



Escuela Técnica Superior de Ingenieros de
Telecomunicación
Universidad Politécnica de Valencia

Proyecto Final de Carrera

**Filtro temporal para estudios de perfusión
sanguínea por resonancia magnética en
tumores de próstata**

Autor: **Santiago Vázquez Martínez**

Directores: **Ignacio Bosch Roig**
Departamento de Comunicaciones
Universidad Politécnica de Valencia

Roberto Sanz Requena
Ingeniería Biomédica
Grupo Hospitalario Quirón

Abril 2015

Agradecimientos

En primer lugar, a mis tutores de proyecto Ignacio Bosch Roig y Roberto Sanz Requena, por su incondicional apoyo, consejos y disponibilidad. Ha sido un placer hacer este trabajo con vosotros.

En segundo lugar y de forma muy especial, a mis abuelos Concha Martínez e Higinio Vázquez, que siempre estarán en mi memoria por todo lo que han significado para mí, y que no pasa un día en el que no los eche en falta. Todo lo que soy (y lo que seré) se lo debo a ellos.

A mi madre Jovi, por darme la vida y por estar siempre ahí para darme su cariño, una palabra de ánimo o simplemente escucharme. Mamá, nunca te agradeceré lo suficiente todo lo que haces por mí.

A mi tía Conchín, que es como una madre más para mí.

A mi prima Laura, por su confianza en mí y sus consejos.

A mi tío Higinio, por su apoyo y por recomendarme esta carrera.

Al resto de mi familia, porque todos han sumado algo a este trabajo.

Y por último, a mis amigos, que han hecho que esta experiencia sea mucho más llevadera y divertida.

Resumen del proyecto

Actualmente, debido a la aparición de la imagen digital, es posible obtener información médica cuantitativa de relevancia que complemente el diagnóstico del radiólogo, que es tradicionalmente más cualitativo. Concretamente, este proyecto se centra en estudios de perfusión por resonancia magnética (RM), que consisten en inyectar contraste intravenoso al paciente y observar su difusión por una región determinada del organismo mediante la adquisición de imágenes adquiridas secuencialmente en el tiempo.

A partir de las imágenes de perfusión por RM se pueden extraer curvas de variación de intensidad de señal frente al tiempo para cada píxel. Analizando estas curvas se extraen una serie de parámetros farmacocinéticos por métodos de ajuste mínimo cuadráticos, los cuales representan aspectos tales como el estado del tejido y los procesos vasculares.

No obstante, las imágenes presentan bastante ruido debido al movimiento involuntario del paciente y a los requisitos de alta resolución temporal, afectando a la calidad de las imágenes desde el punto de vista de la relación señal a ruido de éstas. Las curvas resultantes muestran oscilaciones no deseadas que causan con frecuencia un ajuste incorrecto, hecho que provoca que los parámetros farmacocinéticos resultantes también sean incorrectos. Este problema es crítico cuando las curvas presentan altas contribuciones arteriales (relacionadas con posibles procesos tumorales), que pueden verse penalizadas o enmascaradas por el proceso de ajuste.

El objetivo de este proyecto es implementar una metodología de filtrado automática para las curvas de variación de intensidad, que eliminen el ruido intrínseco, respetando la fase arterial. De esta forma, será posible obtener parámetros farmacocinéticos más precisos.

La metodología de filtrado se basa en dividir cada curva de intensidad en tres partes, siguiendo los criterios fisiológicos del aporte vascular a los tejidos. En la primera parte (instantes anteriores a la llegada del contraste) se llevan todos los valores de la curva a cero (asunción de que inicialmente no existe contraste). En la segunda parte (fase arterial), los valores de la curva se interpolan, respetando además los valores originales. En la tercera fase (fase de lavado), se aplica un filtrado de tipo lineal (lowess o rlowess).

Los límites temporales de división de la curva se definen como el instante justo antes de detectar el contraste y el instante posterior al máximo de la captación puramente arterial del tejido de interés. Para obtener estos límites, se aplica análisis de componentes principales (PCA) en un conjunto de curvas pertenecientes al tejido de interés, que permiten extraer una componente principal muy correlacionada con curvas puramente arteriales (función de entrada arterial, AIF).

Para comprobar la fiabilidad del filtro se han utilizado dos baterías de pruebas. Por un lado se ha aplicado sobre curvas de casos reales de RM de próstata, con el fin de valorar cualitativamente la mejora en la detección y ajuste correcto en aquellas curvas con marcado componente arterial. Por otro lado, se han utilizado curvas simuladas generadas con distintos parámetros farmacocinéticos y distintos niveles de ruido.

Los resultados en datos reales son satisfactorios. La fase arterial se detecta correctamente en las curvas resultantes del ajuste de mínimos cuadrados, lo cual es un gran avance, e implica que los parámetros calculados son más precisos y, al menos a nivel cualitativo, permiten caracterizar de forma más correcta la contribución marcadamente arterial en los tejidos. En el apartado de simulaciones, se ha comprobado que se producen solamente ligeras mejoras para algunas combinaciones de parámetros farmacocinéticos. Se ha podido deducir que el propio ajuste por mínimos cuadrados ya se presenta como una solución óptima para filtrar las curvas simuladas con ruido. Cabe destacar también como limitaciones que el ruido añadido a las curvas simuladas puede no haber sido suficientemente fiel a la realidad o que el modelo farmacocinético elegido no haya sido el más adecuado.

Por tanto, se puede concluir que la metodología propuesta en este proyecto permite obtener parámetros más fiables desde un punto de vista cualitativo, favoreciendo que la información de la fase arterial no se pierda al realizar el ajuste por mínimos cuadrados, solucionando la limitación que presentaba esta técnica. Para cuantificar con mayor exactitud la mejora, es necesario en un futuro revisar el apartado de simulaciones para recrear curvas más realistas que permitan validar el filtro propuesto en términos más objetivos.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 La imagen por resonancia magnética	1
1.2 Los modelos farmacocinéticos en estudios de perfusión	4
1.3 Motivación y objetivos.....	5
2. Adquisición, modelos y técnicas de procesado.....	7
2.1 Adquisición de imágenes	8
2.2 Curvas de intensidad	9
2.3 Modelos farmacocinéticos utilizados.....	12
2.4 Mínimos cuadrados.....	15
2.5 Análisis de componentes principales (PCA)	19
2.6 Tipos de filtros.....	22
2.6.1 Medias móviles	24
2.6.2 Regresión local ponderada (lowess y rlowess)	26
2.6.3 Exponencial.....	28
2.7 Visor de imágenes (datos reales).....	29
2.8 Tipos de ruido (simulaciones)	31
3. Metodología.....	34
3.1 Filtrado	34
3.1.1 Cálculo de los límites	35
3.1.2 Criterio del instante temporal del máximo.....	37
3.1.3 Criterio del orden de componentes de PCA.....	38
3.1.4 Criterio de la correlación.....	38
3.1.5 Criterio de la diferencia.....	38
3.2 Datos reales.....	41
3.3 Simulaciones	43
3.4 Modificaciones.....	51
3.4.1 Artefacto.....	51
3.4.2 Interpolación	52
4. Resultados y discusión.....	54
4.1 Medidas estadísticas	54
4.2 Datos reales.....	54
4.3 Simulaciones	60
5. Conclusiones y líneas futuras	68
5.1 Conclusiones	68
5.2 Líneas futuras.....	69
6. Anexo I: Ampliación de gráficas	71
6.1 Gráficas de datos reales.....	71
6.2 Gráficas de datos simulados.....	74

7. Anexo II: Código utilizado en simulaciones	78
7.1 Generación de la AIF sintética	78
7.2 Función para generar las curvas del modelo.....	78
7.3 Adición de ruido a una curva y cálculo de parámetros estadísticos	79
7.4 Función para aplicar un tipo de filtrado a una curva	80
7.5 Función para aplicar la interpolación propuesta a una curva	81
7.6 Otros.....	81
8. Referencias	83

1. Introducción

En este punto se van a exponer aspectos teóricos del proyecto, como el funcionamiento de las imágenes de RM o la utilidad de los modelos farmacocinéticos como herramienta para ayudar a la localización de tumores. Por último, una explicación de la motivación de este trabajo (solucionar el problema con el ajuste de mínimos cuadrados en determinadas curvas temporales) y los objetivos propuestos.

1.1 La imagen por resonancia magnética

La imagen por resonancia magnética (RM) se basa en la detección de moléculas que contienen núcleos con la propiedad de espín nuclear [1]. Al estar expuestos a un intenso campo magnético, precesan (giran) a una determinada frecuencia, conocida como frecuencia de Larmor, encontrándose en dos estados: baja o alta energía. La aplicación de un campo magnético externo de radiofrecuencia a la frecuencia de Larmor provoca que algunos núcleos pasen del estado de baja energía a alta energía. Al dejar de aplicar ese campo, los núcleos vuelven al estado de baja energía (proceso de relajación) y generan una señal de radiofrecuencia (señal de relajación) que decrece exponencialmente a una velocidad que dependerá del tejido que rodea a los núcleos excitados y al propio espín de esos núcleos. La primera dependencia (el tejido) corresponde a la relajación longitudinal (paralela a la dirección del campo magnético principal) y está caracterizada por un tiempo T_1 . La segunda (el espín) corresponde a la relajación transversal (perpendicular a la dirección del campo magnético principal en este caso) y se caracteriza por un tiempo T_2 .

Dependiendo del tiempo de retorno de la señal de relajación (y de la formación de sus ecos), se potenciará más la diferencia en T_1 o en T_2 , lo que dará como resultado distintos contrastes de intensidad entre distintos tejidos, ya que no todos se comportan igual. Por ejemplo, el agua se caracteriza por tener un T_1 y un T_2 largo, y la grasa un T_1 y un T_2 corto (se comportan de manera opuesta). Cuando decimos que una imagen está potenciada en T_1 o T_2 , nos referimos a que los píxeles de la imagen están más influenciados por ese parámetro que por cualquier otro.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

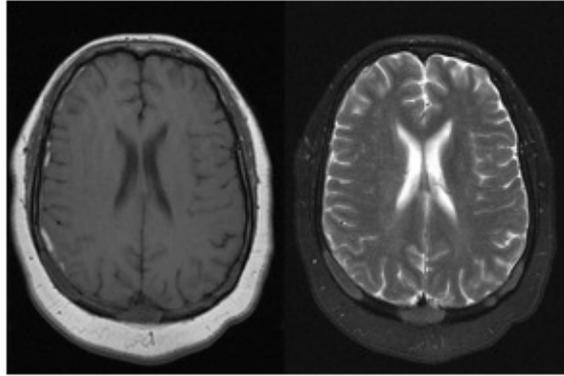


Figura 1. La imagen de la izquierda está potenciada en T1 y la de la derecha en T2. Se puede apreciar como el líquido cefalorraquídeo aparece brillante en la potenciación T2, indicativo de que el tiempo de relajación transversal del agua es mucho mayor que el resto de tejidos, obteniéndose así una señal elevada.

A partir de variaciones espaciales del campo magnético se puede codificar la señal emitida por los núcleos de un determinado volumen de tejido. Esto es posible al aplicar gradientes de campo magnético en las tres direcciones espaciales.

Para reconstruir una imagen es necesario adquirir múltiples señales (múltiples ecos de la señal de relajación), aplicando valores de gradiente de campo distintos con el fin de tener información de todas las frecuencias espaciales de la imagen. Estas señales se almacenan en el espacio de Fourier 2D (o espacio-k de frecuencias espaciales), a partir del cual, mediante una transformada de Fourier inversa, se reconstruye la imagen anatómica.

Además, al aplicar gradientes de campo magnético en las tres direcciones del espacio, se pueden obtener las imágenes en cualquier plano (axial, coronal o sagital), sin necesidad de que el paciente cambie de posición.

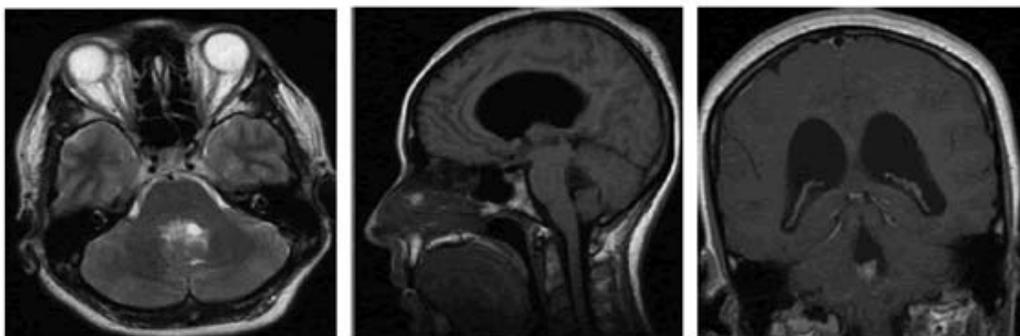


Figura 2. De izquierda a derecha: plano axial, sagital y coronal. Las imágenes de los estudios de perfusión se suelen representar en el plano axial (visto desde arriba).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

La resolución espacial de esta técnica es alta (del orden de μm) aunque depende de diversos factores, como el tamaño de vóxel, el campo magnético principal, el número de adquisiciones, etc., y la resolución temporal es aceptable (del orden de segundos). Habitualmente, se intenta hallar un equilibrio entre ambas resoluciones.

En RM se utilizan medios de contraste exógenos para modificar los tiempos T1 y T2 naturales de los tejidos. Estos medios de contraste se inyectan por vía intravenosa y están compuestos de un ión metálico (habitualmente gadolinio) recubierto de una sustancia quelante que le confiere unas propiedades farmacocinéticas y de biodistribución determinadas. Su función es alterar las propiedades magnéticas del entorno por donde se distribuyen, traducándose en la práctica en un acortamiento de los tiempos T1 y T2 de los tejidos.

Al emplear agentes de contraste T1 se reduce el tiempo T1 del tejido, lo que conlleva a un aumento de intensidad de las imágenes. Este tipo de agentes están basados en sustancias paramagnéticas, como el gadolinio, que es la más utilizada. En el caso de agentes de contraste T2, el efecto es el de reducir la intensidad de las imágenes. Este tipo de medios de contraste están basados en compuestos superparamagnéticos.

Es importante conocer el concepto de hiperintenso e hipointenso. Cuando decimos que un tejido o sustancia es hiperintenso lo que estamos afirmando es que se visualiza de color blanco, y si decimos que es hipointenso es que se ve de color negro. En la siguiente tabla tenemos para cada caso de imagen potenciada en T1 o T2 como se visualizan esas imágenes (de forma aproximada) si el tejido tiene un T1 o T2 largo o corto.

Imagen	Tejido	Apariencia
Potenciada en T1	T1 largo (agua)	Hipointensa (negro)
	T1 corto (grasa)	Hiperintensa (blanco)
Potenciada en T2	T2 largo (agua)	Hiperintensa (blanco)
	T2 corto (grasa)	Hipointensa (negro)

Tabla 1 Apariencia de los tejidos dependiendo de T1 y T2.

