
7. Finalmente se aplican los factores encontrados a las imágenes.

4.1.3. El enfoque de agregación de voxels

El presente método local, presentado también por Boussion et al. (4), tiene la hipótesis de que si una región no está influenciada por la crisis las varianzas ictal y basal dentro de dicha región no variarán significativamente entre sí.

El mismo parte de un volumen inicial (o volumen semilla) que luego se va ampliando con las iteraciones. Este se amplía si y solo si las varianzas de la imagen ictal y basal no cambian de manera significativa. Dicha comparación de varianzas se efectúa por medio de test estadísticos como Levene y SE (4). La dilatación isotrópica de las regiones es hecha con simples herramientas de morfología matemática (ver sección 4.3.3.1).

El área de referencia (RA) final elegida depende de la localización de la semilla. Para hacer el proceso totalmente automático regularmente y automáticamente se mueve la semilla en la máscara común (cada 3 voxels en cada dirección). La selección final es la más grande obtenida de cada semilla.

Para la normalización se procede análogamente a los algoritmos anteriores.

Esquema del proceso:

1. Supongamos el paso k-ésimo, se calculan los valores de la varianza ictal y basal para dicho paso.
2. Se comparan dichos valores utilizando test estadísticos.
3. Si los valores antes mencionados no difieren significativamente, la región es dilatada y se ejecutan 1 y 2 nuevamente.
4. Si los valores de varianza de las imágenes difieren significativamente, el algoritmo es detenido y se selecciona la región de referencia como la del paso k+1.

A continuación se presentan los resultados de la experiencia conducida por Boussion et al. (4), sobre los algoritmos de normalización local presentados:

- El mapa Z es simple, y precisa poco tiempo computacional (5s vs 15m del de Agregación de voxels).

- Las RA encontradas no llegan al total del cerebro (Max 45%) y no incluyen los focos.
- Las RA encontradas por el mapa z son mayores a las del método de agregación de voxels y más homogéneas (35% vs 25% -Levene- y 12% -SE-, donde los porcentajes son respecto al volumen cerebral total).
- Los datos muestran que el volumen de zonas de activación reveladas por estos métodos son mayores a las detectadas por el que utiliza normalización global.
- En el método z, el umbral ($z < 1$) utilizado demuestra ser muy bueno cumpliendo con los requisitos de no tomar activaciones, ni generar una RA muy pequeña, poco representativa.
- Los dos test utilizados en el método de agregación arrojan resultados disimiles. Ambos presentan resultados pobres cuando se tienen pocas muestras.
- Con el mapa Z se mejoran los resultados con inyecciones tardías.

Debido a los resultados, y la simplicidad del método del mapa Z se decidió implementar dicho algoritmo para que sea una de las opciones de normalización de intensidades disponible en el software. También se decidió implementar el de normalización global anteriormente discutido y descrito. Se descartó el algoritmo de agregación de voxels debido a que es más lento, más complejo de implementar, y según Bousson et al. (4) no presenta una mejora significativa al momento de normalizar las imágenes.

4.1.4. Algoritmo NISIS

Para la elección de los métodos a utilizar en la herramienta se tomaron en cuenta dos aspectos fundamentales: el hecho de que el especialista -en su uso cotidiano del análisis diferencial- utilice normalización global, y el análisis hecho de la bibliografía referida a los distintos algoritmos de normalización global y local, con su repercusión sobre el análisis diferencial.

Es opción del grupo el conservar dentro del flujo de la herramienta los métodos familiares al especialista que va a desarrollar la tarea, para que -en el caso que el especialista lo desee- pueda efectuar el análisis tal y como lo venía haciendo previamente. Mientras que también se desea proponer mejoras al desarrollo de la misma y es por esto que se consideró la experiencia sobre los algoritmos de normalización local.

A su vez, como aporte del grupo, se decidió llevar a cabo la implementación de una idea más intuitiva sobre la normalización local, basada en el fundamento (compartido con el algoritmo de Z-Map) de no tomar en cuenta para el cálculo del factor de normalización hiper ni hipoactividad.

La misma se inspira en el propio análisis diferencial, y toma como ventaja el hecho de que en el momento de efectuar la normalización ambos SPECT ya se encuentran registrados entre sí. La detección en el AD se efectúa restando los SPECT ictal y basal, y localizando las zonas que se apartan una cierta cantidad de desviaciones estándar de la media de la substracción.

Partiendo de esta idea se propuso el siguiente algoritmo de normalización de intensidades de SPECT basales e ictales intra-sujeto (NISIS).

Esquema del proceso:

1. Se corregistran ambos SPECT.

2. Se efectúa la resta de los mismos.
3. Sobre ésta se umbraliza para localizar las regiones que no tienen relación estadística con la crisis epiléptica. Para esto se hallan los voxels que no presentan grandes variaciones en la relación ictal-basal:

$$\|resta\| \geq \text{media}(resta) + X * SD(resta))$$

donde X es una constante que controla el rango utilizado.

4. Con la máscara generada en el paso anterior se segmenta cada SPECT y se calculan los factores de normalización para cada uno sólo en las zonas que no presentan relación con el foco epileptógeno.
5. Finalmente se aplican los factores a las imágenes.

Este enfoque presenta una alternativa para localizar la región en la cual se calcula el factor de normalización. A su vez introduce la noción de que ambos SPECT deben estar corregistrados para efectuar la selección, hecho que no se menciona en los trabajos de normalización local estudiados (4), aunque se supone implícito por la forma de trabajar de los mismos.

Una mejora posterior que se hizo sobre el algoritmo es la de realizar una normalización global de las intensidades de los SPECT antes de restar las imágenes para de esta forma obtener una mejor imagen resta. De todas formas esta diferencia no presentó cambios significativos en los resultados obtenidos (mirar tabla 3).

NISIS presenta resultados de factores similares a los del Mapa-Z y a la normalización global, en una comparación hecha con los SPECT con los que cuenta el grupo. Esto por un lado indica que los tres enfoques son válidos para la normalización de SPECT (por ser la normalización global de uso aceptado para el AD). Pero por otro lado no excluye el caso de que con picos muy altos (bajos) de hiper (Hipo) actividad en los SPECT, que influyen de manera negativa en la normalización global, NISIS y Z-Map sean inmunes a dicho efecto.

4.1.5. Evaluación de algoritmos de normalización

A continuación se presenta una tabla con los factores de normalización obtenidos para 4 pacientes usando los distintos algoritmos propuestos. Cada algoritmo se aplicó sobre los SPECT basales e ictales (corregistrados entre sí) con los siguientes parámetros de entrada:

- Normalización global : $umbral = media/8$
- Normalización Z-Map: $umbral = 40\% \text{ del máximo}, Z_máximo = 1$
- NISIS: $X=1, umbral=40\% \text{ del máximo}$
- NISIS mejorado (versión 2 de NISIS): $X=1, umbral=40\% \text{ del máximo}$

Paciente 1	Normalización global	Normalización Z-Map	NISIS	NISIS mejorado (versión 2 del NISIS)
Factor img basal	41.51	76.32	77.58	76.65
Factor img ictal	84.61	157.10	158.02	156.07
Cociente	0.49	0.48	0.49	0.49
Paciente 2	Normalización global	Normalización Z-Map	NISIS	NISIS mejorado (versión 2 del NISIS)
Factor img basal	160.05	306.34	303.12	300.23
Factor img ictal	280.88	527.42	533.91	530.19
Cociente	0.57	0.58	0.57	0.57
Paciente 3	Normalización global	Normalización Z-Map	NISIS	NISIS mejorado (versión 2 del NISIS)
Factor img basal	150.01	280.45	294.06	290.60
Factor img ictal	3897.10	5164.49	7278.71	7269.12
Cociente	0.04	0.05	0.04	0.04
Paciente 4	Normalización global	Normalización Z-Map	NISIS	NISIS mejorado (versión 2 del NISIS)
Factor img basal	2891.20	4096.17	5164.96	5137.32
Factor img ictal	148.37	245.56	253.66	252.93
Cociente	19.49	16.68	20.36	20.31

Tabla 4: Evaluación de algoritmos de normalización para cuatro pacientes.

***Nota: La gran diferencia entre los factores de normalización para los distintos pacientes en la tabla 4 se debe a que las imágenes con las que contamos tiene rangos dinámicos muy distintos.**

Se puede apreciar en las tablas que aunque los distintos algoritmos encuentran factores de normalización diferentes, los cocientes entre los factores para las imágenes basales y los factores para las imágenes ictales son muy parecidos para todos los métodos. Aunque no se puede generalizar una conclusión debido a lo acotado de la muestra, esto nos da una idea de que no hay gran diferencia entre los algoritmos propuestos para el tipo de procesamiento del AD y AC, en los pacientes testeados. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no se descartan casos en los que los picos de actividad del SPECT ictal produzcan cambios significativos en los factores para cada método. En casos como el descrito, los métodos locales se comportarían de mejor forma según los resultados de (4).

Es por esto que se deja la elección de cual algoritmo de normalización utilizar en manos del usuario.

4.2. Corregistro

Uno de los pasos fundamentales en el proceso de detección de focos es el corregistro de las imágenes, ya que la diferencia entre las imágenes no tiene sentido si los SPECT no están en correspondencia. En particular, un error en el alineamiento entre los estudios pueden generar falsos positivos o incluso eliminar las verdaderas zonas de activación (33).

El corregistro de dos imágenes consiste en encontrar la transformación que mejor las alinea, y posteriormente utilizar esta transformación para llevar las 2 imágenes al mismo sistema de coordenadas. Para esto es posible emplear transformaciones lineales y no lineales. El tipo de registro de imágenes que aplica transformaciones no lineales es denominado normalización espacial. El método consiste en utilizar un modelo (llamado *warp-field*) para deformar el cerebro. La normalización espacial es más apropiada para corregistro inter-paciente o paciente-atlas utilizados por SPM e ISAS (3)(24), ya que en estos casos el macheo perfecto no es alcanzable debido a que los estudios a registrar no provienen del mismo paciente.

Para registrar imágenes de un mismo sujeto la mejor opción es trabajar con transformaciones lineales (opinión del especialista) ya que siempre es preferible mantenerse en el espacio anatómico del paciente. Es por eso que en el presente proyecto se pone especial foco en este tipo de corregistro.

Los algoritmos de corregistro lineal pueden ser divididos en dos categorías, corregistro basado en superficies (geométrico) y corregistro basado en voxels (icónico).

Los algoritmos basados en superficies consisten en tomar superficies (primitivas) en cada imagen y luego encontrar la transformación que lleva una superficie a la otra. Las superficies usadas para el proceso pueden ser generadas tomando voxels con intensidades iguales, bordes en la imagen, etc.

Este enfoque es el más natural pero supone una etapa de definición de las estructuras geométricas en cuestión; es decir, una segmentación que puede ser delicada. Los métodos icónicos no necesitan referencias geométricas sino que utilizan la intensidad y la posición de los voxels en ambas imágenes. Estas técnicas pretenden optimizar una medida de semejanza comparando la intensidad de los voxels en las dos imágenes. Estos métodos no requieren segmentación previa pero son potencialmente sensibles al problema del recubrimiento parcial. Este problema de recubrimiento parcial puede, al extremo, conseguir ajustar dos imágenes en una parte muy limitada de los datos que solo contienen ruido de fondo. Esto se debe a que el fondo tiene mucha oportunidad de ser bastante similar en los dos juegos de imágenes. (24)

Sea cual sea el tipo de algoritmo seleccionado, un aspecto fundamental de todos ellos es la cantidad de parámetros que puede tener la transformación lineal. Para el caso 3D se pueden usar transformaciones desde 6 parámetros (transformación rígida) hasta 15 (modelo con perspectiva). En un modelo de 6 parámetros los movimientos posibles son traslaciones y rotaciones. Para el corregistro de imágenes de un mismo paciente es generalmente recomendable utilizar 6 parámetros porque se sabe que los cerebros en las dos imágenes tienen las mismas dimensiones -ya que son de la misma persona, solo que tomados en distinto

momento y el cerebro es uno de los pocos órganos que pueden asumirse rígidos-(84)(16)(11)(25).

Luego de revisar la literatura sobre el tema se llegó a la conclusión de que los algoritmos que obtienen mejores resultados son los basados en voxels, y dentro de esta categoría los mejores son *Automated Image Registration (AIR)* y Maximización de la Información Mutua Normalizada (**NMI**) (20)(28). En las siguientes secciones se estudian estos algoritmos con mayor detalle.

4.2.1. Maximización de la Información Mutua (e información mutua normalizada)

Dado que el corregistro usando maximización de la información mutua (e información mutua normalizada) son rutinas compiladas de SPM, no es posible conocer los detalles exactos de la implementación particular que utiliza SPM. De todas formas a continuación se discuten algunos temas relevantes al corregistro de imágenes basado en la información mutua.

A lo largo del tiempo se ha demostrado que los algoritmos de corregistro basados en información mutua son apropiados para corregistro inter e intra modal de imágenes 2D y 3D. También se ha mostrado que son aplicables a diferentes tipos de imágenes médicas (como MRI, PET, SPECT, CT, Rayos X, etc.). A continuación se detallan algunos aspectos importantes sobre este tipo de algoritmos.

4.2.1.1. Definiciones

Entropía

Dados los eventos (o símbolos) e_1, e_2, \dots, e_m ocurriendo con probabilidad p_1, p_2, \dots, p_m se define entropía (según Shannon) como:

$$H = \sum_i p_i \log(1/p_i)$$

La expresión anterior mide la información media aportada por un conjunto de eventos. Analizando el término $\log(1/p_i)$ se puede deducir que la información asociada a un evento de probabilidad p_i es decreciente con su probabilidad. Cuanto menos probable sea un evento más información se obtiene. También se puede deducir de la definición que la entropía puede ser vista como la información media por evento ocurrido.

La base que se use en el logaritmo le da la unidad a H , por ejemplo, en el caso de logaritmo base 2 la entropía está en bits.

La entropía de Shannon también puede ser aplicada a una imagen, en cuyo caso los eventos son los niveles de gris de cada pixel. El modelo utilizado para imágenes asume pixeles independientes. Se puede estimar la distribución de probabilidad de los niveles de gris normalizando el histograma de la imagen.

Una imagen formada por muy pocos tonos distintos va a tener un valor de entropía bajo (tiene poca información). Una imagen va a tener una entropía alta si está formada por cantidades parecidas de muchos niveles de gris. De esta manera se puede interpretar la entropía (de Shannon) como la dispersión de la distribución de probabilidad. Una distribución con un solo

pico alto tiene baja entropía, mientras que una distribución más uniforme tiene entropía máxima.

También se define la entropía conjunta de dos variables aleatorias:

$$H(A, B) = \sum_{i,j} p_{i,j} \log (1/p_{i,j})$$

Donde $p_{i,j}$ son las probabilidades conjuntas.

Para el caso de imágenes, $p_{i,j}$ puede ser estimado utilizando el histograma conjunto (análogo que para una imagen sola).

Información Mutua

Para dos imágenes A y B se define la información mutua I como:

$$I(A, B) = H(B) - H(B|A)$$

Donde $H(B)$ es la entropía de la imagen B y $H(B|A)$ es la entropía condicional.

Si se interpreta la entropía como una medida de incertidumbre, la ecuación anterior se puede interpretar como que la información mutua es la cantidad en que la incertidumbre sobre B disminuye si se conoce A. Debido a que A y B son intercambiables, $I(A, B)$ también es la información que B contiene sobre A (por eso se llama información mutua).

En la práctica es más común usar la ecuación de información mutua

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

Ya que es más fácil de calcular.

De las ecuaciones anteriores se deduce que cuando dos imágenes están corregistradas, la información mutua es máxima. Los algoritmos de corrección utilizan esta idea, transformando la imagen móvil y calculando la información mutua entre la imagen fija y la transformada. La transformación óptima será la que obtenga la máxima información mutua entre estas dos imágenes.

A continuación se mencionan algunas propiedades importantes de información mutua (91):

$$I(A, B) = I(B, A)$$

$$I(A, A) = H(A)$$

$$I(A, B) \geq 0 \text{ (La incertidumbre sobre A no puede aumentar si se conoce B)}$$

$$I(A, B) = 0 \text{ Si y solo si A y B son independientes.}$$

Información mutua normalizada

Se ha demostrado que en algunos casos es posible que haya un aumento de la información mutua al empeorar el corregistro (81)(82). Esto puede ocurrir cuando las áreas relativas de objeto y fondo se igualan y la suma de las entropías marginales ($H(A)$ y $H(B)$) incrementan más rápidamente que la entropía conjunta.

Studholme et al. propusieron la información mutua normalizada, que es menos sensible a cambios en la superposición.

$$NMI(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}$$

Se ha demostrado que algoritmos que usan esta medida obtienen mejores resultados que los basados en información mutua (82).

Algunos autores han sugerido usar *Entropy Correlation Coefficient (ECC)*, que es otra forma de normalización de información mutua (83)(84). NMI y ECC están relacionados mediante la siguiente ecuación:

$$ECC = 2 - \frac{2}{NMI}$$

Los resultados obtenidos con este método son similares a los obtenidos con NMI.

4.2.1.2. Implementación

Existen muchas implementaciones posibles de métodos de corregistro utilizando información mutua (o información mutua normalizada). Las partes más importantes de estas implementaciones son las elecciones del tipo de interpolación y el método para estimar la densidad de probabilidad.

Interpolación

Durante el proceso de corregistro se define la imagen referencia (imagen fija) y la imagen móvil. Esta última es la imagen a la cual se le aplican las transformaciones.

La interpolación se da en dos momentos distintos. Cuando se lleva un punto de la imagen móvil a un punto en la fija se utiliza interpolación para estimar el valor de gris del punto resultante. Este tipo de interpolación se efectúa numerosas veces durante el proceso de corregistro, por lo que necesariamente hay un compromiso entre velocidad y precisión.

El otro momento en el que se utiliza interpolación es cuando se termina de calcular la transformación y se quiere generar la imagen nueva (corregistrada con la imagen fija). Esta interpolación se hace solo una vez por lo que la velocidad no es una cuestión importante.

Los métodos de interpolación más usuales son vecino más cercano y trilineal, siendo trilineal la mejor opción ya que presenta un buen balance entre velocidad y precisión.

Estimación de PDF (Función de Densidad de Probabilidad)

El método más simple para estimar la distribución de probabilidad conjunta de las imágenes (se quiere aproximar una distribución continua a partir de una cantidad finita de muestras) es calculando el histograma conjunto. Cada entrada $h(a,b)$ del histograma tiene el número de veces que la intensidad "a" en una imagen coincide con la intensidad "b" en la otra. Normalizando el histograma (dividiendo por sumatoria de h) se encuentra la distribución. El método para encontrar las distribuciones de cada imagen es análogo (pero usando los histogramas de cada una). La entropía de la imagen fija se calcula solo una vez ya que no varía. Este es el método más usado por los algoritmos de corrección con maximización de información mutua y es válido para imágenes 2D y 3D.

Otro método usual es el de estimación por ventana de Parzen (92). Dado un conjunto S de n muestras, la probabilidad $p(x)$ de que ocurra x es la suma de las contribuciones de cada muestra s en la ventana. Las contribuciones son función de la distancia entre x y s . Esto lleva a la siguiente definición de probabilidad de x :

$$P(x, S) = \frac{1}{n} \sum_{s \in S} W(x - s)$$

La función W es una Gaussiana en la mayoría de las implementaciones, aunque es posible usar otro tipo de funciones (como exponenciales dobles).

Mientras que el método basado en histograma coloca un 1 en la casilla (bin) correspondiente a s y actualiza sólo esa casilla, el método de Parzen coloca un núcleo (kernel) en la casilla correspondiente a s y actualiza todas las casillas que caen dentro del soporte del núcleo con los valores del núcleo. Cabe mencionar que las estimaciones mediante histogramas tienen como resultado distribuciones con discontinuidades.

4.2.2. El algoritmo de corrección AIR (Automated Image Registration)

El algoritmo de corrección AIR fue creado y es distribuido gratuitamente por el Laboratorio de Neuro imágenes (LONI) de la universidad de Los Ángeles California (UCLA). Junto con NMI-SPM es uno de los algoritmos más usados para el corrección de imágenes cerebrales. El algoritmo tiene la característica de ser muy rápido, robusto y automático, fijando unos pocos parámetros que dependen de las imágenes de entrada se puede obtener un corrección con poca o nula intervención del usuario. Esta característica lo hace conveniente para su inclusión dentro de la herramienta.

4.2.2.1. Teoría del algoritmo

En la figura 10 se muestra muy esquemáticamente como el algoritmo calcula la matriz de transformación. Las imágenes de entrada son la imagen de referencia -imagen fija- y la imagen a registrar -la imagen que se va a transformar para luego obtener la salida del algoritmo.

El primer paso del proceso es el de suavizar las imágenes, mediante la aplicación de un filtro Gaussiano (de ancho especificado por el usuario). Aunque este paso es opcional, es

recomendado por los autores (7) ya que puede mejorar los resultados obtenidos con imágenes ruidosas (como imágenes SPECT).

Se continúa por aplicar ciertas transformaciones e interpolaciones a las imágenes de entrada para que éstas se puedan comparar correctamente, dado que las mismas pueden tener dimensiones diferentes. Para el caso de la imagen de referencia se interpola a voxels cúbicos. Con esto se logra que todos los voxels sean cúbicos sin afectar el tamaño de la imagen. Para el caso de la imagen a corregir, se ajusta para que tenga la misma grilla que la imagen de referencia. Como en general no son las mismas, se requiere interpolar los niveles de gris. De esta manera se pueden comparar las imágenes voxel a voxel.

Luego, mediante umbralización y enmascarado (siendo este último opcional) se excluyen los voxels extra cerebrales para que el algoritmo evalúe una función de costo solo en los puntos de la imagen que aportan información relevante. AIR dispone de tres tipos de funciones de costo. La más utilizada, recomendada por los autores, trata de minimizar la varianza de la relación voxel-a-voxel entre las imágenes -*Ratio of Image Uniformity* RIU- (entre la imagen de referencia y la transformación en la *i*-ésima iteración de imagen a corregir).

$$RIU = Var(Im_{fija}/Im_{registrada})$$

Las otras dos funciones de costo están basadas en la teoría de mínimos cuadrados, o sea, intentan minimizar el error cuadrático medio entre las dos imágenes y difieren en que en una de las funciones se contempla un factor de normalización global.

Básicamente, el algoritmo realiza transformaciones de forma iterativa, de manera de acercarse en cada paso a la transformación óptima. Para esto, la estrategia es evaluar una función de costo que se relacione con la similitud de las imágenes y luego minimizarla iterativamente. Se muestrean las imágenes para evaluar la función de costo en algunos puntos, y esa densidad de muestreo se incrementa en cada paso, de forma que cuando el algoritmo iterativo se acerca al mínimo, se evalúa la función de costo en más puntos, finalizando por evaluarla en todos los puntos de la imagen. La forma de calcular los parámetros de la transformación espacial actualizados es aproximando la función de costo con una superficie parabólica y hallando el mínimo de esa superficie de forma analítica. De esta forma se calculan analíticamente las derivadas de primer y segundo orden de la función de costo con respecto a los parámetros de la transformación espacial, estas son función del modelo de transformación y de la función de costo elegida. Se deduce que el problema de calcular el mínimo de la superficie parabólica es equivalente a resolver el siguiente sistema de ecuaciones:

$$A \cdot x = -b$$

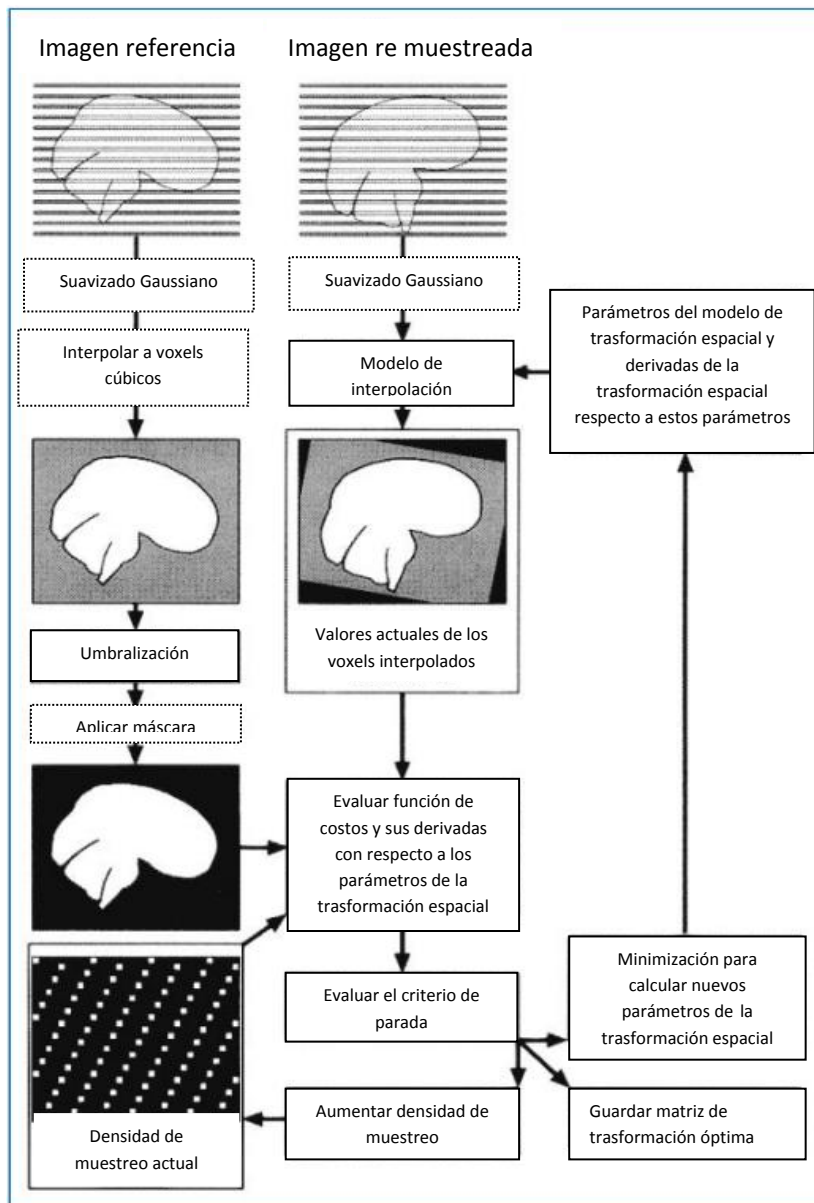


Figura 10. Esquema del algoritmo AIR(7).

Donde A representa la matriz hessiana de la función de costo con respecto a los parámetros de la transformación espacial; b representa el vector de derivadas parciales de primer orden de la función de costo con respecto a los parámetros y por último la solución del sistema: x , representa el vector de parámetros de la transformación espacial.

Se toma el acercamiento a cero de las derivadas de primer orden como el criterio de finalización del algoritmo de minimización. En caso de no cumplirse este criterio, se calcula la actualización de los parámetros de la transformación espacial y se cierra el lazo como muestra la figura.

En la siguiente sección se explica cómo este desarrollo teórico es implementado en el software AIR y los parámetros que intervienen durante el proceso de corrección.

4.2.2.2. *Funcionamiento del software*

Para efectuar un corregistro el algoritmo realiza dos pasos: primero efectúa el alineado, y luego aplica un re muestreo a la imagen. Estos dos pasos se corresponden con los programas *alignlinear.exe* y *reslice.exe*. En el primer paso se calcula la matriz de transformación en coordenadas homogéneas (4x4) que contiene toda la información de las transformaciones lineales que se le van a aplicar a la imagen que se desea corregistrarse (imagen de entrada). El segundo paso consta de aplicar las transformaciones descritas por la matriz de transformación a la imagen que será la salida del algoritmo (la imagen corregistrada).

A continuación se describe con mayor profundidad cada uno de los pasos.

El paso de alineado toma la imagen a corregistrarse e iterativamente aplica ciertas transformaciones. Luego de aplicar cada transformación se evalúa una función de costos. El proceso termina cuando se encuentra la transformación que minimiza dicha función. Esta transformación es la salida de este paso.

Como ya se mencionó anteriormente AIR puede corregistrarse evaluando una de tres funciones de costos distintas. También se puede elegir entre los distintos modelos de transformaciones que se van a aplicar, modelos más complejos involucran más grados de libertad en la matriz de transformación y por lo tanto contemplan otras transformaciones espaciales, por ejemplo: transformaciones rígidas de 6-parámetros y transformaciones afines de 12-parámetros. En el caso de AIR la matriz de transformación se guarda en un archivo *.air* junto con otra información de control (como la imagen de entrada). Es este archivo la salida del paso de alineado.

El segundo paso, el de *reslice* (re muestreo), toma la matriz de transformación y la imagen de entrada para generar la imagen de salida. En esta etapa se pueden elegir distintos métodos de interpolación, estos son: *vecino más cercano*, *trilineal* y distintas modalidades de interpolación *sinc* y *chirp-z*.

4.2.2.3. *Parámetros de entrada del algoritmo*

En la etapa de alineado se pueden elegir una serie de parámetros, por ejemplo los citados anteriormente: *modelo a utilizar* o *función de costo*. También se pueden ajustar otros parámetros para mejorar el corregistro, como por ejemplo: *número de particiones* y los *umbrales* para ambas imágenes. En el caso del número de particiones, AIR permite que se pueda cambiar el número de particiones para ser usados en la segmentación que se efectúa al corregistrarse. Para el caso de umbrales, cabe notar que es crítica la elección adecuada de los mismos, debido a que se ha encontrado que los resultados son muy sensibles a cambios en los umbrales. Estos umbrales sirven para separar el fondo -y otras áreas que no son de interés- de la información relevante, de manera de que en la etapa de alineado no se evalúe la función de costo en los valores inferiores a ese umbral.

El algoritmo presenta la opción de realizar un suavizado. Suavizar las imágenes antes del registro en general produce mejores resultados debido al ruido inherente a los SPECT. La forma de realizar este suavizado es especificando el valor del ancho del filtro gaussiano (en milímetros) para cada una de las tres dimensiones x,y,z. También se puede utilizar la opción de

enmascarar ambas imágenes, proporcionando una máscara externa, de forma de mejorar la extracción del cerebro en la imagen en el paso de umbralización. El paso de alineado cuenta con otros parámetros pero estos no son de utilidad a la herramienta. Para el juego de imágenes brindadas por el especialista, se comprueba que la aplicación de estas opciones con parámetros y máscaras adecuadas no aportan mejoras significativas en el método de corrección (ver sección 4.2.2.5).

Para el paso de *reslice*, los dos parámetros más importantes son: el modelo de interpolación y la opción de interpolar a voxels cúbicos. Es claro que cuando se va a transformar un volumen para obtener otro totalmente diferente -tanto en dimensiones como en cantidad de cortes- es necesario interpolar. Para este paso AIR ofrece varios métodos de interpolación: vecino más cercano, trilineal, *windowed sinc*, *no windowed sinc* y *chirp-z*. La interpolación a voxels cúbicos consiste en realizar una interpolación sobre la imagen de tal manera que la forma de cada voxel sea cúbico. Esta opción es la que el algoritmo utiliza por defecto, pero en algunos casos puede ser útil no interpolar a voxels cúbicos, por lo que AIR permite no utilizarla.

Otra opción que brinda el paso de *reslice* es la de aplicar las transformaciones a una imagen que no es la imagen a corregir. Dicha imagen es pasada como entrada en el paso de alineado. Esto es particularmente útil cuando, por ejemplo, se quiere utilizar una máscara BET (algoritmo de segmentación de MRI, ver sección 4.3.2) en el espacio de las imágenes SPECT. Una manera de lograr esto es corrigiendo la imagen MRI con una imagen SPECT y luego usar los parámetros de la transformación para llevar la máscara BET al espacio SPECT.

El resto de las opciones del paso *reslice* son opciones avanzadas del algoritmo o parámetros que no corresponden tener en cuenta para el caso de detección de focos epileptógenos.

4.2.2.4. Elección de los parámetros para automatizar el algoritmo

Los parámetros del paso de alineado se eligen de la siguiente manera:

Modelo a utilizar: El modelo elegido es el modelo de cuerpo rígido de 6 parámetros. La elección se basa en la documentación del algoritmo, donde se recomienda utilizar este parámetro para la modalidad intra-sujeto, ya que si los análisis son del mismo sujeto no habría que aplicar transformaciones de más de 6 parámetros.

Función de costo: Según la referencia (7), la mejor opción para corregir imágenes SPECT es la función de costo RIU (varianza de la relación entre las imágenes). Esto es porque, a pesar de que LS (mínimos cuadrados) es computacionalmente más sencilla, necesita de un mapeo de intensidades muy bueno para lograr resultados aceptables.

Umbral: Como se mencionó anteriormente, los resultados que arroja el algoritmo son muy sensibles a la elección de los umbrales. Además de esto, el valor por defecto es 0 y para el tipo de imágenes con las que la herramienta trabajará (MRI-SPECT) con este valor se obtiene un resultado deficiente. Esto se debe a que 0 generalmente corresponde al valor asignado al fondo (aire) en los distintos estudios.

Luego de realizar evaluaciones con el método de correregistro AIR, se constató que no es posible encontrar un umbral óptimo y único para distintas imágenes (o al menos para el juego de imágenes con las que el grupo cuenta). Por esto surge la necesidad de desarrollar un módulo que calcule estos parámetros de forma automática, para cada análisis. Para realizar esto, se calculan los umbrales según el criterio del 40% del valor máximo de la imagen para SPECT. Éste valor es el utilizado para enmascarar SPECT mediante umbralización (ver sección 4.3). Para el caso de MRI se optó por calcular el umbral óptimo utilizando el paso inicial del algoritmo de segmentación BET (ver sección 4.3).

Número de particiones: En las imágenes médicas las técnicas de registro basadas en intensidad de voxels son apropiadas cuando las estructuras de los estudios a registrar presentan comportamientos similares -como es el caso de registro intra modal. Para poder aplicar el algoritmo AIR en registros inter modales (MRI-SPECT) los autores propusieron particionar el MRI y maximizar la función de costos (RIU) por partición. La división en regiones del MRI se efectúa por similitud de intensidades de voxel, suponiendo que cada partición representa un tejido diferente. La idea de este alineamiento es que regiones de SPECT registradas con las mismas particiones de MRI tienen que tener relaciones de intensidades similares.

Los valores por defecto son una partición para las dos imágenes. Sin embargo, por lo que se describió anteriormente el autor (7) sugiere utilizar en el caso de correregistro SPECT-MRI particiones 0-256, y en el caso SPECT-SPECT 1-1 (dejar los valores por defecto).

En la experiencia que se realizó con el algoritmo, estos parámetros presentaron buenos resultados.

El FWHM (full width at half maximum) para la opción de suavizado: Según la referencia (7) el suavizado aplicado correctamente puede aumentar la exactitud del correregistro, y su elección depende del nivel de ruido que la imagen posea. Una buena estrategia para realizar esto es fijarlo en 2mm (7), con este valor relativamente bajo, se asegura que si la imagen no es muy ruidosa dicho valor no afectará al resultado. En cambio, si es muy ruidosa, el suavizado va a mejorar el proceso de correregistro.

Los parámetros del paso de *reslice* se eligen de la siguiente manera:

Modelo de interpolación: se elige el método de interpolación trilineal ya que presenta la mejor relación costo-beneficio.

Interpolación a voxels cúbicos: Esta opción no es tenida en cuenta en el caso de la versión automática de la herramienta. Esto se debe a que interesa que a la salida del correregistro los datos sean lo más exactos posibles. Por lo tanto, si se evita interpolar a voxels cúbicos, se estará ahorrando un paso de interpolación con lo que se obtiene menor error con respecto a los datos reales. Cabe mencionar que los SPECT con los que se cuenta presentan voxels cúbicos de por sí.

4.2.2.5. Pruebas y validaciones realizadas

Las diferentes elecciones de parámetros comentadas en la sección anterior son validadas de la siguiente manera: primero, para los ajustes más gruesos -concretamente el parámetro *umbral*- se probó corregistrar las imágenes SPECT con los MRI respectivos a cada paciente utilizando ambos métodos de corrección (AIR y SPM), y se toma como verdad los resultados de NMI-SPM (por ser el método utilizado por el especialista). Mediante la comparación directa de las imágenes, restando una con la otra, se constató que el parámetro para el valor de umbral elegido devuelve los resultados más similares al corrección efectuado con SPM.

Para los parámetros menos sensibles se realizan estudios de información mutua e información mutua normalizada (MI y NMI respectivamente), esto es que se evalúa la información mutua entre la imagen salida del algoritmo y la imagen de referencia y se observa como varía al modificar alguno de los parámetros. Esto fue hecho con imágenes de varios pacientes. Se corrigió la imagen MRI de cada paciente con su respectivo SPECT basal y se midió la información mutua y la información mutua normalizada entre el resultado del corrección y la imagen MRI. En la siguiente tabla se adjuntan los resultados de dichas pruebas para los parámetros de suavizado y enmascarado.

Para el caso de suavizado se considera un FWHM de 2 mm, como se justifica anteriormente y para el caso de las máscaras se utiliza máscara MRI generada por algoritmo BET.

	MI	MI (suavizado)	MI (máscara)	MI (ambos)	NMI	NMI (suavizado)	NMI (máscara)	NMI (ambos)
Paciente 1	0,9469	0,9465	0,9425	0,9423	1,101	1,1009	1,1005	1,1005
Paciente 2	0,978	0,9773	0,9802	0,9726	1,0925	1,0924	1,0927	1,092
Paciente 3	0,841	0,8403	0,842	0,8424	1,0797	1,0796	1,0798	1,0799
Paciente 4	1,6008	1,6014	1,619	1,6188	1,1458	1,1458	1,1514	1,1513
Paciente 5	2,3254	2,3254	2,3254	2,3254	1,1858	1,1858	1,1858	1,1858
Paciente 6	0,8483	0,8484	0,8365	0,8369	1,1031	1,1031	1,1016	1,1016
Paciente 7	0,6705	0,6759	0,6739	0,6737	1,0766	1,0773	1,077	1,077
Paciente 8	1,5257	1,526	1,5395	1,5388	1,1436	1,1436	1,1446	1,1445
Paciente 9	0,8467	0,8465	0,7888	0,7884	1,0803	1,0803	1,0749	1,0749
Paciente 10	0,8202	0,8205	0,8184	0,8188	1,0832	1,0832	1,0831	1,0831

Tabla 5: La primera columna registra sin tener en cuenta los parámetros de suavizado ni enmascarado, luego se agregan.

	ΔMI (suavizado)	ΔMI (máscara)	ΔMI (ambos)	ΔNMI (suavizado)	ΔNMI (máscara)	ΔNMI (ambos)
Paciente 1	-0,0004	-0,0044	-0,0046	-0,0001	-0,0005	-0,0005
Paciente 2	-0,0007	0,0022	-0,0054	-0,0001	0,0002	-0,0005
Paciente 3	-0,0007	0,001	0,0014	-0,0001	0,0001	0,0002
Paciente 4	0,0006	0,0182	0,018	0	0,0056	0,0055
Paciente 5	0	0	0	0	0	0
Paciente 6	0,0001	-0,0118	-0,0114	0	-0,0015	-0,0015
Paciente 7	0,0054	0,0034	0,0032	0,0007	0,0004	0,0004
Paciente 8	0,0003	0,0138	0,0131	0	0,001	0,0009
Paciente 9	-0,0002	-0,0579	-0,0583	0	-0,0054	-0,0054
Paciente 10	0,0003	-0,0018	-0,0014	0	-0,0001	-0,0001

Tabla 6: Se calcula el incremento de información entre la imagen corregistrada sin tener en cuenta los parámetros y las imágenes corregistradas teniendo en cuenta los parámetros ($MI(\text{parámetro}) - MI$).

Como se puede observar en la Tabla 5, no es claro que alguno de los parámetros mejore el proceso de corrección teniendo en cuenta la información mutua de las imágenes.

Para el caso del suavizado, en seis imágenes mejora el corrección mientras que cuatro lo empeora. Si se tiene en cuenta que el máximo valor posible de NMI es 2, el cual se alcanza cuando las imágenes son iguales, y que el valor de la NMI de la imagen basal sin corregir y el MRI es del orden de 0.96, se puede concluir que el suavizado no empeora ni mejora de forma significativa el resultado del corrección para el juego de imágenes con el que se cuenta.

Si ahora se analiza lo que pasa con el enmascarado, se observa que al igual que en el suavizado, se tiene un resultado de seis en las que mejora y cuatro en las que empeora, pero que la mejora es de un orden mayor. Siguiendo los resultados de la experiencia, y el consejo del autor del algoritmo, se decide incluir máscaras para el caso de registro SPECT-MRI.

En resumen, fijado el modelo de transformación a utilizar, la función de costo, el número de particiones y modelo de interpolación, y luego de calcular los umbrales para cada imagen de entrada, se puede efectuar un corrección utilizando AIR.

Cabe agregar que las pruebas no son concluyentes debido a que, entre otros factores, se está comparando contra otro algoritmo y no contra la verdad. Es por esto que se le da al usuario la opción de usar o no máscara y difusión, y que por recomendación del autor, en la versión automática, se usa difusión de 2mm para registro SPECT-SPECT y máscara BET para registro SPECT-MRI.

4.2.2.6. Características y comentarios

Luego de realizar pruebas con los dos algoritmos de correregistro (SPM y AIR) se concluye que AIR presenta una mayor agilidad que NMI-SPM y que es muy conveniente para su aplicación en la herramienta. Las razones son, entre otras:

- Es considerablemente más rápido que SPM (el proceso demora 8 seg. aprox. contra 2 min. con SPM versión 5).
- Fácilmente se puede integrar al ambiente de Matlab y de SPM.
- Se puede compilar para muchas plataformas y sistemas operativos.

Con respecto a la obtención del software, se encuentra disponible el código del algoritmo. El mismo está escrito en el lenguaje C. Está compuesto por una biblioteca en la que se implementan las funciones más usadas y luego una serie de programas que utilizan esa biblioteca. Entre los programas se encuentra el código de `alignlinear.exe` y `reslice.exe`. También cuenta con una serie de utilidades para imágenes y encabezados, como por ejemplo invertir los ejes de una imagen o generar un encabezado ANALYZE para una imagen.

Para poder ejecutar los programas de correregistro desde Matlab se utiliza la compatibilidad entre Matlab y MS-DOS mediante la función `dos` (los programas son `alignlinear.exe` y `reslice.exe` con sus argumentos correspondientes). Este comando tiene como entrada un string, el cual es interpretado como un comando de MS-DOS. Debido a que la salida de cada programa no es información escrita en la salida estándar, sino que se crea un archivo con los parámetros o la imagen correregistrada, no es necesario hacer nada más que invocar cada uno de los comandos como si fuera en una Shell MS-DOS.

Cabe destacar que solo acepta directorios sin espacios por lo que genera una restricción en su uso dentro de la herramienta.

4.2.3. Normalized cross-correlation

Dado que el correregistro Normalized cross-correlation es una rutina compilada de SPM, no es posible conocer los detalles exactos de la implementación particular que usa SPM. De todas formas a continuación se discuten algunos temas relevantes al correregistro de imágenes basado en esta medida.

4.2.4. Definiciones

Cross-correlation

La cross-correlation permite medir la similitud de dos señales a medida que una se va moviendo sobre la otra (en 1D se aplica un retardo a una de las señales).

Para funciones discretas se define la cross-correlation como

$$(f \circ g)(n) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} f^*(m)g(n+m) \quad (\text{Siendo } f^* \text{ la conjugada de } f)$$

La cross-correlation es muy similar a la convolución de dos funciones. Mientras que en la convolución se simetriza una de las señales para luego moverla y multiplicarla por la otra señal, en la cross-correlation no se simetriza la primera señal.

Un uso común de cross-correlation es en template matching. Se calcula la cross-correlation entre las dos imágenes y el punto en el que la correlación es máxima es el lugar donde mejor se ajusta el template.

Normalized cross-correlation (NCC)

Para aplicaciones dentro del área de procesamiento de imágenes, en casos en que el rango de intensidades de la imagen fija y el *template* varíen, es posible normalizar las imágenes primero. La manera más sencilla de normalizarlas es restándoles sus respectivas medias y dividiendo por las desviaciones estándar.

Por lo tanto la NCC entre la imagen $f(x,y)$ y la *template* $t(x,y)$ está dada por la ecuación:

$$\frac{1}{n} \sum_{x,y} \frac{(f(x,y) - \mu_f)(t(x,y) - \mu_t)}{\sigma_f \sigma_t}$$

Donde n es el número de píxeles en $t(x,y)$.

Los métodos de corrección basados en NCC consisten en encontrar la transformación que hace que la NCC entre las imágenes sea máxima.

Todos los autores coinciden en que este método obtiene peores resultados que AIR o NMI, es por eso que no se ha invertido tiempo en el estudio de este tipo de algoritmo. De todas formas ya se encuentra implementado en SPM5 por lo que se ha decidido incluirlo en la herramienta como opción de corrección.

4.2.5. Propuestas para mejorar el corrección

Dado que el corrección es un bloque fundamental en el análisis ya que cualquier error en el mismo afecta muy negativamente el AD, existe la motivación de mejorar las técnicas que se utilizan al corrección.

Los métodos que se han presentado en las secciones anteriores se encuentran basados en la intensidad voxel a voxel de las imágenes, y efectúan el proceso minimizando una cierta distancia entre las mismas. Esto sin duda pierde sentido en el corrección inter-modal (MRI-SPECT) ya que las intensidades entre las dos imágenes no guardan relación explícita alguna, e inclusive pierde un poco de sentido en el corrección intra-modal (SPECT-SPECT) que se efectúa tanto para el AD como para AC ya que en ciertas zonas existen cambios notorios entre las intensidades de los voxels (por ejemplo los focos). Es en este hecho en particular en el que se basa el aporte propio del grupo en lo que refiere a corrección, tanto inter como intra modal. Cabe mencionar que ya existen algoritmos que tienen esto en cuenta y que el método propuesto es una variación.

