



Universidad Nacional de Educación a Distancia
Máster en Inteligencia Artificial Avanzada:
Fundamentos, métodos y aplicaciones

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Clasificación y Caracterización de Manchas de Sustancia
Blanca por Descriptores de Textura en imágenes de Resonancia
Magnética, usando Redes Bayesianas y Máquinas de Vector
Soporte**

Autor: Francisco López de la Franca Sánchez Cano

Tutor: Mariano Rincón Zamorano

Septiembre 2016

Agradecimientos

El haber llegado hasta aquí ha sido fundamentalmente gracias a aquellas personas que han afectado de una manera u otra a mi curiosidad por seguir aprendiendo.

Todo empezó por las ganas de finalizar los estudios de Ingeniería Informática en la UNED. Algo que tenía pendiente pero que con un trabajo a jornada partida resultaba complicado. Pero un cambio en mi vida profesional al tomar posesión como funcionario de carrera en la Administración, me permitiría disponer de más tiempo y así poder iniciar algo que andaba buscando hacía tiempo.

El desarrollo del Proyecto Fin de Carrera titulado “Asistente de comunicación para enfermos con Síndrome de Cautiverio”, tutorizado por el profesor Anselmo Peñas Padilla, supuso un impulso inolvidable a mis ganas por hacer de la informática algo útil para la sociedad. Por esto, nunca olvidaré que aceptara tutorizar ese proyecto aun solicitándolo fuera de plazo.

Una vez finalizados los estudios de Ingeniería Superior en Informática, donde había cursado la asignatura optativa “Robótica Perceptual”, empiezo a sentir una gran atracción por el área de la Visión Artificial donde existe una relación con la medicina (una de mis profesiones frustradas). En busca de un Máster en Visión Artificial, sigue siendo el cursado en la UNED el que más me convence. Mi solicitud de inscripción es aceptada gracias al profesor y tutor de este máster Mariano Rincón Zamorano, al que debo mucho por confiar en mí, por su gran cercanía, paciencia y dedicación asombrosa a esta área de conocimiento.

Por último, no puedo olvidar a aquellos que más cerca están de mí, a mi familia, especialmente a mi mujer Ana Isabel, que viene soportando tantas horas de dedicación al estudio y quien me apoya en todo momento.

Resumen

Actualmente no existe una evidencia plenamente clara sobre la relación de las WMHs con enfermedades neurológicas, lo que supone una cuestión de relevancia en investigación. Por este motivo, se considera muy importante detectar, cuantificar y caracterizar las WMHs en personas que sufren este tipo de patologías. La delineación manual de WMHs es una tarea con un alto coste en tiempo y propensa a errores humanos. Por tanto, es obvio y justificable buscar un método robusto y lo más automático posible, para reconocer este tipo de objeto amorfo.

Este trabajo se basa en el resultado de una segmentación completamente automática llevada a cabo por el proyecto AMOS-2D, donde el objetivo es detectar y clasificar manchas de sustancia blanca a partir de imágenes de resonancia magnética, utilizando técnicas de aprendizaje automático, como una herramienta de ayuda al diagnóstico al experto humano.

A partir de los objetos detectados por AMOS-2D se desarrolla un conjunto de librerías con el fin de reconocer WMHs por medio de descriptores espaciales, de forma y de textura, haciendo uso de algoritmos de aprendizaje automático como Redes Bayesianas y Máquinas de Vector Soporte. No obstante, el estudio se centra fundamentalmente en el análisis de discriminación de WMHs por descriptores de textura. Se concluye que el conjunto de datos de entrenamiento utilizado no permite resolver la clasificación con una tasa menor al 10% cuando se tienen en cuenta todas las instancias del mismo. Sin embargo, filtrando verticalmente el conjunto de datos, el rendimiento del clasificador mejora a costa de descompensar la proporción de valores de la clase. Como trabajo futuro, sería interesante hacer un estudio en 3D y comparar con los resultados obtenidos en este trabajo para poder valorar si el rendimiento del sistema mejora o no al añadir una dimensión espacial.

Abstract

There is no currently a completely clear evidence on the relation between WMHs and neurological diseases, what implies a question of relevance in investigation. For this reason, it is very important to detect, quantify and characterize WMHs on people suffering this kind of pathologies. The manual WMH outlining is a time consuming task and prone to human mistakes. So, it is obvious and reasonable to search for a robust and as much automatic as possible method in order to recognize this kind of amorphous object.

This work is based on the results from a fully automatic segmentation carried out by the project AMOS-2D, where the target is detecting and classifying white matter hyperintensities from magnetic resonance images, by using machine learning techniques, as a diagnostic support tool for the human expert.

From the segmented objects by AMOS-2D, a set of libraries is developed with the aim of recognizing WMHs through spatial, shape and texture descriptors making use of machine learning algorithms as Bayesian Networks and Support Vector Machines. Nevertheless, the study is focused mainly on the discriminatory analysis of WMHs by texture characteristics. The conclusion is that the used training dataset does not allow us to solve the WMH classification with an error rate less than 10 percentage when all the dataset instances are taken into account. However, when applying some filters vertically to the dataset, the classifier performance improves at the expense of unbalancing the proportion of class values. As future work, a 3D study would be interesting and compare its results with the achieved ones of this work in order to appreciate whether the system performance improves or not when adding a spatial dimension.

Contenido

Agradecimientos	iii
Resumen	v
Abstract	vi
Índice de figuras	xi
Índice de tablas	xiii
1 INTRODUCCIÓN	14
1.1 Objetivos globales de AMOS	14
1.2 Objetivos específicos	15
1.3 Motivación del trabajo	16
1.4 Contexto de trabajo	17
2 REGIÓN DE ESTUDIO	18
2.1 Materia Blanca (WM)	19
2.2 Materia Gris (GM)	21
2.3 Líquido Cerebroespinal (CSF)	23
3 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	25
3.1 Introducción	25
3.2 Usos médicos	27
3.3 Procedimiento	28
3.4 Secuencias MRI	28
3.4.1 Secuencia spin echo	29
3.4.2 Secuencia <i>spin echo</i> potenciada en T1	29
3.4.3 Secuencia <i>spin echo</i> potenciada en T2	30
3.4.4 Secuencia <i>spin echo</i> potenciada en densidad de protones	31
3.4.5 Secuencia de inversión-recuperación	32
3.4.6 Secuencia gradiente de <i>echo</i>	34

3.5	Aspectos técnicos	36
4	OBJETO DE ANÁLISIS (WMHs)	38
4.1	Introducción	38
4.2	Tipología	39
4.3	Correlaciones.....	40
4.3.1	Correlación Funcional	40
4.3.2	Correlación histopatológica.....	41
4.3.3	Factores etiológicos.....	42
4.4	Medida cuantitativa y cualitativa de las WMHs	43
4.5	Adquisición de imagen para WMLs.....	44
4.6	Progresión de las WMLs	47
4.7	Conclusiones y Futuro.....	47
5	Extracción de Características o Caracterización de objetos	49
5.1	Características espaciales	49
5.2	Características de forma	50
5.2.1	Parámetros de forma.....	53
5.2.2	Firma de forma (Shape signature).....	56
5.2.3	Dominios de la transformada de la forma	57
5.3	Características de textura	58
5.3.1	Estrategias para Análisis de Texturas.....	59
5.3.2	Métodos de Representación de Texturas.....	64
5.3.3	Técnicas de Extracción de Características	66
5.3.4	Operadores de Extracción de Características	68
5.3.5	Características de textura a partir de la GLCM.....	69
6	Revisión Bibliográfica en Segmentación de WMLs	73
7	Desarrollo y Pruebas Software	81
7.1	Entorno de ejecución.....	81

7.2	ITK/VTK (C++) vs Matlab	81
7.3	Conjunto de datos de entrenamiento	82
7.4	Implementación de librerías	84
7.5	Extracción de características espaciales	84
7.5.1	Extracción del esqueleto de un objeto	85
7.5.2	Extracción de la superficie de un objeto	87
7.5.3	EXTRACCIÓN DEL ‘CONVEX HULL’	88
7.5.4	CÁLCULO DEL MAPA DE DISTANCIAS.....	90
7.6	Extracción de características de forma.....	91
7.7	Extracción de características de textura	91
7.8	Árboles de Octantes (OcTrees)	93
7.9	Matriz de Ocupación Espacial.....	94
8	Clasificación y Evaluación (Casos de estudio)	95
8.1	Introducción	95
8.1.1	Redes Bayesianas	97
8.1.2	Máquinas Vector Soporte (SVMs).....	99
8.2	Selección de Características	100
8.2.1	CfsSubsetEval	102
8.2.2	ReliefAttributeEval	103
8.2.3	ConsistencySubsetEval	104
8.2.4	ChiSquaredAttributeEval	105
8.2.5	WrapperSubsetEval.....	106
8.2.6	Conclusión.....	107
8.3	Casos de Estudio	107
8.3.1	Parámetros de evaluación.....	107
8.3.2	Clasificación a partir de segmentación manual	110
8.3.3	Clasificación a partir de segmentación automática	112

8.4	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	126
9	REFERENCIAS	129
10	ACRÓNIMOS.....	135

Índice de figuras

Figura 1: Traumatismo (izquierda), tumor (centro), manchas de sustancia blanca (derecha)	16
Figura 2: Encéfalo humano (human brain) (Fuente: http://www.anatomiahumana.ucv.cl/efi/modulo21.html)	19
Figura 3: Descripción de la WM (fuente: [54])	20
Figura 4: Materia Gris vs Materia Blanca (Fuente: [55])	22
Figura 5: Localización del CSF (Fuente: [56])	23
Figura 6: Banda de frecuencias de MRI dentro del espectro electromagnético	25
Figura 7: Escáner médico de Resonancia Magnética (fuente: [57])	27
Figura 8: Secuencia spin echo potenciada en T1. Las estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como el de la grasa “intraconal” de la órbita, se observa con una señal alta (izquierda). La sustancia blanca, por ser rica en grasa, tiene también una señal alta. Las sustancias con tiempos de relajación más prolongados, como el agua, se ven con muy baja señal; por ejemplo, el líquido cerebroespinal y la sustancia gris que son estructuras ricas en agua (derecha). (Fuente: [20])	30
Figura 9: Secuencia spin echo potenciada en T2. Las estructuras con gran contenido de agua, como el líquido cerebroespinal, se ven con alta señal; los tejidos con alto contenido graso se ven con baja señal y hay inversión de la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se ve con menor señal con respecto a la sustancia gris. (Fuente: [20])	31
Figura 10: Secuencia spin echo potenciada en densidad de protones. En estas imágenes, el contraste es directamente proporcional a la cantidad de iones hidrógeno que el tejido tenga. Vemos el líquido cerebroespinal de señal intermedia y una pobre diferenciación entre la sustancia blanca y la gris. (Fuente: [20])	32
Figura 11: STIR. Se anula la señal proveniente de la grasa; es útil cuando interesa analizar estructuras rodeadas por mucha grasa, como se observa en este estudio de una masa intraorbitaria izquierda. (Fuente: [20])	33
Figura 12: FLAIR. Es una secuencia potenciada en T2, en la que se anula la señal proveniente del líquido cerebroespinal. La sustancia blanca se observa de menor intensidad de señal en relación con la sustancia gris (típico de la potenciación en T2) y el líquido cerebroespinal hipointenso (figura 8a). Lesión intraaxial parasagital frontal derecha que ocupa espacio y está rodeada de edema, mejor visualizado en FLAIR como señal de alta intensidad (figura 8b). (Fuente: [20])	34
Figura 13: Secuencia T2* (T2 asterisco) o susceptibilidad magnética. La transformación hemorrágica en esta lesión frontal derecha, se observa como una pérdida de señal producida por los productos de degradación de la hemoglobina, que hacen perder homogeneidad al campo magnético local. (Fuente: [20])	35
Figura 14: Comparación de T1W, T2W and FLAIR	36
Figura 15: Formas de WMLs: ‘tapas’ pequeñas (A), ‘tapas’ grandes (B), ‘tapas’ extendidas (C), revestimiento delgado (D), halo liso (E), PVWML irregular (F), WML profunda punteada (G), WML profunda iniciando confluencia (H), WML profunda confluyente (I). (Fuente: [5])	40
Figura 16: Sub-clasificación de WMLs: yuxtaventricular (azul), periventricular (rojo), profunda (amarillo) y yuxtacortical (verde). (Fuente: [5])	48
Figura 17: Técnicas de descripción de formas (Fuente: [26])	53
Figura 18: Etapas de análisis de texturas en imagen médica	59
Figura 19: Geometría para la medida de una GLCM para 4 distancias y 4 ángulos	61
Figura 20: A, GLCM de una imagen 3 X 3 con 3 niveles de gris ($N_g=3$), $d=1$ píxel y $\theta=0^\circ$ (es decir, izquierda o derecha solamente). Se empieza identificando el píxel de referencia, con un nivel de gris i , y contando el número de píxeles vecinos con nivel de gris j . B, Por ejemplo, en la segunda entrada de la primera fila y contando $n(0,1)$, se ven 2 píxeles con nivel de gris = 0 que tienen vecinos a la izquierda o derecha con nivel	

<i>de gris = 1. Si miramos la entrada para $(i,j)=(1,2)$, contamos un píxel con nivel de gris = 1, que tiene un vecino a la izquierda o derecha con nivel de gris = 2.</i>	62
<i>Figura 21: Corte axial de imagen FLAIR. Caso E069-3 (Izquierda). Corte axial de imagen T1. Caso E075 (Derecha).</i>	84
<i>Figura 22: Esqueleto 3D (derecha) generado a partir de WML (izquierda), con 3D Slicer.</i>	86
<i>Figura 23: Imagen binaria de una WML (arriba). Resultado del operador para extraer la superficie de la WML (abajo).</i>	88
<i>Figura 24: WML (izquierda) y su correspondiente 'convex hull'.</i>	90
<i>Figura 25: Mapa de distancias 3D de la superficie de una WML.</i>	91
<i>Figura 26: Subdivisión recursiva de un cubo en octantes (izquierda). Árbol de octantes correspondiente (derecha)</i>	93
<i>Figura 27: Matriz de ocupación espacial (Fuente: [44])</i>	94
<i>Figura 28: Ejemplo de red bayesiana</i>	98
<i>Figura 29: Hiperplano (w,b) equidistante a dos clases, margen geométrico (γ) y vectores soporte (puntos rayados). (Fuente: [49])</i>	100
<i>Figura 30: Cálculo de 'precision' y 'recall'</i>	108
<i>Figura 31: Tasa de aciertos respecto al tamaño del blob</i>	119
<i>Figura 32: Histograma de la variable ENERGY</i>	120
<i>Figura 33: Histograma de la variable ENTROPY</i>	121
<i>Figura 34: Histograma de la variable CORRELATION</i>	122
<i>Figura 35: Histograma de la variable LOCAL HOMOGENEITY</i>	123
<i>Figura 36: Histograma de la variable INERTIA</i>	123
<i>Figura 37: Histograma de la variable CLUSTER SHADE</i>	124
<i>Figura 38: Histograma de la variable CLUSTER PROMINENCE</i>	124
<i>Figura 39: Distancia mínima del blob al ventrículo.</i>	125

Índice de tablas

Tabla 1: Patrones de intensidad de las WMLs. (Fuente: [7])	76
Tabla 2: Propiedades de las imágenes pertenecientes al conjunto de datos de entrenamiento	83
Tabla 3: Atributos seleccionados por el filtro CfsSubsetEval, 'SearchMethod = ForwardSelection'	103
Tabla 4: Atributos seleccionados por el filtro ReliefAttributeEval, con 'SearchMethod = Ranker'	104
Tabla 5: Atributos seleccionados por el filtro ConsistencySubsetEval, con 'SearchMethod = ForwardSelection'	105
Tabla 6: Atributos seleccionados por el filtro ChiSquareAttributeEval, con 'SearchMethod = Ranker'	106
Tabla 7: Atributos seleccionados por método de envoltente, 'SearchMethod = ForwardSelection', 'Classifier=BayesNet (maxNrOfParents = 3)'	107
Tabla 8: Clasificación por BayesNet y SVM para 'training dataset' por segmentación manual. Método de evaluación: cross-validation, 10-folds.	111
Tabla 9: Resultados de clasificación en 'training dataset' por segmentación manual con métodos de selección de atributos. Clasificador: BayesNet con 'maxNrOfParents' = 3.	112
Tabla 10: CC por clasificador y método de prueba para todos los atributos, excepto los relativos a la imagen.	113
Tabla 11: Matriz de confusión para todos los atributos excepto los de imagen. El valor entre paréntesis indica la tasa de error de la clase	113
Tabla 12: CC por clasificador y selector de atributos. El valor superior de la celda corresponde al valor CC para Percentage Split = 80%, y el valor inferior de la celda representa el valor CC para validación cruzada con 10 folds. El valor entre paréntesis representa la ROC Area.	115
Tabla 13: Matriz de confusión para CfsSubsetEval con tasa de error por clase	115
Tabla 14: Evaluación con texturas únicamente y con texturas más el área del blob, la distancia en el eje Z al origen y la máxima profundidad	116
Tabla 15: Matriz de confusión para texturas + [área del blob, distZ, maxProfundidad]	116
Tabla 16: Rendimiento de BayesNet con atributos de textura respecto al tamaño del área del blob	117
Tabla 17: Matriz de confusión para texturas + blobs > 50	117
Tabla 18: Matriz de confusión para texturas + blobs > 100	117
Tabla 19: Matriz de confusión para texturas + blobs > 200	118
Tabla 20: Rendimiento de BayesNet sin 'outliers'. El valor entre paréntesis representa el ROC Area. Los valores en gris representan el valor de CC para el caso original, es decir, sin eliminación de los blobs llamados 'outliers'.	126

1 INTRODUCCIÓN

El trabajo de estudio y desarrollo expuesto en esta memoria viene a ser un trabajo de colaboración dentro del proyecto AMOS (Amorphous Object Segmentation), aplicado particularmente a las manchas de sustancia blanca o WMLs (White Matter Lesions).

AMOS es un proyecto de colaboración con el *Oslo University Hospital* y el *Akerhus University Hospital* (Oslo, Noruega), para la interpretación de imágenes de resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging). Dentro de esta colaboración, se inicia un proyecto para la extensión de un algoritmo de detección de manchas de sustancia blanca (WML), que trabaja en 2D (slice a slice) a imágenes 3D, con la consiguiente necesidad de adaptar los operadores y realizar una gestión de la memoria más eficiente.

Básicamente, el proyecto AMOS tiene como objetivo conseguir detectar y clasificar WMHs a partir de imágenes de resonancia magnética. La detección de WHLs se debe llevar a cabo de manera automática, lo que supone un gran reto dada la dificultad que ello conlleva. La clasificación o discriminación de WMHs como casos positivos o negativos se consigue por medio del uso de técnicas de aprendizaje automático, como pueden ser redes bayesianas, máquinas de vectores soporte, redes neuronales, etc. En realidad, lo que se busca es una herramienta de ayuda al experto médico a la hora de detectar este tipo de lesiones.

Aunque el trabajo colaborativo desarrollado para este proyecto tiene un ámbito más reducido, es necesario hacer una introducción, aunque sea breve, para situar todos los componentes y tener una visión global de la funcionalidad de AMOS y de dónde se ubica este trabajo desempeñado.

1.1 Objetivos globales de AMOS

Actualmente no existe una evidencia plenamente clara sobre la relación de las WMHs con enfermedades neuronales, lo que supone una cuestión de relevancia en investigación.

Por este motivo, se considera muy importante detectar, cuantificar y caracterizar las WMHs en enfermedades neurológicas. La delineación manual de WMHs es una tarea con un alto coste en tiempo y propensa a errores humanos. Por tanto, es obvio y justificable buscar un método robusto y lo más automático posible, para reconocer este tipo de objeto amorfo.

El objetivo que se nos presenta es reconocer automáticamente las WMHs a partir de distintas modalidades de imagen por resonancia magnética y utilizarlas posteriormente para realizar un análisis discriminante que permita descubrir diferencias entre personas sanas y personas que cursen la enfermedad estudiada.

El proyecto AMOS-2D forma parte de una colaboración con los hospitales de Oslo anteriormente citados, para la interpretación de imágenes de resonancia magnética (MRI). Dentro de esta colaboración, se inicia un proyecto para la extensión de un algoritmo de detección de manchas de sustancia blanca (WMHs), que trabaja en 2D (slice a slice) a imágenes 3D, con la consiguiente necesidad de adaptar los operadores hasta el momento desarrollados.

1.2 Objetivos específicos

Básicamente, el trabajo a realizar consiste en que, partiendo de una segmentación 3D, que por un lado contiene estructuras cerebrales (WM, GM, ventrículos, corteza cerebral, etc.), y, por otro lado, contiene blobs que representan posibles WMHs, se debe extraer una serie de características o descriptores que permitan clasificar esos blobs como casos positivos o negativos de WMH e incluso diferenciar entre distintos tipos de WMH.

El método debe ser lo más genérico posible para poder ser reutilizado en otras afecciones o patologías, e incluso en otras áreas de aplicación.

Este trabajo se centra en el campo de la medicina, de forma que todo el análisis, desarrollo y pruebas que se realicen serán a partir de estudios médicos, aunque pudiera aprovecharse su aplicación a otros campos.

1.3 Motivación del trabajo

Habitualmente, el análisis automático de imágenes es complicado en parte por la falta de datos tridimensionales en los entornos clínicos y resoluciones espaciales pobres, especialmente en imágenes FLAIR donde la adquisición suele ser bidimensional con múltiples 'slices'. Esto motiva a buscar un método que trabaje con imágenes 3D reales y se consiga una segmentación, caracterización y clasificación automáticas de WMHs para su uso en análisis estadístico de datos clínicos en distintos grupos de enfermedades neurodegenerativas.

Algunas de las enfermedades más comunes que presentan estructuras amorfas son aquellas que producen alteración en la masa cerebral en forma de manchas como el alzheimer o el parkinson o aquellas que se caracterizan por la formación de cuerpos extraños como tumores en el cáncer (Figura 1).

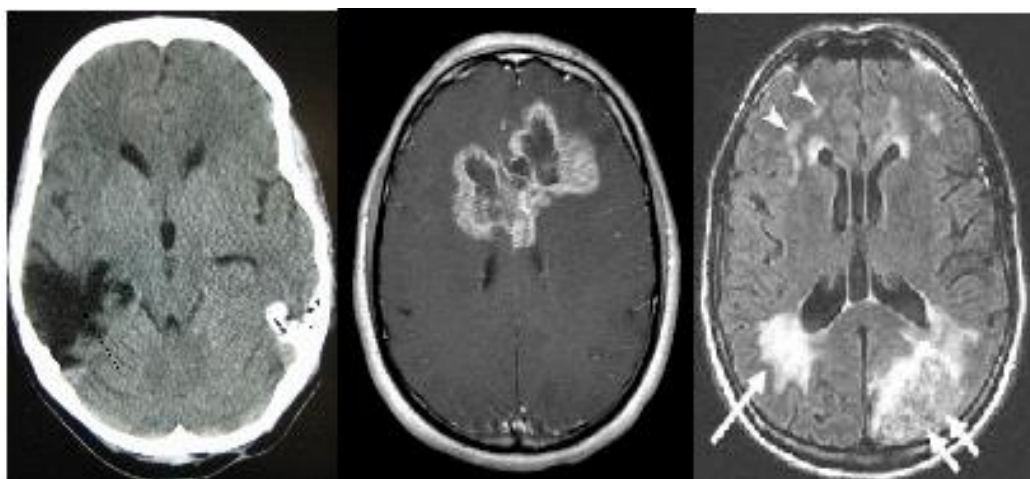


Figura 1: Traumatismo (izquierda), tumor (centro), manchas de sustancia blanca (derecha)

Este proyecto ha utilizado pacientes que forman parte de un estudio de infarto cerebral, y pacientes de otro estudio sobre demencia incipiente [58].

1.4 Contexto de trabajo

Para la identificación y análisis de una lesión o patología cerebral, concretamente de una lesión en la materia blanca o WML (White Matter Lesion), una de las técnicas menos invasivas y más utilizadas es la utilización de imágenes médicas. La imagen médica que más información proporciona sobre la presencia de una WML o WMH es la resonancia magnética (MRI, Magnetic Resonance Imaging). Los términos WML y WMH pueden aparecer indistintamente a lo largo del documento, pero siempre debe entenderse como hiperintensidad. De hecho, una WMH es un tipo de WML [7].

La información que se puede extraer de tal resonancia magnética es la fuente de datos para los procesos de segmentación y caracterización de WMHs.

Uno de los campos de estudio encargados de adquirir, analizar y procesar las imágenes médicas es la *visión artificial*. La visión artificial, también llamada *visión por computador*, es una rama de la inteligencia artificial y como casi todas las ramas que constituyen la inteligencia artificial se dedica a imitar el comportamiento humano para poder reproducirlo con una máquina. En el caso de la visión artificial, como su propio nombre indica, se centra en la visión del ser humano, más concretamente, intenta reproducir la capacidad del ser humano para capturar imágenes y extraer información de las mismas. Replicando el comportamiento del sentido de la vista humano, la visión artificial se divide en cuatro procesos [43]:

1. Adquisición y captura de datos - Los ojos reciben los datos y son transmitidos hasta el cerebro por el nervio óptico.
2. Filtrados y transformaciones geométricas - El cerebro pre-procesa la información.
3. Segmentación - El cerebro extrae los datos de interés.
4. *Reconocimiento/clasificación - El cerebro analiza los datos y emite una respuesta.*

El proyecto AMOS cubre estos cuatro procesos de la visión artificial, mientras que *este trabajo se centra fundamentalmente en el último*. Parte de una segmentación automática para extraer una serie de características discriminantes que servirán de entrada a un proceso clasificador.

Este documento consta de dos partes con un contenido diferenciado: un contenido analítico y otro de desarrollo y pruebas. La parte de análisis engloba los temas 1 al 6, donde se presenta una introducción al problema, el contexto de estudio, el objetivo del trabajo, una introducción a numerosas modalidades de imagen por resonancia magnética, una introducción a técnicas de extracción de características (espaciales, de forma y de textura).

La parte de desarrollo, pruebas y evaluación está cubierta por los temas 7 y 8. En estos, se expone en detalle el conjunto de datos de entrenamiento con el que trabajará el sistema clasificador. Se describen las librerías desarrolladas para extracción de características y algunas estructuras de datos complejas, a partir de las cuales poder extraer nuevos descriptores a incluir en el conjunto de entrenamiento. Por último, se presentan los casos de prueba de clasificación y se hace una evaluación de los resultados.

2 REGIÓN DE ESTUDIO

Usualmente, en la literatura científica nos encontramos referencias al término ‘human brain’ y se suele traducir al castellano como ‘cerebro humano’. En realidad, en términos anatómicos se debería traducir como ‘encéfalo humano’, aunque también existe la acepción de ‘cerebro’ para otros usos.

El *encéfalo humano (human brain)* se divide en 4 secciones:

- Tronco cerebral (brain stem)
- Cerebro (cerebrum)
- Cerebelo (cerebellum)
- Diencéfalo (diencephalon)

A pesar de esta sutil diferencia entre encéfalo y cerebro, en muchas ocasiones se usará el término cerebro al ser el que se usa más extendidamente y estar más asumido.

El cerebro es el órgano principal del sistema nervioso central y es el encargado de procesar la información que reciben los órganos sensoriales y decidir cómo procesar dicha información.

Se encuentra delimitado o encerrado en una caja ósea denominada *cráneo*. Se divide en dos secciones bien definidas denominadas hemisferios y separadas por una profunda fisura. Estos hemisferios se encuentran unidos en su parte inferior por un haz de fibras nerviosas denominada *cuerpo calloso*. Cada hemisferio consiste en 4 lóbulos: frontal, parietal, occipital y temporal [35]. Cada hemisferio se divide, a su vez, en una región externa o corteza, que se denomina *sustancia o materia gris (Grey Matter, GM)* y en una región interna denominada *sustancia o materia blanca (White Matter, WM)*.

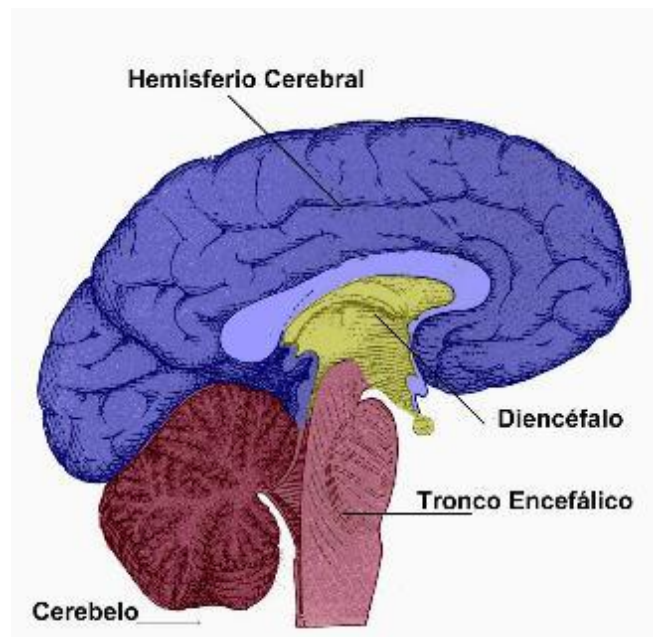


Figura 2: Encéfalo humano (human brain)

(Fuente: <http://www.anatomiahumana.ucv.cl/efi/modulo21.html>)

2.1 Materia Blanca (WM)

La Materia Blanca (White Matter, WM), también conocida como sustancia alba, es un componente del sistema nervioso central, localizado en el cerebro y en la médula espinal superficial [35][54].

Se compone de las estructuras del centro del cerebelo, como el tálamo y el hipotálamo. Permite la comunicación a y desde las áreas de la materia gris, y entre la materia gris y otras partes del cuerpo. Cuando la WM muere, la comunicación vital entre dos áreas colaborativas de materia gris se ralentiza e incluso puede llegar a detenerse. Los estados causados por lesiones en la WM, generalmente, son incurables. El tratamiento más común es combatir los síntomas y ralentizar el progreso usando medicamentos. Controlar la presión sanguínea es una forma importante de ayudar a detener el avance de problemas en la WM.

El tejido de la materia blanca presenta un color blanco rosado debido al contenido en mielina, compuesta en gran parte de tejido lípido nervado de capilares.

Durante mucho tiempo se pensó que la materia blanca era un tejido pasivo, cuando realmente afecta activamente a cómo aprende y funciona el cerebro. Mientras que la materia gris se asocia principalmente con el procesamiento y la cognición, la materia blanca modula la distribución de los potenciales de acción, actuando como un retransmisor, y coordina la comunicación entre diferentes regiones del encéfalo.

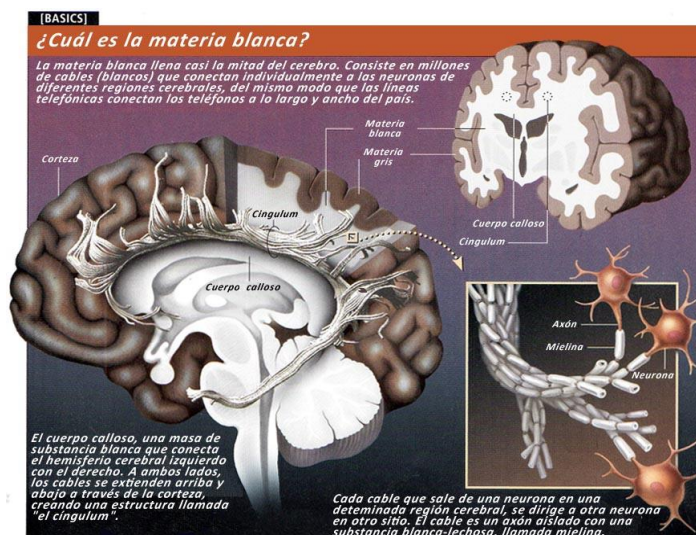


Figura 3: Descripción de la WM (fuente: [54])

El encéfalo, en general, (y especialmente el de un niño) se puede adaptar al daño en la materia blanca encontrando rutas que “puentean” (bypass) las áreas dañadas, y pueden, por tanto, mantener buenas conexiones entre diversas áreas de materia gris.

A diferencia de la materia gris, que tiene un pico de desarrollo a la edad de los 20 años en una persona, la materia blanca continúa desarrollándose, y tiene su pico en la mitad de la vida, aunque esta afirmación ha sido discutida en los últimos años.

Existen estudios [54] que demuestran cambios en el volumen de la materia blanca como resultado del aprendizaje de una nueva tarea motriz (por ejemplo, hacer malabares).

La Esclerosis Múltiple es una de las enfermedades más comunes que afectan a la materia blanca. En las lesiones de esclerosis múltiple, el escudo de mielina alrededor de los axones ha sido destruido por la inflamación.

2.2 Materia Gris (GM)

La Materia Gris es un componente principal del sistema nervioso central, que consiste en cuerpos de células neuronales, ‘neuropilos’ (dendritas y axones con y sin mielina), células gliales, sinapsis y capilares [55].

La diferencia de color entre WM y GM se da principalmente por la blancura de la mielina. En tejido vivo, la materia gris presenta un color gris claro con tonos amarillos y rosas debido a los vasos sanguíneos capilares y a los cuerpos de las células neuronales.

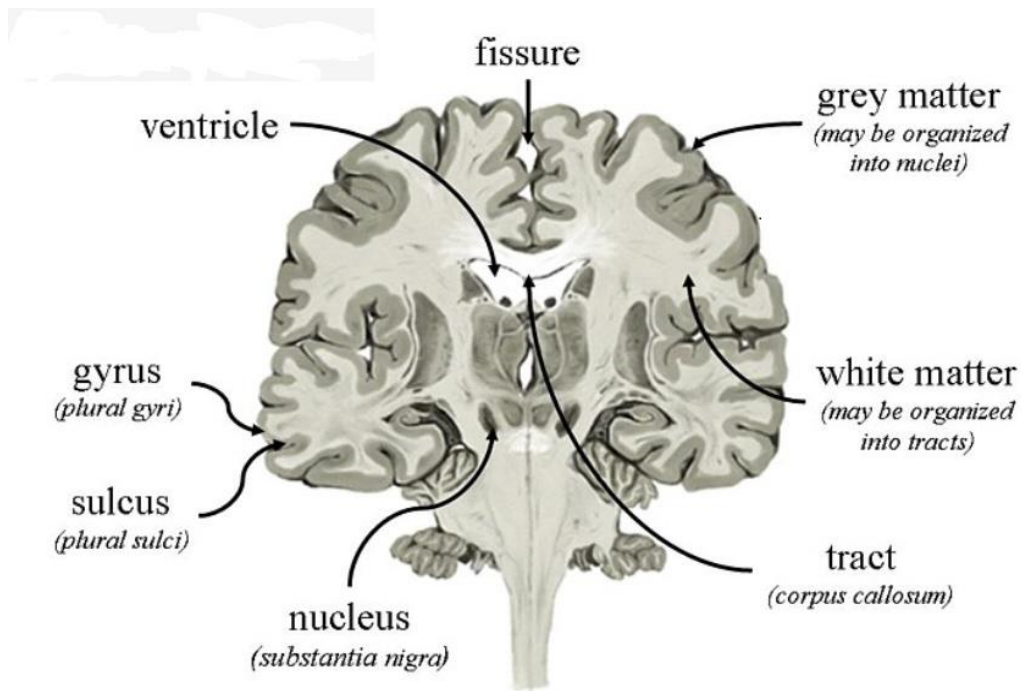


Figura 4: Materia Gris vs Materia Blanca (Fuente: [55])

La materia gris se refiere a neuronas sin mielina y otras células del sistema nervioso central. Está presente en el encéfalo, en el tronco encefálico y el cerebro, y a lo largo de la médula espinal.