Los avances técnicos de la RM en la última década son un argumento de peso para considerar esta técnica como idónea para el diagnóstico de cáncer de próstata, nuestro tejido de interés [2]. La próstata es una glándula del aparato genitourinario que tiene como función producir un líquido capaz de proteger y nutrir los espermatozoides contenidos en el semen. El cáncer de próstata es el que más afecta a varones de países industrializados. Suele ser de lento crecimiento, y entre el 30% y 40 % de varones de entre 50 y 80 años pueden padecerlo sin ser conscientes de ello, aunque las

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

probabilidades de aparición suelen ser directamente proporcionales a la edad del paciente.

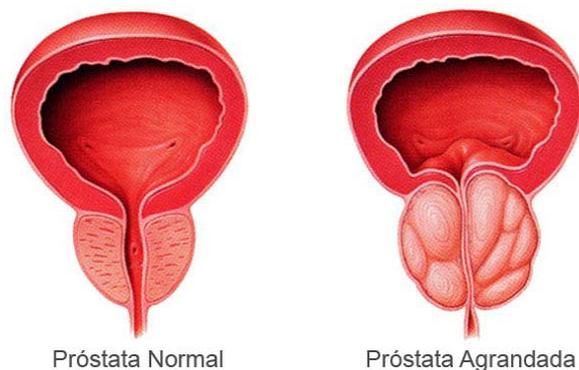


Figura 3. A la izquierda, una próstata normal. A la derecha, una próstata de mayor tamaño, cuyo aumento podría ser benigno (*hiperplasia prostática benigna*) o maligno (tumor).

1.2 Los modelos farmacocinéticos en estudios de perfusión

La angiogénesis [3] (generación de nuevo vasos sanguíneos a partir de existentes) es un factor importante en el crecimiento y propagación de los tumores. Éstos últimos necesitan sangre para crecer, y para ello emiten señales químicas para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos, como por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor, VEGF*). La angiogénesis tumoral es heterogénea y los vasos tumorales están distribuidos de forma distinta a los vasos propios del organismo, además de ser más frágiles. Debido a la estructura caótica de los tumores, se antoja vital analizarlos con la mayor resolución espacial posible.

Los estudios de perfusión en los tejidos describen la cantidad de sangre que atraviesa y ocupa un volumen de un tejido determinado [4]. Aunque la perfusión se puede estudiar a partir de diversas modalidades de imagen, como PET (Positron Emission Tomography) o TC (Tomografía Computarizada), se prefiere la RM debido a su carácter inocuo y no ionizante.

Habitualmente, para el estudio de la perfusión tumoral, los investigadores hacen uso de imágenes de secuencias con y sin contraste intravenoso. Calculan una serie de biomarcadores mediante curvas de captación-tiempo, de gran utilidad para caracterizar la fisiología del tejido y las posibles anomalías de los procesos vasculares.

Gracias a esa cuantificación, se complementa el diagnóstico cualitativo de los radiólogos, los cuales basan sus diagnósticos mediante el análisis visual, unos diagnósticos muy válidos, pero a veces no suficientes, ya que localizar y diagnosticar correctamente tumores de pequeño tamaño es una tarea compleja.

El estudio de tumores a partir de modelos farmacocinéticos se basa en la obtención de los biomarcadores de neovascularización (aumento de permeabilidad capilar, fracción

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

de volumen ocupado por vasos y fracción de volumen ocupado por células) a partir de modelos matemáticos de difusión de fluidos entre dos compartimentos, que veremos en detalle más adelante.

Son modelos complejos y de gran variabilidad, y para su correcta aplicación es vital la elección del tipo de modelo y la función de entrada arterial [5]. Actualmente se tiene la intención de estandarizar la técnica, ya que debe de poder aplicarse a cualquier paciente, sin importar el equipamiento empleado.

1.3 Motivación y objetivos

En los estudios de perfusión por RM, las imágenes son relativamente ruidosas debido al movimiento involuntario del paciente y a la elevada resolución temporal de muestreo de imágenes (es necesario que sea elevada, puesto que hay que observar procesos que se manifiestan en breves espacios de tiempo, del orden de segundo). Por consiguiente, las curvas temporales extraídas de esas imágenes también presentan ruido.

Para aplicar el modelo farmacocinético y cuantificar los parámetros de perfusión de interés, hay que ajustar las citadas curvas empleando métodos de mínimos cuadrados. Sin embargo, el ya mencionado ruido dificulta el ajuste y provoca que los parámetros obtenidos sean con frecuencia incorrectos, especialmente en los casos de curvas de comportamiento marcadamente arterial, en las cuales la información de la fase arterial (pico de la curva que aparece poco tiempo después de la inyección del contraste) se puede ver enmascarado por el mal ajuste. Hay que encontrar una solución, pues la información que aporta la fase arterial es de gran utilidad para el diagnóstico de tumores.

Por tanto, el objetivo de este proyecto final de carrera (PFC) es **diseñar una metodología para el filtrado o suavizado automático de las curvas temporales que elimine el ruido existente y que respete en todo momento la fase arterial. De esta forma, los parámetros del modelo farmacocinético que esperamos obtener serán más precisos y fiables.**

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Este trabajo ha contado con la colaboración de dos entidades: el Hospital Quirón de Valencia y el Grupo de Tratamiento de Señal (GTS) del Instituto de Telecomunicaciones y Aplicaciones Multimedia (iTEAM) de la UPV.



Figura 4. Logos de las entidades colaboradoras.

Se ha trabajado con 10 casos de RM de pelvis, específicamente de la próstata, un tejido en el cual no existe tanto movimiento como en el cerebro o en el hígado, evitando así la necesidad de técnicas de corrección (utilizadas para que exista concordancia espacial entre vóxeles) [4] que se escapa de los objetivos perseguidos.

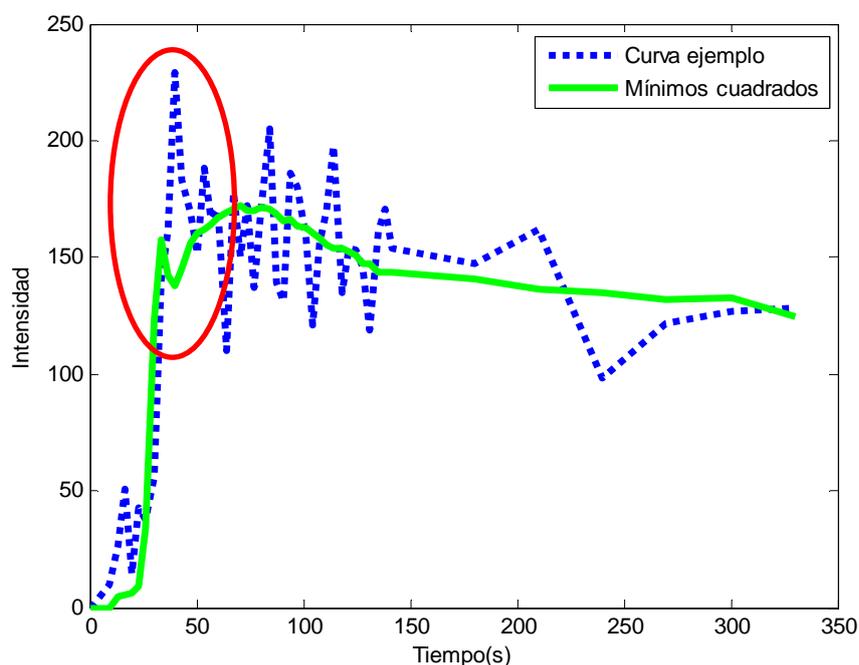


Figura 5. Ajuste de una curva de comportamiento arterial (azul: curva original; verde: curva ajustada por mínimos cuadrados). Se puede apreciar en la curva ajustada que la fase arterial (rodeada en rojo) no se detecta correctamente. La mejora de estas curvas mediante un filtro robusto permitiría obtener medidas más precisas incluso en las condiciones de ruido más adversas.

2. Adquisición, modelos y técnicas de procesado

Este apartado recoge los distintos elementos que han sido necesarios para llevar a cabo el PFC. A continuación se van a citar y a explicar brevemente la función de algunos de ellos:

- Las imágenes de los estudios de perfusión por RM.
- Las curvas de intensidad que se extraen de las imágenes.
- Los modelos farmacocinéticos, que estudian el comportamiento de fármacos (en nuestro caso, el contraste) al pasar por el organismo.
- Mínimos cuadrados, método matemático para calcular los parámetros farmacocinéticos V_p , K^{trans} y K_{ep} a partir de la ecuación del modelo farmacocinético.
- Análisis de componentes principales, método matemático para obtener la posición temporal donde aparece la fase arterial, imprescindible para generar los límites que delimitan las etapas de filtrado.
- Los tipos de filtrado, todos ellos de tipo lineal, para suavizar la última parte de las curvas.
- Una herramienta informática para visualizar las imágenes y marcar píxeles para representar las curvas temporales asociadas a ellos.
- Los tipos de ruido empleados para construir curvas simuladas que se asemejen lo máximo posible a las reales.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

2.1 Adquisición de imágenes

Todas las imágenes de los 10 casos que hemos utilizado en el proyecto fueron adquiridas en el equipo de RM de 3 Tesla (Philips Healthcare, Best, Holanda) del Hospital Quirón de Valencia, con los siguientes parámetros:

	Próstata
Orientación	Transversal
Tiempo de repetición	6.09 ms
Tiempo de eco	1.63 ms
Ángulo de magnetización (α)	40°
Número de cortes	12
Tamaño de vóxel	1.56 x 1.56 x 4 mm
Número de fases temporales	47
Tiempo entre fases	3.38 s
Tiempo de adquisición	5 min 40 s

Tabla 2. Parámetros de la adquisición.

Es importante resaltar que las imágenes fueron debidamente anonimizadas para eliminar toda la información de los pacientes no relevante para el estudio. El formato utilizado durante todo el proceso fue el popular estándar DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), implementado en prácticamente todos los equipos de captura de imágenes médicas (RM, rayos X, TC, etc.).

Junto con las imágenes, fueron suministradas unas máscaras o regiones de interés (ROIs) para centrarnos únicamente en la próstata y ocultar el resto de elementos de la imagen (grasa, hueso, agua, etc.).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

2.2 Curvas de intensidad

En todo momento estamos utilizando los términos curvas de intensidad, curvas de captación, curvas temporales y/o curvas de píxeles (todos válidos y sinónimos). Son la base de todo, ya que sin ellas no podríamos obtener los parámetros del modelo farmacocinético. Por eso, es importante que sepamos cómo se forman.

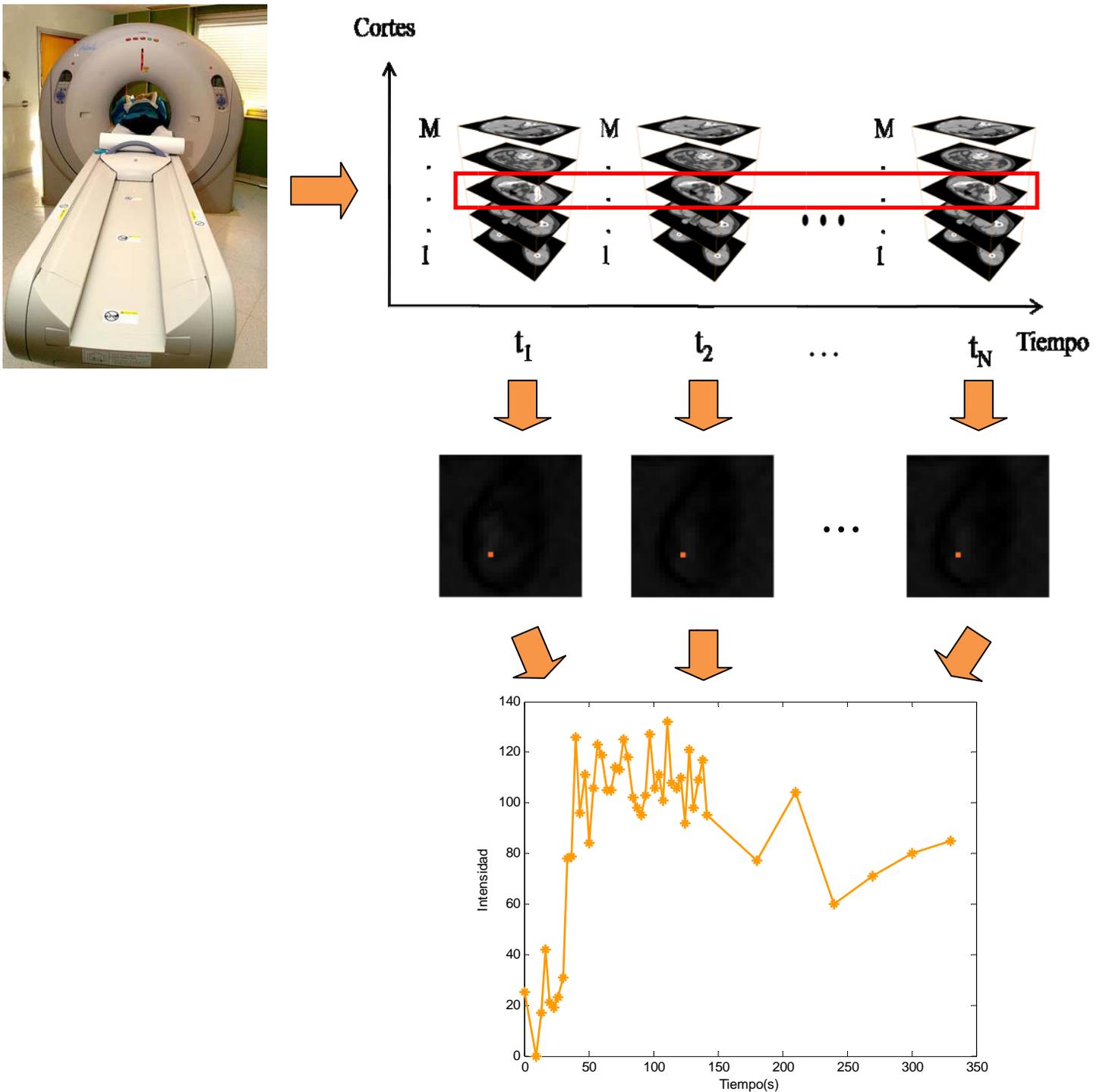


Figura 6. Esquema que muestra el ejemplo de la formación de una curva de captación de tejido.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Como ya sabemos, en cada instante de tiempo $t_k (k = 1, \dots, N)$ se adquieren una serie de M imágenes, que se corresponden a los cortes anatómicos, algo así como imágenes a distinta "altura". Pues bien, si nos fijamos en un corte determinado, tendremos N imágenes en función del tiempo. Si seleccionamos el mismo píxel para cada una de esas imágenes, lo que obtendremos será un vector de N componentes. Ese vector es una curva de captación. Como norma, estas señales hay que llevarlas al mínimo, esto es, restar a toda la curva su valor mínimo, ya que la media está desplazada inicialmente en todas ellas, y consideramos que es una buena práctica de normalización. Estos cambios de intensidad que sufren los píxeles de las imágenes están relacionados con el paso de contraste intravenoso a través de vasos y tejidos, lo que provoca la existencia de distintos tipos de curvas con distintas características. Con la alta resolución de las imágenes de RM, en un mismo píxel se pueden encontrar tejido y vasos (capilares y/o arterias, por ejemplo). Esos vasos pueden ser fisiológicos (los propios del organismo) o tumorales (propios del proceso de angiogénesis).