La idea básica de la mejora es: a la hora de corregistrar, no tomar en cuenta los voxels donde existe mucho cambio entre las imágenes. De esta manera se estaría teniendo en cuenta solamente la información de las imágenes que no varía de análisis a análisis, y que de alguna manera comparten las imágenes a priori. Se puede inferir que dicha información es de índole estructural. Para llevar a la práctica esto, se enmascaran las imágenes de entrada al algoritmo de corrección con una rutina que quita de las mismas las zonas con alta variación entre análisis.

Intuitivamente, este proceso podría mejorar el corrección dado que sólo se evalúan los voxels que aportan la misma información estructural en ambas imágenes. Esto no es así en el caso de los focos, donde los voxels de diferentes imágenes correspondientes a la misma zona del cerebro aportan información distinta.

La idea así planteada, nos sugiere que se debe aplicar un método de detección de focos entre las dos imágenes que se desean corrección. Esto implícitamente conlleva a corrección dos veces; una para realizar la detección y otra para llevar esos resultados de la detección al espacio de la segunda imagen.

La figura 11 muestra como se procede. Primero se corrección la imagen dos contra la uno de manera de poder encontrar las zonas de grandes diferencias entre las imágenes. En la detección simplemente se restan las imágenes y se consideran focos a los voxels de la imagen resta que se aparten más de dos desviaciones estándar de la media (método diferencial de detección). Luego de obtenida la imagen de focos se lleva la misma al espacio de la imagen dos. Este corrección se realiza calculando los parámetros de la transformación a aplicar con las imágenes uno y dos, y luego aplicando la transformación con los parámetros hallados a la imagen de focos. Luego de calculadas las imágenes focos en ambos espacios se utilizan las mismas como máscaras para las imágenes uno y dos. Las imágenes de salida de este proceso son las que se utilizan como entrada en el del algoritmo de corrección (cual quiera sea éste).

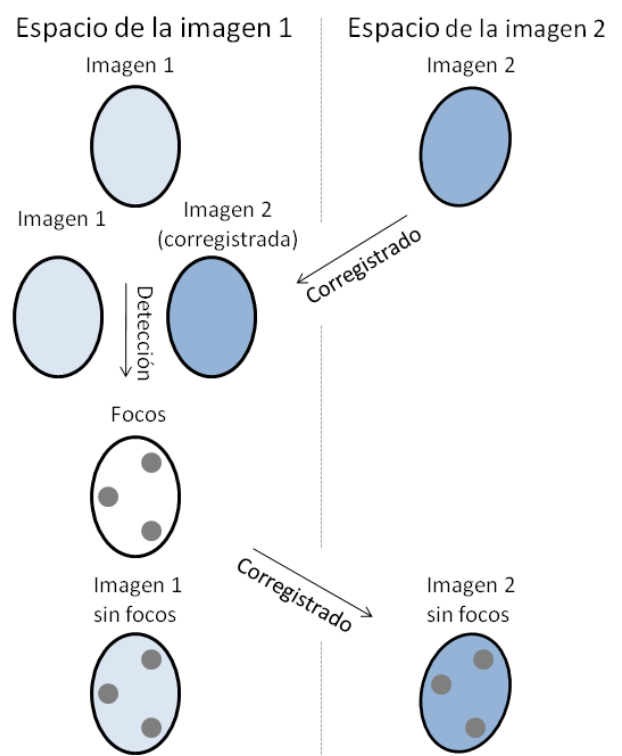


Figura 11: Esquema del proceso propuesto.

Para evaluar si este acondicionamiento mejoraba el proceso de corrección, se compararon los resultados de corrección con y sin la aplicación de la rutina de acondicionamiento. Se procesaron diez juegos de imágenes basal-ictal utilizando diferentes criterios de evaluación. Los resultados de la evaluación mostraron que la aplicación de la rutina de acondicionamiento no presenta variaciones en el resultado del corrección. Para el caso de la evaluación de información mutua los cambios son despreciables. Si se restan las imágenes registradas con y

sin el pre-acondicionamiento se puede corroborar que el resultado es nulo en la mayoría de los voxels, siendo las diferencias visualmente indistinguibles. Además de esto y como se puede suponer, la rutina de acondicionamiento de las imágenes insume tiempo y costo computacional, por lo tanto el análisis se vuelve más lento.

Para comparar cuantitativamente las diferentes imágenes de salida se utilizaron las medidas de información mutua e información mutua normalizada. Los resultados para dichos indicadores se presentan en la tabla 7.

		PACIENTE 1						PACIENTE 2			
		SPECT-MRI		SPECT-SPECT				SPECT-MRI		SPECT-SPECT	
		MI	NMI	MI	NMI			MI	NMI	MI	NMI
CORREGISTRO		0,9501	1,1012	1,1666	1,2488	CORREGISTRO		0,9822	1,0927	1,4516	1,2203
CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,9081	1,0962	1,1674	1,249	CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,9861	1,0931	1,3559	1,2174
		PACIENTE 3						PACIENTE 4			
		SPECT-MRI		SPECT-SPECT				SPECT-MRI		SPECT-SPECT	
		MI	NMI	MI	NMI			MI	NMI	MI	NMI
CORREGISTRO		0,8338	1,0789	1,88	1,2214	CORREGISTRO		1,6062	1,1469	1,785	1,2235
CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,832	1,0787	1,8678	1,2196	CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		1,605	1,1468	1,7851	1,2235
		PACIENTE 6						PACIENTE 7			
		SPECT-MRI		SPECT-SPECT				SPECT-MRI		SPECT-SPECT	
		MI	NMI	MI	NMI			MI	NMI	MI	NMI
CORREGISTRO		0,8466	1,1028	1,1762	1,2381	CORREGISTRO		0,6777	1,0776	1,0254	1,2665
CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,8467	1,1029	1,1767	1,2383	CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,4488	1,0502	1,0252	1,2666
		PACIENTE 9						PACIENTE 10			
		SPECT-MRI		SPECT-SPECT				SPECT-MRI		SPECT-SPECT	
		MI	NMI	MI	NMI			MI	NMI	MI	NMI
CORREGISTRO		0,8481	1,0804	1,3174	1,2773	CORREGISTRO		0,8229	1,0833	1,1666	1,2488
CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,5148	1,0474	1,3177	1,2774	CORREGISTRO SIN ACTIVACIONES		0,8224	1,0833	1,1549	1,2458

Tabla 7: Evaluación de propuesta de corrección.

Se puede observar en la tabla que, según los indicadores, el proceso propuesto no mejora sustancialmente el corregistro. Predominan resultados inferiores en lo que respecta al corregistro inter-modal, y en el corregistro intra-modal las mejoras que se aprecian son muy pequeñas.

Se podría intentar llevar la idea de contar con información estructural en el corregistro tomando, al momento de registrar, solamente zonas conocidas del cerebro, tanto en el SPECT como en el MRI, registrar dichas zonas; y aplicar los parámetros del registro a toda la imagen.

La dificultad que se encuentra en dicho proceso es la de encontrar y segmentar automáticamente zonas en SPECT dada su baja definición. A su vez se tiene que tener cuidado de seleccionar zonas que no aporten al cambio en CBF ya que esto induciría a errores debido a la modalidad de corregistro (voxel based).

Dados los resultados pobres del procesamiento de las imágenes de entrada propuesto, el mismo no se tendrá en cuenta en la herramienta.

4.3. Segmentación

El proceso de detección de focos epileptógenos puede ser mejorado si se utiliza una máscara cerebral. Mediante la aplicación de una máscara es posible excluir los voxels extra cerebrales al momento de determinar los focos y por lo tanto prevenir que estos voxels afecten la detección.

Para la generación de la máscara existen dos alternativas posibles; segmentar los SPECT o segmentar el MRI. Luego mediante correregistro es posible aplicar la máscara generada por la segmentación para un tipo de análisis en el otro. Analizando el proceso se encuentran cuatro posibles modalidades de trabajo:

- Segmentar SPECT y aplicar la máscara en el espacio SPECT (por ejemplo aplicando una máscara generada para el SPECT basal sobre el ictal)
- Segmentar SPECT y aplicar la máscara en el espacio MRI (llevando la máscara y los SPECT al espacio MRI mediante correregistro)
- Segmentar el MRI y aplicarla en el espacio SPECT (por ejemplo aplicando una máscara generada para el MRI sobre un SPECT, para esto registrar y re muestrear la máscara, llevándola al espacio del SPECT)
- Segmentar la MRI y aplicarla en el espacio MRI (llevando los SPECT al espacio MRI)

Cada tipo de imagen puede ser segmentada con distintos algoritmos. A continuación se detallan los algoritmos encontrados y seleccionados para cada tipo de imagen.

4.3.1. Segmentación de SPECT

Se presentan a continuación diferentes métodos de segmentación para SPECT implementados en la herramienta final.

4.3.1.1. Umbralización

La umbralización es el método clásico para la segmentación de SPECT. Es un algoritmo muy sencillo, rápido y fácil de implementar. Generalmente se usa como umbral el 40% del valor máximo de la imagen (único parámetro de entrada del algoritmo) (36)(23)(6)(5).

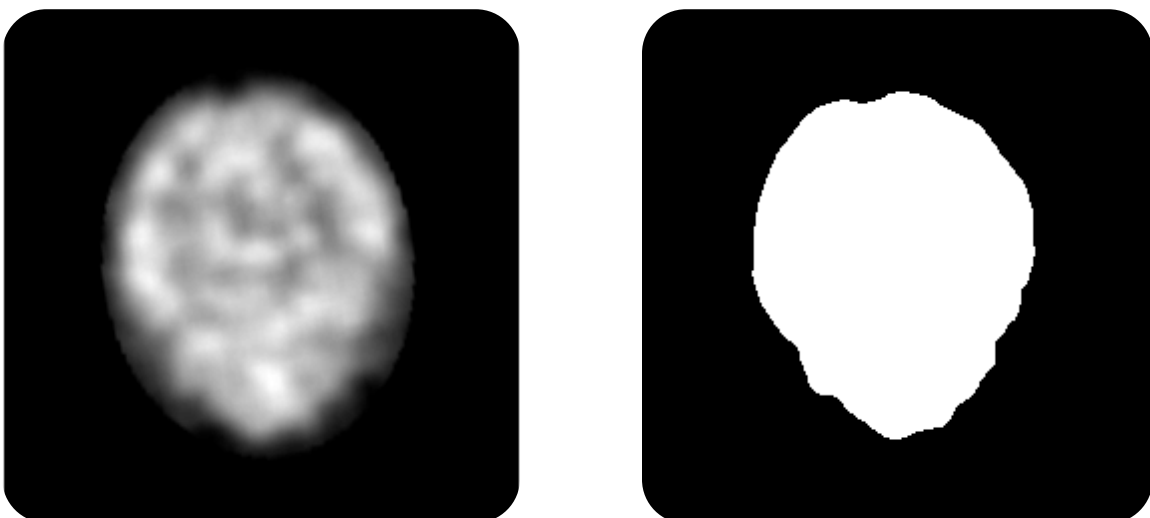


Figura 12: Resultados de umbralización en SPECT. Se muestra un corte del SPECT original (izquierda) y el resultado de umbralizarlo por el 40% de su máximo (derecha).

4.3.1.2. Algoritmo

Sea $f(i, j, k)$ la imagen de entrada y $g(i, j, k)$ la imagen salida, entonces

$$g(i, j, k) = \begin{cases} 1 & \text{si } f(i, j, k) \geq \text{Umbral} \\ 0 & \text{si } f(i, j, k) < \text{Umbral} \end{cases}$$

4.3.1.3. Fuzzy C-Means

Fuzzy c-means (FCM) es un método de *clustering* (agrupamiento) basado en *fuzzy logic*. *Clustering* se refiere a la clasificación de un set de datos en subconjuntos llamados *clusters*, de forma que los datos pertenecientes a cada clúster sean similares en algún sentido. En *fuzzy clustering* cada punto (voxel en nuestro caso) tiene un grado de pertenencia a cada conjunto (*cluster*), o sea la asignación en conjuntos no es binaria -pertenece o no-. Puntos lejos del *cluster* van a tener un menor grado de pertenencia al mismo que puntos cercanos al *cluster*.

4.3.1.3.1. Algoritmo

El algoritmo está basado en la minimización de la siguiente función de costos:

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2$$

Donde m es un número real mayor o igual a 1, u_{ij} es la matriz de pertenencia (que contiene el grado de pertenencia del punto x_i en el *cluster* j , x_i es el i -ésimo punto, c_j es el centroide del *cluster* j y $\|\cdot\|^2$ es una norma que mide la similitud entre un punto y un centroide, como por ejemplo el inverso de la distancia entre ambos.

El *clustering* se hace a través de un proceso iterativo que minimiza la función de costos J_m , actualizando en cada paso las matrices descritas previamente hasta que se llega a la condición de parada -la máxima variación de la matriz c en iteraciones sucesivas sea menor que un cierto umbral prefijado-.

La función de costos se minimiza cuando puntos con valores cercanos al centroide de un clúster tienen asignado un valor de pertenencia alto y puntos con valores lejanos al centroide tienen asignado un valor de pertenencia bajo.

El algoritmo tiene 3 parámetros de entrada: número de *clusters* (C), m (≥ 1) y umbral de parada.

El parámetro m controla que tan *fuzzy* (difuminado) es el resultado. Puede variar entre 1 e infinito. Para $m=1$ el proceso de *clustering* no es *fuzzy* (se obtienen resultados parecidos a *k-means*), y cuanto mayor es m más *fuzzy* va a ser el proceso. El valor típico es $m=2$.

El número de *clusters* es la cantidad de conjuntos en los que el algoritmo tiene que agrupar los datos.

Para el proyecto se utilizó como condición de parada que la diferencia entre los centroides de dos iteraciones sucesivas sea menor o igual a 0.001 (valor menor o igual al usado por otros autores)(79).

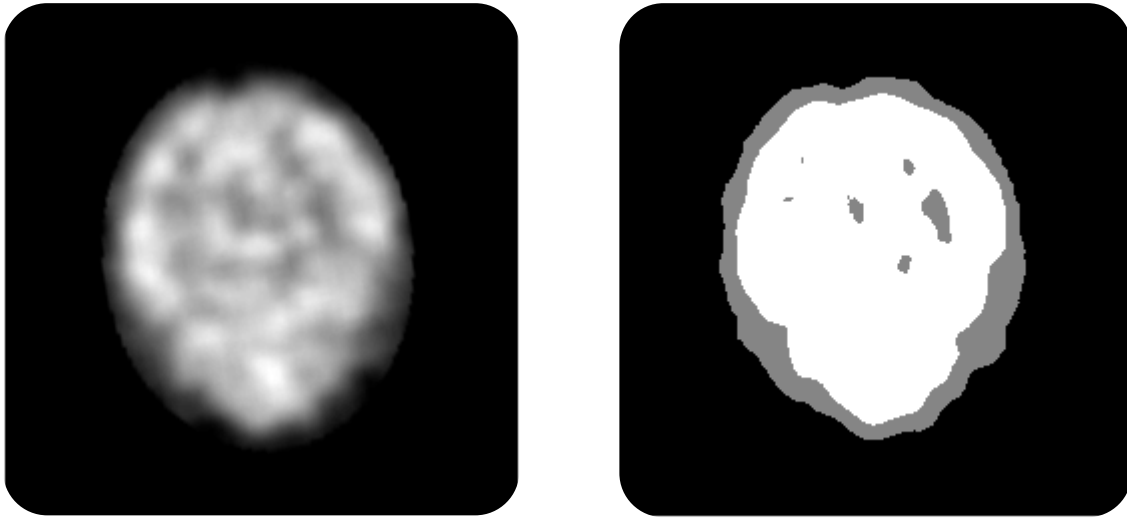


Figura 13: Resultados de FCM en SPECT. Se muestra un corte del SPECT original (izquierda) y el resultado de FCM utilizando tres clusters (derecha).

4.3.1.3.2. Algoritmo

- 1) Inicializar la matriz u_{ij} (denominada U^0). Este paso se hace asignando a cada punto un valor de pertenencia aleatorio en cada clúster.
- 2) En la iteración k-ésima, se calculan los centroides $C^k = c_j$, usando U^k .

$$c_j = \frac{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m x_i}{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m}, \text{ donde } N \text{ es el número total de puntos, y } x_i \text{ es el } i\text{-ésimo punto.}$$

- 3) Se usa C^k para calcular U^{k+1}

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^C \left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_k\|} \right)^{\frac{2}{m-1}}}, \text{ donde } C \text{ es el número total de clusters.}$$

- 4) Se comprueba la condición de parada. Si $\max_{ij} \{ |u_{ij}^{k+1} - u_{ij}^k| \} < \text{umbral}$ termina el proceso, si no se salta al paso 2.
- 5) Se utiliza la matriz u para asignar cada punto al *cluster* con pertenencia más alta.

Las ventajas del algoritmo son que siempre converge y que no se necesita supervisión del usuario. Presenta la desventaja de que puede converger a mínimos locales de J_m y de depender fuertemente en la elección inicial de U^0 (velocidad, etc.). Otra desventaja es su sensibilidad al ruido (79)(77).

El algoritmo ya está implementado en la Fuzzy Logic Toolbox de Matlab y le toma aproximadamente 1.5 minutos segmentar un SPECT de 128x128x128.

4.3.1.4. *Finite Gaussian Mixture*

Este algoritmo es parte de la familia denominada *model-based clustering*, y consiste en la utilización de un cierto modelo para los *clusters* tratando de optimizar el ajuste entre el modelo y los datos.

Cada *cluster* es representado matemáticamente por una distribución paramétrica, y todos los puntos son modelados como la unión de estas distribuciones.

Uno de los algoritmos más usados basados en el principio descrito anteriormente es el *Finite Gaussian Mixture (FGM)* (30). En este método se considera que los datos están separados en *clusters* y que cada clúster es una distribución Gaussiana.

Uno de los algoritmos más usados en la práctica para encontrar la mezcla de Gaussianas que mejor modela los datos se llama **EM** (Expectation-Maximization).

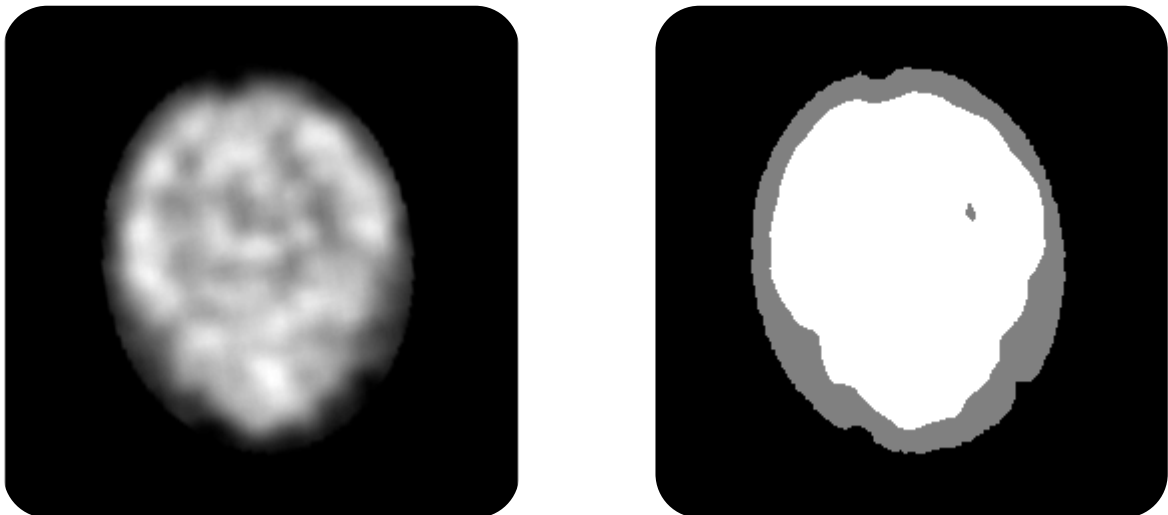


Figura 14: Resultados de FGM en SPECT. Se muestra un corte del SPECT original (izquierda) y el resultado de aplicar FGM con tres clusters (derecha).

4.3.1.4.1. *Algoritmo*

Nota: Para una deducción detallada de las ecuaciones consultar la bibliografía (60)(62)(63).

Sea el conjunto de datos $x = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. Asumimos que los datos son i.i.d, generados por la densidad de probabilidad $p(x)$:

$$p(x | \Theta) = \sum_{k=1}^K \alpha_k p_k(x | \theta_k)$$

Donde $\sum_{k=1}^K \alpha_k = 1$ y $\Theta = \{\alpha_1, \dots, \alpha_k, \theta_1, \dots, \theta_k\}$. Como asumimos que cada componente de p es una Gaussiana, se cumple que $p_k(x, \theta_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_k} e^{-\frac{1}{2}(x-\mu_k)\sigma_k^{-1}(x-\mu_k)}$, con $\theta_k = \{\mu_k, \sigma_k\}$. El algoritmo EM es usado para calcular Θ .

Dado los parámetros Θ se puede calcular la pertenencia del punto x_i al *cluster* k (Gaussiana k) usando la siguiente expresión:

$$w_{ik} = p(C = k | x_i, \Theta) = \frac{p_k(x_i | \theta_k) \cdot \alpha_k}{\sum_{m=1}^K p_m(x_i | \theta_m) \alpha_m}, \quad 1 \leq k \leq K, \quad 1 \leq i \leq n$$

Esta ecuación puede ser deducida aplicando la ley de Bayes. Para cada punto x_i se cumple que

$$\sum_{k=1}^K w_{ik} = 1$$

- Paso E:

Dado el conjunto actual (suponiendo estar en la iteración j) de parámetros θ^j , se calcula w_{ik} para cada x_i , con $1 \leq i \leq n$ y $1 \leq k \leq K$. Esto define una matriz de pertenencia ($n \times K$), en donde cada fila suma 1.

- Paso M:

Ahora se usa la matriz de pertenencia w_{ik} (calculada en el paso E) para calcular los nuevos valores de los parámetros (θ^{j+1}):

$$\alpha_k^{j+1} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_{ik}, \quad 1 \leq k \leq K$$

$$\mu_k^{j+1} = \left(\frac{1}{\sum_{i=1}^n w_{ik}} \right) \sum_{i=1}^n w_{ik} x_i, \quad 1 \leq k \leq K$$

$$\sigma_k^{j+1} = \left(\frac{1}{\sum_{i=1}^n w_{ik}} \right) \sum_{i=1}^n w_{ik} (x_i - \mu_k^{j+1})(x_i - \mu_k^{j+1})^T, \quad 1 \leq k \leq K$$

Una vez que se calculan todos los parámetros usando las formulas anteriores se da por terminado el paso M y la iteración j . El proceso continua hasta que el algoritmo converge.

Inicialización y convergencia

El primer paso del algoritmo es el de inicializar θ . Esto se puede efectuar aleatoriamente, sin embargo puede afectar la performance del algoritmo, es por eso que algunos autores recomiendan inicializar el algoritmo utilizando K-means (64)(65).

La condición de parada más usada para el algoritmo es fijar una cota superior para la diferencia en el logaritmo de la función de *likelihood* (verosimilitud) entre dos iteraciones sucesivas:

$$\varepsilon^{j+1} = l(\theta^{j+1}, X) - l(\theta^j, X)$$

Donde l es la función de *likelihood* y X es el conjunto de todos los datos x_i . l se puede calcular usando la siguiente fórmula:

$$l(\theta, X) = P(X|\theta) = \prod_{i=1}^n P(x_i|\theta)$$

La razón por la cual se usa el logaritmo de l , y no directamente l , es puramente práctica (son más sencillos los cálculos).

Se puede demostrar teóricamente que el algoritmo EM converge siempre.(60)(62)

Para un SPECT de 128x128x128 el algoritmo devuelve los resultados en aproximadamente 1.5 minutos.

4.3.1.5. K-Means

Es uno de los algoritmos de *clustering* más sencillos y rápidos que existen y puede ser usado en muchas aplicaciones (77)(65).

Dados los puntos (x_1, \dots, x_n) K-means busca separarlos en k ($k < n$) particiones $S = \{S_1, \dots, S_k\}$. Para ello minimiza la siguiente función de costos:

$$J = \sum_{j=1}^k \sum_{x_i \in S_j} \|x_i - c_j\|^2$$

Donde k es el número de *clusters*, n el número de puntos y $\|x_i - c_j\|^2$ mide la distancia entre el centroide del *cluster* j y los puntos pertenecientes a dicho *cluster*.

El centroide de un *cluster* es el promedio de los puntos pertenecientes al mismo.

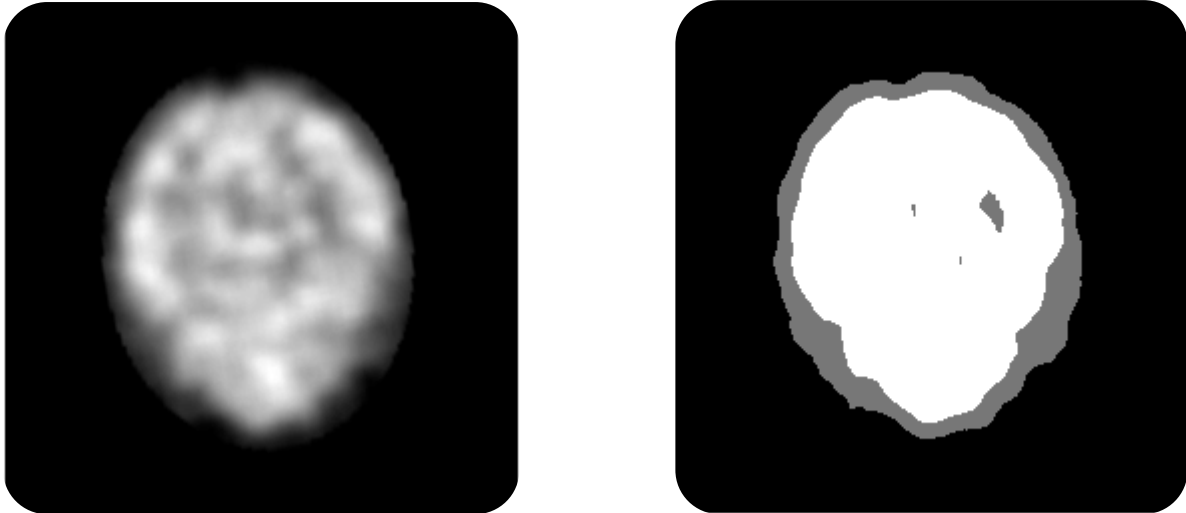


Figura 15: Resultados de K-means en SPECT. Se muestra un corte del SPECT original (izquierda) y el resultado de aplicar K-means con tres clusters (derecha).

4.3.1.5.1. Algoritmo

El algoritmo sigue el siguiente proceso iterativo:

1. Se eligen los k centroides iniciales (puede hacerse aleatoriamente o mediante métodos más sofisticados).
2. Asignación de cada punto al clúster cuyo centro es el más cercano.
3. Se re calculan los centroides.
4. Se repiten los pasos 2 y 3 hasta que se da la condición de parada.

La condición de parada usual es que la asignación de cada punto a cada *cluster* no cambie entre iteraciones.

Aunque se puede demostrar que el algoritmo siempre converge (76), no hay garantía de que lo haga al mínimo global. Los resultados dependen fuertemente de la elección inicial de los centroides (66).

El algoritmo está implementado en la Statistics Toolbox de Matlab y solo tiene un parámetro de entrada (número de *clusters*). Demora aproximadamente 1.5 minutos en segmentar un SPECT de 128x128x128.

4.3.2. Segmentación de MRI

Se presentan a continuación diferentes métodos de segmentación de imágenes MRI. Solo uno de estos algoritmos fue incluido en la versión final de la herramienta.

4.3.2.1. BET

BET (Brain Extraction Tool) es un algoritmo de segmentación de MRI. Es un método robusto, preciso, y ha sido validado a través de testeos contra una gran cantidad de imágenes - segmentadas por un especialista- provenientes de diferentes scanners y tomadas en distintas condiciones. Tanto el método como su validación son descritos en el artículo "*BET: Brain Extraction Tool*" por Stephen M. Smith (8).

4.3.2.1.1. Teoría y Algoritmo

El algoritmo utiliza un modelo deformable que evoluciona para ajustarse a la superficie del cerebro mediante la aplicación de fuerzas calculadas localmente. El proceso es muy rápido y no requiere ningún tipo de pre-acondicionamiento de las imágenes.

El método no intenta modelar la superficie cerebral en su nivel más fino ni separa corteza del cerebelo.

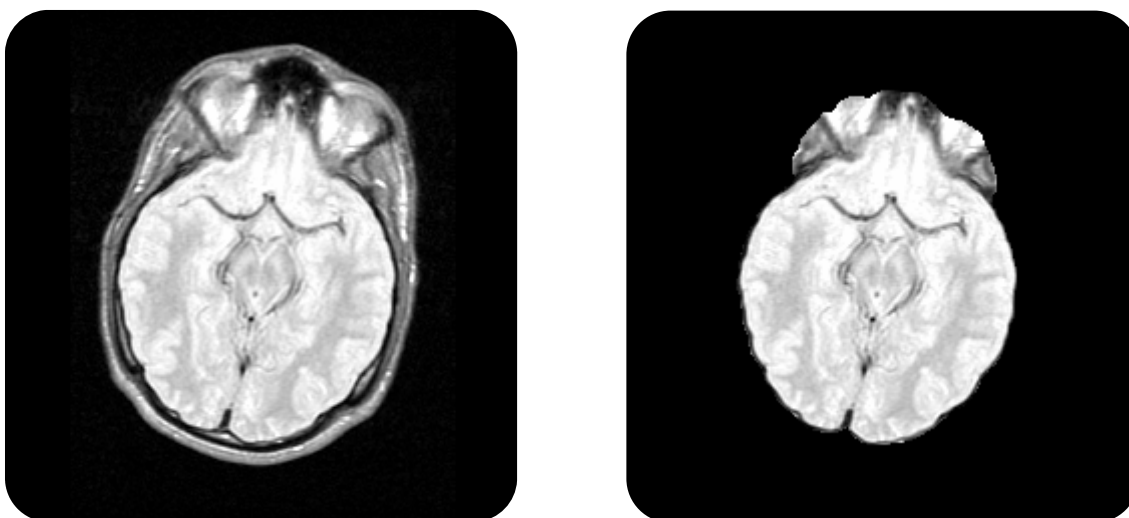


Figura 16: Resultados de BET en MRI. Se muestra un corte del MRI original (izquierda) y el resultado de aplicar BET (derecha)

Descripción del algoritmo:

Nota: Para entender el funcionamiento detallado del algoritmo se recomienda consultar (8).

Utilizando el histograma de la imagen se encuentran el mínimo y máximo robustos de la imagen. Usando estos dos valores se calcula un umbral cerebro/no cerebro, obteniéndose una segmentación gruesa. Luego se encuentra el volumen y el centro de gravedad del cerebro. Se toma una superficie esférica -formada por triángulos-, inicializándola dentro del cerebro y centrada en el centro de gravedad. Se permite que la superficie se deforme (un punto de la

superficie a la vez) siguiendo ciertas fuerzas que mantienen la misma suave y que intentan llevar la superficie al borde del cerebro.

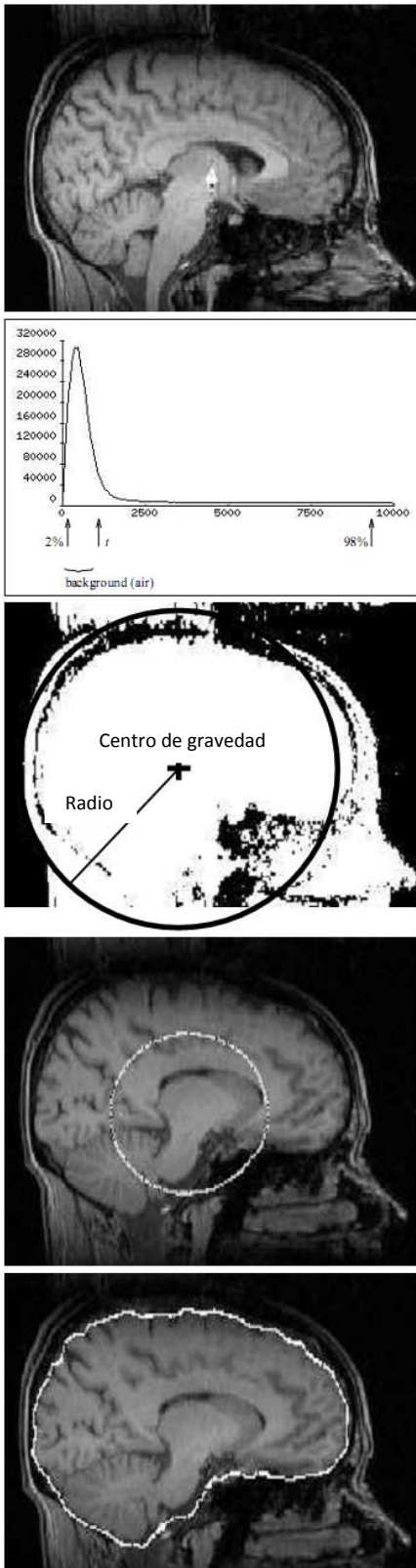


Figura 17: Esquema del algoritmo BET (8).



Si al finalizar el proceso no se llega a una buena solución (por ejemplo si la superficie se intersecta a si misma), se efectúa el mismo nuevamente, pero esta vez imponiendo condiciones de suavidad más fuertes.

En la figura 17 se puede observar un esquema del flujo del algoritmo.

A. Estimación de parámetros básicos:

Se calculan el máximo y mínimo robustos de intensidad. Robusto significa que no se utilizan el máximo y mínimo absolutos ya que en general hay algunos voxels que, debido al ruido de la adquisición, son muy altos o muy bajos. El mínimo robusto -denominado t_2 - es el valor de intensidad que cumple que el 2% del histograma acumulativo de la imagen está por debajo de él. Análogamente se calcula el máximo robusto (denominado t_{98}).

Luego se encuentra el umbral t que intenta separar cerebro de no cerebro:

$$t = t_2 + (t_{98} - t_2) / 10$$

El umbral es usado para estimar el centro de gravedad del cerebro (COG). Para todos los voxels con intensidad mayor a t , su intensidad (que representa la masa del voxel) es usada en una

weighted sum of positions:

$$COG = \frac{\sum m_i r_i}{\sum m_i}$$

Donde r_i es la posición del voxel i dentro de la imagen –calculada como la raíz cuadrada de la suma del cuadrado de sus coordenadas–.

Todos los voxels con intensidades mayores a t son contados, y asumiendo un cerebro esférico y tomando en cuenta el volumen de un voxel, se calcula un radio cerebral (r) que es usado posteriormente para inicializar la superficie.

Finalmente se encuentra t_m , la mediana de los voxels que están dentro de la esfera de radio r y centro COG encontrados antes.

B. Modelo de superficie e inicialización:

El método iterativo comienza con una esfera cuyo centro es el COG encontrado antes y radio $r/2$. La esfera tiene un volumen inferior al estimado del cerebro, esto permite que la misma se expanda dentro del cerebro y cubra el tejido cerebral.

Las posiciones de cada voxel son números reales; no tienen porque pertenecer a la grilla. La razón principal es que si se usaran números naturales no sería posible hacer pequeñas variaciones en las posiciones de los puntos. Otra ventaja es que la imagen no tiene que ser pre-procesada para que los voxels sean cúbicos.

C. Loop principal:

La posición de cada punto de la superficie (vertex) es actualizada estimando a donde se tiene que mover para que la superficie se expanda de forma de cubrir el tejido cerebral. Para encontrar la solución óptima, cada movimiento individual es pequeño¹ y generalmente hay muchas iteraciones, del orden de 1000.

Para cada punto de la superficie se calcula un vector de movimiento u que se utiliza para actualizar la posición del punto en cada iteración. Cada vector u se calcula con los siguientes pasos:

- Normal local a la superficie

Nota: el vértice central es el punto de la superficie al que se le quiere calcular el vector de movimiento en la iteración.

Para el cálculo del vector normal local a la superficie se sigue el siguiente proceso:

Para cada cara Se toman la pareja de vectores que la definen (figuras 18 y 19) y se efectúa el producto vectorial. Como resultado se tiene un vector perpendicular a

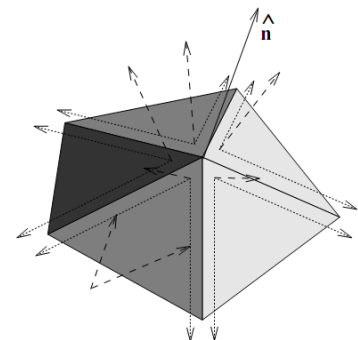


Figura 18: Creación del vector unitario normal a la superficie local a partir de los vértices vecinos.(8)

¹ El término **movimientos pequeños** se refiere en relación a la distancia media entre vértices vecinos.

la cara.

Se suman todos los vectores obtenidos, se normaliza el resultado y se lo llama versor n .

El hecho de normalizar después de sumar hace que el cálculo sea más robusto que normalizar cada vector y sumar para obtener n . Esto es porque si por ejemplo un triángulo es muy chico entonces el vector perpendicular va a estar mal calculado pero va a tener un tamaño muy chico en relación con un triángulo grande en el cual el vector perpendicular está bien calculado.

- Posición media de los vecinos y vector diferencia

El próximo paso es calcular la posición media de todos los vértices vecinos al vertex actual. Esto se efectúa de forma de encontrar el vector diferencia s , el cual es el que lleva el vertex actual a la media de las posiciones de los vecinos. Si se minimizara este vector para todos los vértices, la superficie sería forzada a ser suave y todos los vértices estarían equiespaciados. Por otro lado, como la superficie es cerrada, la misma sería forzada a achicarse.

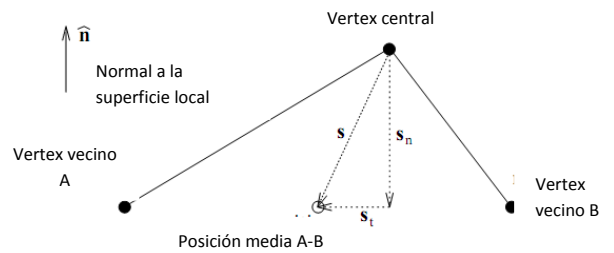


Figura 19: Descomposición del vector s en sus componentes tangencial y normal a la superficie local.(8)

Luego se descompone s en un vector normal (s_n) y otro tangencial (s_t) a la superficie local (figura 19). Estos dos vectores ortogonales son la base para las 3 componentes del vector de movimiento u . Las 3 componentes de u son combinadas con pesos relativos para crear un u en cada vertex.

A continuación se describe como calcular las 3 componentes de u :

- Actualización del componente 1: espaciamiento entre vertexs

La componente tangencial a la superficie se denomina u_1 . Su objetivo es mantener los vértices en la superficie igualmente espaciados, moviéndolos solo dentro de la superficie. Es por esto que u_1 está directamente relacionado con s_t (la componente tangencial de s). Para darle más estabilidad al algoritmo se elige $u_1 = 1/2 s_t$ (y no igual a s_t). La componente u_1 hace que cada vertex tienda a una posición equiespaciada (respecto a los otros vertex).

- Actualización del componente 2: control de suavidad de superficie

Las dos componentes restantes de u actúan paralelas a n . La primera llamada u_2 sale directamente de s_n (componente normal de s) y su objetivo es alinear el vertex actual con los vecinos para mejorar la suavidad de la superficie. Una manera sencilla de elegir u_2 sería elegir $u_2 = f_2 s_n$ ($f_2 = \text{cte.}$, como se hace con u_1), pero los autores encontraron que se pueden mejorar los resultados si se usa una función no lineal de s_n . El objetivo es suavizar más fuertemente curvaturas altas en la superficie que curvaturas bajas. La razón para esto es que, si bien se quieren remover las altas curvaturas no deseadas, forzar a que la superficie sea suave hasta el punto de obtener buenos resultados -suavizando todo tipo de curvaturas- hace que sea difícil seguir las partes de la superficie con curvatura baja.

Para mantener la superficie lo suficientemente suave como para que el algoritmo sea estable, se fuerza la misma a ser más suave de lo necesario y esta no puede seguir correctamente regiones del cerebro con curvatura alta (remoción de esquinas).

Se puede ver que este problema no se soluciona variando la constante de la fórmula ($u_2 = f_2 s_n$) a lo largo de las iteraciones, lo cual sería una mejora básica a usar la fórmula con la constante fija. En su lugar se usa una función no lineal. Se empieza por calcular el radio local de curvatura $r = \frac{l^2}{2|s_n|}$ donde l es la distancia media desde el vertex a los vertex vecinos. Luego se calcula f_2 mediante la siguiente fórmula:

$$f_2 = (1 + \tanh(F \cdot (1/r - E))) / 2$$

Donde F y E controlan la escala y el offset de la función. Los autores encontraron empíricamente los valores E y F óptimos para la geometría típica de un cerebro humano.

- Actualización del componente 3: término de selección de superficie del cerebro

La última componente, u_3 , también es paralela a s_n . Esta es la única componente que interactúa con la imagen. Es el término que trata el problema de que la superficie modelo intersecte la superficie cerebral real.

Este término fue inspirado en el término de intensidad de Dale et al., 1999 (8). La idea es tomar una recta por el vertex considerado, paralela a n , observar las intensidades de los primeros 30 puntos (hacia el interior de la superficie) y compararlas con un umbral absoluto que define que es cerebro y que no. Si alguno de los puntos es menor al umbral, el término vale 0.

Mientras la superficie esté dentro del cerebro el término es positivo, empujando la superficie hacia fuera. En el momento en que la superficie sale del cerebro alguno de los términos de la fórmula va a valer 0, anulando todo el término.

Este método tiene 2 limitantes:

- el umbral (cerebro/no cerebro) es absoluto
- la fuerza es siempre positiva (empujando hacia fuera) por lo que solo permite tener superficies convexas.

Los autores se basaron en esta idea para definir su fórmula de umbral local. El primer paso es tomar un segmento por el vertex. El segmento es paralelo a n y hacia adentro (hacia el centro del cerebro). Usando algunos de los voxels pertenecientes al segmento se calculan I_{max} e I_{min} (intensidades máxima y mínima del segmento respectivamente). Estos dos términos dependen de las intensidades de los puntos sobre el segmento, t_2 , t_m y t (umbrales encontrados al principio) y se usan para limitar el efecto de puntos muy claros u oscuros que pueden existir en el segmento. Que tan adentro del cerebro se mira está determinado empíricamente por los autores (no son parámetros de entrada del algoritmo).

Luego se usa I_{max} , t_2 y el primer parámetro de entrada del algoritmo (b_t) para encontrar t_l , umbral local, utilizando la siguiente fórmula:

$$t_l = (I_{max} - t_2)b_t + t_2$$

Mirando la formula se puede ver que si b_t crece, t crece entonces es más exigente la decisión de cerebro/no cerebro por lo que se obtienen máscaras más ajustadas. El parámetro de entrada b_t puede variar entre 0 y 1. El valor por defecto es 0.5 que es el que funciona mejor en la mayor cantidad de casos, según el artículo generalmente no es necesario cambiar b_t .

El otro parámetro de entrada permite que b_t varíe linealmente con el eje z. El parámetro es la pendiente de la recta. Puede valer entre -1 y 1 . Si es positivo hace que la superficie sea más floja abajo y más ajustada arriba. Por defecto vale 0 (b_t cte.) y los autores dicen que casi nunca es necesario cambiar este parámetro.

Luego se usa t_l , I_{max} , I_{min} y t_2 para encontrar la constante f_3 con la fórmula:

$$f_3 = \frac{2(I_{min} - t_l)}{(I_{max} - t_2)}$$

Si en un punto el I_{min} es menor que el umbral local t_l , entonces f_3 es negativo por lo que la fuerza (u_3) va a ser hacia adentro. Si es más alto la fuerza es hacia afuera.

En la formula final de u , f_3 se multiplica por $0.05 \cdot l$ (donde l = mean inter-vertex distance). Esto es para dar un balance entre el término de suavizado (u_2) y el término basado en la intensidad (u_3). El valor ($0.05l$) fue encontrado empíricamente por los autores, pero como todos los términos en BET son invariantes al tamaño de los voxels en la imagen, al contraste de la imagen, a la densidad en la malla, etc., esta constante es siempre valida y por eso es que no se la puede cambiar, no es un parámetro de entrada del algoritmo.

- Cálculo de u

Dados u_1 , u_2 y u_3 se calcula u :

$$u = 0.5s_t + f_2s_n + 0.05f_3ls_n$$

Donde l = mean inter-vertex distance.

D. Segunda pasada: incremento en la suavidad de la superficie

Una restricción obvia a imponer a la superficie es que no se interseque a sí misma. Aunque imponer esto es fácil, es computacionalmente caro ya que hay que comparar la posición de cada vertex con la de todos los demás en cada iteración.

Lo que se hace es correr el algoritmo (el loop principal) y al final verificar si hay intersecciones. Si existen se corre nuevamente el algoritmo imponiendo restricciones de suavidad más altas (esto lo hace automáticamente el algoritmo).

Aunque el artículo (8) no lo especifica, el algoritmo debe cambiar el E y F para darle más peso a u_2 . Según sus pruebas solo el 5% de las segmentaciones se intersecta con sígoma misma, concluyéndose que no es un problema importante del algoritmo.

4.3.2.1.2. *Parámetros*

- **Umbral de intensidad fraccional:**

Este parámetro controla qué tan ajustada va a ser la superficie resultante. Valores pequeños dan máscaras más grandes. Su valor puede variar entre 0 y 1 y el valor por defecto es 0.5. Los autores mencionan que en la gran mayoría de los casos el valor por defecto es el más apropiado.