Está distribuida por la superficie de los hemisferios cerebrales (córtex cerebral) y del cerebelo (córtex cerebelar), así como en zonas profundas del cerebro (tálamo, hipotálamo, ...).

La materia gris se desarrolla y crece a lo largo de la infancia y la adolescencia.

La materia gris contiene la mayoría de los cuerpos de células neuronales del encéfalo. Incluye regiones del encéfalo involucradas en control muscular y percepción sensorial tal como la visión, el oído, la memoria, las emociones, el habla, la toma de decisiones y el autocontrol.

Se han encontrado correlaciones positivas significativas entre el volumen de materia gris en personas mayores y las medidas de memoria semántica y de corto plazo. No así con el volumen de la materia blanca [55].

2.3 Líquido Cerebroespinal (CSF)

El líquido cerebroespinal (CSF, Cerebrospinal Fluid) es un fluido claro, sin color que se encuentra en el encéfalo y en la espina dorsal. Es producido en los ventrículos del cerebro. Actúa como un amortiguador para la corteza cerebral, proporcionando una protección básica mecánica e inmunológica para el cerebro dentro del cráneo. También hace una función vital de autorregulación cerebral del flujo de sangre cerebral [56].

Constituye el contenido de los ventrículos, cisternas y surcos del cerebro así como del canal central de la médula espinal.

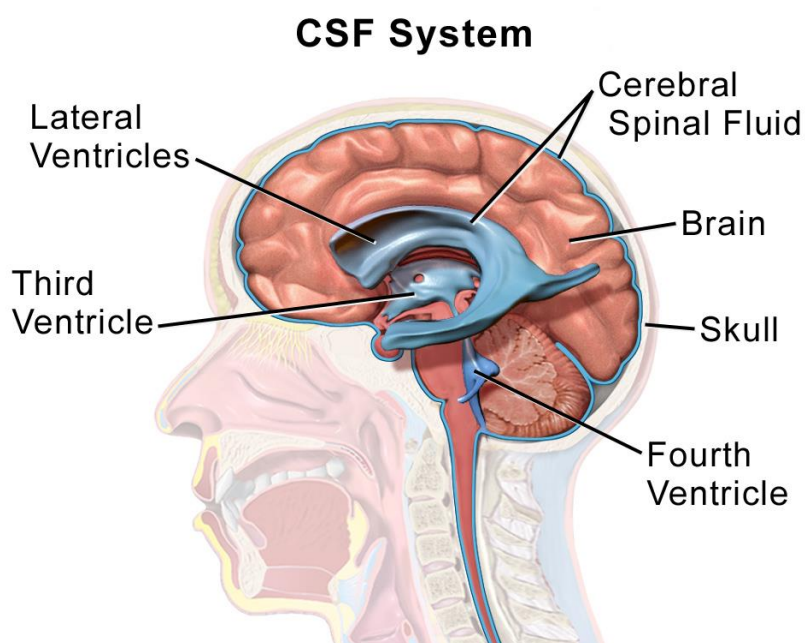


Figura 5: Localización del CSF (Fuente: [56])

El cerebro produce unos 500 ml de líquido cerebroespinal por día. Este fluido es reabsorbido constantemente y solo entre 100 y 160 ml están presentes en un momento dado.

El CSF circula dentro del sistema ventricular del cerebro. Los ventrículos son una serie de cavidades rellenas de CSF, dentro del cerebro. El movimiento es pulsátil a lo largo de todo el sistema CSF.

La presión del CSF, medida por la punción lumbar varía dependiendo de la postura del paciente (acostado lateralmente, sentado, etc.).

El CSF tiene varios propósitos:

1. Flotabilidad: La masa real del encéfalo humano es de unos 1.400 gramos. Sin embargo, el peso neto del encéfalo suspendido en el CSF es equivalente a una masa de 25 gramos. Por tanto, el encéfalo se encuentra en una flotabilidad neutra, lo que le permite mantener su densidad sin ser afectado por su propio peso, lo que cortaría el suministro sanguíneo y mataría neuronas de las secciones más bajas sin CSF.
2. Protección: el CSF protege el tejido cerebral ante ciertos impactos.
3. Estabilidad química: el CSF tiene una acción de sumidero por el que diversas sustancias formadas en el tejido nervioso durante su actividad metabólica se diseminan rápidamente por el CSF y son eliminadas en la corriente sanguínea según se absorbe el CSF.
4. Prevención de isquemia cerebral (estrés celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno, de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo de un tejido biológico): Se produce disminuyendo la cantidad de CSF el espacio limitado dentro del cráneo. Esto disminuye la presión intracraneal total y facilita la perfusión sanguínea.
5. Limpieza de desechos: el CSF juega un papel crítico en la eliminación de desperdicios del tejido cerebral y de toxinas metabólicas. Esta eliminación se incrementa durante la fase del sueño.

Las pruebas sobre el CSF pueden ser utilizadas para el diagnóstico de una variedad de enfermedades neurológicas, habitualmente obtenido mediante un procedimiento llamado '*punción lumbar*'.

3 IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

3.1 Introducción

MRI fue inventada por Paul C. Lauterbur en septiembre de 1971 y publicada su teoría en marzo de 1973, aunque el contraste de imagen (las diferencias en los valores de los tiempos de relajación en los tejidos) habían sido descritos casi 20 años antes por el físico Erik Odeblad.

Reflejando la importancia y aplicabilidad de MRI en medicina, Paul Lauterbur y Peter Mansfield fueron premiados en 2003 con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina por sus descubrimientos concernientes a la resonancia magnética.

La técnica de imagen MRI trabaja en la banda de la radiofrecuencia (banda no ionizante) dentro del espectro electromagnético, como puede observarse en la Figura 6:

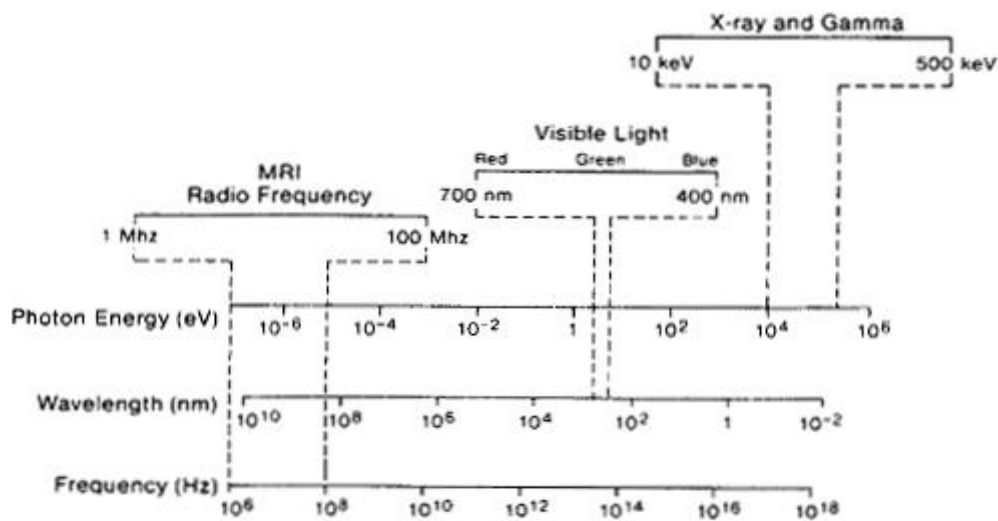


Figura 6: Banda de frecuencias de MRI dentro del espectro electromagnético

Una de las principales técnicas de imagen médica que se utiliza para el diagnóstico y análisis de patologías cerebrales es la resonancia magnética [57].

La imagen por resonancia magnética (MRI), imagen por resonancia magnética nuclear (NMRI) o tomografía por resonancia magnética (MRT) es una técnica de imagen médica usada en radiología para captar la imagen de la anatomía y los

procesos fisiológicos del cuerpo tanto en estado sano como enfermo. Los escáneres MRI usan campos magnéticos fuertes, radiofrecuencias y gradientes de campo para formar las imágenes del cuerpo.

La MRI puede detectar una variedad de estados del cerebro como tumores, sangrado, inflamación, anomalías estructurales y del desarrollo, infecciones, estados inflamatorios o problemas en los vasos sanguíneos [35].

Muchos núcleos atómicos tienen la propiedad llamada '*spin*', asociada con un momento magnético dipolo (análogo a una aguja de una brújula). Todos los átomos de hidrógeno tienen un spin nuclear y, por tanto, son detectables por MRI. La mayoría de los escaneos miden esencialmente la distribución espacial de agua en el objeto que está siendo captado. El gran tubo en el que se coloca el sujeto es rodeado por un solenoide superconductor que produce un campo magnético fuerte. Este campo magnético se alinea con los spines nucleares y genera una diferencia de energía entre los spines alineados con o contra el campo.

Para generar una imagen, unas antenas emiten pulsos de radiofrecuencia excitando el spin nuclear. Conforme los spines vuelven a su equilibrio (es decir, se relajan), se emiten ondas radio con una frecuencia dependiente de la intensidad del campo magnético. Esta emisión de radiofrecuencia es muy débil, y es recibida por antenas cercanas a la anatomía que está siendo capturada. Creando un gradiente conocido en el campo magnético principal, núcleos en posiciones diferentes tendrán diferentes frecuencias. Se calcula la transformada de Fourier, extrayendo la contribución de estas frecuencias de la señal. Una frecuencia particular corresponde a la señal del agua en una posición particular (vóxel) y la imagen puede ser reconstruida.

La MRI es usada ampliamente en hospitales y clínicas para diagnóstico médico sin necesidad de exponer al cuerpo a radiación ionizante.



Figura 7: Escáner médico de Resonancia Magnética (fuente: [57])

3.2 Usos médicos

Debido a que MRI no usa radiación ionizante, su uso es generalmente preferido en comparación con la tomografía computerizada (CT) cuando ambas modalidades ofrecen la misma información.

En general, MRI es una técnica segura, aunque se pueden dar algunos incidentes. Las contraindicaciones incluyen a la mayoría de implantes cocleares, marcapasos cardíacos y cuerpos metálicos o ferromagnéticos, tales como prótesis quirúrgicas. La seguridad de MRI durante el primer trimestre del embarazo es incierta, aunque preferible a otras opciones.

MRI es la herramienta de investigación elegida normalmente para trabajar con cánceres neurológicos, debido a que tiene mejor resolución que la tomografía computerizada (CT) y ofrece mejor visualización de la fosa craneal posterior (contiene el tronco encefálico y el cerebelo). El contraste que proporciona entre las materias gris y blanca la convierte en la mejor opción para el estudio del sistema nervioso central, incluyendo afecciones como la demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedades infecciosas y epilepsia.

Los escáneres MRI tienen un transmisor radio potente para generar el campo electromagnético que excita los spines. Si el cuerpo absorbe energía, entonces se

produce calentamiento. Por esta razón, se limita en el transmisor la tasa (Specific Absorption Rate, SAR) a la que el cuerpo absorbe energía.

3.3 Procedimiento

Para realizar un estudio, la persona se posiciona dentro del escáner MRI, el cual forma un campo magnético fuerte alrededor del área a ser capturada. En la mayoría de las aplicaciones, los átomos de hidrógeno (protones) de los tejidos que contienen moléculas de agua, son usados para crear una señal que es procesada para formar una imagen del cuerpo. En primer lugar, la energía de un campo magnético oscilante se aplica temporalmente al paciente a una frecuencia de resonancia adecuada. Los átomos de hidrógeno excitados emiten una señal de radiofrecuencia que es medida por una bobina receptora. La señal de radio puede codificar información de posición variando el campo magnético principal usando bobinas de gradiente. Estas bobinas se encienden y apagan rápidamente creando un ruido característico repetitivo. El contraste entre los diferentes tejidos es determinado por la velocidad a la que los átomos vuelven a su estado de equilibrio.

MRI requiere un campo magnético fuerte y uniforme. La intensidad del campo se mide en Teslas. La mayoría de sistemas operan a 1.5 T, aunque los sistemas comerciales disponibles operan entre 0.2 T - 7 T.

3.4 Secuencias MRI

La resonancia magnética (MRI) es una técnica que se basa en la respuesta electromagnética de los tejidos al someterlos a pulsos de radiofrecuencia. Según como se emitan estos pulsos, la máquina puede generar distintas modalidades de imagen. Estas imágenes se diferencian en su forma de representar los distintos tejidos [20].

Los distintos tipos de secuencias MRI se pueden modificar mediante varios parámetros para lograr un contraste diferente entre los tejidos, es decir, información acerca de su T1 o de su T2. Los más comúnmente manipulados son: el tiempo de repetición (TR), el tiempo de eco (TE) y el ángulo de deflexión de la magnetización.

Existen dos secuencias básicas a partir de las cuales se han modificado ciertos parámetros para generar la multiplicidad de secuencias con las que se cuenta en la actualidad. Se llaman secuencia *spin echo* y secuencia gradiente de *echo*.

A continuación se describen los tipos de secuencias MRI más comunes y de las que se ha hecho uso en el presente trabajo.

3.4.1 Secuencia *spin echo*

Es la secuencia más comúnmente usada, conocida también como eco de *spin*. Se caracteriza por la aplicación inicial de un pulso de radiofrecuencia de 90 grados, seguido más adelante por uno de 180 grados. Transcurrido el doble del tiempo entre estos dos pulsos se recibe una señal o eco proveniente del tejido estimulado. Se aplican sucesivamente varias secuencias de pulsos de 90 y 180 grados, cada una de las cuales produce un eco que conformará la onda de radiofrecuencia que provee la información molecular.

3.4.2 Secuencia *spin echo* potenciada en T1

Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando tiempo de repetición y tiempo de eco cortos. Al usar tiempos de eco cortos, la información se adquiere antes de la relajación transversal. Debido a esto, estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como la grasa, aparecen con alta intensidad de señal con respecto a aquellas con tiempos de relajación más prolongados, como el agua, por lo que estructuras ricas en agua, como el líquido cerebroespinal, se ven con muy baja intensidad de señal.

Así mismo, la sustancia blanca del cerebro, por ser rica en grasa, se ve con mayor señal en relación con la sustancia gris, que tiene una baja señal por su alto contenido de agua.

Debido a que trabaja con un TR corto, este escaneo puede ejecutarse muy rápido, permitiendo la recogida de conjuntos de datos 3D de alta resolución [7].

La utilidad básica de las imágenes potenciadas en T1 en neuroimagen, radica en que estas proporcionan un excelente detalle de la anatomía y, si se usa medio de contraste intravenoso, estas imágenes también pueden demostrar entidades patológicas.

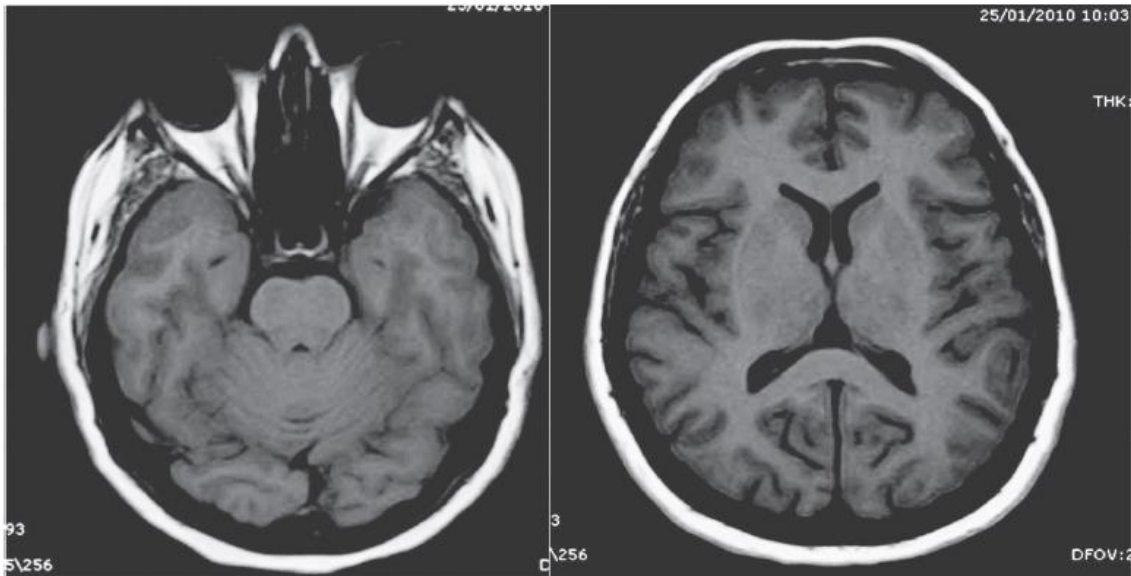


Figura 8: Secuencia *spin echo* potenciada en T1. Las estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como el de la grasa “intraconal” de la órbita, se observa con una señal alta (izquierda). La sustancia blanca, por ser rica en grasa, tiene también una señal alta. Las sustancias con tiempos de relajación más prolongados, como el agua, se ven con muy baja señal; por ejemplo, el líquido cerebrospinal y la sustancia gris que son estructuras ricas en agua (derecha). (Fuente: [20])

3.4.3 Secuencia *spin echo* potenciada en T2

Empleando un tiempo de repetición largo, los tiempos de relajación longitudinal entre los tejidos serán aproximadamente iguales. Usando tiempos de eco largos, las diferencias en el tiempo de relajación transversal entre los tejidos aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes. Por lo tanto, usando tiempos de repetición y tiempos de eco largos, se elimina el efecto T1 y se obtienen imágenes potenciadas en T2. Esta secuencia deja ver la grasa como una señal de baja intensidad y, el líquido, como una señal de alta intensidad, por lo que es útil en la

identificación de lesiones patológicas que suelen caracterizarse por un aumento en el contenido de agua.

Han sido durante mucho tiempo el caballo de batalla clínico ya que la secuencia spin-eco es menos susceptible a poca homogeneidad en el campo magnético, siendo, particularmente, muy apropiadas para edemas, al ser sensibles al contenido en agua [7].

Se produce también inversión en la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se observa de menor intensidad de señal con respecto a la sustancia gris (Figura 9).

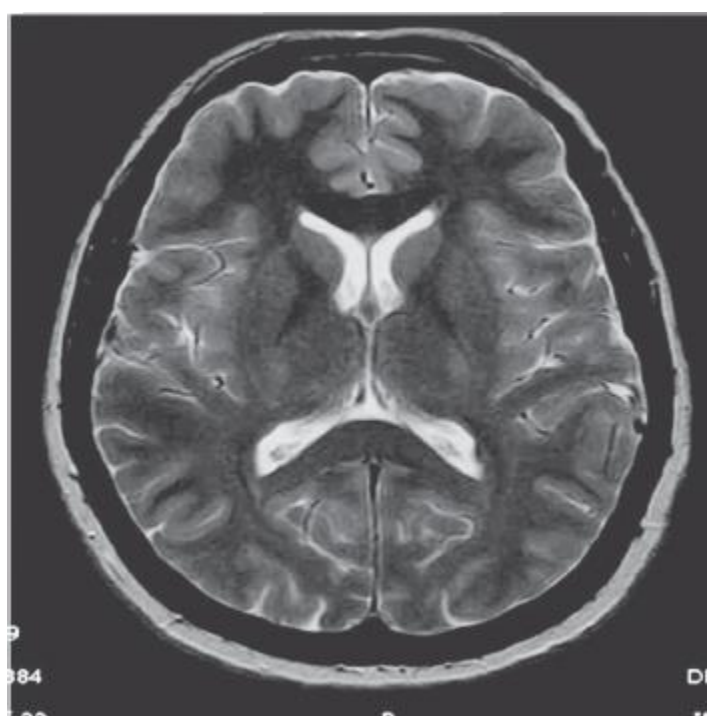


Figura 9: Secuencia *spin echo* potenciada en T2. Las estructuras con gran contenido de agua, como el líquido cerebroespinal, se ven con alta señal; los tejidos con alto contenido graso se ven con baja señal y hay inversión de la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se ve con menor señal con respecto a la sustancia gris. (Fuente: [20])

3.4.4 Secuencia *spin echo* potenciada en densidad de protones

Cuando se combinan un tiempo de repetición largo y un tiempo de eco corto, las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre los tejidos corresponde a la diferencia en la densidad de protones en el núcleo de las moléculas de hidrógeno para cada tejido y se obtienen imágenes potenciadas en densidad de protones. Las estructuras líquidas producen una señal intermedia y hay una pobre diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris. Esta secuencia antes se usaba para caracterizar lesiones de la sustancia blanca; sin embargo, ha sido remplazada por otras secuencias por lo que ya no se usa en el protocolo de rutina en neuroimagen (Figura 10).

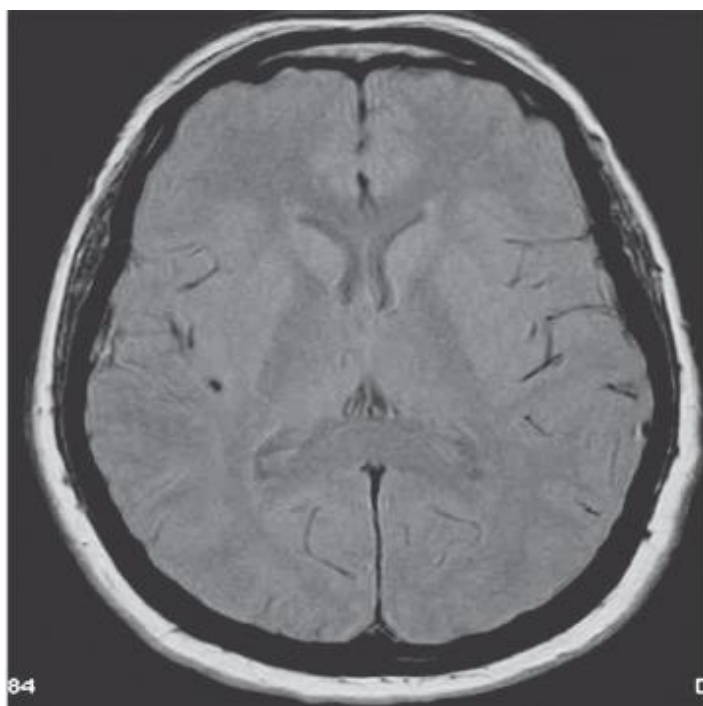


Figura 10: Secuencia *spin echo* potenciada en densidad de protones. En estas imágenes, el contraste es directamente proporcional a la cantidad de iones hidrógeno que el tejido tenga. Vemos el líquido cerebroespinal de señal intermedia y una pobre diferenciación entre la sustancia blanca y la gris. (Fuente: [20])

3.4.5 Secuencia de inversión-recuperación

Es una variante de la secuencia *spin echo*, similar a esta, en la que se añade un pulso inicial de 180 grados antes de la secuencia *spin echo*. A este pulso inicial de

180 grados se le conoce como pulso de inversión e implica un parámetro adicional conocido como tiempo de inversión (TI), usado para invertir o anular selectivamente la señal de algún tejido.

Si el tiempo de inversión es corto, se obtiene una imagen en la cual se cancela la señal del tejido graso; a esta secuencia se le denomina STIR (*Short TI Inversion Recovery*). No suele hacerse de rutina, sino cuando interesa evaluar estructuras con alto contenido graso, como la órbita (Figura 11).

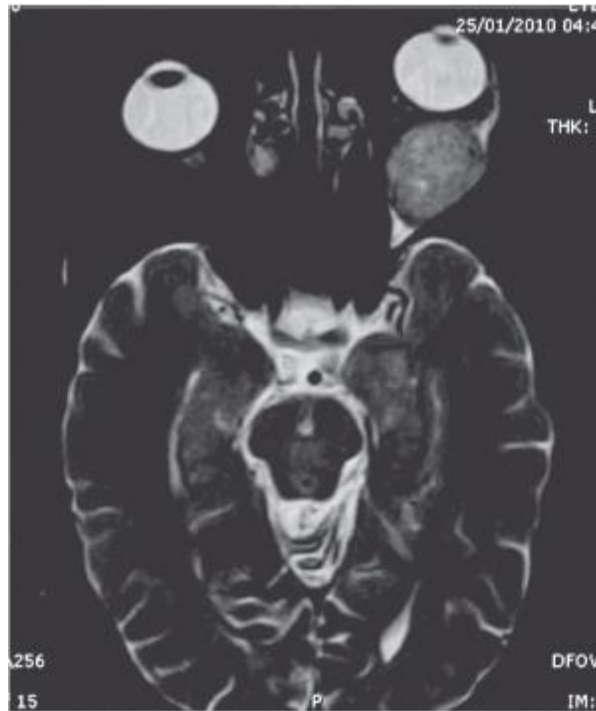


Figura 11: STIR. Se anula la señal proveniente de la grasa; es útil cuando interesa analizar estructuras rodeadas por mucha grasa, como se observa en este estudio de una masa intraorbitaria izquierda.

(Fuente: [20])

Si en cambio se usa un tiempo de inversión prolongado, se elimina o atenúa la señal de estructuras con alto contenido de agua, como el líquido cerebroespinal.

Al prolongar la secuencia (por el uso de un tiempo de inversión prolongado), se obtiene una imagen cuya información predominante es sobre el T2 de los tejidos. Esta secuencia, que es realmente una secuencia potenciada en T2, se conoce como FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).

Proporciona una imagen similar a la potenciada en densidad de protones, con líquido cerebroespinal oscuro, pero con pobre contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris; sin embargo, las alteraciones patológicas se observan hiperintensas con una sensibilidad mayor a la densidad de protones. Esta secuencia elimina la señal del líquido cerebroespinal, pero no la señal proveniente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua o edema, por lo que es útil en su identificación y ha reemplazado a la densidad de protones, haciéndose parte del protocolo de rutina (Figura 12, a y b).

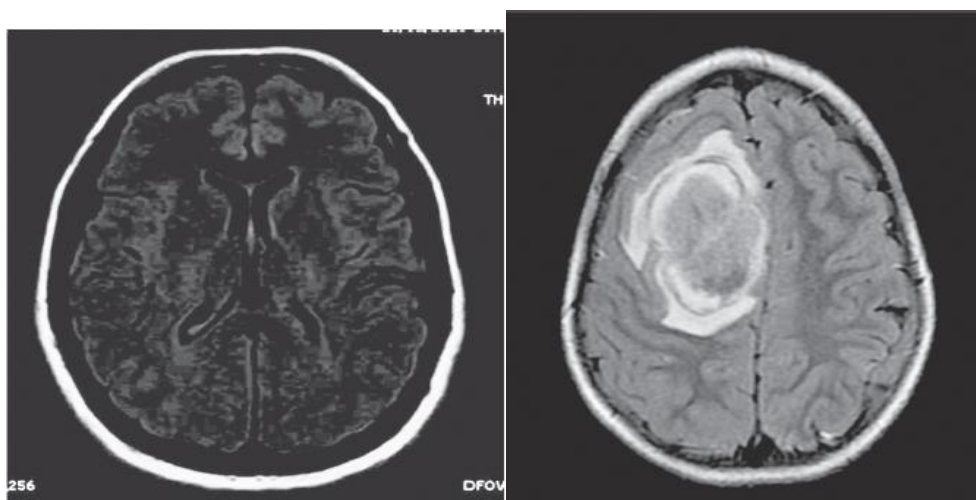


Figura 12: FLAIR. Es una secuencia potenciada en T2, en la que se anula la señal proveniente del líquido cerebroespinal. La sustancia blanca se observa de menor intensidad de señal en relación con la sustancia gris (típico de la potenciación en T2) y el líquido cerebroespinal hipointenso (figura 8a). Lesión intraaxial parasagital frontal derecha que ocupa espacio y está rodeada de edema, mejor visualizado en FLAIR como señal de alta intensidad (figura 8b). (Fuente: [20])

3.4.6 Secuencia gradiente de *echo*

Se trata de una forma de adquirir señales o ecos sin la aplicación de pulsos de 180 grados después del pulso inicial de 90 grados; en cambio, se invierte sucesivamente la polaridad del campo magnético externo al que está siendo expuesto el tejido. A este proceso se le conoce como adquisición de ecos por inversión de gradientes. Es una técnica en la cual se inicia con un pulso similar al usado en la secuencia *spin echo*, pero de menor duración, esto hace que la orientación de los campos

magnéticos de los átomos en precesión sea modificada en un ángulo menor de 90 grados. En esta secuencia, el parámetro que se debe tener en cuenta es el ángulo de deflexión de la magnetización, ya que es más importante que el tiempo de repetición y el tiempo de eco para determinar el tipo de información que se pretende obtener. En general, los ángulos mayores de 45 grados proporcionan información potenciada en T1 y los pequeños (menos de 30 grados) tienen muy bajo impacto T1. Esto significa que con ángulos tan pequeños no se obtiene información potenciada en T2, sino que simplemente tiene muy poca influencia de T1, por lo que la información que se obtiene es potenciada en T2* o susceptibilidad magnética, secuencia sensible a las heterogeneidades del campo magnético causadas por múltiples factores, entre ellos, los productos de degradación de la hemoglobina. Por esto, su utilidad se basa en la detección de hemorragias y en la evaluación de la transformación hemorrágica de las lesiones (Figura 13).

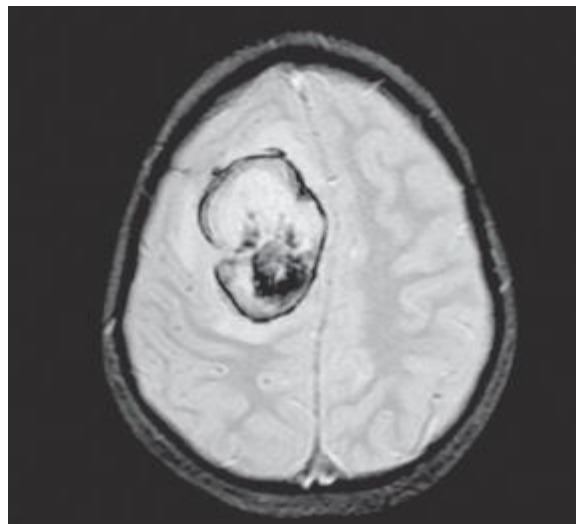


Figura 13: Secuencia T2* (T2 asterisco) o susceptibilidad magnética. La transformación hemorrágica en esta lesión frontal derecha, se observa como una pérdida de señal producida por los productos de degradación de la hemoglobina, que hacen perder homogeneidad al campo magnético local. (Fuente: [20])

Los parámetros de tiempo de repetición y de tiempo de eco en esta secuencia, son mucho más cortos que los usados en la secuencia *spin echo*; como los ángulos de deflexión son también más pequeños, la secuencia gradiente de *echo* es mucho más

rápida que la secuencia *spin echo*, cuestión que la hace óptima para estudios con medio de contraste o con respiración sostenida.

Resumiendo, las características de cada secuencia y su utilidad son:

- T1: aporta información anatómica completa.
- T2, FLAIR y T1 con medio de contraste: son esenciales para detectar y caracterizar lesiones.
- T2* (T2 asterisco) o susceptibilidad magnética: es imprescindible para identificar factores que alteran la homogeneidad del campo magnético, como hemorragia, calcificaciones, metales o aire.

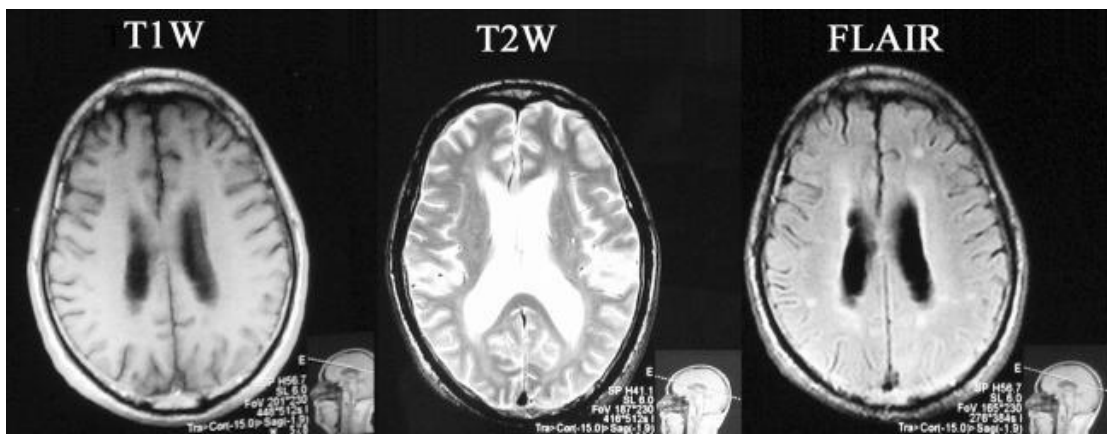


Figura 14: Comparación de T1W, T2W and FLAIR

Como hemos visto, cada una de las técnicas de imágenes resalta determinadas estructuras empobreciendo otras. Por ello, una metodología habitual implica usar varias de estas imágenes co-registradas y aprovechar las ventajas de cada una de ellas reduciendo las desventajas. Las más utilizadas son T1, T2 y FLAIR.

3.5 Aspectos técnicos

La calidad de las señales de resonancia emitidos por la materia dependen de varios parámetros fundamentales: los tiempos de relajación T1 (spin-lattice) y T2 (spin-

spin), densidad de los núcleos resonantes y velocidad de flujo de materia estudiada [45].

Los tiempos de relajación T1 y T2 son fundamentalmente tiempos que miden la rapidez o lentitud de cómo se recuperan los núcleos resonantes al ser sometidos o perturbados por las ondas de radiofrecuencia adecuados. Los tiempos de relajación de los protones (o de cualquier núcleo resonante) son completamente dependientes del resto de los átomos que los rodean, ya que estos modifican sus características de movimiento físico en relación con su entorno midiéndose mediante el T1 o tiempo de relajación longitudinal, o el T2 o tiempo de relajación transversal.

Para obtener imágenes adecuadas se requieren equipos de media o alta intensidad de campo magnético (más de 0,3 T). Los más utilizados son los de 0,5 T o 1,5 T.