Las curvas de nuestro interés son las que denominamos *de comportamiento arterial* (figura 7). Se les llama así porque presentan un comportamiento muy parecido al de una arteria (figura 10): presentan una pendiente rápida de subida (llegada de contraste) que culmina en un pico (fase arterial) y a continuación, decrece rápidamente (eliminación de contraste o lavado rápido). Aunque presenta algunas diferencias con respecto a la curva de captación propia de una arteria: el pico no alcanza un valor de intensidad tan destacable, y aparece unos segundos después. Este tipo de curvas son el resultado de un píxel en el que se concentran una gran cantidad de arterias y/o capilares.

Se pueden apreciar las fluctuaciones debidas al ruido que tenemos previsto eliminar. Otro hecho a destacar es el diferente espaciado temporal que existe en distintas etapas de la curva. Esto se debe a la relevancia de la información a capturar: a mayor relevancia, menor espaciado temporal.

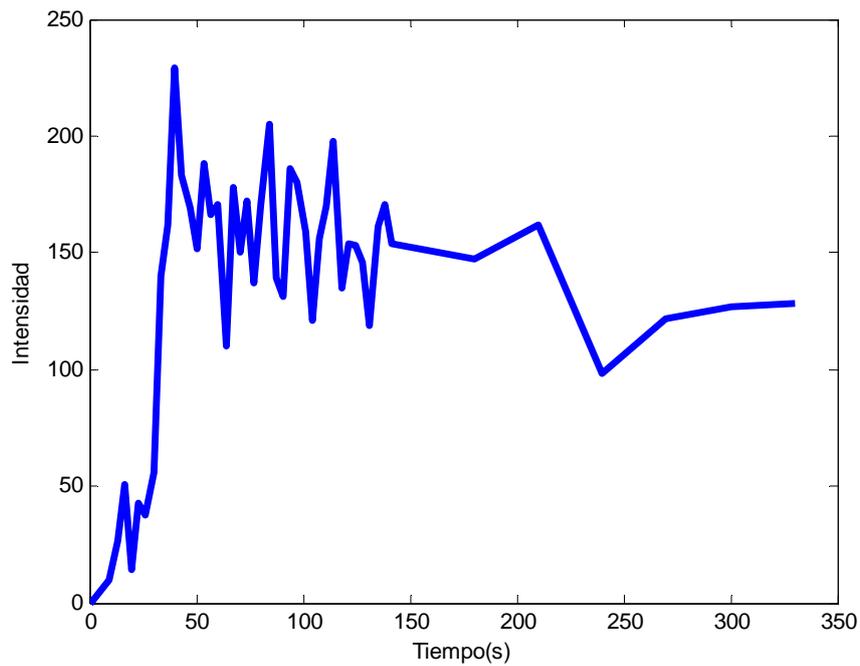


Figura 7. Ejemplo de curva marcadamente arterial.

Aunque no es el único tipo de curvas que podemos extraer de las imágenes, también tenemos las denominadas *de tejido sano* (figura 8), curvas cuyos píxeles tienen escasa concentración de vasos, y con un lavado de contraste más lento que en curvas marcadamente arteriales. Se caracterizan por pendientes de subida suaves y progresivas. Es frecuente que en el tiempo de estudio (aproximadamente 5 minutos) no se aprecie la pendiente de bajada, como mucho se puede apreciar una estabilización o meseta, o en algunos casos una leve pendiente de baja hacia la parte final de la adquisición.

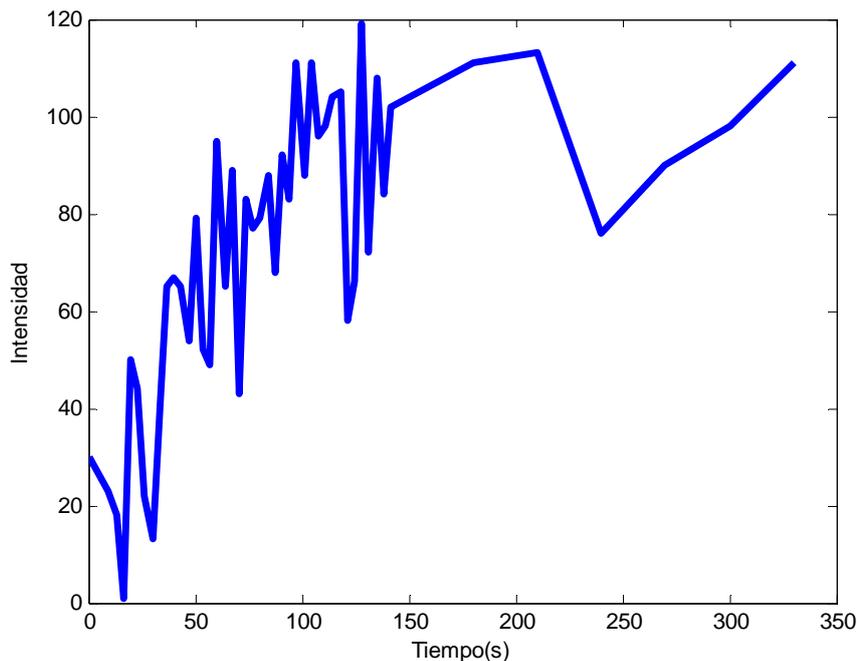


Figura 8. Ejemplo de curva de tejido sano.

2.3 Modelos farmacocinéticos utilizados

Para el cálculo de los parámetros es indispensable contar con una función de entrada arterial (o AIF, *Arterial Input Function*) para conocer las variaciones de la concentración de contraste en la sangre que circula por las arterias del tejido en estudio. La arteria más próxima y de mayor grosor (generalmente la que nutre el tejido) que presente el comportamiento esperado en la llegada de contraste es la recomendable a elegir. Suele ser el factor más limitante a la hora de reproducir resultados publicados [6]. Idealmente se deberían seleccionar pequeñas arterias (o incluso capilares) como AIF, pero en la práctica esto es inviable debido a las limitaciones de resolución espacial de la RM.

En las siguientes imágenes podemos observar un ejemplo de arterias próximas a la próstata (arterias iliacas en este caso) que pueden servir como función de entrada arterial, y un ejemplo de posible curva de captación arterial.

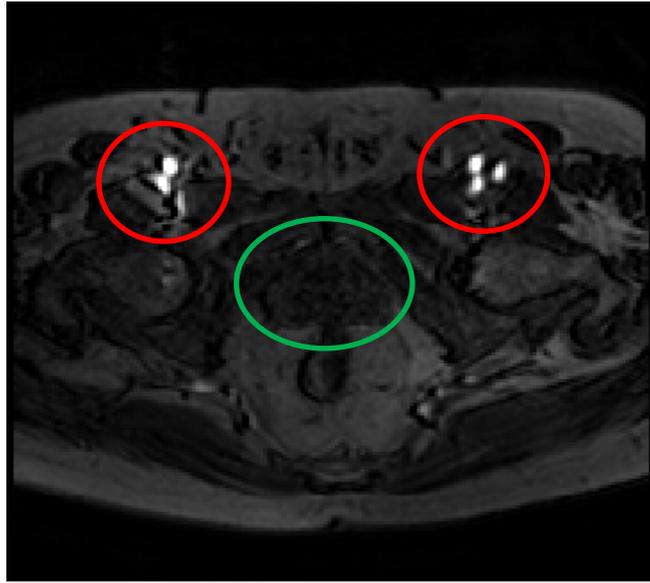


Figura 9. Las arterias iliacas, marcadas en rojo, se 'iluminan' o 'realzan' con la llegada del contraste. Son próximas a la próstata, marcada de color verde.

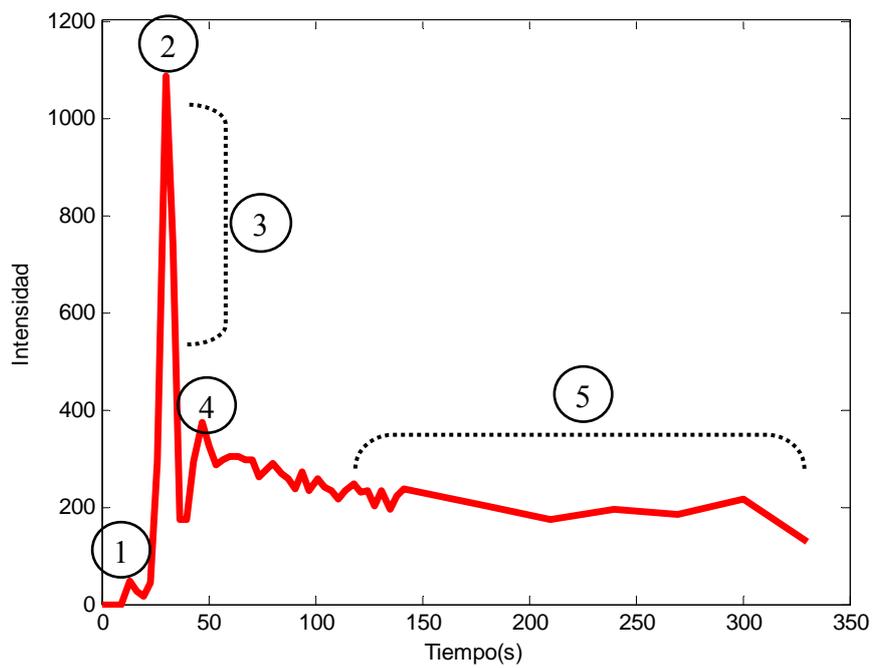


Figura 10. Función de entrada arterial típica. Es fundamental que haya suficiente resolución temporal para poder adquirir las etapas de las que consta: nivel basal (1), pico (2), caída rápida (3), recirculación (4) y caída suave (5).

Aunque es posible seleccionarla manualmente u obtenerla a partir de otros métodos [7], en este trabajo se han decidido hallarla mediante la búsqueda del valor de intensidad máximo a lo largo de todas las imágenes (o matrices, según se mire) del estudio. La

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

posición de ese máximo corresponde a una arteria, ya que en este tipo de imágenes ningún otro elemento del tejido (grasa, agua, aire, hueso, etc.) puede contener ese nivel tan alto de señal.

Los modelos farmacocinéticos estudiados son de una entrada y de uno o dos compartimentos (espacio extravascular extracelular y espacio intravascular extracelular). Los parámetros de perfusión del modelo farmacocinético calculados son:

- *Constante de permeabilidad (K^{trans})*, que expresa la relación entre el aporte de flujo sanguíneo al tejido, la superficie endotelial (interior de los vasos sanguíneos) y la permeabilidad capilar.
- *Coefficiente de extracción (k_{ep})*, que representa el retorno de contraste entre el espacio extravascular extracelular y el espacio vascular.
- *Fracción de volumen de espacio extravascular extracelular (v_e)*, que indica la cantidad de volumen intersticial existente. Es el cociente entre K^{trans} y k_{ep} .
- *Fracción de volumen vascular (v_p)*, que mide la contribución vascular del tejido. Sólo se tiene en cuenta en el modelo bicompartimental (en el monocompartimental $v_p = 0$).

Cabe destacar que, al ser v_e y v_p fracciones de volumen, el valor fisiológico esperado debe estar comprendido entre 0 y 1 (ó 0 y 100 si son porcentajes).

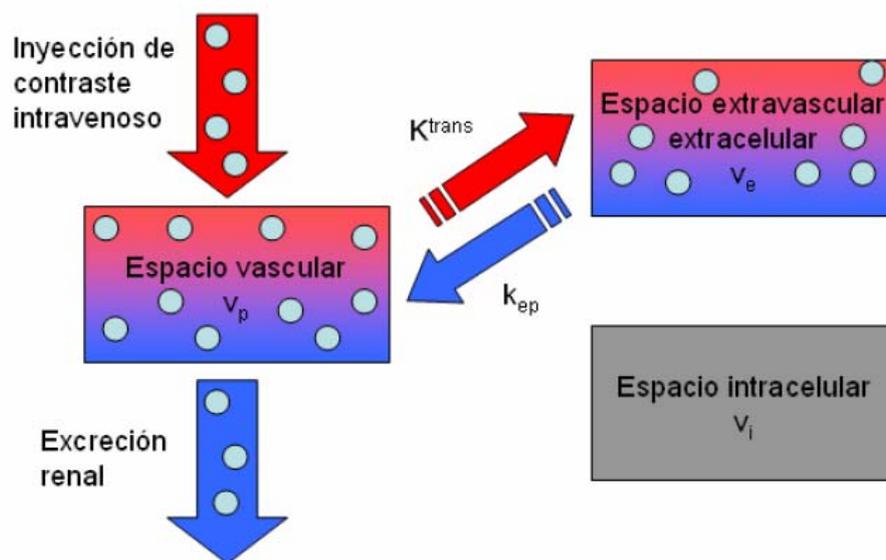


Figura 11. Modelo farmacocinético bicompartimental.

La concentración del contraste a lo largo del tiempo, en función de la concentración en la arteria que irriga el tejido y de los parámetros farmacocinéticos, se puede expresar a partir de las siguientes ecuaciones [8]:

$$C_{tejido}(t) = \int_0^t K^{trans} C_{arteria}(u) e^{-k_{ep}(u-t)} du$$

$$C_{tejido}(t) = v_p C_{arteria}(t) + \int_0^t K^{trans} C_{arteria}(u) e^{-k_{ep}(u-t)} du$$

donde la primera ecuación corresponde al modelo monocompartimental y la segunda al bicompartimental. La resolución de estas ecuaciones mediante ajuste por mínimos cuadrados nos permite obtener los parámetros anteriormente descritos. Aunque en las definiciones se utilice el término de concentración de contraste y las curvas con las que trabajamos estén expresadas en intensidad de señal, se asume para este trabajo que hay una relación directamente lineal entre ambas.

2.4 Mínimos cuadrados

Es un método de análisis numérico y optimización matemática que se le atribuye a Carl Friedrich Gauss, el cual en 1809 lo publicó incluido en uno de sus trabajos de cálculo de órbitas celestes (aunque aseguraba que ya lo había planteado en 1795). La idea, a grandes rasgos, consiste en, dados una serie de puntos (x, y) (siendo x la variable independiente e y la dependiente) y una familia de funciones, la meta es llegar a la función continua contenida dentro de esa familia que ajuste correctamente los valores dados, siguiendo el criterio de mínimo error cuadrático [9]. Para ello, se minimizarán la suma de los cuadrados de los *residuos*, que son la diferencia entre los puntos de la función elegida y los valores de la variable dependiente y .