- **Gradiente vertical en el umbral de intensidad fraccional:**

En los casos en los que existe una inhomogeneidad en las intensidades según el eje Z (debido a problemas en el proceso de adquisición) se puede utilizar este parámetro para variar linealmente el umbral de intensidad fraccional según el eje Z.

El parámetro toma valores entre -1 y 1 y el valor por defecto es 0 .

Valores positivos dan máscaras más grandes en la parte baja del cerebro y más chicas en la parte superior. Los autores comentan que casi nunca es necesario cambiar este parámetro.

4.3.2.1.3. *Software*

En la herramienta se incluye la versión BET1.3 ya compilada. El algoritmo puede ser aplicado a una imagen mediante la utilización de un archivo .exe usando la siguiente sintaxis:

bet archivo_entrada archivo_salida opciones (*archivo_entrada* y *archivo_salida* son sin la extensión .img o .hdr, solo el nombre del archivo)

El campo *opciones* puede ser:

- -o: generar un *overlay* de la superficie del cerebro segmentado y el MRI
- -m: generar máscara binaria cerebral
- -s: generar imagen aproximada del cráneo
- -n: no generar imagen segmentada del cerebro
- -f (*fractional intensity threshold*): puede valer (0,1); por defecto igual a 0.5; valores menores dan estimaciones más grandes del contorno cerebral
- -g (*gradiente vertical del fractional intensity threshold*): puede valer $(-1 \rightarrow 1)$; por defecto igual a 0; valores positivos entregan estimaciones del contorno mayores en la zona inferior del cerebro y más ajustadas en la parte superior
- -t: aplicar umbral a la imagen segmentada y a su máscara

4.3.2.2. BSE

BSE es un algoritmo de extracción cerebral. Aplica un detector de bordes para encontrar la frontera entre el cerebro y el hueso. Como el fluido cerebro-espinal (CSF) y el hueso son oscuros en las T1 MRI, los bordes entre cerebro y hueso son relativamente fuertes. Sin embargo, estos bordes muchas veces son interrumpidos debido a la resolución de la imagen o a conexiones anatómicas entre el cerebro y el resto del cuerpo (como el nervio óptico). Es por esto que BSE también aplica morfología matemática (erosión, dilatación, etc.) para mejorar el resultado del detector de bordes y obtener así una mejor separación entre los tejidos (47). Por otra parte también utiliza un filtro de difusión anisotrópica antes de aplicar el detector de bordes para mejorar los resultados del mismo.

4.3.3. Rellenado de máscaras

Debido a que la mayoría de los algoritmos de segmentación dejan huecos en las máscaras que generan, es necesario aplicar un algoritmo de relleno antes de poder usar la máscara en el proceso de detección.

El método seleccionado para rellenar las máscaras es el de aplicar iterativamente; primero morfología y luego *labeling*, hasta lograr un relleno adecuado.

4.3.3.1. Uso de morfología y *labeling* para el relleno de máscaras

Es usual que en las máscaras cerebrales (para SPECT) queden huecos de distintos tamaños en el centro del cerebro. También existen casos en los que la máscara contiene puntos no deseados fuera del cerebro. Un primer enfoque que se tomó para solucionar esto fue primero aplicar apertura, para eliminar los objetos no deseados, y luego utilizar clausura para rellenar los huecos pequeños y aislar los huecos grandes. Para terminar se utilizó *labeling* 3D para encontrar los huecos que quedan por rellenar dentro del cerebro y asignar estos voxels a la máscara cerebral. El algoritmo de *labeling* se aplica sobre la imagen inversa, de manera de que los huecos a rellenar tengan valor unitario.

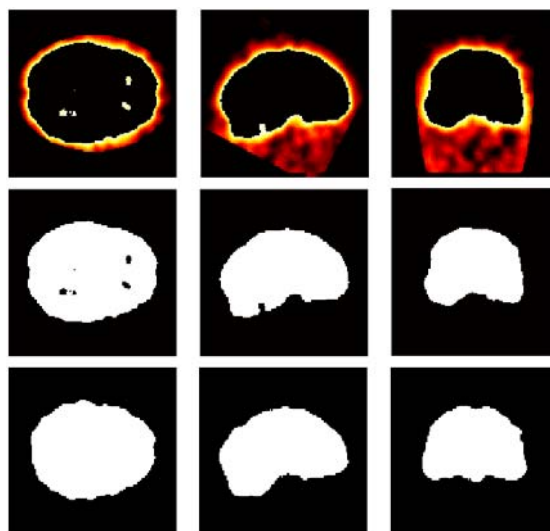


Figura 20: Proceso de relleno de máscara generada con umbralización del 40%, seguida de morfología y *labeling*.

Se notó que desde este enfoque no se lograba rellenar algunos estudios, por lo general de infantes menores al año de edad. El problema que surgía era que quedaban huecos entrantes al cerebro luego de aplicar morfología y *labeling*. Esto se debe a que en algunos casos el proceso de apertura + clausura no consigue encerrar completamente el cerebro (dejando conectados los huecos del interior con el exterior -fondo-). El *labeling* por su parte considera dichos huecos como parte del fondo de la imagen -por estar conectados entre sí- y no los

agrega a la máscara cerebral, obteniéndose al final una máscara en la cual se observan huecos dentro del tejido cerebral.

Se muestra a continuación un ejemplo del problema. El círculo rojo señala el problema descrito en las distintas etapas.

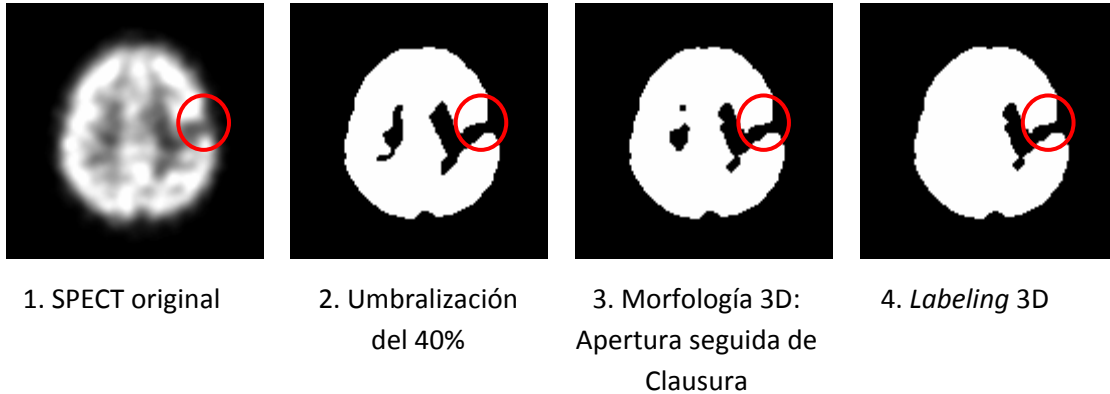


Figura 21: Ejemplo del problema presentado en el relleno de máscaras cerebrales en SPECT.

Se puede apreciar como primero la morfología 3D no logra encerrar el hueco de la derecha dentro del cerebro y como el *labeling* 3D identifica el hueco de la izquierda pero considera al hueco de la derecha como parte del fondo.

Para solucionar esto se analizó el método aplicado anteriormente (morfología + labeling). Se observó que una alternativa para cortar la conexión entre los huecos interiores al cerebro y el fondo era agrandar el elemento estructurante (EE). Debido a que no se conoce el tamaño adecuado de EE para que el proceso funcione correctamente con cualquier SPECT, se decidió implementar un proceso iterativo que se detenga cuando el enmascaramiento sea correcto. Dentro de dicho proceso se utiliza morfología seguida del *labeling* pero de forma distinta a la previamente mencionada (apertura + clausura). Se decidió hacer primero la clausura y luego la apertura, debido a que esto encerraba mejor los huecos dentro del cerebro. A su vez en cada iteración se aumenta el tamaño del EE.

Como criterio de parada se utiliza la evolución del indicador $i = V_{enmascarada}/V_{total}$. Cuando éste se incrementa en menos de ϵ de una iteración a la siguiente, se considera finalizado el proceso.

El indicador tiene la ventaja de no depender del tamaño relativo del cerebro dentro de la imagen, ya que se encuentra normalizado por el volumen total. EL algoritmo sale del *loop* si se encuentra una diferencia menor a ϵ , entregando como máscara la hallada en la última iteración.

De forma de elegir ϵ , se simuló el algoritmo iterativo -en forma manual- para 18 SPECT (tanto basales como ictales), obteniéndose la diferencia esperada para el paso cuyo relleno es considerado correcto (ver tabla 7). Se eligió ϵ mayor al máximo de dichas diferencias.

Finalmente se comprobaron los resultados del algoritmo, sobre un juego de 5 SPECT (basales e ictales), distintos a los utilizados para encontrar ϵ .

Nota: el ϵ elegido para el algoritmo fue 4×10^{-4} .

A continuación se muestran los datos obtenidos.

Paciente	Indicador máscara automática previo	Resultado	Relleno correcto (manual)	Edad	Diferencia(huecos-sin huecos)	Delta esperado del proceso correcto
P1_lc	0,115	OK		23		9,16E-05
P2_lc	0,1173	huecos dentro de la máscara	0,1258	27	0,0085	3,40E-04
P3_lc	0,1339	OK		13		4,15E-05
P4_lc	0,1553	OK		29		1,57E-05
P5_lc	0,1413	OK		29		4,53E-05
P6_lc	0,073	huecos dentro de la máscara	0,0783	11 meses	0,0053	2,95E-04
P7_lc	0,1113	OK		3		1,04E-04
P8_lc	0,1195	OK		6		8,63E-05
P9_lc	0,1253	huecos dentro de la máscara	0,1287	8	0,0034	6,89E-05
P1_B	0,1245	OK		23		5,72E-05
P2_B	0,1269	OK		27		1,87E-04
P3_B	0,1337	OK		13		3,10E-05
P4_B	0,1526	OK		29		7,15E-06
P5_B	0,1486	OK		29		2,29E-05
P6_B	0,0793	huecos dentro de la máscara	0,0829	11 meses	0,0036	2,55E-04
P7_B	0,0982	huecos dentro de la máscara	0,1072	3	0,009	3,70E-04
P8_B	0,1192	OK		6		3,81E-06
P9_B	0,1161	huecos dentro de la máscara	0,1245	8	0,0084	1,32E-04

Tabla 8: Análisis conducido para fijar ϵ . Se eligió ϵ de forma que el delta esperado de proceso correcto produjera la salida del loop.

Paciente	Índice logrado	Resultado	Delta de parada	Iteración de parada
P11_B	0,1226	OK	3,31E-04	2
P11_lc	0,1178	OK	1,89E-04	2
P12_B	0,1135	OK	3,47E-04	5
P12_lc	0,1156	OK	2,66E-04	3
P13_lc	0,1463	OK	1,07E-04	2

Tabla 9: Resultados del método sobre juego de validación.

Si bien son pocos los juegos de datos con los que se cuenta para la calibración del método, los resultados son satisfactorios en las pruebas conducidas.

Para evaluar de forma objetiva el método de relleno automático propuesto, se decidió ejecutarlo sobre un juego de 36 fantomas cerebrales. Por más detalles sobre los mismos consultar sección 7.2.

Se observó en las pruebas que el 100% de los rellenos fueron exitosos, comprobándose que tanto el método como el delta de parada son apropiados para su aplicación en el relleno automático de máscaras de SPECT cerebrales. Por los resultados de las pruebas con fantomas cerebrales consultar *anexo VI*.

4.3.4. Evaluación de los métodos de segmentación

Para evaluar la performance de cada método de segmentación analizado se utilizaron varios indicadores representativos de distintos puntos de interés. Como referencia se toma la segmentación realizada con la herramienta SPM, ya que no se cuenta con segmentaciones manuales realizadas por expertos (48)(6)(8). La segmentación con SPM consiste en llevar la imagen del paciente al sistema de coordenadas de Talaraich – sistema utilizado para describir la posición de estructuras cerebrales independiente del individuo- mediante normalización espacial; luego se compara la imagen resultante con un *template* de SPECT. Para finalizar se lleva la máscara resultante nuevamente al espacio anatómico del paciente (6).

A continuación se describen los distintos índices utilizados para la evaluación.

- **Jaccard similarity coefficient**

$$JC = \text{volumen } (A \text{ int } B) / \text{volumen } (A \text{ union } B)$$

Donde A es la segmentación de referencia y B la segmentación del algoritmo. Si $J_c=0$, A y B son totalmente distintos, si $J_c=1$, son iguales.

- **Dice coefficient**

$$DC = 2 * JC / (1 + JC) = 2 * \text{volumen } (A \text{ int } B) / (\text{vol } (A \text{ union } B))$$

Donde JC es el coeficiente de Jaccard, A es la segmentación de referencia y B la segmentación del algoritmo. Si es 0 A y B son totalmente distintos, si es 1 son iguales.

- **Pm (probability of a miss)**

$$Pm = \text{vol}(A/B) / \text{vol}(A \text{ union } B)$$

Donde A es la segmentación de referencia y B la segmentación del algoritmo. Cuanto más cercano a 0 menos voxels de cerebro serán dejados fuera de la máscara. A/B son los falsos negativos, puntos del cerebro que el algoritmo quita erróneamente. Un Pm alto es más peligroso que un Pf alto (según el especialista).

- **Pf (probability of false detection)**

$$Pf = \text{vol}(B/A) / \text{vol}(A \text{ union } B)$$

Donde A es la segmentación de referencia y B la segmentación del algoritmo. El cociente B/A indica la cantidad de falsos positivos (los de la máscara automática que no son de la máscara

manual). Cuanto más cercano a 0 se tendrán menos píxeles extra cerebrales en la máscara. Se cumple que $JC=1-Pm-Pf$.

Los algoritmos evaluados fueron umbralización, Fuzzy C-Means, K-Means, Finite Gaussian Mixture y BET. Para poder evaluar el algoritmo BET se corregistró el MRI de cada paciente con su SPECT basal -para llevarlo al espacio SPECT- aplicando BET al MRI registrado y usando el resultado como máscara sobre el SPECT basal.

A continuación se presentan los resultados de las pruebas.

- **Jaccard similarity coefficient**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Umbralización	0.9289	0.9064	0.9421	0.9248	0.9472
FCM	0.8646	0.7108	0.7985	0.6718	0.9411
K-means	0.8547	0.7245	0.7711	0.6982	0.9455
FGM	0.8533	0.807	0.788	0.7044	0.8634
BET	0.8236	0.7306	0.851	0.6719	0.7778

Tabla 10: Resultados para 5 pacientes del coeficiente de similitud Jaccard.

- **Dice coefficient**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Umbralización	0.9632	0.9509	0.9702	0.9609	0.9729
FCM	0.9274	0.831	0.888	0.8037	0.9696
K-means	0.9216	0.8402	0.8707	0.8223	0.972
FGM	0.9208	0.8932	0.8814	0.8266	0.9267
BET	0.9033	0.8443	0.9195	0.8038	0.8750

Tabla 11: Resultados para 5 pacientes del coeficiente Dice.

- **Pm (probability of a miss)**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Umbralización	0.0592	0.0921	0.0357	0.0643	0.0393
FCM	0.1344	0.2892	0.2012	0.3272	0.0512
K-means	0.1447	0.2755	0.2289	0.3005	0.0436
FGM	0.0036	0	5.84E-05	0	0.0024
BET	0.0293	0.0021	0.0073	0.3218	0.0089

Tabla 12: Resultados para 5 pacientes Pm.

- **Pf (probability of false detection)**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Umbralización	0.0119	0.0015	0.0222	0.0109	0.0135
FCM	9.55E-04	-1.11E-16	2.75E-04	9.42E-04	0.0077
K-means	6.53E-04	3.42E-05	3.53E-05	0.0013	0.0109
FGM	0.1432	0.193	0.2119	0.2956	0.1342
BET	0.1471	0.2673	0.1417	0.0063	0.2134

Tabla 13: Resultados para 5 pacientes Pf.

Resumen de Valores Obtenidos

	Umbralización	FCM	K-Means	FGM	BET
JC medio	0.9297	0.8086	0.8081	0.8116	0.7710
Var JC	2.0564E-4	0.0104	0.0087	0.0036	0.0052
DC medio	0.9635	0.8912	0.8914	0.8949	0.8692
Var DC	5.9787E-5	0.0040	0.0032	0.0014	0.0022
Pm medio	0.0583	0.1896	0.1896	0.0016	0.0739
Var Pm	4.1036E-4	0.0108	0.0093	3.2272E-06	0.0193
Pf medio	0.0120	0.0018	0.0023	0.1868	0.1552
Var Pf	4.3554E-5	8.5081E-06	1.8128E-05	0.0038	0.0096

Tabla 14: Resumen de los resultados obtenidos para los distintos métodos.

En forma de conclusión es posible apreciar que umbralización es uno de los mejores métodos para la segmentación de SPECT. Presenta el mejor *JC* de todos los métodos y el segundo mejor *Pm*. También tiene la ventaja de ser el algoritmo más rápido y sencillo, así como el ser el método de mayor aplicación en la comunidad (23)(36)(41)(6)(5).

Comparación de máscaras obtenidas al segmentar los SPECT basales e ictales

La idea de estas pruebas es determinar qué tan parecidas son las máscaras obtenidas para el SPECT basal e ictal de un mismo paciente usando umbralización. Los estudios de SPECT son realineados entre sí antes de la evaluación. Para esta tabla se utilizó como segmentación de referencia la máscara de la imagen basal.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
JC	0.9072	0.9386	0.9257	0.9457	0.9253
DC	0.9510	0.9680	0.9614	0.9720	0.9610
Pm	0.0786	0.0318	0.0344	0.0187	0.0591
Pf	0.0142	0.0296	0.0399	0.0356	0.0156

Tabla 15: Diferencias entre el enmascaramiento basal e ictal.

Se puede apreciar en la tabla anterior que las máscaras ictal-basal no son idénticas. Es por esto que una de las decisiones que el grupo tuvo que tomar fue si usar la máscara generada a partir del SPECT basal, la máscara generada a partir del SPECT ictal, la unión o la intersección de las mismas. Fue la opinión del especialista y del resto de los integrantes del grupo que la mejor opción era usar la unión de las máscaras. De esta forma se puede asegurar que la máscara obtenida elimina la menor cantidad de voxels cerebrales posible (lo cual es un error de la máscara).

4.3.5. Algoritmos de segmentación seleccionados

- **MRI**

Luego de evaluar los dos algoritmos seleccionados para la segmentación MRI se decidió utilizar BET. Es un algoritmo rápido, libre, obtiene buenos resultados y es fácil de integrar a la herramienta. Además ha sido evaluado y es ampliamente aceptado por la comunidad.

Aunque según algunos estudios el algoritmo BSE obtiene mejores resultados que BET (6)(48), no es apropiado para la herramienta ya que no está disponible como un módulo independiente. BSE es parte de un software llamado Brainsuite, el cual no acepta datos desde consola lo que hace que sea imposible integrarlo al software.

- ***SPECT***

Tras analizar los resultados de los distintos algoritmos de segmentación de SPECT, y basándose en la realimentación del especialista, se concluyó que el mejor algoritmo es umbralización, y por lo tanto fue el único algoritmo de segmentación de SPECT incluido en la versión automática de la herramienta. De todas formas, debido a que no hay grandes diferencias entre los resultados obtenidos con los otros algoritmos y que en algún caso particular es posible que un algoritmo funcione mejor que otro, se decidió incluir los demás algoritmos en la versión manual de la herramienta.

El único algoritmo que se descarta es K-Means. Esto se debe a que es el algoritmo que obtiene los peores resultados y tiene además alta sensibilidad a la elección inicial de los centroides.

4.4. Métodos de Detección

El paso más importante de todo el proceso es la determinación de la posición de los focos usando las imágenes basales e ictales previamente acondicionadas.

Para la herramienta se han considerado dos métodos de detección, el método diferencial y el método a-contrario. Ambos métodos se basan en el hecho de que durante una crisis epiléptica, los focos se encuentran en zonas donde se incrementa el CBF (34).

4.4.1. Método diferencial

Este es el método más conocido para la detección de focos. Se basa en la idea de que la mayor diferencia entre los SPECT basales e ictales se da en las zonas de activación; tanto positivas como negativas. Por lo tanto es posible detectar estas zonas restando los dos SPECT; una vez que ya hayan sido corregistrados y normalizados.

Realizando la sustracción de las dos imágenes se obtiene la imagen resta. En el caso ideal dicha imagen tendría que tener un valor pequeño en todo los voxels –producido por diferencias en el estado del paciente–, sin ser en las zonas de activación en las que la resta tendría un valor significativamente alto. Sin embargo, debido a errores en el corregistro, ruido en las imágenes, diferencias en la adquisición, etc., esto no se cumple. Lo que se obtiene es una imagen con variaciones -muchas veces con valores significativos- en la mayoría de los voxels cerebrales (figura 22). Inclusive sustrayendo imágenes de SPECT basales tomados en instantes diferentes y de un mismo paciente se pueden observar diferencias no despreciables. Es por esto que se tiene que decidir qué valores corresponden a una activación y que valores no.

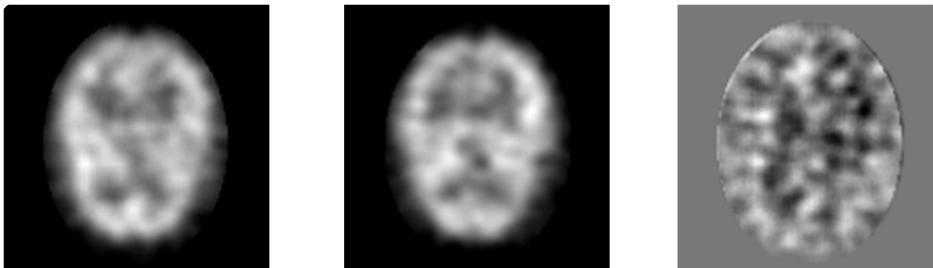


Figura 22: Cuadro de imágenes del proceso diferencial. De izquierda a derecha, SPECT basal, SPECT ictal e imagen resta.

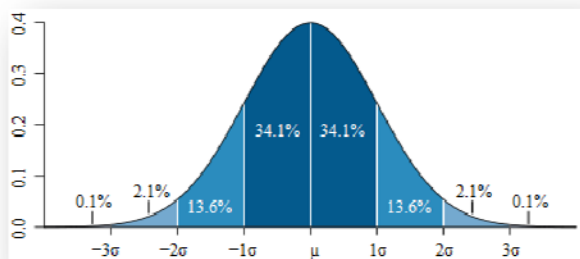


Figura 23: Porcentajes que contiene la selección de una distribución normal en sus diferentes zonas.

La decisión se hace utilizando la media y la desviación estándar de la imagen resta. Se considera que un voxel pertenece a una zona de hiperactivación si cumple $R(p) \geq \mu + \alpha\sigma$, o hipoactivación $R(p) \leq \mu - \alpha\sigma$, siendo $R(p)$ la intensidad del voxel p en la imagen resta (R), μ la media de la imagen resta, σ la desviación estándar de la imagen resta y α una constante que permite regular el rango de activación. El valor usual de α es 2 (34), pero en la herramienta este valor es un parámetro que

el usuario puede cambiar si lo considera necesario.

La idea principal detrás de este modelo de detección es la siguiente: asumiendo que los voxels cerebrales de la imagen resta tienen una cierta distribución, la probabilidad de que un voxel tenga una intensidad mayor a $\mu + \alpha\sigma$ (o menor a $\mu - \alpha\sigma$ en el caso de una desactivación) es muy baja. Si esto se cumple para un voxel entonces debe ser porque es parte de una zona de activación (34). En la figura 23 se puede observar el porcentaje de pixeles seleccionados de la imagen resta al variar α en el caso que la misma tuviera distribución normal. En el caso especial de los SPECT con los que cuenta el grupo, las zonas de activación -tomadas con $\alpha = 2$ - corresponden (en promedio) al 4,15% del volumen cerebral. A continuación se muestra el histograma de una imagen generada a partir de la resta de dos SPECT corregistrados y normalizados, solo teniendo en cuenta los voxels dentro de una máscara.

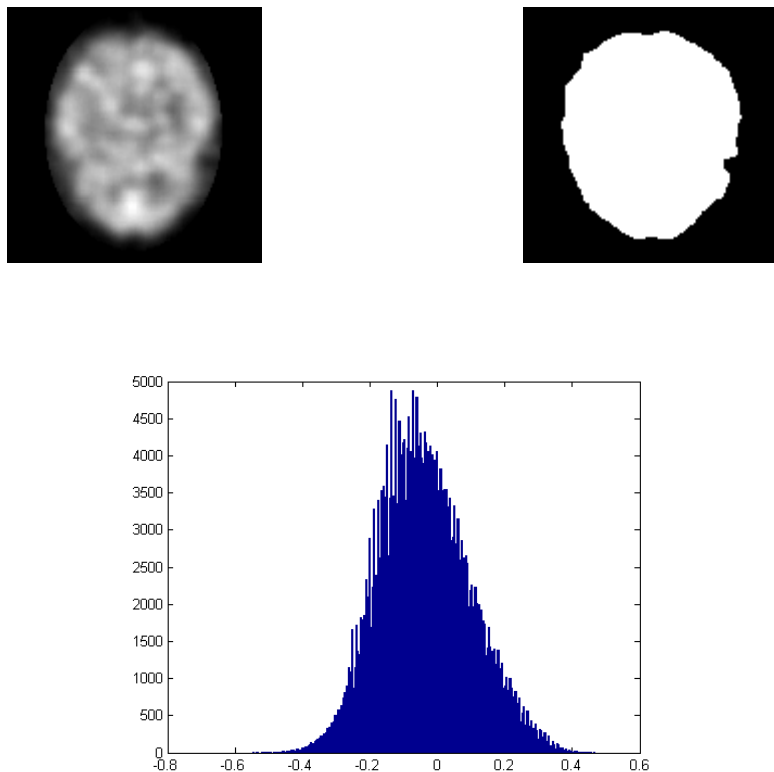


Figura 24: Distribución de probabilidad de la resta de SPECT ictal y basal dentro de la máscara cerebral.

Como se puede apreciar, la distribución se asemeja a una normal.

Errores al momento de corregistrar los SPECT entre sí pueden producir ruido en la imagen resta en los bordes del cerebro. Esto se debe a que si se restan voxels que no tienen la misma posición en el cerebro, en especial en los bordes, se dan falsas activaciones ya que se está restando un voxel con cierto valor de gris contra otro negro (extra-cerebral), dando resultados grandes en la resta. Esto altera la estadística de la imagen resta, haciendo que la detección sea menos precisa o imposible en algunos casos (33).

Este hecho en particular es el que se pretende solucionar (o aminorar) mediante la utilización de máscaras cerebrales que eliminen estos voxels de los cálculos.

Las ventajas de este método de detección son su simplicidad y rapidez. También hay que destacar que esta técnica fue ampliamente probada y validada por los especialistas en el área.

Las desventajas son que es muy sensible al ruido, errores de corregistro, etc. y que la detección depende la elección arbitraria del parámetro α . Si bien se puede justificar su elección diciendo que se están tomando únicamente el 4,15% de valores de la resta (en el caso de los análisis del grupo), y estos sin duda son los valores que más se apartan del comportamiento normal de un cerebro, no deja de ser una elección arbitraria.

4.4.2. A-contrario

Desarrollado a fines de los 90 por Moisan, Desolneux y Morel, este método de detección está basado en Gestalt computacional (94). Se utiliza el principio Gestáltico de agrupamiento (color, forma, etc.) para detectar la presencia de estructura en un modelo de fondo (*background model*). El principio de Helmholtz formaliza este concepto; dice que los humanos no detectan estructura alguna en una imagen aleatoria. Solo se percibe algo cuando hay una gran desviación de esta aleatoriedad (94).

4.4.2.1. Introducción

Para todo algoritmo de detección a-contrario es necesario contar con dos cosas: un modelo de fondo y una medida. El modelo de fondo es un modelo estadístico que describe una configuración típica donde no hay estructura. La medida se usa para determinar que tan significativa es una estructura en relación al modelo de fondo.

Sea $x \in \mathbb{R}$ la medida observada y X la variable aleatoria correspondiente a la distribución de x en el modelo elegido, se puede medir que tan significativa es una estructura mediante $P(X \geq x)$.

En la teoría a-contrario se define *NFA* (*number of false alarms*) para determinar que tan significativa es una estructura. *NFA* es definido como: $NFA(i, x_i) = |I|P(X \geq x)$ donde $\{x_i\}_{i \in I}$ es un conjunto de medidas, una por cada grupo potencialmente detectable.

Se dice que el grupo i -ésimo es ε -significativo si cumple $NFA(i, x_i) \leq \varepsilon$ (con $\varepsilon \in \mathbb{R}^+$). Esto asegura que si la imagen verifica las hipótesis, el número medio de objetos ε -significativos detectados por casualidad es menor a ε . En medicina, la metodología de detección a-contrario ya es usada en la detección de zonas opacas en mamografías y detección de esclerosis múltiple en imágenes MRI. (67)(69)

4.4.2.2. Modelo de fondo

Como se mencionó anteriormente, el modelo de fondo debe ser elegido de forma tal que la probabilidad de aparición del objeto buscado sea muy baja. Un modelo posible para la detección de manchas en fondos texturados se obtiene de sumar a un valor constante μ y ruido coloreado multiplicado por una constante σ (67). Matemáticamente se plantea entonces el modelo para una imagen aleatoria U como:

$$(H_0): U = \mu + \sigma N_k$$

Siendo μ y σ parámetros reales (conocidos o desconocidos) y N_k ruido coloreado, resultado de la convolución de ruido blanco Gaussiano (N) y un núcleo (k).

Es importante destacar que en la teoría a-contrario el modelo de fondo no tiene porque ser totalmente preciso. Solo es necesario que se cumpla la hipótesis inicial; no se tiene que poder detectar estructura en el modelo.

4.4.2.3. Medida

Sea u una imagen 3D. Se considera m una medida lineal local definida como

$$m(x, y, z) = \int_{R^3} u(x-p, y-q, z-r) s(p, q, r) dpdqdr$$

Donde s es el núcleo de medida elegido. Dado el objetivo de detección de manchas, definidas como desviaciones significativas del nivel de gris local, es razonable tomar s como la función indicatriz de un elipsoide (de radios proporcionales a la resolución de la imagen) de forma de obtener en la medida m el promediado de intensidad en un dominio de forma elipsoidal (69).

De todas formas puede utilizarse como núcleo de medida cualquier función que cumpla las siguientes condiciones de normalización, simetría y regularidad (67):

- s debe ser par
- La transformada de Fourier de s debe ser C^2
- s debe estar normalizado ($\iiint s(p, q, r) dpdqdr = 1$)

4.4.2.4. Formulación canónica

En cada voxel de la imagen (o punto de la grilla de detección), cada medición se modela como una variable aleatoria $M_i(x, y, z)$ (que dependerá tanto del modelo elegido como del núcleo de medida elegido s).

$$M(0, 0, 0) = (U * s)(0, 0, 0) = ((\mu + \sigma N_k) * s)(0, 0, 0) = \mu + \sigma \langle N_k, s \rangle$$

Donde se utiliza que s es par y esta normalizado a uno. Como el modelo es estacionario y el núcleo de medida es invariante a traslaciones, el umbral de detección será el mismo para todos los puntos, por lo que se puede usar la expresión hallada para $(0,0,0)$ en todos los puntos. Se tiene entonces que,

$$M = \mu + \sigma \langle N_k, s \rangle$$

La expresión anterior puede escribirse en forma más general definiendo una función auxiliar como $\varphi = s * k$ (siendo k el núcleo que convolucionado con N da N_k), que resulta ser una función L^2 . Por la definición de ruido coloreado se tiene que existe una variable aleatoria N que es ruido blanco y verifica que $\langle N_k, s \rangle$ y $\langle N_k, \varphi \rangle$ tienen exactamente la misma distribución de probabilidad para cualquier núcleo de medida s . Se cumple entonces que $N \sim N(0, \|\varphi\|^2)$.

Aplicando este resultado en la ecuación para M se llega a:

$$M = \mu + \sigma \langle N, \varphi \rangle, \quad \varphi = s * k$$

Y por lo tanto su distribución es $M \sim N(\mu, \sigma^2 \|\varphi\|^2)$.

4.4.2.5. Detección de focos

El siguiente método de detección fue planteado en un trabajo anterior propuesto por Cecilia Aguerrebere, Pablo Sprechmann, Pablo Musé y Rodolfo Ferrando (69).

En el algoritmo se utiliza la imagen basal para estimar el modelo de fondo, y luego se usa este modelo para detectar cambios significativos en la imagen ictal. Para ambas imágenes se asume un modelo:

$$(H_0) U = \mu + \sigma N$$

Donde σ y μ son parámetros reales (a estimar) y N es una imagen 3D de ruido blanco gaussiano (de media nula y varianza unidad). Esto corresponde a utilizar $k = \delta$ de Dirac.

Para el proceso de detección se utilizan dos medidas; la medida principal m_1 tomada en la imagen ictal y la medida m_2 tomada sobre la imagen basal. Se decidió usar el mismo núcleo s para las dos medidas.

Se supondrá que los núcleos de medida descritos verifican:

$$m_i(x, y, z) = (u * s_i)(x, y, z) \quad \forall (x, y, z) \in T$$

Por lo tanto las variables aleatorias correspondientes verifican: $M_i = \mu + \sigma \langle N_i, s \rangle$.

De esto se deduce que las variables aleatorias cumplen:

$$M_i \sim N(\mu, \sigma^2 \|s\|^2)$$

Por lo tanto la resta, $R = M_1 - M_2$, también tendrá distribución Gaussiana, por ser la resta de variables aleatorias Gaussianas independientes. Como por hipótesis las variables aleatorias son independientes se cumple que $R \sim N(0, 2\sigma^2 \|s\|^2)$.

El núcleo elegido (s) es un elipsoide que puede expresarse matemáticamente como:

$$s \begin{cases} \frac{3}{4\pi r_1 r_2 r_3} & \text{si } \frac{x^2}{r_1^2} + \frac{y^2}{r_2^2} + \frac{z^2}{r_3^2} \leq 1 \\ 0 & \text{en otros casos} \end{cases}$$

Por lo tanto se cumple que $\|s\|_2^2 = \int \left(\frac{3}{4\pi r_1 r_2 r_3} \right)^2 dx = \frac{3}{4\pi r_1 r_2 r_3}$. Como en la gran mayoría de los casos se trabaja con SPECT de igual tamaño en las tres dimensiones –cúbicos-, es posible tomar $r_1 = r_2 = r_3$, lo cual simplifica las ecuaciones.

Usando la definición de NFA y las ecuaciones para s y M_i es posible deducir que:

$$NFA = |T| \phi_c \left\{ \frac{(m_1 - m_2) \sqrt{2\pi r_1 r_2 r_3}}{\sigma \sqrt{3}} \right\}$$

Donde $|T|$ es la cantidad de voxels testeados, r_i son los radios del elipsoide (núcleo) y ϕ_c es la cola de la distribución normal.

Durante el proceso de detección se toman dos medidas en cada voxel de la grilla. La medida principal (m_1) se toma en el SPECT ictal y la medida comparativa del modelo basal en el SPECT basal (se asume que las imágenes ya están corregistradas). Las activaciones positivas se detectan como valores significativamente altos de m_1-m_2 , lo que corresponde a una variación alta del contraste medio entre los SPECT ictal y basal. Esto se logra usando la fórmula de *NFA*.

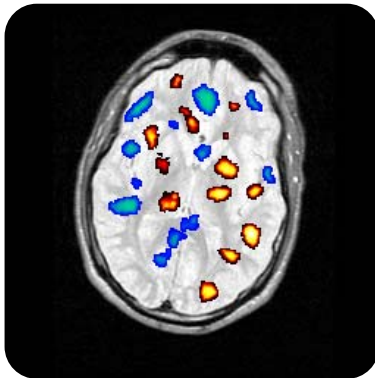
En el caso de querer detectar activaciones negativas el proceso es análogo, solo que se aplica la fórmula de *NFA* para m_2-m_1 . El parámetro σ se estima globalmente en el SPECT basal. No puede ser estimado localmente usando solamente una imagen porque el número de muestras no es lo suficientemente grande. Todos los voxels con *NFA* menor a 1 son considerados candidatos para ser focos.

Cabe mencionar los siguientes puntos:

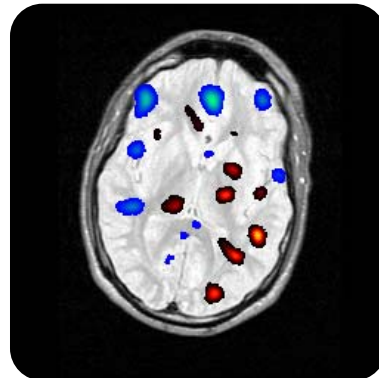
1. La detección a-contrario no asegura que solo se detecten los focos epilépticos, sino las activaciones que contradicen el modelo de fondo. Existen otras estructuras que pueden ser detectadas y no ser focos, como por ejemplo zonas del cerebro conectadas al foco en las que hay un cambio del CBF.
2. Como se mencionó antes, el modelo de fondo no tiene porque ser realista, pero si es deseable que se ajuste lo más posible a la imagen. Es por eso que un paso importante antes de aplicar a-contrario a los SPECT es el de la normalización. Para lograrlo hay varias alternativas. Se puede aplicar una transformación no lineal a la imagen que lleva la distribución de intensidades de la imagen original a una distribución $N(0,1)$. Este cambio en el contraste de la imagen hace que las hipótesis del modelo tengan mayor validez.
3. También se pueden utilizar métodos menos sofisticados, como el de llevar los SPECT a media nula y varianza unitaria.
4. En cuanto a la elección del tamaño de la grilla, una buena alternativa es usar una grilla con tamaño de paso proporcional a r . Algunos autores proponen *paso grilla*= $0.3*r$. Aunque es una elección arbitraria, se ha visto que en la práctica funciona bien (67). A modo de ejemplo, si se utiliza una esfera de radio 3 voxels, se puede utilizar un paso de grilla de 1 –que implica utilizar todos los voxels de la imagen-.

4.4.3. Ejemplos

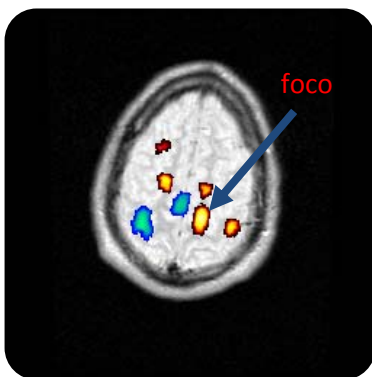
A continuación se presentan 2 ejemplos en el cual se visualizan las zonas de activación detectadas con el método diferencial y con el método a-contrario. Para los dos casos se utilizó el mismo tipo de corrección y normalización de intensidades.



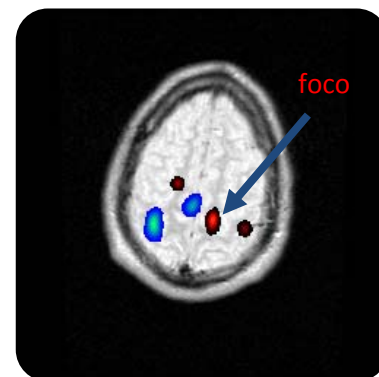
Método Diferencial



Método A-contrario



Método Diferencial



Método A-contrario

Figura 25: Actividades detectadas con los métodos AD y AC. Se observan distintos cortes de ambos métodos Diferencial (izquierda) y A-Contrario (derecha).

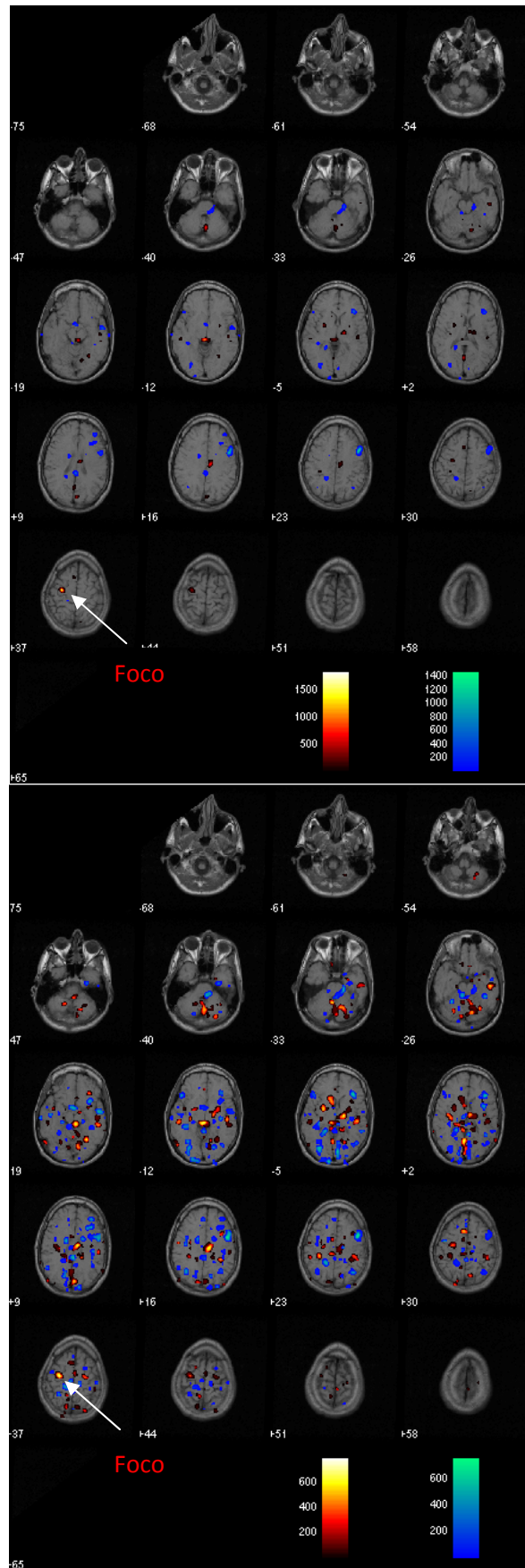


Figura 26: Diferencias entre métodos AC (arriba) y AD (abajo).

Se puede apreciar como el método a-contrario clasifica menos voxels como activaciones (posibles focos). Esto es una ventaja ya que le presenta al especialista solo la información más relevante para el diagnóstico (por comentarios específicos sobre la performance de los métodos ver la sección Evaluación).

4.4.4. Enmascarado

En el método de detección original se utiliza una máscara cerebral al momento de estimar σ y de normalizar las imágenes. Sin embargo, la máscara usada en la versión original del algoritmo no es una segmentación fina del cerebro ya que incluye cuantiosos voxels extra-cerebrales (ver las siguientes figuras). Dicha segmentación se efectúa de la siguiente forma: se toma un umbral igual a la media de los voxels distintos de 0 y se lo divide por un factor de 6, en cada SPECT, y luego se intersectan las dos máscaras obtenidas.

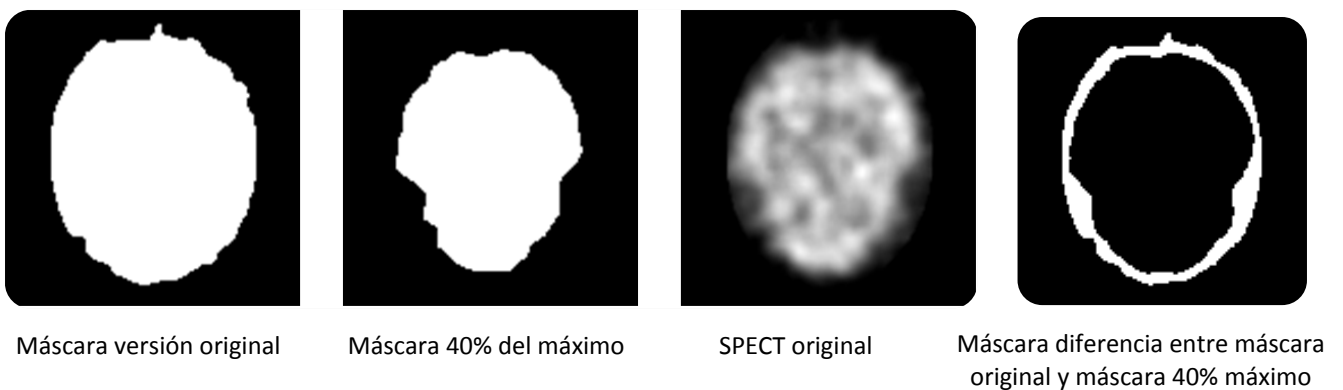


Figura 27: Diferencia entre enmascaramiento usado por AC y umbralización.

Es por esto que la propuesta del grupo fue la de mejorar la máscara aplicada, utilizando máscaras generadas por los algoritmos de segmentación propuestos en la sección *Segmentación*. En especial segmentación de SPECT umbralizando con el 40% del valor máximo de cada imagen. Lo que se pensó fue que al usar solo los voxels correspondientes al cerebro se tendría que poder estimar mejor los parámetros involucrados y por lo tanto mejorar el proceso de detección. Sin embargo, una vez implementado el nuevo algoritmo se encontró que el nuevo método obtenía peores resultados. Se puede apreciar en las imágenes siguientes como el algoritmo presenta una menor selectividad.



Figura 28: Resultados del método AC con: Máscara original (izquierda), Máscara umbralización de 40% del máximo.

Se analizó el problema para determinar las posibles causas de dicha menor selectividad.