Dependiendo del tipo de secuencia que se utilice en la captura de la imagen, el tono variará para las diferentes estructuras del cuerpo humano:

- **Secuencias T1:**
 - *Blanco:* Grasa, hemorragia subaguda, contraste magnético y sustancia blanca.
 - *Gris:* Sustancia gris, hígado, bazo, páncreas, riñón, músculos y lesiones con agua.
 - *Negro:* Orina, quistes, tendones, vasos y aire.
- **Secuencias T2:**
 - *Blanco:* líquido cefalorraquídeo, orina, quistes, tumores, riñón, bazo y agua libre.
 - *Gris:* Sustancia gris y grasa.
 - *Negro:* Sustancia blanca, páncreas, hígado, músculo, hueso cortical, tendones, aire y vasos.
- **Secuencia spin-echo:** (son las mismas que las secuencias anteriores pero potenciadas).
 - *Potenciadas en T1:* Se utilizan principalmente en neurogénesis por poseer un excelente detalle de la anatomía.
 - *Potenciadas en T2:* También conocidas como Flair, en ellas las alteraciones patológicas se observan hiperintensas.

4 OBJETO DE ANÁLISIS (WMHs)

4.1 Introducción

Se puede definir a las lesiones de materia blanca (White Matter Lesions, WML), también conocidas como manchas de sustancia blanca o hiperintensidades en la sustancia blanca (WMHs), como aquellas áreas de la materia blanca cerebral que aparecen hiperintensas en MRI T2-potenciada e hipointensas on CT [5].

Es común encontrar señales hiperintensas de WM (WMH o WML) en secuencias MRI T2-potenciada y FLAIR. Las hiperintensidades de materia blanca están asociadas con la edad, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares. Los individuos con amplias WMHs también tienen significativamente más riesgo de sufrir derrame cerebral. Entre individuos mayores normales cognitivamente, las WMHs están asociadas con una reducción sutil de la memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Las WMHs están más extendidas en pacientes diagnosticados con la enfermedad del Alzheimer, aunque este patrón no se observa uniformemente. Existen estudios que no encuentran relación entre las WMHs y la cognición en pacientes con Alzheimer [38].

La prevalencia de hiperintensidades de WM oscila entre el 11-21% en adultos en torno a los 64 años, hasta un 94% a la edad de 82 años [35].

Aunque las WMLs se encuentran frecuentemente en personas mayores clínicamente sanas, se ha visto que influyen en la función mental y física. Más aún, las WMLs están relacionadas con diversos trastornos geriátricos: enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, demencia, trastornos psiquiátricos (trastorno depresivo severo, el trastorno bipolar y la esquizofrenia), trastornos neurológicos (la esclerosis múltiple y la hidrocefalia de presión normal), enfermedades inflamatorias (lupus sistémico eritematoso). Por tanto, la presencia, forma y severidad de las WMLs podrían proporcionar una caracterización adicional de la edad, patofisiología de trastornos geriátricos, y la relación entre edad y los trastornos geriátricos.

4.2 Tipología

Las formas de las WMLs son bastante variables: ‘tapas’ (caps) o bordes (rims) o halos periventriculares, puntos múltiples subcorticales o lesiones dispersas, lesiones confluentes o confluentes parcialmente. Estas formas se dividen a menudo en dos grandes categorías:

- WMLs periventriculares (PVWMLs), conectadas al sistema ventricular,
- WMLs profundas (DWMLs), localizadas lejos del ventrículo cerebral en la materia blanca subcortical.

PVWML se define como las WMLs contiguas con los márgenes de cada ventrículo lateral, y las DWMLs como aquellas separadas de los ventrículos.

Se necesitan reglas complementarias a la regla de continuidad para clasificar PVWMLs y DWMLs debido a que las PVWMLs irregulares tienden a unirse con DWMLs en etapas avanzadas de las WMLs. Además, las PVWMLs se asocian con diferentes histopatologías (diagnóstico de enfermedades a través del estudio de los tejidos) según sus formas. En algunos estudios, se ha usado la distancia desde la superficie ventricular y el tamaño para clasificar PVWMLs y DWMLs. Hasta ahora, no hay unas reglas ampliamente aceptadas para definir las PVWMLs que no sea la regla de continuidad. Utilizar la distancia desde la superficie ventricular o el tamaño de la lesión para definir PVWMLs carece de una base fisiológica y patológica. La irregularidad de la forma de la WML, aunque con base histopatológica, no es fácilmente cuantificable.

La regla de continuidad no es aplicable a sujetos con WMLs avanzadas porque PVWMLs y DWMLs a menudo se unen en esas fases.

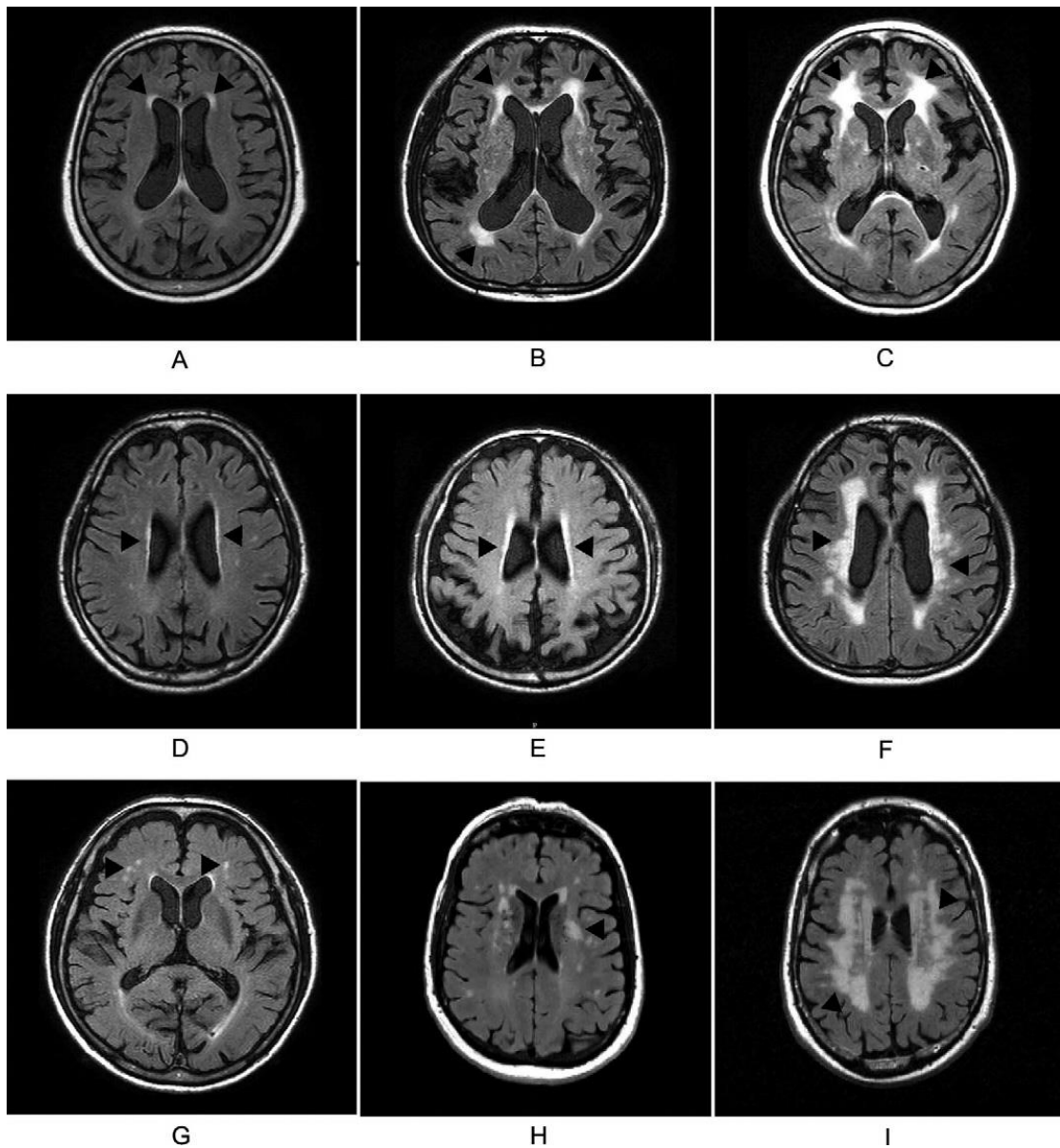


Figura 15: Formas de WMLs: ‘tapas’ pequeñas (A), ‘tapas’ grandes (B), ‘tapas’ extendidas (C), revestimiento delgado (D), halo liso (E), PVWML irregular (F), WML profunda punteada (G), WML profunda iniciando confluencia (H), WML profunda confluyente (I). (Fuente: [5])

4.3 Correlaciones

4.3.1 Correlación Funcional

El cerebro humano contiene múltiples redes de neuronas interconectadas que sirven no sólo para funciones motoras y sensoriales, sino también para funciones del

comportamiento tales como la atención, la memoria, el lenguaje, la capacidad visioespacial, la cognición compleja y las emociones.

El daño en la materia blanca podría afectar a funciones superiores corticales que emplean estas redes. Esta afección podría ocurrir incluso cuando las materias grises cortical y subcortical estén intactas. La destrucción de la materia blanca podría ser crítica para la vida en un futuro, debido a que el volumen de la WM podría descender con la edad más que el volumen de la GM. En este sentido, es lógico que se asocie a las WMLs con diversos síndromes conductuales.

La presencia y severidad de WMLs se ha relacionado consistentemente con la función cognitiva y las emociones en personas mayores [5]. La afección de las conexiones cortical-subcortical por las WMLs podría ir en detrimento de la integridad de la GM cortical y resultar en disfunciones cognitivas y emocionales. Aunque la función ejecutiva puede verse disminuida por las WMLs independientemente de su localización, los estados conductuales asociados con WMLs no son uniformes por la localización de éstas.

El riesgo de demencia y la severidad de la disminución cognitiva en pacientes dementes están asociados preferentemente con PVWMLs más que con DWMLs. En personas mayores sin demencia, la disminución cognitiva (especialmente la velocidad psicomotora), la proporción de pérdida cognitiva y la atrofia del lóbulo temporal medio están también asociadas preferentemente con la severidad de las PVWMLs más que con las DWMLs [5].

Por el contrario, el riesgo y los resultados en trastornos del humor están asociados preferentemente con DWMLs más que con PVWMLs. Para depresión severa, existe una gran evidencia de que la severidad está correlacionada con las WMLs en el lóbulo frontal. Además, entre los que padecen depresión, la severidad de la deficiencia cognitiva está más asociada con las DWMLs que con las PVWMLs [5].

4.3.2 Correlación histopatológica

Además de las correlaciones funcionales, las correlaciones histopatológicas de WMLs difieren entre PVWMLs y DWMLs [5].

Se ha encontrado que las PVWMLs son debidas a una de tres causas principales: pérdida de células endociliales, diferentes grados de mielina en tractos adyacentes de fibras e isquemia cerebral con desmielinación asociada. Las ‘tapas’ periventriculares y los halos lisos constituyen áreas de desmielinación que no son por naturaleza isquémicas.

El halo liso periventricular se ha asociado con la afección de la línea endociliar con pérdida de mielina. Además, algunas PVWMLs, especialmente las lesiones directamente periventriculares, están relacionadas con la congestión venosa debido a colagenosis venosa periventricular no inflamatoria. Por el contrario, se asocia a PVWMLs y DWMLs irregulares con infartos microcísticos y enrarecimiento disperso de mielina, los cuales son isquémicos por naturaleza [5].

Las lesiones de WM están asociadas también con atrofia cortical e hipometabolismo cortical tanto en pacientes con demencia como en sujetos mayores normales. El volumen regional de sangre cerebral (rCBV) también está correlacionado con el volumen de las WMLs en el mismo lóbulo.

Resumiendo, las PVWMLs lisas incluyendo las formas en ‘tapa’ y los halos son más probables de no ser isquémicas, mientras que las DWMLs y las PVWMLs irregulares son más probables de ser isquémicas, indicando que la dicotomía de las WMLs en PVWMLs y DWMLs podría tener una relevancia histopatológica considerable [5].

4.3.3 Factores etiológicos

Se ha visto [5] que las PVWMLs y las DWMLs están influenciadas por factores de riesgo vasculares. Una historia de enfermedad cerebrovascular, la presencia de aterosclerosis aórtica durante la mediana edad y la presencia de aterosclerosis carótida se asocia preferentemente con PVWMLs.

Un nivel alto de suero carotenoide, protector para la aterosclerosis carótida, está relacionado con una reducción de PVWML, pero no así con las DWMLs.

El derrame cerebral isquémico está también asociado con el tipo de WML. Una PVWML es predictor de los infartos en la zona borde, mientras que las DWMLs son predictoras de los infartos lagunares.

Un nivel alto de homocisteína en plasma, factor de riesgo para enfermedades de los vasos sanguíneos pequeños, está relacionado con un aumento de DWML, aunque no con PVWML.

En pacientes con hidrocefalia obstructiva, los escaneos MRI han demostrado un halo liso que rodea a los ventrículos.

En resumen, la dicotomía PVWML-DWML podría también tener una relevancia etiológica, muy importante cuando se considera una intervención potencial terapéutica.

4.4 Medida cuantitativa y cualitativa de las WMHs

Se han usado tanto técnicas cuantitativas como cualitativas para medir WMHs. Hasta muy recientemente, la medida de WMLs implicaba escalas de calificación cualitativas o semi-cuantitativas. La heterogeneidad de escalas a la que se ha llegado contribuye a resultados inconsistentes en estudios previos sobre WMLs. Estas escalas tienen algunas limitaciones, como la no linealidad de los datos, falta de sensibilidad a pequeños cambios y susceptibilidad a efectos de techo. En este sentido, las medidas cuantitativas son superiores a las escalas cualitativas o semi-cuantitativas [38].

Los métodos cuantitativos para medir la severidad de la WMH usan técnicas basadas en computadora para obtener medidas volumétricas de la carga de WMHs. Estos métodos varían desde la delineación manual a la detección completamente automática de WMHs. Las técnicas de delineación manual se refieren como metodologías por “región de interés” (ROI), en las que se visualiza el escaneo en una computadora y manualmente se trazan las WMHs. Después de trazar la ROI, la computadora calcula el volumen de la región basado en el grosor de la sección y el número de píxeles dentro del área trazada. Los valores de todas las secciones son

sumadas para crear un volumen total de WMH. La limitación de estos métodos es la necesidad de un sistema de imagen digital basada en computadora y un investigador bien entrenado, y el consumo alto de tiempo.

Las técnicas completamente automáticas se basan en algoritmos por computador para segmentar y medir volúmenes de WMH a partir de la intensidad de cada vóxel.

Después de contar el número de vóxeles que exceden un umbral predefinido de intensidad (establecido directamente o usando una manera más sofisticada a partir de histogramas de intensidad global y local), se crea un volumen WMH reuniendo vóxeles hiperintensos a partir de todas los cortes de muestra (sample slices).

Los procesos para establecer el umbral por los que se estiman los vóxeles como hiperintensos son susceptibles de errores, por lo que se requiere de una evaluación visual humana de los límites de las WMH y de artefactos.

La cuantificación del volumen de WMH puede dar información importante sobre el tamaño total de señales anormales en el cerebro. Sin embargo, sólo el conocimiento del volumen total no reconoce diferencias individuales en la distribución anatómica de WMHs que puede variar sustancialmente entre individuos y puede ser importante para entender la patofisiología y el impacto cognitivo de las WMHs [38].

4.5 Adquisición de imagen para WMLs

Al poco de su introducción, se descubrió que la MRI era más sensible que la CT en la detección de lesiones en la materia blanca cerebral, encontrándose éstas en personas mayores y en una variedad de otras enfermedades [9].

Un hecho clave en el proceso de la mielinación normal es la formación de mielina según patrones funcionales preestablecidos, donde el contenido de agua en la WM se reduce aproximadamente desde un 90% en el nacimiento hasta alrededor de un 70% en el adulto.

La apariencia macroscópica de la médula del parénquima del adulto es blanca debido a la presencia de grandes cantidades de mielina.

Debido a un contenido en agua más alto y degeneración de estructura macromoleculares, las WMLs tienen valores de relajación diferentes comparados con

la WM sana y, por tanto, son vistas como una señal más alta en secuencias T2-potenciada spin-eco, secuencias de densidad de protones (PD), y en imágenes FLAIR. Sin embargo, la extensión de las WMLs no parece la misma en las diferentes imágenes [5].

En términos químicos, las membranas de mielina contienen principalmente lípidos y proteínas. En secuencias T1-potenciada, e.g. recuperación por inversión (IR), or T1-potenciada spin-eco (SE), la materia blanca tiene una señal de alta frecuencia, mientras que en secuencias T2-potenciada, la señal es de baja frecuencia. En un principio se pensó que la señal de WM estaba determinada por el alto contenido de lípidos de la mielina, comparado con la señal de alta frecuencia de grasa subcutánea en imágenes T1- potenciada). Los protones de esos lípidos están firmemente ligados y tienen resonancias amplias con tiempos de relajación T2 muy cortos y, por tanto, no pueden apreciarse con técnicas convencionales de imagen. La transferencia por magnetización puede indirectamente visualizar la contribución de la mielina.

La técnica más comúnmente usada para detectar WMLs es la secuencia SE con TR y TE largos, a menudo referido como T2-potenciada SE. El uso de un TR relativamente corto facilita la detección de WML cerca de los espacios con CSF. Tiempos TEs largos se usan para optimizar el contraste T2 entre lesiones y WM circundante.

Las secuencias gradiente-eco (GE) no deberían usarse para detectar WMLs, pero pueden ser útiles para demostrar efectos de susceptibilidad. Por ejemplo, el flujo dentro de una lesión vascular o depósitos de hierro o calcio producen un efecto de susceptibilidad fuerte, que puede apreciarse en secuencias T2*-potenciada como GE. Las imágenes GE son indispensables para detectar micro hemorragias en lesión axonal difusa.

La técnica FLAIR emplea un tiempo de inversión muy largo para suprimir el CSF, lo que permite usar un TR largo sin la desventaja de producir una señal CSF alta. El uso de FLAIR es adecuado especialmente en población anciana, donde el contraste de las materias gris y blanca está reducido, resultando en una señal de fondo homogéneamente baja, donde las lesiones WML sobresalen claramente. Una

de las grandes ventajas de FLAIR es la separación clara de las WMLs y los espacios y lagunas de Virchow-Robin, que pueden ser brillantes en imágenes T2-potenciada.

En personas mayores, cambios en un tejido específico relacionados con el envejecimiento normal producen WMLs en imágenes T2-potenciada indistinguibles de lesiones cerebrales clínicamente más relevantes.

Los espacios CSF perivasculares y de Virchow-Robin frecuentemente están dilatados por el envejecimiento normal. Los espacios Virchow-Robin contienen CSF y producen señales de alta frecuencia en imágenes T2-potenciada. Estos espacios son reconocidos fácilmente en imágenes T1- potenciada y FLAIR por su señal CSF muy baja y por su posición típica.

La combinación de FLAIR con una fuente redundante, tal como T1, incrementará la certeza de la delineación de la lesión y *reduce falsos positivos* [5].

Debido a que las PVWMLs frontales muestran un ratio de transferencia de magnetización más bajo y una proporción más alta de las lesiones hipointensas en T1 que las PVWMLs occipitales, las WMLs sobre imágenes FLAIR, T2 o PD con la lesión hipointensa en las áreas correspondientes en T1 podrían tener correlaciones etiológicas, funcionales e histopatológicas diferentes comparadas con aquellas sin una lesión hipointensa correspondiente en T1.

Además, la imagen de transferencia de magnetización (MTI) puede ser útil para caracterizar WMLs. En MTI, el MTR (Magnetization Transfer Ratio) de las PVWMLs es más bajo que el de las DWMLs.

La imagen por difusión- potenciada se ha usado para caracterizar WMLs y la estructura de WM en depresión. Tales métodos pueden medir el coeficiente aparente de difusión (ADC) o la anisotropía fraccional (FA) del tejido. Típicamente, las lesiones tienen valores elevados de ADC, valores reducidos de FA y no hay diferencia entre lesiones de sujetos normales y sujetos de control.

Sin embargo, la WM, aparentemente normal, exhibe diferencias en FA entre sujetos normales y deprimidos.

4.6 Progresión de las WMLs

Se ha demostrado que las WMLs siguen una distribución bastante específica discernible a partir de otros cambios en la WM.

Estudios recientes sugieren una tasa de progresión suficientemente alta para detectar cambios temporales en el volumen WML con MRI repetida incluso en población mayor sana. Estos incrementos de volumen parecen ser sustanciales en subconjuntos de individuos, particularmente en aquellos con fenotipos específicos de WML [17].

Cuestión: ¿Cuál es el mejor método de medida a la hora de evaluar la progresión de las WMLs en estudios clínicos a gran escala?

Respuesta: Desafortunadamente no hay una respuesta sencilla pues hay que sopesar las ventajas e inconvenientes de los diferentes enfoques en términos de aplicabilidad multicentro, sensibilidad y especificidad para detectar cambios y de las demandas de personal y computacionales necesarias. Mientras que la calificación visual correlaciona bastante bien con volúmenes de la lesión sobre una base transversal, la capacidad para captar la progresión de las WMHs es prácticamente limitada.

4.7 Conclusiones y Futuro

Existe una evidencia emergente de que la progresión de WMLs en el tiempo es sustancial en una proporción significativa de individuos mayores. Se asocia esta progresión de las WMLs y un incremento en la atrofia cerebral con la pérdida de rendimiento en la función cognitiva [17].

Sería de esperar una mejora en los resultados de los métodos de clasificación de WMLs si en vez de usar escáneres MR de 1.5 T se opta por dispositivos con una intensidad de campo magnético mayor (por ej., 3.0 T o superior). En general, un escaneo MR de campo alto (3.0 T o más) puede ofrecer una resolución espacial mejor y un ratio señal-ruido (SNR) y ratio contraste-ruido mayor que un escaneo MR de campo bajo (1.5 T o menos), incrementando así la sensibilidad para WMLs pequeñas o incipientes.

Aunque las secuencias MR óptimas para detectar WMLs pueden cambiar conforme la tecnología MRI avanza, una secuencia FLAIR con T2 y/o PD se considera,

actualmente, como la mejor combinación. Además de estas secuencias convencionales, MTI (puede reflejar diferencias histológicas), DWI (puede distinguir infarto agudo de WM periventricular), y DTI (puede mostrar el impacto de WMLs sobre los tractos de WM), serían de ayuda para reducir la heterogeneidad de las WMLs detectadas por las secuencias MR convencionales. SWI es un método que puede mejorar el contraste de tejidos que concentran hierro. Los depósitos de hierro pueden estar involucrados en el envejecimiento normal, demencias, procesos inflamatorios y micro hemorragias, y, por tanto, esta técnica podría proporcionar información adicional sobre el estado dentro y alrededor de la WML [5].

MRS se usa para evaluar trastornos de desmielinación (principalmente en MS). Puede detectar cambios en un marcador de neuronas intactas. Debido a que muchas de las medidas usadas para detectar lesiones no son específicas, estos últimos métodos usados multiparamétricamente podrían hacer que se entendiera y clasificara mejor estas lesiones.

Se recomienda sub-clasificar las WMLs basándose en un criterio patológico o funcional, no bajo un criterio arbitrario [5]. En términos etiológicos, los estudios histopatológicos y sobre factores de riesgo en WMLs han indicado que las WMLs deberían sub-clasificarse en isquémicas y no isquémicas.

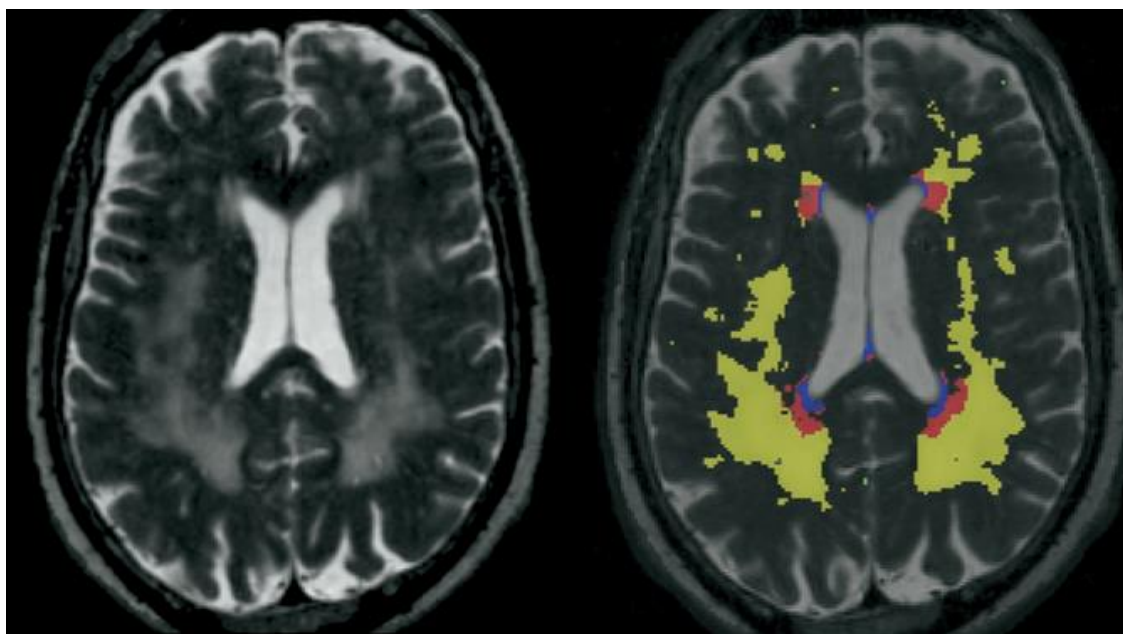


Figura 16: Sub-clasificación de WMLs: yuxtaventricular (azul), periventricular (rojo), profunda (amarillo) y yuxtacortical (verde). (Fuente: [5])

Las WMLs isquémicas se pueden sub-clasificar en PVWML y DWML.

Las WMLs no isquémicas se localizan a menudo en áreas yuxtaventriculares, muy próximas o contiguas a la superficie ventricular, ya que pueden deberse a fugas de CSF. Para diferenciar estas lesiones de las PVWMLs localizadas en la cuenca periventricular, se sugiere clasificar las separadamente como WMLs yuxtaventriculares (JVWMLs).

Recientemente, las DWMLs a menos de 4 mm de la unión corticomedular, aunque su volumen total es muy pequeño, pueden ser sub-clasificadas como WMLs yuxtacorticales (JCWMLs), por dos razones. Primero, las JCWMLs podrían tener etilogías distintas de las DWMLs ya que las áreas de WM yuxtacortical tienen un suministro sanguíneo dual. Y segundo, las correlaciones funcionales de las JCWMLs pueden diferir de las de las DWMLs, porque la mayor parte de la WM yuxtacortical consiste de fibras en U en vez de tractos largos de WM.

5 Extracción de Características o Caracterización de objetos

Extraer características destacadas a partir de imágenes es una tarea importante en procesamiento de imágenes. Se usa típicamente para guiar en métodos de segmentación, preparar datos para métodos de (co)registro, o como un mecanismo para reconocer estructuras anatómicas en imágenes. Las siguientes secciones introducen algunos de los métodos de extracción de características, aunque será la extracción de características de textura donde se entrará más en detalle por ser el aspecto central de este trabajo.

5.1 Características espaciales

Generalmente o en numerosos casos, el objeto que se busca segmentar tiene una dependencia relativamente fuerte de su posición espacial con respecto a una estructura cerebral. Por ejemplo, las PVWMLs siempre tienen una posición espacial

en la periferia de los ventrículos. Por tanto, nos interesan variables espaciales que representen distancias desde el objeto a segmentar y una estructura cerebral correspondiente [15].

El *cálculo del esqueleto y/o de la superficie* de la estructura cerebral (ventrículo, corteza cerebral,...), a partir de la segmentación 3D original, con la que se quiere medir distancias resulta interesante. Se necesita también calcular el esqueleto y/o la superficie del blob de posible WML. Se calcula el *mapa de distancias* de la estructura cerebral que nos servirá de base para la extracción de características espaciales. Un *mapa de distancias* de una imagen de entrada es una aproximación a la distancia euclídea, desde un píxel particular al objeto más cercano a ese píxel en la imagen de entrada. A partir del mapa de distancias, el esqueleto y/o la superficie del blob de WML se extraen las características espaciales.

Como descriptores espaciales tenemos algunos tales como: *distancias mínima, máxima y media del blob a la EC, la mediana y la desviación típica de las distancias del blob a la EC, distancia al 'convex hull', a los hemisferios derecho e izquierdo, etc.*

El conjunto de estas características espaciales formará parte del conjunto global de datos de entrenamiento que servirá de entrada al subsistema clasificador de WMHs (como positivas o negativas) como se verá más adelante.

5.2 Características de forma

En este apartado se presenta una breve introducción a las principales estrategias existentes en extracción de características basadas en la forma. Un descriptor de características de forma para que sea eficiente debe presentar unas propiedades esenciales tales como [26]:

- **identificabilidad:** formas que perceptualmente son similares a los humanos tienen las mismas características que son diferentes del resto.
- **Invarianza a la traslación, rotación y escala:** cambios en la posición, la rotación y la escala no deben afectar a las características extraídas.

- Invarianza afín: la transformada afín realiza un mapeo lineal de un sistema de coordenadas a otro preservando el paralelismo y ‘lo recto’ de las líneas. La transformación afín se puede construir usando secuencias de traslaciones, escalados, volteados, rotaciones y ‘roturas’ (shearing). Las características extraídas debe ser tan invariantes como sea posible con la transformación afín.
- Resistencia al ruido: las características debe ser robustas frente al ruido.
- Invarianza a la ocultación: cuando algunas partes de una forma están ocultas por otros objetos, la característica de la parte restante no debe cambiar comparado con la forma original.
- Independencia estadística: dos características debe ser independientes estadísticamente. Esto indica que la representación es compacta.
- Fiabilidad: siempre que se trate con el mismo patrón, las características extraídas deben ser las mismas.

En general, un *descriptor de forma* es un conjunto de números que representan las características de una forma dada. Normalmente se expresan en forma de vector. Los descriptores deben ser completos, compactos (no demasiado grandes) y el cálculo de la distancia entre vectores debe ser simple.

La representación y extracción de características de forma juega un papel importante en las siguientes categorías de aplicaciones:

- *recuperación de formas*: búsqueda de todas las formas de una gran base de datos de formas que son similares a una forma de consulta. Normalmente se devuelven las que se encuentran a una distancia dada de la consulta, o las primeras con la menor distancia.
- *Reconocimiento y clasificación de formas*: determinar si una forma dada empareja suficientemente con un modelo.
- *Registro y alineación de formas*: transformar o trasladar una forma para que empareje lo mejor posible con otra, en todo o en parte.
- *Simplificación y aproximación de formas*: construcción de una forma con pocos elementos (puntos, segmentos, triángulos, etc.), para que sea similar al original.

En el pasado se han desarrollado muchas técnicas de medida de similitud y descripción de formas. En los últimos años se han propuesto nuevas técnicas, de las que hay 3 métodos de clasificación principales:

- *Métodos basados en el contorno y en la región*: se basan en el uso de los puntos frontera de la forma en lugar de usar los puntos interiores de la frontera.
- *Métodos en el dominio espacial y en el dominio de la transformada*: los métodos en el dominio espacial emparejan formas en base a puntos, mientras que las técnicas en el dominio de las características emparejan formas en base a vectores.
- *Preservado de información (IP)*: los métodos IP permiten una reconstrucción precisa de una forma a partir de su descriptor.

A diferencia de la clasificación tradicional, los enfoques de representación y extracción de características basadas en formas se clasifican según sus estrategias de procesamiento: función unidimensional para representación de formas, aproximación poligonal, características por interrelación espacial, momentos, enfoques en escala espacial, y dominios en la transformada de la forma. La Figura 17 muestra la jerarquía de enfoques de extracción de características de forma.

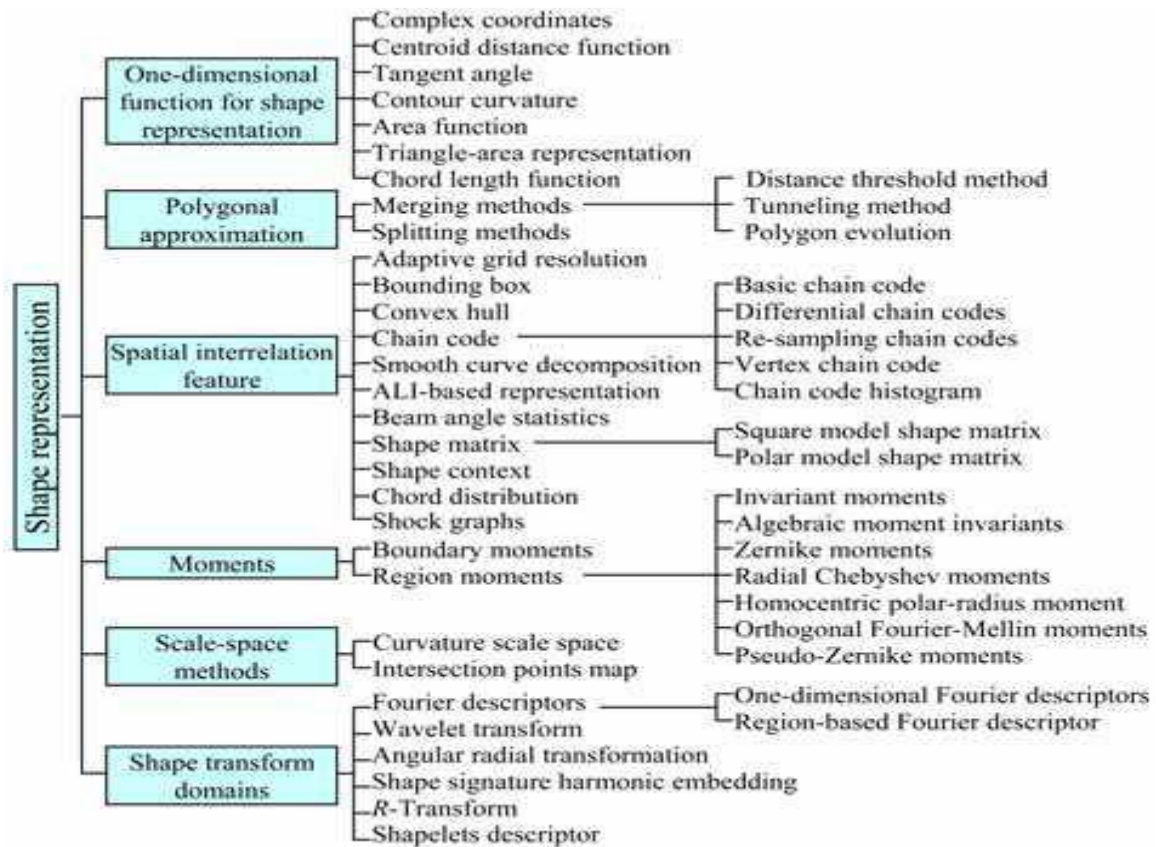


Figura 17: Técnicas de descripción de formas (Fuente: [26])

5.2.1 Parámetros de forma

Básicamente, la recuperación de imagen basada en la forma consiste en medir la similitud entre formas representadas por sus características. Algunas características geométricas se pueden usar para describir formas. Normalmente, las características geométricas simples sólo pueden discriminar formas con grandes diferencias, por lo que son *usadas habitualmente como filtros para eliminar falsos positivos* o combinadas con otros descriptores de forma para discriminar formas. No son adecuadas para ser descriptores de forma autónomos.