Adentrándonos un poco más en el método, tenemos lo siguiente:

Sean (x_k, y_k) ($k = 1, 2, \dots, n$) un conjunto de n puntos en el plano real y $f_j(x)$ ($j = 1, 2, \dots, m$) una base de m funciones linealmente independientes en un espacio de funciones. El objetivo es hallar una función $f(x)$ que sea combinación lineal de las funciones base $f_j(x)$ y que cumpla $f(x_k) \approx y_k$, o dicho de otro modo

$$f(x) = \sum_{j=1}^m c_j f_j(x)$$

Para ello, es necesario llegar a unos coeficientes c_j que consigan que $f(x)$ se aproxime lo mejor posible a los puntos x_k e y_k . Generalmente, la mejor aproximación consiste en minimizar el *residuo* o error en cada punto (x_k, y_k)

$$r_k = y_k - f(x_k)$$

y el error total se puede obtener de dos formas equivalentes:

- Como el error cuadrático medio, que sigue la siguiente ecuación

$$ECM(f) = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^n r_k^2}{n}}$$

- O como el error cuadrático, que es precisamente el radicando de esta última expresión

$$E_c(f) = \frac{\sum_{k=1}^n r_k^2}{n}$$

De este modo, y basándonos en el criterio de mínimo error cuadrático, sustituimos en su expresión la ecuación de los residuos, y derivamos con respecto a la variable que estamos buscando (los coeficientes c_j) e igualamos a cero para hallar el mínimo

$$E_c = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y_k - f(x_k))^2 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y_k - \sum_{j=1}^m c_j f_j(x_k))^2$$

$$\frac{\partial E_c}{\partial c_i} = 0 = \sum_{k=1}^n (y_k - \sum_{j=1}^m c_j f_j(x_k)) (-2f_i(x_k)), i = 1, \dots, m$$

Así, llegamos a un sistema de m ecuaciones con m incógnitas

$$\sum_{j=1}^m \left(\sum_{k=1}^n f_i(x_k) f_j(x_k) \right) c_j = \sum_{k=1}^n y_k f_i(x_k)$$

$$\sum_{k=1}^n f_i(x_k) f_1(x_k) c_1 + \sum_{k=1}^n f_i(x_k) f_2(x_k) c_2 + \dots + \sum_{k=1}^n f_i(x_k) f_m(x_k) c_m = \sum_{k=1}^n y_k f_i(x_k)$$

que, si lo representamos de forma matricial, nos queda:

$$\begin{pmatrix} \langle f_1, f_1 \rangle & \langle f_1, f_2 \rangle & \dots & \langle f_1, f_m \rangle \\ \langle f_2, f_1 \rangle & \langle f_2, f_2 \rangle & \dots & \langle f_2, f_m \rangle \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \langle f_m, f_1 \rangle & \langle f_m, f_2 \rangle & \dots & \langle f_m, f_m \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \langle y, f_1 \rangle \\ \langle y, f_2 \rangle \\ \vdots \\ \langle y, f_m \rangle \end{pmatrix}$$

siendo $\langle f_i, f_1 \rangle_n$ el *producto escalar discreto*, cuya expresión es:

$$\langle f_i, f_1 \rangle_n = \sum_{k=1}^n f_i(x_k) f_1(x_k)$$

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

En realidad, lo que nos queda finalmente es una ecuación matricial del tipo $A \cdot c = b$. La resolución de dicho sistema nos permitirá localizar la función $f(x)$ que logre la mejor aproximación del conjunto de puntos dado.

La función que existe en MATLAB para aplicar mínimos cuadrados a las curvas temporales es *lsqcurvefit*, la cual consta de diversos parámetros de entrada y salida, de los cuales pasaremos a enumerar los que hemos utilizado (nota: el '~' implica que hemos obviado la variable):

```
>>[X,RESNORM,~,EXITFLAG]=lsqcurvefit(FUN,X0,XDATA,YDATA,LB,UB,OPTS);
```

➤ Entrada:

- FUN: la función objetivo para el ajuste. En particular, nosotros vamos a utilizar la función del modelo farmacocinético para uno y/o dos compartimentos (apartado 2.3).
- X0: la estimación inicial de los coeficientes X. Como es de suponer, tiene el mismo tamaño (número de componentes) que X. Nosotros hemos utilizado normalmente $X0 = [0,0,0]$.
- XDATA: el vector de tiempos del estudio actual, válido para todas las curvas de captación.
- YDATA: los valores de la curva que queremos filtrar.
- LB: el límite inferior para el cálculo de los coeficientes X. Los límites sólo son válidos si el algoritmo utilizado es *trust-region-reflective* [10] (activo por defecto), ya que el otro algoritmo disponible (*Levenberg-Marquardt*) no admite límites. Como V_p , K^{trans} y K_{ep} no pueden ser negativos, como mínimo hay que imponer $lb=[0,0,0]$.
- UB: el límite superior para el cálculo de los coeficientes X. Inicialmente se optaron por otros valores de ub, como $ub=[1,1,1]$, pero con $ub=[]$ (sin restricción) aparecían resultados muy similares y el tiempo de computación era sensiblemente menor.
- OPTS: opciones de optimización. Para definir las, se ejecutó una función intermedia propia de MATLAB llamada *optimset*. Las opciones elegidas fueron:

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- ✓ MaxIter: máximo número de iteraciones permitido. Habitualmente le hemos otorgado un valor de 10000 (por defecto 400).
- ✓ TolX: límite inferior que sirve para finalizar los cálculos si la diferencia entre los coeficientes estimados en el paso actual y en el paso anterior es menor al valor de TolX. Normalmente hemos elegido TolX=10⁻¹⁰ (su valor por defecto es de 10⁻⁶).
- ✓ TolFun: límite inferior que detiene los cálculos si la diferencia entre el valor de la función objetivo actual y el anterior es menor al valor de TolFun. Habitualmente hemos utilizado TolFun=10⁻¹⁰ (su valor por defecto es de 10⁻⁶).

Estas variables, al aumentar su valor por defecto, incrementaban el tiempo de cálculo. Se modificaron los valores por defecto de estos parámetros con el fin de obtener mejores coeficientes que los que se estaban obteniendo con ellos. Hay más factores disponibles en la función *optimset*, aunque no ofrecen mejores resultados en la obtención de coeficientes.

➤ Salida:

- X: coeficientes resultantes del mejor ajuste posible entre los valores de la función objetivo (FUN) y los valores de la curva que queremos ajustar (YDATA). La idea es llegar a unos coeficientes que minimicen la suma al cuadrado entre los residuos (r_k , $k = 1, 2, \dots, N$, siendo N el tamaño de los vectores XDATA, YDATA):

$$r_k = YDATA_k - FUN(X, XDATA_k)$$

$$\min \sum_k r_k^2 \rightarrow X$$

En este trabajo, X es un vector de tres componentes, que contiene los parámetros del modelo farmacocinético $X=[V_p, K^{trans}$ y $K_{ep}]$.

- RESNORM: la suma de todos los residuos (resultantes del cálculo de X) al cuadrado.

$$RESNORM = \sum_k r_k^2$$

- EXITFLAG: código numérico (su rango de valores va desde -4 a 1) que muestra la razón de que haya finalizado el algoritmo. Si es igual a 1, la función converge a la solución X.

2.5 Análisis de componentes principales (PCA)

Es una técnica que fue llevada a cabo inicialmente por Pearson [11] (finales del siglo XIX) y revisada posteriormente por Hotelling [12] (inicios del siglo XX) que consiste principalmente en reducir el número de variables de una muestra de datos inicial. Su objetivo es, a partir de un conjunto inicial dado, llegar a un nuevo conjunto de menos variables, incorreladas entre sí e independientes, que concentren toda la información posible del original. El grupo de nuevas variables será combinación lineal del inicial, e irá decreciendo progresivamente en varianza.

Matemáticamente hablando [13], se considera un conjunto de variables (x_1, x_2, \dots, x_p) sobre un conjunto de datos y se quiere llegar a un nuevo conjunto de variables (y_1, y_2, \dots, y_p) incorreladas entre sí, y ordenadas de mayor a menor varianza. Cada y_k (siendo $k=1, \dots, p$) será una combinación lineal de las variables x_k ($k=1, \dots, p$) del conjunto original

$$y_k = a_{1k}x_1 + a_{2k}x_2 + \dots + a_{pk}x_p = a_k'x,$$

$$\text{siendo } a_k' = (a_{1k}, a_{2k}, \dots, a_{pk}), \quad x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_p \end{bmatrix}$$

Para mantener la ortogonalidad de esta transformación, el módulo del vector a_k' debe ser la unidad, o lo que es equivalente

$$a_k' a_k = 1$$

La primera componente y_1 se calculará eligiendo un a_1 que haga que su varianza sea máxima, siendo y_1

$$y_1 = a_{11}x_1 + a_{21}x_2 + \dots + a_{p1}x_p$$

La siguiente componente y_2 se calculará de forma que esté incorrelada con y_1 , recopilando la información que no haya podido recuperar su sucesora, y así sucesivamente.

Por tanto, la varianza de y_1 es

$$\text{Var}(y_1) = \text{Var}(a_1'x) = a_1'Sa_1$$

El método para maximizar este tipo de función es el denominado *multiplicadores de Lagrange* [14]. Llegamos a una función L que presenta esta forma

$$L(a_1) = a_1'Sa_1 - \lambda(a_1'a_1 - 1)$$

Para maximizarla, derivamos con respecto a a_1 e igualamos a 0

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

$$\frac{\partial L(a_1)}{\partial a_1} = 0 \rightarrow (S - \lambda I)a_1 = 0$$

Como a_1 debe ser distinto de cero (lo contrario sería ilógico), la matriz $(S - \lambda I)$ deberá ser singular, o lo que es equivalente, su determinante tendrá que ser nulo

$$|S - \lambda I| = 0$$

Lo que nos lleva a afirmar que λ es un *autovalor* de S. La matriz de covarianzas S es de orden p y tendrá p autovalores distintos $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p$ que cumplirán $\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_p$.

Volviendo a la expresión de varianza, y teniendo en cuenta que $S = \lambda I$ y $a_1' a_1 = 1$

$$Var(y_1) = a_1' S a_1 = a_1' \lambda I a_1 = \lambda a_1' a_1 = \lambda$$

Por tanto, para maximizar la varianza de y_1 lo único que hay que hacer es tomar el mayor *autovalor* λ_1 y el correspondiente *autovector* a_1 [15].

La segunda componente principal y_2 se requiere que esté incorrelada con la anterior, esto quiere decir que su covarianza será nula

$$Cov(y_2, y_1) = 0 \rightarrow a_2' S a_1 = 0$$

Tomando de antes que $S = \lambda I$

$$a_2' S a_1 = a_2' \lambda I a_1 = \lambda a_2' a_1 = 0 \rightarrow a_2' a_1 = 0$$

Que el producto escalar de ambos vectores sea nulo indica que son *ortogonales*.

Volviendo a aplicar nuevamente multiplicadores de Lagrange, la función L en esta ocasión será

$$L(a_2) = a_2' S a_2 - \lambda(a_2' a_2 - 1) - \delta a_2' a_1$$

Derivando e igualando a 0

$$\frac{\partial L(a_2)}{\partial a_2} = 0 \rightarrow (S - \lambda I)a_2 = 0$$

Llegamos al mismo punto que en el cálculo de la primera componente. Por tanto, tomaremos λ_2 como el segundo autovalor, inferior a λ_1 , con su autovector asociado a_2 .

Y así sucesivamente con todas las componentes restantes. Así pues, todas las componentes y_k se podrían expresar como un producto de una matriz formada por los autovectores a_k y un vector compuesto por las variables originales x_k .

$$y = Ax$$

donde

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

$$y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_p \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{p1} & \cdots & a_{pp} \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_p \end{pmatrix}$$

Además, sabiendo que

$$\text{Var}(y_1) = \lambda_1, \text{Var}(y_2) = \lambda_2, \dots, \text{Var}(y_p) = \lambda_p,$$

la matriz de covarianzas de y será

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda_p \end{pmatrix}$$

Se obtiene de aplicar la varianza en la propia y

$$\Lambda = \text{Var}(y) = A' \text{Var}(x) A = A' S A$$

S también se puede escribir como $S = A \Lambda A'$

Al ser la matriz A una matriz ortogonal, también tenemos que $AA' = I$.

Otra forma existente de aplicar PCA (quizá más habitual) es a partir de la matriz de correlaciones en vez de la de covarianza, que es la expuesta hasta el momento. Tiene como peculiaridades que las componentes se calculan sobre variables originales estandarizadas (o lo que es lo mismo, con media nula y varianza unidad), se les da la misma importancia a todas las variables iniciales por igual y los elementos que forman la diagonal de la matriz de correlaciones son iguales a 1, entre otras cosas.

En esta ocasión, a los autovectores a_k se les multiplica por la raíz cuadrada de su autovalor correspondiente para reescalar las componentes por igual.

$$a_k^* = \lambda_k^{1/2} a_k$$

Entra en escena una matriz factorial F que consta de estos nuevos autovectores a_k^*

$$F = (a_1^*, a_2^*, \dots, a_p^*)$$

aunque también se puede presentar como

$$F = A \Lambda^{1/2}$$

Si recordamos que

$$S = A \Lambda A'$$

también tendremos que

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

$$S = FF'$$

y por consiguiente

$$Cov(x) = var(x) = S = FF'$$

lo que nos indica que se podrían recuperar las covarianzas de las variables originales a partir de la matriz factorial F.

En MATLAB, la función que aplica análisis de componentes principales es *princomp*,

```
>> COEFF=princomp(X);
```

y requiere como único parámetro de entrada la matriz de datos (X), con la cual hay que tener sumo cuidado, pues en sus filas tienen que ir las observaciones, que en nuestro caso son las curvas, y en sus columnas las variables. Tiene diversas variables de salida, pero nos quedaremos con la primera, que son los coeficientes o *loadings* (COEFF), que son ni más ni menos que las componentes principales. Si la matriz de datos tiene un tamaño de N*P, siendo N el número de filas y P el de columnas, la matriz de coeficientes tendrá un tamaño de P*P.

La identificación de las componentes principales suele ser algo subjetivo, aunque normalmente se toman únicamente las componentes de mayor variabilidad, que suelen ser las primeras.

Así pues, llamaremos *componentes principales* a aquellas que recojan el mayor porcentaje de variabilidad de todo el conjunto de componentes. Como *princomp* las devuelve ordenadas de mayor a menor variabilidad, elegir las tres o cuatro primeras suele ser suficiente.