En un primer lugar se pensó que la razón para esta disminución se debía a que al utilizar una segmentación fina del cerebro se dejaba de cumplir la hipótesis que afirma que los SPECT y las medidas (m_1 y m_2) pueden ser modelados como ruido Gaussiano blanco. Si se utiliza la máscara original se incluye en los cálculos el degradé en el borde del cerebro y muchos voxels negros. Aplicando la máscara propuesta solo se tienen en cuenta los voxels cerebrales. Sin embargo, analizando los histogramas de m_1-m_2 dentro de la máscara original y dentro de la máscara propuesta se pudo comprobar que ambos eran muy similares y aproximadamente Gaussianas (ver figura 29).

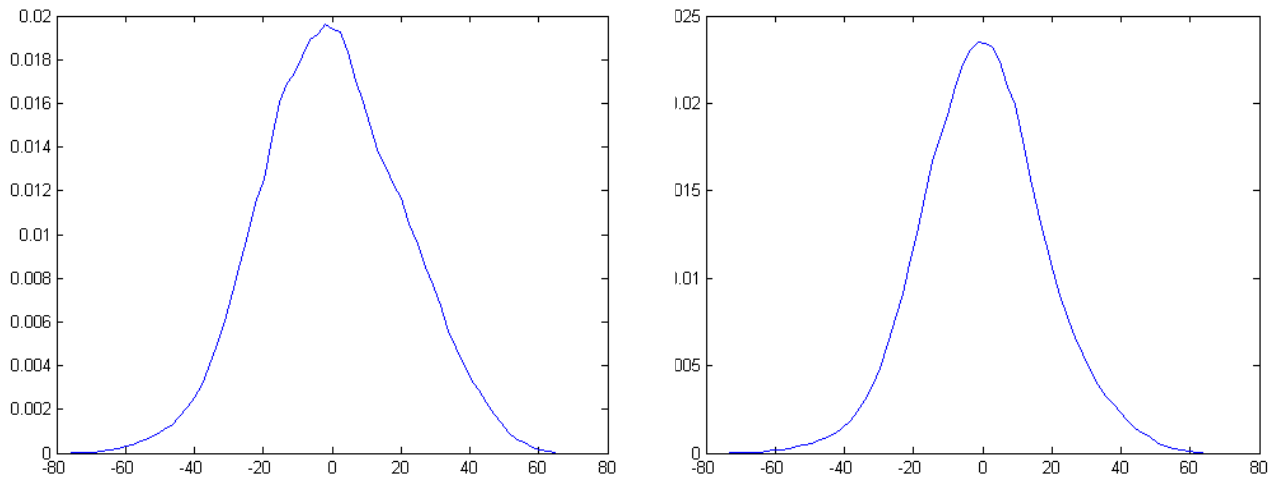


Figura 29: Máscara Original (histograma de m_1-m_2 con 64 bins) (izquierda), Máscara 40% del máximo (histograma de m_1-m_2 con 64 bins) (derecha).

Por otro lado también se analizaron los efectos de la máscara sobre la estimación de sigma. Estudiando como varia sigma con la máscara para 5 pacientes se concluyó que en la máscara original el sigma es mucho mayor (alrededor de 1.75 veces mayor) que en la nueva máscara. Esto es de esperarse ya que en la nueva máscara todos los voxels son parecidos (la gran mayoría voxels cerebrales) mientras que en la máscara original se toman voxels correspondientes al cerebro y voxels extra-cerebrales. Esta diferencia en sigma hace que al momento de evaluar si un voxel es activación se esté comparando con una Gaussiana de menor sigma, lo que tiene como resultado que más voxels sean considerados extraños. Esto también puede ser deducido observando la fórmula para NFA.

$$NFA = |T| \phi_c \left\{ \frac{(m_1 - m_2) \sqrt{2\pi r_1 r_2 r_3}}{\sigma \sqrt{3}} \right\}$$

Como sigma se encuentra en el denominador de la evaluación de ϕ_c , a menor sigma menor NFA. Por lo tanto más voxels van a estar por debajo del umbral seleccionado.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Máscara original	62,18	207,86	2,75E+03	94,63	3,16E+03
Máscara 40% max	35,15	110,74	1,56E+03	54,84	1,72E+03

Tabla 16: Sigma estimado para cada tipo de máscara.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Media ictal	1,07E+02	3,41E+02	4,57E+03	1,87E+02	5,43E+03
Media basal	5,55E+01	1,88E+02	1,71E+02	3,72E+03	2,80E+03

Tabla 17: Media los SPECT dentro de máscara original.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Media ictal	1,51E+02	5,26E+02	7,18E+03	2,49E+02	8,17E+03
Media basal	7,50E+01	2,98E+02	2,87E+02	5,05E+03	4,27E+03

Tabla 18: Media los SPECT dentro de máscara 40% max.

Debido a que se comprobó que un cambio en el tipo de máscara no mejora la detección, se optó por incluir la versión original del algoritmo en la herramienta.

5. Herramienta de detección de focos epileptógenos

Al momento de decidir en qué lenguaje hacer la herramienta se consideraron varias alternativas. Finalmente se optó por utilizar Matlab tanto para la GUI como para las funciones auxiliares, debido a la simplicidad y compatibilidad con SPM.

A continuación se describen algunas características de la herramienta.

5.1. Flujos Automáticos

Se le denomina flujo a una manera de realizar un análisis. Esto incluye no solo qué algoritmo se utiliza en cada bloque funcional sino también en qué orden se ejecutan los mismos. En la versión manual el usuario puede generar su propio flujo mientras que en la versión automática de la herramienta el usuario solo puede elegir entre flujos preseleccionados por el grupo. A estos se les denomina flujos automáticos.

Los mismos son fruto de la investigación hecha previamente y se basan en dos métodos de detección, diferencial y a-contrario. Sobre estas bases se propusieron variantes en las etapas previas del proceso.

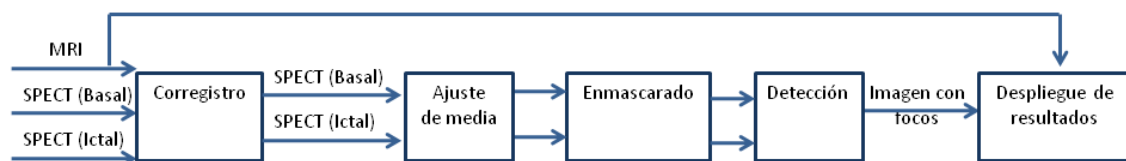


Figura 30: Diagrama de bloques de la herramienta.

Se diferencian en la herramienta automática dos flujos, el del especialista (Método Especialista), basado en el método preexistente, y el flujo nuevo (Método Nuevo), incorporando mejoras sobre el AD y el método a-contrario desarrollado por Aguerrebere et. al (69). La idea es poder contrastar los resultados obtenidos previamente por el especialista y los obtenidos en las distintas variantes de la herramienta desarrollada.

5.1.1. Método Especialista

Este flujo está basado en el método aplicado por el especialista (Corregistro: MRI-Ic-B, detección con AD), pero agregando la generación de una máscara cerebral para la exclusión de regiones extra-cerebrales, y la selección de normalización local.

El flujo sigue los siguientes pasos:

- Corregistro de las tres imágenes entre sí (MRI-SPECT basal-SPECT ictal).
- Segmentación cerebral por medio del método BET (si bien BET fue elaborado para MRI, al estar todas las imágenes registradas entre sí, se pueden segmentar los SPECT llevando la máscara generada al espacio común)

- Normalización de intensidades.
- Detección a través del método Diferencial (AD)
- Presentación de los resultados sobre el MRI del paciente, registrando los resultados contra el mismo.

En el Método del Especialista los siguientes aspectos son definidos por el usuario:

Espacio de trabajo: Esta opción determina a qué espacio común se llevan las tres imágenes para efectuar la detección.

- **Espacio SPECT:**
En esta opción tanto la máscara del MRI -generada con el algoritmo BET- y el SPECT ictal, por medio de correregistro, son llevados al espacio del SPECT basal. Donde es aplicada la normalización local de los SPECT, seguida del AD para la detección. Los resultados son presentados sobre el MRI, registrando los resultados contra el mismo. En general, el espacio SPECT presenta la ventaja de tener mayor resolución que el espacio MRI.
- **Espacio MRI:**
En este caso se hace lo opuesto, se llevan ambos SPECT al espacio del MRI. En dicho espacio es aplicada la máscara BET -generada para el MRI- y se normalizan de forma local los SPECT para luego aplicar la detección diferencial. Los resultados son presentados sobre el MRI.

Método de correregistro: En este caso se determina si el usuario desea utilizar para el correregistro el algoritmo AIR o la herramienta SPM con su registro basado en la información mutua normalizada.

- **Corregistro AIR:**
Se utiliza el algoritmo AIR para los registros a efectuar dentro del flujo. El mismo es configurado como se sugiere en la sección 4.2.2.4.
- **Corregistro SPM (NMI):**
Se utiliza el algoritmo Normalized Mutual Information incluido en la herramienta SPM5 para los registros a efectuar dentro del flujo. El mismo es configurado como se sugiere en el propio software para cada juego de imágenes.

Método de normalización: En este caso se determina que algoritmo desea utilizar el usuario para la normalización de las intensidades de los SPECT.

- **Normalización Local:**
Se utiliza el algoritmo detallado en la sección 4.1.2
- **Normalización Global (SPM):**
Se utiliza el algoritmo detallado en la sección 4.1.1

Se presenta a continuación un diagrama del flujo de decisiones para Método Especialista.

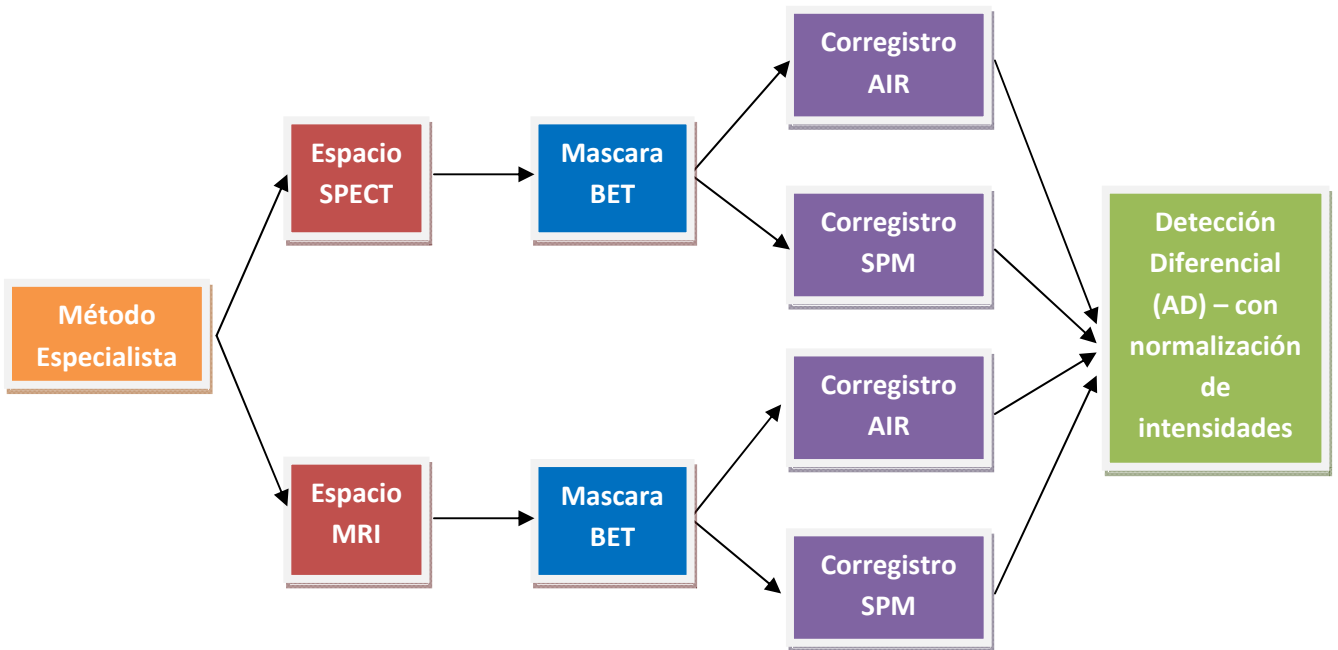


Figura 31: diagrama de flujo de decisiones para el Método Especialista.

5.1.2. Método Nuevo

Dicho método se basa en las mejoras propuestas, tanto en la parte de detección con el método a-contrario, como en la parte de enmascaramiento y la selección de normalización local. El método de detección es efectuado en el espacio SPECT, donde se cuenta con mayor resolución espacial.

El flujo sigue los siguientes pasos:

- Corregistro de las imágenes basal e ictal entre sí.
- Segmentación cerebral por medio del método de umbralización seguido de relleno automático (en el caso de análisis diferencial ya que en a-contrario no se utiliza dicha segmentación).
- Normalización de intensidades.
- Detección a través del método Diferencial (AD) o a través del método a-contrario (69), a elección del usuario.
- Presentación de los resultados sobre el MRI del paciente, registrando los resultados contra el mismo.

En el Método Nuevo los siguientes aspectos son definidos por el usuario:

Método de detección: Determina si el usuario desea utilizar para la detección el método a-contrario o el método diferencial.

- **Análisis Diferencial:**

Se utiliza el algoritmo presentado en la sección 4.4.1 para la detección de los focos. El algoritmo es configurado por defecto para encontrar activaciones y desactivaciones que se encuentren a más de dos desviaciones estándar de la media de la imagen resta.

- **Método A-Contrario:**

Se utiliza el algoritmo a-contrario (69) para la detección. El mismo, descrito en la sección 4.4.2, detecta actividad si la misma tiene asociada un número de falsas activaciones (NFA) menor a la unidad.

Método de correregistro: En este caso se determina si el usuario desea utilizar para el correregistro el algoritmo AIR o la herramienta SPM con su registro basado en la información mutua normalizada.

- **Corregistro AIR:**

Se utiliza el algoritmo AIR para los registros a efectuar dentro del flujo. El mismo es configurado como se sugiere en la sección 4.2.2.4.

- **Corregistro SPM (NMI):**

Se utiliza el algoritmo *Normalized Mutual Information* incluido en la herramienta SPM5 para los registros a efectuar dentro del flujo. El mismo es configurado como se sugiere en el propio software para cada juego de imágenes.

Método de normalización: En este caso se determina que algoritmo desea utilizar el usuario para la normalización de las intensidades de los SPECT.

- **Normalización Local:**

Se utiliza el algoritmo detallado en la sección 4.1.2

- **Normalización Global (SPM):**

Se utiliza el algoritmo detallado en la sección 4.1.1

Se presenta a continuación un diagrama del flujo de decisiones para el Método Nuevo.

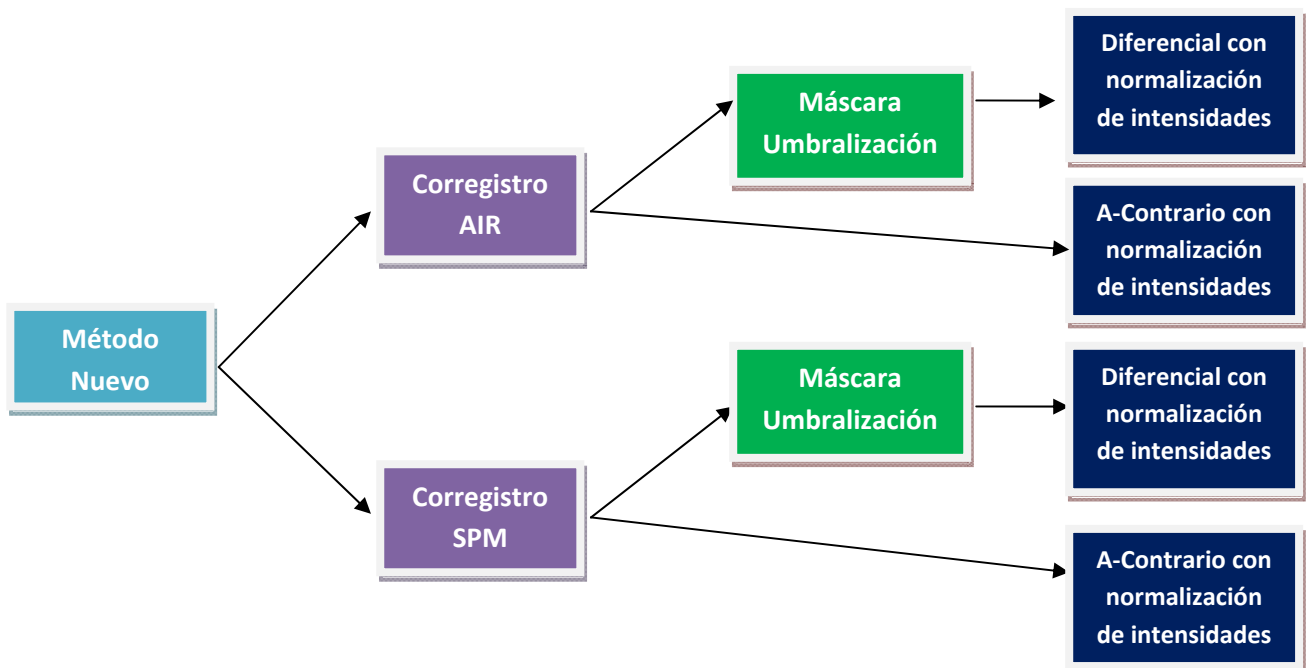


Figura 32: Diagrama de flujo de decisiones para el Método Nuevo.

En la sección 6 se encuentra la validación de los flujos presentados en esta sección.

5.2. Diseño de la GUI

Al momento de diseñar la GUI de la herramienta se tuvieron en cuenta varios factores. La GUI tenía que ser clara, ágil, fácil de integrar con el resto del código y fácil de usar por el especialista.

Debido a que Matlab cuenta con una herramienta especialmente diseñada para implementar interfaces gráficas y a que las interfaces resultantes son muy fáciles de integrar con el resto del código, se optó por crear la GUI con el mismo.

Durante el proceso de diagramar la GUI se decidió que la mejor alternativa es tener dos modos distintos, un modo manual similar a SPM y un modo automático.

5.2.1. GUI en modalidad automática

Esta sección de la GUI fue diseñada específicamente para ahorrarle tiempo al usuario. La GUI le permite al usuario seleccionar qué método usar en cada paso, para luego hacer el proceso punta a punta. Al finalizar el proceso la herramienta despliega los resultados y guarda las imágenes en el disco.

Algunas de las opciones que presenta la GUI automática son:

- Algoritmo de correregistro (NMI o AIR)
- Algoritmo de normalización de intensidades
- En caso de elegir un flujo en el que se utilice máscara umbralización, se le da al usuario la opción entre usar intersección o unión de las máscaras generadas a partir de los SPECT basal e ictal.

Se puede observar en la figura 33 una de las versiones de la GUI automática.

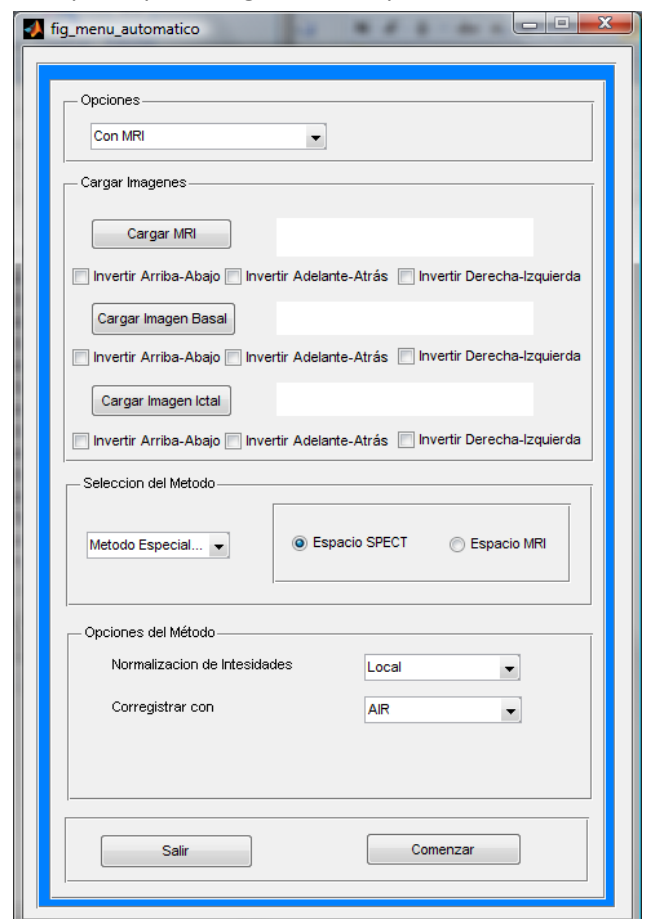


Figura 33: GUI automática en su versión 7.0.

5.2.2. GUI en modalidad manual

Esta sección de la GUI fue diseñada específicamente para ser similar a SPM, pero agregando algunas herramientas que el especialista pidió. Es por esto que la versión manual gira alrededor de un menú principal (análogo a SPM) en el que se seleccionan las diferentes etapas (segmentación, corregregistro, etc.).

Cada sección de la GUI manual funciona independiente de las demás, lo que permite gran flexibilidad al momento de hacer un análisis.

En cada paso del proceso el usuario puede elegir cambiar todos los posibles parámetros para lograr un resultado óptimo (lo que hace que la GUI manual sea más lenta y complicada de usar que la GUI automática).

Una vez que se completa el análisis la GUI manual cuenta con una interfaz para visualizar los resultados.

En la siguiente figura se puede ver un esquema básico de toda la GUI:

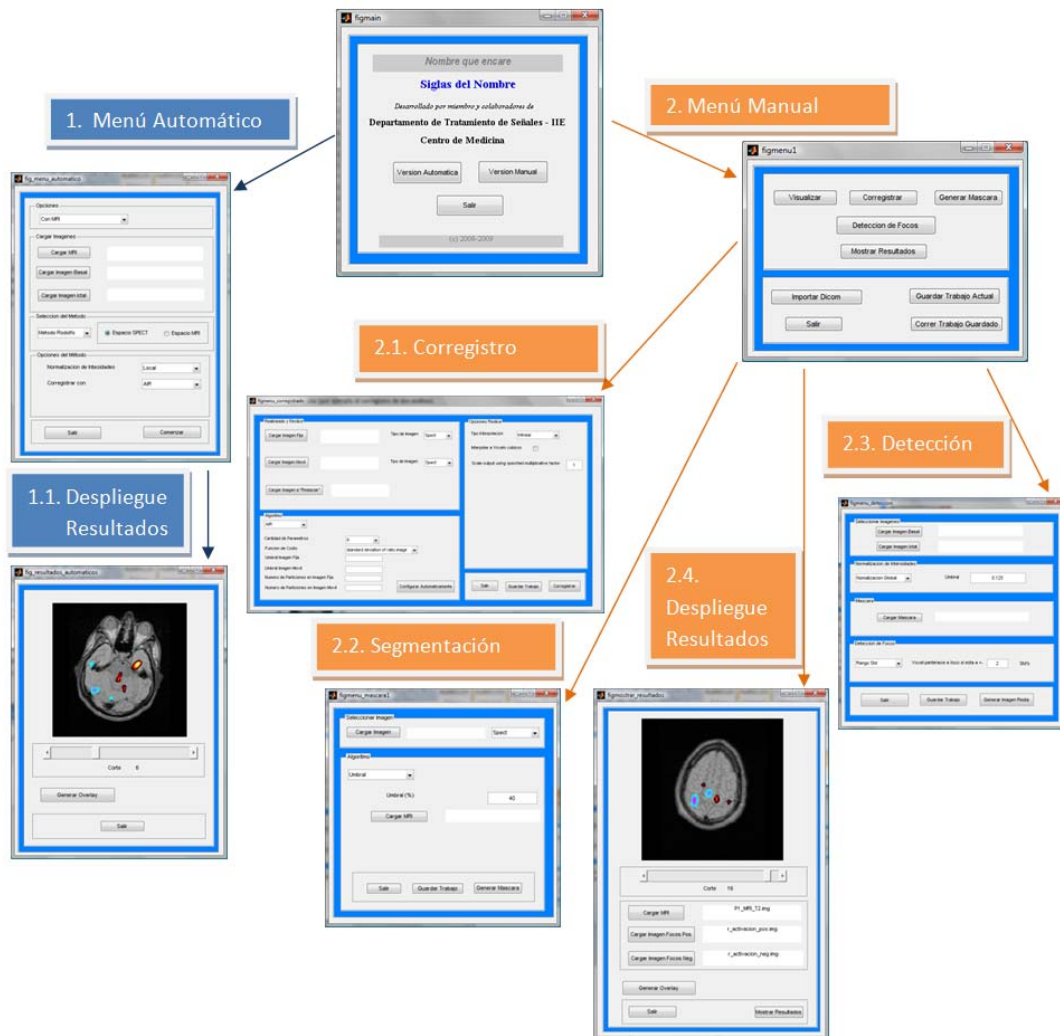


Figura 34: Esquema básico de la GUI. Para una descripción en detalle de la GUI consultar el manual de la herramienta.

6. Evaluación

El análisis de performance de la herramienta es una etapa fundamental del proyecto. Se optó por evaluar la herramienta de dos maneras distintas. En primer lugar una evaluación subjetiva de los distintos flujos incluidos en la versión automática de la herramienta. Dicha evaluación fue realizada con la ayuda del especialista. Luego se realizó una evaluación objetiva gracias a la utilización de un fantoma virtual.

En esta sección se describe la metodología utilizada y los resultados obtenidos en la evaluación del sistema.

6.1. Evaluación Subjetiva

Coordinada y efectuada con el especialista, la evaluación subjetiva se centró en comparar los resultados de los diferentes flujos automáticos -y sus variantes- para 12 pacientes sobre los cuales se tiene consenso sobre el tipo de epilepsia que padecen y la ubicación de los focos. Cabe aclarar que no se probaron todos los flujos automáticos, sino aquellos de especial interés para el especialista.

Para poder comparar y validar las alternativas presentadas por la herramienta automática se acordó con el especialista las variantes a contrastar y los factores a evaluar. Se escogió un enfoque comparativo ya que le ayuda al especialista en la tarea.

A continuación se presentan las distintas categorías de evaluación subjetiva para la herramienta automática.

Testeo de variantes en algoritmos de correregistro

- 1.1 – Método Nuevo -> Análisis Diferencial -> Máscara Umbralización -> Correregistro AIR
- 1.2 – Método Nuevo -> Análisis Diferencial -> Máscara Umbralización -> Correregistro SPM (NMI)

- 1.3 – Método Nuevo -> A-Contrario -> Correregistro AIR
- 1.4 – Método Nuevo -> A-Contrario -> Correregistro SPM (NMI)

Testeo de influencia de enmascaramiento

- 2.1 – Método Especialista -> Espacio SPECT -> Máscara BET -> Correregistro SPM (NMI)
- 2.2 – Método Nuevo -> Análisis Diferencial -> Sin Máscara -> Correregistro SPM (NMI)
- 2.3 – Método Nuevo -> Análisis Diferencial -> Máscara Umbralización -> Correregistro SPM

Evaluación estadística entre métodos AC - AD

- 3.1 – Método Nuevo -> A-Contrario -> Correregistro SPM (NMI)
- 3.2 – Método Nuevo -> Análisis Diferencial -> Máscara Umbralización -> Correregistro SPM (NMI)

Se eligieron estas comparaciones ya que los tres puntos abarcados contienen las variaciones posibles entre los distintos flujos. A su vez -a no ser en las pruebas de registro- no se incluye al

algoritmo AIR ya que el especialista consideró más apropiado utilizar NMI (SPM) en pruebas previas a la validación.

Los tres puntos presentados anteriormente fueron evaluados por el especialista en modo comparativo con una escala del 1 al 4 en los siguientes aspectos del resultado:

- Certeza de localización: certeza que le brinda al especialista sobre dónde se encuentra el foco.
- Intensidad del foco: nivel de destaque del foco frente al resto de la actividad detectada.
- Patrones de difusión: información adicional y de relevancia que aportan los resultados en lo que tiene que ver con la crisis y los mencionados patrones de difusión del CBF.
- Inmunidad ante falsas activaciones: rechazo del flujo a actividad no relevante a la crisis. Inmunidad frente al ruido.

Para ayudar a comprender la escala comparativa utilizada para la evaluación se presentan los siguientes ejemplos:

- ✓ Si a un flujo A se le asigna alguno de sus factores en 1 y al flujo B también, significa que no se encuentra diferencia entre los mismos en lo que respecta a dicho factor.
- ✓ Si a un flujo A se le asigna alguno de sus factores en 1 y al flujo B en 2, significa que existe una leve diferencia a favor de B en lo que respecta a dicho factor.
- ✓ Si a un flujo A se le asigna alguno de sus factores en 1 y al flujo B en 3, significa que existe una diferencia moderada a favor de B en lo que respecta a dicho factor.
- ✓ Si a un flujo A se le asigna alguno de sus factores en 1 y al flujo B en 4, significa que existe una diferencia grande a favor de B en lo que respecta a dicho factor.

Se presenta a continuación un resumen de la evaluación, así como conclusiones sobre la misma. Para ver los resultados para cada paciente por favor referirse al DVD entregado.

6.1.1. Resultados

Las siguientes tablas presentan los valores promedios de cada indicador. Cabe aclarar que el promedio es significativo, es decir, los resultados no cambian mucho de un paciente a otro.

1.1 - Diferencial con AIR, máscara relleno		1.2 - Diferencial con SPM, máscara relleno	
Punto	Valoración	Punto	Valoración
Certeza de localización	1	Certeza de localización	1,25
Intensidad del foco	1,25	Intensidad del foco	1,83
Patrones de Difusión	1	Patrones de Difusión	1,5
Inmunidad ante falsas activaciones	1,33	Inmunidad ante falsas activaciones	1,58
1.3 – A-Contrario con AIR		1.4 – A-Contrario con SPM	
Punto	Valoración	Punto	Valoración
Certeza de localización	1	Certeza de localización	1,33
Intensidad del foco	1	Intensidad del foco	1,58
Patrones de Difusión	1	Patrones de Difusión	1,58
Inmunidad ante falsas activaciones	1,08	Inmunidad ante falsas activaciones	1,33
2.1 - Diferencial con SPM, máscara BET		2.3 - Diferencial con SPM, máscara relleno	
Punto	Valoración	Punto	Valoración
Certeza de localización	1	Certeza de localización	1
Intensidad del foco	1	Intensidad del foco	1,08
Patrones de Difusión	1,08	Patrones de Difusión	1
Inmunidad ante falsas activaciones	1,17	Inmunidad ante falsas activaciones	1,58
3.1 – A-Contrario con SPM		3.2 - Diferencial con SPM, máscara relleno	
Punto	Valoración	Punto	Valoración
Certeza de localización	1,17	Certeza de localización	1
Intensidad del foco	1,08	Intensidad del foco	1,92
Patrones de Difusión	1,42	Patrones de Difusión	1
Inmunidad ante falsas activaciones	3,67	Inmunidad ante falsas activaciones	1

Tabla 19: Promedio de resultados de la evaluación subjetiva.

Nota: se omitió el caso 2.2 Diferencial sin máscara, ya que presentó resultados no aceptables. El mismo detectaba activaciones y desactivaciones en un gran porcentaje del volumen cerebral, esto remarcó nuevamente la importancia del enmascaramiento en el análisis diferencial.

Como conclusiones de la evaluación subjetiva se puede decir que:

Tanto para A-Contrario como para el Análisis Diferencial, el corrección basado en NMI de SPM presentó mejores resultados que AIR. El especialista determinó que existen diferencias -de leves a moderadas- a favor de los flujos con registro NMI.

El enmascaramiento basado en umbralización seguido de relleno automático, desarrollado por el grupo, mostró una mayor inmunidad ante falsas activaciones, comparándolo con el enmascaramiento BET del MRI, aplicado (por medio de corrección) al SPECT. Si bien se observaron diferencias en el resto de los indicadores, estas fueron muy pequeñas y no son relevantes debido a la baja cantidad de pacientes con los que contó el grupo para esta validación. La diferencia se dio en un solo paciente para cada indicador -de un total de 12 pacientes- por lo que no es representativo de la muestra.

El flujo de AC presentó mejores índices en todo menos en intensidad de foco. Lo que más se destacó fue su inmunidad ante falsas activaciones -con una diferencia muy notoria según el especialista. Esto también se hizo evidente en la evaluación objetiva que sigue a continuación.

6.2. Evaluación Objetiva

Durante el análisis de performance de la herramienta se quiso contar con una evaluación objetiva de la misma para tener información detallada sobre su funcionamiento. Para esto se necesitó trabajar con un fantoma cerebral.

Un fantoma es una simulación del cuerpo humano, de un órgano o región en particular. Esta simulación puede ser virtual (fantoma simulado a través de un modelo computacional) o real (reconstrucción física del elemento a estudiar).

En un fantoma virtual la simulación del cuerpo consiste en una imagen 3D a la cual se le puede definir la actividad de cada órgano o región simulada.

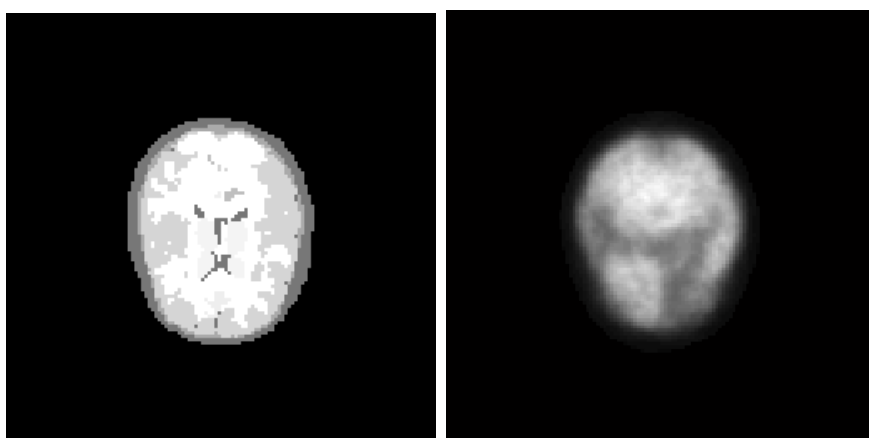


Figura 35: Corte de un fantoma virtual cerebral (izquierda) y de un SPECT simulado a partir de ese fantoma (derecha).

Un fantoma real (para medicina nuclear) consiste en un recipiente que puede ser llenado con agua y sustancias radioactivas, simulando de esta forma un paciente que ha recibido una dosis

de trazador radioactivo. La idea detrás de los fantomas es modelar la región estudiada de forma de obtener información sobre la actividad de la misma.

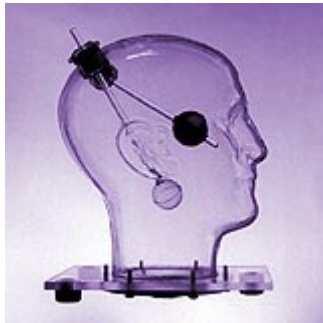


Figura 36: Fantoma cerebral.



Figura 37: Fantoma cardiaco.

Los fantomas son utilizados principalmente para la evaluación de equipamiento médico, como por ejemplo scanners. También son ampliamente empleados por la comunidad para la validación de algoritmos (corregistro, normalización, etc.).

Luego de estudiar publicaciones y consultar con especialistas en la materia se optó por utilizar fantomas virtuales para dicha evaluación. Los fantomas virtuales presentan ventajas frente a los fantomas convencionales. En particular, este tipo de fantoma permite saber con mayor exactitud la posición de las zonas de actividad -los posibles focos-. Esto se debe a que los fantomas virtuales no presentan el problema de tener que medir manualmente la posición de las actividades. A su vez hace más sencilla la generación de casos distintos (pacientes virtuales) ya que para variar la actividad de un área solo hay que cambiar el archivo de configuración del fantoma.

El proceso de simular una imagen SPECT con un fantoma virtual tiene varios pasos. Es por esto que para realizar todo el proceso se debe contar con varias herramientas de software. Primero es necesario generar un sinograma (consultar sección 6.2.2) a partir del fantoma, y luego reconstruir el mismo. Como último paso se debe efectuar la corrección de atenuación del análisis

A continuación se da una pequeña descripción de los programas utilizados.

6.2.1. NCAT

Luego de consultar con una especialista del área, se decidió utilizar el fantoma NCAT Brain creado por Segars (85). Este fantoma permite configurar la cantidad de cuentas -cantidad de fotones emitida por un volumen- en cada sección del cerebro de manera sencilla, lo que facilita la creación de las imágenes. El mismo también permite seleccionar el tamaño de la imagen y el tamaño de los voxels.

El software consiste en un único ejecutable al que se le especifica el nombre del archivo de configuración -archivo que contiene tamaño de imagen, píxel y cantidad de cuentas por área del cerebro- y el nombre de la imagen resultante.

6.2.2. OSEM

Para simular el sinograma y reconstruir el mismo se optó por utilizar el programa OSEM (recomendado por la especialista).

A medida que el detector gira alrededor del paciente (a una distancia fija determinada) se van tomando imágenes planas. Usualmente se toman 120 imágenes planas –también llamadas proyecciones-. Esto equivale a tomar una imagen cada 3° . Un sinograma es una imagen 3D que contiene el conjunto de imágenes planas tomadas a una distancia r del cuerpo cada un determinado ángulo θ .

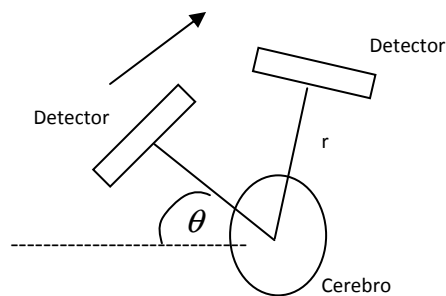


Figura 38: Diagrama de detección SPECT.

En el caso de imágenes SPECT, la intensidad de las proyecciones es mayor en regiones con mayor concentración de radio-isótopos.

Una vez que se obtiene el sinograma, es necesario efectuar la reconstrucción. La misma consiste en utilizar las proyecciones para generar una imagen 3D (el SPECT). Para este proceso es posible utilizar distintos algoritmos, entre ellos el utilizado por el programa OSEM (93).

OSEM tiene dos funciones básicas: P y R.

- **P:** utiliza el fantoma (NCAT Brain) como parámetro de entrada para simular el sinograma.
- **R:** reconstruye el sinograma (imagen salida de función P) y de esa forma genera el SPECT simulado. La imagen resultante se entrega en formato Interfile.

6.2.3. Mirage

El último paso del proceso consiste en corregir la atenuación de la imagen resultante.

La causa de la atenuación es que menos fotones son detectados desde estructuras profundas del cerebro que desde tejidos cercanos a la superficie. A diferencia de otras partes del cuerpo en las que distintas regiones presentan atenuación diferente –como el torso-, en el cerebro la atenuación puede ser considerada constante para todos los tejidos cerebrales. Es por eso que la misma se logra corregir fácilmente.

El algoritmo más usado realizar esta corrección uniforme es algoritmo de Chang (89). Este algoritmo está incluido en el software Mirage, y es el que se utilizó para las pruebas. El método consiste en multiplicar cada voxel de la imagen por un factor de atenuación.

Cabe destacar que los coeficientes de atenuación para un SPECT cerebral pueden tener valores grandes, teniendo un valor medio de 2.5 si se usa Technetium-99m (88).

Mirage es un software de medicina nuclear desarrollado por DIGIRAD, y aunque es capaz de realizar diferentes tareas, durante el proyecto solo se lo utilizó para efectuar las correcciones de atenuación.

6.2.4. Proceso de generación del fantoma virtual

Como ya se mencionó anteriormente, para poder generar un SPECT simulado es necesario utilizar más de un programa. A continuación se resume paso a paso el proceso:

- NCAT Brain para la generación del fantoma.
- Debido a que la imagen salida de NCAT contiene los datos en formato 32 bits (floating-point) pero el software OSEM solo trabaja con imágenes de 16 bits (integer), es necesario realizar una conversión. Este paso es realizado con Matlab (se leen las imágenes, se convierte a entero de 16 bits y se graba la nueva imagen en el disco).
- Se utiliza la función p de OSEM para generar el sinograma.
- Se utiliza la función r para reconstruir el mismo. Esta función toma como entrada la imagen salida del paso anterior y entrega como resultado el SPECT simulado en formato Interfile.
- Se utiliza el software Mirage para corregir la atenuación.
- De ser necesario se puede utilizar otro programa (como MRlcro) para convertir la imagen Interfile a Analyze.

Configuración de cada programa:

A continuación se describe cómo se configuró cada programa al momento de realizar las pruebas. Todos los parámetros fueron elegidos consultando antes con los especialistas.

Fantoma NCAT Brain:

- Tamaño de voxel : 0.3x0.3x0.3 cm
- Tamaño del fantoma : 128x128x70
- Cantidad de cuentas por región cerebral: el especialista seleccionó la cantidad de cuentas por área del cerebro. Para obtener información detallada consultar el archivo de configuración del fantoma incluido en el DVD adjunto.

Función P (OSEM):

- Collconst:1.5
- CollScale:0.02
- PSxWidth:3
- PSzWidth:3
- CamProj:120
- RadXYmm:200,200
- NoiseSeed:-1
- NoiseScale:12

Función R (OSEM):

- RadXYmm:200,200
- Iter:1

*Nota: para información detallada sobre el significado de cada parámetro consultar bibliografía (86).

Mirage:

Corrección de atenuación uniforme por el algoritmo de Chang, con coeficiente de atenuación 0,11.

Pruebas Realizadas:

En la evaluación objetiva se contó con tres fantomas virtuales. El fantoma denominado paciente 1 fue creado manualmente con ayuda del especialista, quien seleccionó la cantidad de cuentas a designar a cada sección del cerebro. Los otros dos fantomas -pacientes 2 y 3- fueron generados a partir del paciente 1 variando la cantidad de cuentas de cada área del cerebro aleatoriamente. Esta variación fue del 5%, y se utilizó una distribución uniforme.

Para generar los estudios ictales correspondientes a cada paciente se utilizaron las respectivas imágenes basales, variando aleatoriamente la cantidad de cuentas por región cerebral (3%, distribución uniforme) y luego agregando activaciones y desactivaciones en determinadas partes del cerebro. Estas activaciones varían entre el 10 y 100 por ciento respecto a la cantidad de cuentas configuradas en el respectiva zona del fantoma basal. A modo de ejemplo, si la cantidad de cuentas configuradas en el hipocampo de uno de los pacientes es 10 –en fantoma basal- y se quiere generar una activación del 100%, se configura una activación de 20 cuentas.

En todos los casos a los SPECT simulados se le agrego ruido aleatorio Poisson y difusión (con OSEM) para simular mejor una imagen real.

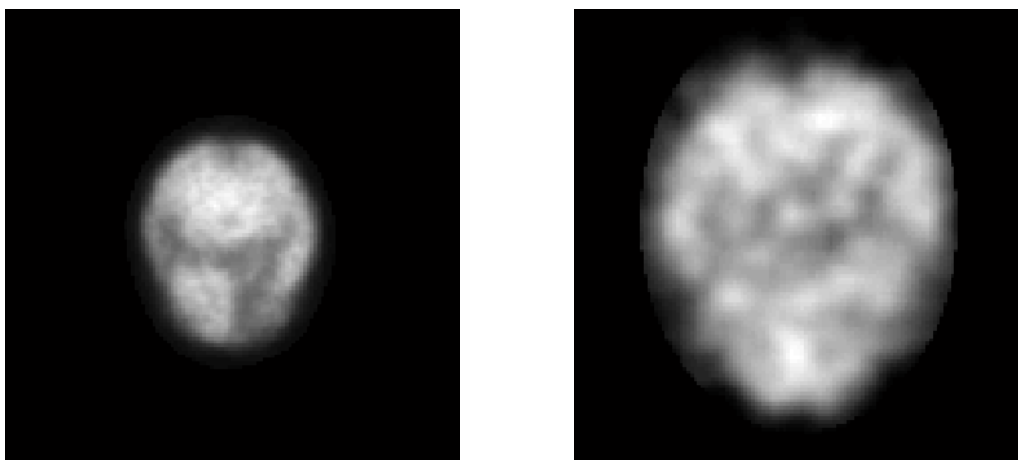


Figura 39: SPECT simulado y SPECT real. A la izquierda el SPECT simulado, a la derecha el SPECT real.

En la selección de las zonas de activación y el porcentaje -relativo al valor basal- de las mismas se contó con el apoyo del especialista. Se dividió la tarea en tres grupos de fantasmas.

El primer grupo, con activaciones/desactivaciones puntuales del 10% al 30% del hipocampo, fue enfocado a la determinación de un umbral de detección de los distintos métodos. Posteriormente se constató la necesidad de contar con porcentajes más altos de activación para determinar el umbral para el método a-contrario. Es por esto que se agregaron simulaciones ictales del hipocampo -y del hipocampo más el hipotálamo- para valores de activación del 40% al 100%. La idea de agregar otro volumen (hipotálamo) a la activación debe su razón a que se quiso determinar la respuesta de los métodos frente a un incremento en las zonas activadas.

Con un segundo grupo se trató de generar una simulación más compleja de la crisis. En estos fantasmas se simulaban activaciones en la amígdala izquierda y desactivaciones en la derecha -variando porcentajes como se muestra más adelante-. Además en este grupo se generó un caso más en el cual se activaron el hipocampo izquierdo y el uncus, desactivándose el hipocampo derecho. Esto fue para observar el comportamiento de los flujos cuando se activa más de una región.

Observando los resultados de los grupos anteriores fue que se decidió generar un último conjunto de fantasmas. Se constató que se necesitaba aproximar aún más la simulación a la realidad para evaluar completamente la herramienta. Los fantasmas de este tercer grupo representan de manera más extensa y detallada a la crisis, incluyendo la información de los patrones de difusión del CBF. Estos fantasmas fueron generados para distintas variaciones en la actividad.