Una forma se puede describir por diferentes aspectos. Estos parámetros de forma son: centro de gravedad, eje de mínima inercia, energía de flexión digital, excentricidad, ratio de circularidad, varianza elíptica, rectangularidad, convexidad, solidez, número de Euler, perfiles y ratio del área del agujero.

- El *centro de gravedad* también conocido como ‘centroide’. Su posición debería ser fija en relación con la forma.

En reconocimiento de formas, tiene especial interés considerar el caso donde la función general $f(x, y)$ es

$$f(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{if } (x, y) \in D \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

donde D es el dominio de la forma binaria. Su ‘centroide’ es

$$\begin{cases} g_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \\ g_y = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \end{cases}$$

donde N es el número de puntos de la forma.

- El *eje de mínima inercia* es único a la forma. Sirve como una línea única de referencia para preservar la orientación de la forma. Se define como la línea para la que la integral del cuadrado de las distancias a los puntos de la frontera de la forma es mínima.

La inercia viene dada por la expresión

$$I = \frac{1}{2}(a + c) - \frac{1}{2}(a - c) \cos(2\alpha) - \frac{1}{2}b \sin(2\alpha)$$

donde

$$a = \sum_{i=0}^{N-1} x_i^2, \quad b = 2 \sum_{i=0}^{N-1} x_i y_i, \quad c = \sum_{i=0}^{N-1} y_i^2$$

- *Energía media de flexión*: el círculo es la forma con menor valor. Está definida por

$$BE = \frac{1}{N} \sum_{s=0}^{N-1} K(s)^2$$

donde $K(s)$ es la función curvatura, s es la longitud del arco, y N el número de puntos del contorno.

- *Excentricidad*: es la medida del ratio de aspecto. Es el ratio de la longitud del eje mayor con la longitud del eje menor. Se puede calcular por el método de los ejes principales o por el método del mínimo ‘bounding rectangle’.
- Los ejes principales de una forma se pueden definir como los dos segmentos que se cruzan ortogonalmente en el centroide de la forma y representan las direcciones con correlación cruzada por cero. De esta manera, un contorno se

puede ver como una instancia de una distribución estadística. Las longitudes de los dos ejes principales equivalen a los eigenvalores λ_1 y λ_2 de la matriz de covarianza de un contorno, respectivamente. La excentricidad se puede calcular como: $E = \lambda_2 / \lambda_1$

- El 'bounding rectangle' mínimo también es conocido como 'bounding box' mínimo, y es el rectángulo más pequeño que contiene a cada punto de la forma. Es el ratio de la longitud L y la anchura W del mínimo 'bounding box'. La elongación se basa en la excentricidad:

$ELO = 1 - W/L$, y está en el rango $[0, 1]$. Una forma simétrica en todos los ejes, tal como el círculo o el cuadrado, tendrán una elongación de 0, mientras que formas con un ratio de aspecto grande tendrán una elongación cercana al 1.

- El ratio de *circularidad* representa cómo una forma es similar a un círculo.
- La *varianza elíptica* es un error de mapeo de una forma para encajar con una elipse que tiene una matriz de covarianza igual a la de la forma.

- La *rectangularidad* representa cómo de rectangular es una forma, es decir, cuánto rellena su 'bounding rectangle' mínimo.

$$Rectangularidad = A_S / A_R$$

siendo A_S el área de la forma y A_R el área del 'bounding rectangle' mínimo.

- La *convexidad* se define como el ratio del perímetro del 'convex hull' sobre el del contorno original. El 'convex hull' de una región es la región convexa más pequeña que la incluye.

- La *solidez* describe hasta qué punto la forma es convexa o cóncava. Se define como:

$$Solidez = A_S / H$$

donde A_S es el área de la región de la forma, y H es el área del convex hull de la forma. La solidez de una forma convexa es siempre 1.

- El *número de Euler* describe la relación entre el número de partes contiguas y el número de agujeros en la forma. Sea S el número de partes contiguas y N el número de agujeros en una forma. Entonces, el número de Euler es:

$$E = S - N$$

Por ejemplo,

3 B 9

nos daría $E=1$, $E=-1$ y $E=0$, respectivamente.

- Los *perfiles* son la proyección de la forma sobre los ejes x e y en el sistema de coordenadas cartesianas.
- El ratio del *área del agujero* es discriminatorio entre símbolos que tienen agujeros grandes y símbolos con agujeros pequeños. Se define como:

$$HAR = \frac{A_h}{A_s}$$

donde A_s es el área de la forma y A_h es el área total de todos los agujeros de la forma.

5.2.2 Firma de forma (Shape signature)

La función unidimensional derivada de las coordenadas de frontera de la forma también es conocida como '*firma de forma*' (shape signature). La firma de forma captura la característica perceptual de la forma. Algunas firmas de forma comunes son: coordenadas complejas, función distancia al centroide, ángulo tangente, función curvatura, función área, representación del área del triángulo y la función longitud de cuerda [26].

La *curvatura* es una característica de frontera muy importante para juzgar la similitud entre formas. Tiene características perceptuales destacadas y es muy útil para reconocimiento de formas.

La *longitud de cuerda* es muy sensible al ruido, con lo que la firma de forma puede verse muy afectada incluso con fronteras suavizadas.

Una firma de forma para ser invariante a traslaciones, se define con valores relativos. Para ser invariante a escalados, es necesaria la normalización. Para compensar los cambios de orientación, se necesita un emparejamiento de desplazamiento.

Respecto a la ocultación, el ángulo tangente, la curvatura de contorno y la representación del área del triángulo tienen la propiedad de la invarianza.

Las firmas de forma son sensibles al ruido, y pequeños cambios en la frontera pueden causar errores grandes en el procedimiento de emparejamiento. Por esto, *no es deseable describir directamente la forma usando una firma de forma*. Es necesario más procesamiento para aumentar su robustez y reducir la carga de emparejamiento [26].

5.2.3 Dominios de la transformada de la forma

El dominio de la transformada incluye métodos que se forman por la transformada del objeto detectado o la transformada de la imagen entera. Por tanto, las transformadas se pueden usar para caracterizar la apariencia de las imágenes [26].

Las características de la forma se representan por todos los coeficientes o los coeficientes parciales de la transformada.

- *Descriptores de Fourier (FD)*: Aunque el descriptor de Fourier es una técnica antigua de más de 40 años, aún es considerada como una herramienta útil de descripción. La descripción y clasificación de formas usando FD en contornos o regiones es simple de calcular, robusta frente al ruido y compacta.
- *Transformada de Wavelet*: Usando la transformada de Wavelet se desarrolla un descriptor jerárquico de curva plana. Este descriptor descompone una curva en componentes de diferentes escalas para que los de escala con grano más grueso lleven la información de aproximación global mientras que los de las escalas de grano más fino contengan la información local detallada. El descriptor de Wavelet tiene como ventajas: representación multirresolución, invarianza, unicidad, estabilidad y localización espacial.

En [26] puede consultarse una tabla con las propiedades de los diferentes enfoques de extracción de características de forma.

5.3 Características de textura

Tradicionalmente, los radiólogos forman diagnósticos en base a su entrenamiento, experiencia y juicio individual. Perciben y reconocen patrones de imágenes y asocian o infieren diagnósticos consistentes con esos patrones. Es inevitable que exista un grado de variabilidad en la interpretación de la imagen siempre que se confíe principalmente en la percepción visual de un humano. Las herramientas automáticas de reconocimiento de patrones y análisis de imágenes pueden ofrecer información objetiva y ayudar en la toma de decisiones clínica, con lo que podría reducirse esta variabilidad [29].

La textura es una propiedad inherente a todas las superficies. Nos proporciona una descripción de la variación en la intensidad de una superficie, incluso aquellas imperceptibles al ojo humano, cuantificando propiedades tales como uniformidad, aspereza y regularidad. Se usa ampliamente como descriptor de regiones en análisis de imágenes y visión artificial. La textura se caracteriza por una distribución espacial de niveles de gris en un vecindario de píxeles. La textura es descrita cualitativamente como la repetición de patrones locales espaciales. Los parámetros típicos que se proponen para definir la textura son la aspereza (coarseness), contraste, densidad, rugosidad (roughness), direccionalidad, frecuencia, regularidad, uniformidad, orientación [28].

El análisis de texturas, aunque se aplicó inicialmente para evaluación de fotografía aérea, con el desarrollo computacional y el desarrollo de herramientas de análisis automático y semiautomático de imágenes, en los últimos tiempos ha crecido espectacularmente su interés.

Con la hipótesis de que examinando la naturaleza de las transiciones de niveles de gris en imágenes médicas, se puede extraer un conjunto de características de texturas que pueden caracterizar mejor la patología de interés. El análisis de texturas ha demostrado un gran potencial en neuroimagen MRI como estrategia objetiva para segmentación y caracterización de lesiones.

5.3.1 Estrategias para Análisis de Texturas

El análisis de texturas es tremendamente versátil y puede aplicarse a cualquier imagen digital. Si el contenido espacial de la lesión se puede identificar por un medio independiente, entonces la aplicación del análisis de texturas se puede restringir a un conjunto de regiones de interés (por ejemplo, lesión frente a tejido normal).

A la hora de seleccionar la región de interés o el tamaño de la imagen, el analista tiene que balancear la necesidad de capturar suficiente información textural para la etapa de clasificación con el deseo de evitar incluir objetos que abarcan múltiples categorías de tejidos.

La Figura 18 delinea la estrategia general para implementar el análisis de texturas, sin tener en cuenta si se seleccionan regiones de interés o imágenes enteras.

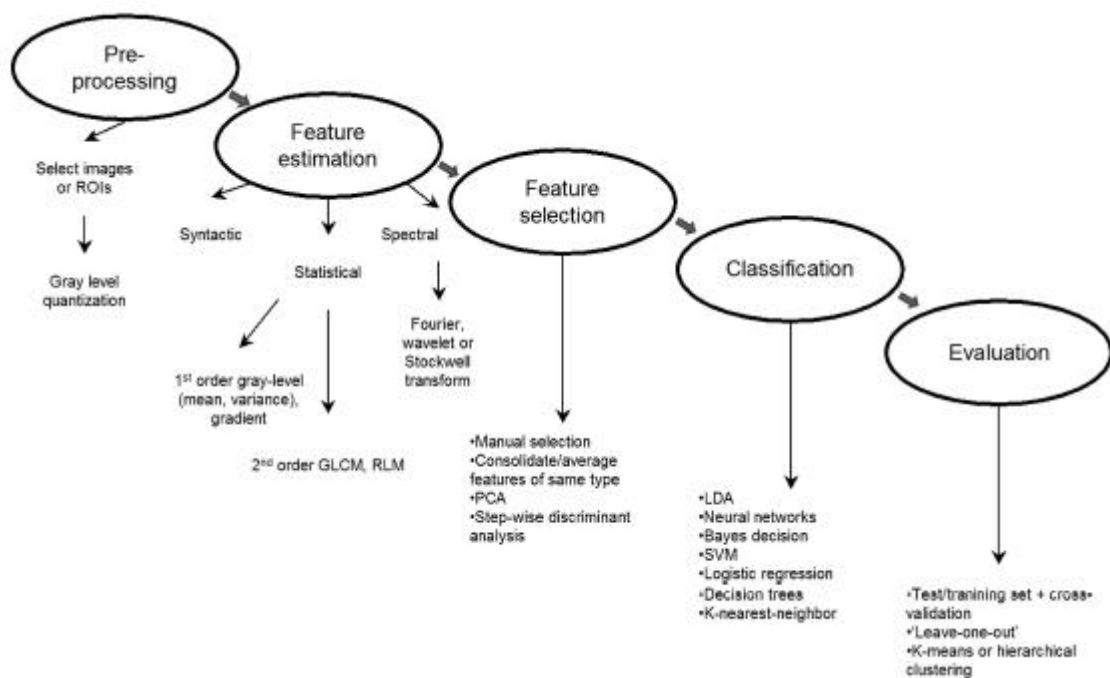


Figura 18: Etapas de análisis de texturas en imagen médica

Los distintos enfoques para caracterizar y cuantificar texturas en imágenes se sintetizan en 3 categorías generales: sintácticos, estadísticos y espectrales.

El análisis sintáctico de texturas identifica elementos fundamentales o primitivos de la imagen, los cuales son después enlazados a través de la sintaxis. Existen muy

pocas aplicaciones del análisis sintáctico de texturas en neuroimagen MR, por lo que el foco se pondrá sobre los métodos estadísticos y espectrales.

5.3.1.1 Características estadísticas

Las características estadísticas de segundo orden se extraen de las GLCMs y RLMs. Brevemente, una GLCM se construye considerando la relación entre parejas de píxeles y tabulando la frecuencia de varias combinaciones de niveles de gris dentro de una imagen o dentro de una región de interés. El número máximo de niveles de gris considerado para cada imagen o ROI se reduce típicamente a 32 o 64 niveles, en vez de usar el rango dinámico completo de, por ejemplo, 65536 niveles de gris (16 bits/píxel). Este paso evita un gran número de entradas de valor cero en la matriz de co-ocurrencias (matrices dispersas) [8].

Usar un gran número de niveles de intensidad G implica almacenar muchos datos temporales, es decir, una matriz $G \times G$ por cada combinación de (d, θ) . Las matrices pueden llegar a ser incluso más voluminosas que las imágenes originales de donde han sido extraídas, lo cual puede indicar algo de paradójico.

Debido a su gran dimensionalidad, las GLCMs son muy sensibles al tamaño de las muestras sobre las que son estimadas. Por tanto, se suele reducir el número de niveles de gris. Una cuantificación de 16 niveles de gris, a menudo, es suficiente para discriminar texturas. Usar pocos niveles es equivalente a ver la imagen a una escala más gruesa, mientras que más niveles dan una imagen con más detalle. Sin embargo, el rendimiento de una característica basada en GLCM puede depender del número de niveles de gris usado.

Ya que se acumula una matriz $G \times G$ (o histograma) por cada sub-imagen/ventana y por cada conjunto de parámetros de separación (d, θ) , normalmente es necesario restringir los valores (d, θ) a un número limitado de valores. La Figura 19 ilustra las relaciones geométricas de las medidas GLCM hechas para 4 distancias y ángulos $\theta=0, \pi/4, \pi/2$ y $3\pi/4$ radianes, asumiendo simetría angular.

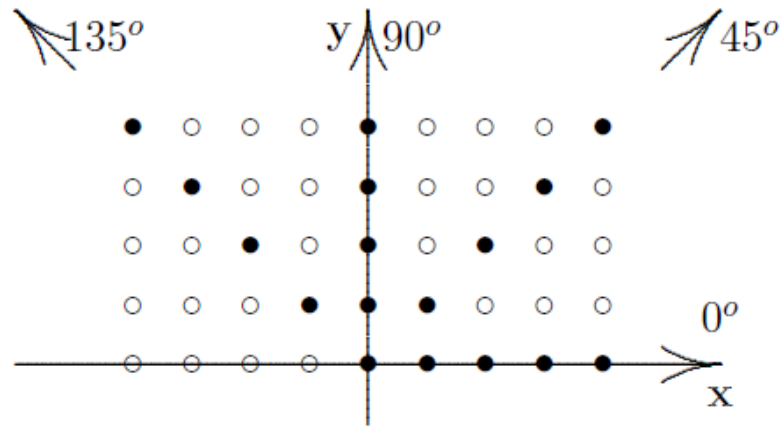


Figura 19: Geometría para la medida de una GLCM para 4 distancias y 4 ángulos

Para obtener una estimación estadísticamente fiable de la distribución conjunta de probabilidad, la matriz debe contener un nivel medio de ocupación razonablemente grande. Este se puede lograr bien restringiendo el número de niveles de cuantificación de los valores de gris o usando una ventana relativamente grande. La primera solución resulta en una pérdida de precisión en la descripción de la textura en análisis de texturas de baja amplitud, mientras que la segunda opción causa incertidumbre y error si la textura cambia en la ventana. Un compromiso típico es usar 16 niveles de gris y una ventana de alrededor 30 a 50 píxeles a cada lado.

La Figura 20 proporciona una guía esquemática de construcción de una GLCM sencilla de una imagen hipotética de 3 X 3 píxeles.

Dada una imagen $f(x,y)$ con un conjunto N_g de niveles de gris discretos, la matriz $h_{d\theta}(i,j)$ se define tal que la entrada (i,j) es igual al número de veces que $f(x_1,y_1)$ y $f(x_2,y_2)$, donde (x_2,y_2) es la suma de (x_1,y_1) y $(d\cos\theta, d\sin\theta)$. Se calcula una GLCM por cada distancia, $d=1, \dots, n$ píxeles en cada dirección (por ej., $\theta=0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$ y 135°). Se pueden extraer 14 características de textura de cada GLCM 2D por cada combinación de d y θ .

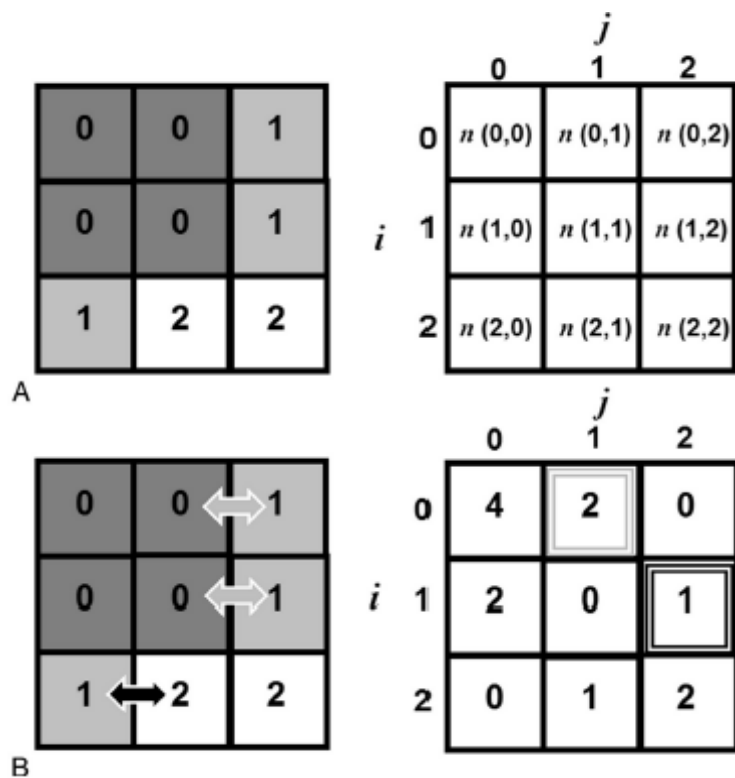


Figura 20: A, GLCM de una imagen 3 X 3 con 3 niveles de gris ($N_g=3$), $d=1$ píxel y $\theta=0^\circ$ (es decir, izquierda o derecha solamente). Se empieza identificando el píxel de referencia, con un nivel de gris i , y contando el número de píxeles vecinos con nivel de gris j . B, Por ejemplo, en la segunda entrada de la primera fila y contando $n(0,1)$, se ven 2 píxeles con nivel de gris = 0 que tienen vecinos a la izquierda o derecha con nivel de gris = 1. Si miramos la entrada para $(i,j)=(1,2)$, contamos un píxel con nivel de gris = 1, que tiene un vecino a la izquierda o derecha con nivel de gris = 2.

De manera similar, las características ‘run-length’ se pueden calcular para evaluar el grano grueso de una textura en una dirección predeterminada. Un ‘run’ de niveles de gris consiste en un conjunto de píxeles consecutivos co-lineales en una dirección dada. La RLM se construye tal que $P_\theta(i,j)$ es el número de ‘run’ de niveles de gris, de j píxeles de largo para un nivel de gris dado, i .

Algunos estudios sugieren que las características ‘run-length’ son las menos eficientes en comparación con las de GLCM y las procedentes de métodos espectrales, y, por el contrario, otros trabajos más recientes encuentran las

características ‘run-length’ comparables a las de GLCM y superiores a las características por transformada Wavelet.

El llevar a cabo un paso de normalización de las características GLCM y RLM (dividir cada entrada en las matrices por el número total de entradas), facilita las comparaciones entre distintos escáneres, no sólo entre sujetos sino también para evaluaciones longitudinales de los mismos sujetos.

5.3.1.2 Características espectrales

Las características GLCM y RLM pueden carecer de la sensibilidad para identificar cambios a mayor escala en la frecuencia espacial. Las funciones Wavelet, por ejemplo, se pueden diseñar para evaluar frecuencias espaciales a múltiples escalas y se les ha encontrado una aplicación natural al análisis de texturas.

Las transformadas Wavelet y Fourier pueden identificar las frecuencias espaciales presentes en una señal pero no pueden delinear cambios temporales en el contenido de la frecuencia y asume que todas las señales reflejan una superposición de sinusoides.

Una forma intuitiva de pensar en la transformada de Wavelet es imaginar una ventana de área constante pero con dimensiones fluidas, su anchura (tiempo) estrechándose mientras incrementa la longitud (frecuencia espacial) y viceversa, haciendo que sea adecuada para identificar texturas finas (ráfagas cortas de alta frecuencia espacial) y texturas gruesas (ondas lentas de contenido de baja frecuencia).

Debido a la complejidad computacional de la transformada Wavelet continua, no se ve un claro incentivo en implementar este tipo de análisis en el entorno clínico.

5.3.1.3 Conclusiones

En algunos casos, las características estadísticas o espectrales han superado la estimación visual en discriminación entre tumores intracraneales, así como al tener que discernir cambios sutiles anatómicos asociados con un alto riesgo de ataques en pacientes con epilepsia. La robustez del análisis de texturas le hace particularmente

atractivo para monitorizar la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento con el tiempo, como se ha demostrado en esclerosis múltiple [29].

5.3.2 Métodos de Representación de Texturas

La segmentación de texturas conlleva segmentar con precisión una imagen en regiones diferenciadas por textura. Alternativamente, se puede ver como un problema de delinear las fronteras entre diferentes texturas de una imagen. La segmentación de texturas se completa en dos pasos: la extracción de características de texturas y la segmentación de imagen. Los métodos principales de representación de texturas son los estructurales, estadísticos, de procesamiento digital y basados en modelo [28].

- a) *Enfoques estructurales* [42]: Representan una textura como elementos de textura (textones). Una textura es definida mediante primitivas bien definidas, llamadas micro texturas, y una jerarquía con disposición espacial de esas primitivas, llamadas macro texturas. Para definir la textura se deben definir las primitivas y las reglas de posicionamiento. La ventaja de este enfoque es que proporciona una buena descripción simbólica de la imagen, aunque esta característica es más útil para tareas de síntesis que de análisis. La morfología matemática proporciona una herramienta potente para análisis estructural de texturas.
- b) *Enfoques Estadísticos*: A diferencia de los métodos estructurales, los enfoques estadísticos no intentan entender explícitamente la estructura jerárquica de la textura. La textura es representada indirectamente por las propiedades no deterministas que gobiernan las distribuciones y relaciones entre los niveles de gris de la imagen. La principal calidad de estos métodos es la distribución espacial de los valores de gris. Son los primeros métodos de análisis de texturas en visión artificial. La textura es descrita como una colección de estadísticos y características seleccionadas como la media, varianza, etc. Estas características se pueden clasificar también como estadísticos de primer orden aplicando operadores directamente sobre los valores de grises, o estadísticos de segundo orden calculando la diferencia de iluminación para píxeles fijos a una distancia dada unos de otros. Estos últimos han conseguido tasas de discriminación más

altas que los métodos estructurales y los de espectro en potencia (basados en transformadas) [Weszka 1976]. Por tanto, las texturas en imágenes es escala de grises se discriminan espontáneamente solo si difieren en los momentos de segundo orden. Las características estadísticas de segundo orden más populares y más importantes para análisis de texturas son las derivadas de la matriz de co-ocurrencias [42], significando una herramienta potente y efectiva para discriminación de texturas en imágenes biomédicas (Lerski 1993, Strzelecki 1995).

- c) *Análisis de Texturas basado en modelo* (Cross 1983, Pentland 1984, Chellappa 1985, Derin 1987, Manjunath 1991, Strzelecki 1997): Usa modelos estocásticos y fractales e intenta interpretar una textura usando modelos generativos y estocásticos. Los parámetros estimados del modelo se usan para análisis de imágenes, pero, su complejidad computacional es el principal problema. El modelo fractal es útil para modelar algunas texturas naturales y para análisis y discriminación de texturas, sin embargo, no es apropiado para descripción de estructuras locales de imagen. Estos métodos se suelen usar para tareas específicas de análisis de texturas como usar fractales para ajustar las propiedades texturales de las imágenes. Un enfoque muy popular para modelar imágenes es los Campos Aleatorios de Markov (Markov Random Fields, MRFs). Son capaces de capturar la información contextual y local (espacial) de una imagen. Los MRFs asumen que la intensidad de cada píxel depende de las intensidades de los píxeles vecinos. Los parámetros del modelo son estimados solapando ventanas usando el método del error por mínimos cuadrados y se usan como características de texturas. Para superar los problemas relacionados con varianzas demasiado altas, las características se suavizan con un filtro Gaussiano paso-bajo.
- d) *Métodos de Transformadas*: Estas técnicas de análisis de texturas, tales como las transformadas de Fourier, de Gabor y de Wavelet, representan una imagen en un espacio cuyo sistema de coordenadas tiene una interpretación que está íntimamente relacionada con las características de una textura (tales como la frecuencia o el tamaño). Tanto los enfoques en el dominio de la frecuencia como en el espacio, se pueden usar para filtrar imágenes y capturar información relevante. Los métodos basados en la transformada Fourier consiguen mal rendimiento debido a la falta de localización espacial. Los filtros de Gabor

ofrecen buena localización espacial, pero su utilidad es limitada en la práctica debido a que normalmente no hay una resolución de filtro sencilla a la que uno puede localizar una estructura espacial en texturas naturales. Comparado con la transformada Gabor, la transformada Wavelet presenta varias ventajas:

- i) Variación en la resolución espacial le permite representar texturas a la escala más adecuada,
- ii) Posibilidad de elección de la mejor 'wavelet' para el análisis de texturas en una aplicación específica.

La desventaja de la transformada Wavelet es que no es invariante a la traslación. El filtrado multicanal ha sido uno de los métodos deterministas con más éxito para análisis de texturas. Es un enfoque atractivo porque los componentes dominantes en espacio-frecuencia de texturas diferentes también son distintos. Una ventaja importante del filtrado multicanal es su simplicidad resultado de descomponer la imagen original en varias imágenes filtradas con información espectral limitada. Las tareas principales involucradas en filtrado multicanal para análisis de texturas son:

- 1) caracterización funcional de los canales,
- 2) extracción de características de textura,
- 3) relación entre canales (dependientes vs independientes), y
- 4) integración de características de texturas de diferentes canales para producir una segmentación.

5.3.3 Técnicas de Extracción de Características

En extracción de características, los filtros de Gabor bidimensionales parecen buenos candidatos debido a sus propiedades como la resolución óptima conjunta en el dominio espacio/espacio-frecuencia, así como la selectividad en frecuencia y orientación. Ya que el filtrado de Gabor requiere un gran coste computacional, se necesita hacer una selección eficiente del número adecuado de filtros y sus parámetros para minimizar el tiempo de cómputo manteniendo la mejor calidad de segmentación. Las representaciones basadas en multi-resolución son muy efectivas para análisis de información en imágenes. En visión artificial, es muy laborioso

analizar la información de una imagen directamente partiendo de la intensidad de los niveles de gris de los píxeles de la imagen.

- 1) Los métodos basados en características caracterizan una textura como una distribución homogénea de valores, tales como la matriz de co-ocurrencias de niveles de gris (GLCM) y la energía textural de Laws (LAWS). Aunque ambos métodos fueron propuestos originalmente en el contexto de la clasificación de texturas, se han utilizado ampliamente a la segmentación de texturas. Los métodos en el dominio espacio/espacio-frecuencia generan un grupo de características a partir de imágenes filtradas calculado en base a información frecuencial en regiones localizadas, tales como las funciones de Gabor o el modelo Wavelet.
 - a. *La matriz de co-ocurrencias en niveles de gris (GLCM)*: Tratada previamente en 5.3.1.1.
 - b. *Energía textural de Laws (LAWS)*: combina núcleos (kernels) unidimensionales predeterminados en varias máscaras de convolución. La imagen resultado del proceso de convolución es considerada una ‘imagen energía’, seguida por una transformación de la energía textural en la que cada píxel en el centro de una ventana local es sustituida por la media del valor absoluto de la ventana del filtro.
 - c. *Filtros de Gabor multicanal (filtros paso-banda con forma Gaussiana)*: Muchas técnicas de segmentación de texturas se basan en modelos de filtros, llamados de Gabor, procedentes de funciones elementales de Gabor. El objetivo es representar diferencias de texturas en discontinuidades detectables a la salida del filtro en las fronteras de la textura. Encontrando esas discontinuidades, se puede segmentar la imagen en regiones diferenciadas texturalmente. La representación multi-resolución proporciona una jerarquía simple para interpretar la información de la imagen. A resoluciones diferentes, los detalles de una imagen, generalmente, caracterizan estructuras físicas diferentes de la escena. Lo normal es analizar primero los detalles de la imagen a una resolución ‘de grano grueso’ y después, gradualmente, incrementar la resolución. Esta técnica de grano grueso a grano fino es útil en algoritmos de reconocimiento de patrones.

El filtrado multicanal para análisis de texturas es atractivo porque permite explotar las diferencias en el tamaño y orientación de texturas distintas. Sin embargo, una combinación grande de parámetros convierte la discriminación de texturas, usando filtros de Gabor, una tarea computacionalmente costosa. Desarrollos basados en la teoría de Wavelets ofrecen una alternativa prometedora con filtros multicanal que tiene ventajas potenciales sobre los filtros Gabor como: i) los filtros Wavelet cubren el dominio de frecuencia completo, y ii) dispone de algoritmos rápidos que facilitan el cómputo.

2) *Wavelet transform*: Tratada previamente tanto en este capítulo como en 5.2.3

5.3.4 Operadores de Extracción de Características

- A. *Operadores en Diferencias de Niveles de Gris*: Los métodos estadísticos de primer orden no proporcionan ninguna información sobre la naturaleza repetitiva de la textura. El método GLCM es una forma de extraer características estadísticas de textura de segundo orden y contiene información sobre la posición de los píxeles que tienen valores de gris similares.
- B. *Operadores de Detección de Bordos*: Los bordes de los objetos de una imagen contienen mucha información como la posición de los objetos, su tamaño, forma y algo sobre su textura. Un borde representa la transición de nivel de gris de un área de valores bajos a valores altos o viceversa. El borde en sí está en el centro de la transición. Los detectores de bordes se pueden usar como operadores de texturas, ya que un área texturizada tiene muchos bordes comparado con un área lisa. Aplicar un detector de bordes a una textura produce muchos bordes brillantes mientras que sobre áreas lisas no produce nada. El operador ‘*rango*’ (range) es un detector de bordes que da buenos resultados sobre algunas texturas. Coge los píxeles en un área $n \times n$, los ordena por valor, y sustituye el píxel central con el rango (el valor de píxel mayor menos el menor). Otros operadores con buenos resultados en análisis de texturas son la varianza, sigma y asimetría (skewness).
- C. *Patrón Local Binario (LBP)*

El operador LBP es una primitiva simple y potente para texturas, invariante a la escala de grises, extraído de una definición general de textura en un vecindario local. Se puede ver como un enfoque que unifica los modelos tradicionales divergentes estructurales y estadísticos de análisis de texturas. La propiedad más importante del operador LBP en aplicaciones del mundo real es su invarianza frente a cambios en los niveles de gris causados, por ejemplo, por variaciones en la iluminación. Otro aspecto muy importante es su simplicidad computacional, lo que permite la posibilidad de analizar imágenes en entornos en tiempo real. LBP también es muy flexible, se puede adaptar fácilmente a tipos diferentes de problemas y usarse junto con otros descriptores de imagen. Se han añadido extensiones al operador inicial con uso de vecindario circular e interpolación bilineal de valores en coordenadas no enteras, lo que permite cualquier radio y número de píxeles en el vecindario.

Resumiendo, normalmente, los métodos de extracción de características de texturas se aplican localmente a cada píxel de la imagen de entrada evaluando algún tipo de diferencia entre los píxeles vecinos por medio de pequeñas ventanas cuadradas que solapan sobre la imagen entera. El resultado obtenido para cada ventana se asigna como un valor de característica al píxel central de esa ventana. Para obtener una buena caracterización de texturas, es deseable trabajar con ventanas grandes, ya que contienen más información que las pequeñas. Por otro lado, un objetivo fundamental de la segmentación es encontrar posiciones precisas de bordes de frontera entre regiones adyacentes, y esto sólo puede asegurarse con ventanas relativamente pequeñas. Por tanto, una buena extracción de características de textura requiere ventanas grandes, mientras que la localización precisa de fronteras pide ventanas pequeñas. Al tener que aplicar ambas tareas para segmentar imágenes texturizadas, se debe llegar a un compromiso en el tamaño de ventana.

Una de las desventajas de usar Wavelets estándar es que no son apropiadas para el análisis de señales de alta frecuencia con anchos de banda relativamente estrechos.

5.3.5 Características de textura a partir de la GLCM

A partir de la matriz GLCM se pueden extraer un número de características de textura. Se usa la siguiente notación:

G es el número de niveles de gris usado.

μ es el valor medio de P

μ_x, μ_y, σ_x y σ_y son las medias y desviaciones estándar de P_x y P_y . $P_x(i)$ es la i -ésima entrada en la matriz de probabilidad marginal obtenida de sumar las filas de $P(i, j)$:

$$P_x(i) = \sum_{j=0}^{G-1} P(i, j)$$

$$P_y(j) = \sum_{i=0}^{G-1} P(i, j)$$

$$\mu_x = \sum_{i=0}^{G-1} i \sum_{j=0}^{G-1} P(i, j) = \sum_{i=0}^{G-1} iP_x(i)$$

$$\mu_y = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} jP(i, j) = \sum_{j=0}^{G-1} jP_y(j)$$

$$\sigma_x^2 = \sum_{i=0}^{G-1} (i - \mu_x)^2 \sum_{j=0}^{G-1} P(i, j) = \sum_{i=0}^{G-1} (P_x(i) - \mu_x(i))^2$$

$$\sigma_y^2 = \sum_{j=0}^{G-1} (j - \mu_y)^2 \sum_{i=0}^{G-1} P(i, j) = \sum_{j=0}^{G-1} (P_y(j) - \mu_y(j))^2$$

Se usan las siguientes características:

- *Homogeneidad, Segundo Momento Angular (ASM):*

$$ASM = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \{P(i, j)\}^2$$

ASM es una medida de la homogeneidad de una imagen. Una escena homogénea contiene unos pocos niveles de gris, dando a la GLCM pocos pero valores altos.

- *Contraste:*

$$CONTRAST = \sum_{n=0}^{G-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^G P(i, j) \right\}, \quad |i - j| = n$$

Nos da la variación local de intensidad.