2.6 Tipos de filtros

Los filtrados que hemos elegido para eliminar el ruido de las curvas son de tipo lineal. Cabe destacar que se descartaron filtrados de tipo cuadrático porque existía la posibilidad de que presentaran puntos de inflexión en la "cola" (parte final de la curva), un hecho que carece de lógica debido a que las curvas de captación, una vez alcanzado el máximo, decrecen linealmente, representando la eliminación paulatina del contraste del tejido (figura 12).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

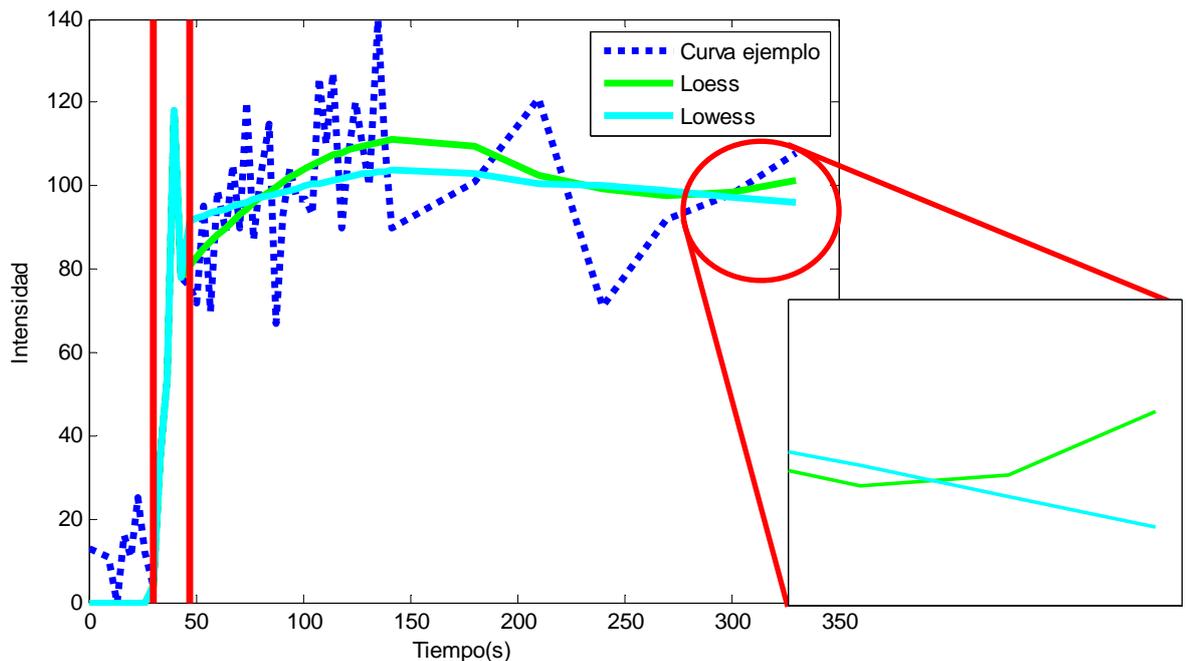


Figura 12. Ejemplo de curva arterial, superpuesta con sus equivalentes filtradas y con los límites inferior y superior, que se razonarán posteriormente. Los filtros utilizados son *loess*, de tipo cuadrático, y *lowess*, de tipo lineal. Mientras que la curva filtrada con *lowess* (lineal) desciende, la filtrada con *loess* (cuadrática) sufre una pequeña inflexión, aspecto que no deseamos. La caída de nuestras curvas filtradas debe ser **lineal**.

Todos los filtrados utilizados, exceptuando el de exponencial, pertenecen a la función de Matlab *smooth*. La función a nivel de comando tiene la siguiente apariencia:

```
>> Z=smooth(X, Y, SPAN, METHOD);
```

El significado de los parámetros de entrada y de salida es el siguiente:

- X: Los tiempos asociados a la parte de curva que queremos filtrar,
- Y: La parte de la curva que queremos filtrar,
- SPAN: El ancho de ventana o *span*, que representa el número de puntos que van a influir en el cálculo del suavizado. A mayor *span*, más potente es el filtrado y más "alisada" queda la curva,
- METHOD: El tipo de filtrado,
- Z: La parte de la curva filtrada.

De entre los filtrados que presenta esta función nos hemos quedado con *moving average* (medias móviles), *lowess* y *rlowess* (*robust lowess*). Y hemos añadido el filtrado de

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

exponencial, que parecía lógico incluirlo debido a que la función de respuesta al impulso del modelo farmacocinético está compuesta por una exponencial.

2.6.1 Medias móviles

En estadística, medias móviles es un tipo de cálculo que consiste en aplicar la media aritmética en subconjuntos de datos pertenecientes a un conjunto superior. Esos subconjuntos se seleccionan a partir de una ventana deslizante, se les aplica la media y esas medias se almacenan en lo que será un nuevo conjunto de datos, que tendrá muchas menos fluctuaciones que el original [16].

En nuestro caso, el filtro de medias móviles que ofrece la función *smooth* calcula la media aritmética de los puntos de la curva que están contenidos dentro de la ventana (puntos vecinos) que vamos a definir como parámetro de entrada.

Este proceso es equivalente a filtrar paso bajo en términos de procesamiento de señal, como demuestra la siguiente ecuación

$$y_f(k) = \left(\frac{1}{2N + 1} \right) * (y(k + N) + y(k + N - 1) + \dots + y(k - N))$$

donde $y_f(k)$ es el valor filtrado para el k -ésimo punto, N es el número de puntos vecinos a cada lado de $y_f(k)$, y $2N+1$ es el ancho de la ventana de suavizado [17].

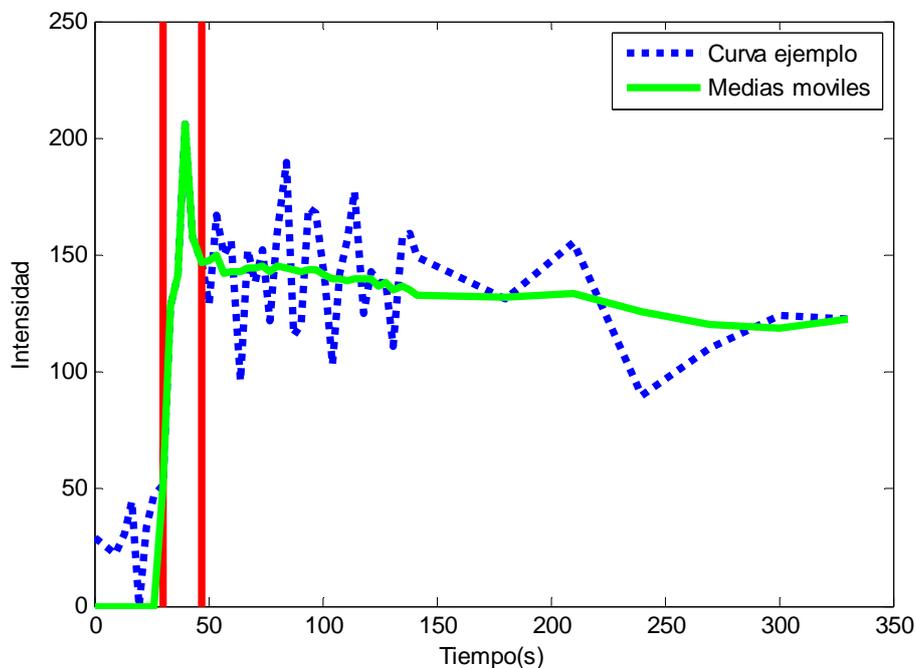


Figura 13. Curva filtrada con medias móviles, con span máximo.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Una de las indicaciones que destaca la función *smooth* es que el vector de abscisas que se le pase como parámetro de entrada tiene que ser uniformemente distribuido, o lo que es lo mismo en este contexto, que entre muestra y muestra del vector de tiempos haya la misma distancia temporal. El problema es que las curvas temporales con las que trabajamos no son equidistantes en sus muestras finales. Por tanto, se han interpolado debidamente las curvas que han sido tratadas con este filtro siguiendo esa recomendación.

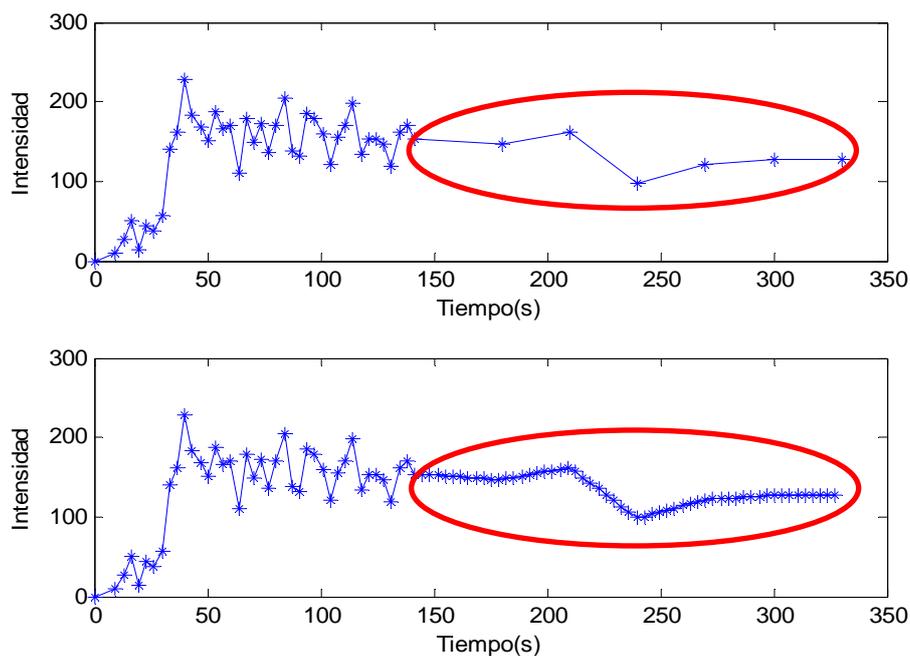


Figura 14. Curva típica en la gráfica superior, y curva con interpolación en la cola en la parte inferior. Los valores están marcados con asteriscos, y las colas de ambas señales señaladas en rojo. Se puede comprobar que hay muchas más muestras (asteriscos) en la gráfica inferior (56 muestras, separación entre muestras de 3 segundos) que en la superior (7, separación de 30 segundos)

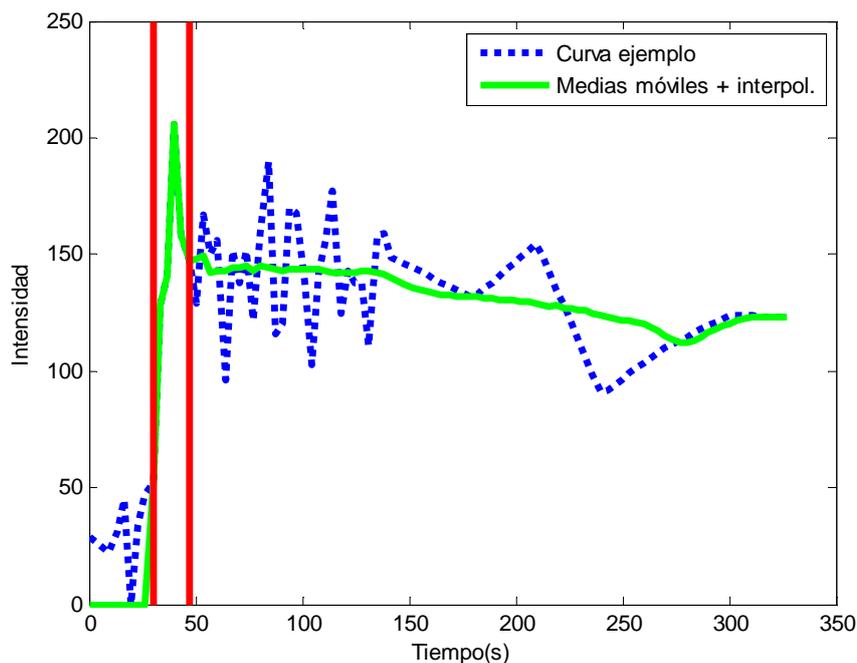


Figura 15. Curva filtrada con medias móviles y span máximo. Se ha interpolado la "cola" de la curva siguiendo la recomendación de la ayuda de *smooth*.

Como veremos más adelante en el apartado de simulaciones, el hecho de aplicar esa modificación no generaba mejores resultados, así que se descartó su utilización.

2.6.2 Regresión local ponderada (lowess y rlowess)

La regresión local ponderada (método en el que se basan lowess y rlowess) fue propuesta inicialmente por Cleveland (1979) y desarrollada posteriormente en 1984 por el mismo Cleveland y por Devlin. Es un método basado en aplicaciones más tradicionales como la regresión lineal y no lineal, que se utiliza cuando estos últimos fallan o no ofrecen resultados adecuados. [18]

Se le denomina local, porque al igual que pasaba con medias móviles, para cada valor filtrado se tiene en cuenta a los valores más próximos (vecinos) definidos dentro de una ventana elegida (que también es deslizante). Y se le denomina también ponderada porque aparecen unas ponderaciones o pesos a lo largo del proceso.

El proceso es el siguiente: se ajusta un polinomio de grado a elegir a cada subconjunto de puntos seleccionados por la ventana deslizante. El ajuste de ese polinomio se realiza mediante mínimos cuadrados ponderados, que hace uso de unos pesos para otorgar distinta importancia a puntos vecinos según la distancia del actual que estamos procesando. Finalmente, el valor suavizado se obtiene de evaluar el polinomio ajustado

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

en el punto que se está estimando actualmente. Este proceso se repite a medida que se desplaza la ventana.

Los pesos mencionados más arriba, asociados a cada punto dentro de la ventana, se obtienen mediante la siguiente ecuación cúbica

$$w_k = \left(1 - \left|\frac{x - x_k}{d(x)}\right|^3\right)^3$$

donde x es el valor del punto estimado actual, x_k son los puntos vecinos más cercanos de x dentro del conjunto de puntos definido por la ventana y $d(x)$ es la distancia de x al valor estimado más lejano dentro de la ventana.

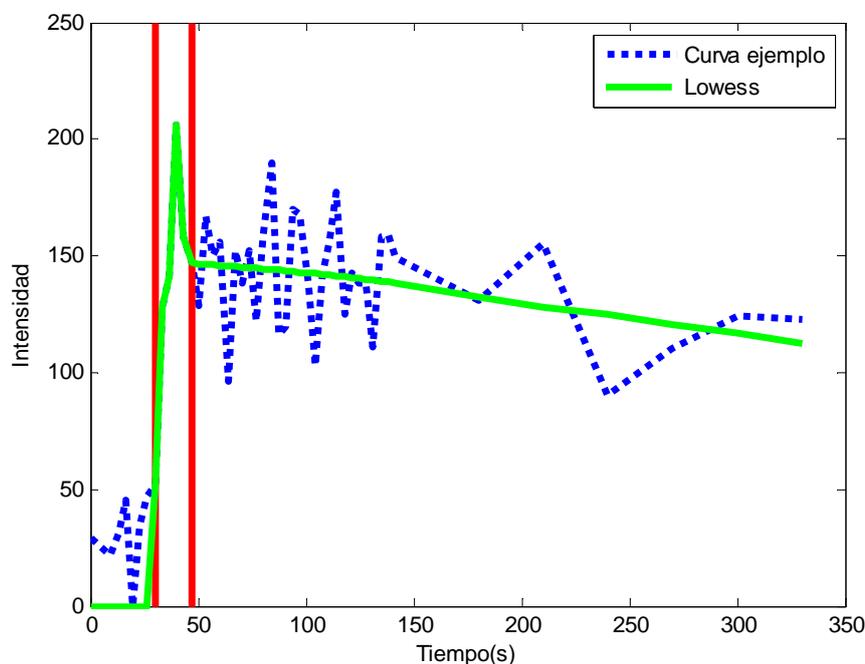


Figura 16. Curva filtrada con *lowess* y span máximo.