A continuación se presenta una lista de los distintos grupos, junto con los fantasmas que se generaron para cada uno.

A. Grupo 1 – Descripción de activaciones:

- Activación del Hipocampo izquierdo de:
 - 10%
 - 20%
 - 30%
 - 40%
 - 50%
 - 60%
 - 70%
 - 80%
 - 90%
 - 100%
- Desactivación del Hipocampo izquierdo de:
 - 10%
 - 20%
 - 30%
- Activación conjunta de hipocampo izquierdo + hipotálamo izquierdo (estructuras cercanas pero disjuntas) del:
 - 40%
 - 70%
 - 100%

B. Grupo 2 – Descripción de activaciones:

- Activación del 10% para la Amígdala izquierda; Desactivación del 20% para la Amígdala derecha

- Activación del 30% para la Amígdala izquierda; Desactivación del 20% para la Amígdala derecha
- Activación del 20% para la Amígdala izquierda; Desactivación del 10% para la Amígdala derecha
- Activación del 20% para la Amígdala izquierda; Desactivación del 30% para la Amígdala derecha
- Activación del 30% para el Hipocampo izquierdo + Uncus; Desactivación del 30% del Hipocampo derecho

C. Grupo 3 – Descripción de activaciones:

- Activación del 20% de: Hipocampo Izquierdo + Polo occipital derecho + Caudado, Putamen y Tálamo izquierdos; Desactivación del 10% de: Hipocampo Derecho + Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas
- Activación del 20% de: Hipocampo Izquierdo + Polo occipital derecho + Caudado, Putamen y Tálamo izquierdos; Desactivación 30% del: Hipocampo Derecho + Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas
- Activación del 30% de: Hipocampo Izquierdo + Polo occipital derecho + Caudado, Putamen y Tálamo izquierdos; Desactivación del 20% de: (Hipocampo Derecho + Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas)
- Activación del 10% de: Hipocampo Izquierdo + Polo occipital derecho + Caudado, Putamen y Tálamo izquierdos; Desactivación del 20% de: Hipocampo Derecho + Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas
- Activación del 50% del Hipocampo Izquierdo + 30% Polo occipital derecho + Caudado, Putamen y Tálamo izquierdos; Desactivación del 50% del Hipocampo Derecho + 30% Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas
- Activación del 30% del Hipocampo Izquierdo + 20% Polo occipital derecho + caudado, Putamen y tálamo izquierdos; Desactivación del 30% del Hipocampo Derecho + 20% Asimétrico derecha-izquierda Regiones determinadas

Donde el término Regiones determinadas se refiere a las siguientes zonas del cerebro:

- Giro frontal superior (con 5% extra de desactivación)
- Giro frontal medio
- Lóbulo parietal superior
- Giro supra marginal

De esta forma, en el grupo tres, se genera una red de estructuras conectadas con activaciones y desactivaciones bastante similar a la que se afecta en las epilepsias del lóbulo temporal. Cabe aclarar que en SPECT reales, los focos presentan activaciones que pueden llegar a ser superiores al 100 % respecto a su valor basal.

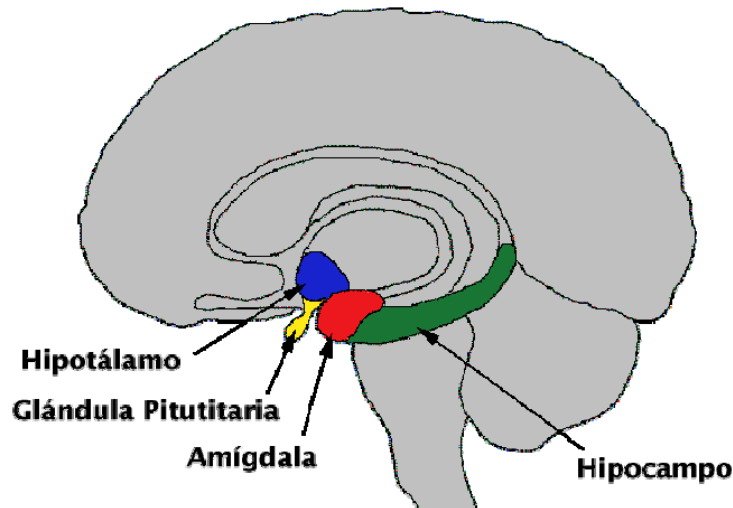


Figura 40: Esquema del cerebro.

Dado que se conocen las actividades configuradas para cada caso, se determinó la posición de los voxels correspondientes a las mismas. Esto permitió evaluar objetivamente los resultados obtenidos mediante indicadores. Los indicadores seleccionados fueron:

- Distancia entre el centro de masa de la actividad real y del foco detectado. Esta distancia fue denominada delta y es medida en cm.
- Volumen de intersección entre foco detectado y actividad real.
- Volumen del foco detectado.
- Cantidad de falsos positivos.
- Cantidad de activaciones negativas falsas. Una activación negativa falsa es una activación negativa (valores menores a la media menos dos sigma en caso de AD) detectada por el algoritmo que no tendría que haber sido detectada.
- Volumen de los falsos positivos.
- Volumen de las activaciones negativas falsas.

Se tomó como verdad a la imagen –respectiva a cada caso- de actividad generada por el NCAT. Esto es, las estructuras activadas en el fantoma sin procesar por el algoritmo OSEM. Esta imagen no tiene los defectos de difuminado ni ruido característico de los SPECT y por lo tanto tiene mayor definición.

Los volúmenes incluidos en las tablas y gráficas están en relación al volumen real del foco. Por ejemplo, si el volumen de los falsos positivos es 2 eso significa que el volumen combinado de todos los falsos positivos es dos veces el volumen real de la activación.

El criterio usado para decidir si se detectó o no un foco es el siguiente:

1. Se encuentra la posición de cada *cluster* de actividad detectada.
2. Se encuentra cuáles –si es que hay alguno- intersectan a la actividad real.

3. Se decide si se detectó o no discriminando por el número de *clusters* de actividad detectada que intersectan a la actividad real:
 - a. si no hay *clusters* de actividad detectada que intersecten al foco real se determina si alguno de estos presenta un delta menor a 3cm. En caso afirmativo se asume que la actividad más cercana es el foco, en caso contrario se define la no-detección.
 - b. si solo un *cluster* de actividad detectada intersecta al foco real, se asume que éste es el foco detectado.
 - c. si hay más de un *cluster* de actividad detectada que intersectan al foco real, se asume que el *cluster* con menor delta es el foco.

6.2.5. Resultados

A continuación se presentan tablas y gráficas con los resultados de la evaluación. Se derivan a su vez conclusiones de los datos obtenidos. Para ver los datos completos de la validación objetiva se sugiere dirigirse al DVD adjunto.

Se decide por mostrar los resultados comparando los métodos AC y AD, tanto en fantasmas con transformaciones espaciales (simulando rotaciones y traslaciones esperables en estos análisis), como en fantasmas sin estas transformaciones. De esta forma se pueden observar -por separado- los errores introducidos por el método de detección y por el método de corrección empleado.

Cabe aclarar que para cada paciente las imágenes de activación son generadas directamente a partir de su respectivo basal. Esto significa, por ejemplo, que para un mismo paciente las imágenes ictales correspondientes a concentraciones del 10 y 20 por ciento no son solo distintas en los voxels correspondientes a la activación. Ambas imágenes fueron creadas a partir del SPECT basal variándolo en un 3% y luego agregándole ruido y difusión, de forma independiente para cada una.

6.2.5.1. Activaciones puntuales sin corrección

Los datos que se presentan a continuación corresponden a promedios de los 3 pacientes para las activaciones puntuales del hipocampo izquierdo. El volumen real del hipocampo izquierdo es de 286 voxels.

Nota: los volúmenes presentados en las tablas son en relación al volumen del foco real.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	1,25	1	0,11	0,21	376	403	4,91	5,10
20	0,61	1	0,39	1,00	399	427	4,86	4,72
30	0,41	1	0,66	1,55	371	389	4,10	4,32
40	0,15	1	0,82	1,72	306	344	3,41	4,27
50	0,32	1	0,94	2,57	315	365	3,43	4,12
60	0,18	1	0,96	2,40	279	328	2,70	3,63
70	0,19	1	0,97	2,80	224	286	1,93	2,74
80	0,13	1	0,98	2,90	186	262	1,44	2,48
90	0,15	1	0,99	2,91	171	233	1,44	1,95
100	0,15	1	0,99	3,14	122	180	0,85	1,49

Tabla 20: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método Diferencial, sin correjistro.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
20	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
30	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
40	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
50	0,68	1	0,11	0,11	0	0	0,00	0,00
60	0,36	1	0,33	0,36	0	0	0,00	0,00
70	0,18	1	0,60	0,77	0	0	0,00	0,00
80	0,10	1	0,74	1,09	0	0	0,00	0,00
90	0,09	1	0,81	1,30	0	0	0,00	0,00
100	0,06	1	0,89	1,70	0	0	0,00	0,00

Tabla 21: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método A-Contrario, sin correjistro.

En las tablas anteriores se observan resultados para ambos métodos de detección sin influencia del correjistro. Se puede ver como AC presenta un umbral de detección para estos casos de 50% de aumento frente al valor basal. El método diferencial detecta en todos los porcentajes, sin embargo, se puede observar como en los porcentajes más bajos esta detección -en volumen- es significativamente menor al foco y la actividad falsa detectada es cerca de cinco veces mayor al tamaño del mismo. Esto hace la detección a tan bajos porcentajes no demasiado útil para el especialista. A continuación se presentan casos puntuales para ilustrar algunos puntos.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
50 - AD	0,30	1	0,94	2,36	311	358	3,89	3,73
50 - AC	0,66	1	0,13	0,13	0	0	0,00	0,00

Tabla 22: Resultados para AD y AC sin corrección para paciente 1, intensidad 50%.

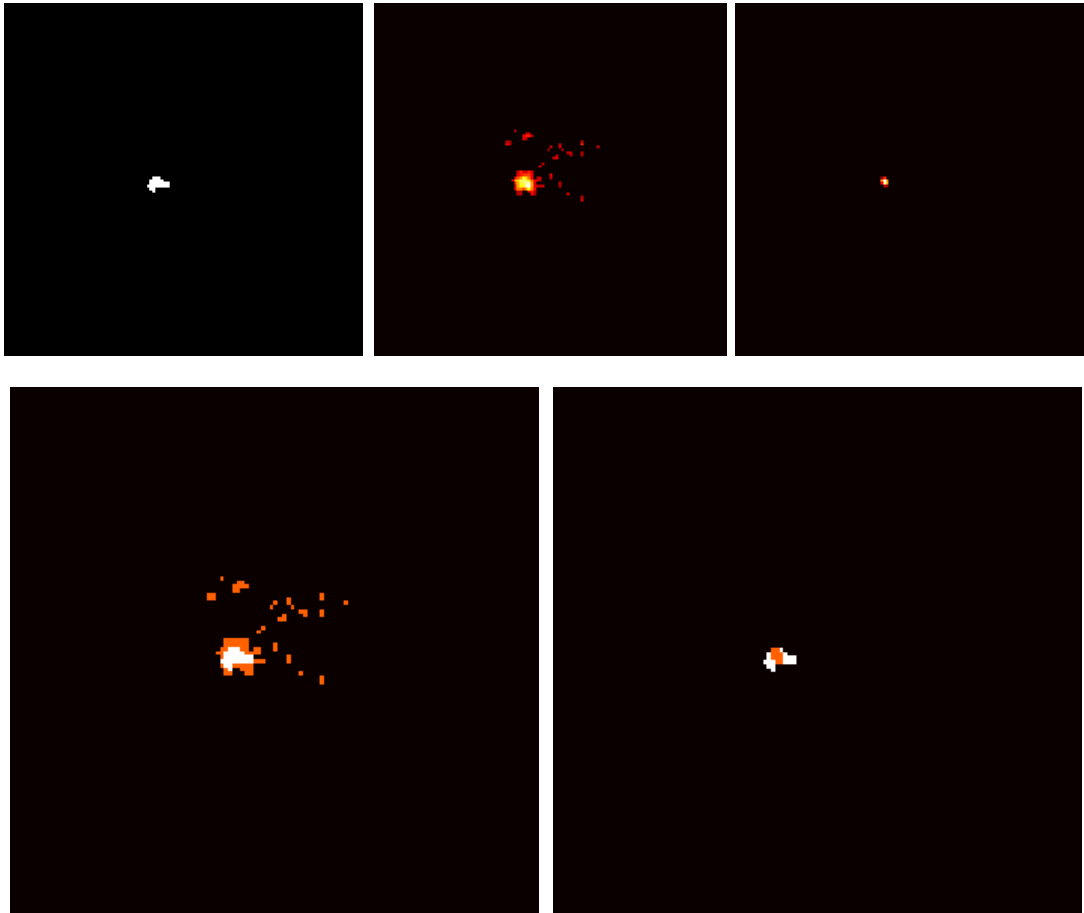


Figura 41: Resultados para AD y AC sin corrección para paciente 1, intensidad 50%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real), a la derecha AC (en blanco la actividad real, en rojo lo detectado que intersecta la actividad real).

En el caso anterior se puede observar el porcentaje de detección para AC y AD. Se puede ver cómo, si bien AD detecta casi la totalidad del volumen del foco, también detecta actividad cuatro veces más grande -en tamaño-. AC presenta una inmunidad a esta falsa actividad no detectando otra cosa que el foco -aunque no detecta el 100% en volumen-.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
100 - AD	0,11	1	0,98	3,13	144	209	1,08	1,72
100 - AC	0,04	1	0,89	1,66	0	0	0,00	0,00

Tabla 23: Resultados para AD y AC sin correjistro para paciente 1, intensidad 100%.

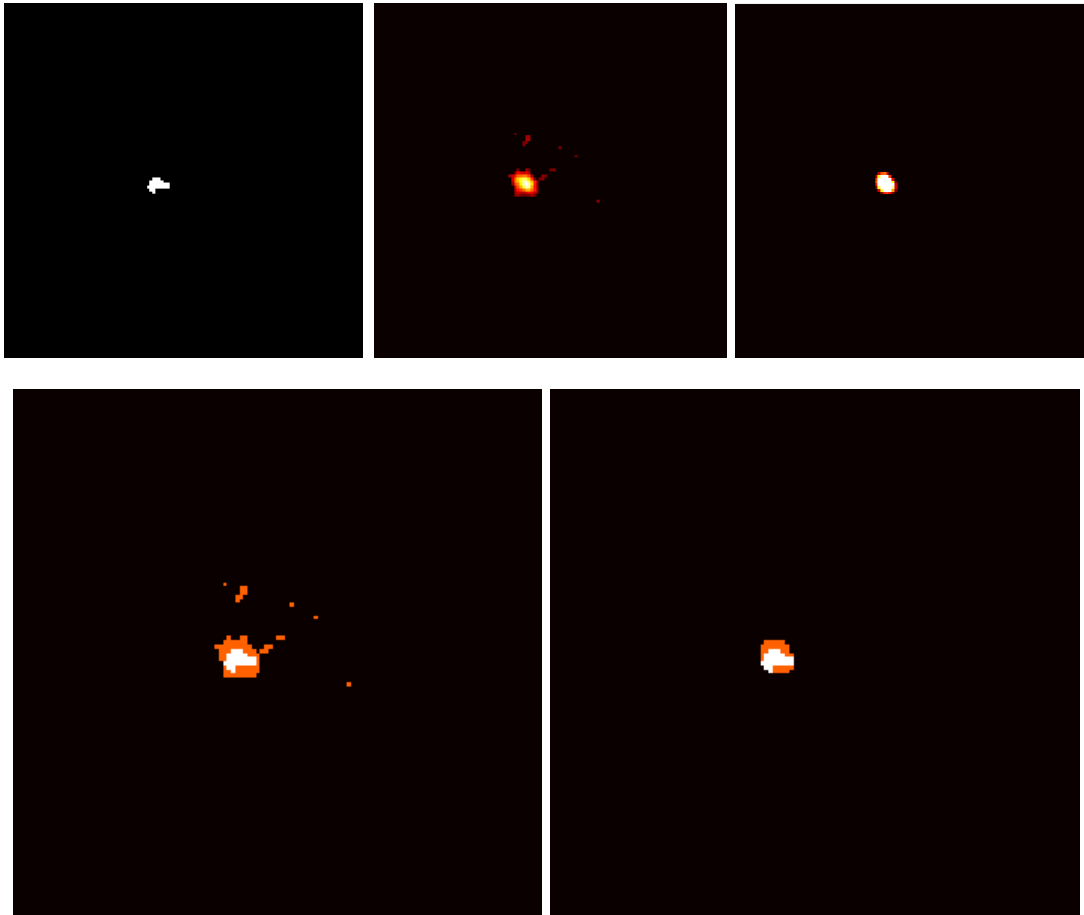


Figura 42: Resultados para AD y AC sin correjistro para paciente 1, intensidad 100%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

En este caso previo se muestra cómo al 100% de actividad ambos métodos detectan casi la totalidad del volumen del foco. En este caso nuevamente se observa como AC es superior a AD frente a falsa actividad.

A continuación se presentan vistas 3D de lo detectado para los dos casos puntuales mostrados anteriormente. Se intenta ilustrar el tamaño del foco detectado y la falsa actividad que se presenta en AD.

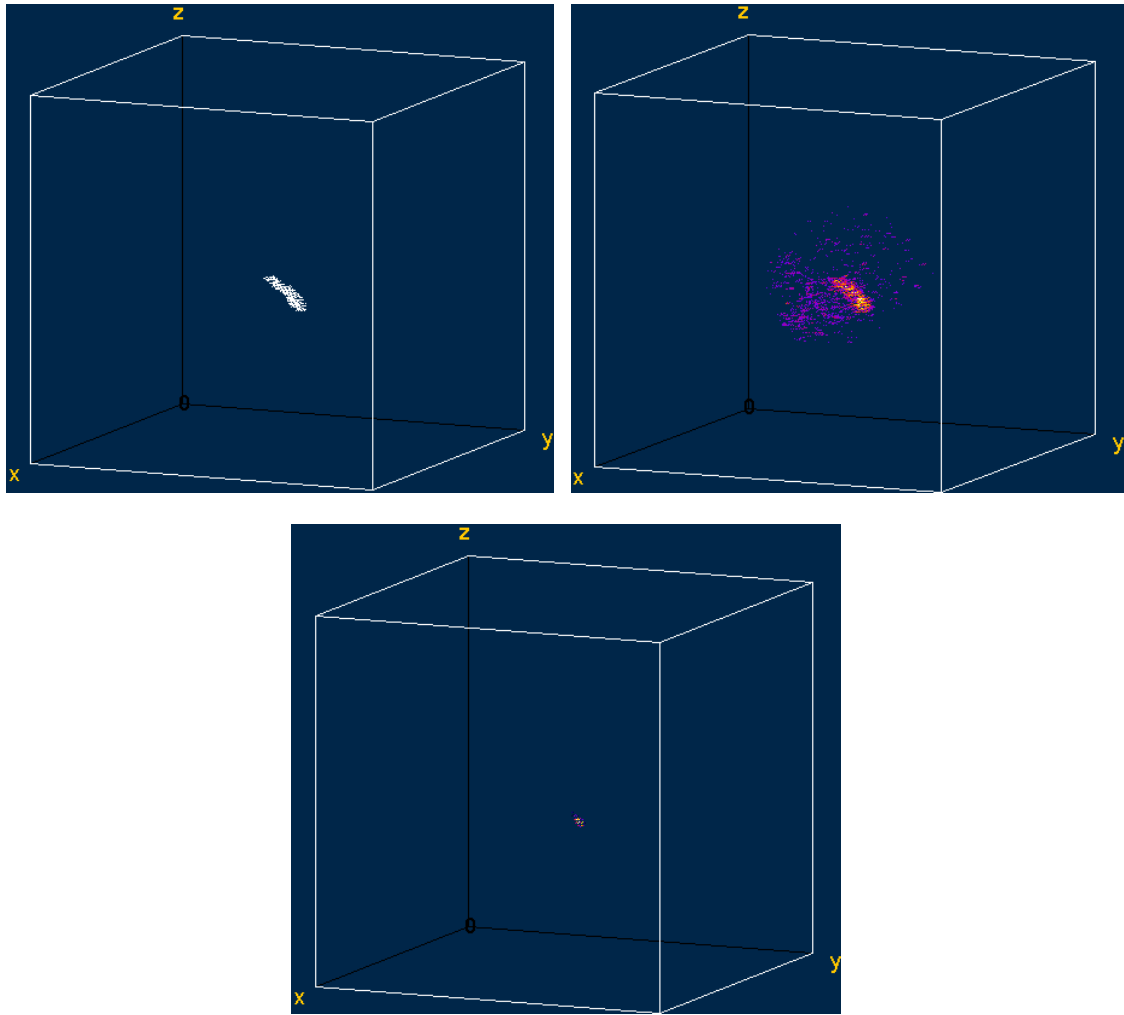


Figura 43: Resultados para AD y AC sin corrección para paciente 1, intensidad 50%. Arriba: a la izquierda activación real, arriba a la derecha AD, abajo AC.

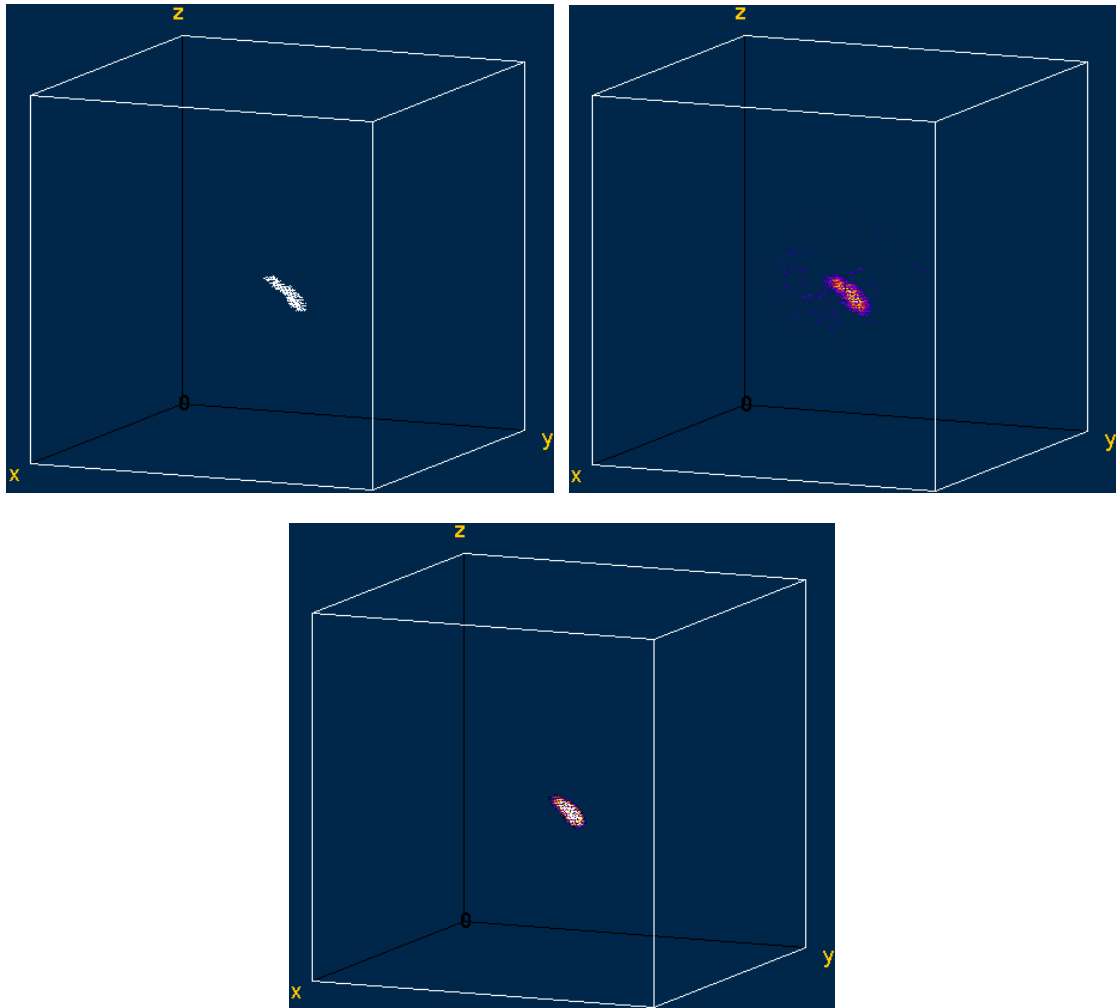


Figura 44: Resultados para AD y AC sin correjistro para paciente 1, intensidad 100%. Arriba: a la izquierda activación real, arriba a la derecha AD, abajo AC.

En las dos figuras anteriores se ilustra lo explicado previamente sobre la detección de ambos métodos. Se observa una mayor selectividad de AC frente a la actividad en general, solo detectando voxels pertenecientes al foco. A su vez se muestra la gran cantidad de falsas activaciones detectadas por AD. De todas formas se puede apreciar como en ambos casos el foco es distinguible.

A continuación se presenta el caso de menor actividad para un paciente, ilustrando con figuras los resultados.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10 - AD	1,15	1	0,10	0,19	408	421	5,62	5,60
10 - AC	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 24: Resultados para AD y AC sin correjistro para paciente 1, intensidad 10%.

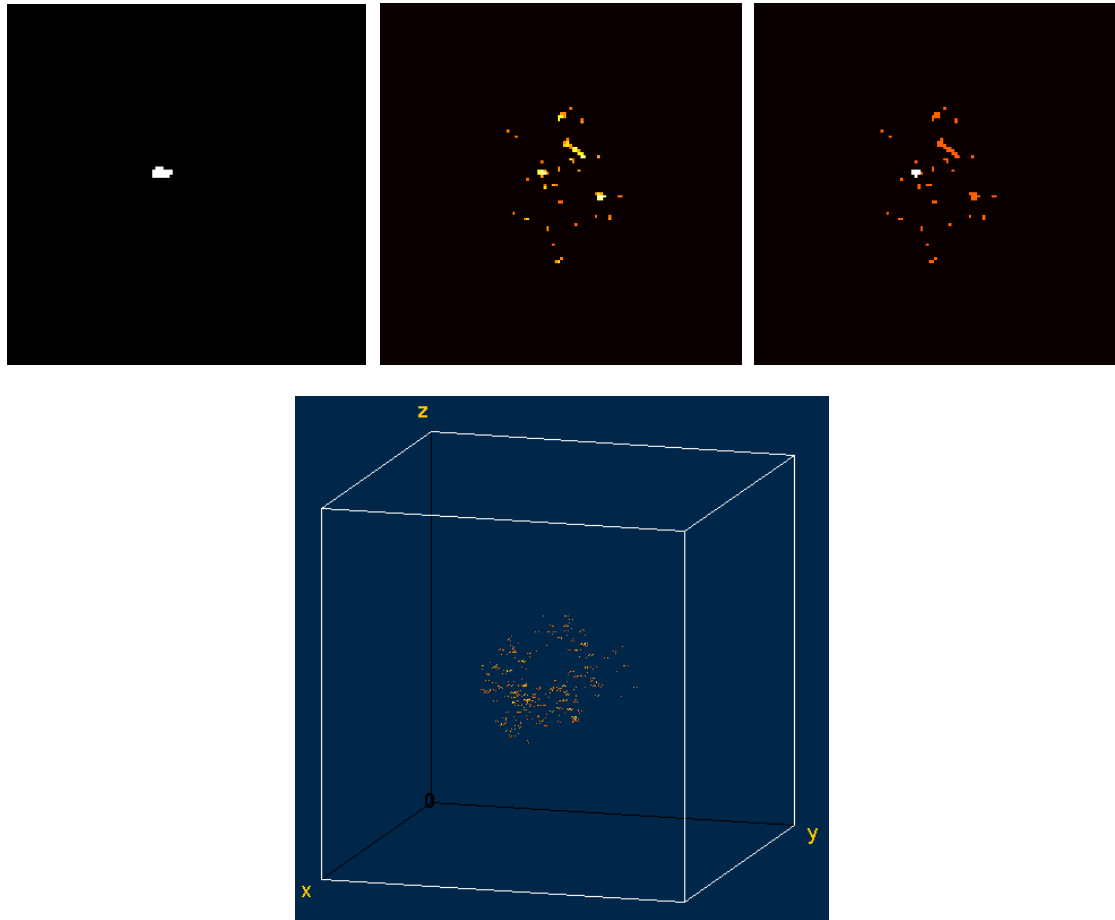


Figura 45: Resultados para AD sin correjistro para paciente 1, intensidad 10%. Arriba: A la izquierda activación real, en el centro lo detectado y a la derecha la intersección entre la actividad real y lo detectado (en blanco la actividad real que interseca lo detectado, en naranja lo detectado). Abajo: Vista 3D de la imagen resultado.

En la figura anterior se puede apreciar cómo, aunque según el criterio de detección usado, para concentración del 10% AD detecta, en realidad la detección es muy pobre. Es imposible distinguir el foco de las falsas activaciones.

6.2.5.2. Activaciones puntuales con correjistro

Los datos que se presentan a continuación corresponden a promedios de los 3 pacientes para las activaciones puntuales del hipocampo izquierdo con aplicación de rotaciones y traslaciones a los fantasmas ictales. En este caso se evalúa la herramienta punta a punta ya que entra en juego el correjistro.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	1,17	1	0,04	0,09	282	333	4,38	6,66
20	1,20	1	0,33	0,97	257	317	4,24	6,24
30	0,47	1	0,68	1,70	237	308	3,40	6,21
40	0,39	1	0,86	2,17	223	312	2,57	5,27
50	0,37	1	0,95	2,76	181	276	2,18	4,92
60	0,21	1	0,97	2,69	222	312	2,23	3,85
70	0,17	1	0,98	3,30	132	256	1,21	3,46
80	0,19	1	0,97	2,93	109	203	1,14	3,78
90	0,12	1	0,99	3,16	89	215	0,86	2,60
100	0,19	1	0,98	3,14	69	151	0,75	2,96

Tabla 25: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método diferencial, Corregistro SPM.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
50 - Paciente 1	0,52	1	0,95	2,73	201	274	2,67	4,86
50 - Paciente 2	0,32	1	0,96	2,79	152	273	1,66	4,33

Tabla 26: Resultados para AD con SPM para pacientes 1 y 2.

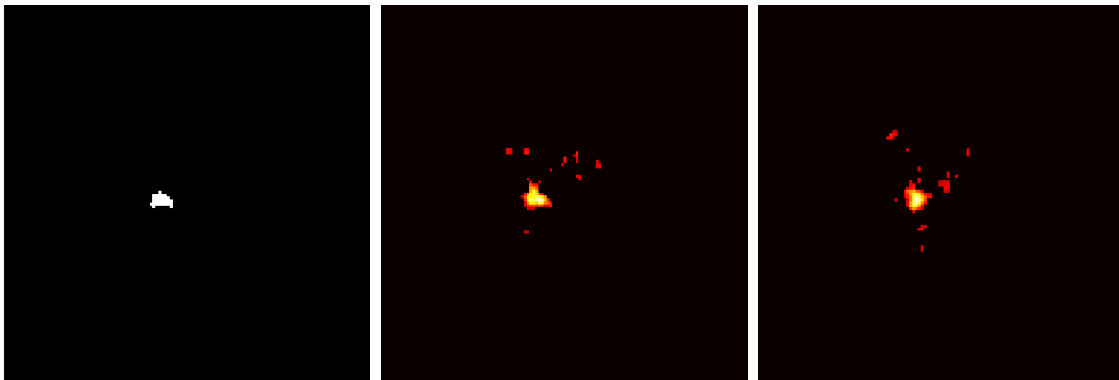


Figura 46: Resultados para AD con SPM para pacientes 1 y 2: A la izquierda activación real, en el medio paciente 1 y a la derecha paciente 2.

Si bien en la tabla 26 se puede apreciar que existe cierta diferencia entre los resultados obtenidos para cada paciente -en especial en el valor de delta-, esta diferencia no es muy importante en la detección del foco ya que visualmente el mismo es claramente separable de las activaciones falsas. Esto se intenta ilustrar con las imágenes anteriores de los resultados para dos pacientes.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
20	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
30	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
40	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
50	0,64	1	0,09	0,09	0	0	0,00	0,00
60	0,35	1	0,31	0,34	0	0	0,00	0,00
70	0,17	1	0,60	0,77	0	0	0,00	0,00
80	0,15	1	0,71	1,06	0	0	0,00	0,00
90	0,11	1	0,79	1,28	0	0	0,00	0,00
100	0,13	1	0,85	1,66	0	0	0,00	0,00

Tabla 27: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método A-Contrario, Corregistro SPM.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
100 - AD	0,19	1	0,98	3,02	63	137	0,61	2,45
100 - AC	0,14	1	0,84	1,59	0	0	0,00	0,00

Tabla 28: Resultados para AD y AC con SPM para paciente 2, intensidad 100%.

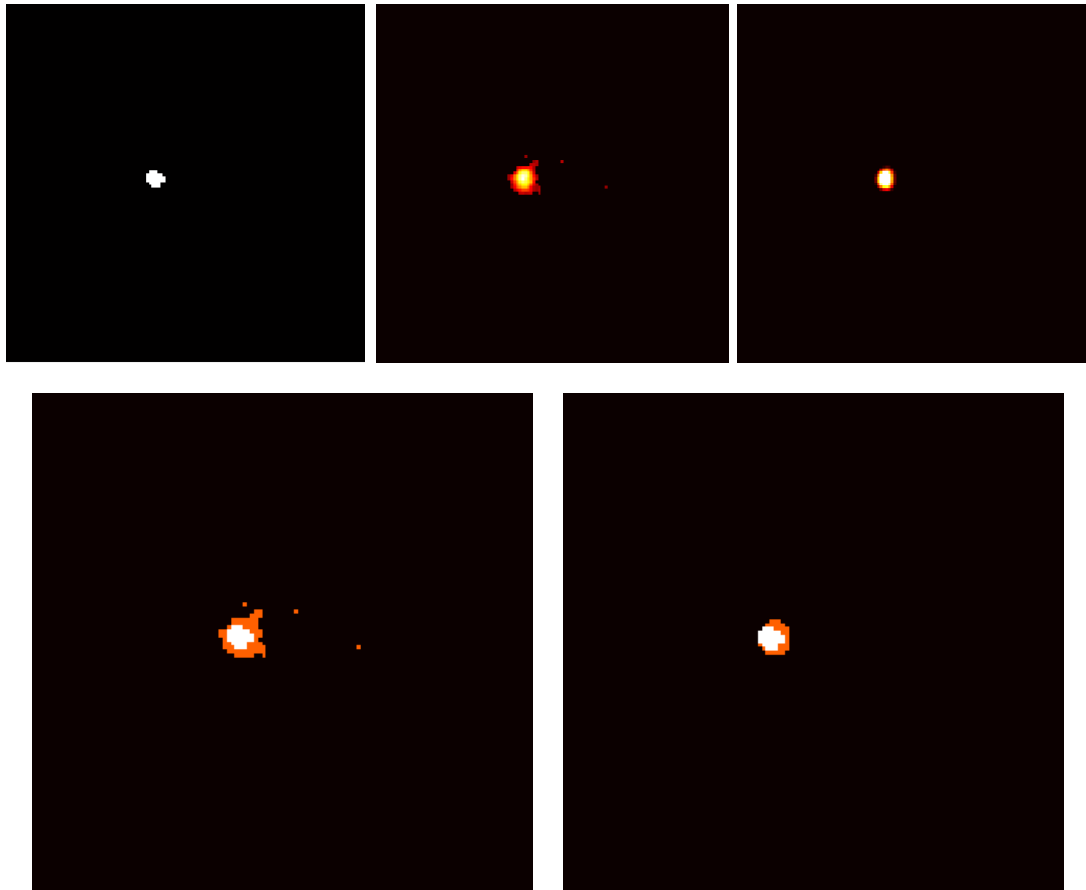


Figura 47: Resultados para AD y AC con SPM para paciente 2, intensidad 100%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

En la figura anterior se observa cómo si bien se está aplicando corrección SPM en este caso, los resultados son similares a los obtenidos en los casos sin corrección. Como era esperable, el parámetro que se vio más afectado por errores de corrección fue delta. Se puede ver, comparando las tablas 21, 27 y 30, como se incrementan los valores de delta para la detección a-contrario al agregar la etapa de corrección. Este mismo efecto también se encuentra en el caso de detección diferencial pero en menor medida.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	1,68	1	0,04	0,09	146	183	5,09	6,75
20	1,41	1	0,32	1,08	203	236	3,71	6,92
30	0,87	1	0,28	0,67	148	158	4,24	6,75
40	0,31	1	0,85	2,04	223	310	2,74	5,40
50	0,48	1	0,83	2,25	142	220	2,93	5,61
60	0,17	1	0,96	2,57	206	312	2,31	4,00
70	0,36	1	0,90	2,58	97	156	2,22	4,98
80	0,15	1	0,97	2,90	117	204	1,13	3,85
90	0,12	1	0,98	3,04	90	220	0,86	2,71
100	0,15	1	0,99	3,11	76	157	0,79	2,85

Tabla 29: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método diferencial, Corregistro AIR.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	-	0	0,00	0,00	1	1	0,25	2,31
20	-	0	0,00	0,00	0	1	0,00	0,25
30	-	0	0,00	0,00	0*	0*	0*	0*
40	-	0	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
50	0,86	1	0,12	0,13	0	1	0,00	0,07
60	0,49	1	0,25	0,27	0	0	0,00	0,00
70	0,38	1	0,61	0,96	0	1	0,00	0,15
80	0,17	1	0,67	1,00	0	0	0,00	0,00
90	0,12	1	0,75	1,22	0	0	0,00	0,00
100	0,10	1	0,84	1,60	0	0	0,00	0,00

Tabla 30: Activaciones puntuales del hipocampo izquierdo, método a-contrario, Corregistro AIR.

* En este caso se detectó un falso positivo y una activación falsa negativa para un solo paciente, por lo que en los promedios no aparece. Esto se debió a errores de corregistro del algoritmo AIR.

A continuación se presentan los resultados para un paciente con imágenes ilustrando las diferencias de AD y AC en el caso de corregistro AIR.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
100 - AD	0,14	1	0,98	2,99	69	140	0,62	2,42
100 - AC	0,13	1	0,83	1,53	0	0	0,00	0,00

Tabla 31: Resultados para AD y AC con AIR para paciente 2, intensidad 100%.

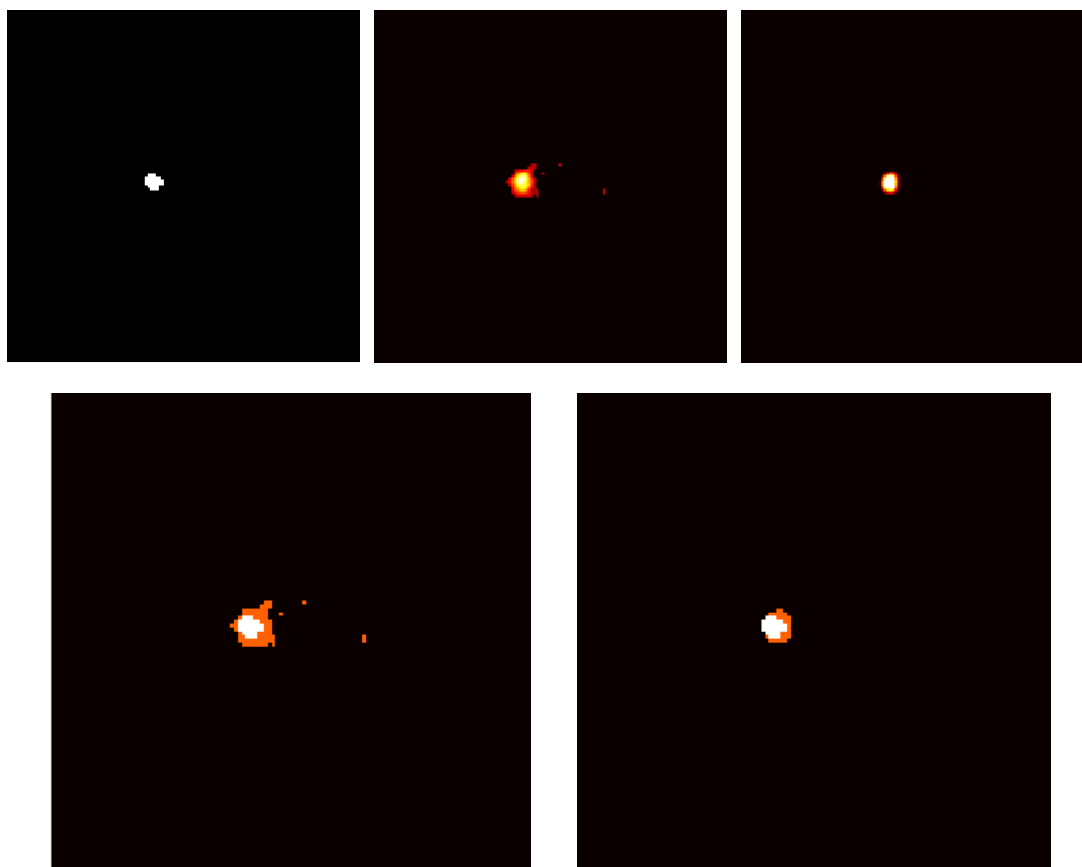


Figura 48: Resultados para AD y AC con AIR para paciente 2, intensidad 100%. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

Se puede apreciar en las tablas 20, 21, 25, 27, 29 y 30 cómo en el caso en el que se le aplica una transformación espacial al SPECT ictal, delta empeora. Esto es de esperarse ya que el correjistro no puede corregir completamente el efecto de las transformaciones, por lo que los SPECT no quedan completamente alineados.

Se presenta a continuación los resultados para uno de los pacientes donde el resultado con correjistro AIR fue erróneo.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
10	4,10	0	0,00	0,00	4	3	0,74	6,92

Tabla 32: Resultados para AC con AIR para paciente 2, intensidad 10%, error de correjistro.



Figura 49: Resultados para AC con AIR y SPM para paciente 2 con intensidad 10%: A la izquierda activación real, en el medio resultado generado con SPM y a la derecha con AIR.

**Nota:* Las dos imágenes de la izquierda son negras porque no hay activaciones, las mismas solo están presentes en la tercer imagen –falsas activaciones–.

En las imágenes y tabla anterior se puede observar lo descrito anteriormente, AC detecta algo (falsa actividad, no el foco) con una intensidad muy baja. SPM no presenta el mismo problema al ser utilizado con la misma imagen (no hay detecciones).

A continuación se presentan algunas gráficas con los indicadores mostrados por las tablas, para poder comparar visualmente los resultados de los distintos métodos de detección.

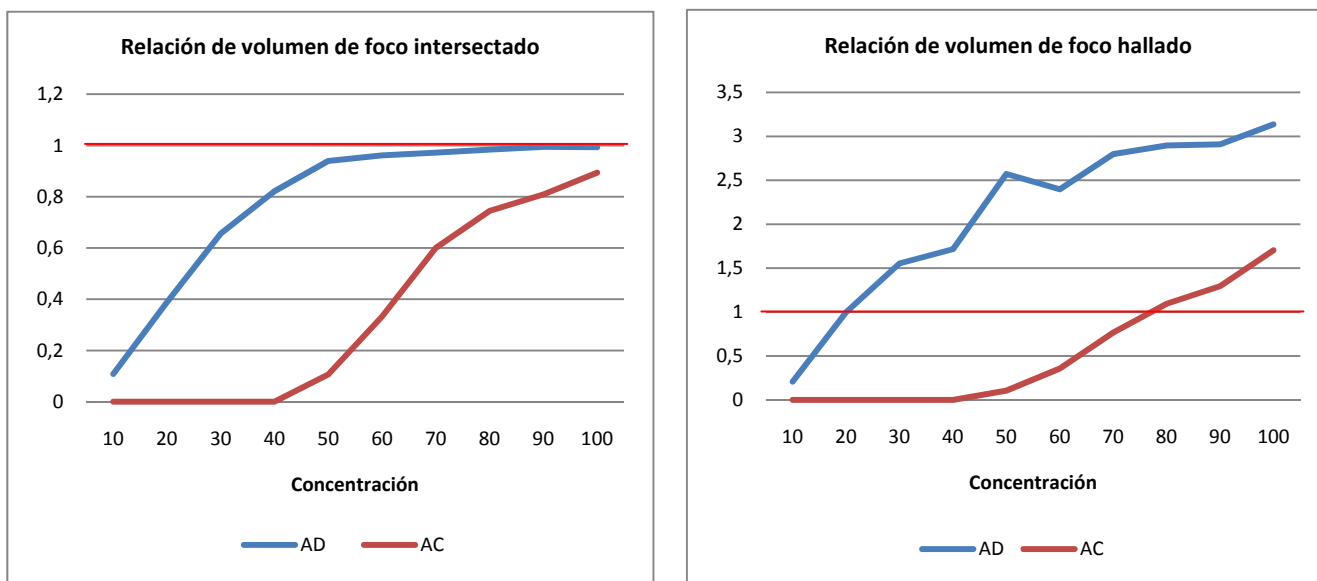


Figura 50: Gráficas con resultados de fantomas virtuales, : Relación de volumen de foco intersectado (Izquierda) y Relación de volumen de foco hallado (Derecha) para el caso de actividad puntual *sin* correjistro. En rojo se marca el caso ideal.