- *Homogeneidad Local o Momento Inverso Diferencial (IDM):*

$$IDM = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \frac{1}{1 + (i - j)^2} P(i, j)$$

El resultado es un valor bajo para imágenes poco homogéneas, y un valor relativamente alto para imágenes homogéneas.

- *Entropía:*

$$ENTROPY = - \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} P(i, j) \times \log(P(i, j))$$

Las escenas poco homogéneas tienen una entropía de primer orden baja, todo lo contrario que las escenas homogéneas.

- *Correlación:*

$$CORRELATION = \frac{\sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \{i \times j\} \times P(i, j) - \{\mu_x \times \mu_y\}}{\sigma_x \times \sigma_y}$$

La correlación es una medida de la dependencia lineal del nivel de gris entre píxeles en posiciones específicas relativas unas con otras.

- *Suma de Cuadrados, Varianza:*

$$VARIANCE = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} (i - \mu)^2 P(i, j)$$

Pone pesos relativamente altos a los elementos que difieren del valor medio.

- *Media Total:*

$$AVER = \sum_{i=0}^{2G-2} iP_{x+y}(i)$$

- *Entropía Total:*

$$SENT = - \sum_{i=0}^{2G-2} P_{x+y}(i) \log(P_{x+y}(i))$$

- *Entropía Diferencial:*

$$DENT = - \sum_{i=0}^{G-1} P_{x+y}(i) \log(P_{x+y}(i))$$

- *Inercia:*

$$INERTIA = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \{i - j\}^2 \times P(i, j)$$

- *Cluster Shade:*

$$SHADE = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \{i + j - \mu_x - \mu_y\}^3 \times P(i, j)$$

- *Cluster Prominence:*

$$PROM = \sum_{i=0}^{G-1} \sum_{j=0}^{G-1} \{i + j - \mu_x - \mu_y\}^4 \times P(i, j)$$

Dentro del gran número de atributos de texturas disponibles, algunos de los atributos están fuertemente correlacionados unos con otros. Por este motivo, se debe aplicar un procedimiento de selección de atributos para seleccionar un subconjunto o una combinación lineal de las características disponibles.

6 Revisión Bibliográfica en Segmentación de WMLs

El *modelo finito de mezclas (FM)* es el modelo más usado en segmentación estadística de imágenes MRI, y, en particular, el *modelo finito de mezcla Gaussiana (FGM)* [50]. Es un modelo basado en el histograma por lo que tiene una limitación intrínseca: no tiene en cuenta la información espacial porque se considera a todos los puntos muestras independientes extraídas de una población. Esto hace que el modelo funcione sólo con imágenes bien definidas con niveles bajos de ruido, algo que a menudo no es el caso debido a artefactos tales como el *efecto del volumen parcial* (ocupación múltiple de clases de tejidos dentro de un vóxel) y la distorsión del '*bias field*' (poca homogeneidad de intensidad en el campo de la radiofrecuencia). Bajo estas condiciones, los métodos basados en modelo FM producen resultados poco fiables.

En [50] se propone un modelo HMRF como proceso estocástico generado por un MRF cuya secuencia de estado no puede observarse directamente aunque sí puede estimarse indirectamente a través de la observación. La ventaja de este modelo es que la información espacial se codifica por medio de restricciones contextuales de píxeles

vecinos (se espera que tengan la misma etiqueta de clase o intensidades similares). Para ajustar el modelo HMRF, se usa el algoritmo Expectation-Maximization para la estimación de parámetros del modelo. Incorporando ambos en un marco (framework), se obtiene una segmentación robusta y precisa. Se han propuesto una amplia variedad de enfoques para la segmentación de imágenes MR del cerebro. Los enfoques estadísticos, especialmente los paramétricos, se han usado ampliamente. Este tipo de método etiqueta los píxeles según valores de probabilidad, determinados en base a la distribución de intensidad de la imagen. Tal problema de estimación se formula a partir de principios como el ‘máximo a posteriori (MAP)’ o el de ‘Máxima verosimilitud’.

En [2] se propone una solución completamente automática y novedosa de segmentación de WMLs que usa una combinación de métodos de análisis de imagen y de reconocimiento de patrones. El enfoque se realiza en 3 pasos. Primero, el paso de pre-procesamiento de imagen. Segundo, expertos realizan una segmentación manual para generar el conjunto de entrenamiento y construir el modelo de clasificación a partir de él mediante un clasificador SVM. Tercero, el modelo SVM se usa para llevar a cabo la segmentación vóxel a vóxel. Se lleva a cabo un co-registro multi-modalidad basado en Información Mutua (MI) a partir de imágenes T1- potenciada, T2- potenciada, PD- potenciada y FLAIR (usada como espacio de referencia). Cada vector de características, calculado para cada vóxel que no pertenece al fondo de la imagen, incluye no solo las intensidades locales del vóxel correspondiente de 4 modalidades de imagen, sino también las intensidades de los vóxeles vecinos de esas 4 modalidades. Además, para hacer a los vectores de características más robustos frente al ruido, cada modalidad de imagen del mismo sujeto es suavizada aplicando un filtro Gaussiano. Los resultados de esta técnica indican que el algoritmo propuesto está altamente relacionado con los resultados manuales. Una ventaja de usar SVM frente a K-NN es que, además de ser preciso, no necesita gran cantidad de memoria ya que sólo almacena vectores soporte que son una porción pequeña del total de muestras.

Debido a que los patrones de WMLs son muy heterogéneos, desde lesiones puntuales en la WM profunda a grandes lesiones periventriculares concluyentes, la clasificación de las WMLs es complicada. La información espacial exacta es muy útil ya que se ha visto que patrones de WMLs específicos están asociados con síntomas específicos. Por

tanto, es esencial disponer de información precisa sobre el volumen y la posición de las WMLs. En un primer paso, se lleva a cabo una segmentación manual donde se clasifican las WMLs en DWMLs y PVWML. El algoritmo se basa en la técnica de clasificación K-NN que construye un espacio de características a partir de las intensidades de los vóxeles e información espacial. Se generan imágenes que representan la probabilidad por vóxel de pertenecer a una WML. Aplicando umbrales sobre estos mapas de probabilidad, se obtiene una segmentación binaria. Las curvas ROC muestran que la segmentación consigue alta sensibilidad y alta especificidad. Una desventaja del algoritmo K-NN es la gran demanda de memoria ya que tiene que mantener todas las muestras en memoria y, por consiguiente, suele ser lento. En la etapa de pre-procesamiento de la imagen se corrige la poca homogeneidad de la imagen MR. También, se corrigen las diferencias debidas al movimiento del paciente mediante co-registro rígido (traslación y rotación), basado en información mutua normalizada, con la imagen FLAIR como referencia. Las características se dividen en dos categorías: intensidades de vóxel e información espacial. El primer grupo se define por las intensidades de señal de un vóxel en las imágenes T1- potenciada, T2- potenciada, IR, PD y FLAIR, lo que da un espacio de cinco dimensiones. La posición espacial se añade al vector de características porque es más probable que ocurran lesiones en unas regiones del cerebro que en otras [15].

En [23] el experimento se realiza con un conjunto de datos a partir de la cohorte Western Norway que consiste en imágenes T1 y FLAIR de 102 sujetos. Se usa, además, una máscara segmentada manualmente de las WMLs. Considera que dos sujetos es representativo para toda la distribución de intensidad de las WMLs en la cohorte completa. Entrena el modelo con esos dos sujetos y hace las pruebas con los 100 restantes.

En [7] se dividen las lesiones de WM en infarto lagunar, hiperintensidades de WM, espacios perivasculares y microsangrados. Estos cuatro tipos de lesiones tienen intensidades diferentes en imágenes MR distintas. Algunas difícilmente se aprecian en una imagen y se ven claramente en otra. Por tanto, es necesario combinar varios tipos de imágenes MR para encontrar todas las lesiones. Los patrones de intensidad que presentan en diferentes tipos de imagen se pueden describir según la Tabla 1:

Type of lesions	T1W	PDw	T2w	T2*w	T1w-Gd	FLAIR
lacunar infarction		↘	↑			↑
WM hyperintensities	↘	↑	↑		→	↑
perivascular spaces	↓	↘	↑			
micro-bleedings	Hardly be seen	Hardly be seen	↘	↓		

Tabla 1: Patrones de intensidad de las WMLs. (Fuente: [7])

Previo a la segmentación WML, se segmentan tejidos normales, GM, WM, CSF y otros tejidos usando el algoritmo de agrupamiento (clustering) ‘Fuzzy C Means’. La segmentación manual se lleva a cabo con el software ImageJ. Los ‘agujeros’ en la WM normal se usan para tomar muestras de intensidades WML de las diferentes imágenes. La segmentación se optimiza por un enfoque de cortes de grafos (graph cuts). El método se entrena con 9 conjuntos de datos segmentados manualmente y evaluados por comparación con otros 11 conjuntos segmentados también manualmente y visualmente evaluados [7].

En [37] se demuestra que la inclusión de información anatómica (información sobre el tipo de tejido, TTP) mejora la segmentación de WMLs. Se optimiza el método de normalización de la intensidad de señal. El objetivo de este trabajo es cuantificar el efecto de añadir TTPs y optimizar la normalización de intensidad sobre el rendimiento de la clasificación de WMLs por el algoritmo kNN. Se registra rígidamente la imagen 3D T1 (3.0 T) de cada sujeto con su respectiva imagen 3D FLAIR. Las lesiones se identifican si son mayores de 3 vóxeles en el mismo plano y visibles en al menos dos cortes (slices) consecutivos. El espacio de características se construye tal que cada vóxel se caracteriza por la intensidad 3DFLAIR, la intensidad 3DT1, las coordenadas espaciales MNI normalizadas y la probabilidad del tipo de tejido. Basado en las segmentaciones manuales de referencia, los vóxeles del conjunto de entrenamiento se etiquetan como lesiones o no lesiones. El algoritmo clasifica un nuevo vóxel basándose en las etiquetas de sus vecinos en el espacio de características.

En primer lugar, el tejido que no se considera parte del cerebro se elimina de la imagen co-registrada 3DT1. Los TTPs se obtienen usando un procedimiento referido comúnmente como segmentación multi-atlas. Ya que las características tienen rangos

diferentes, se normalizan para obtener distancias significativas en el espacio de características para seleccionar los 'k' vecinos más próximos. La segmentación binaria a veces contenía pequeñas regiones de falsos positivos, que a menudo son demasiado pequeñas para considerarse verdaderas lesiones. Se aplica un paso de post-procesamiento para eliminar esas regiones. Se eliminan aquellas lesiones con un volumen menor a un umbral. Las distintas configuraciones son evaluadas usando tanto medidas de correspondencia espacial como volumétrica. La correspondencia volumétrica entre la segmentación automática y las segmentaciones manuales de referencia se miden usando el coeficiente de correlación intraclase (ICC). La correspondencia espacial a nivel de vóxel se evalúa usando el índice de similitud de Dice (SI) y la sensibilidad. En cuanto a los resultados, en términos de correspondencia volumétrica, las configuraciones que incluyen TTPs dentro del conjunto de características resultaron en ICCs más altos comparado con las configuraciones sin TTPs. La normalización sin TTPs resulta en un ICC más bajo, lo que indica que la normalización de la intensidad y las TTPs tienen un fuerte efecto sobre la correspondencia volumétrica. La eliminación de regiones demasiado pequeñas para ser consideradas lesiones muestra sólo una pequeña mejora en el rendimiento de la segmentación. Según la literatura consultada, el rendimiento es altamente dependiente del conjunto de datos y de la segmentación de referencia usados para la evaluación. Factores conocidos que influyen en el rendimiento de la segmentación incluyen la secuencia de pulsos usada (tipo de secuencia, 2D vs 3D), la forma en que la segmentación de referencia se construye (manual o semiautomática), la heterogeneidad de la patología en la muestra, y la carga total de lesiones (una carga de lesiones mayor generalmente lleva a un rendimiento de segmentación espacial mejor).

En [35] se utiliza el algoritmo de agrupamiento (clustering) 'Fuzzy C-Means' para detectar WMLs. Es una herramienta importante para agrupar objetos en procesamiento de imágenes. Es apropiado para resolver problemas de agrupamiento ambiguo y multiclase. Minimiza una función de coste que depende de la distancia de los píxeles al centro del grupo (cluster) en el dominio de las características. Sus ventajas es que tienen una implementación directa, un comportamiento bastante robusto, aplicabilidad a datos multicanal y la capacidad de modelar la incertidumbre en los datos. El inconveniente es que no incorpora información sobre el contexto espacial, haciendo que sea sensible al ruido y otros artefactos en imagen. Por tanto, se escoge el

algoritmo de agrupamiento ‘geostatistical fuzzy’, el cual produce regiones más homogéneas que con otros métodos, y elimina ruido y es menos sensible a éste.

En [31] las lesiones son segmentadas como casos atípicos (outliers) de la distribución de intensidad en imágenes monomodales. Debido al efecto del volumen parcial, las WMLs pueden tener valores de intensidad similares a la materia gris, por lo que se sugiere el uso de una plantilla (un atlas) de materia blanca. La homogeneidad espacial de la lesión puede usarse como un criterio adicional de segmentación. Se encuentra una amplia variedad de texturas en imágenes biomédicas, y las imágenes recientes 3D CT y MRI muestran alta correlación de la textura natural de los órganos. Ejemplos de texturas orientadas son las fibras musculares o los tractos de materia blanca. Se propone una segmentación basada en texturas debido a que las lesiones de WM no son homogéneas y son borrosas, pero muestran un patrón de intensidad diferente a los tejidos sanos adyacentes. A pesar de que existe controversia neurobiológica sobre la validez de discriminar tipos distintos de WMLs, los resultados obtenidos ofrecen algo de apoyo a la separación de lesiones periventriculares e hiperintensidades de WM profundas en base a sus características texturales y a su localización. Estas últimas regiones tienen bordes bastante ‘borrosos’ (apariencia de nube) y están localizadas en lo profundo de la WM. Las regiones PVL se caracterizan por sus bordes relativamente nítidos, una baja intensidad en imágenes T1- potenciada, y su localización adyacente a los ventrículos, especialmente en las puntas anteriores del ventrículo lateral. La aplicación de esta estrategia para segmentar lesiones con apariencia similar es directa, más notablemente, en esclerosis múltiple, en tumores y edemas, infecciones del sistema nervioso central (por ejemplo, toxoplasmosis), y enfermedades hereditarias relacionadas con la WM (por ejemplo, leucodistrofia). Pero no sólo el tamaño u la localización de la lesión son importantes. La agudeza de una enfermedad a menudo se relaciona con una apariencia específica, es decir, la distancia de los vectores de características de la distribución de tejido normal se puede usar en las etapas de tumores. Se puede distinguir lesiones ‘viejas’ de ‘recientes’ en esclerosis múltiple. La información cuantitativa sobre el tamaño y características de una lesión pueden conducir a un mejor entendimiento de los patrones de una enfermedad y su curso, y proporcionar ayuda en los diagnósticos y decisiones terapéuticas. Con el incremento de resolución espacial en los escáneres de nueva generación, se revela la textura de

tejidos y lesiones en órganos con lo que se pueden aprovechar las características texturales para el proceso de segmentación.

En [17] el objetivo es identificar factores relacionados con la progresión de WMLs y establecer una relación con variables clínicas y cambios cognitivos. Existe la evidencia de que al menos un subconjunto de WMLs demuestra una progresión considerable en el tiempo. Incrementos en el volumen de WML se ha correlacionado con un aumento de pérdida de volumen cerebral y disminución en el rendimiento motor y cognitivo. Se informa de que un descenso significativo en el rendimiento en memoria, conceptualización, habilidades visuales prácticas, atención y velocidad, están en paralelo con la progresión de las WMLs.

En los últimos tiempos se han desarrollado varios métodos de segmentación automática de tejidos cerebrales. Algunos usan un conjunto fijo de muestras etiquetadas procedentes de segmentaciones manuales, para entrenar después el clasificador. Esto tiene algunas desventajas ya que es dependiente de la secuencia MRI, requiere una fase laboriosa de entrenamiento y está limitado a las variaciones de intensidad en MRI capturadas en el conjunto de entrenamiento. Por este motivo, algunos estudios desarrollaron métodos para obtener muestras de entrenamiento específicas del sujeto, etiquetadas, por ejemplo, por un algoritmo de agrupamiento (clustering), por modelos de mezcla Gaussianos o por registro por atlas. Estos métodos son independientes de las variaciones de intensidad entre sujetos diferentes [36].

En [36] un método completamente automático de segmentación de tejido cerebral es optimizado y extendido con segmentación de WMLs. El CSF y las WM y GM son segmentadas por un clasificador k-NN basado en atlas sobre imágenes MRI multimodales. El clasificador es entrenado registrando el sujeto con atlas cerebrales. Se usa la segmentación de GM resultante para encontrar automáticamente un umbral de WML en la imagen FLAIR. Se eliminan falsos positivos y es validado sobre un conjunto de 209 sujetos. No se encuentran errores de segmentación en el 98% de las segmentaciones de tejido cerebral y en el 97% de las segmentaciones de WML. El umbral de WML para la imagen FLAIR se determina usando el histograma de intensidad en FLAIR dentro de una máscara de GM, obtenida a partir de la segmentación de GM. Es seguido por un paso de post-procesamiento simple para

asegurar que las lesiones encontradas están dentro de la WM. Esto se consigue por umbralización de la fracción de WM de los vóxeles vecinos para cada lesión. Los experimentos muestran que este paso de reclasificación elimina una gran fracción de falsos positivos de WMLs.

En [33] se presenta un estudio comparativo de métodos de análisis de texturas para el desarrollo de aplicaciones de visión artificial. Sin embargo, la mayoría de lo publicado trata del problema de la clasificación de texturas y no consideran la segmentación plena de imágenes. Realmente existen muy pocos estudios enfocados a comparar métodos de segmentación de texturas. Un ejemplo lo tenemos en J. M. H du Buf et al., donde se comparan, en un marco cuantitativo, siete técnicas de extracción de características de texturas (GLCM, fractales, Laws, Unser, Knutsson, Mitchell, Barba-Ronsin) sobre un conjunto de 20 imágenes sintéticas. Los métodos GLCM, Laws y Unser dieron los mejores resultados totales. Unos estudios concluyen con mejores resultados sobre un cierto método, y, al mismo tiempo, otros lo contradicen o resuelven que es otro método el mejor. Esto se puede deber a que se usan técnicas de evaluación diferentes, conjuntos de imágenes de prueba diferentes, parámetros del método distintos e implementaciones software distintas también. D. A. Clausi confirma que valores altos del número de niveles de gris (mayor a 64) no mejoran la precisión de la clasificación. El mejor rendimiento medio se logra con el método GLCM. El filtrado Gabor obtiene un rendimiento ligeramente peor, aunque computacionalmente es menos costoso que GLCM. Los resultados muestran que los métodos Laws y G-MRF son significativamente más pobres que los conseguidos con GLCM. Los métodos muestran rendimientos sustancialmente diferentes para imágenes distintas. Ningún método es el mejor para todas las pruebas, pero en la mayoría de los casos, GLCM y el filtrado Gabor producen una segmentación satisfactoria. La estrategia de Laws muestra la mayor variación en rendimiento; para algunas imágenes funciona bien, mientras que para otras, falla completamente. Una forma de mejorar la calidad en la segmentación de texturas podría consistir en fusionar características extraídas por técnicas diferentes y después optimizar el conjunto de características obtenido.

7 Desarrollo y Pruebas Software

7.1 Entorno de ejecución

El trabajo se ha desarrollado bajo el siguiente entorno de desarrollo de software/hardware:

- ✚ CPU: Intel Core2 3.0 GHz, 4 GB RAM.
- ✚ Sistema Operativo: Windows 7 (64 bits)
- ✚ Lenguaje de programación: C++
- ✚ Compilador: MinGW (64 bits, versión 4.2.0)
- ✚ IDEs: Eclipse IDE for C/C++ Developers (versión Helios SR2), CMake (version 2.8.12.2) y Qt 5.6.0
- ✚ Librerías Insight Toolkit (ITK ver 4.9.0)
- ✚ Visualization Toolkit (VTK ver 6.1.0)
- ✚ ITK-SNAP (www.itksnap.org)
- ✚ RMICron (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/)
- ✚ 3DSlicer (www.slicer.org/) para visualización de imágenes 3D
- ✚ Weka (<http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>), para la tarea de clasificación

Como requisito previo, es necesario generar las librerías ITK, siguiendo las instrucciones explicadas en la guía de desarrollo de ITK [40], por medio de la herramienta CMake.

Las herramientas Eclipse y Qt se han utilizado como entorno de edición y compilación de las librerías escritas en lenguaje C++.

La compilación se ha llevado a cabo, en la mayoría de casos, desde una consola de comandos DOS, por medio del compilador MinGW, configurado previamente en CMake como compilador por defecto.

7.2 ITK/VTK (C++) vs Matlab

Los inconvenientes de Matlab es que es de procesamiento lento y está muy limitado para procesamiento 3D. Como ventaja aporta su facilidad de uso.

Los inconvenientes de ITK/VTK (C++) son su dificultad de uso y poca amigabilidad. Como ventajas ofrecen una ejecución rápida y son muy adecuados para procesamiento de imagen 3D.

7.3 Conjunto de datos de entrenamiento

Disponemos de 34 casos de imágenes 3D. Por un lado, 28 de ellos son imágenes en los que el espaciado en la dimensión ‘Z’ es muy grande y el número de cortes (slices) es pequeño. Por otro, en los 6 casos restantes las 3 dimensiones están compensadas en espaciado y número de cortes, o sea, existe una mejor isotropía espacial.

Para cada paciente disponemos, generalmente, de un conjunto de imágenes con un formato tal como sigue:

- *1_1.50-0.30NSTD_1.00-3.20NSTD_3.00SIZE_6.00ERODEWMKE157-1_seg.nii*: imagen NIFTI con el resultado de la segmentación automática.
- *brainmask_rs_fl.nii*: máscara del cerebro ‘resampleada’ a la imagen FLAIR.
- *Flair_seg8.mat*: imagen FLAIR ‘resampleada’.
- *LB_rs_fl.nii*: etiquetas obtenidas con FreeSurfer de las distintas regiones del cerebro.
- *mFlair.nii*: imagen FLAIR pre-procesada (corregido el ‘bias-field’)
- *T1_rs_fl.nii*: T1 ‘resampleada’ a la imagen FLAIR.
- *wml.nii*: anotaciones del experto; lo que él considera que son manchas de sustancia blanca (se usarán para el entrenamiento y para analizar la morfología y distribución de las WMLs).

De los 28 casos, por un lado, 13 se incluyen a partir de un estudio de infarto cerebral y 15 casos a partir de un estudio en proceso de pacientes con demencia incipiente. La inclusión de dos cohortes diferentes de pacientes proporciona una gran variedad en la carga de WMH [58].

Todos los sujetos dieron su consentimiento escrito, y el Comité Regional Sur-Este para la Ética en Investigación Médica y de la Salud (basado en la Ley de Investigación y Salud Noruega y en la Declaración de Helsinki de 1964) evaluó y aprobó el estudio.

Las imágenes MR son obtenidas con un sistema Siemens Espree 1.5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). El conjunto de datos incluye una secuencia 3D T1-weighted MPRAGE (TR / TE / TI / FA = 2400 / 3.65 / 1000 / 8°, matriz = 240×192), con grosor de corte=1.2 mm, y una secuencia 2D axial FLAIR (TR / TE / TI = 13420 / 121 / 2500), con grosor de corte=3 mm. Las WMHs son segmentadas a partir de las imágenes FLAIR por tres expertos en diagnóstico de WMHs, por medio de la regla ‘voto mayoritario’ (acuerdo de al menos dos de tres expertos) para definir los volúmenes WMH como Gold Standard de referencia. Las regiones con infarto son enmascaradas manualmente por los expertos y excluidas de análisis posteriores.

En cuanto a las propiedades de las imágenes, distinguimos, por un lado, 28 casos, a lo que denominaremos casos 2.5D, y, por otro lado, otros 6 casos, a los que llamaremos casos 3D.

CASO	FLAIR		T1	
	<i>Dimensiones</i>	<i>Spacing (mm)</i>	<i>Dimensiones</i>	<i>Spacing (mm)</i>
2.5D	424 x 512 x 36 448 x 512 x 36 424 x 512 x 38	0.449 x 0.449 x 3.9	192 x 192 x 160	1.35 x 1.35 x 1.2 1.25 x 1.25 x 1.2
3D	224 x 224 x 300	1.071 x 1.071 x 0.6	256 x 256 x 170	1 x 1 x 1.2

Tabla 2: Propiedades de las imágenes pertenecientes al conjunto de datos de entrenamiento

En la Figura 21 se muestra un ejemplo de imágenes bidimensionales FLAIR y T1.

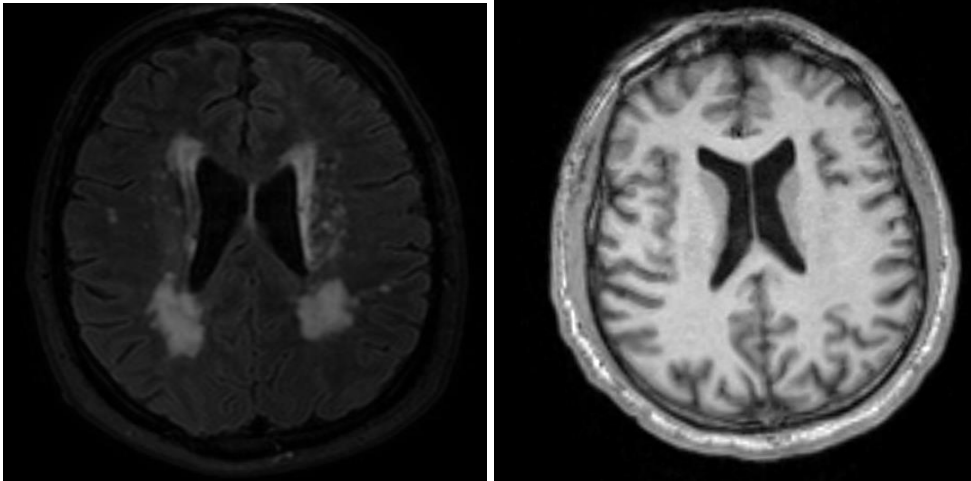


Figura 21: Corte axial de imagen FLAIR. Caso E069-3 (Izquierda). Corte axial de imagen T1. Caso E075 (Derecha).

La segmentación de las materias gris (GM) y blanca (WM) es llevada a cabo en la imagen T1 mediante umbralización.

La herramienta FreeSurfer ha sido utilizada para segmentar estructuras cerebrales.

7.4 Implementación de librerías

En este capítulo aparecen descripciones de desarrollos de los inicios de este trabajo. Con el tiempo, el objetivo del mismo fue cambiando hasta centrarse en la extracción de características de textura. Es por esto por lo que se presentan aquí, aunque sea de manera superficial, pues pertenecen al paquete de entrega de este trabajo.

7.5 Extracción de características espaciales

Para la extracción de descriptores espaciales se sigue el siguiente algoritmo:

1. Obtener el esqueleto y/o la frontera de los objetos contenidos en la segmentación 3D original, tanto de las estructuras cerebrales como de las WMLs.
2. Calcular el mapa de distancias de la estructura cerebral.

3. Dado el mapa de distancias y la imagen con el blob que representa la WML, se recorren ambas imágenes y para todo punto perteneciente a la WML se obtiene el valor de esa posición en el mapa de distancias. Se crea así un vector de valores que sirve para calcular atributos, tales como: distancias mínima y máxima de la WML al esqueleto y/o superficie de la estructura cerebral dada, la media, desviación típica y mediana de esa misma distancia.
4. Entrenar un clasificador, y
5. Evaluar los resultados del mismo

7.5.1 Extracción del esqueleto de un objeto

La idea básica del esqueleto de una región es la de conservar toda la información sobre la forma y estructura del objeto, eliminando redundancias que no aportan nada al proceso de reconocimiento. A partir de esta representación debe ser más fácil obtener una descripción invariante al tamaño, posición y orientación. Para el cálculo del esqueleto de un objeto, se parte de que un punto pertenece al esqueleto si éste da la mínima distancia para al menos dos puntos del contorno diferentes. Este método presenta como principal inconveniente el elevado número de operaciones que conlleva. Una manera más eficiente de determinar el esqueleto de una región es mediante técnicas de adelgazamiento, si bien el resultado no siempre coincide con la definición dada anteriormente, aunque es igualmente válido. Los algoritmos de adelgazamiento consisten en ir borrando iterativamente píxeles del exterior sin llegar a eliminar aquellos terminales, ni que se produzca la desconexión de la región. Estos algoritmos suelen estar basados en técnicas morfológicas de erosión y dilatación o en procedimientos específicos.

El 'framework' ITK no proporciona una clase para el cálculo del esqueleto de un objeto 3D. Ha sido necesario importar una clase de terceros que lleva a cabo este cometido. Es la clase "*BinaryThinningImageFilter3D*" que crea un esqueleto de 1 píxel de ancho para un objeto 3D contenido en una imagen binaria. Todos los valores distintos a cero son establecidos al valor uno para simplificar los cálculos. El valor de salida para el fondo de la imagen es cero y para el primer plano es uno. Usa una configuración de 26 vecinos para el primer plano y una configuración de 6

vecinos para el fondo. El adelgazamiento se lleva a cabo simétricamente para garantizar que el esqueleto está situado en el promedio del objeto.

Es la implementación de un algoritmo de adelgazamiento paralelo descrito en [51].

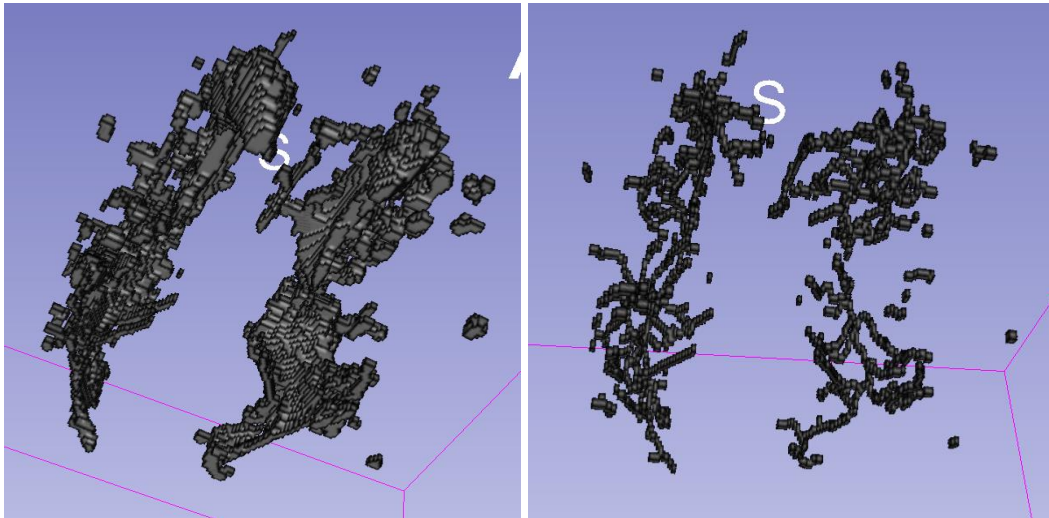


Figura 22: Esqueleto 3D (derecha) generado a partir de WML (izquierda), con 3D Slicer.

El tiempo en leer la imagen NIFTI con la WML, procesar el operador de esqueletizado y escribir el resultado a archivo, conlleva un tiempo aproximado de 100 segundos.

En análisis de formas, el esqueleto o esqueleto topológico de una forma es una versión ‘delgada’ de esa forma siendo equidistante a sus fronteras. Normalmente, el esqueleto enfatiza las propiedades geométricas y topológicas de la forma, tales como su conectividad, topología, longitud, dirección y anchura. Junto con la distancia de sus puntos a la frontera de la forma, el esqueleto también sirve como una representación de la forma (contiene toda la información necesaria para reconstruirla).

Los esqueletos tienen varias definiciones matemáticas en la literatura técnica, y existen muchos algoritmos diferentes para calcularlos. Los conceptos de esqueleto y ejes promedio (medial axis) se suelen usar indistintamente, aunque hay autores que los relacionan y los diferencian. De la misma manera, hay autores que ven los

conceptos de esqueletizado (skeleonization) y adelgazamiento (thinning) como idénticos, no así visto por otros.

Los esqueletos se han usado en aplicaciones de visión artificial, análisis de imágenes, procesamiento digital de imagen (reconocimiento óptico de caracteres (OCR), reconocimiento de la huella, reconocimiento de patrones, etc.).

7.5.2 Extracción de la superficie de un objeto

Una iso-línea o línea de contorno de una función de dos variables es una curva a lo largo de la cual la función tiene un valor constante. Una iso-superficie es el análogo tridimensional de una iso-línea. Es una superficie que representa puntos de un valor constante (por ej., presión, temperatura, velocidad, densidad, ...) dentro de un volumen, es decir, es un conjunto de niveles de una función continua cuyo dominio es el espacio 3D.

La clase *CV_M2_3DIsoSurface* crea la iso-superficie o iso-frontera de los objetos contenidos en una imagen binaria 3D. Utiliza la clase ITK *itk::BinaryMask3DMeshSource* para crear la malla que representa a la frontera de los objetos partiendo de una imagen 3D binaria. Si se quiere guardar el resultado de este filtro en un archivo con formato VTK, entonces habría que usar la clase *itk::MeshFileWriter*. Para salvar el resultado en formato NIFTI, se debe usar la clase *itk::ImageFileWriter*, aunque previamente se debe usar el filtro *itk::TriangleMeshToBinaryImageFilter* para crear la malla triangular. En esta versión, se ha optado por el formato NIFTI.

Esta clase construye una malla 3D basada en una máscara binaria. Se puede usar para integrar un método de segmentación basado en regiones y un modelo deformable en un marco híbrido.

En la mayoría de aplicaciones, los píxeles en la región del objeto tienen el valor 1.

El tiempo en calcular la superficie de una imagen con WMLs es de unos 7 segundos aproximadamente. Hay que prestar especial atención a que si los blobs

están separados por una distancia pequeña, habría que afinar la resolución de la malla; en caso contrario, las superficies de esos blobs podrían llegar a unirse.