Lo que pretende esta función cúbica es darle más importancia (o "peso") a los puntos de datos más cercanos al punto de estimación actual y menor importancia a los más lejanos, siendo el punto actual a suavizar el de mayor peso. Los puntos fuera de la ventana se descartan (su peso es cero).

Rlowess es una versión más robusta de *lowess* [19], diseñada para solucionar algunas de sus deficiencias, como por ejemplo, la no robustez de éste frente a valores extremos u *outliers* (puntos muy distantes de otros del mismo conjunto) [20]. Estos valores atípicos pueden aparecer debido a variabilidad o error en la medida. Para reducir la aparición de

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

esos *outliers*, entran en escena unos nuevos pesos, que utilizan los residuos del proceso anterior para su cálculo, que es el siguiente

$$w_k = \begin{cases} \left(1 - (r_k/6MAD)^2\right)^2, & |r_k| < 6MAD, \\ 0 & |r_k| \geq 6MAD, \end{cases}$$

donde r_k es el residuo del k-ésimo punto generado en el proceso de regresión lineal ponderada normal, y MAD es la mediana de las desviaciones absolutas de los residuos, parámetro que sirve para mostrar lo dispersos que están los residuos.

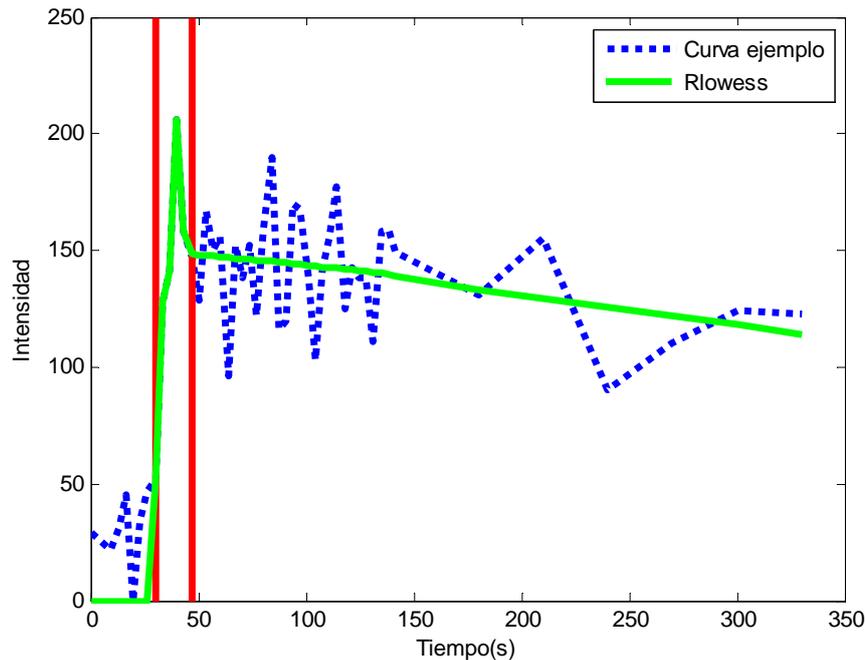


Figura 17. Curva filtrada con *rlowess* y span máximo.

Así pues, volviendo a aplicar a los datos ya filtrados el proceso anterior pero con estos nuevos pesos se obtiene un valor de cada uno de los puntos más depurado y más resistente a valores dispares.

2.6.3 Exponencial

La función exponencial [21] es una función real que se suele representar como e^x , donde e es el número de Euler o constante de Napier, cuyo valor aproximado es 2.71828... Es una función muy conocida y empleada en multitud de diferentes campos, como la física, química, ingeniería, economía o matemáticas. Como particularidades, su derivada es ella misma, la función exponencial ($de^x/dx = e^x$), y puede ser caracterizada como una serie de potencias o *serie de Taylor*

$$e^x = \sum_0^{\infty} \frac{x^n}{n!} = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots$$

En nuestro caso, se utilizó una exponencial negativa del tipo $a * \exp^{-b*t}$ como función de ajuste para mínimos cuadrados, esto es, como entrada de la función *lsqcurvefit*, y, una vez obtenidos a y b , simplemente sustituimos en la ecuación de la exponencial negativa.

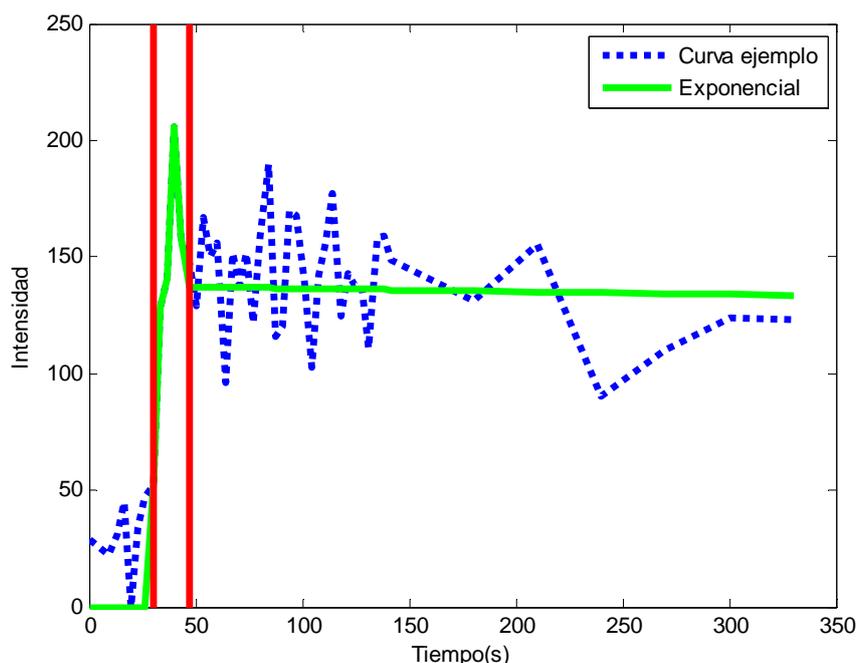


Figura 18. Curva filtrada con *exponencial*.

Esta opción de filtro fue descartada después de una batería de pruebas, debido a los resultados tan dispares que arrojaban las simulaciones.

2.7 Visor de imágenes (datos reales)

Cada imagen en RM está asociada a un tiempo en el que fue adquirida y a un corte (o posición espacial). Para poder visualizar y desplazarse por todas las imágenes del estudio de perfusión, fue imprescindible el desarrollo de una aplicación guía bajo entorno MATLAB 2012a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) En concreto, se programó una GUI (*Graphical User Interface*, Interfaz Gráfica de Usuario) bajo el entorno de desarrollo GUIDE para proveer a la aplicación de diversos componentes, tales como controles deslizantes o *sliders*, botones, paneles o *axes*, menús desplegable, etc. Cada uno de esos elementos está asociado a una función de código MATLAB que determina su funcionamiento. Este es el aspecto gráfico que presenta nuestro GUI:

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

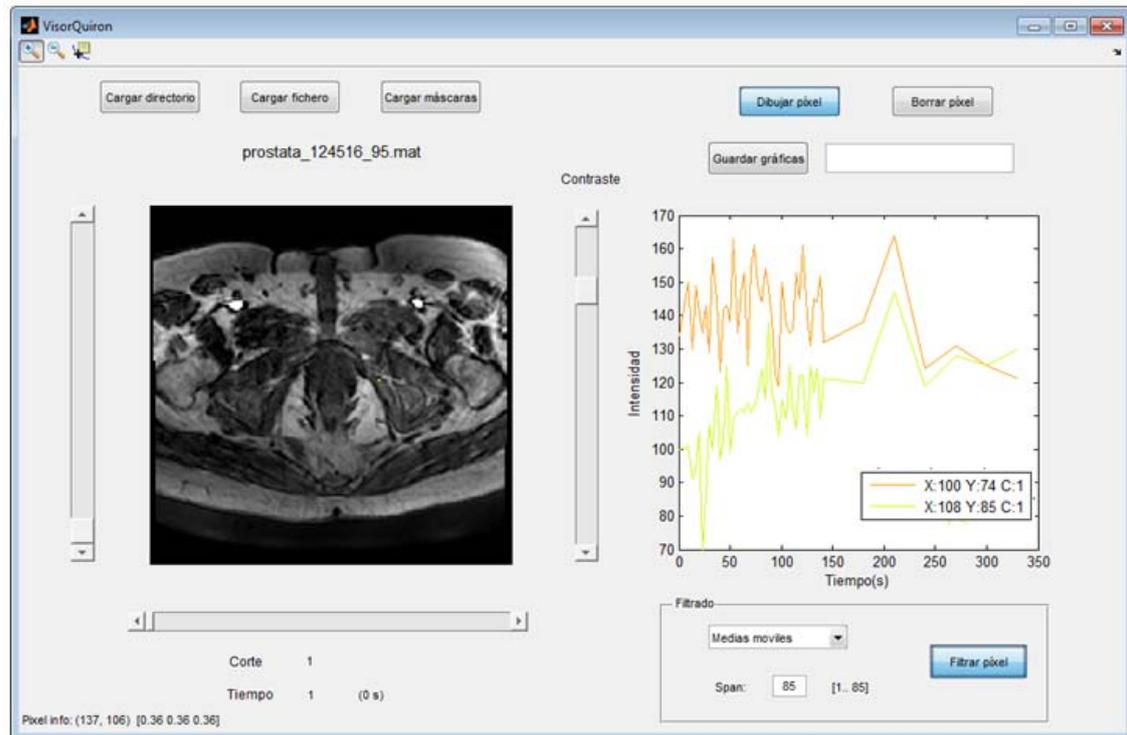


Figura 19. Interfaz de usuario.

A continuación, procedemos a explicar algunos de los distintos elementos y sus funcionalidades asociadas:

- Botón *Cargar directorio*: genera una estructura de datos en la cual se almacena un vector con los distintos tiempos (o dinámicos), todas las imágenes del estudio de perfusión, y una estructura que devuelve la función de MATLAB *dicominfo*, en la cual se almacenan los distintos *tags* (etiquetas) del formato DICOM que contienen innumerable información que nos puede ser de utilidad (parte de esa información debe de ser anonimizada, como se ha hecho en este trabajo), como la marca del equipo de RM, la fecha del estudio, el número de cortes existente, y un largo etc. Una vez creada esa estructura, se guarda en un fichero .mat para volver a acceder de forma rápida al mismo caso.
- Botón *Cargar fichero*: carga la estructura de datos generada con el botón 'Cargar directorio'.
- Botón *Cargar máscaras*: si las hubiera, carga las ROIs de cada uno de los cortes, de manera que visualizaremos únicamente el tejido que nos interesa, oscureciendo el resto de la imagen.
- Botón *Dibujar píxel*: te permite seleccionar en la imagen los píxeles que quieras, coloreándolos y representando su curva de intensidad asociada en el

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

axes de la derecha. La curva y el píxel comparten el mismo color para diferenciarse de otros. En el *axes* donde se representan las curvas, también existe una leyenda que indica, para cada curva, su color, coordenadas X e Y sobre la imagen y el corte.

Colorear los píxeles es posible gracias a la transformación de las imágenes que tenemos (que son de tipo *grayscale*, o escala de grises) a imágenes de tipo RGB.

- Botón *Borrar píxel*: te da la posibilidad de eliminar un píxel coloreado (o varios) y su curva asociada seleccionándolo sobre la imagen. Al eliminar píxel y curva, se actualiza también la leyenda.
- Botón *Filtrar píxel*: de comportamiento similar al botón *Dibujar píxel*, precisa de dos parámetros para funcionar: el tipo de filtrado, que se puede seleccionar del menú desplegable, y el *span*, que es el ancho de ventana del filtrado. Al lado de la casilla de *span* se encuentra su rango (sus valores mínimo y máximo). Representa la curva temporal del píxel seleccionado junto con la misma curva filtrada y los límites que separan cada etapa de filtrado. En este caso, sólo se puede marcar un píxel cada vez, al contrario que en *Dibujar píxel*, que podías marcar varios.
- Botón *Guardar gráficas*: sirve para salvar en un fichero *.mat* las curvas de intensidad que estén dibujadas en ese momento en el *axes* de la derecha.
- Barra de herramientas con botones para aumentar o reducir el zoom de la imagen, o para marcar un píxel o punto de una curva y que te devuelva información como coordenadas, índice, valor, etc.
- Por último, el control deslizante o *slider* de la izquierda del *axes* de la imagen sirve para cambiar de corte, el de debajo para cambiar de tiempo, y el de la derecha para cambiar el contraste de la imagen cuando ésta es muy oscura.

2.8 Tipos de ruido (simulaciones)

Los tres tipos de ruido que hemos utilizado en el apartado de simulaciones siguen distribuciones de tipo Gaussiano, Rice (o Rician) y Rayleigh. Son denominados así debido a sus descubridores: Carl Friedrich Gauss, Stephen O. Rice y Lord Rayleigh, respectivamente. Se han elegido estas tres distribuciones porque distintos artículos y referencias apuntan a ellos como los existentes en las imágenes de RM [22].

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

La función densidad de probabilidad (fdp) de la distribución Gaussiana [23], o normal como también se le conoce, se representa mediante la siguiente ecuación

$$f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

siendo μ y σ la media y la desviación estándar de la distribución.

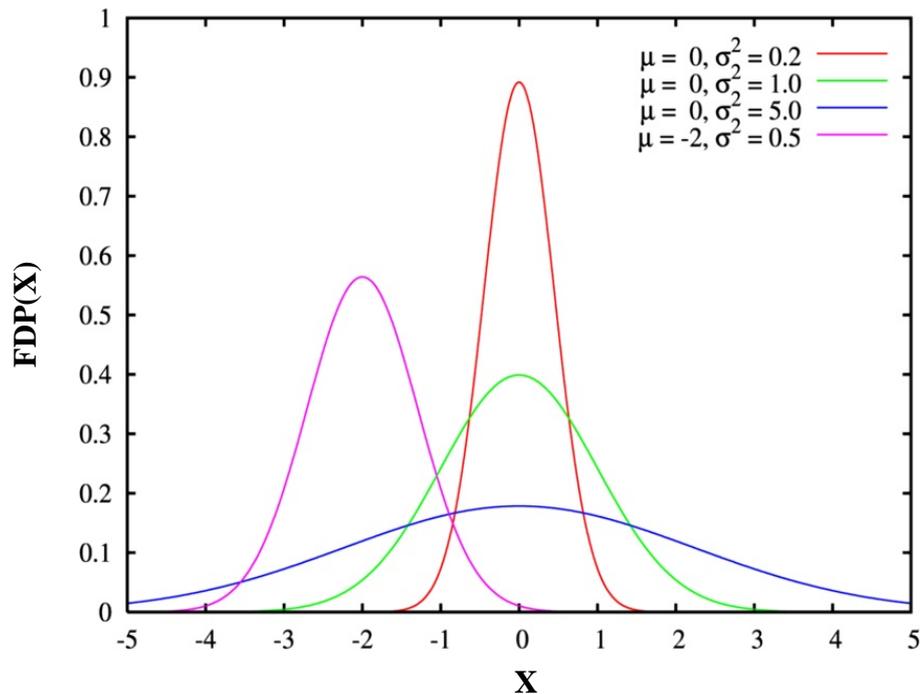


Figura 20. Distribución Gaussiana.