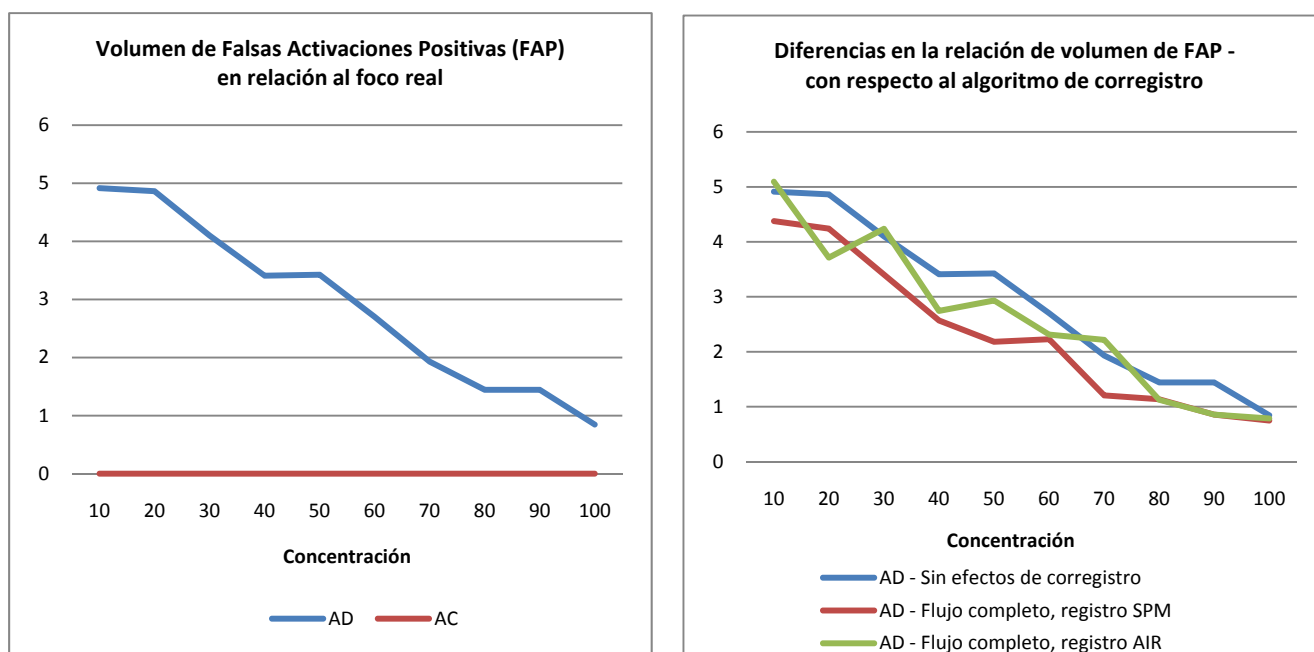


Figura 51: Gráficas con resultados de fantasmas virtuales: Volumen de falsas activaciones positivas en relación al volumen del foco (Izquierda) para el caso *sin* correjistro. Diferencias de la relación de volúmenes anterior con respecto al algoritmo de correjistro utilizado (Derecha).

Se puede observar que AC presenta menor sensibilidad que AD tanto para falsos positivos como para el foco en sí. Esto hace mejor a AD cuando se tiene una menor actividad y a AC cuando la actividad supera cierto umbral. Para actividad puntual del hipocampo izquierdo dicho umbral es de 50%. Se aprecia como AC posee una mayor calidad en la detección ya que es muchísimo más selectivo. Una vez que detecta solo detecta el foco mientras que AD llega a detectar hasta 400 falsos positivos. Cabe aclarar que en SPECT reales, los focos presentan activaciones que pueden llegar a ser superiores al 100 % respecto a su valor basal.

En AC con o sin correjistro, lo detectado crece en volumen con la intensidad. Para los dos casos ocupa el 100% del volumen del foco para una intensidad del 80%. Por otro lado en AD a partir del 60% casi interseca totalmente al foco real, pero el volumen de lo detectado es bastante mayor al del foco real (entre 2 y 3 veces). Esto se puede apreciar en las imágenes anteriores (42, 47 y 48).

Se observa que el registro SPM -en el proceso punta a punta- presenta resultados más uniformes que AIR. Siendo estos resultados -en la mayoría de los casos- superiores a los de AIR en lo que refiere a falsas activaciones. También se observa que existen más falsos positivos en los casos en los que no se transformó espacialmente la imagen -y por lo tanto en estos casos no fue necesario aplicar correjistro-. Esto puede deberse a que el proceso de correjistro eventualmente re muestrea las imágenes e interpola las mismas (en el caso particular de la herramienta de forma trilineal). Esto tiene un efecto de suavizado en las imágenes, lo que puede mitigar el efecto del ruido en los SPECT, resultando en menor número de falsas activaciones.

Se puede observar en las tablas 20, 21, 25, 27, 29 y 30 cómo el delta disminuye (mejora) al aumentar la intensidad -para el caso con y sin correjistro-. Esto es de esperarse ya que si crece la intensidad del foco, estos voxels se destacan más frente a los otros, por lo cual la

detección mejora. Sin embargo también se puede apreciar cómo el delta oscila al aumentar la intensidad. Esto seguramente se debe a varios factores:

- La tabla presentada es de promedios.
- Entre dos imágenes con concentraciones distintas no solo varían los voxels pertenecientes al foco. Ambas imágenes fueron creadas a partir de su respectivo SPECT basal variándolo en un 3% y luego agregándole ruido y difusión, de forma independiente para cada una.
- Los voxels son de 0,3 cm por lo cual una variación en delta de menos de 0,3 corresponde a menos de 1 voxel.
- Una pequeña variación en la forma y el tamaño del foco detectado puede cambiar el valor de delta.

A medida que crece la intensidad de la actividad, también lo hace el volumen del foco detectado para todos los algoritmos de detección y corrección. Esto es debido a la forma de adquisición del SPECT, ya que cuando una zona del cuerpo tiene mucha actividad, en la imagen dicha actividad influye sobre zonas vecinas, aumentando sus intensidades.

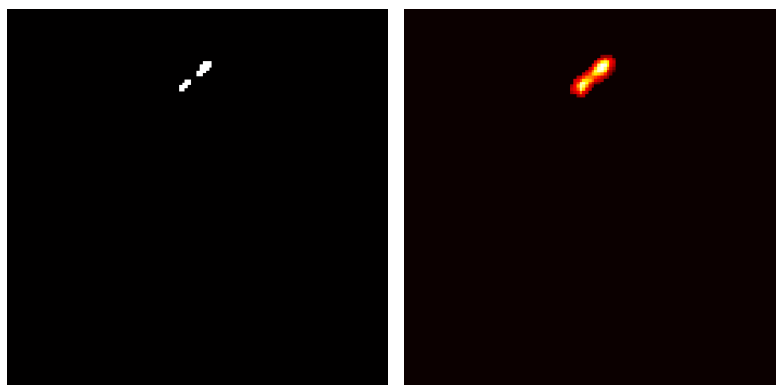


Figura 52: Diferencias de zonas activadas y zonas realmente incrementadas en el fantoma. Se presentan cortes sagitales del fantoma con la activación del hipocampo izquierdo. Se puede observar a la izquierda la zona activada en el fantoma y a la derecha la región realmente incrementada en la imagen de SPECT final. Se aprecia en la imagen como el efecto de influencia a zonas vecinas se manifiesta en la adquisición del SPECT.

6.2.5.3. Activaciones conjuntas

Los datos que se presentan a continuación corresponden a promedios de los resultados de tres pacientes para las activaciones conjuntas del hipocampo izquierdo y del hipotálamo izquierdo, sin efectos de corrección.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
40c	0,31	1	0,88	1,64	117	231	0,32	0,87
70c	0,31	1	0,94	1,79	10	115	0,02	0,74
100c	0,41	1	0,90	1,60	5	73	0,01	1,24

Tabla 33: Resultados para AD para activaciones conjuntas del hipocampo e hipotálamo izquierdos, sin corrección.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
40c	1,15	1	0,49	0,56	0*	0	0*	0
70c	0,52	1	0,86	1,52	0	0	0	0
100c	0,31	1	0,96	2,21	0	0	0	0

Tabla 34: Resultados para AC para activaciones conjuntas del hipocampo e hipotálamo izquierdos, sin corrección.

* Para uno de los tres pacientes se detectó un falso positivo de volumen relativo al foco de 0,15. Debido a que la tabla es de promedios esto no se muestra.

Se puede observar como al aumentar el volumen de las activaciones AC presenta un umbral de detección menor al hallado con las activaciones puntuales del hipocampo izquierdo. Como es de esperarse, el aumento del volumen de lo activado diferencia más a las imágenes ictal y basal. Esto se traduce en que AC lo detecte como anormal sobre un modelo de fondo - estimado desde la imagen basal-. Se aprecia como el promedio de la distancia al foco tiene como cota máxima cuatro voxels y llega a un valor mínimo cercano al voxel, lo que es muy bueno.

Para AD también se nota una influencia del tamaño de la región activada con respecto a los falsos positivos. Se puede apreciar como el número y volumen de los falsos positivos es significativamente menor en el caso de activaciones conjuntas con respecto al caso de activaciones puntuales. No se puede concluir sobre el volumen de la actividad falsa negativa ya que ésta presenta oscilaciones, sin embargo en todos los casos es significativamente menor si lo comparamos con las correspondientes actividades puntuales. Esto se debe a que al aumentar la región activada, aumenta la media de la imagen resta. Esto hace que AD sea más selectivo y que por lo tanto disminuyan las falsas activaciones.

Se muestran diferencias entre los métodos AD y AC en los resultados para actividades conjuntas en las siguientes tablas e imágenes. El sufijo "c" en la columna "Concentración" indica que la misma corresponde a actividad conjunta y no a actividad simple.

Concentración	Delta (cm)	Detecta	Relación de volumen de foco intersectado	Relación de volumen de foco hallado	# Falsos Positivos	# Activaciones Negativas Falsas	Relación de volumen de falsos positivos	Relación de volumen de activaciones negativas falsas
40c – AD	0,24	1	0,89	1,64	125	214	0,35	0,78
40c – AC	1,17	1	0,48	0,53	0	0	0,00	0,00
100c – AD	0,36	1	0,92	1,62	2	73	0,00	1,10
100c - AC	0,30	1	0,96	2,14	0	0	0,00	0,00

Tabla 35: Resultados para AD y AC para activaciones conjuntas del hipocampo e hipotálamo izquierdos del 40% y 100%, paciente 2, sin corrección.

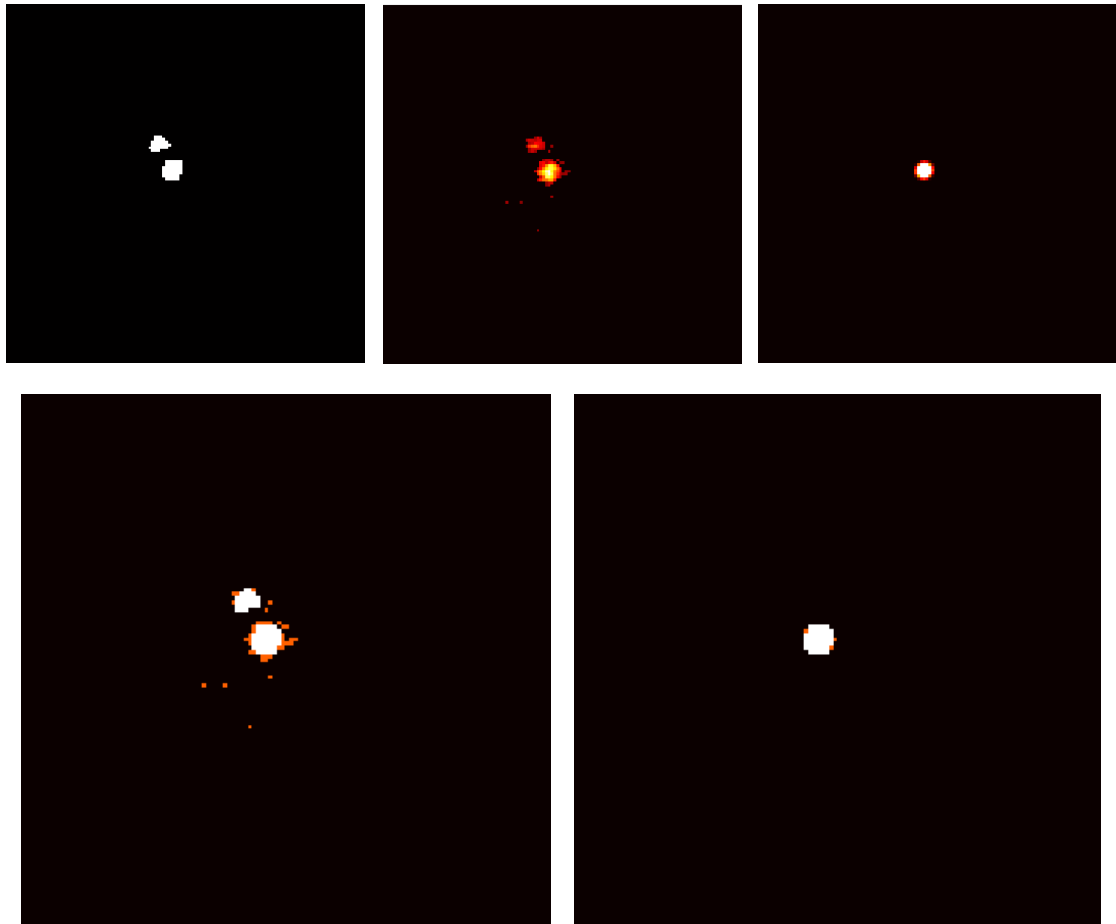


Figura 53: Resultados para AD y AC para activaciones conjuntas del hipocampo e hipotálamo izquierdos del 40%, paciente 2. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

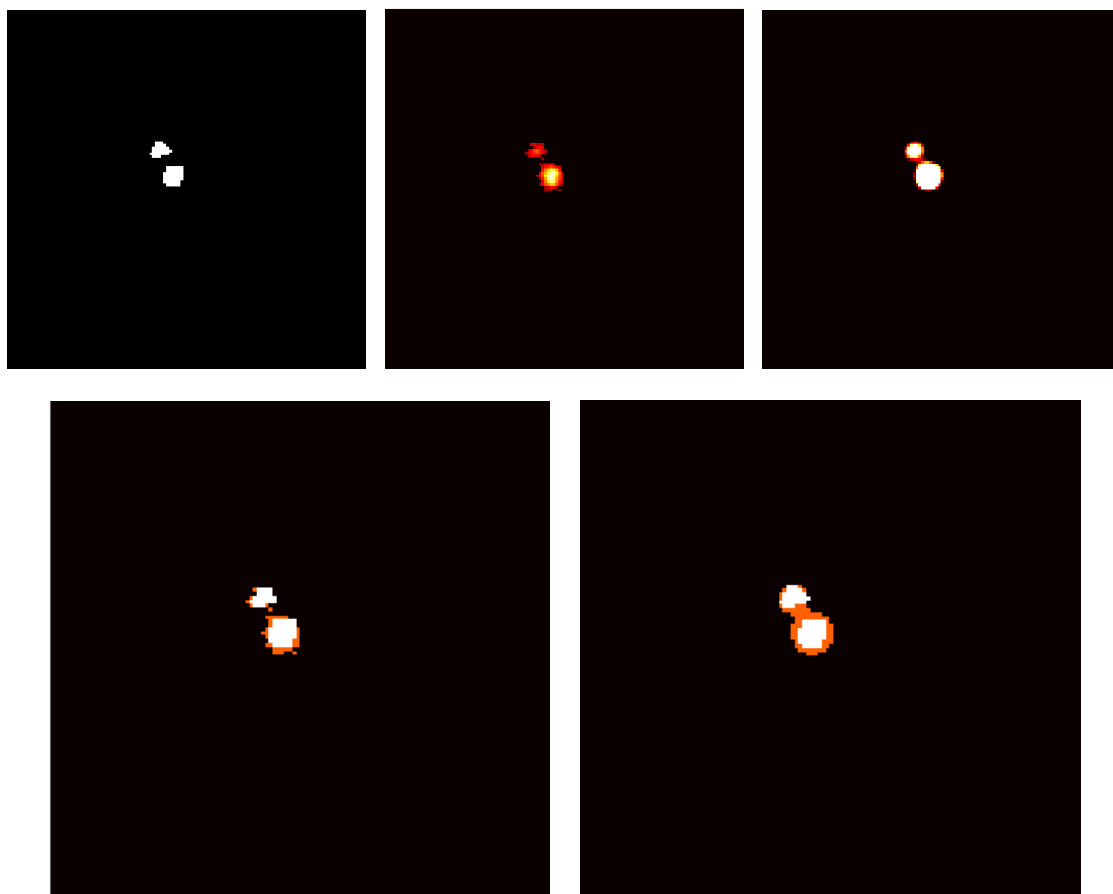


Figura 54: Resultados para AD y AC para activaciones conjuntas del hipocampo e hipotálamo izquierdos del 100%, paciente 2. Arriba: a la izquierda activación real, en el centro AD y a la derecha AC. Abajo: Ampliación de las imágenes de detección. A la izquierda AD y a la derecha AC (en rojo lo detectado, en blanco la región de la actividad detectada que intersecta la actividad real).

En las siguientes imágenes se observan las diferencias de detección con aumento del volumen de lo activado. Se puede apreciar como los resultados mejoran al aumentar el volumen activado.

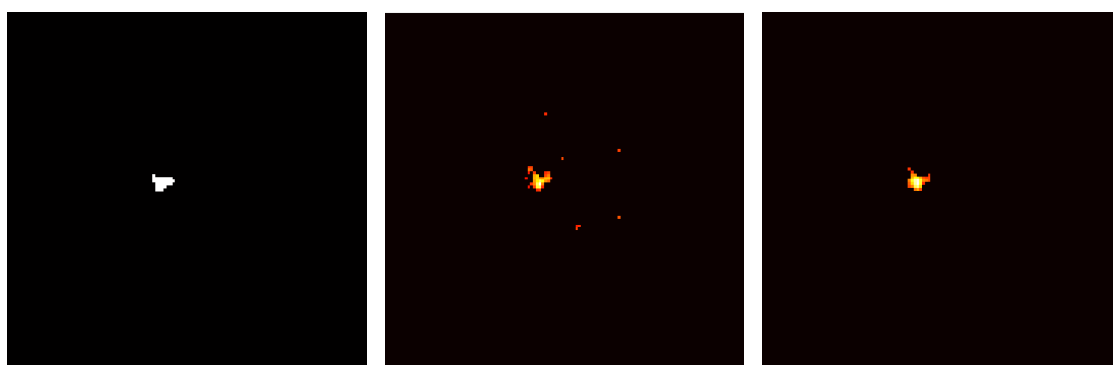


Figura 55: Diferencias de detección al aumentar el volumen de la activación. A la izquierda la actividad real, en el centro AD para activación 40% del hipocampo izquierdo, a la derecha AD para activación 40% del hipocampo izquierdo más el hipotálamo izquierdo. Se puede ver como el aumento de volumen de activación se corresponde con una baja en la actividad falsa detectada.

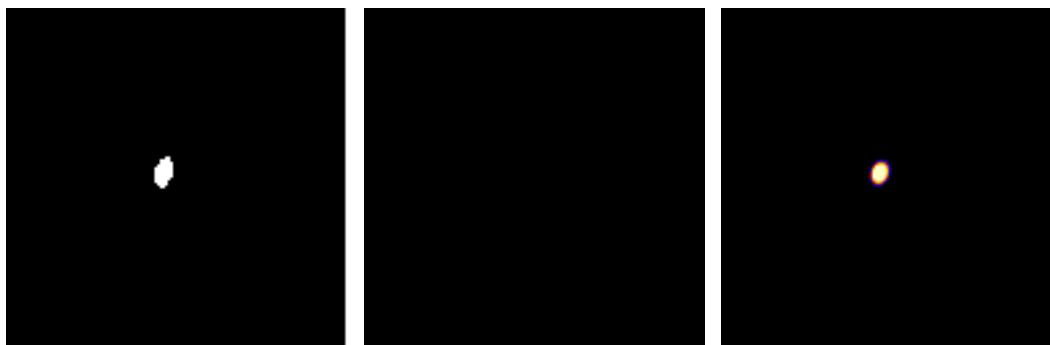


Figura 56: Diferencias de detección al aumentar el volumen de la activación. A la izquierda la actividad real, en el centro AC para activación 40% del hipocampo izquierdo, a la derecha AC para activación 40% del hipocampo izquierdo más el hipotálamo izquierdo. Se puede ver como el aumento de volumen de activación se corresponde con que el umbral de detección para el método baja.

6.2.5.4. RVARNI y RVADNI

Sobre el mismo conjunto de imágenes también se calcularon indicadores de relación de volumen de actividad real no intersectada (*RVARNI*) y relación de actividad detectada que no intersecta la actividad real (*RVADNI*). Se elaboró a su vez un indicador que se presenta en la siguiente ecuación:

$$\text{Indicador} = (1 - \text{RVARNI}) (1 - \text{RVADNI})$$

La idea es que el mismo valga uno cuando se intersecta toda actividad real y no se detecta actividad fuera de ésta. El indicador vale cero cuando no se intersecta en ningún voxel la actividad real. Esto tiene la limitante de que si se detecta el foco pero por algún error de corrección el mismo se encuentra movido con respecto al real el indicador no va a dar el máximo valor, y puede llegar a valer cero en un caso en el que el corrimiento sea suficiente para no intersectar ni un voxel de actividad real. Fuera de esta limitante los resultados encontrados fueron interesantes y es por esto que se incluyen aquí.

Esto se efectuó para todos los grupos de fantasmas generados -con transformaciones espaciales para evaluar la herramienta punta a punta- y se extrajeron las siguientes gráficas y conclusiones.

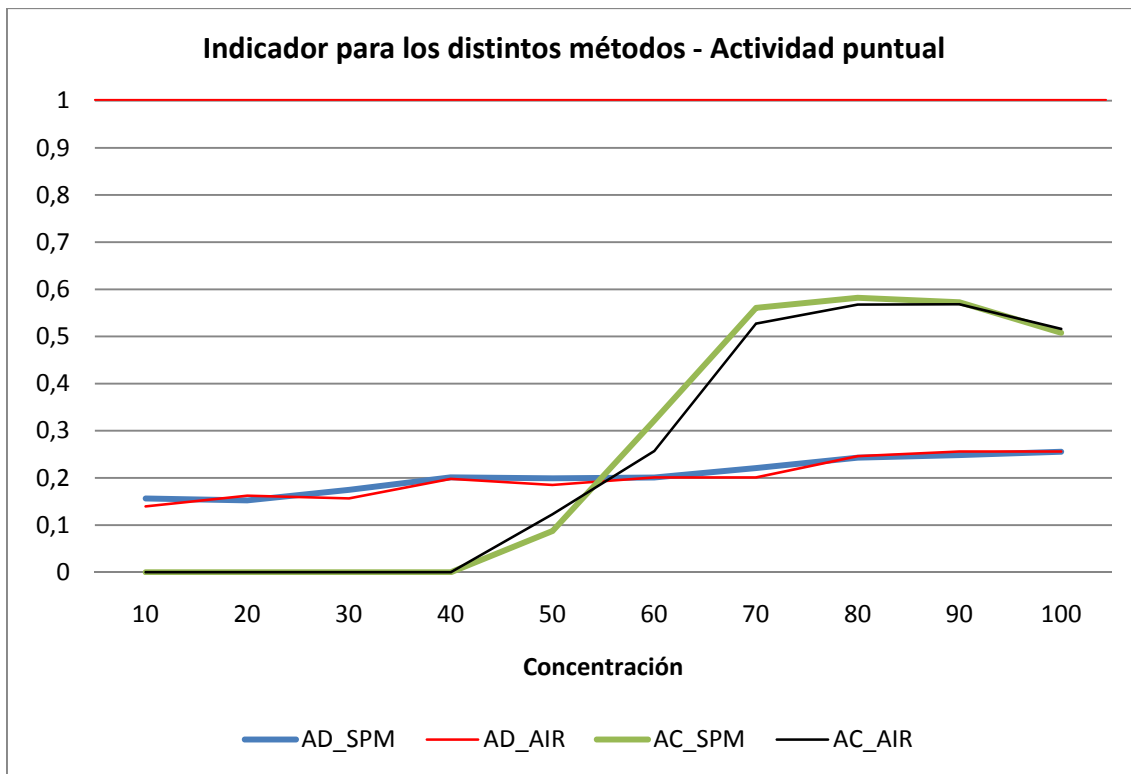


Figura 57: Resultado del indicador para actividad puntual del hipocampo izquierdo. En rojo el valor ideal.

Se observa un comportamiento similar al descrito en las pruebas anteriores. Tomando el indicador como medida de calidad del método, se puede concluir que si bien AC detecta recién a partir del 50% de actividad puntual, una vez superado dicho umbral es muy superior en su resultado que AD. El indicador para AD es creciente como el de AC, pero su crecimiento es mucho menor al de AC.

6.2.5.5. Conclusiones de evaluación objetiva

Como conclusiones de la evaluación objetiva se pueden extraer que:

AD detecta en todos los casos el foco, aunque en los casos de actividad más baja existen detecciones falsas muy altas en porcentaje que visualmente pueden confundirse con el mismo.

AC tiene un umbral de detección determinado en el caso de actividad puntual del hipocampo izquierdo como 50% de aumento en el SPECT ictal de su valor basal. Dicho umbral se deberá determinar con mayor exactitud con actividades complejas ya que AC con este tipo de actividad presenta un umbral menor (se comprobó que para actividad combinada detecta algo con 40% de activación). Cabe alzar que AC detectó el foco epileptógeno para todos los pacientes reales del Centro de Medicina Nuclear. Esto sugiere que en los casos reales el foco tiene una activación superior al umbral de AC.

La calidad de detección de AC -una vez superado este umbral- es significativamente mayor que la de AD; presentando un porcentaje de falsas activaciones muy cercano a cero.

Al aumentar el volumen de lo activado mejoran los resultados de ambos métodos de detección, e inclusive mejoran los resultados del algoritmo AIR de corrección (Ver anexo VIII). Esto se

muestra en la mejora del umbral de detección para AC y en la disminución de falsos positivos por parte de AD a medida que el volumen de lo activado crece.

Se detectó que con efectos de transformaciones espaciales sobre las imágenes ictales, y por lo tanto con la aplicación de corrección, los valores de delta aumentan. Esto es esperable ya que los métodos de realineado no son ideales y las imágenes no se alinean perfectamente.

Todos los métodos de detección presentaron dificultades para la detección de actividad negativa –pruebas no incluidas en la documentación-. Esto se debe a la forma de adquisición de los SPECT, que como ya se mencionó anteriormente, zonas que presentan mucha actividad tienden a influenciar zonas vecinas, levantando sus intensidades. Se concluye que no es una característica de los algoritmos de detección, sino del SPECT en sí. Por detalles consultar el juego completo de pruebas que se adjunta en el DVD adjunto.

Se comprueban las tendencias mostradas por los algoritmos en la validación subjetiva.

7. Conclusiones y comentarios finales

7.1. Conclusiones

En este proyecto se presentó un estudio sobre la detección de focos epileptógenos mediante el procesado de imágenes SPECT y MRI. Se realizó una importante búsqueda bibliográfica sobre las variadas técnicas existentes, intentando además introducirse en problemas relacionados tales como corrección y segmentación de las imágenes utilizadas. Además, se profundizó en el estudio de algoritmos de detección basados en la teoría a-contrario.

El estudio del área de interés se realizó con la intención de recopilar información concreta sobre los principales métodos existentes para la detección de focos.

Se realizaron estudios sobre distintas formas de mejorar cada etapa del proceso de detección diferencial realizado originalmente por el especialista. Entre ellas, se destaca un estudio sobre la importancia de utilizar una máscara cerebral.

Por otro lado, se desarrolló una herramienta de detección de focos epileptógenos que incluye todos los pasos necesarios para realizar un análisis punta a punta (corrección, generación de máscaras, normalización de intensidades, detección y despliegue de resultados). De todas formas cabe aclarar que la misma nunca sustituye al especialista, sino que está pensada para ayudarlo en su trabajo.

La herramienta, desarrollada en Matlab con código libre, consta de dos versiones: una manual y otra automática. La versión automática fue diseñada para permitirle al usuario hacer un análisis punta a punta en el menor tiempo posible, dándole la opción de elegir entre varios flujos que pueden ser ejecutados sin intervención del usuario. La versión manual -influenciada en su diseño por la GUI de SPM- permite configurar en detalle el flujo a ejecutar; no solo eligiendo que algoritmo usar sino también los parámetros involucrados en cada uno.

El diseño modular de la herramienta permite sustituir cualquiera de los bloques funcionales, en caso de así necesitarlo.

Gracias a la colaboración de los especialistas del Centro de Medicina Nuclear (CMN), se pudo evaluar el software desarrollado. Los buenos resultados obtenidos mediante la evaluación con la base de pacientes del CMN y el fantoma virtual demuestran la superioridad del sistema frente al método usado anteriormente por el especialista. También hay que destacar que mediante la utilización de la herramienta, los tiempos de análisis son reducidos considerablemente (frente a la alternativa aplicada originalmente por el usuario).

7.2. Trabajo a Futuro

Desde el punto de vista del proceso de correregistro, se tendría que seguir estudiando posibles mejoras para el caso de correregistro inter-modal. Este es un proceso delicado ya que se está comparando imágenes muy distintas, tanto en su forma de adquisición como en su contenido.

En el proceso de generación de máscaras, se plantea la necesidad de seguir trabajando para obtener máscaras SPECT más precisas. En la actualidad no existen muchos trabajos en el área de segmentación de SPECT y el método más usual es una simple umbralización

También existe la posibilidad de seguir explorando técnicas que permitan mejorar la performance de la detección a-contrario mediante la utilización de dos SPECT basales del mismo sujeto. Esto permitiría obtener un mejor modelo de fondo. Otra mejora posible es estimar las distribuciones de las imágenes (no asumir modelos normales) y de esa forma comparar contra un modelo más exacto.

Sobre el método diferencial, se podría estudiar la aplicación de un doble umbral de detección. Lo que se debería buscar es tener independencia entre el umbral para la actividad positiva y el de actividad negativa. Esto mejoraría casos donde un tipo de actividad predomine sobre la otra.

Finalmente, aunque los resultados obtenidos con la herramienta son buenos y los tiempos necesarios para realizar un análisis punta a punta se han reducido notablemente, existe una brecha entre el prototipo desarrollado y lo que pudiese ser una aplicación del tipo comercial que pueda ser usada por distintas instituciones. De todas maneras se considera que el mismo es una buena base para el desarrollo de un producto de estas características.

8. ANEXO I: Formatos De Imágenes Médicas

Durante el proyecto se trabajó con imágenes MRI y SPECT. Los formatos más comunes para estos tipos de imágenes son DICOM, ANALYZE75 y NIFTI. A continuación se hace una breve descripción de cada uno.

8.1. DICOM

Digital Imaging and **C**ommunications in **M**edicine (**DICOM**) es un estándar para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de imágenes medicas. Fue desarrollado por el American College of Radiology (**ACR**) y el National Electrical Manufacturers Association (**NEMA**). Actualmente es usado en distintas áreas de la medicina, como por ejemplo neurología y radiología.

Incluye una definición de formato de archivo y un protocolo de comunicación para redes. El protocolo de comunicación es un protocolo de la capa de aplicaciones (capa 5) que usa TCP/IP para comunicar distintos sistemas. Los archivos DICOM pueden ser intercambiados entre dos equipos que sean capaces de recibir imágenes y datos de pacientes en formato DICOM.

DICOM permite la integración de scanners, servidores, impresoras, etc. de distintos proveedores, lo que facilita los procedimientos y reduce costos.

Una diferencia importante entre DICOM y otros formatos de imágenes es que DICOM no solo guarda la información de la imagen (los valores de los píxeles) sino que también guarda información del paciente como por ejemplo nombre, edad, etc.

Debido a que muchos de los programas usados en el proyecto no soportan DICOM (SPM, AIR y BET), es necesario convertir las imágenes DICOM a ANALYZE75 o NIFTI antes de poder procesarlas. En nuestro software hacemos esto usando una función ya implementada en SPM. Nos decidimos por esta opción porque SPM nos asegura buenos resultados. (10) (11)

8.2. ANALYZE 7.5

Analyze 7.5 es el formato de archivo usado por el software Analyze de la Mayo Clinic. Actualmente ha sido adoptado por la industria de imágenes neuronales, siendo usado por la mayoría de los programas del área como por ejemplo SPM, AIR, BET y FreeSurfer (entre otros).

Una imagen en formato Analyze 7.5 consta de dos archivos, una imagen (.img) y un encabezado (.hdr). El archivo .img contiene los valores de los voxels, mientras que el archivo .hdr contiene información sobre la imagen, como por ejemplo el tamaño de los voxels, el tamaño de la imagen y el tipo de dato usado para la imagen (8 o 16 bits). (12) (13)

Los creadores del formato dejaron campos libres en el encabezado para darle mayor flexibilidad al formato. SPM usa algunos de estos campos para agregar la siguiente información:

- SPM usa el campo "image_dimension.funused1" para guardar el "scale factor".

El propósito de el *scale factor* es el de permitir valores en la imagen que son imposibles de guardar usando un archivo .img. Por ejemplo, en imagen de 8 bits solo es posible tener valores entre 0 y 255. SPM extiende esto usando el *scale factor* para ajustar los valores de la imagen. Por lo tanto, para saber el valor real de un voxel de la imagen hay que leer el valor del archivo .img y multiplicarlo por el *scale factor*.

Esto es útil en algunas aplicaciones especiales, como imágenes *Water Activation PET*.

- SPM usa el campo *originator field* de una manera distinta a la prevista por los creadores del formato. En el formato original este campo se usa para guardar texto (10 bytes). Sin embargo, en SPM este campo describe las coordenadas (en voxels) del centro (u origen) de la imagen.

8.3. NIFTI

Nifti-1 es una adaptación del formato Analyze 7.5. Fue diseñado de manera de que todo software antiguo que soporte Analyze 7.5 también soporte Nifti.

Este formato usa campos vacíos en el encabezado Analyze para agregar varias mejoras. A continuación se presenta un breve resumen de algunas de las innovaciones hechas por Nifti:

- Transformación afín que permite saber las coordenadas espaciales (x,y,z) de un voxel (i,j,k)
- Permite trabajar con archivos duales (.img y .hdr) o con un solo archivo (.nii)
- Un método estandarizado para agregar extensiones a los encabezados
- Códigos que permiten conocer el orden de las *time slices* en una FMRI

Actualmente el formato es soportado por la mayoría de los programas del área, como AFNI, BrainVoyager, FSL, y SPM. (14)

9. ANEXO II: Morfología y Labeling

9.1. Morfología matemática

La morfología matemática es una teoría para el análisis y procesado de imágenes digitales. Puede ser usada para distintas tareas, como por ejemplo encontrar el borde o el esqueleto de un objeto o separar objetos. Aunque la morfología matemática fue inicialmente desarrollada para trabajar con imágenes binarias, también puede ser usada en imágenes en escala de grises.

El proceso se basa en la interacción entre la imagen (A) y un objeto (B) llamado elemento estructurante. El elemento estructurante puede ser de cualquier forma aunque generalmente se usa un disco (o esfera 3D). Distintos elementos estructurantes sirven para obtener distintos resultados (50).

Las dos operaciones básicas en morfología son la erosión y la dilatación. A continuación se explica cómo funcionan estas operaciones para el caso de imágenes binarias.

- **Dilatación**

La dilatación de la imagen A por el elemento estructurante B está dada por la formula

$$A \oplus B = \{x: B_x \cap A \neq \emptyset\}$$

La dilatación expande un objeto (dentro de la imagen)

- **Erosión**

La erosión de la imagen A por el elemento estructurante B esta dado por la formula

$$A \ominus B = \{x: B_x \subseteq A\}$$

La erosión achica un objeto y elimina objetos menores al elemento estructurante.

- **Apertura y Clausura**

Erosión y dilatación pueden ser usadas juntas para crear otras operaciones. De estas posibles operaciones las más usadas son apertura y clausura.

La apertura de A por B se define como la erosión de A por B seguido por la dilatación de A por B:

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B$$

Esta operación sirve para alisar los bordes de un objeto, para eliminar objetos pequeños no deseados, etc.

Clausura es la operación dual, se define como la dilatación de A por B seguido por la erosión de A por B:

$$A \cdot B = (A \oplus B) \ominus B$$

La clausura puede ser usada para unir objetos o para rellenar huecos.

9.2. Labeling

El *labeling* de una imagen binaria es una operación que asigna un valor único a píxeles dentro de un mismo objeto (componente conexas). Los resultados que se obtienen dependen del tipo de vecindad que se usa. Para casos 2D las dos opciones más comunes son vecindad 4 y vecindad 8 (se puede extender para imágenes 3D) (75).

Algoritmo

Nota 1: El siguiente algoritmo es solo uno de los posibles algoritmos de *labeling*. Para simplificar la explicación se asume que se trabaja con una imagen 2D y conectividad 8, pero el algoritmo puede ser fácilmente extendido a 3D y a otras conectividades.

Nota 2: Se asume que en la imagen los objetos tienen intensidad 1 y el fondo intensidad 0.

Se recorre la imagen píxel a píxel, de arriba abajo, de izquierda a derecha. Si el píxel actual (p) vale 0 se salta al siguiente, si es 1 se revisan 3 vecinos de p (arriba, izquierda y diagonal superior izquierda). Basado en esta información el *labeling* de p se hace de la siguiente manera:

- si todos los vecinos valen 0, se le asigna una nueva etiqueta (*label*) a p
- si solo un vecino es 1, a p se le asigna la etiqueta (*label*) del vecino
- si p tiene más de 1 vecino con valor 1, a p se le asigna la etiqueta de uno de los vecinos

Se guarda la información de equivalencias entre las etiquetas de los vecinos.

Una vez finalizado este paso se recorre nuevamente la imagen, y usando la lista de etiquetas equivalentes se le asigna a todos los píxeles de un objeto una etiqueta propia.

El resultado final es una imagen en la cual el fondo tiene asignado el valor 0 y cada objeto tiene asignado una etiqueta distinta.

10.ANEXO III: Investigación Bibliográfica

INVESTIGACIÓN MÉTODOS DE DETECCIÓN DE FOCOS EPILEPTÓGENOS

Con el objetivo de encontrar información sobre distintos métodos de detección de focos epilépticos a través de el tratamiento de imágenes SPECT en conjunto con MRI, como lo es el método utilizado por el Dr. Ferrando, se encontró un documento **Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI for Seizure Focus Localization in Partial Epilepsy (SISCOM)** por Benjamín H. Brinkmann, PHD; Terence J. O'Brien, MB, BS, FRACP; Brian P. Mullan, MB, CnB, FRACP; Michael K. O'connor, PHD; Richard A. Robb, PHD; y Elson L. So, MD.

En el mismo se mencionan los pasos realizados por el software homólogo de la Mayo Clinic, así como el por qué de estos, para la localización de focos epilépticos.

El proceso es como sigue:

1. Enmascaramiento de los SPECT, se hace una umbralización y luego se utiliza procesamiento morfológico de imágenes para rellenar las áreas ventriculares y subcorticales del cerebro.
2. Los contornos de la superficie del cerebro en el SPECT ictal se utilizan para registrar el SPECT ictal en el espacio de coordenadas del inter-ictal, con un algoritmos basado en macheo de superficie o en macheo por intensidad de voxel.
3. Se normalizan las intensidades medias de los SPECT a un valor constante.
4. Se subtrae la imagen inter-ictal a la ictal y se identifican los pixeles que superan 2 desviaciones estándar desde cero como zonas de activación. NOTA: el valor cero es la intensidad media de los SPECT normalizados.
5. Se remueven los pixeles extra cerebrales, del MRI, utilizando un algoritmo semiautomático basado en forma (object extractor, AnalyzeAVW, Mayo Foundation, Rochester, Minn).
6. Se corregistra el SPECT ictal contra la imagen extraída del MRI utilizando macheo de superficie, los parámetros de el corregistro son aplicados a la resta umbralizada de los SPECT, y se muestran las zonas de activación sobre el MRI.

En el mismo documento hay una comparación entre los distintos métodos que existen para la detección de focos epilépticos.

Menciona que si se aplica tardíamente la inyección del isótopo al paciente, o sea post-ictal, las zonas que habría que considerar serían las que casi no se activan. En el documento se menciona que este método da peores resultados que el anteriormente descrito, ya que las imágenes del SPECT tienen mayor ruido.

Se expone también que la mayor fuente de ruido en las detecciones es error en el registro de los SPECT entre sí y no del SPECT ictal contra el MRI, ya que esto solo correría milímetros la zona activada, mientras que lo primero haría una substracción errónea de los SPECT produciendo activaciones y desactivaciones erróneas.

En el documento se encuentran las siguientes menciones sobre algoritmos de Registro:

- A. Registro Basado en matcheo de superficie, el cual es utilizado por SISCOM.
- B. Automated Image Registration (AIR) disponible implementado para uso no comercial.
- C. Registro por maximización de información mutua, del cual hay versiones nuevas las cuales convergen más rápidamente.
- D. Registro basado en matcheo por intensidad de Voxels, el cual menciona que es mejor que el basado en matcheo de superficie.

Sobre los distintos métodos de detección menciona lo siguiente:

El método de "Mapeo Estadístico Basado en Poblaciones", el cual consiste en normalizar el espacio cerebral del paciente a un cerebro estándar, para luego compararlo con estudios basales hechos a una población de pacientes. Menciona que dicho método no se aplica para la detección de focos ya que la normalización del espacio cerebral del paciente no es lineal y agrega ruido al análisis.

Se menciona también el método de los dos isótopos, en el cual se le aplica al paciente dos inyecciones consecutivas, espaciadas cierto tiempo, y con dos isótopos distintos, que ayudan a ver la evolución de la crisis. Existen técnicas en el tratamiento de imágenes para hacer dicho análisis, ya que uno de los isótopos presenta radiación débil y es difícil de diferenciar.

Conclusiones:

- Existe una posible mejora al método de Rodolfo, ya que se podría reducir el ruido en las detecciones al seguir los pasos descritos por SISCOM.
- Lo anterior a su vez nos ayuda en el caso de contar solo con los SPECT basales e ictales.
- El autor concuerda con Rodolfo en que el Mapeo Estadístico Basado en Poblaciones agrega mucho ruido y no es útil para diagnósticos.
- Existen varios algoritmos de correregistro, de los cuales hay varios que están disponibles de forma gratuita en la web. Se debe investigar cuál es el más adecuado para nuestra aplicación.

Análisis del texto “Automated Detection of Local Normalization Areas for Ictal-Interictal Subtraction Brain SPECT”

El uso de todo el cerebro para normalizar los análisis ictales y basales, no está justificado, ya que el flujo sanguíneo cerebral varía mucho entre dichas imágenes y además puede ser extendido en la superficie del cerebro.

La normalización de dichos análisis es de gran importancia además ya que no solo el CBF puede cambiar mucho entre ambos sino que la dosis administrada para cada uno puede diferir.

Se presentan los siguientes métodos:

1. Z Map

- Se crean máscaras para ambas imágenes, con simple umbralización.
- Se calcula la media y la SD dentro de la máscara, y cada valor “i” es reemplazado por su respectivo valor “z”.
- Se construyen 2 mapas z, en los cuales cada voxel representa la distancia entre su valor real y la actividad media, normalizado por la SD:

$$z = |i - M| / SD$$

- Se toman los valores de z mayores a 1 para no tomar en cuenta áreas con valores mucho mayores a la media (posibles activaciones)
- La región de referencia final es la intersección entre el mapa correspondiente a la imagen ictal con $z < 1$ y el análogo correspondiente al basal.

2. El enfoque de agregación de voxels

- Se crean máscaras para ambas imágenes, con simple umbralización.
- La técnica se basa en una agregación tridimensional de voxels iterativa, que empieza en un volumen semilla.
- Paso 1: supongamos el paso k-ésimo, se calculan los valores de la varianza ictal y basal para dicho paso.
- Paso 2: se comparan dichos valores utilizando test estadísticos.
- Paso 3: si los valores antes mencionados no difieren significativamente, la región es dilatada y se ejecutan 1 y 2 nuevamente.
- Paso 4: si los valores de varianza de las imágenes difieren significativamente, el algoritmo es detenido y se selecciona la región de referencia como la del paso k+1.
- La dilatación isotrópica de las regiones es hecha con simples herramientas matemáticas de morfología.

17. Serra J. *Image Analysis and Mathematical Morphology*. London, England: Academic Press; 1982.

- La comparación de varianzas la hacen con 2 test (Levene y SE).
- La hipótesis es que si una región no está influenciada la crisis sus varianzas no variarán significativamente.
- El área de referencia (RA) final elegida depende de la localización de la semilla. Para hacer el proceso totalmente automático regularmente y automáticamente se mueve la semilla en la máscara común (cada 3 voxels en cada dirección). La selección final es la más larga obtenida de cada semilla.

Se propone una técnica de validación de los métodos, bastante técnico, el cual simula el foco en varios tamaños e intensidades agregando los valores a la imagen promedio de sujetos sanos.

Se recomienda que la RA a elegir sea lo más grande posible sin tomar en cuenta áreas de activación, ya que esto es lo más representativo posible de las regiones que no varían de un SPECT a otro.

Resultados:

- El mapa Z es simple, y precisa poco tiempo computacional (5s vs 15m).
- Las RA encontradas nunca tuvieron el tamaño total del cerebro (Max 45%) y nunca incluyeron los focos.
- Las RA encontradas por el mapa z fueron mayores a las del otro método y más homogéneas (35% vs 25% y 12%).
- Los datos mostraron que el volumen de zonas anormales reveladas por estos métodos siempre fueron mayores a las detectadas por el que utiliza normalización global.
- Para los focos mayores al 50% del volumen cerebral, el método ayudó a detectar el 76.1% de los focos reales vs 40.1% con el análisis convencional. La diferencia fue mayor cuando el foco era frontal, 57.2% vs 12.4%.
- En el método z, el umbral ($z < 1$) utilizado demostró ser muy bueno cumpliendo con los requisitos de no tomar activaciones, ni generar una RA muy pequeña, poco representativa.
- Los dos test utilizados en el método de agregación arrojaron resultados bastante disimiles. Ambos son malos cuando se tienen pocas muestras.
- Se mejoran los resultados con inyecciones tardías.