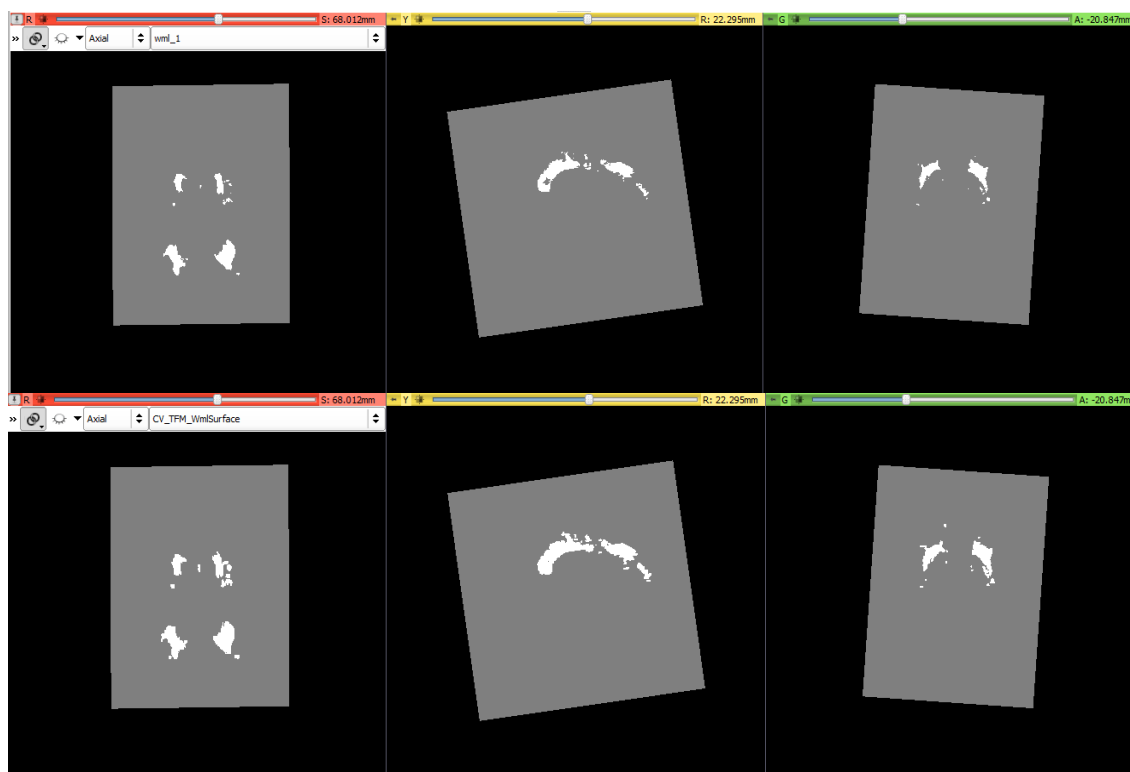


Figura 23: Imagen binaria de una WML (arriba). Resultado del operador para extraer la superficie de la WML (abajo).

El tiempo empleado por el operador es de unas unidades de segundos.

Existen otros métodos alternativos de cálculo de la superficie de un objeto como la *reducción poligonal* (decimation) o los *modelos de superficie* (implícito, extrusión, construcción de superficies [triangulación Delaunay, Marching Cubes, Ray Casting, etc.]) [41].

7.5.3 EXTRACCIÓN DEL ‘CONVEX HULL’

Un polígono es cóncavo si al atravesarlo una recta lo puede cortar en 3 o más puntos, o lo que es lo mismo, si al prolongar alguno de sus lados, corta en algún punto al polígono. En caso contrario, el polígono es convexo.

En matemática se define la envolvente convexa, envoltura convexa o cápsula convexa de un conjunto de puntos X de dimensión n en el plano o espacio Euclídeo, como la intersección de todos los conjuntos convexos que contienen a X [53].

En el caso particular de puntos en un plano, si no todos los puntos están alineados, entonces su envolvente convexa corresponde a un polígono convexo cuyos vértices son algunos de los puntos del conjunto inicial de puntos.

Una forma intuitiva de ver la envolvente convexa de un conjunto de puntos en el plano, es imaginar una banda elástica estirada que los encierra a todos. Cuando se libere la banda elástica tomará la forma de la envolvente convexa.

El problema algorítmico de encontrar la envoltura convexa de un conjunto finito de puntos en el plano u otros espacios Euclídeos de baja dimensión es uno de los problemas fundamentales de la geometría computacional.

Un conjunto de puntos es convexo si contiene los segmentos que conectan cada par de sus puntos.

La complejidad de los algoritmos se estima normalmente en términos de ' n ', el número de puntos de entrada, y ' h ', el número de puntos en la envoltura convexa.

Para puntos en dos y tres dimensiones, los algoritmos sensibles a la salida calculan el 'convex hull' en tiempos del orden $O(n \log h)$. Para dimensiones ' d ' mayores a 3, el tiempo en calcular el 'convex hull' es del orden $O(n^{(d/2)})$, en el peor de los casos.

La aplicación práctica de encontrar el 'convex hull' se da en reconocimiento de patrones, procesamiento de imagen, estadística, sistemas de información geográfica, teoría de juegos, etc.

ITK no ofrece ninguna clase que calcule el 'convex hull' de un objeto, pero sí VTK.

Una técnica de visualización en VTK es mediante la generación de contornos. Los contornos son líneas o superficies de valor escalar constante.

En VTK hay varias clases para el contorno de objetos especializadas en un tipo de conjunto de datos particular. Por ejemplo, *vtkMarchingCubes*, *vtkMarchingSquares*, etc. Normalmente se usa la clase *vtkContourFilter* que selecciona automáticamente la mejor función de contorno para el tipo de conjunto de datos con el que se trabaja.

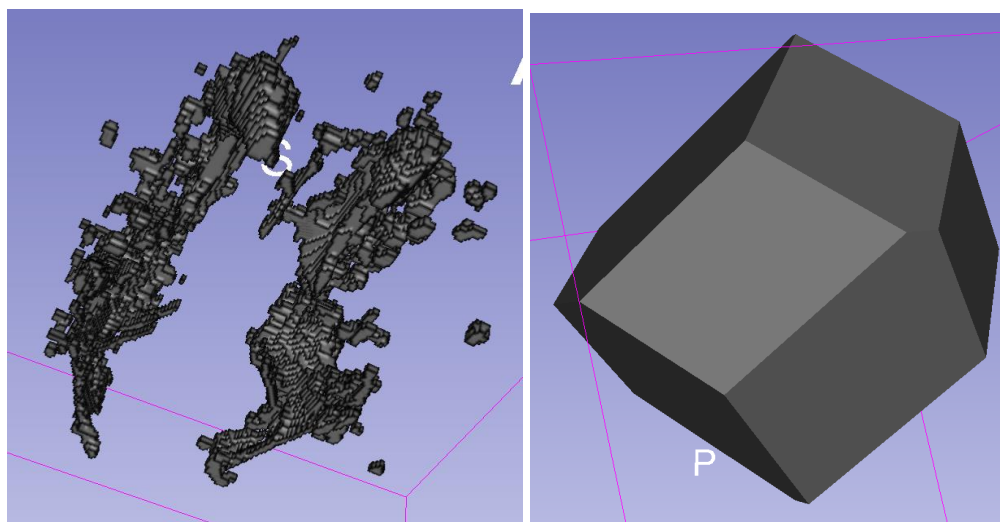


Figura 24: WML (izquierda) y su correspondiente ‘convex hull’.

El procesamiento de la superficie por el método ‘*Marching Cubes*’ y la creación del ‘convex hull’ conllevan escasos segundos.

7.5.4 CÁLCULO DEL MAPA DE DISTANCIAS

La clase *CV_M2_3DDistanceMap* permite crear un mapa de distancias bien relativo al esqueleto de un objeto, a su frontera o incluso a su convex hull. La clase hace uso del paquete ITK, concretamente de la clase

“*SignedDanielssonDistanceMapImageFilter*” para crear el mapa de distancias. Este filtro calcula el mapa de distancias de una imagen binaria de entrada como una aproximación a la distancia Euclídea con precisión de píxel. El interior del objeto tendrá distancias negativas y el exterior del mismo las tendrá positivas.

Como convenio, la distancia se evalúa desde la frontera de los píxeles ‘activos’.

El filtro devuelve también un mapa vectorial que contiene el componente del vector relativo al píxel actual con el punto más cercano del objeto más cercano a ese píxel.

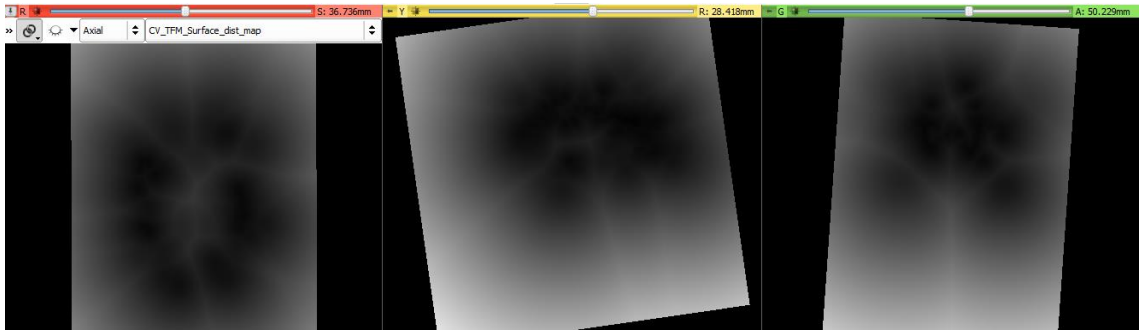


Figura 25: Mapa de distancias 3D de la superficie de una WML.

El tiempo de cómputo del mapa de distancias para el esqueleto de un objeto o su superficie es de aproximadamente 2 minutos en nuestro entorno de desarrollo.

7.6 Extracción de características de forma

La clase ITK '*itk::BinaryImageToShapeLabelMapFilter*' convierte una imagen binaria en un mapa de regiones u objetos etiquetados.

El mapa devuelto de objetos se recorre y se obtiene para cada uno de ellos, entre otras, las siguientes características: 'bounding box', área o número de píxeles, tamaño físico, centroide, elongación, perímetro, redondez (*roundness*), lisura (*flatness*).

7.7 Extracción de características de textura

ITK provee de varias clases para análisis de texturas en imágenes 3D. Con la que se ha trabajado ha sido la clase '*itk::Statistics::ScalarImageToTextureFeaturesFilter*'.

Esta clase calcula descriptores de textura de una imagen. Calcula las características que resumen la textura de una imagen dada. Las características de textura se calculan a la Haralick [59][42], lo que se ha probado ser útil en clasificación de imágenes médicas y biológicas. El cálculo de las características se lleva a cabo a lo largo de varias direcciones espaciales (offsets) para ser invariantes a la rotación.

Por defecto, las características de textura son calculadas para cada dirección espacial y después promediadas. Esta forma de proceder conlleva bastante trabajo porque se calcula una GLCM por cada dirección.

El conjunto de descriptores de textura obtenido por defecto son: *energy*, *entropy*, *InverseDifferenceMoment (IDM)* o *Local Homogeneity (LM)*, *inertia*, *ClusterShade* y *ClusterProminence*, según recomiendan Connors, Trivedi y Harlow [42][59][60][61].

En general, con los valores por defecto en los parámetros de entrada es suficiente.

Una variante con la que se ha experimentado es el cálculo de los descriptores de texturas por vóxel. Para ello, se hace uso de las imágenes vectoriales (vector image). La ‘*release*’ oficial de ITK no provee esta clase, aunque sí se ha colaborado para que se añada a futuras entregas. De momento, está desarrollada en la rama de pruebas, y ha sido facilitada por el equipo de desarrollo de ITK para nuestro experimento, por lo que en este trabajo se considera como una clase externa a ITK.

De los 34 casos de pacientes del conjunto de datos, nos hemos centrado en el caso E069-3 que es uno de los que más procesamiento conlleva al contener mayor número de posibles WMLs.

Como datos destacables del experimento interesa citar los siguientes:

- Tiempo en iterar los blobs y calcular las texturas para todos los blobs con área mayor a 50 vóxeles < 10 minutos aproximadamente (594 segundos), usando la clase externa a ITK, multithreaded sin usar la máscara (imagen binaria).
- El mismo caso, pero con la clase externa en modo ‘single threaded’, haciendo uso de la máscara: el tiempo es de 15 minutos aproximadamente (907 segundos).
- El mismo caso pero con la clase externa a ITK, en modo multithreaded (por defecto) y haciendo uso de la máscara: el tiempo es de 1 minuto y 14 segundos (74 segundos).

7.8 Árboles de Octantes (OcTrees)

Un árbol de octantes 3D es una estructura en árbol para operar sobre volúmenes de forma jerárquica.

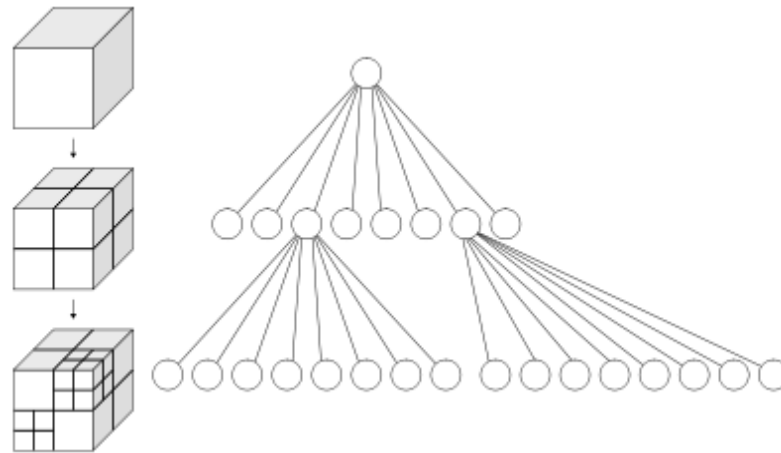


Figura 26: Subdivisión recursiva de un cubo en octantes (izquierda). Árbol de octantes correspondiente (derecha)

La clase que proporciona VTK (*vtkOctreePointLocator*) es muy pobre. No permite recorrer el árbol con lo que no podríamos obtener la carga de lesión por posición espacial, y así poder clasificar nuevos casos. Podemos saber cuántos puntos de WML contiene cada octante; conocemos el identificador del octante, pero no el camino hasta él desde la raíz del árbol, por lo que no nos es de mucha ayuda.

Dado un conjunto de datos, crea un árbol de octantes que es refinado localmente tal que todos los octantes hoja contienen menos de un cierto número de puntos.

La estructura del árbol de octantes es gobernada por el número máximo de niveles que puede tener el árbol y por el número máximo de puntos por octante. Estos valores deciden cómo se subdividen los octantes recursivamente.

La clase que ofrece ITK (*itk::Octree*) representa una imagen 3D con la estructura de datos del árbol de octantes. Está parametrizada sobre el tipo de píxel de la imagen, el número de colores en una tabla de colores, y una función de mapeo.

Sólo es capaz de devolvernos el color de cada nodo del árbol. Se dispone de una documentación muy escasa, sin ejemplos, en la que no encontramos la funcionalidad que buscamos.

Un requisito que perseguía este trabajo, en sus inicios, en el uso de esta estructura de datos era que nos fuera útil para poder calcular la carga de WML por volumen (proporción de vóxeles de WML por sub-volumen). Al no ser satisfecho dicho requisito por ninguno de los dos ‘frameworks’ (ITK y VTK), en este trabajo se desarrolló una clase propietaria que representa a la imagen 3D como una matriz de ocupación espacial. Esta representación no está implementada ni en ITK ni en VTK.

7.9 Matriz de Ocupación Espacial

Es semejante al caso bidimensional. Los volúmenes son representados como matrices tridimensionales de celdas las cuales pueden estar marcadas o no. Esta representación puede necesitar mucha memoria si la resolución es alta. En la Figura 27 se presenta un ejemplo de este tipo de representación.

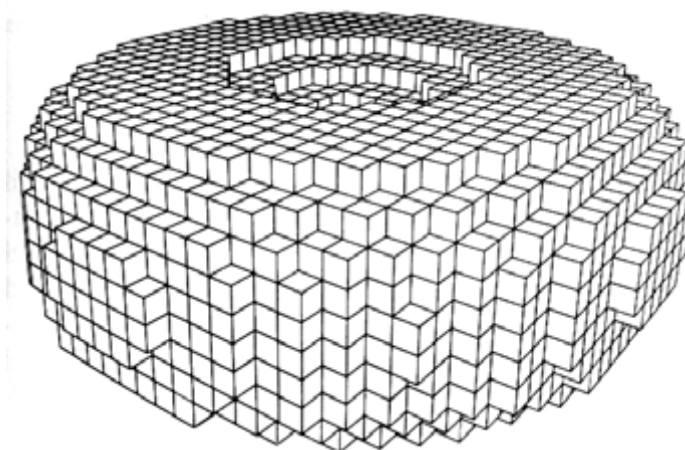


Figura 27: Matriz de ocupación espacial (Fuente: [44])

La implementación llevada a cabo consta de una estructura básica: el nodo de la matriz tridimensional y la matriz en sí.

El nodo representa cada sub-volumen (prisma cuadrangular), que forma parte del volumen total. Equivale a lo que se suele llamar región.

La *matriz de ocupación espacial* se representa como una matriz tridimensional en la que cada celda consiste en el nodo descrito previamente. Esta clase nos puede devolver el número de puntos pertenecientes a una WML dadas unas coordenadas de región (x, y, z) .

Al igual que en los árboles de octantes, la matriz de ocupación espacial se sub-divide según los valores de los niveles de profundidad. Por ejemplo, con un nivel, la imagen tridimensional estaría representada por una matriz $3D$ con una única celda o cubo; con 2 niveles, la imagen $3D$ se representa con 4 cubos; con 3 niveles, con 16 (cada cubo se divide a su vez en otros cuatro), y así sucesivamente.

El tamaño de la matriz $3D$ es como sigue:

- Para un nivel: $M[1][1][1]$
- Para dos niveles: $M[2][2][2]$
- Para nivel > 2 : $M[2^{(nivel-1)}][2^{(nivel-1)}][2^{(nivel-1)}]$

Esta estructura de datos nos puede servir para calcular la carga de WML por volumen. Otra aplicación práctica que se le podría atribuir sería para evaluar el progreso de una patología.

8 Clasificación y Evaluación (Casos de estudio)

8.1 Introducción

El *aprendizaje automático* es el área de la Inteligencia Artificial que se ocupa de desarrollar técnicas capaces de aprender, es decir, extraer de forma automática conocimiento subyacente en la información. Constituye junto con la estadística el corazón del análisis inteligente de los datos. Los principios seguidos en el aprendizaje automático y en la minería de datos son los mismos: la máquina genera un modelo a partir de ejemplos y lo usa para resolver el problema.

Se distinguen dos enfoques de aprendizaje automático:

- *Aprendizaje supervisado.* Utiliza básicamente técnicas predictivas. Estas técnicas describen el conjunto de datos de una manera resumida y concisa, presentando propiedades generales e interesantes de los datos. Las tareas de datos que producen modelos predictivos son la clasificación y la regresión.
 - *Clasificación.* Cada registro de la base de datos pertenece a una determinada clase (etiqueta discreta) que se indica mediante el valor de un atributo o clase de la instancia. El objetivo es predecir una clase dados los valores de los atributos. Se usan, por ejemplo, árboles de decisión y sistemas de reglas o análisis de discriminantes.
 - *Regresión o estimación.* Es el aprendizaje de una función real que asigna a cada instancia un valor real de tipo numérico. El objetivo es inducir un modelo para poder predecir el valor de la clase dados los valores de los atributos. Se usan, por ejemplo, árboles de regresión, redes neuronales artificiales, regresión lineal, etc.

- *Aprendizaje no supervisado.* Utiliza técnicas descriptivas de ingeniería artificial. Estas técnicas construyen uno o varios modelos que realizan inferencia sobre el conjunto de entrenamiento para intentar predecir el comportamiento de nuevos datos. Utiliza básicamente técnicas de ingeniería artificial. Las tareas que producen modelos descriptivos son el agrupamiento (clustering), las reglas de asociación secuenciales y el análisis correlacional.
 - *Clustering o agrupamiento.* Las técnicas de Clustering comprenden una serie de metodologías para la clasificación automática de datos en un determinado número de grupos o clusters, utilizando para ello una medida de asociación. Cada cluster está formado por objetos que son similares entre ellos y distintos a los que forman el resto de grupos.
 - *Reglas de asociación.* Su objetivo es identificar relaciones no explícitas entre atributos categóricos.
 - *Análisis correlacional.* Utilizado para comprobar el grado de similitud de los valores de dos variables numéricas.

En las siguientes secciones se hace una pequeña introducción a los dos algoritmos de aprendizaje, extremadamente populares en los últimos años, utilizados en la fase de implementación y recomendados en la literatura por su flexibilidad y robustez [49]: las Redes Bayesianas y las Máquinas de Vector Soporte (Support Vector Machines, SVMs).

8.1.1 Redes Bayesianas

Las Redes Bayesianas son un modelo de representación del conocimiento con incertidumbre. Representan el conocimiento cualitativo del modelo mediante un grafo dirigido acíclico (GDA). Utilizan una representación gráfica para especificar el modelo, lo que las hace atractivas como representación del conocimiento. Además de modelar el conocimiento de forma cualitativa, expresan de forma numérica la fuerza de las relaciones entre las variables [48].

Usadas junto a técnicas estadísticas, el modelo gráfico tiene varias ventajas para análisis de datos. Primero, debido a que el modelo codifica dependencias entre todas las variables, es capaz de manejar situaciones donde faltan datos. Segundo, pueden usarse para aprender relaciones causales y, por tanto, ayudar a entender un problema. Tercero, debido a que el modelo tiene tanto semántica causal como probabilista, es una representación ideal para combinar conocimiento a priori y datos. Cuarto, los métodos estadísticos Bayesianos en conjunción con las Redes Bayesianas ofrecen un enfoque eficiente y ejemplar para evitar el sobreajuste de los datos [62].

Un arco entre dos variables expresa una relación causa-efecto.

Una *red bayesiana* consta de tres elementos: un conjunto de variables aleatorias, \mathbf{X} ; un grafo dirigido acíclico (GDA) $G = (\mathbf{X}, A)$, en que cada nodo representa una variable X_i ; y una distribución de probabilidad sobre \mathbf{X} , $P(\mathbf{X})$, que puede ser factorizada así:

$$P(\mathbf{x}) = \prod_i P(x_i | pa(X_i))$$

donde las $P(x_i / pa(X_i))$ son las probabilidades condicionadas que se obtienen a partir de $P(\mathbf{x})$.

Una red bayesiana cumple también la propiedad de Markov. La propiedad de Markov se define de la siguiente manera: una terna (\mathbf{X}, G, P) formada por un conjunto de variables aleatorias \mathbf{X} , un GDA $G = (\mathbf{X}, A)$ en que cada nodo representa una variable X_i y una distribución de probabilidad sobre \mathbf{X} , $P(\mathbf{X})$, cumple la *propiedad de Markov* si y sólo si para todo nodo X , el conjunto de sus padres, $Pa(X)$, separa condicionalmente este nodo de todo subconjunto \mathbf{Y} en que no haya descendientes de X . Es decir:

$$P(x|pa(X), \mathbf{y}) = P(x|pa(X))$$

Otra característica de una red bayesiana es que G es un mapa de independencias de P . Dada una terna (\mathbf{X}, G, P) formada por un conjunto de variables aleatorias \mathbf{X} , un grafo dirigido o no dirigido $G = (\mathbf{X}, A)$ y una distribución de probabilidad $P(\mathbf{X})$, el grafo es un *mapa de independencias (I-map)* de P si para todo trío de subconjuntos $\{A, B, C\}$ de \mathbf{X} disjuntos dos a dos se cumple

$$I_G(A, B|C) \implies P(a, b|c) = P(a|c) \cdot P(b|c)$$

Ejemplo de red bayesiana:

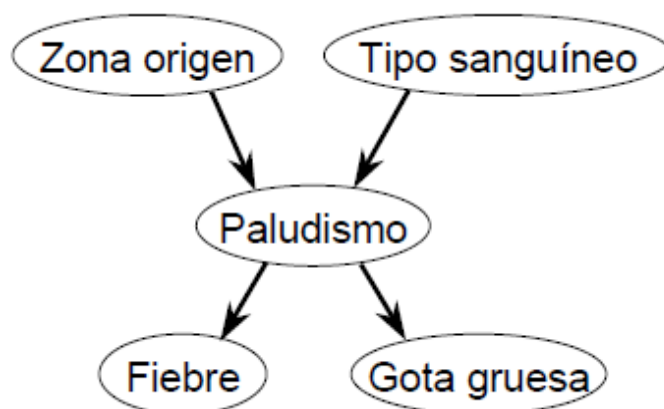


Figura 28: Ejemplo de red bayesiana

El problema del aprendizaje de redes bayesianas consiste en que dado un conjunto de datos D , hay que encontrar el GAD G que mejor represente el conjunto de dependencias/independencias presentes en los datos. Para solucionarlo, es necesario calcular la probabilidad a posteriori de una red bayesiana, dado el conjunto de datos conocidos, es decir, $P(G/D)$.

8.1.2 Máquinas Vector Soporte (SVMs)

Las máquinas de vectores soporte constituyen un referente para las disciplinas del aprendizaje automático y de la minería de datos. Tiene una exitosa aplicación en visión por computador, bioinformática, recuperación de información, procesamiento del lenguaje natural, etc.

Pertenecen a la familia de los clasificadores lineales pues inducen separadores lineales o hiperplanos en espacios de características de muy alta dimensionalidad [49].

Todo hiperplano en un espacio D -dimensional, RD , se puede expresar como $h(x) = \langle w, x \rangle + b$, donde $w \in RD$ es el vector ortogonal al hiperplano, $b \in R$ y $\langle *, * \rangle$ expresa el producto escalar en RD .

El objetivo es encontrar el hiperplano que maximiza la distancia mínima (margen geométrico) entre las instancias del conjunto de datos y el hiperplano. Este hiperplano está situado en la posición más neutra posible con respecto a las clases representadas por el conjunto de datos, sin estar sesgado, hacia la clase más numerosa. Este problema se puede representar gráficamente como:

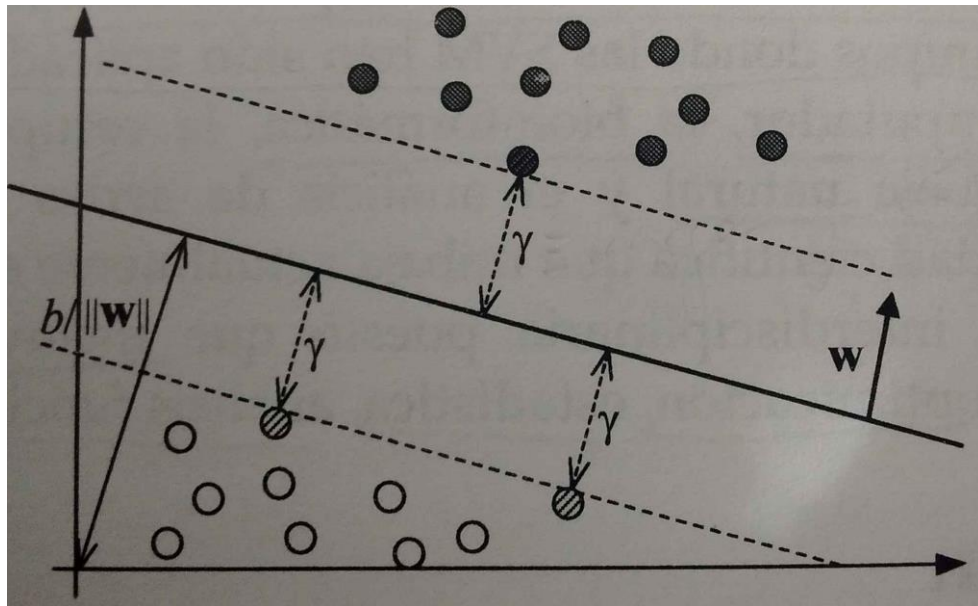


Figura 29: Hiperplano (w,b) equidistante a dos clases, margen geométrico (γ) y vectores soporte (puntos rayados). (Fuente: [49])

El aprendizaje de separadores no lineales con SVM se consigue mediante una transformación no lineal del espacio de atributos de entrada en un espacio de características de dimensionalidad mucho mayor y donde sí es posible separar linealmente las instancias. El uso de las funciones núcleo (kernel), que calculan el producto escalar de dos vectores en el espacio de características, permite trabajar de manera eficiente en el espacio de características sin necesidad de calcular explícitamente las transformaciones de las instancias de aprendizaje.

Una de las ventajas de las funciones núcleo es que su aplicación no está limitada a ejemplos de tipo vectorial sino que son aplicables a prácticamente a cualquier tipo de representación.

8.2 Selección de Características

La selección de características, variables o atributos tiene 3 objetivos principales. En primer lugar, permite reducir el tamaño de los datos, al eliminar atributos irrelevantes o redundantes. En segundo lugar, una buena selección de características puede mejorar la calidad del modelo, al permitir al método de minería de datos centrarse en

las características relevantes. Y en tercer lugar, permite expresar el modelo resultante en función de menos variables [49].

Si disponemos de un problema con muchos atributos, la gran mayoría de métodos de minería de datos pueden perderse entre tantas características y obtener modelos que se ajustan a particularidades de los datos de entrenamiento y no de los datos en general. Esto ocurre cuando existen muchas dimensiones pero no tenemos un número suficiente de ejemplos.

Existen dos tipos generales de métodos para seleccionar características:

- *Métodos de filtro*: se filtran los atributos irrelevantes antes de cualquier proceso de minería de datos. Las técnicas son fundamentalmente estadísticas. El criterio para establecer el subconjunto de características óptimo se basa en medidas de calidad previa que se calculan a partir de los datos mismos.
- *Métodos basados en modelo o métodos de envoltante (wrappers)*: la bondad de la selección de atributos se evalúa respecto a la calidad de un modelo de minería de datos extraído a partir de los datos.

El objetivo de los dos casos es obtener un subconjunto de atributos representativo, que contenga la mayor parte de la información que existía en el conjunto inicial, y que exista la menor correlación entre los atributos seleccionados.

En la herramienta WEKA, dentro de los métodos de selección de atributos, existe una serie de evaluadores de dos tipos: “*SubsetEval*” (evaluadores de subconjuntos) y “*AttributeEval*” (prorratedotes de atributos). Los primeros necesitan elegir un método de búsqueda de los subconjuntos (forward o backward), además de una estrategia exhaustiva. Los segundos sólo pueden combinarse con un “*Ranker*”, ya que ordenan atributos por relevancia.

Para obtener un conjunto óptimo de atributos, la idea generar es usar varios métodos de selección y analizar sus resultados. Una recomendación, para el caso en que existan divergencias entre los resultados de los distintos métodos, es que es preferible elegir una de las selecciones automáticas que realizar una selección manual, ya que

una selección hecha por algún método asegura poca relación entre los atributos elegidos.

Los métodos de selección de atributos utilizados son los que se describen en las siguientes secciones.

8.2.1 CfsSubsetEval

Evalúa el valor de un subconjunto de atributos considerando la capacidad predictiva de cada característica junto con el grado de redundancia entre ellos.

Se prefieren subconjuntos de características que están altamente correlacionadas con la clase mientras tienen una inter-correlación baja.

Número Atributo	Nombre Atributo
17 (2)	Iprop_FL_NSigma_saltoMayorNblobsWM3D
39	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmean_primerSaltoNblobsWM
64 (2)	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWM3D
68 (2)	Rprop_reg_FL_TH
81	Rprop_reg_DistToBorder_minI
92 (5)	Rprop_reg_DistToWMBorder_maxI
121 (3)	Rprop_reg_minorAxisLength
128 (3)	Rprop_reg_texture_Entropy
134 (2)	Rprop_reg_distx
141 (5)	Rprop_reg_maxProfundidad

169	Rprop_per_DistToSkel_minI
175 (3)	Rprop_per_DistToWMBorder_maxI
219 (3)	Rprop_rel_FL_difNSIGMA_max
225 (3)	Rprop_rel_T1_normDifMeanI

Tabla 3: Atributos seleccionados por el filtro CfsSubsetEval, ‘SearchMethod = ForwardSelection’

El valor que aparece entre paréntesis en el número de atributo indica las veces que ese atributo ha sido seleccionado por los cinco métodos usados de selección de atributos.

8.2.2 ReliefAttributeEval

Evalúa el valor de un atributo muestreando repetidamente una instancia y considerando el valor del atributo dado para la instancia más cercana de la misma y diferente clases.

Número Atributo	Nombre Atributo
1	id_currentcase (<i>DESCARTADO</i>)
68 (2)	Rprop_reg_FL_TH
20	Iprop_FL_NSIGMA_primerSaltoNblobsWMborde3D
17 (2)	Iprop_FL_NSigma_saltoMayorNblobsWM3D
19	Iprop_NSigma_primerSaltoNblobsWM3D
18	Iprop_NSigma_saltoMayorNblobsWMborde3D
140	Rprop_reg_minDisToSkelNorm

92 (5)	Rprop_reg_DistToWMBorder_maxI
137	Rprop_reg_inWM
5	Iprop_stdWM
2	id_slice (<i>DESCARTADO</i>)
8	Iprop_WMsizeR
128 (3)	Rprop_reg_texture_Entropy
...	Otros

Tabla 4: Atributos seleccionados por el filtro ReliefAttributeEval, con ‘SearchMethod = Ranker’

8.2.3 ConsistencySubsetEval

Evalúa el valor de un subconjunto de atributos por el nivel de consistencia en los valores de la clase cuando las instancias de entrenamiento se proyectan sobre el subconjunto de atributos.

La consistencia de cualquier subconjunto nunca puede ser menor que la del conjunto completo de atributos, por lo que la práctica habitual es usar este evaluador de subconjuntos junto con una búsqueda exhaustiva o aleatoria que busca el subconjunto más pequeño con consistencia igual al del conjunto completo de atributos.

Número Atributo	Nombre Atributo
1	id_currentcase (<i>DESCARTADO</i>)
42	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmean_primerSaltoNblobsWMborde

46 (3)	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWM
92 (5)	Rprop_reg_DistToWMBorder_maxI
121 (3)	Rprop_reg_minorAxisLength
141 (5)	Rprop_reg_maxProfundidad
158	Rprop_per_DistToVent_stdI
219 (3)	Rprop_rel_FL_difNSIGMA_max
225 (3)	Rprop_rel_T1_normDifMeanI

Tabla 5: Atributos seleccionados por el filtro ConsistencySubsetEval, con ‘*SearchMethod* = *ForwardSelection*’

8.2.4 ChiSquaredAttributeEval

Evalúa el valor de un atributo calculando el valor del estadístico χ^2 (chi-cuadrado) con respecto a la clase.

Número Atributo	Nombre Atributo
141 (5)	Rprop_reg_maxProfundidad
121 (3)	Rprop_reg_minorAxisLength
204	Rprop_per_minorAxisLength
127	Rprop_reg_texture_Energy
128 (3)	Rprop_reg_texture_Entropy
46 (3)	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWM

67	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWMborde3D
64 (2)	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWM3D
49	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWMborde
29 (2)	Rprop_reg_FL_NSIGMA_min
175 (3)	Rprop_per_DistToWMBorder_maxI
...	Otros

Tabla 6: Atributos seleccionados por el filtro ChiSquareAttributeEval, con ‘SearchMethod = Ranker’

8.2.5 WrapperSubsetEval

Evalúa conjuntos de atributos usando un esquema de aprendizaje. Se usa la validación cruzada para estimar la precisión del esquema de aprendizaje para un conjunto de atributos.