La fdp de la distribución Rice es

$$f(x|\nu, \sigma) = \frac{x}{\sigma^2} e^{-\frac{(x^2+\nu^2)}{2\sigma^2}} I_0\left(\frac{x\nu}{\sigma^2}\right), x \geq 0$$

donde $I_0(z)$ es la función de Bessel de orden cero, σ ($\sigma \geq 0$) es la desviación estándar del ruido Gaussiano y ν ($\nu \geq 0$) es la intensidad de píxel en ausencia de ruido [24]. La forma de la fdp depende del cociente ν/σ^2 , que corresponde a la relación señal a ruido (SNR). Cuando ésta es alta, la fdp de Rice es similar a la Gaussiana.

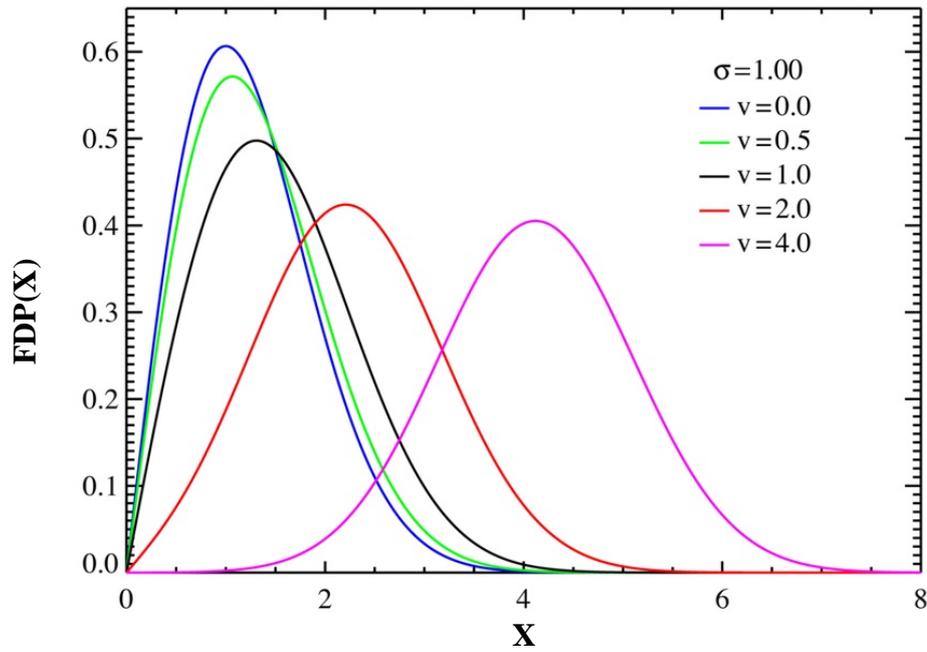


Figura 21. Distribución de Rice.

Y la fdp de Rayleigh es

$$f(x|\sigma) = \frac{x}{\sigma^2} e^{-\left(\frac{x^2}{2\sigma^2}\right)}, x \geq 0$$

Este tipo de distribución se puede entender como un caso especial de distribución de Rice, con $\nu = 0$ [23].

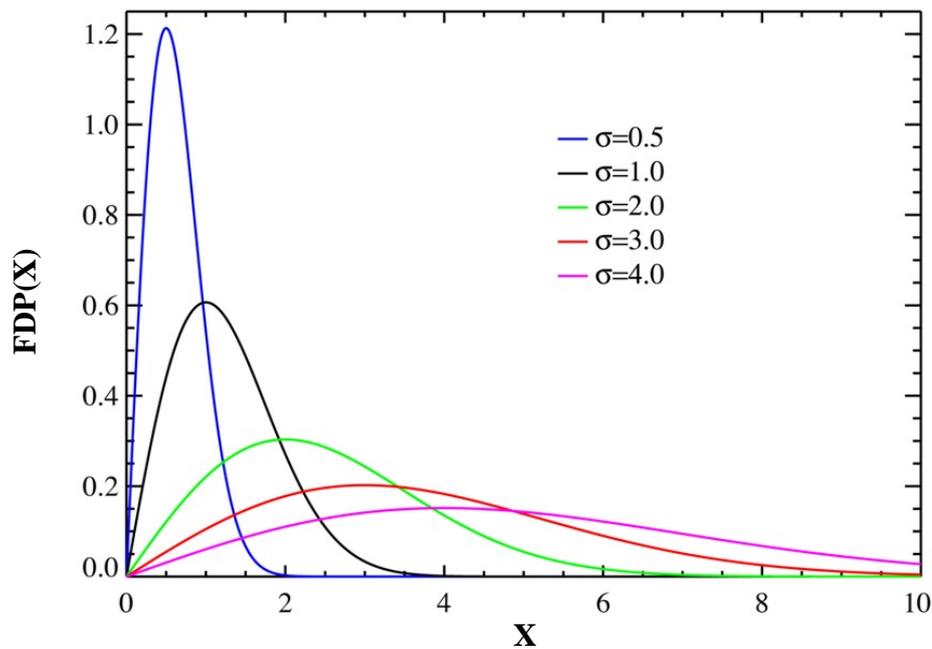


Figura 22. Distribución de Rayleigh.

3. Metodología

En este apartado se va a exponer el proceso seguido en el desarrollo del filtro temporal. Se detallarán los pasos a seguir para tratar las curvas, con el fin de calcular parámetros más robustos y precisos que los calculados únicamente con mínimos cuadrados. Se explican por separado, con la ayuda de figuras y esquemas, la metodología para curvas reales y simuladas. Los límites juegan un papel fundamental en la metodología de filtrado, separando las curvas en partes, y realizando una acción diferente en cada una de ellas. Para llegar a esos límites, es vital encontrar la componente principal marcadamente arterial, y para ello, se han propuesto cuatro criterios, que excluyen al resto de componentes no necesarias. Al final de capítulo, se detallan unas modificaciones aplicadas a nuestro proceso para que ofreciera los resultados deseados.

3.1 Filtrado

La metodología de filtrado de las curvas de captación consiste en una división de estas curvas en tres zonas bien diferenciadas para el caso de datos reales, gracias a unos límites inferior y superior temporales cuyo cálculo explicaremos más adelante. En simulaciones, sólo vamos a contar con dos zonas y un único límite.

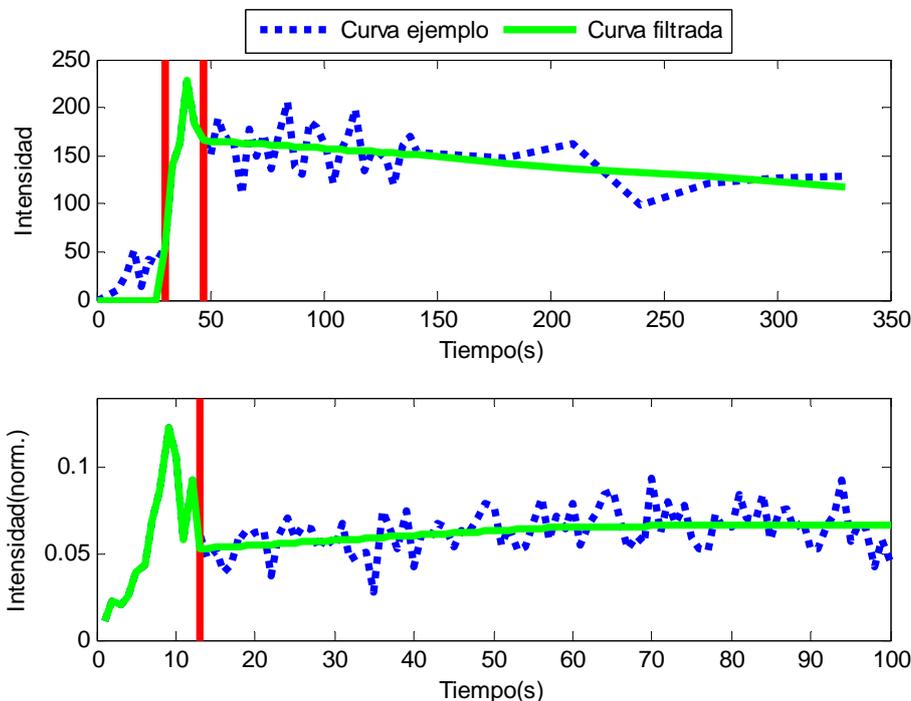


Figura 23. División de zonas en ejemplos de curva real (parte superior) y curva simulada (parte inferior), con filtrado de tipo *lowess* aplicado en la última etapa.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- En reales:
 - En la primera zona, que parte desde el principio de la curva hasta el límite inferior, sustituimos todos los valores por ceros. Esto lo hacemos porque en la realidad, antes de inyectar contraste, no tiene sentido que haya señal alguna.
 - En la segunda zona, delimitada por los límites inferior y superior, conservamos la parte de curva que se encuentra entre ellos. Así, en el caso de curvas de comportamiento arterial, la fase arterial se mantiene intacta.
 - En la tercera y última zona, que empieza en el límite superior y llega hasta el final de la curva, filtramos la parte restante de ésta utilizando los distintos filtros.

- En simuladas:
 - La primera zona es equivalente a la segunda zona empleada en curvas reales: se conserva la parte de señal situada entre el principio y el límite superior calculado. El inconveniente de las muestras iniciales ruidosas propio de señales reales se arregla en simulaciones no introduciendo muestras antes de la aparición de la fase arterial. Por ese motivo, no precisamos del límite inferior en curvas simuladas.
 - La segunda y última zona equivale a la tercera zona en curvas reales, parte desde la posición temporal del límite superior hasta el final de la señal, y en esa parte se realiza el filtrado que corresponda.

Vamos a detallar cómo se obtienen estos dos límites que delimitan las etapas de filtrado.

3.1.1 Cálculo de los límites

Antes que nada, vamos a exponer cómo se obtiene la posición temporal del máximo de la componente de PCA de comportamiento arterial (el cual denotaremos como t_{PCA}), un dato clave en el cálculo de los límites temporales.

¿Por qué necesitamos la componente marcadamente arterial? Porque donde tenga el máximo, lo tendrán también las curvas de captación del tejido, y ese es un punto de referencia para comenzar a construir la ventana de filtrado.

Si aplicamos PCA a un conjunto de curvas procedentes de la próstata, en un corte aproximadamente central del estudio, las componentes principales (las tres primeras componentes) pueden tener la siguiente apariencia

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

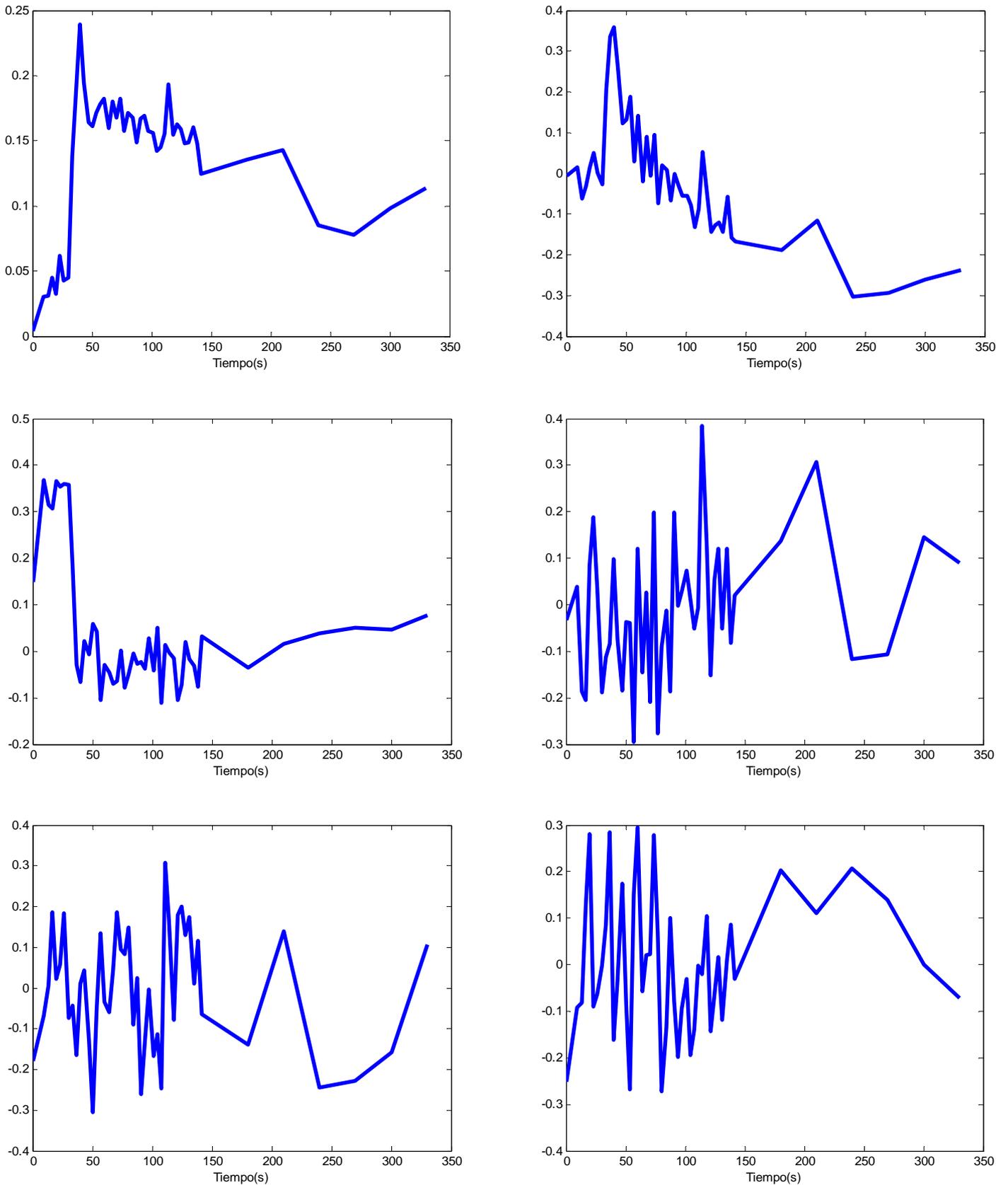


Figura 24. Componentes de PCA. Las tres primeras son componentes principales, el resto son básicamente ruido.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Como se puede comprobar, la primera o la segunda componente nos servirían para nuestro propósito. Sin embargo, en otros casos puede no ser tan sencillo identificar la componente más arterial, además de no ser práctico, pues buscamos que toda la metodología esté lo más automatizada posible. Por esos motivos, se tomó la decisión de crear cuatro *criterios* para que la componente fuera identificada automáticamente, ignorando el resto. Cada uno de estos criterios pondera cada componente, para que finalmente la componente de mayor "peso" sea la elegida.