Conclusiones:

Se justifica una elección adecuada del RA, ya que mejora la sensibilidad del método diferencial.

Para nuestra aplicación se adapta mejor el mapa z, al ser rápido y lograr mayores RA.

Se debe investigar si dicho algoritmo está ya desarrollado, aunque siendo bastante simple se podría implementar.

Análisis del texto “Comparison of Statistical Parametric Mapping and SPECT Difference Imaging in Patients with Temporal Lobe Epilepsy” (D.J. Chang, I.G. Zubal, C. Gottschalk, A. Necochea, R. Stokking, C. Studholme, M. Corsi, J. Slawski, S.S. Spencer and H. Blumenfeld)

Se menciona que en las imágenes ictales el foco aparece como hiperactivo, y en los basales como hipoactivo.

ANALISIS DIFERENCIAL

- Mencionan que en el análisis diferencial, realinean los SPECT con un método de cuerpo rígido, mezclado con optimización de multiresolución por normalización de la información mutua.
- Se normalizan las intensidades con un modelo lineal.
- El ajuste se hace por medio de mínimos cuadrados, y se hace un ajuste fino minimizando las diferencias de entropía de los histogramas.
- Se alinean los resultados de la resta con el MRI por medio de optimización de multiresolución por normalización de la información mutua. Lo que dicen es excelente para alinear imágenes tomadas a seres humanos.
- Verifican los alineamientos por medio visual de un isocontorno.

SPM

- SPM es más objetivo (no depende tanto del paciente).
- Alinean los análisis con AIR y con el realineamiento de SPM.
- Cuentan con una DB de casos normales.
- Normalizan los análisis contra un espacio común de Talairach y Tournoux.
- Mencionan que como la resolución espacial del SPECT es pobre no utilizan parámetros afines, al ajustar las imágenes al cerebro común.
- Suavizan los análisis.
- Eligen el tamaño de clúster de acuerdo con la resolución del SPECT.

RESULTADOS:

- Mencionan que siempre es mejor detectar por hiperperfusión que por hipoperfusión.
- Destacan la importancia de tener umbrales variables para poder ajustar a casos particulares.

- SPM remueve errores de varianza, da resultados más confiables. Aunque dicho error de varianza es estimado de la muestra de sujetos normales y se toma un modelo fijo, y es un limitante ya que se asume un valor bajo para dicho error.
- Otra limitante es que se precisa un número grande de sujetos normales para tener significancia estadística. Esto introduce errores tipo 2 y disminuye la sensibilidad del análisis.

CONCLUSIONES:

Se debería analizar los métodos mencionados para alineamiento y ajuste de los análisis, en especial AIR.

Se debería contar con chequeo visual de dicho proceso para ajustar algún parámetro.

El que SPM sea objetivo es en realidad un problema para nuestro análisis ya que el caso de cada persona es diferente y debe ser analizado como tal.

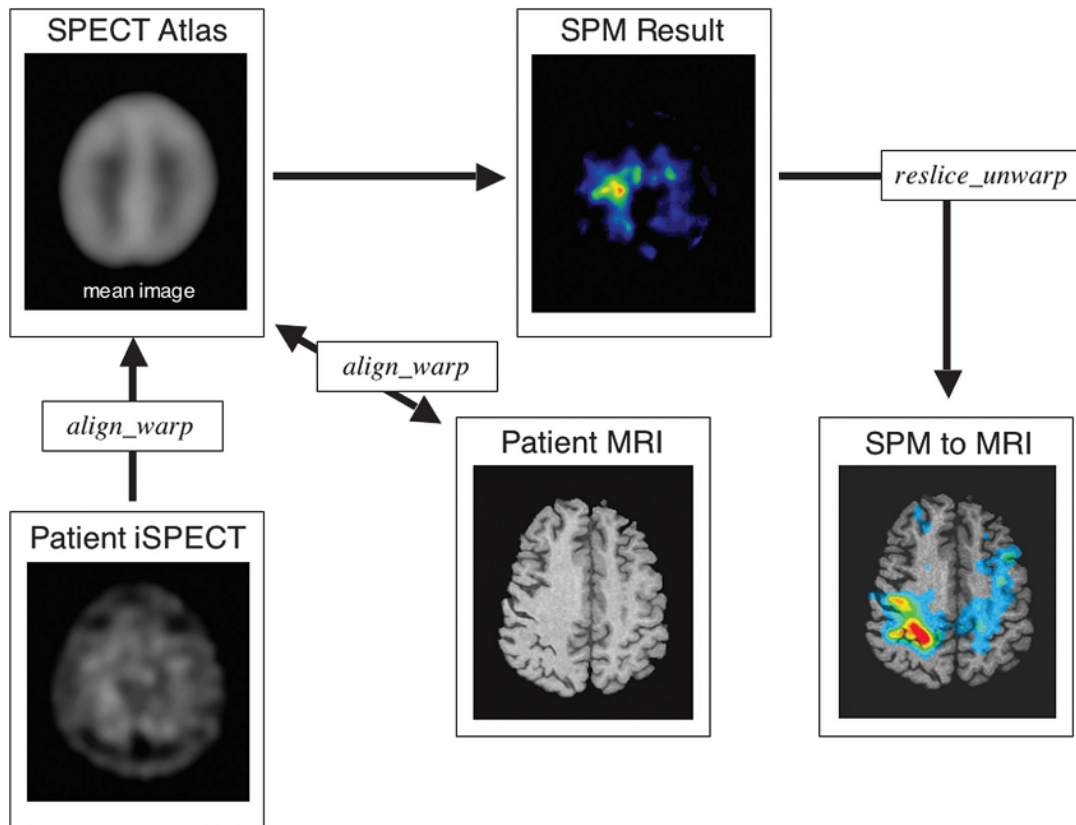
Habría que ver qué resolución tienen los análisis que vamos a manejar para poder elegir bien los parámetros del análisis.

Es importante un modo avanzado en el que el especialista tenga la posibilidad de cambiar umbrales para ajustar algún análisis en especial.

Análisis del Texto “Ictal SPECT analysis in epilepsy” por Robert C. Knowlton, MD; Nicholas D. Lawn, FRACP; James M. Mountz, MD; and Ruben I. Kuzniecky, MD

Lo que se extrajo del texto:

- La interpretación de SPECT ictales solamente (sin basales) tiene como limitación que en muchos de los casos hay zonas en el cerebro del paciente, que en estado basal son hipoactivas (baja luminancia en el SPECT basal), y sucede que en estado ictal (siendo zonas activas) no tienen mucha luminancia por este hecho. En los análisis diferenciales se atenúa dicho efecto ya que se detectan diferencias entre los estados basal e ictal.
- Las comparaciones lado a lado de SPECT basales e ictales, han sido mejoradas al contrastar la resta de ambos corregistrada contra el MRI.
- Método de detección de SPM:
 1. Se crea imagen promedio a partir de n escaneos controlados, cada uno registrado contra un escaneo de los n, al escaneo ictal del paciente se lo registra, con AIR (align_warp), contra el cerebro estándar, el MRI también con warping no lineal.
 2. Se le hace un suavizado al SPECT, con filtros.
 3. El análisis de SPM se realiza con el SPECT ictal suavizado y el atlas, de la siguiente forma:
 4. Los voxels contenidos en ambas imágenes son analizados utilizando un test estadístico invariante. Los parámetros resultantes del test son ensamblados en una nueva imagen (el mapa paramétrico estadístico), las diferencias derivadas de un mapa comparado con el de otro análisis son interpretadas como alteraciones regionales producidas por alguna alteración cerebral. La significancia de estas diferencias es determinada a través de test de hipótesis.
 5. Las versiones más recientes de SPM combinan el modelo lineal general para crear el SPM y la teoría de campos aleatorios para determinar la importancia estadística de las diferencias.
 6. Los resultados del análisis son presentados sobre el MRI, utilizando el warp inverso que se le efectuó al MRI. (AIR , reslice_unwarp)
 7. El corregistro se hace con AIR disponible en: <http://bishopw.loni.ucla.edu/>.



- Se menciona que en resultados actuales (2004), se respalda a SPM, que consigue 18 lateralizaciones correctas, con ninguna falsa en 21 casos; mientras que el análisis de substracción solo consigue 16 correctas con una lateralización incorrecta.
- El análisis hecho con SPM en diferencias de SPECT ictal-basal, concuerda con resultados de la técnica diferencial.
- Características de SPM:
 - ✓ Objetividad, en un campo donde los profesionales médicos experimentados escasean. Esta objetividad puede jugar en contra ya que puede no tomar en cuenta fenómenos como el mencionado de áreas hipoactivas.
 - ✓ No necesita de un SPECT basal del paciente, lo que puede mejorar el aspecto de no someter a éste a radiación innecesaria. Esto también deja afuera las particularidades del estado basal del paciente.
 - ✓ Una crítica a ambos métodos: ambos necesitan normalización de los análisis, pero hacerla llevando todos los valores de luminancia a la media de todo el cerebro puede no ser lo adecuado. Actualmente (2004) se han desarrollado algoritmos de normalización local para SPECT. [Boussion N, Houzard C, Ostrowsky K, et al. Automated detection of local normalization areas for ictal-interictal subtraction brain SPECT. J Nucl Med 2002;43:1419–1425.]

- ✓ La normalización espacial se presenta como inconveniente, tiene que ser matcheado por edades ya que los cerebros son distintos a medida que cambia la edad de la persona (ej.: niños, vs adolescentes vs adultos). A su vez es difícil encontrar análisis de todas las edades para efectuar los distintos atlas. Dichos atlas deben ser macheados con los pacientes a analizar (ej.: no se puede comparar análisis de pacientes con distinto tipo de epilepsia)
- ✓ Es importante incluir la experiencia del especialista para efectuar un análisis certero.

CONCLUSIONES:

- ❖ Es importante considerar el estado basal del paciente, excluir dicha información deriva, en muchos casos, en detecciones falsas o falta de detecciones.
- ❖ Desplegar resultados contra el MRI es mencionado en ambos análisis por lo que se propone hacer lo mismo en el proyecto presente.
- ❖ Se propone estudiar AIR, ya que es el método de correregistro mencionado en más artículos sobre el tema.
- ❖ Si bien el análisis de SPM con atlas no es lo que en este proyecto se propone, por el mencionado tema de la normalización no-lineal, se puede ver la posibilidad de hacer análisis de SPM para localizar diferencias entre estados basal-ictal y compararlos con el estudio diferencial para obtener mejores resultados.
- ❖ Se propone probar casos de SPECT normalizados con técnicas locales y globales, para seleccionar mejor performance.
- ❖ Ídem pero con suavizado de SPECT antes de realizar el análisis.
- ❖ Siempre se debe integrar todos los resultados a través del especialista ya que éste es el que toma decisiones con toda la información prestada.

Análisis del Texto “Composite SISCOM images in mesial temporal lobe epilepsy: technique and illustration of regions of hyperperfusion”:

El artículo describe de forma esquemática y valida una técnica para componer varias imágenes Siscom.

El método consiste en corregistrar varias imágenes ictales e interictales contra una imagen SPECT template, luego hacer la substracción, luego umbralizar con una SD para obtener las zonas de activación, combinar las imágenes binarias obtenidas mediante una simple suma y así obtener una única imagen con toda la información obtenida de las imágenes de sustracción. Por último se propone corregistrar la imagen resultante de las substracciones con una imagen MRI template.

Análisis del Texto “Difference Images Calculated from Ictal and Interictal Technetium-.99m-HMPAO SPECIT Scans of Epilepsy”:

El artículo describe como se procesan las imágenes SPECT. Lo que menciona fue lo comentado por el especialista en las reuniones iniciales. Explica cómo se obtienen los SPECT y con ello el método de detección de los focos.

El método que describe es el mismo que utiliza el especialista en su análisis. Por la fecha del artículo y la forma en que está escrito podríamos pensar que es de cuando se comenzó a estudiar la detección de focos epilépticos mediante el procesamiento de imágenes.

Análisis del Texto “Ictal SPECT”:

El artículo habla sobre las imágenes SPECT ictales. Estudia los efectos de propagación de los focos epilépticos y de la no-localización de los focos debido a tempranos cambios de estado ictal a post ictal, y como éstos afectan las imágenes ictales obtenidas. Habla también de la elección del umbral, un umbral más alto será más específico, en cambio uno más bajo será menos específico.

Análisis del Texto “Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear”:

El artículo brinda una explicación sencilla y de fácil comprensión de los aspectos matemáticos y estadísticos más complicados de SPM. El artículo está en español.

Los aspectos que se discuten son:

- Realineado: alinear imágenes del mismo sujeto.
- Normalización espacial: Llevar las imágenes a un espacio anatómico de referencia.
- Filtrado espacial: eliminación de ruido por suavizado.
- Inferencia estadística

- Normalización en intensidad: ajustar la media, dos métodos: multiplicar por un factor (escalado proporcional), o escalado aditivo (Análisis de covarianza). El aditivo es más adecuado para el estudio de un solo sujeto mientras el otro para sujetos distintos.
- Sistemas de coordenadas: diferencias con el atlas de Talairach.

Análisis del Texto “Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome”:

El artículo estudia la efectividad de SISCOM frente a los test standard alternativos, utilizados para la ubicación de focos epilépticos en el lóbulo extra temporal, teniendo en cuenta estudios postoperatorios de los pacientes analizados.

El artículo se propone analizar:

- Si la técnica en SISCOM de la ubicación del foco epiléptico funciona bien teniendo en cuenta los resultados de la cirugía.
- Si SISCOM aporta información adicional para el pronóstico médico a la que aportan los test standard.
- Si las áreas de cambio en el flujo sanguíneo son útiles para determinar el sitio y el alcance de la escisión para una cirugía exitosa.

Las conclusiones obtenidas son que SISCOM es una buena guía para ubicar focos epilépticos en el lóbulo extra temporal.

Análisis del texto “Advances in computer-assisted single-photon emission computed tomography (SPECT) for epilepsy surgery in children”

Explica lo que es SISCOM, y por qué sirve al no ser invasivo, y superar la comparación visual.

El punto más destacable de artículo menciona que se tiene que considerar los focos de mucha actividad (hiper) y los de poca actividad (hipo), aunque la inyección se haya administrado en el período ictal y no post-ictal, ya que ambas zonas muestran defectos que pueden ser asociados a los focos.

En estado ictal los focos son hiperactivos, pero en estado post-ictal son hipoactivos.

Análisis del texto “Automated Detection of Local Normalization Areas for Ictal-Interictal Subtraction Brain SPECT”

En este artículo se estudia dos métodos distintos para seleccionar una zona optima en donde calcular la media (si es lo que se usa) para poder normalizar las intensidades de los 2 SPECT. De los dos métodos, el primero de los mencionados es el más conveniente de usar y el que más vale la pena investigar, ya que es rápido, simple y según el artículo obtiene mejores resultados que usando todo el cerebro.

Análisis del texto “Computer-Aided Inpatient Comparison of Brain SPECT Images: The Gray-Level, Normalization Issue Applied to Children with Epilepsy”

Es un estudio de como normalizar las intensidades de los dos SPECT. Se prueba con modelo afín $y=ax+b$. En el caso de a , se prueba con la media, la mediana, el valor máximo, etc. También se prueba de usar como zona de referencia todo el cerebro o solo el cerebelo.

La conclusión del artículo es que el método clásico de scaling basado en la media de todo el cerebro parece ser la mejor opción en la mayoría de los casos. También concluye que el escalado usando el valor máximo da malos resultados y no debe usarse. Además concluye que la normalización usando 2 parámetros es innecesaria, conviene usar $b=0$.

En el caso de epilepsia llega a la conclusión de que no conviene usar como zona de referencia el cerebelo porque puede estar involucrado en el proceso epiléptico, por eso se usa todo el cerebro.

En cuanto a si conviene usar la media o la mediana para escalar, llega a la conclusión de que ambas opciones son igual de buenas.

Análisis del texto “SIMULTANEOUS TRIPLE-REGISTRATION OF ICTAL SPECT, INTERICTAL PECT AND MR IMAGES FOR EPILEPSY STUDIES: METHOD AND VALIDATION”

Es un artículo que habla sobre un método para corregistrar simultáneamente los dos SPECT y la MRI, todo al mismo tiempo.

El artículo dice que los algoritmos de corregistrado se dividen entre basado en superficie y basado en voxels. Dice que los basados en voxels obtienen mejores resultados.

El método propuesto es basado en superficies, pero los autores comentan que están tratando de desarrollar un método parecido pero basado en voxels.

Los resultados obtenidos con este método son mejores que corregistrando cada imagen por separado usando un algoritmo basado en superficies, pero peores que corregistrando cada imagen por separado usando un algoritmo basado en voxels.

Análisis del texto “Threshold Estimation in Single Photon Emission Computed Tomography and Planar Imaging for Clinical Radioimmunotherapy”

El artículo propone un método para segmentar SPECT usando un umbral. El método asume que se sabe de antemano el volumen del cerebro. Lo que hace es elegir un umbral, segmentar, calcular el volumen del cerebro, compararlo con el volumen conocido, si la diferencia es menor que cierto valor entonces se detiene, en caso contrario cambia el umbral y sigue iterando.

Análisis del texto “Automatic segmentation of dynamic neuroreceptor single-photon emission tomography images using fuzzy clusterin”

En este artículo se segmentan dynamic neuroreceptor SPET images (son estudios muy similares a los SPECT) usando fuzzy c means. Según el artículo los resultados son buenos (se verifica comparando con segmentación manual).

Análisis del texto “Excess height versus cluster extent in subtraction SPECT”

En este artículo los autores plantean y tratan de demostrar experimentalmente que al restar los dos SPECT, no solo importa la intensidad sino también el tamaño de los clústers observados para seleccionar cuales clústers son focos y cuales ruido.

No propone ningún algoritmo para seleccionar los clústers, solo hace experimentos que prueban su tesis.

Análisis del texto “Methodological ASPECT for Improving Clinical Value of SPECT and MRI (tesis de doctorado)”

En este documento se discuten varios temas, como segmentación de Spect, MRI y corregistrado.

Respecto a segmentación de SPECT, dice que el método más usado es el del 40% del máximo.

Análisis del texto “Non-Gaussian Statistical Appearance Models. Application to the Creation of a Probabilistic Atlas of Brain Perfusion in Medical Imaging. (tesis de doctorado)”

Aunque la tesis refiere otro tema y no el tratado en cuestión, también habla sobre corregistrado, segmentación y normalización de intensidades.

Respecto a segmentación de Spect, el autor usa Otsu con 2 umbrales (separa en aire, cerebro y hueso). Para rellenar los huecos que quedan en el cerebro al umbralizar usa connected

component *labeling*. El autor no usa *labeling* 3D sino que corre un *labeling* 2D sucesivamente en los planos coronal, axial y sagital.

Análisis del texto "Otsu_basico.pdf"

Son notas que explican el funcionamiento del Otsu clásico.

Análisis del texto "Otsu multilevel thresholding"

Es un artículo sobre como implementar un Otsu de varios niveles de manera más eficiente.

Análisis del texto "Towards an optimal reference region in single-photon emission tomography difference images in epilepsy"

El artículo prueba de normalizar las intensidades en estudios PETs calculado la media en distintas zonas. Prueba con el cerebro entero, cerebro + cerebelo, cerebelo, otros.

Llega a la conclusión de que usar el cerebro entero es una buena opción.

Análisis del texto "Subtraction SPECT Coregistered to MRI in Focal Malformations of Cortical Development: Localization of the Epileptogenic Zone in Epilepsy Surgery Candidates"

Es un artículo muy viejo que discute las ventajas de usar SISCOM frente a EEG.

Análisis del texto "Design of the hyperstack"

Es el capítulo 2 de un libro de tratamiento de imágenes. Se discute un método para segmentación de imágenes.

Análisis del texto "Segmentation and visualization of brain structures"

El artículo habla sobre segmentación y visualización de imágenes cerebrales.

En cuanto a la visualización, habla sobre 2 tipos de rendering: Surface rendering o Volume rendering.

También se discuten varios algoritmos de segmentación de MRI como treshholding, active contours, etc. Los autores recomiendan usar gray scale morphology.

Análisis del texto “Quantitative Comparison of Four Brain Extraction Algorithms”

Es un artículo que compara los resultados de 4 algoritmos para segmentar imágenes MRI.

Análisis del texto “SEGMENTATION AND CLASSIFICATION OF BRAIN SPECT IMAGES USING 3D MARKOV RANDOM FIELD AND DENSITY MIXTURE ESTIMATIONS”

Es un método para segmentar SPECT (separa en 3 categorías, fluido, materia gris y materia blanca). El método está basado en unsupervised 3D Markovian model.

Análisis del texto “Simultaneous Registration and Intensity Normalization of SPECT Perfusion Images”

El artículo propone un método para hacer el corregramado de SPECT y simultáneamente la normalización de intensidades. El corregramado es un método propio y supuestamente más simple que maximización de información mutua.

Es la extensión a imágenes 3D de un método propuesto en otro artículo (citado) que es para imágenes 2D.

Los resultados obtenidos son parecidos a los obtenidos con información mutua, pero el algoritmo es computacionalmente más barato.

Análisis del texto “Fast Robust Automated Brain Extraction”

Es el artículo que propone el BET, un algoritmo para separar MRI entre cerebro y no cerebro.

Primero habla de otros 3 métodos para separar extraer el cerebro de una MRI.

- Manual
- Umbralización: Menciona que un método común es tomar 2 umbrales que separa la imagen. En uno de los rangos queda generalmente el cerebro y el hueso (como pasa con FCM). Entonces hay que hacer morfología para separar el cerebro del hueso, y después hacer *labeling* y quedarse con la componente más grande. Los autores no recomiendan este método.
- BSE: Se usa detección de bordes enés de umbralización para separar las distintas regiones. Luego se usa morfología para procesar estas regiones, para separar el cerebro del resto.

Las conclusiones son que el método propuesto obtiene buenos resultados y es computacionalmente barato.

El algoritmo esta para bajar libremente de internet, y es uno de los más populares.

Análisis del texto “Segmentation of Medical Images Using Three-dimensional Active Shape Models”

Es un método para segmentar imágenes. Los autores prueban con imágenes MRI sacadas a la rodilla de los pacientes y SPECT cerebrales.

El método propuesto no es de utilidad para nuestro problema.

Análisis del texto “A meta-algorithm for brain extraction in MRI”

Se propone un meta algoritmo, que segmenta una MRI usando 4 algoritmos de segmentación (entre ellos BSE y BET) y se le da distinto peso en cada voxel a cada método, para determinar cual usar.

Los autores tiene un atlas que contiene información sobre cual método es mejor usar en cada voxel, entonces se corregrista la MRI a segmentar con el atlas y se usa el atlas para segmentar cada voxel con el mejor método.

Análisis del texto “Influence of Implementation Parameters on Registration of MR and SPECT Brain Images by Maximization of Mutual Information”

Es un estudio de la performance de distintas implementaciones de un algoritmo de corregristrado MRI-SPECT.

Por ejemplo se prueba como varía la performance y velocidad si se usa interpolación trilineal o vecino más cercano. También se varían otras cosas.

Las conclusiones son las esperadas, si se usa una mejor interpolación se obtienen mejores resultados pero se pierde velocidad, si se usa un método de multiresolución se mejora la velocidad, etc.

Análisis del texto “Quantitative and Clinical Analysis of SPECT Image Registration for Epilepsy Studies”

En el artículo se comparan los resultados obtenidos al corregristrar usando los dos métodos más comunes, automated image registration algorithm (AIR) y Mutual information correlation.

En el estudio no se comparan las velocidades de los algoritmos, solo la precisión de los resultados.

Los autores llegan a la conclusión de que AIR es mejor que Información mutua, aunque la diferencia en resultados es muy pequeña.

Análisis del texto “Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPET”

Propone un método para decidir que es activación y que no. Se usa una base de SPECT ictales-interictales de pacientes que no padecen de problemas epilépticos para restarlas y hacer un modelo de lo que es la imagen de resta de gente sana y se usa esto para compararlo con la imagen del paciente.

Análisis del texto “Region based hidden markov random field model for brain MRI segmentation”

El artículo propone un algoritmo de segmentación de cerebros en imágenes MRI.

El artículo dice que hay 2 tipos de algoritmos de segmentación, los basados en estructura intrínseca de los datos o los métodos estadísticos. Los basados en estructura se basan en regularidades espaciales que hay en las imágenes, generalmente esto las hace susceptibles al ruido.

Los estadísticos usan estadística para separar los voxels en clústers. Hay dos tipos, paramétricos y no paramétricos.

El artículo habla sobre dos métodos de segmentación, Finite Gaussian Mixture (FGM) model y el hidden markov random field (HMRF) model, y propone una mejora al algoritmo HMRF

El HMRF es como el FGM, solo que agrega información espacial al FGM.

El algoritmo que proponen en el artículo es una mejora a HMRF. No solo agregan información espacial, sino que como saben por ejemplo que en el cerebro la materia gris esta solo cerca de la blanca en los ventrículos, de esta manera utilizan también esta información en las cuentas.

Los autores concluyen que los resultados son mejor que HMRF. También comentan que para MRI buenos (no ruidosos). Por lo tanto, FGM obtiene casi los mismos resultados que HMRF pero es mucho más fácil y rápido.

11.ANEXO IV: Documento de Análisis de Funciones de SPM 5

1) Corregistro

Registrar involucra encontrar una serie de parámetros que maximiza o minimiza algún funcional. SPM tiene para elegir varios algoritmos de corregistro. Para corregistro de imágenes de distinto tipo (ej. MRI con SPECT) SPM recomienda usar Mutual information o Normalized Mutual Information. Para corregistro de dos imágenes del mismo tipo también se puede usar Normalized Cross Correlation.

Para corregistro de dos imágenes encontramos por lo menos 4 archivos: `spm_coreg`, `spm_reslice`, `spm_matriz` y `spm_vol`.

El `spm_coreg` es llamando recursivamente por algún otro archivo (que no pudimos encontrar) hasta que el método converge, y la rutina devuelve un vector `x`. Usando `spm_matriz` se convierte el vector `x` en una matriz 4x4 que representa la afinidad. Usando algún otro archivo se guarda esta matriz en el encabezado de la imagen (en el encabezado de la imagen SPECT). Luego se llama a `spm_reslice` que dejar las 2 imágenes del mismo tamaño, usa la matriz de afinidad (que ahora ya está en el encabezado de la imagen) para realinear las imágenes y guarda las imágenes en el disco (crea un archivo con el mismo nombre pero con una 'r' al principio).

Creemos que los archivos que no pudimos encontrar son rutina mex compiladas, a las cuales no tenemos acceso.

2) Segmentación

Segmentación de imágenes MRI en materia gris, materia blanca y CSF.

El método usado por SPM está basado en un atlas que viene incluido en SPM que contiene la probabilidad de cada voxel de pertenecer a cada clase.

Como para hacer la segmentación usando este método se necesita hacer una normalización espacial, decidimos no usarlo y buscar otra forma de segmentar.

-archivo: `function [VO,M] = spm_segment(VF,PG,flags)`

3) Smoothing

Es para hacer un smoothing de la imagen. Se convoluciona la imagen con un núcleo gaussiano de tamaño elegido por el usuario.

Es usado para reducir ruido y efectos producto de normalización espacial.

-archivo: function spm_smooth(P,Q,s,dtype)

4) Ajustar media

Ajusta la media de los SPECT antes de restarlos.

-archivo: spm_ajmean_ui.

5) Dicom converter

La mayoría de los scanners producen datos en el formato DICOM, pero SPM no trabaja con este formato. Es por esto que tiene unas rutinas que permite convertir los datos.

Hay dos archivos que se encargan de la conversión: spm_dicom_convert y spm_dicom_headers

Primero hay que llamar a spm_dicom_header(P). Se usa como parámetro de entrada

Un vector columna P que contiene los nombres de los archivos dicom: ej. P=['C:\img1';'C:\img2'] . La rutina devuelve un cell array con información sobre cada imagen dicom.

Luego se llama a spm_dicom_convert(hdr,opts,root_dir,format). hdr es el cell array que nos devolvió spm_dicom_header en el paso anterior. Los otros parámetros de entradas son distintas opciones, como por ejemplo si se desea que devuelva la imagen en formato img + hdr o un solo archivo, o si desea que cree una estructura de directorios usando información de los DICOM (esto falla si falta información en los encabezados, por eso es mejor usar siempre 'flat', que es la opción por defecto).

La imagen Analyze la crea en el directorio donde estas parado (spm5), es por eso que primero hay que moverse de directorio, generar la imagen y volver a spm5. También genera en la misma carpeta (aparte de la img y hdr) un .mat que tiene un struct con 1 celda por archivo DICOM que convertí. Dentro de cada celda esta el encabezado de cada DICOM.

6) Spm_vol

Una rutina que es usada por otros archivos. Como entrada tiene 'path + archivo' (ej.: 'c:\spect.img') y como salida crea un struct que tiene información sobre la imagen (como que genera un encabezado, no es el encabezado real de la imagen). Es usado por otras funciones de SPM.

7) Spm_jobman

Rutina que genera una interfaz grafica donde se puede elegir que tarea realizar (ej.: corregistrar, segmentar, etc.), así como cargar, guardar y ejecutar jobs guardados. También se puede ser más específico, y generar una GUI específica para cada tipo de tarea. Por ejemplo: spm_jobman('interactive','', 'jobs.spatial.coreg'); llama la GUI para hacer un corregistrado

Para nuestro proyecto, el uso más importante de jobman es el de ejecutar jobs, sin mostrarme la interfaz grafica. Un job es un archivo .mat que contiene un struct con 2 celdas y varias sub celdas donde esta toda la información del trabajo (tipo de trabajo, tipo de interpolación, path de las imágenes, etc.). Se puede generar con SPM seleccionando una tarea y eligiendo save o se pueden crear automáticamente desde Matlab si se sabe de antemano cual es la estructura de cada tipo de job (por ejemplo: job de corregistrado, job de segmentación, etc.)

Nosotros creemos que esta es la mejor manera de interactuar con SPM. Nuestro programa podría generar un job (por ejemplo un job que corregistre la MRI con las dos SPECT, usando determinado tipo de interpolación, etc.) y pasarle este job a job man, quien lo ejecuta. En el caso del corregistrado jobman se encarga de todo, no genera salida en la pantalla y crea las 2 imágenes Spect corregistradas con la MRI en la carpeta donde estaban las SPECT originales.

Hasta ahora solo analizamos la estructura interna de un job de corregistrado, pero si es necesario se puede hacer lo mismo para otras funciones de SPM

-Estructura de un Job de corregistrado

1) un struct 1x1, con 2 campos. Estos campos se llaman jobs (1x1 cell array) y jobhelps (1x1 cell array). Los 2 cells son iguales adentro (misma estructura) pero el jobhelps no tiene nada adentro (donde van los strings hay [], (string nulo)).

2) adentro del cell array job hay un struct 1x1 con un campo llamado spatial

3) el campo tiene como valor otro cell array, y a su vez este tiene otro y así sucesivamente.

A continuación explico que tiene cada campo, usando notación de Matlab y suponiendo que el trabajo se llama "trabajo":

1) trabajo.jobs {1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.ref{1,1}='lugar de img ref,1'

(Ej: 'c:\imagen.img,1')

Esta es la imagen que permanece fija mientras que la otra imagen se mueve para "igualarla".

2)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.source{1,1}='lugar de img spect b,1'

Esta es la imagen que se mueve para "igualar" a la imagen fija.

3)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.other{1,1}='lugar de img other,1'

En este campo va el lugar de una tercer imagen que tiene que permanecer alineada con la imagen que se mueve. Si no corresponde se usa el string nulo "

4)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.cost_fun='codigo'

Se elige que el método de corregistrado. Los códigos son:

'nmi' normalization of mutual information
'ecc' entropy correlation coefficients
'mi' mutual information
'ncc' normalized cross correlation

5)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.sep=[numero1 numero2]

Es la separación media entre dos puntos (en mm). Por defecto va [4 2]

6) trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.tol= [vector 1x12 de números double]

Es la tolerancia (accuracy) para cada parámetro. Las iteraciones paran cuando la diferencia entre dos pasos seguidos es menor que la tolerancia.

Por defecto: [0.02 0.02 0.02 0.001 0.001 0.001 0.01 0.01 0.01 0.001
0.001 0.001]

7) trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.fwhm=[numero numero]

Esta opción fija el tamaño del núcleo gaussiano para hacer un Gaussian smoothing al 256x256 joint histogram.

Por defecto se usa [7,7]

8)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.interp= numero

Esta opción es para elegir el método de interpolación usado. Los códigos son:

0 = vecino más cercano

1 =trilinear (por defecto)

2 =B spline 2º orden,

3 =B-spline 3º orden

9) trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.wrap=[0 0 0] (por defecto)

Opción que permite elegir se quiero wrappear un eje o no. Por defecto no se hace.

10)trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.mask=0 (por defecto, es no usar)

Selecciono si quiero o no hacer Masking. Por defecto no se usa, si quiero usarlo pongo un 1.

11) La estructura del campo jobhelps es igual pero no hay que ingresar datos

Ejemplo:

trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.ref=[]

-Ejemplo de cómo crear un job

Ingresando el siguiente código se crea un job de coregistrado en la variable trabajo de Matlab:
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.ref{1,1}='C:\Documents and Settings\Yo\Mis documentos\facultad\proyecto\MRI\MRI.img,1';

```

trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.source{1,1}='C:\Documents and
Settings\Yo\Mis documentos\facultad\proyecto\spect\spect_b.img,1';
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.other{1,1}='';
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.cost_fun='nmi';
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.sep=[4 2];
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.tol=[0.02 0.02 0.02 0.001
0.001 0.001 0.01 0.01 0.01 0.001 0.001 0.001];
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.fwhm=[7 7];
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.interp=1;
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.wrap=[0 0 0] ;
trabajo.jobs{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.mask=1;
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.ref=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.source=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.other=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.cost_fun=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.sep=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.tol=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.eoptions.fwhm=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.interp=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.wrap=[];
trabajo.jobhelps{1,1}.spatial{1,1}.coreg{1,1}.estwrite.roptions.mask=[];
-Grabar y ejecutar el job trabajo

```

Antes de poder ejecutar el job que generé, necesito grabarlo al disco porque jobman no acepta como parámetro de entrada un job que este en una variable del workspace de Matlab.

Para guardar el job uso el siguiente comando:
save trabajo -struct trabajo

Para ejecutar el trabajo se usa el siguiente comando:
spm_jobman('run_nogui','c:\....\trabajo.mat')

12.ANEXO V: Creación de GUIs en MATLAB

A continuación se da una breve reseña sobre cómo crear GUI's usando Matlab. Este fue el método seleccionado para la creación de la interfaz debido a su sencillez y facilidad de integración con el resto de las aplicaciones usadas en el proyecto (AIR, BET, SPM, etc.).

1. Estructura básica de una GUI

Cada GUI está compuesta por dos archivos, un archivo .fig que contiene la estructura (el dibujo) de la interfaz y un archivo .m que tiene el código de la interfaz.

El archivo .m está compuesto por dos secciones. La primera sección contiene las funciones de inicialización de la interfaz. Estas funciones definen cuales serán las salidas (outputs) de la interfaz (si es que las hay), los inputs y otras características de la interfaz como por ejemplo si se permite que exista más de una instancia de la misma GUI. Estas tres funciones son creadas por Matlab automáticamente, pero es posible editarlas.

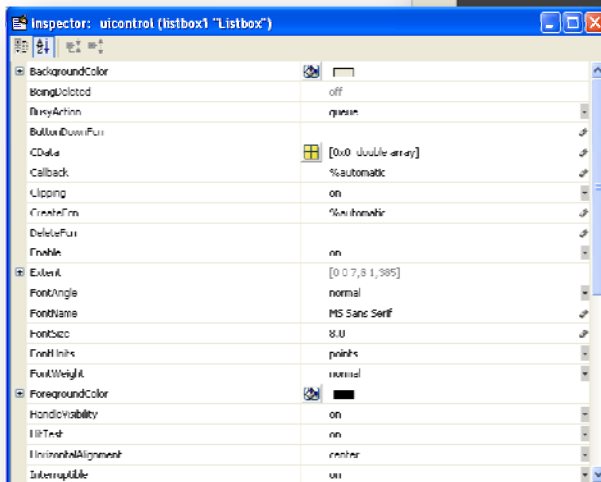
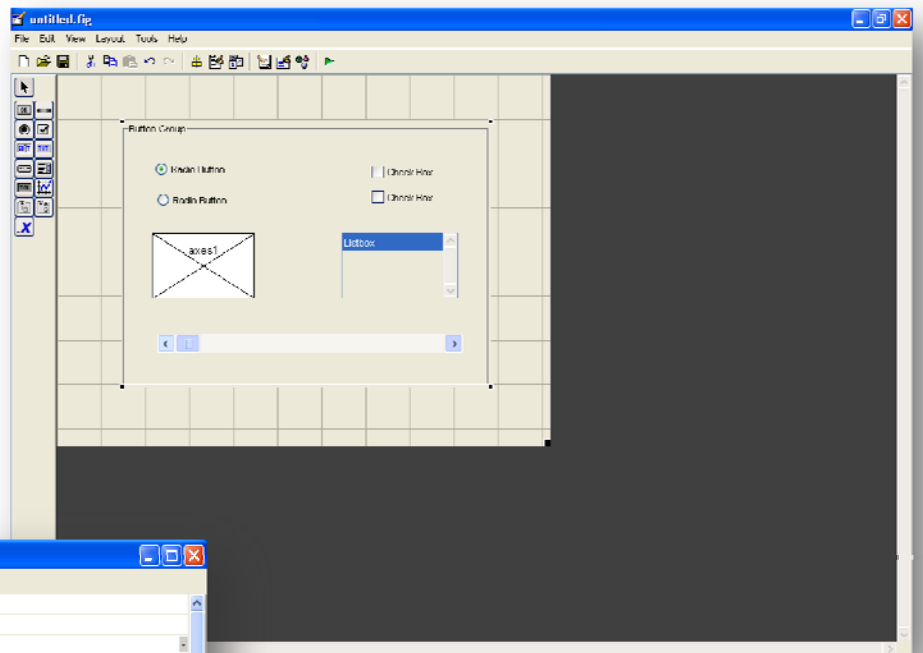
La segunda sección del archivo contiene las funciones de callback de los objetos de la interfaz. Cada elemento de la interfaz (botones, sliders, etc.) tiene asociado un callback, función que describe su funcionamiento. Por ejemplo, un botón tiene asociada una función que describe qué tiene que pasar cada vez que el usuario presiona el mismo. La implementación de estas funciones es el paso crítico al momento de crear una GUI.

Una característica a destacar de las funciones de callback es que todas tienen como entrada una estructura llamada handles. Esta estructura contiene toda la información sobre los objetos de la interfaz, y es accesible para todas las funciones de callback en cualquier momento. Esto permite, por ejemplo, cambiar el color de un botón al presionar otro botón. También es posible usar la estructura handles para pasar datos entre las funciones del archivo .m.

2. GUIDE

GUIDE es una herramienta de Matlab diseñada para crear GUI's. Su funcionamiento es muy similar a Visual Basic. El primer paso en la creación de una interfaz es diagramar la misma. Esto se hace diagramando la interfaz que se quiere hacer. GUIDE permite agregar botones, sliders, texto, graficas y más en la GUI.

El segundo paso es configurar cada elemento (botón, slider, etc.). Este paso es posible hacerlo editando el archivo .m de la interfaz o usando el Inspector. Esta es la manera más sencilla de hacerlo, ya que es un método gráfico. Usando el Inspector es posible editar los atributos de un objeto, como por ejemplo color, tamaño, etiqueta (nombre que se usa para referirse al objeto en el código), etc.



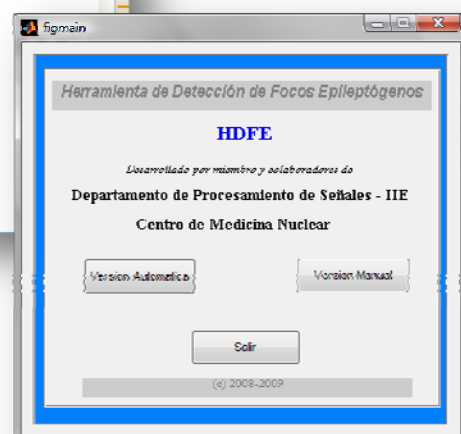
Hasta ahora la interfaz es no hace nada, si se presiona un botón este no tiene asignada ninguna acción. Para completar la interfaz es necesario editar las *callback functions* de los objetos. Esto se hace abriendo el .m de la interfaz con el Editor de Matlab y programando la acción deseada.

```

1 function varargout = fig_menu_automatico(varargin)
2 % FIG_MENU_AUTOMATICO H-file for fig_menu_automatico.fig
3 % FIG_MENU_AUTOMATICO, by itself, creates a new FIG_MENU_AUTOMATICO or raises the existing
4 % singleton*.
5
6 % H = FIG_MENU_AUTOMATICO returns the handle to a new FIG_MENU_AUTOMATICO or the handle to
7 % the existing singleton*.
8
9 % FIG_MENU_AUTOMATICO('CALLBACK',object,eventdata,handles,...) calls the local
10 % function named CALLBACK in FIG_MENU_AUTOMATICO.M with the given input arguments.
11
12 % FIG_MENU_AUTOMATICO('Property','Value',...) creates a new FIG_MENU_AUTOMATICO or raises the
13 % existing singleton*. Starting from the left, property value pairs are
14 % applied to the GUI before fig_menu_automatico_OpeningFcn gets called. An
15 % unrecognized property name or invalid value makes property application
16 % stop. All inputs are passed to fig_menu_automatico_OpeningFcn via varargin.
17
18 % See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows only one
19 % instance to run (singleton)".
20
21 % See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES
22
23 % Edit the above text to modify the response to help fig_menu_automatico
24
25 % Last Modified by GUIDE v2.5 27-May-2009 11:49:54
26
27 % Begin initialisation code - DO NOT EDIT
28 qui_singleton = 1;
29 qui_state = struct('qui_Name',    mdlename, ...
30                  'qui_singleton', qui_singleton, ...
31                  'qui_OpeningFcn', @fig_menu_automatico_OpeningFcn, ...
32                  'qui_OutputFcn', @fig_menu_automatico_OutputFcn, ...
33                  'qui_LayoutFcn', [] , ...

```

Una vez finalizado este paso la interfaz esta lista para ser usada. Para correr la GUI se puede escribir el nombre de la interfaz en la consola de Matlab.



13.ANEXO VI: Resultados del algoritmo de relleno automático sobre fantomas virtuales

A continuación se presenta una tabla con los resultados de dicha prueba para 30 fantomas virtuales de SPECT. Pruebas hechas con $\delta = 4 \times 10^{-4}$.

Fantoma	Indicador	Delta	Relleno	Iteraciones
Basal 1	0,0309	1,37E-04	OK	6
Basal 2	0,0308	1,03E-04	OK	6
Basal 3	0,0306	6,58E-05	OK	6
lc1_30	0,0308	1,49E-04	OK	6
lc1_30n	0,031	9,92E-05	OK	6
lc1_20	0,0307	9,92E-05	OK	6
lc1_20n	0,0315	1,94E-04	OK	6
lc1_10	0,0307	1,24E-04	OK	6
lc1_10n	0,0309	1,32E-04	OK	6
lc1_20_30n	0,03	1,37E-04	OK	6
lc1_20_10n	0,0302	2,72E-05	OK	6
lc1_30_20n	0,0307	1,14E-04	OK	6
lc1_10_20n	0,0307	1,21E-04	OK	6
lc1_30_30n	0,0297	2,24E-05	OK	6
lc2_30	0,0303	1,10E-04	OK	6
lc2_30n	0,0305	8,49E-05	OK	6
lc2_20	0,0309	6,63E-05	OK	6
lc2_20n	0,0305	6,72E-05	OK	6
lc2_10	0,031	1,29E-04	OK	6
lc2_10n	0,0307	7,77E-05	OK	6
lc2_20_30n	0,0311	9,01E-05	OK	6
lc2_20_10n	0,029	2,94E-04	OK	6
lc2_30_20n	0,0297	1,96E-05	OK	6
lc2_10_20n	0,029	1,43E-05	OK	6
lc2_30_30n	0,0303	8,01E-05	OK	6
lc3_30	0,0296	6,63E-05	OK	6
lc3_30n	0,0306	9,06E-05	OK	6
lc3_20	0,0298	4,43E-05	OK	6
lc3_20n	0,0307	1,08E-04	OK	6
lc3_10	0,0299	3,48E-05	OK	6
lc3_10n	0,0306	1,19E-04	OK	6
lc3_20_30n	0,0301	1,43E-06	OK	6
lc3_20_10n	0,029	1,66E-04	OK	6
lc3_30_20n	0,0308	7,15E-05	OK	6
lc3_10_20n	0,0305	1,01E-04	OK	6
lc3_30_30n	0,0308	1,15E-04	OK	6

Tabla 1: Resultados del relleno automático para los fantomas virtuales

14.ANEXO VII Archivos componentes del Software

Archivos de la GUI	<i>-calculo_zona_ref</i>
<i>-fig_chequeo_registro</i>	<i>-cap_overlay</i>
<i>-fig_menu_automatico</i>	<i>-EMSeg_V2</i>
<i>-figherramienta_bet</i>	<i>-fcm_matlab</i>
<i>-figherramienta_mascaras</i>	<i>-gris2color</i>
<i>-figherramienta_umbral</i>	<i>-herramienta_jobs</i>
<i>-figmain</i>	<i>-imagen_resultado</i>
<i>-figmenu1</i>	<i>-job_gen</i>
<i>-figmenu_corregistrado</i>	<i>-main</i>
<i>-figmenu_deteccion</i>	<i>-norm_int_spm</i>
<i>-figmenu_invertir</i>	<i>-progbar</i>
<i>-figmenu_mascara1</i>	<i>-rellenar_mascara</i>
<i>-figmenu_norm_int</i>	<i>-rgb</i>
<i>-figmostrar_resultados</i>	<i>-script_aux2</i>
<i>-visualizador_pruebas</i>	Ejecutables
Funciones auxiliares	<i>-alignlinear</i>
<i>-acontrario_v4</i>	<i>-bet</i>
<i>-calculo_umbrales_air</i>	<i>-reslice</i>

15.ANEXO VIII: Pruebas de algoritmos de correregistro con fantasmas virtuales

Para poder efectuar una evaluación objetiva de los algoritmos de correregistro se decidió por utilizar los fantasmas virtuales generados para la evaluación de la herramienta. Los fantasmas iciales y basales –por la forma de su generación (a partir de una misma imagen base)- se encuentran alineados. Aprovechando esto se aplicaron rotaciones y traslaciones en todos los ejes -de valores pre-acordados con el especialista- a los fantasmas iciales generados. Posteriormente se corrieron los algoritmos de correregistro AIR y SPM, para cada pareja ictal-basal. El resultado de esto son imágenes iciales corregidas que en el caso ideal tendrían que ser idénticas a las iciales sin las rotaciones y traslaciones.