Número Atributo	Nombre Atributo
1	id_currentcase (<i>DESCARTADO</i>)
29 (2)	Rprop_reg_FL_NSIGMA_min
46 (3)	Rprop_reg_FL_difNSIGMAmin_areasegWM
92 (5)	Rprop_reg_DistToWMBorder_maxI
141 (5)	Rprop_reg_maxProfundidad
218	Rprop_rel_FL_normDifMeanI
219 (3)	Rprop_rel_FL_difNSIGMA_max

Tabla 7: Atributos seleccionados por método de envolvente, ‘*SearchMethod = ForwardSelection*’, ‘*Classifier=BayesNet (maxNrOfParents = 3)*’.

8.2.6 Conclusión

Existe poca coincidencia en los atributos seleccionados por los cinco métodos, lo que podría ser signo de la existencia de correlaciones entre muchas variables, con lo que es difícil obtener el patrón real de la variable clase. No obstante, también hay que mencionar que la proporción número de instancias (un total de 2029) respecto de la dimensionalidad (225 atributos) es muy baja, es decir, se puede considerar que el número de instancias es bajo teniendo en cuenta la alta dimensionalidad del conjunto.

8.3 Casos de Estudio

8.3.1 Parámetros de evaluación

Para medir la bondad de los clasificadores (Redes Bayesianas y SVMs) se ha hecho uso de la *precisión* (accuracy) como punto de partida, representada en Weka como ‘*Instancias correctamente clasificadas (CC)*’, al ser un valor fácil y rápido de calcular. Este parámetro puede ser suficiente, en un principio, para conocer la respuesta de los algoritmos de aprendizaje automático utilizados. Se podría analizar, asimismo, las matrices de confusión en los distintos casos, como veremos más adelante.

También nos podríamos haber planteado el estudio de dos parámetros: ‘*precision*’ y ‘*recall*’.

‘*Precision*’ es el número de positivos verdaderos (true positives, TP) dividido entre el número de TP y falsos positivos (false positives, FP). Dicho de otra manera, es el número de predicciones positivas dividido entre el número total de valores de clase positivos predichos. Puede verse como una medida de la exactitud del clasificador,

Un valor bajo puede indicar un gran número de falsos positivos. ‘Precision’ es usada típicamente en recuperación de documentos (document retrieval).

‘Recall’ es el número de TP dividido entre el número de TP y el número de FP. Es decir, el número de predicciones positivas entre el número de valores de clase positivas en los datos de prueba. Se puede ver como una medida de lo completo que es el clasificador. Un valor bajo indica muchos falsos negativos.

El problema de ‘Precision’ y ‘Recall’ es que a veces correlacionan mal.

En la siguiente figura se detalla el cálculo de los valores ‘precision’ y ‘recall’ teniendo en cuenta una matriz de confusión.

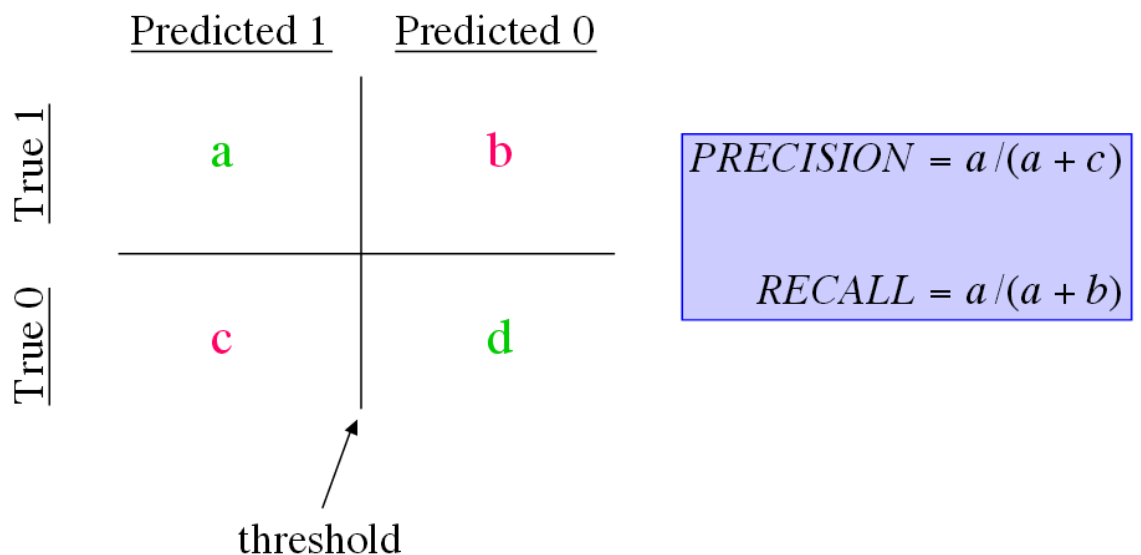


Figura 30: Cálculo de ‘precision’ y ‘recall’

También, se ha hecho muy popular en aprendizaje automático el uso de la *ROC Area* o los *gráficos ROC*. Este valor se ha incluido en la mayoría de los casos de prueba, obteniéndose siempre valores superiores a 0.9, lo que significa que se ha conseguido una clasificación excelente.

Como propiedades de la *ROC Area*, se puede decir lo siguiente dependiendo de su valor: 1.0 sería una predicción perfecta, 0.9 una predicción excelente, 0.8 una buena

predicción, 0.7 una predicción mediocre, 0.6 una predicción pobre, 0.5 una predicción aleatoria e inferior a 0.5 es que existe algún error en el modelo.

El entrenamiento del modelo se ha llevado a cabo mediante dos métodos: por *validación cruzada con 10-folds*, y utilizando un 80% de las instancias para entrenamiento y el 20% restante para probar el modelo, es decir, un *'percentage split = 80%'*.

Se han utilizado dos clasificadores: *Redes Bayesianas* (BayesNet) y *Máquinas de Vectores Soporte* (SVMs).

Por un lado, para el caso BayesNet, se ha configurado con los valores por defecto a excepción del parámetro *'maxNrOfParents'*, que especifica el número máximo de padres que puede tener un nodo en la red bayesiana. Se ha establecido al valor 3 que es un valor, que por experiencia, da buenos resultados tanto en aciertos como en rendimiento, puesto que no construye una red demasiado compleja.

Por otro lado, para SVMs, también se han dejado los valores por defecto, salvo el ajuste de dos parámetros: *C* (Complexity) y *G* (Gamma), éste último cuando se hace uso de núcleos de base radial o Gaussianos. Se han hecho pruebas con núcleos polinómicos lineal y cuadrado, y núcleo Gaussiano, obteniendo los mejores resultados en el primer caso.

El parámetro *C* es un término de regularización que establece un compromiso entre el margen y la magnitud de las variables de holgura del margen blando. Permite controlar el número de errores de clasificación permitidos en la etapa de aprendizaje. Valores grandes de *C* consiguen que las clases queden mejor separadas. Cuanto mayor es *C* menos ejemplos de entrenamiento serán mal clasificados. Con valores pequeños de *C* se permiten errores en el conjunto de aprendizaje, con lo que obtiene peores resultados de separabilidad [49]. El valor óptimo se ha dado cuando $C = 1$.

Para núcleos gaussianos, hay que optimizar el parámetro *G* o *Gamma*, que controla la anchura de la campana de Gauss. Teóricamente, a valores mayores de gamma la

anchura de la campana se estrecha más, lo que hace que las campanas se ajusten más a los vectores soporte. El valor óptimo se ha conseguido para $G = 0.1$.

8.3.2 Clasificación a partir de segmentación manual

Este es el primer experimento que se ha llevado a cabo cuando aún no estaba disponible el conjunto de datos de entrenamiento del proyecto AMOS.

Este experimento sirve para ayudarnos en la decisión de si las características de texturas podrían ser discriminantes o no en clasificación de WMLs, y poder corroborar el fundamento basado en la bibliografía consultada, donde se propone como una opción prometedora.

El conjunto de entrenamiento se obtiene a partir de las imágenes con segmentación manual realizada por un experto (archivo *wml.nii* en cada caso) para los blobs considerados WML, es decir, para los casos positivos. Por otro lado, se ha llevado a cabo una segmentación manual, mediante la herramienta *3D Slicer*, de blobs que, prácticamente al 100% de certeza, son casos negativos. Se ha desarrollado una pequeña aplicación que recorre caso a caso para construir el training dataset. El algoritmo es el siguiente:

1. Recorre directorio a directorio en busca del archivo '*wml.nii*', que contiene la segmentación manual de WMLs (imagen 3D binaria) por el experto humano, y el archivo '*flair.nii*', que contiene la imagen 3D FLAIR escalar.
2. Para cada caso, convierte la imagen binaria en un mapa de etiquetas o blobs, conteniendo una lista de atributos de forma para cada una.
3. Recorre cada blob 3D y extrae su "volumen (número de píxels) y su 'bounding box'".
4. A partir de la imagen 3D binaria (máscara), la imagen 3D escalar y la región 3D del blob, extrae los descriptores de textura. Hay que destacar que el cálculo de estos descriptores se hace trabajando con las imágenes como si fueran tridimensionales.

Con esta aplicación se obtienen los ejemplos para los casos positivos. Las instancias con los casos negativos se consiguen mediante una segmentación semiautomática, por medio de la herramienta *3D Slicer* y su módulo de edición del mapa de etiquetas (*LevelTracingEffect*).

El conjunto de datos de entrenamiento consta en total de 685 instancias (553 casos positivos y 132 casos negativos) y 8 atributos (*área del blob en píxels, energy, entropy, correlation, local homogeneity, inertia, cluster shade y cluster prominence*) sin incluir la clase.

El resultado de los dos clasificadores se muestra en la Tabla 8:

Clasificador	CC (%)
BayesNet	95.18
SVM (núcleo polinómico lineal, C=2)	93.72
SVM (núcleo polinómico normalizado, C=1)	93.28

Tabla 8: Clasificación por BayesNet y SVM para ‘training dataset’ por segmentación manual. Método de evaluación: cross-validation, 10-folds.

Si aplicamos selección de atributos para reducir la dimensionalidad, con la intención de comprobar si se mejora la calidad de los clasificadores, entonces obtenemos los siguientes resultados:

Selección (Filtro o Envoltante)	Método de Búsqueda	Atributos	CC por BayesNet
CfsSubsetEval	ForwardSelection	1,2,6,7,8	96.35
ReliefAttributeEval	Ranker	3,7,5,6,2,4,1	94.01
ConsistencySubsetEval	ForwardSelection	1,3,6,7,8	96.06

ChiSquaredAttributeEval	Ranker	1,2,7,6,3,8,5,4	95.77
WrapperSubsetEval	ForwardSelection	1,2,3,4,6,7,8	95.77

Tabla 9: Resultados de clasificación en ‘training dataset’ por segmentación manual con métodos de selección de atributos. Clasificador: BayesNet con ‘*maxNrOfParents*’ = 3.

Se observa cómo con selección de atributos el resultado consigue ser ligeramente mejor que en el caso original donde se usan todos los atributos.

Como conclusión de este experimento, sí podríamos decir que son resultados prometedores y supone una opción a experimentar.

8.3.3 Clasificación a partir de segmentación automática

En este caso, hacemos uso del conjunto de datos de entrenamiento obtenido en el proyecto AMOS por segmentación automática. El conjunto de datos de entrenamiento consta de un total de 2029 instancias y 204 atributos. De las 2029 instancias, 804 son casos positivos y 1225 negativos. Hay que tener en cuenta que el conjunto de datos de entrenamiento se ha conseguido *grosso modo* considerando las imágenes como bidimensionales, es decir, para cada imagen volumétrica se recorre ‘slice’ a ‘slice’ y, a partir de éstos, se obtienen los blobs 2D para los cuales se calculan los diferentes atributos.

Los atributos se dividen en propiedades de la imagen (prefijo *Iprop*), propiedades de la región (prefijo *Rprop_reg*), propiedades de la periferia de la región (prefijo *Rprop_per*) y propiedades de relaciones entre la región y la su periferia (prefijo *Rprop_rel*).

El experimento o caso de prueba se divide en diferentes variantes, que se detallan a continuación, y que dependen, principalmente, de los atributos elegidos.

8.3.3.1 Todos los atributos, excepto los de imagen

Se han eliminado los atributos 1 al 22 (con prefijo *-Iprop*), que deberían ser irrelevantes para la clase al tratarse de atributos relacionados con el caso o propiedades de la imagen (por ejemplo, el número de blobs).

Clasificador	CC (%) by Percentage Split = 80%	CC (%) by Cross- validation, 10-folds
BayesNet	90.64 ROC Area=0.961	88.81 ROC Area=0.955
SVM (núcleo polinómico lineal)	-	90.1
SVM (núcleo polinómico cuadrado)	-	89
SVM (núcleo Gaussiano)	-	89.55

Tabla 10: CC por clasificador y método de prueba para todos los atributos, excepto los relativos a la imagen.

La matriz de confusión o contingencia devuelta por BayesNet es la siguiente:

Clase	0	1
0	1117	108 (8.82%)
1	119 (14.8%)	685

Tabla 11: Matriz de confusión para todos los atributos excepto los de imagen. El valor entre paréntesis indica la tasa de error de la clase

La tasa de error del caso positivo casi duplica a la del caso negativo, es decir, el primero introduce más error en el clasificador.

Como *caso particular* de este, si se utilizan todos los atributos excepto los atributos: *id_currentcase*, *id_slice*, *id_blob* y *numBlobs*, el resultado es $CC =$

91.87% para $PS = 80\%$, y $CC = 89.1\%$ para validación cruzada, utilizando Redes Bayesianas.

En caso de utilizar todos los atributos, *prescindiendo* tanto de los propios de la imagen (prefijo *Iprop*) como *de los de textura* (para región y periferia), entonces los resultados, usando BayesNet, son de un $CC = 90.64\%$ para $PS = 80\%$, y $CC = 88.37\%$ con validación cruzada, con valores de ROC Area de 0.958 y 0.954, respectivamente.

Esta prueba (con todos los atributos) no debería considerarse como significativa (aunque nos puede servir como una referencia relativa), puesto que un conjunto de datos de entrenamiento con alta dimensionalidad y pocos casos puede crear un modelo que se sobre-ajuste a estos datos y no consiga un patrón tan cercano a la realidad como debiera.

Tanto si se normalizan los atributos como si no se hace, el resultado es exactamente el mismo. Aplicar una estandarización a los atributos también devuelve el mismo resultado. Se puede suponer que los algoritmos de clasificación normalizan/estandarizan los atributos implícitamente, aunque esto no está documentado.

8.3.3.2 Selección de atributos

Según [49] no es buena idea poner atributos manualmente porque puede haber correlaciones. Es aconsejable detectar los atributos comunes de varios métodos y elegir los que devuelve el filtro elegido.

Tras aplicar una reducción de dimensionalidad vertical por 4 métodos de selección de atributos, los resultados son los siguientes:

Selección	CfsSubsetEval	Consistency	ChiSquaredAttributeEval	WrapperSubsetEval
Clasificador				

BayesNet	85.71 (0.948)	85.22 (0.929)	84.24	85.71 (0.9439)
	87.78 (0.947)	86.5 (0.934)	84.33	85.41 (0.931)
BayesNet con área del blob >= 50	93.67 (0.968)	87.34 (0.947)	-	90.5 (0.951)
	87.33 (0.941)	84.4 (0.929)	-	84.66 (0.922)
SVM	-	-	-	-
	85.9	84.52	-	85.1

Tabla 12: CC por clasificador y selector de atributos. El valor superior de la celda corresponde al valor CC para *Percentage Split = 80%*, y el valor inferior de la celda representa el valor CC para validación cruzada con 10 folds. El valor entre paréntesis representa la ROC Area.

La matriz de confusión para el método ‘CfsSubsetEval’ y con el clasificador BayesNet es la siguiente:

Clase	0	1
0	1094	131 (10.7%)
1	117 (14.55%)	687

Tabla 13: Matriz de confusión para CfsSubsetEval con tasa de error por clase

8.3.3.3 Atributos de textura

Cuando hablamos de únicamente los descriptores de texturas nos estamos refiriendo tanto a los que pertenecen a la periferia como a los del propio blob. Se incluyen todos pues *las pruebas realizadas con todos ellos son ligeramente mejores que cuando se obvian los de la periferia.*

	TEXTURAS	MAXPROFUNDIDAD]
Percentage Split = 80%	83.04	85.71 (0.92)
Cross validation 10-folds	80.87	84.43 (0.915)

Tabla 14: Evaluación con texturas únicamente y con texturas más el área del blob, la distancia en el eje Z al origen y la máxima profundidad

La matriz de confusión para el caso de atributos de textura + [área del blob, distZ, maxProfundidad] es:

Clase	0	1
0	1071	154 (12.57%)
1	162 (20.15%)	642

Tabla 15: Matriz de confusión para texturas + [área del blob, distZ, maxProfundidad]

En este caso de prueba se ve que la tasa de error introducida por los casos positivos es muy alta, lo que explica que su precisión sea más baja que los casos anteriores.

En estas pruebas se están teniendo en cuenta todos los blobs, sea cual sea su tamaño, y hay que considerar el hecho de que para extraer patrones de textura, los descriptores de texturas que se obtienen serán datos teóricamente más fiables conforme el blob sea mayor. A continuación, se presentan los resultados obtenidos utilizando únicamente los atributos de textura y filtrando las instancias por tamaño del área del blob.

	BLOBS ≥ 20	BLOBS ≥50	BLOBS ≥100	BLOBS ≥200	BLOBS ≥300	BLOBS ≥500
Nº instancias	1367	789	398	191	112	65
Casos +	672	513	312	175	104	60
Casos -	695	276	86	16	8	5
PS = 80%	79.85	77.85	76.25	97.37	95.45	100
X-Val	81.5	80.1	81.9	95.3	93.75	98.46

Tabla 16: Rendimiento de BayesNet con atributos de textura respecto al tamaño del área del blob

A continuación se presentan las matrices de confusión para los casos donde únicamente se emplean los atributos de textura para blobs mayores que 50, que 100 y que 200, respectivamente.

Clase	0	1
0	194	82 (29.71%)
1	75 (14.62%)	438

Tabla 17: Matriz de confusión para texturas + blobs > 50

Clase	0	1
0	38	48 (55.8%)
1	24 (7.7%)	288

Tabla 18: Matriz de confusión para texturas + blobs > 100

Clase	0	1
0	7	9 (56%)
1	0 (0%)	175

Tabla 19: Matriz de confusión para texturas + blobs > 200

La conclusión que se puede extraer a partir de las matrices de confusión es que cuando se consideran todos los blobs, el error del clasificador se debe principalmente a los casos positivos; sin embargo, cuando se eliminan los blobs más pequeños (la mayoría son casos negativos), entonces *la clasificación se ve afectada negativamente, principalmente por los casos negativos*.

Observando la Tabla 16, vemos que existe un número elevado de casos negativos de WML con tamaño comprendido entre 20 y 50 píxeles de área. También se ve que la tendencia es ir perdiendo el patrón a medida que se van introduciendo blobs pequeños, es decir, menores de 200 píxeles de área.

Hay que tener en cuenta que de un total de 2029 vectores (804 positivos y 1225 negativos), 1240, es decir, un 61%, tienen un área de región menor o igual a 50 píxeles. De los 804 casos positivos, 292 (36.3%) tienen un área de región menor o igual a 50 píxeles. De los 1225 casos negativos, 949 (77.47%) tienen un área de región menor o igual a 50 píxeles, esto es, que la mayoría de casos negativos son blobs muy pequeños en los que extraer patrones de textura se presenta como una dificultad.

Teóricamente, para demostrar que las propiedades de textura son relevantes, los blobs deberían tener un tamaño mínimo con lo que las características de textura serían fiables. Comparando las tablas anteriores, vemos que sólo a partir de blobs de 200 píxeles de área es cuando el clasificador consigue una tasa de aciertos muy alta, superior al caso base de referencia, es decir, considerar todos los blobs. Pero,

también hay que añadir que en este caso podría haber sesgo debido al escaso número de casos negativos.

En la Figura 31 se puede ver la evolución de la precisión respecto al tamaño del área del blob:

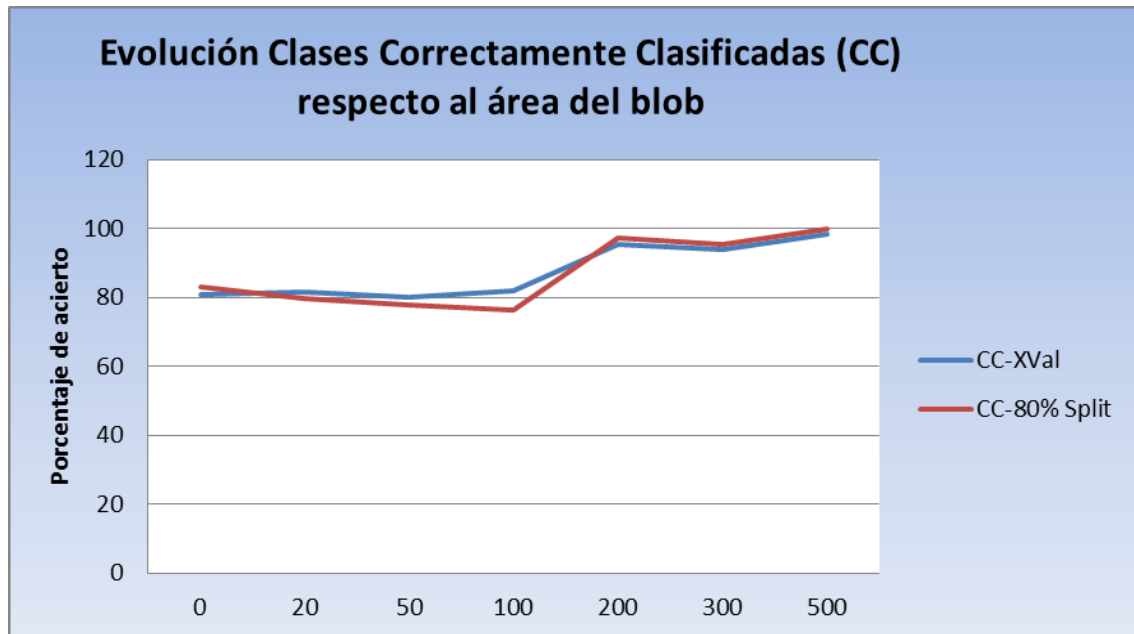


Figura 31: Tasa de aciertos respecto al tamaño del blob

8.3.3.4 Distribución estadística en los descriptores de textura

En las figuras siguientes se muestra cómo se distribuyen estadísticamente los datos de los diferentes descriptores de textura. Los datos se han normalizado para caer en el rango $[-1, 1]$ y poder comparar unos con otros, al darse rangos muy variables de unos descriptores a otros.

Esta información visual nos puede indicar básicamente cuán discriminante podrían ser a priori estos descriptores individualmente. Considerar una discriminación conjunta es inviable dado el elevado número de combinaciones que se dan.

La nomenclatura usada en las siguientes gráficas es:

- Reg_<descriptor> +/-: Valor del descriptor para la región, casos positivos/negativos.

- Per_<descriptor> +/-: Valor del descriptor para la periferia de la región, casos positivos/negativos.

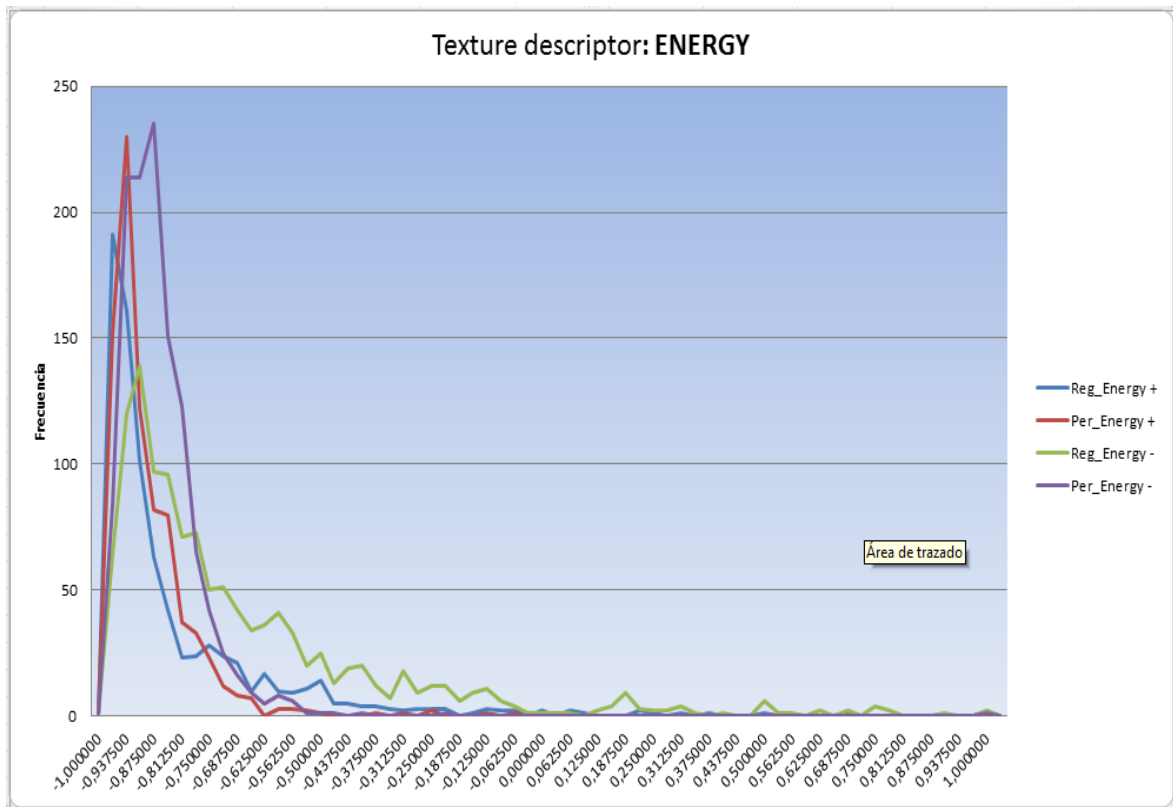


Figura 32: Histograma de la variable ENERGY

Se puede diferenciar región positiva de región negativa, periferia positiva de periferia negativa, no así región positiva de periferia positiva (lo cual tiene su lógica), y sí que existe una notable diferencia entre región y periferia negativas.

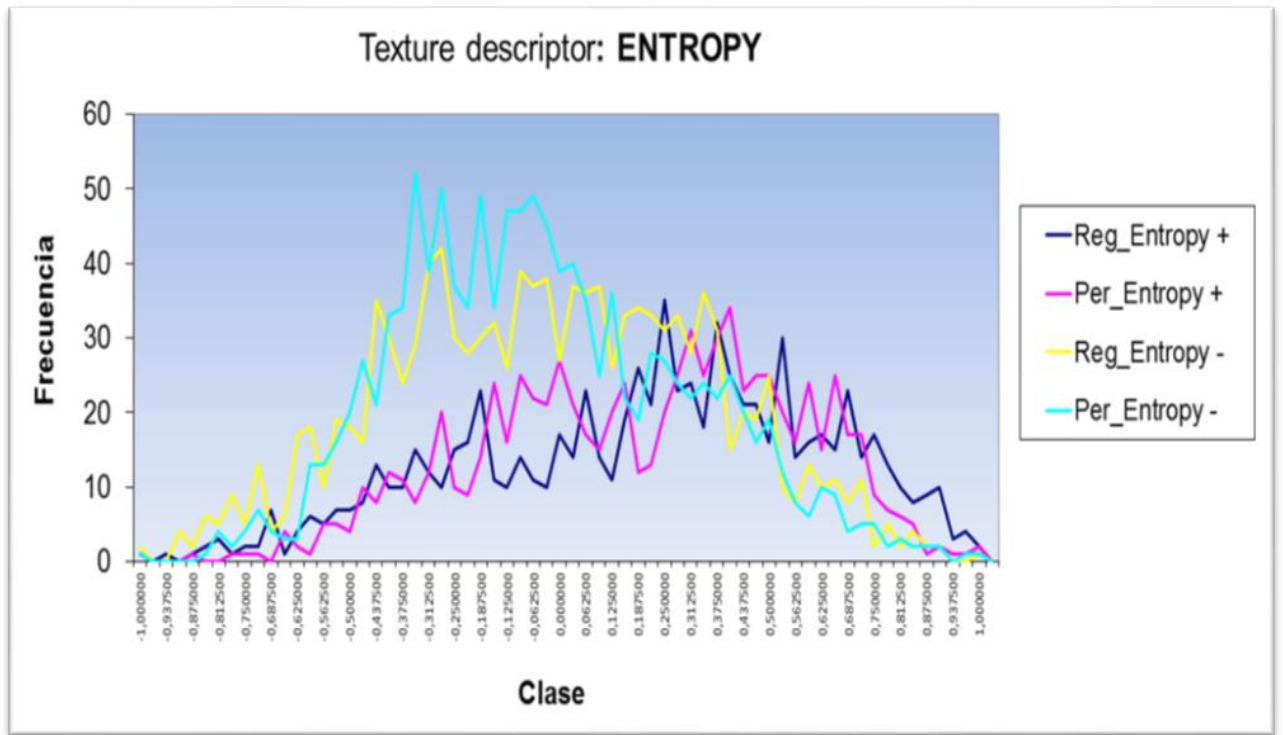


Figura 33: Histograma de la variable ENTROPY

Comparando región con periferia, casos positivos por un lado y casos negativos por otro, siguen patrones muy parecidos, lo cual es lógico. Comparando región con periferia, caso positivo con caso negativo, vemos un indicador de relevancia relativamente alta.

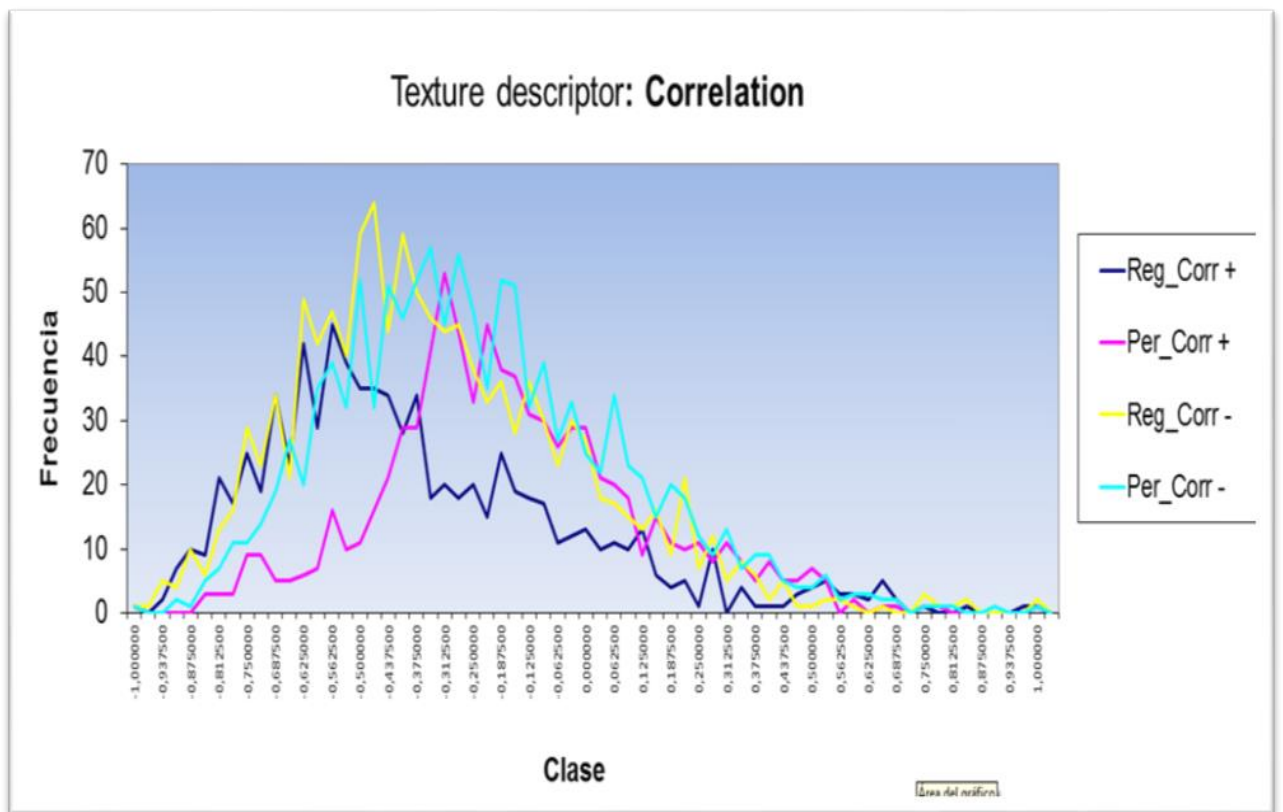


Figura 34: Histograma de la variable CORRELATION

Lo más apreciable es que existe una diferencia importante entre región y periferia en el caso positivo.

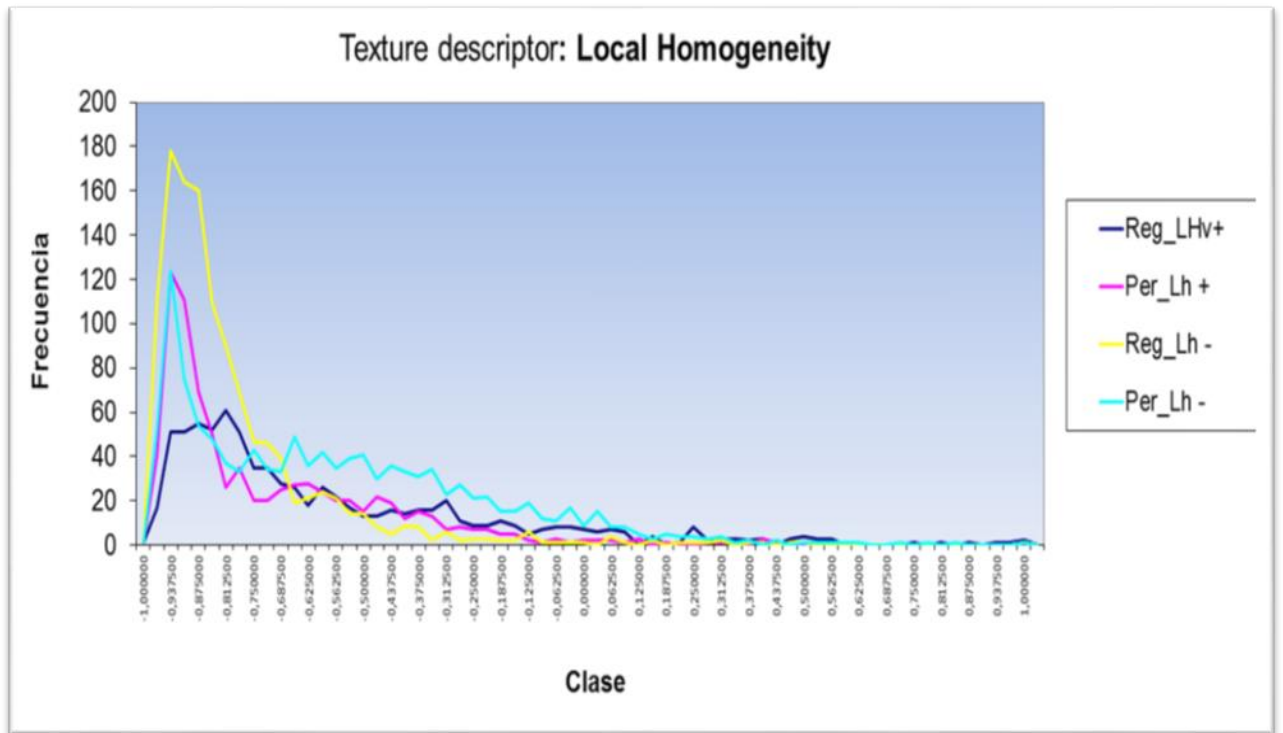


Figura 35: Histograma de la variable LOCAL HOMOGENEITY

Extraño comportamiento entre periferia caso positivo con negativo, donde siguen patrones casi iguales, cuando debería ser lo contrario.

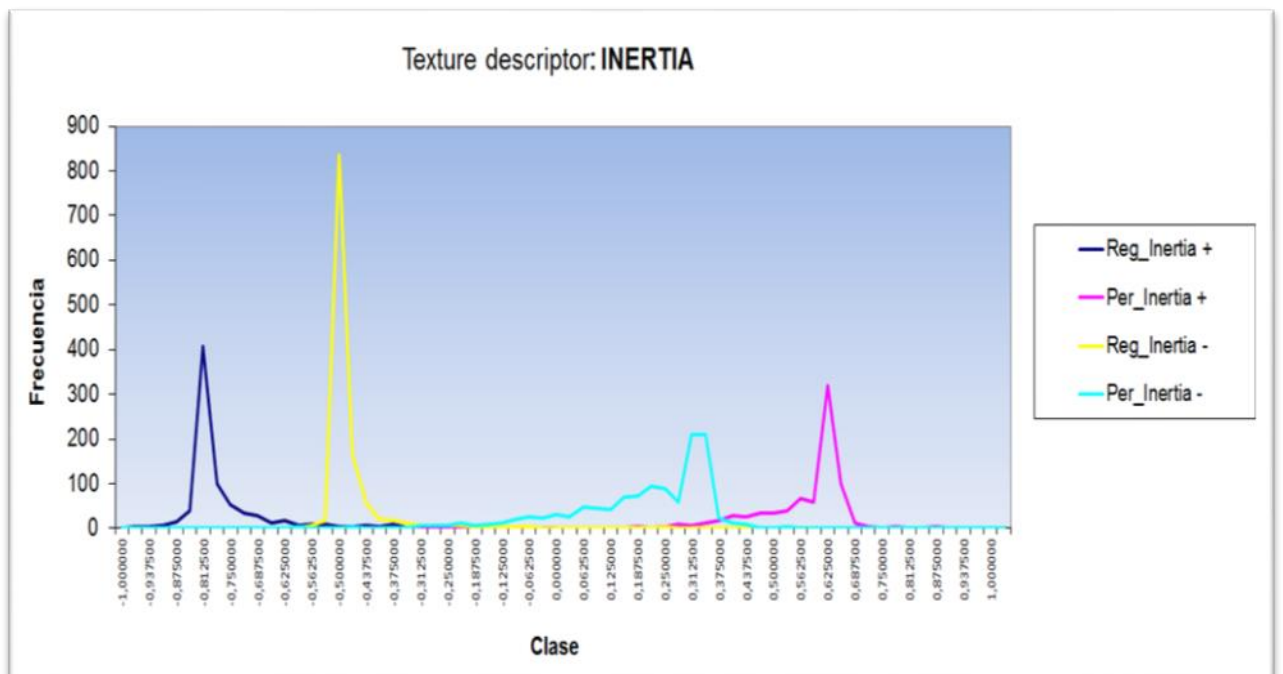


Figura 36: Histograma de la variable INERTIA

La inercia podría discriminar más entre 4 clases que entre 2, lo cual no parece muy fiable.

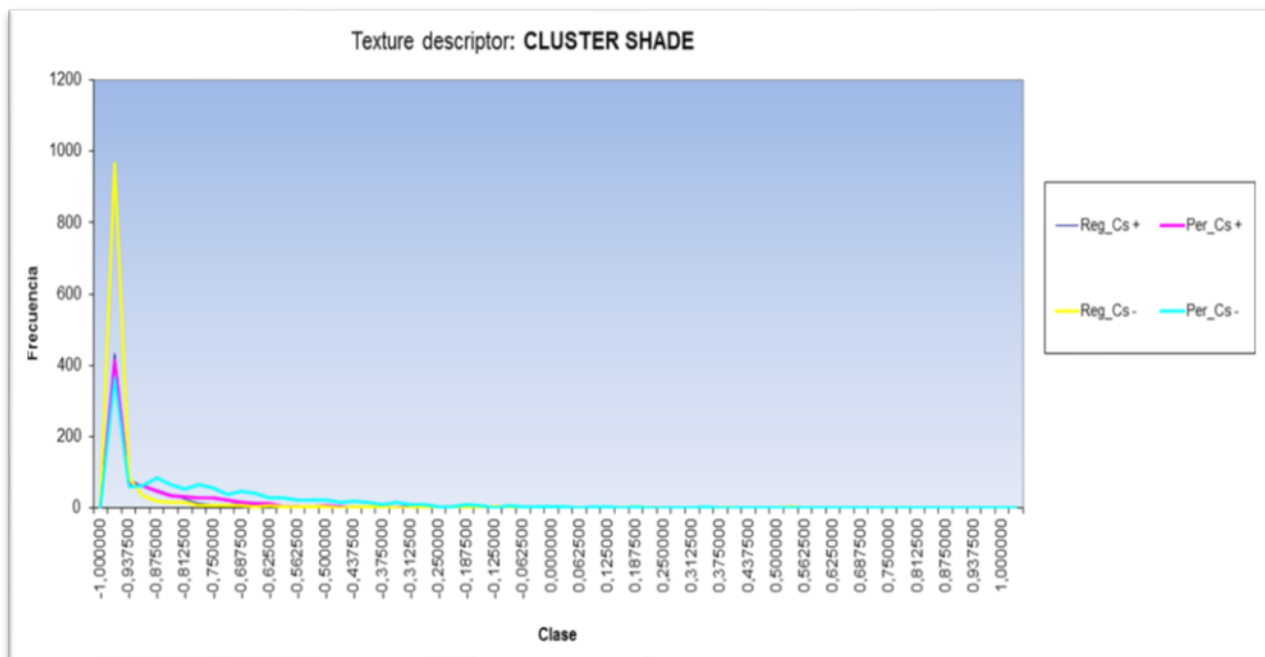


Figura 37: Histograma de la variable CLUSTER SHADE

Discernir entre región positiva y región negativa es el único caso obvio.

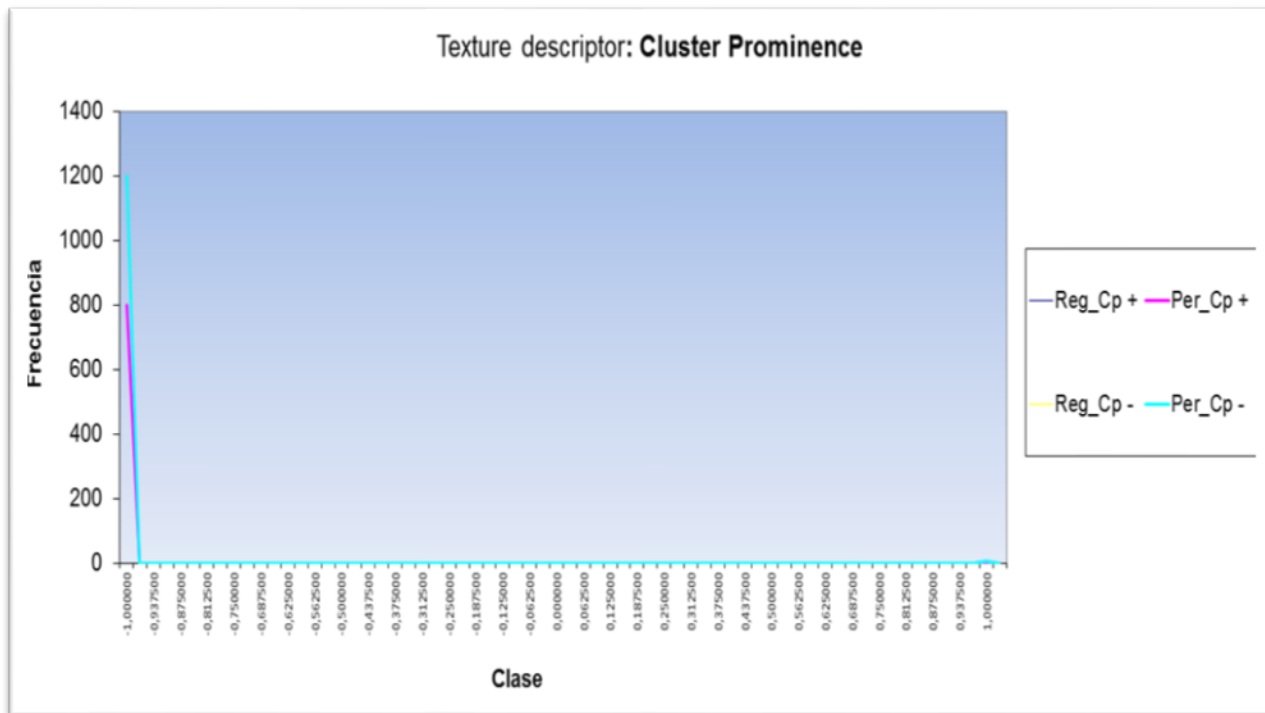


Figura 38: Histograma de la variable CLUSTER PROMINENCE

Analizando los valores de este descriptor, se observa que tiene una relevancia muy baja respecto de la clase y es claramente prescindible.

8.3.3.5 Distancia a los ventrículos

Otra cuestión que parece tener interés es si la distancia al ventrículo pudiera también que ver con los fallos de clasificación. Todo hace pensar que es más fácil clasificar PVWMLs que DWMLs. Las PVWMLs suelen ser de tamaño mayor que las DWMLs y, por lo general, no están tan aleatoriamente dispersas como las últimas.

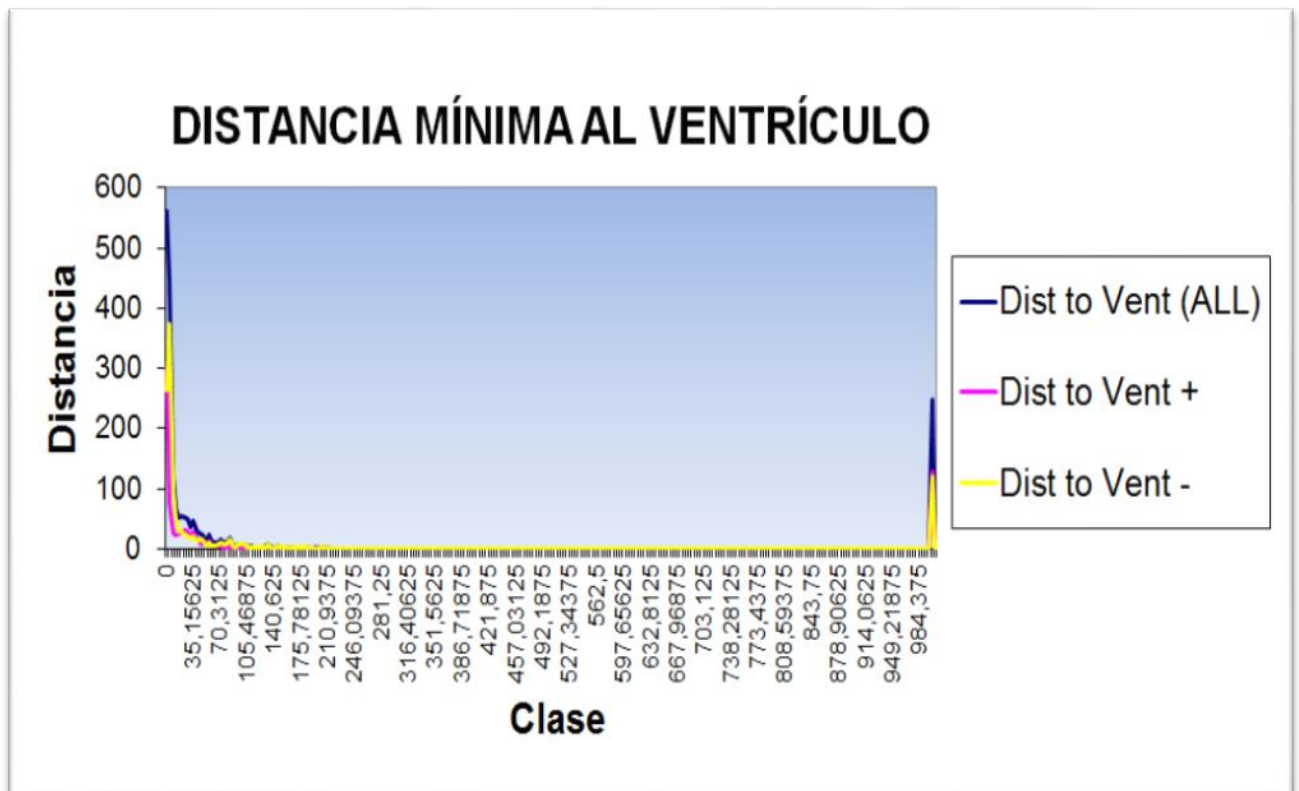


Figura 39: Distancia mínima del blob al ventrículo.

Visualmente se aprecia, por un lado, que la mayoría de blobs están conectados o muy cercanos a los ventrículos: 562 a distancia 0 (27.7%), 450 a distancia menor a 3.9 (22.2%), 120 a menos de 7.8 (6%), o sea, un 55.9% del total. Y, por otro lado (en el extremo derecho de la gráfica), hay un número notable de blobs demasiado alejados de los ventrículos; exactamente son 248 blobs a una distancia de 1000

píxeles. No se trata de datos atípicos (outliers), sino de blobs que están en ‘slices’ en las que no hay ventrículos y se les da un valor muy alto (1000) para diferenciarlos. Esta decisión es debida a que se trabaja en un escenario 2D.

Esta cifra hay que tenerla en mente pues supone algo más del 10% del total de ejemplos del conjunto de datos de entrenamiento, y, por consiguiente, podrían desvirtuar la construcción del modelo de clasificación.

Veamos los resultados de clasificación sin considerar estos blobs con el objetivo de averiguar su influencia en la bondad del modelo.

Atributos	CfsSubsetEval	Texturas + [área_blob, distZ, maxProf]	Texturas + área_blob ≥50	Texturas + área_blob ≥100
Evaluación				
Percentage Split = 80%	84.83 (0.928)	86.8 (0.921)	78.2 (0.834)	79.2 (0.805)
	85.71	85.71		
X-Val	87.48 (0.943)	84.9 (0.921)	80.1 (0.865)	81 (0.786)
	87.78	84.43	80.1	81.9

Tabla 20: Rendimiento de BayesNet sin ‘outliers’. El valor entre paréntesis representa el ROC Area. Los valores en gris representan el valor de CC para el caso original, es decir, sin eliminación de los blobs llamados ‘outliers’.

Con los resultados obtenidos en estas pruebas se puede concluir que la inclusión de esos 248 blobs con distancia mínima al ventrículo igual a 1000 *no suponen problema alguno al clasificador*, resolviendo este en ambos casos con valores de precisión prácticamente iguales.

8.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Desde la adquisición de las imágenes MRI, pasando por la fases de pre-procesamiento de la imagen y segmentación, y terminar con la fases de clasificación y post-procesamiento, entre la información del mundo real y la información procesada final seguramente existan diferencias, debido a que de una fase a otra se pueden mejorar ciertas características, pero también se pueden ir propagando errores.

Por un lado, es conocido que una de las desventajas que tiene la MRI es la existencia de artefactos, y que pueden ser identificados como estructuras reales en la muestra. Por otro lado, los filtros pueden mejorar ciertas características de la imagen pero también pueden introducir errores. La información que llega a la fase de segmentación contendrá ciertos errores, a los que hay que agregar los errores propios de esta fase. De considerable importancia es también la calidad con que el dispositivo escáner resuelve la adquisición de la imagen. Los escáneres de última generación que trabajan con campos magnéticos más altos (por ejemplo, 3T), producen imágenes de mayor calidad y con menor número de artefactos, con lo que las siguientes fases de procesamiento de la imagen se ven favorecidas.

La etapa de clasificación es muy sensible a la información de entrada, pero es inevitable que lo que recibe esté libre de errores y debe contar con este hecho. Es muy importante hacer hincapié en esto puesto que, por muy buen algoritmo que utilicemos para crear el modelo de clasificación, si los datos de entrada no son buenos, el algoritmo fallará.

Una cuestión que no se ha mencionado a lo largo de este trabajo y que también habría que tener en cuenta para futuros análisis es si la madurez de las WMLs podría influir en los resultados de extracción de características de texturas. También es interesante el trabajo [37], que demuestra que la información anatómica (TTPs a partir de segmentación multi-atlas) ayuda a mejorar la segmentación de WMLs.

Partimos de unos resultados prometedores alcanzando hasta un 96.35% de aciertos en el conjunto de entrenamiento con segmentación manual, utilizando únicamente los descriptores de textura por GLCM. El algoritmo de clasificación funciona muy bien para un conjunto de datos donde la separación entre casos positivos y negativos es muy clara. Esta circunstancia nos empuja a apostar por su inclusión en un proyecto real y poder corroborar lo que otros autores también han afirmado.

Cuando al algoritmo de clasificación se le entrena con el conjunto de datos con todos los atributos, alcanza una precisión del 90.1% en aciertos. Sin considerar los atributos de textura (tanto de región como de periferia), la tasa de aciertos es de un 87.37%. El mejor de los métodos de reducción de dimensionalidad vertical (*CfsSubsetEval*) consigue un 87.78% de aciertos, lo que nos obliga a analizar con mayor detenimiento el conjunto de datos de entrenamiento.

La clasificación con tan solo los atributos de textura resulta en un 80.87% de aciertos, aumentando hasta un 84.43% si se añaden los atributos *área_blob*, *distZ* y *maxProfundidad*. La tasa de error (20%) es debida mayoritariamente a los casos positivos.

Cuando se consideran todos los blobs, el error del clasificador (relativamente bajo) se debe principalmente a los casos positivos; sin embargo, cuando se eliminan los blobs más pequeños (la mayoría son casos negativos), entonces la clasificación se llega a ver afectada muy negativamente, principalmente por los casos negativos.

A partir de blobs de más de 200 píxeles de área, el algoritmo tiene un rendimiento sobresaliente. El problema en este caso es que el conjunto de entrenamiento consta de 175 casos positivos y tan solo 16 negativos, por lo que estamos ante un conjunto muy descompensado y poco apropiado, donde el clasificador puede verse sesgado hacia los casos positivos. Los valores de los descriptores de textura en objetos pequeños podrían ser menos fiables que los de objetos grandes, aunque esto quedaría por demostrar con un conjunto de entrenamiento con mayor número de casos.

Existen descriptores de textura, como *energy* o *entropy*, donde *NO* existen diferencias importantes en sus valores para región y periferia, lo cual parece lógico. Sin embargo, se dan otros casos con menos lógica, como *local homogeneity*, donde la comparación de región y/o periferia del caso positivo con el negativo presentan comportamientos muy parecidos.

Por último, al tratar de ver, a priori, la separabilidad en el conjunto de entrada entre PVWMLs y DWMLs, analizamos la distancia mínima del blob al ventrículo. La inclusión o no del grupo formado por 248 blobs, con distancia mínima al ventrículo igual a 1000, no afecta al rendimiento del clasificador, o sea, que se podría prescindir de este 10% de datos. Quedaría pendiente para un futuro el estudio en 3D y

comprobar si la respuesta del clasificador mejora o no al agregar una dimensión espacial.

Por todo lo anterior, podemos concluir que no disponemos de un conjunto de datos de entrenamiento que nos permita bajar de un 10% la tasa de error en la clasificación de WMHs, lo cual, en el campo de la medicina podría no ser demasiado satisfactorio. Una de las razones podría ser debido a un número de casos relativamente bajo y con una distribución de casos positivos y negativos por tamaño de blob descompensada o poco homogénea.

Como conclusión final, en estas condiciones no podemos asegurar que los descriptores de textura por GLCM sean capaces de separar casos positivos de WMHs de los negativos con gran certeza.

9 REFERENCIAS

- [1] Mark Schmidt. A Method for Standardizing MR Intensities between Slices and Volumes. Technical report, University of Alberta, 2005.
- [2] Zhiqiang Laoa, Dinggang Shena, Abbas Jawadb, Bilge Karacalia, Dengfeng Liua, Elias R. Melhema, R. Nick Bryana, Christos Davatzikosa. Automated Segmentation of White Matter Lesions in 3D Brain MR Images Using Multivariate Pattern Classification. 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro, pp 307-310, 2006.
- [3] Georgios Papaioannou, Evaggelia-Aggeliki Karabassi, Theoharis Theoharis. Segmentation and Surface Characterization of Arbitrary 3D Meshes for Object Reconstruction and Recognition. Pattern Recognition. Proceedings 15th International Conference, Vol 1, pp 734-737, 2000.
- [4] Teresa C. S. Azevedo, João Manuel R. S. Tavares and Mário A. P. Vaz. 3D Volumetric Reconstruction and Characterization of Objects from Uncalibrated Images. Proceeding VIIP, The 7th IASTED International Conference on Visualisation, Imaging and Image Processing, pp 141-146, 2007.

- [5] Ki Woong Kim, James R. MacFall and Martha E. Payne. Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. Society of Biological Psychiatry, Vol 64, pp 273-280, 2008.
- [6] C. P. Loizou, M. Pantziaris, C. S. Pattichis, I. Seimenis . Brain MR image normalization in texture analysis of multiple sclerosis. Journal of Biomedical Graphics and Computing, Vol 3, No. 1, 2013.
- [7] Shenshen Cui. Fully Automatic Segmentation of White Matter Lesions from Multispectral Magnetic Resonance Imaging Data. Master Thesis, Uppsala University, 2010.
- [8] Fritz Albrechtsen. Statistical Texture Measures Computed from Gray Level Cooccurrence Matrices. Technical report, University of Oslo, 2008.
- [9] Frederik Barkhofa, Philip Scheltensb. Imaging of White Matter Lesions. S. Karger AG, Basel, Cerebrovasc Dis, Vol 13 (suppl 2), pp 21-30, 2002.
- [10] Jan-Philip Bergeest, Florian Jäger. A Comparison of Five Methods for Signal Intensity Standardization in MRI. Springer Berlin Heidelberg, Bildverarbeitung für die Medizin, pp 36-40, 2008.
- [11] *Massimo Filippi, MD; Maria A. Rocca, MD; Nicola De Stefano, MD, PhD; Christian Enzinger, MD; Elizabeth Fisher, PhD; Mark A. Horsfield, PhD; Matilde Inglese, MD, PhD; Daniel Pelletier, MD; Giancarlo Comi, MD.* Magnetic Resonance Techniques in Multiple Sclerosis, The Present and the Future. Arch Neurol., Vol 68 (12), pp 1514-1520, 2011.
- [12] Satish Viswanath, Robert Toth, Mirabela Rusu, Dan Sperling, Herbert Lepor, Jurgen Futterer, Anant Madabhushi. Identifying quantitative *in vivo* multi-parametric MRI features for treatment related changes after laser interstitial thermal therapy of prostate cancer. Neurocomputing, Vol 144, pp 13-23, 2014.
- [13] László G. Nyúl, Jayaram K. Udupa and Xuan Zhang. New Variants of a Method of MRI Scale Standardization. IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol. 19, No. 2, 2000.
- [14] Anant Madabhushi and Jayaram K. Udupa. New methods of MR intensity standardization via generalized scale. Proceeding of SPIE Vol. 5747, 2005.
- [15] Petronella Anbeek, Koen L. Vincken, Matthias J.P. van Osch, Robertus H.C. Bisschops and Jeroen van der Grond. Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. NeuroImage 21, pp 1037-1044, 2004.

- [16] Petronella Anbeek, Koen L. Vincken, Matthias J.P. van Osch, Robertus H.C. Bisschops, Jeroen van der Grond. Automatic segmentation of different-sized white matter lesions by voxel probability estimation. Elsevier, *Medical Image Analysis* 8, pp 205-215, 2004.
- [17] Christian Enzinger, Franz Fazekas, Stefan Ropele, Reinhold Schmidt. Progression of cerebral white matter lesions — Clinical and radiological considerations. Elsevier, *Journal of the Neurological Sciences* 257, pp 5-10, 2007.
- [18] Lejla Alic, Joost C. Haeck, Karin Bol, Stefan Klein, Sandra T. van Tiel, Piotr A. Wielepolski, Marion de Jong, Wiro J. Niessen, Monique Bernsen, Jifke F. Veenland. Facilitating Tumor Functional Assessment by Spatially Relating 3D Tumor Histology and In Vivo MRI: Image Registration Approach. *PLoS ONE*, Vol 6, Issue 8, 2011.
- [19] Oscar Andrés Vélez Martínez. Metodología para el registro multimodal de imágenes 3D utilizando información mutua. Informe técnico, Universidad Tecnológica de Pereira, 2014.
- [20] Diego Miguel Rivera, Sofía Puentes, Ligia Caballero. Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Universitas Médica*, Vol. 52, No. 3, pp 292-306, 2011.
- [21] Vitoantonio Bevilacqua, Giuseppe Filograno, Michele Fiorentino, Antonio E. Uva. Early Diagnosis of Lung Tumors by Genetically Optimized 3D-Metaball Malignancy Metric. *Proceeding GECCO'12, Proceedings of the 14th annual conference companion on Genetic and evolutionary computation*, pp 531-538, 2012.
- [22] Zhiqiang Laoa, Dinggang Shena, Dengfeng Liu, Abbas F. Jawada,b, Elias R. Melhema, Lenore, J. Launerc, R. Nick Bryana, and Christos Davatzikosa. Computer-Assisted Segmentation of White Matter Lesions in 3D MR images, Using Support Vector Machine. *Acad Radiol.*, Vol. 15 (3), pp 300-13, 2008.
- [23] Soheil Damangir. Segmentation of White Matter Lesions Using Multispectral MRI and Cascade of Support Vector Machines with Active Learning. Master's Thesis in Computer Science, Royal Institute of Technology, School of Computer Science and Communication, 2011.
- [24] H. Jeremy Bockholt, Mark Scully. Detecting White Matter Lesions in Lupus. *Slicer3 Training Compendium*.

- https://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Slicer_3.6:Training#Software_tutorials
_ 2009.
- [25] J. B. Antoine Maintz and Max A. Viergever. A survey of medical image registration. Oxford University Press. The Netherlands Medical Image Analysis, Vol. 2, No. 1, pp 1-36, 1998.
- [26] Yang Mingqiang, Kpalma Kidiyo and Ronsin Joseph. A Survey of Shape Feature Extraction Techniques. Pattern Recognition Techniques, Technology and Applications, 2008.
- [27] Fabrizio Cappelli. Segmentación de un Adenoma Pituitario con Slicer 3D. Trabajo dirigido de Procesamiento de Imágenes Digitales y Biomédicas, Universidad de Sevilla, 2014.
- [28] Mrs. Taramati S Taji, Prof. Ms. Deipali V Gore. Overview of Texture Image Segmentation Techniques. International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering, Vol. 3, Issue 12, 2013.
- [29] A. Kassner, R.E. Thornhill. Texture Analysis: A Review of Neurologic MR Imaging Applications. AJNR Am J Neuroradiol 31:809 –16, 2010.
- [30] Vassili A. Kovalev, Frithjof Kruggel and D. Yves von Cramon. Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by MRI texture analysis. Elsevier Science (USA). NeuroImage 19, pp 895–905, 2003.
- [31] Frithjof Kruggel, Joseph Suresh Paul and Hermann-Josef Gertz. Texture-based segmentation of diffuse lesions of the brain’s white matter. Elsevier Inc. NeuroImage 39, pp 987–996, 2007.
- [32] Tiwari Pallavia, Prasanna Prateeka, Rogers Lisab, Wolansky Leob, Badve Chaitrab, Sloan Andrewb, Cohen Markb, and Madabhushi Ananta. Texture Descriptors to distinguish Radiation Necrosis from Recurrent Brain Tumors on multi-parametric MRI. Proc SPIE Int Soc Opt Eng., 2014.
- [33] Igor V. Gribkov, Petr P. Koltsov, Nikolay V. Kotovich, Alexander A. Kravchenko, Alexander S. Kutsaev, Andrey S. Osipov, Alexey V. Zakharov. Performance Evaluation of Texture Segmentation Methods. Scientific Research Institute for System Study, Russian Academy of Sciences, 2009.
- [34] Nicolas Robitaille, Abderazzak Mouiha, Burt Crépeault, Fernando Valdivia, Simon Duchesne, and The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Tissue-Based MRI Intensity Standardization: Application to Multicentric Datasets.

- International Journal of Biomedical Imaging, Vol. 2012, Art. ID 347120, 11 pages, 2012.
- [35] M. Anitha, P. Tamije Selvy, Dr. V. Palanisamy. WML Detection of Brain Images Using Fuzzy and Possibilistic Approach in Feature Space. WSEAS Transactions on Computers, Vol. 11, Issue 6, pp 180-189, 2012.
- [36] Renske de Boer, Henri A. Vrooman, Fedde van der Lijn, Meike W. Vernooij, M. Arfan Ikram, Aad van der Lugt, Monique M.B. Breteler, Wiro J. Niessen. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. Elsevier Inc. NeuroImage 45, pp 1151-1161, 2009.
- [37] Martijn D. Steenwijk, Petra J.W. Pouwels, Marita Daams, Jan Willem van Dalen, Matthan W.A. Caan, Edo Richard, Frederik Barkhof, Hugo Vrenken. Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). Elsevier Inc, NeuroImage: Clinical 3, pp 462-469, 2013.
- [38] Mitsuhiro Yoshita, Evan Fletcher, and Charles DeCarli. Current concepts of Analysis of Cerebral White Matter Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging. Top Magn Reson Imaging, Vol. 16 (6), pp 399-407, 2005.
- [39] T. C. Lee, R. L. Kashyap and C. N. Chu. Building skeleton models via 3-D medial surface/axis thinning algorithms. Computer Vision, Graphics and Image Processing, Vol. 56 (6), pp 462-478, 1994.
- [40] Hans J. Johnson, Matt McCormick, Luis Ibáñez and the Insight Software Consortium. The ITK Software Guide, Third Edition. 2013.
- [41] Kitware Inc. The VTK User's Guide. 2010.
- [42] Robert M. Haralick. Statistical and Structural Approaches to Texture. Proceedings of the IEEE, Vol. 67, No. 5, 1979.
- [43] José Francisco Vélez Serrano et al. Visión por Computador. Dykinson, 2003.
- [44] M. Bachiller, Mariano Rincón. Visión Artificial. UNED, 2009.
- [45] El rincón del vago. Resonancia Magnética.
<http://html.rincondelvago.com/resonancia-magnetica.html>.
- [46] Wikipedia. Susceptibilidad Magnética. 2016.
https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_susceptibility
- [47] Principios básicos de Resonancia Magnética.
<http://sirfreakthemighty.wikidot.com/mri:basics>
- [48] F. J. Díez. Introducción a los Modelos Gráficos Probabilistas. UNED, 2012.

- [49] José Hernández Orallo, M^a José Ramírez Quintana, César Ferri Ramírez et al. Introducción a la Minería de Datos. Ed. Pearson Prentice Hall, 2010.
- [50] Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a Hidden Markov Random Field Model and the expectation-maximization algorithm. IEEE Trans Med Imaging, Vol. 20 (1), pp 45-57, 2001.
- [51] T.C. Lee, R.L. Kashyap, and C.N. Chu. Building skeleton models via 3-D medial surface/axis thinning algorithms. Computer Vision, Graphics, and Image Processing, Vol. 56 (6), pp 462--478, 1994.
- [52] Wikipedia. Maximum Intensity Projection. 2014.
https://en.wikipedia.org/wiki/Maximum_intensity_projection
- [53] Wikipedia. Convex Hull. 2016.
https://en.wikipedia.org/wiki/Maximum_intensity_projection
- [54] Wikipedia. White Matter. 2016. https://en.wikipedia.org/wiki/White_matter
- [55] Wikipedia. Gray Matter. 2016. https://en.wikipedia.org/wiki/Grey_matter
- [56] Wikipedia. Cerebrospinal Fluid. 2016.
https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid
- [57] Wikipedia. Magnetic Resonance Imaging. 2016.
https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging
- [58] Mariano Rincón et al. Improved automatic segmentation of white matter hyperintensities in MRI based on multilevel lesion features. Manuscript draft. UNED, 2016.
- [59] Haralick, R.M., K. Shanmugam and I. Dinstein. Textural Features for Image Classification. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics. SMC-3(6):610-620, 1973.
- [60] R.W. Connors and C.A. Harlow. A Theoretical Comparison of Texture Algorithms. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2:204-222, 1980.
- [61] R.W. Connors, M.M. Trivedi, and C.A. Harlow. Segmentation of a High-Resolution Urban Scene using Texture Operators. Computer Vision, Graphics and Image Processing, 25:273-310, 1984.
- [62] D. Heckerman. A tutorial on learning with Bayesian networks. Learning in Graphical Models, pp 301-354, 1998.

10 ACRÓNIMOS

AMOS	Amorphous Object Segmentation
AGR	Adaptive Grid Resolution
ALI	Axis of Least Inertia
ASM	Angular Second Moment
CS	Cluster Shade
CSF	Cerebro-Spinal Fluid
CP	Cluster Prominence
CT	Computerized Tomography
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DWML	Deep WML
EM	Expectation Maximization
FD	Fourier Descriptors
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	Funtcional MRI
GDA	Grafo Dirigido Acíclico
GE	Gradient Echo
GLCM	Grey Level Co-occurrence Matrix
GM	Grey Matter
HMRF	Hidden MRF
ICC	Intraclass Correlation Coeficient
IDM	Inverse Differential Moment

IR	Inversion Recovery
ITK	Insight Toolkit
JCWML	Juxta-Cortical WML
JVWML	Juxta-Ventricular WML
LBP	Local Binary Pattern
LH	Local Homogeneity
MI	Mutual Information
MIP	Maximum Intensity Projection
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRF	Markov Random Field
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MRV	Magnetic Resonance Venography
MTR	Magnetization Transfer Ratio
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetic Resonance Tomography
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NMRI	Nuclear MRI
PD	Proton Density
PVWML	Periventricular WML
RLM	Run Length Matrix
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
SAR	Specific Absorption Rate

SE	Spin Echo
STIR	Short TI Inversion Recovery
SVM	Support Vector Machine
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TE	Time Echo
TI	Time Inversion
TR	Time Repetition
TTP	Tissue Type Prior
VTK	Visualization Toolkit
WM	White Matter
WMH	White Matter Hyperintensity
WML	White Matter Lesion