Nota: las rotaciones y traslaciones aleatorias aplicadas con distribución uniforme para cada imagen se adjuntan en el DVD del proyecto junto con las mismas.

Para evaluar, de forma simple, se procedió por calcular las diferencias de distancia entre los baricentros de los cerebros iciales e iciales corregidos.

Se muestra a continuación una serie de gráficas para los resultados de distancia de los centros de masa de los iciales antes de ser transformados y luego de ser transformados y correregistrados (en cm).

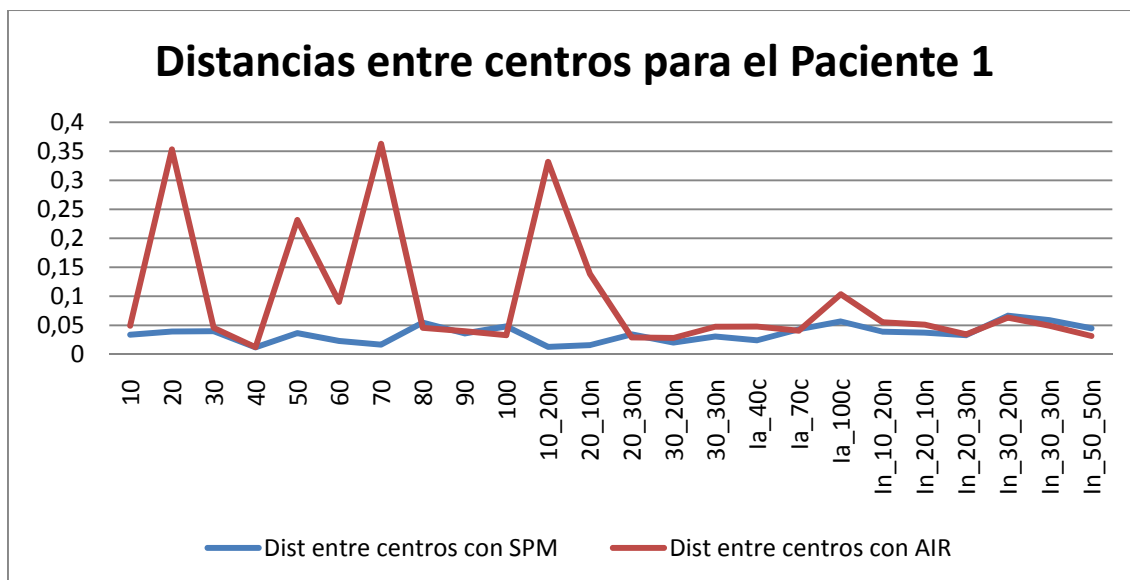


Figura 1: Distancias entre los baricentros de la imagen registrada y la imagen original, Paciente 1.

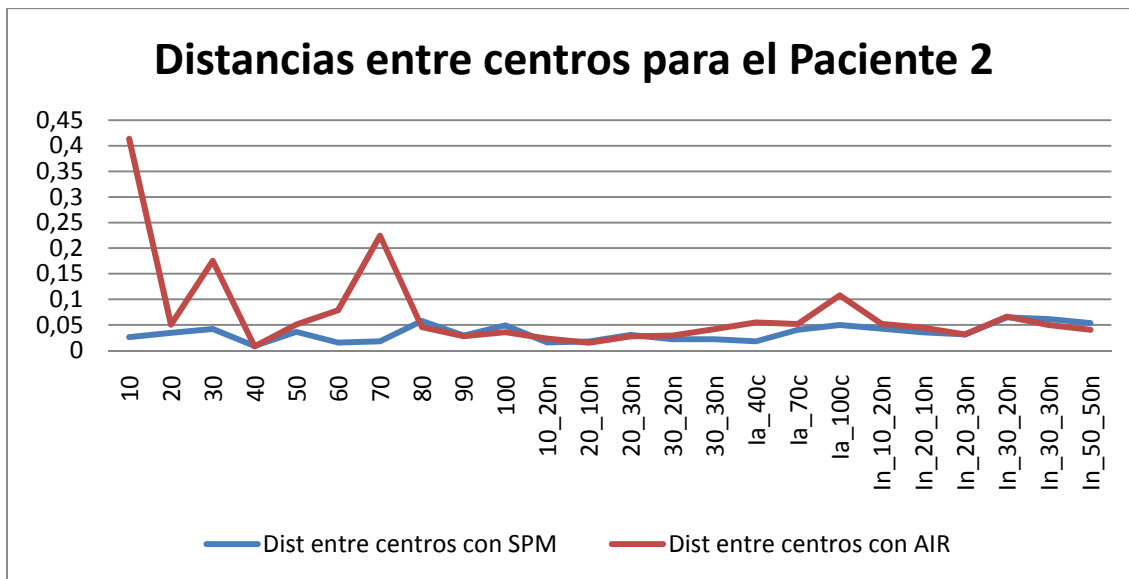


Figura 2: Distancias entre los baricentros de la imagen registrada y la imagen original, Paciente 2.

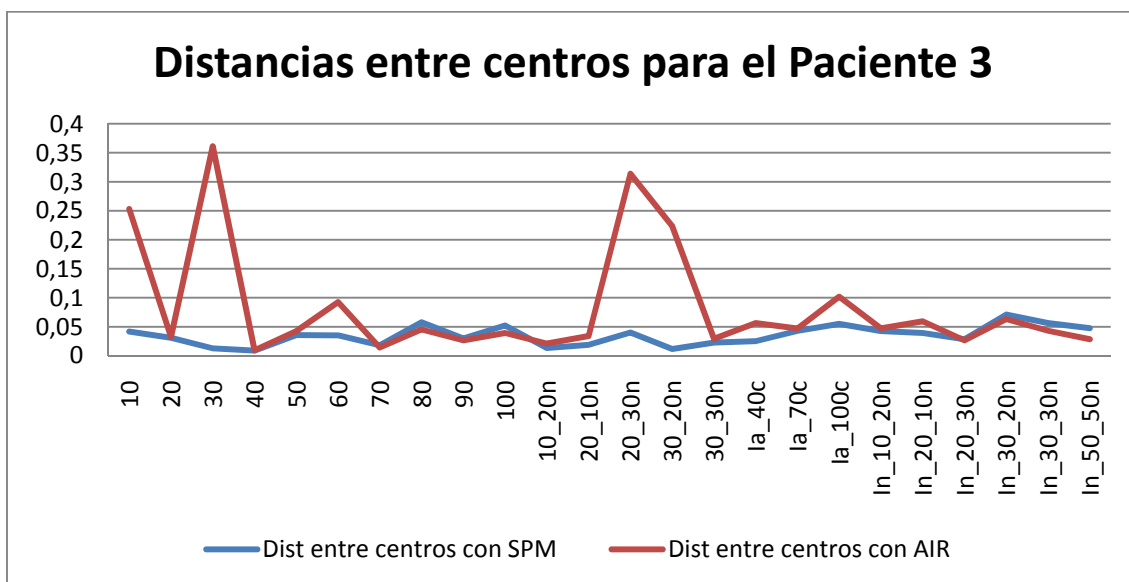


Figura 3: Distancias entre los baricentros de la imagen registrada y la imagen original, Paciente 3.

Observando las gráficas, podemos concluir que el corregistro con SPM es más confiable y en la mayor parte de los casos da mejores resultados. También se puede concluir que AIR tiene problemas cuando las imágenes no son muy diferentes (bajas concentraciones -y en pocas zonas- de la actividad ictal), ya que hay una tendencia a mejorar esta medida con el incremento de la cantidad e intensidad -y cantidad de zonas- de las activaciones., AIR solo iguala la performance de SPM en imágenes donde existe una diferencia significativa entre las imágenes que se pretenden alinear. También se puede observar que en algunos casos el algoritmo AIR arroja distancias mayores a la longitud de un pixel (0.3 cm).

Estos resultados son consistentes tanto con la evaluación subjetiva como objetiva.

Se plantean limitantes en la utilización del indicador presentado (distancia entre centros de masa), ya que el mismo no mide el desfase angular que pueda existir entre las dos imágenes.

Sin embargo, debido a la observación de los resultados se decidió por utilizar dicho indicador y tomarlo por representativo. Los resultados de los 81 casos fueron revisados no encontrando grandes diferencias visuales en lo que respecta al desfase angular.

Una mejora para la evaluación puede ser tomar la transformación que entrega el algoritmo y aplicársela a ejes cartesianos (rotados y trasladados de la misma forma y con los mismos valores que cada ictal). De esta forma podemos obtener tanto los datos de desfase radial como angular.

Debido a que en el proyecto no se estableció una la evaluación minuciosa de algoritmos de corrección -y a que no se contaba ni con el tiempo ni la planificación para esta tarea- se decidió por no seguir profundizando en esto.

16.ANEXO IX: Análisis de tiempos

Se adjunta a continuación un análisis de los tiempos planeados y efectivamente empleados para las tareas del proyecto.

TAREA	ESTIMADO	EFFECTIVO
Aprendizaje del método	26 días	18 días
Estudio de SPM	29 días	18 días
Búsqueda bibliográfica	50 días	47 días
Estudio e implementación de Máscara	45 días	48 días
Algoritmo de Corregistro	30 días	43 días
Implementación Normalización	10 días	10 días
Estudio de técnica A-contrario	5 días	5 días
Diseño/Implementación Interfaz	49 días	42 días
Proceso de validación con imágenes de pacientes reales	18 días	83 días
Proceso de validación con fantomas virtuales	NO INCLUIDO ORIGINALMENTE	54 días
Total	262 días	368 días

Se nota como la falla al no tomar en cuenta el tiempo real del especialista en el proceso de validación de pacientes determinó un incremento en los días estimados como necesarios para la tarea.

A su vez surgió la posibilidad de efectuar una evaluación objetiva con fantomas virtuales, tarea no planeada que tomó un tiempo significativo en completarse.

17.ANEXO X: Actas de Reunión

ACTA DE ACTIVIDAD

31/10/08

18:30 – 21:00 hs

Los asistentes a la reunión:

Franco Miceli, Alejandro Mottini, Germán Albín, Cecilia Aguerrebere, Alicia Fernández, Pablo Sprechman.

Se presentó y discutió con los tutores:

- Un Diagrama de Bloques del proceso explicado por el Dr. Ferrando en reunión la semana pasada. Se discutió dicho proceso y se planteó la interrogante de si conviene hacer el ajuste de media, antes o después del corregistrado. Se nos dio a conocer la herramienta de moodle del proyecto del IIE en el que estamos participando.
- Un DdB de la herramienta de SW a implementar. Se discutió el hecho de implementar o no el código de un proceso de corregistrado, resolviéndose por no implementar sino buscar e investigar, primero teóricamente y luego de forma práctica, algún método de corregistrado ya implementado en bibliotecas C y C++, y ver la forma de integrarlo a nuestra herramienta. Se discutió del método de enmascaramiento que se utilizaría, algunos detalles sobre su implementación. Se propuso seguir el proceso organizado por bloques del DdB, para mantener cierto orden. Se discutieron detalles sobre el método utilizado por el Dr. Para la detección de activaciones y desactivaciones, se propuso, como ya se había determinado, hacer una investigación sobre métodos existentes, y ver pro's y con's. Se pudo ver que hay varias opciones la hora de corregistrar en SPM, se propuso investigar el método utilizado por dicho SW para hacer el corregistrado y sus distintas opciones, en principio de interpolación.
- Un documento sobre ciertas funciones de SPM que se consideraron útiles para las tareas descritas en el DdB, se informó que tenían estructura bastante granular, lo que facilita su integración, y se decidió seguir con dicho documento, y seguir aprendiendo SPM y herramientas desarrolladas por terceros sobre dicho SW. Se comunicó a los tutores que se pudo hacer con éxito una conversión de datos DYCOM a ANALYZE con una facilidad de SPM. Se decidió hacer reuniones periódicas, con fecha y horario a concretar, para informar sobre avances y consultar si es necesario.

ACTA DE ACTIVIDAD

25/11/08

18:30 – 21:30 hs

Asistentes: Franco Miceli, Alejandro Mottini, Germán Albín, Alicia Fernández, Cecilia Aguerrebere, Pablo Sprechman.

1) FM expuso lo encontrado en el documento SISCOM, el cual describía la técnica utilizada por el SW de la Mayo Clinic.

- Se presentó un nuevo orden y proceso de tratamiento de las imágenes, el cual difiere un poco de el presentado por Rodolfo.
- Se presentó comparaciones hechas en dicho documento entre distintos métodos de detección de focos epileptógenos.

2) AM presentó lo encontrado sobre segmentación de SPECT y normalización de intensidades.

- Se presentó que en los artículos encontrados sobre segmentación de SPECT, el método de segmentación más usado y fácil de implementar es el de umbralizar con $0.4 * \max(\text{SPECT})$.
- Se presentó un artículo que hace un estudio sobre distintas maneras de normalizar las intensidades. El artículo prueba de normalizar con la media, la mediana, el valor máximo, etc. de los voxels del cerebro o del cerebelo. Concluye que lo mejor y más fácil es usar la media de los voxels del cerebro.
- Se presentó un artículo que propone un método para encontrar una zona en común entre los dos SPECT y luego normalizar las intensidades con la media de los voxels de esa zona.

3) GA presentó Un artículo que discutía distintos métodos de enmascaramiento de MRI.

- Se presentaron varios algoritmos, algunos más rápidos que otros, aunque también carecían de exactitud los más rápidos, estos resultados y comparaciones se encuentran en el artículo "Quantitative Comparison of Four Brain Extraction Algorithms".
- Se presentó el artículo "Fast Robust Automated Brain Extraction", el mismo presenta el método de extracción BET.
- BET es el más rápido, y está a la par de SPM en lo que refiere a exactitud, y además es mucho más rápido.
- La fecha del documento es un poco vieja.

Se propuso:

1. Buscar datos más actuales sobre lo ya investigado, ya que estos documentos tienen 4 años de antigüedad. Para esto los docentes aportarán algunos artículos para ayudar en dicha tarea.
2. Hacer una presentación ante el Dr. Ferrando sobre lo investigado, mostrando las diferencias encontradas por los estudiantes, para mantenerlo al tanto sobre el avance del proyecto, y para preguntarle qué le parece, para poder tomar decisiones sobre el proceso a implementar.
3. Que los docentes PS y CA expongan ante los estudiantes un mini-cursillo-pequeño, sobre el método a contrario, debido a la complejidad del mismo y para no dejarlo fuera del proyecto (ya que está dentro de lo planificado), se ha tomado esta medida.
4. Que los docentes envíen a los estudiantes imágenes ya conseguidas por ellos.

ACTA DE ACTIVIDAD

22/12/08

18:30 – 21:30 hs

Asistentes: Alicia Fernández, Cecilia Aguerrebere, Pablo Sprechman, Germán Albín, Alejandro Mottini, Franco Miceli

Los estudiantes presentaron la investigación bibliográfica efectuada, mostrando las conclusiones específicas sobre cada documento.

En base a éstas se propuso:

1. Crear diagramas de flujo distintos para que el profesional elija en qué orden y con qué métodos correr la aplicación, sin dejar de lado el flujo automático para el uso de un operario.
2. Se propuso para concluir, la etapa de búsqueda bibliográfica, elaborar un documento que muestre la evolución del modelo inicial gracias a ésta, ya que dicho documento ayudará a la hora de la primera entrega.
3. Se propuso comenzar a trabajar en el tema de máscaras (segmentación), ya viendo algo de código y probándolo.

ACTA DE ACTIVIDAD

28/01/09

18:30 – 20:30 hs

Asistentes: Alicia Fernández, Cecilia Aguerrebere, Germán Albín, Alejandro Mottini, Franco Miceli.

Por parte de los alumnos se presentó lo siguiente:

- FM comentó que se había dado a la tarea de crear una GUI con Matlab, que se encargara de: cargar y desplegar las imágenes de los análisis, y por medio de una barra umbralizarlas.
- Comentó que el programa todavía no está funcionando, pero que no sería de mucha dificultad terminarlo.
- AM comentó sus experiencias con distintos métodos de segmentación de SPECT y MRI. Comentó que se necesitarían imágenes ya segmentadas por el DR para poder juzgar los algoritmos implementados.
- GA Presentó el software AIR, el cual el compiló y corrió probándolo para el correregistro de MRI con SPECT, comentando una anomalía en el resultado (los SPECT correregistrados aparecían con orientación distinta a la del MRI).

Se comentó la inminente presentación del 19 de febrero y se propuso crear la presentación en diapositivas para que los tutores la puedan evaluar antes de presentarla.

Se propuso para el entregable, además de presentar el documento propuesto en la reunión pasada, agregar las imágenes de las pruebas que se hicieron comentando que todavía no contamos con imágenes modelo para poder evaluarlas.

Además agregar los análisis de los docs presentados en reuniones anteriores (investigación bibliográfica), así como un análisis de los tiempos empleados.

Se va a agregar también el análisis de lo que se halla hecho con AIR, para mostrar avance.

Se propuso seguir con las tareas de investigación de algoritmos (máscara y correregistro).

ACTA DE REUNIÓN

10/03/09

18:30 – 20:30 hs

Asistentes: FM, AM, AF, CA

Por parte de los estudiantes se presentaron resultados de la interfaz gráfica (hecha para facilitar la visualización y no para el producto final), se planteó que de utilizar los jobs de SPM habría que pasarle variables a dichos jobs porque si no se demora en procesos sin valor.

Se comentó también el trabajo hecho en máscaras sobre distintos algoritmos, por parte de AM.

Se propuso como traba el hecho de no contar con imágenes segmentadas para probar los algoritmos.

Se planteó que todavía no se pudo arreglar el tema del correregistro con AIR.

Se decidió:

- Enfocar la tarea más de forma grupal que como se venía dando individualmente.
- Solucionar los problemas del correregistro con AIR, para poder seguir adelante.
- No tomar como traba el hecho de no contar con imágenes segmentadas para probar la eficiencia y eficacia de los algoritmos.
- Se decide avanzar con la implementación (de funcionamiento) de los algoritmos que se tengan, para ser probados en otra etapa más sobre el final.

Acta de reunión

26/05/09

18:30 - 20:30

Asistentes: FM, AM, GA, AF, RF (Dr. Rodolfo Ferrando)

La reunión tuvo como objetivo presentar al especialista la herramienta desarrollada hasta el momento, así como el proceso recorrido y los resultados de la investigación + desarrollo hechos para el proyecto.

- Se le presentó la herramienta así como una ppt con lo anteriormente mencionado.
- Se tuvo feedback tanto de AF como de RF.

El Dr. F nos comentó lo siguiente:

- Le parece interesante tener la posibilidad de, luego de hacer un análisis automático, poder evaluar los pasos dados para ver en qué se pudo haber errado, o en qué se puede mejorar el análisis.
- Nos explicó que sobre la normalización local hay ciertos puntos en contra a la elección de zonas específicas fijas para hallar la normalización, como el cerebelo y otras partes del tejido cerebral, los cuales dependiendo del tipo de epilepsia que el paciente sufra, tienen activaciones, las cuales los descartarían como posibles elecciones para el cálculo, lo mismo fue presentado por Boussion et al. en su artículo sobre normalización local automática.
- Sobre los resultados de los algoritmos automáticos, si bien tienen disimilitudes con los resultados obtenidos por el Dr. sin las máscaras con su método, pueden ser acertadas ya que se activan secciones coherentes con el padecimiento del paciente.
- Menciona que sería interesante poder evaluar la herramienta con Phantoms, análisis ficticios con cerebros sintéticos, los cuales proveería el Dr., a los que se les aplica el análisis.
- Nos manifiesta su interés por poder tener instalada la actual versión beta de la herramienta para poder probarla.

AF nos propuso:

- Concretar la instalación de la herramienta beta con el Dr.
- Concretar reunión con P. Musé para mostrar algo similar a lo que se le mostró a RF, y consultarlo por el tema de máscaras en a-contrario y posibles mejoras en el modelo de dicho método.
- Continuar con el "pulido" de la herramienta agregando las opciones que maneja RF.

Acta de Reunión

16/07/09

Asistentes: Cecilia Aguerrebere, Germán Albín, Franco Miceli, Rodolfo Ferrando

- Se presentó la propuesta de validación de la herramienta a RF.
- Se discutieron los puntos a evaluar con las pruebas subjetivas:
- Se decidieron los siguientes puntos a evaluar:
 - Significancia de las regiones detectadas
 - Certeza de localización
 - Certeza de lateralización
 - Inmunidad ante Falsas Activaciones
 - Patrón de difusión
- Se decidió agregar pacientes a la lista actual de 10, para poder llegar por lo menos a 12.
- Se decidió enviar a RF una lista con las distintas variantes de los métodos automáticos para que el mismo evalúe cuales son relevantes para la evaluación.
- Sobre la prueba sobre fantasmas se decidió:
 - Comenzar con la misma apenas se cuente con el fantoma.
 - Hacer un testeo 2D por la naturaleza del fantoma cerebral con el que se cuenta.
 - Testear varias concentraciones del fármaco y localizaciones del foco.

Acta de Reunión

1/09/09

13:30 – 18:30

Asistentes: RF, MN, AM, FM, GA.

Notas sobre fantoma:

- Se debe agregar ruido, ncat tiene opción de agregar ruido con distribución Poisson, Margarita comentó que no se debe agregar más del 10%.
- Rodolfo comenta que lo más sensato es testear hiper e hipoactivaciones por separado, dice que de esta forma se puede evaluar mejor como los métodos se comportan en cada caso.
- Usar las mismas regiones para activación y desactivación, las mismas son:
 1. Temp. Lobe:
 - Hipocampal form
 - Hipocampal gyrus
 - Amígdala
 - Uncus
 2. Temp. Lobe:
 - Caudado
 - Putamen
 - Tálamo
- Rodolfo recomendó utilizar 1), también se puede generar con 2).
- Se tendría que analizar el porcentaje relativo a la intensidad del cortex, de las intensidades internas, para evaluar el ruido, y acotar un posible nivel de error.
- Se decidió utilizar valor de pixel de 0.3 cm y no 0.2, porque ese es el valor que utiliza Rodolfo en sus análisis.
- Si el resultado es muy suavizado utilizar menor número de iteraciones en la reconstrucción, ya que es esto lo que lo provoca.
- Rodolfo recomendó utilizar valores de cuentas del 10% al 30% de las zonas a activar, para generar el ictal. Mencionó que un 10% por lo general no se detecta, pero ya sí un 20% y un 30%.
- Se ofreció el SW con el que cuenta el centro de medicina nuclear (Mirage) para la corrección de atenuación de los fantasmas.

Notas sobre evaluación subjetiva:

Se cambió el modo de evaluación, ya que no está más a contrario nuevo, se decidió por reescribir el esquema de la siguiente manera:

1 - Evaluación con variantes en algoritmos de corregistrado

1.1 - diferencial con AIR, máscara relleno

1.2 - diferencial con SPM, máscara relleno

1.3 - a-contrario clásico con AIR, "sin máscara"

1.4 - a-contrario clásico con SPM, "sin máscara"

2 - Testeo influencia enmascarado

2.1 - diferencial con SPM, máscara BET

2.2 - diferencial con SPM, sin máscara

2.3 - diferencial con SPM, máscara relleno (igual a 1.2)

3 - Evaluación estadística entre métodos a-contrario -- diferencial

3.1 - a-contrario con SPM (igual a 1.4)

3.2 - diferencial con SPM, máscara relleno (igual a 1.2)

Aquí las evaluaciones se harían en modo de comparación con una escala del 1 al 4 para los siguientes puntos:

- Certeza de localización
- Intensidad del foco
- Patrones de difusión
- Inmunidad ante falsas activaciones

Evaluando las diferencias entre los flujos de cada punto (1, 2 y 3). La escala de puntos es como se muestra en el ejemplo:

- Si a un flujo A se le asigna alguno de los puntos a evaluar en 1 y al B en 1, significa que no se encuentra diferencia entre los mismos.
- Si a un flujo A se le asigna alguno de los puntos a evaluar en 1 y al B en 2, significa que existe una leve diferencia a favor de B.
- Si a un flujo A se le asigna alguno de los puntos a evaluar en 1 y al B en 3, significa que existe una diferencia moderada a favor de B.
- Si a un flujo A se le asigna alguno de los puntos a evaluar en 1 y al B en 4, significa que existe una diferencia grande a favor de B.

Rodolfo presentó dudas sobre lo mal que daba el flujo diferencial sin máscara (método que él mismo utilizaba), se le explicó este hecho y quedó conforme, entendiendo por qué cuando él lo hacía no le daba lo mismo.

Se evaluó el paciente 1.

Bibliografía

1. **Rodolfo Ferrando, Alicia Fernández.** *Solicitud de Fondos para Financiamiento, Proyectos de I + D 2008, (2008).*
2. **Pablo Sprechman, Cecilia Aguerrebere, Pablo Musé, Mariano Tepper.** Trabajo de fin de curso: Detección de estructuras geométricas basada en Gestalt Computacional. Aplicaciones al reconocimiento de formas. *EClmag 2008, Universidad de Buenos Aires, (2008).*
3. **Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL. SPM.**
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>, (último acceso: 12/2009).
4. **Nicolas Boussion et al.** Automated Detection of Local Normalization Areas for Ictal-Interictal Subtraction Brain SPECT. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, págs. 1419-1425, (2002).
5. **Catherine Pérault, PhD, Dimitri Papathanassiou, MD, Hubert Wampach, MD, Pierre Véra, MD, PhD, Anna Kaminska, MD, Catherine Chiron, MD, PhD, Philippe Peruzzi, MD, PhD and Jean-Claude Liehn, MD, PhD.** Computer-Aided Inpatient Comparison of Brain SPECT Images: The Gray-Level Normalization Issue Applied to Children with Epilepsy. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, pp. 715-724, (2002).
6. **Kristi Boesen, Kelly Rehm², Kirt Schaper, Sarah Stoltzner, Roger Woods, David Rottenberg.** Quantitative Comparison of Four Brain Extraction Algorithms. *Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, New York, NY. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 19, No. 2, (Junio 2003).*
7. **Woods, Roger P et al.** Automated Image Registration: I. General Methods and Intrasubject, Intramodality Validation. *Journal of Computer Assisted Tomography, Volume 22(1), January/February 1998, pp 139-152, (1998).*
8. **Smith, Stephen M.** BET: Brain Extraction Tool. *FMRIB technical Report TR00SMS2b (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain).*
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/bet.pdf>, (último acceso: 12/2009).
9. **ISAS official website.**
<http://spect.yale.edu/>, (último acceso: 12/2009).
10. **Jenkinson, Mark.** Neuroimaging Informatics Technology Initiative. *Neuroimaging Informatics Technology Initiative.*
<http://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1>, (último acceso: 12/2009).
11. **Woods, Roger P.** LONI, UCLA.
<http://bishopw.loni.ucla.edu/AIR5/>, (último acceso: 12/2009).
12. **Josien P. W. Pluim, J. B. Antoine Maintz and Max A. Viergever.** Mutual information based registration of medical images: a survey. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, (2003).
13. **Stephen M. Smith.** Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping 17:143-155, (2002).*

14. **Mayo Clinic.** ANALYZE 7.5 File Format Description.
<http://eeg.sourceforge.net/ANALYZE75.pdf>, (último acceso: 12/2009).
15. **Finn Arup Nielsen.** Statistical Parametric Mapping (SPM). *Lundbeck Foundation Center for Integrated Molecular Brain Imaging at Informatics and Mathematical Modelling Technical University of Denmark And Neurobiology Research Unit, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, (Marzo 2006).*
16. **Erkan Ü. Mumcuoğlu Et. Al.** SIMULTANEOUS TRIPLE-REGISTRATION OF ICTAL SPECT, INTERICTAL SPECT AND MR IMAGES FOR EPILEPSY STUDIES: METHOD AND VALIDATION.
<http://www.eurasip.org/Proceedings/Eusipco/Eusipco2005/defevent/papers/cr1839.pdf>, (último acceso: 12/2009).
17. **Yang-Ming Zhu, PhD; and Steven M. Cochoff, MS.** Influence of Implementation Parameters on Registration of MR and SPECT Brain Images by Maximization of Mutual Information. *J Nucl Med; 43:160–166, (2003).*
18. **J D GISPERT, J PASCAU, S REIG, P GARCÍA-BARRENO, M DESCO.** Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear: *Rev. Esp. Med. Nuclear 22, 1 (43-53), (2003).*
19. **Outi Sipila.** Methodological ASPECT for Improving Clinical Value of SPECT and MRI. *Dissertation for the degree of Doctor of Technology, Helsinki University of Technology (Espoo, Finland) on the 26th of April, 2000.*
<http://lib.tkk.fi/Diss/2000/isbn9512249855/isbn9512249855.pdf>, (último acceso: 12/2009).
20. **Margarida Silveira and Pedro M. Q. Aguiar.** Simultaneous Registration and Intensity Normalization of SPECT Perfusion Images. *Institute for Systems and Robotics / IST.*
http://welcome.isr.ist.utl.pt/img/pdfs/1899_spect_embs08_final.pdf, (último acceso: 12/2009).
21. **Torbjrn VIK.** Non-Gaussian Statistical Appearance Models. Application to the Creation of a Probabilistic Atlas of Brain Perfusion in Medical Imaging. *Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur - Strasbourg I, 21 septembre 2004.*
<http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/04/77/76/PDF/tel-00008583.pdf>, (último acceso: 12/2009).
22. **Steven C. Horii, MD.** RSNA.
<http://www.rsna.org/Technology/DICOM/intro/index.cfm>, (último acceso: 7/2008).
- 23 **Universidad de los Andes, Facultad de Ingeniería, Ingeniería Biomédica, Grupo de Investigación.**
http://guaica.uniandes.edu.co/~webbiomedica/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=74, (último acceso: 12/2009).
24. **Jacques Darcourt.** Exploración del sistema nervioso central : estado del arte en metodología.
<http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/imprime/0,1208,PRT%253D15274,00.html>, (último acceso: 12/2009).

25. **Matthew Brett, Chris Rorden.** Imaging Wiki.
<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FormatAnalyze>, (último acceso: 12/2009).
26. **PING-SUNG LIAO, TSE-SHENG CHEN AND PAU-CHOO CHUNG.** A Fast Algorithm for Multilevel Thresholding. *JOURNAL OF INFORMATION SCIENCE AND ENGINEERING* 17, 713-727, (2001).
27. **C. Archambeau et al.** Assessment of probability density estimation methods: Parzen window and Finite Gaussian Mixtures. 0-7803-9390-2/06/\$20.00, *IEEE*, (2006).
28. **Benjamin H. Brinkmann et al.** Quantitative and Clinical Analysis of SPECT Image Registration for Epilepsy Studies. *J NuclMed*; 40:1098-1105, (2003).
29. **Spanaki, Marianna V; Spencer, Susan S; Corsi, Maria; MacMullan, John.** Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J NuclMed*, Vol. 40 No. 5 730-736, (Mayo 2009).
30. **Terrence Chen, and Thomas S. Huang.** Region Based Hidden Markov Random Field Model for Brain MR Image Segmentation. *PROCEEDINGS OF WORLD ACADEMY OF SCIENCE, ENGINEERING AND TECHNOLOGY VOLUME 4 ,ISSN 1307-6884*, (Febrero 2005).
31. **M. Mignotte J. Meunier J.-P. Soucy C. Janicki.** SEGMENTATION AND CLASSIFICATION OF BRAIN SPECT IMAGES USING 3D MARKOV RANDOM FIELD AND DENSITY MIXTURE ESTIMATIONS.
<http://www.iro.umontreal.ca/~mignotte/Publications/sci01.pdf>, (último acceso: 12/2009).
32. **Klas Josephson, Anders Ericsson, and Johan Karlsson.** Segmentation of Medical Images Using Three-dimensional Active Shape Models. *Image Analysis* , 10.1007/b137285, pp. 719-728, (2005).
33. **Benjamin H. Brinkmann et al.** Substraction Ical SPECT Corregistered to MRI for Seizure Focus Localization in Partial Epilepsy. *Mayo Clinic Proc*, 75:615-624, (2000).
34. **T.J. O'Brien et al.** Subtraction octal SPECT co-registered to MRI in partial epilepsy: Description and technical validation of the method with phantom and patient studies. *Nuclear Medicine Communications*, 19, 31-45, (1998).
35. **T.J. O'Brien et al.** Subtraction SPECT Coregistered to MRI in Focal Malformations of Cortical Development: Localization of the Epileptogenic Zone in Epilepsy Surgery Candidates. *Epilepsia*, 45(4):367-376, *Blackwell Publishing Inc. International League Against Epilepsy*, (2004).
36. **Yusuf E. Erdi, Barry W. Wessels, Murray H. Loew, and Alev K. Erdi.** Threshold Estimation in Single Photon Emission Computed Tomography and Planar Imaging for Clinical Radioimmunotherapy. *CANCERRESEARCH (SUPPL.)*55. 5823s.-5826s, (Diciembre 1995).
37. **Nicolas Bousson, Philippe Ryvlin, Jean Isnard, Claire Houzard, François Mauguière, Luc Cinotti.** Towards an optimal reference region in single-photon emission tomography difference images in epilepsy. *J Nucl Med* 27:155-160, (2000).

38. **Giuseppe Boccignone, Mario Ferraro, Paolo Napoletano.** A Variational Bayes approach to image segmentation. *Advances in Brain, Vision, and Artificial Intelligence*, 10.1007/978-3-540-75555-5, (2007).
39. **B.H. BRINKMANN et al.** Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPET. *Nuclear Medicine Communications*, 21, 545±551, (2000).
40. **Thomas Nichols.** Data Modeling General Linear Model & Statistical Inference. *ISMRM Educational Course*, (Julio 2002).
41. **Martin Šámal.** Quantification of SPECT Performance. *Regional Training Workshop, Advanced Image Processing of SPECT Studies, Tygerberg Hospital, 19-23 (Abril 2004)*.
42. **Václav Hlaváč.** IMAGE SEGMENTATION. *Czech Technical University, Faculty of Electrical Engineering Department of Cybernetics, Center for Machine Perception 121 35 Praha 2, Karlovo nám. 13, Czech Republic.*
<http://cmp.felk.cvut.cz/~hlavac/TeachPresEn/15ImageAnalysis/32-02SegmentationTaxon+Thresh.pdf>, (último acceso: 12/2009).
43. **David E. Rex et al.** A meta-algorithm for brain extraction in MRI. *NeuroImage* 23, 625–637, (2004).
44. **R. Edward Hogan, Kitti Kaiboriboon and Medhat Osman.** Composite SISCOM images in mesial temporal lobe epilepsy: technique and illustration of regions of hyperperfusion. *Nuclear Medicine Communications* 25:539–545, (2004).
45. **Kristof Baete et al.** Excess height versus cluster extent in subtraction SPECT.
ftp://134.58.179.7/pub/nuvts/publications/kristof_mic2001.pdf, (último acceso: 12/2009).
46. **Habib Zaidi et al.** Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging. *Springer*, (Noviembre 2005).
47. **BSE website.**
<http://users.ioni.ucla.edu/~shattuck/brainsuite/cortical-surface-extraction/skull-stripping-with-the-brain-surface-extractor-bse/>, (último acceso: 12/2009).
48. **F.Ségonne et al.** A Hybrid Approach to the Skull Stripping Problem in MRI. *NeuroImage* 22, 1060– 1075, (2004).
49. **M. Farmer.** Mutual Information for Image Registration and Feature Selection.
http://www.cse.msu.edu/~cse902/S03/mut_info.ppt, (último acceso: 12/2009).
50. **Morphology-based Operations.**
<http://www.ph.tn.tudelft.nl/Courses/FIP/noframes/fip-Morpholo.html>, (último acceso: 12/2009).
51. **M S. Atkins et al.** Difficulties of T1 brain MRI segmentation techniques.
http://www.cs.uwaterloo.ca/~jorchard/academic/Atkins_SPIE02_4684-215.pdf, (último acceso: 12/2009).

52. **Mounira Rouaïnia, Mohamed Salah Medjram, and Nouredine Doghmane.** Brain MRI Segmentation and Lesions Detection by EM Algorithm. *PROCEEDINGS OF WORLD ACADEMY OF SCIENCE, ENGINEERING AND TECHNOLOGY VOLUME 17, ISSN 1307-6884, (Diciembre 2006).*
53. **Mark Jenkinson et al.** BET 2 technical report.
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/bet2.pdf>, (último acceso: 12/2009).
54. **Albert Huang et al.** AUTOMATIC MRI BRAIN TISSUE SEGMENTATION USING A HYBRID STATISTICAL AND GEOMETRIC MODEL. 0-7803-9577-8/06/\$20.00, *IEEE, (2006).*
55. **F. Ségonne et al.** A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage 22, 1060– 1075, (2004).*
56. **Charltes James.** MATLAB GUI Tutorial.
<http://matlabgui.com/>, (último acceso: 12/2009).
57. **MATLAB Manual r2007.**
www.mathworks.com/, (último acceso: 12/2009).
58. **DICOM: A Nontechnical Introduction to DICOM.**
<http://www.rsna.org/Technology/DICOM/intro/index.cfm>, (último acceso: 12/2009).
59. **David W. Shattuck, Richard M. Leahy.** BrainSuite: An automated cortical surface identification tool. *Medical Image Analysis 6, 129–14, (2002).*
60. **Jeff A. Bilmes.** A Gentle Tutorial of the EM Algorithm and its Application to Parameter Estimation for Gaussian Mixture and Hidden Markov Models. *U.C. Berkeley TR-97-021 (Abril 1998).*
61. **Chad Carson, Hayit Greenspan.** Blobworld: Image Segmentation Using Expectation-Maximization and Its Application to Image Querying. *IEEE TRANSACTIONS ON PATTERN ANALYSIS AND MACHINE INTELLIGENCE, VOL. 24, NO. 8, (Agosto 2002).*
62. **Sean Borman.** The Expectation Maximization Algorithm A short tutorial.
<http://www.isi.edu/natural-language/teaching/cs562/2009/readings/B06.pdf>, (último acceso: 12/2009).
63. **Frank Dellaert.** The Expectation Maximization Algorithm. *College of Computing, Georgia Institute of Technology Technical Report number GIT-GVU-02-20, (Febrero 2002).*
64. **Zhenjie Zhang et al.** Estimating Local Optimums in EM Algorithm over Gaussian Mixture Model. *Appearing in Proceedings of the 25 th International Conference on Machine Learning, Helsinki, Finland, (2008).*
65. **Prasad Reddy P.V.G.D et al.** Unsupervised Image Segmentation Method based on Finite Generalized Gaussian Distribution with EM & K-Means Algorithm. *IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security, VOL.7 No.4, (Abril 2007).*

66. **Srinivas Yarramalle and K. Srinivas Rao.** Unsupervised image segmentation using finite doubly truncated Gaussian mixture model and hierarchical clustering. *CURRENT SCIENCE, VOL. 93, NO. 4, 25 (Agosto 2007).*
67. **Benedicte Grosjean, Lionel Moisan.** A-contrario detectability of spots in textured backgrounds. *Journal of Mathematical Imaging and Vision, Volume 33 , Issue 3 , Pages: 313 – 337, (Marzo 2009).*
68. **Agnes Desolneux et al.** A Contrario methods for image analysis. *IHP, 8 january 2007.*
<http://www.ceremade.dauphine.fr/~peyre/workshop-textures/slides/desoneux.pdf>, (último acceso: 12/2009).
69. **Cecilia Aguerrebere, Pablo Sprechmann, Pablo Musé, Rodolfo Ferrando.** A-CONTRARIO LOCALIZATION OF EPILEPTOGENIC ZONES IN SPECT IMAGES.
<http://www.biomedicalimaging.org/2009/Papers/viewpapers.asp?papernum=1240>, (último acceso: 12/2009).
70. **Agnes Desolneux, Lionel Moisan, Jean-Michel Morel.** From Gestalt Theory to Image Analysis: A Probabilistic Approach.
<http://www.math-info.univ-paris5.fr/~moisan/papers/2006-9.pdf>, (último acceso: 12/2009).
71. **Lionel Moisan et al.** Finding structures in images with a contrario models. *Class notes.*
<http://iie.fing.edu.uy/reality/talks/moisan/talk.pdf>, (último acceso: 12/2009).
72. **Nicolas Burrus et al.** Image segmentation by a contrario simulation.
<http://rfv.insa-lyon.fr/~jolion/PS/pr2009.pdf>, (último acceso: 12/2009).
73. **Finn Arup Nielsen.** Bibliography on Image Registration. *CIMBI at DTU Informatics and NRU Rigshospitalet Lyngby and Copenhagen, Denmark, (Junio 2008).*
74. **Finn Arup Nielsen.** Bibliography of Segmentation in Neuroimaging. *CIMBI at DTU Informatics and NRU Rigshospitalet Lyngby and Copenhagen, Denmark, (Junio 2008).*
75. **Connected Components Labeling.**
<http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/HIPR2/label.htm>, (último acceso: 12/2009).
76. **J.MACQUEEN.** SOME METHODS FOR CLASSIFICATION AND ANALYSIS OF MULTIVARIATE OBSERVATIONS. *Proc. Fifth Berkeley Symp. on Math. Statist. and Prob., Vol 1, 281-297, (1967).*
77. **A Tutorial on Clustering Algorithms.**
http://home.dei.polimi.it/matteucc/Clustering/tutorial_html/kmeans.html#macqueen, (último acceso: 12/2009).
78. **Yiming Wu et al.** Unsupervised Color Image Segmentation Based on Gaussian Mixture Model. *Information, Communications and Signal Processing, 2003 and the Fourth Pacific Rim Conference on Multimedia. Proceedings of the 2003 Joint Conference of the Fourth International Conference on, (2003).*
79. **Keh-Shih Chuang et al.** Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation. *Computerized Medical Imaging and Graphics 30, 9–15, (2003).*

80. **C. Studholme**. Measures of 3D medical image alignment. *Ph.D. thesis, University of London, London, UK, (1997)*.
http://www.colin-studholme.net/phd/phd_files/chap1.pdf, (último acceso: 12/2009).
81. **C. Studholme et al.** An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition, vol. 32, no. 1, pp. 71–86, (1999)*.
82. **F. Maes et al.** Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 16, no. 2, pp. 187–198, (1997)*.
83. **A. Collignon**, Multi-modality medical image registration by maximization of mutual information. *Ph.D. thesis, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium, 1998*.
<http://people.csail.mit.edu/sw/papers/mia.pdf>, (último acceso: 12/2009).
84. **AIR, official website**.
<http://bishopw.loni.ucla.edu/AIR5/>, (último acceso: 12/2009).
85. **NCAT Brain phantom, William Paul Seagers, DMIP@JHMI website**.
<http://dmip.rad.jhmi.edu/people/faculty/Paul/>, (último acceso: 12/2009).
86. **OSEM manual**.
<http://osem.s-pla.net/index.htm>, (último acceso: 12/2009).
87. **Introducing Mirage 2008**.
http://www.digirad.com/downloads_2007/Mirage_2008_rev_7.pdf, (último acceso: 12/2009).
88. **Correction for Attenuation Scatter in SPECT. Article N° AJ18-5**.
http://www2.alasbimjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D493%2526PRT%253D454%2526LNID%253D10,00.html, (último acceso: 12/2009).
89. **Anders Johan Nygren** . Attenuation correction.
<http://www.owl.net.rice.edu/~elec539/Projects97/cult/node5.html>, (último acceso: 12/2009).
90. **The Phantom Laboratory**.
<http://www.phantomlab.com/index.html>, (último acceso: 12/2009).
91. **T. M. Cover, Joy A. Thomas**. Elements of Information Theory 2nd Edition. *Wiley-Interscience; 2 edition, (Julio 2006)*.
92. **Richard O. Duda, Peter E. Hart and David G. Stork**. Pattern Classification 2nd Edition. *Wiley-Interscience; 2 edition, (Octubre 2000)*.
93. **H. Malcom Hudson, Richard S. Larkin**. Accelerated Image Reconstruction using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging, VOL. XX, NO Y, (1994)*.
94. **L. Moisan A. Desolneux and J. M. Morel**. From Gestalt Theory to Image Analysis. *Vol. 34, Springer-Verlag, (2008)*.

95. **Mayo clinic**

<http://www.mayo.edu/> (último acceso: 12/2009).