3.1.2 Criterio del instante temporal del máximo

Para este criterio, precisamos del instante temporal en que se produce el máximo de la AIF seleccionada. Una máxima en las curvas de captación marcadamente arteriales es que su máximo aparece siempre un poco después que el de la AIF.

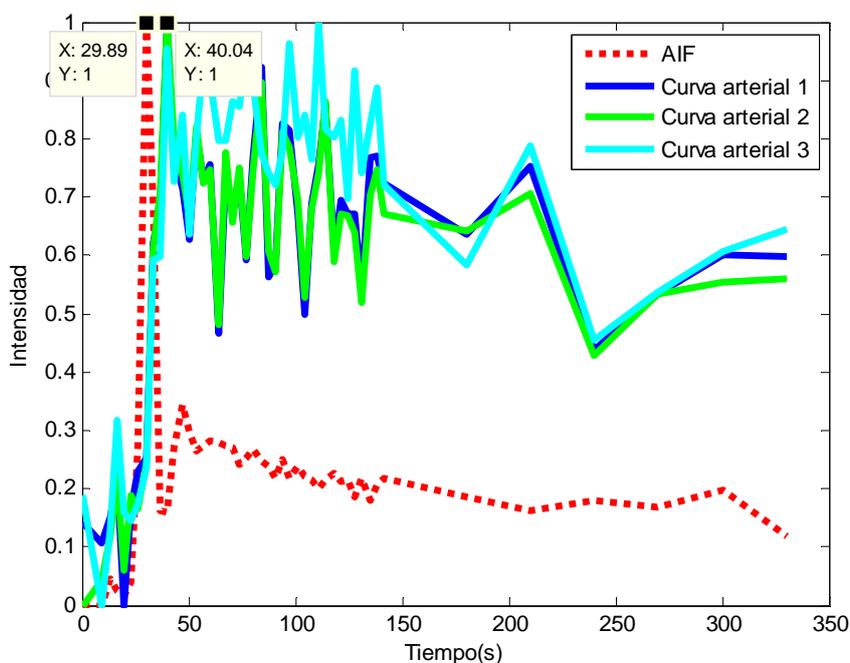


Figura 25. Como se puede apreciar, el máximo de las curvas de comportamiento arterial (40.04 segundos) aparece unos pocos segundos después que el máximo de la AIF (29.89 segundos).

Además, es lógico pensar que el máximo en las curvas marcadamente arteriales debería de mostrarse antes de la mitad de la propia curva (cuando hablamos de mitad de la curva, la entendemos como un vector de N componentes, en el cual su valor máximo debería de aparecer antes de la componente $N/2$). Si existiera un pico tan alejado, no sería fase arterial, sino ruido.

Por tanto, el primer criterio, que podríamos definir como excluyente, asigna un peso unitario (máximo) a las componentes de PCA que cumplan las dos condiciones

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

propuestas: que su máximo se encuentre entre la posición temporal del máximo de la AIF y la mitad de la propia componente. En caso contrario, se asigna un peso nulo a la componente que no cumpla lo dicho.

3.1.3 Criterio del orden de componentes de PCA

El segundo criterio se basa en el orden de las componentes de PCA. Es muy habitual que las componentes principales estén entre las primeras, pues están ordenadas en orden de importancia. Por consiguiente, se ha decidido ponderar a cada componente de la siguiente manera: asignando a cada componente un peso, cuyo valor va decreciendo, siendo máximo en la primera componente (peso igual a 1) y mínimo en la última (peso igual a 0).

3.1.4 Criterio de la correlación

Este criterio hace uso de la correlación con la AIF para ver qué componente/s guardan más parecido con ella. Al igual que el criterio anterior, también emplea pesos de valor decreciente, siendo el máximo peso (unitario) para la componente que más se asemeja a la AIF, y cero para la que menos.

3.1.5 Criterio de la diferencia

Por último, este criterio se basa en la diferencia de valor entre la media de la parte final de la componente (o "cola") y el valor del máximo de la componente (ΔI). Obviamente, si esta diferencia es considerable, la componente tendrá la morfología de una curva arterial.

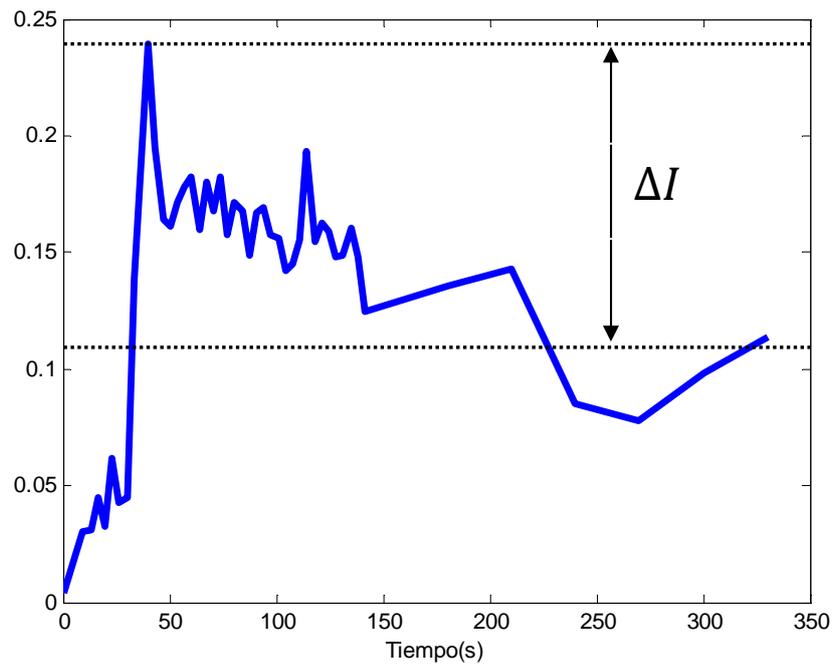


Figura 26. La diferencia en la que se basa el criterio 4.

Una vez calculados los cuatro criterios, de sumar las ponderaciones sale la componente "ganadora". Y de ella, la posición del máximo que estábamos buscando: t_{PCA} .

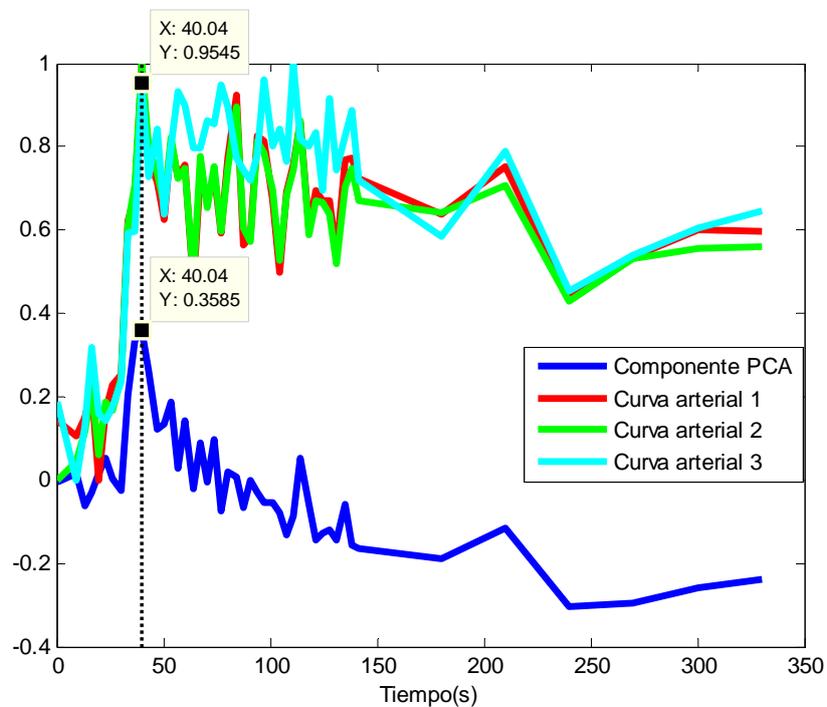


Figura 27. Componente resultante de la aplicación de criterios. Como hemos afirmado con anterioridad, el tiempo donde se encuentra el máximo de la componente ($t_{PCA}=40.04$ s) coincide con el tiempo del máximo de las curvas de captación arteriales.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

utilizado valores de $N=2$ o $N=3$ para generar el límite superior. Estos valores se han determinado de forma empírica y dependen de la resolución temporal del estudio, así como de la relación entre la AIF y el tejido bajo estudio. En nuestro caso, para los parámetros de adquisición de RM utilizados, la región de la próstata y tomando como AIF una de las arterias iliacas, estos valores funcionaron adecuadamente.

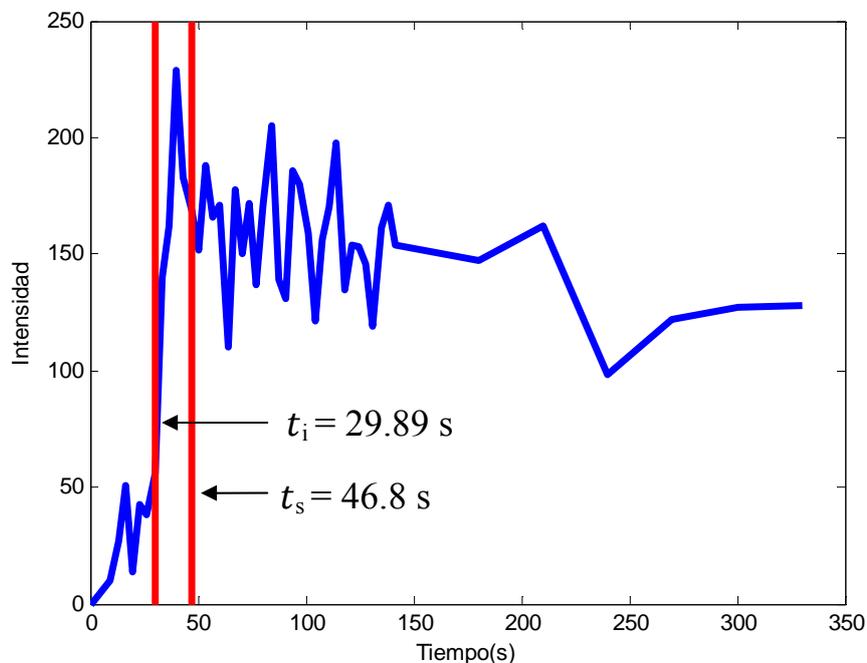


Figura 29. Ejemplo de curva arterial con límites inferior (29.89 s) y superior (46.8, con $N=2$) incluidos.

3.2 Datos reales

Una vez en posesión de los límites, ya podemos llevar a cabo nuestro procedimiento con las curvas de interés. El esquema que hemos seguido para el caso de curvas de intensidad extraídas de imágenes de perfusión es el mostrado a continuación

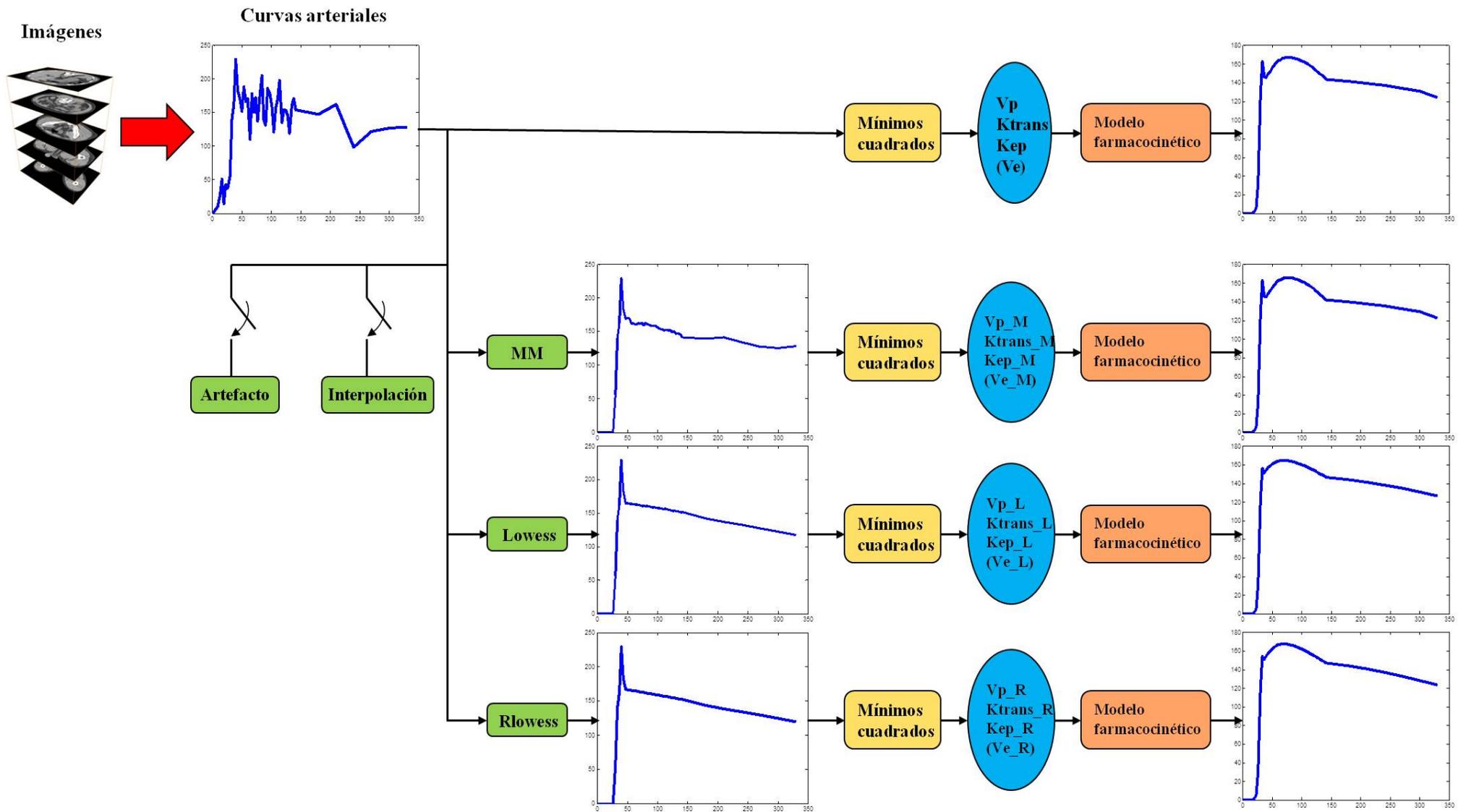


Figura 30. Esquema utilizado en curvas reales. A V_e se les incluye entre paréntesis porque es un cociente de dos parámetros calculados, no ha sido resultado directo de la aplicación de mínimos cuadrados. El artefacto y la interpolación se explicarán posteriormente. Son opcionales e independientes, se pueden aplicar los dos, uno o ninguno de ellos. Nota: MM (Medias Móviles).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Se puede comprobar que el camino superior en el esquema es el más simple: se le aplica mínimos cuadrados a las curvas marcadamente arteriales que queramos y así llegamos a los coeficientes. El camino inferior es el propuesto en el proyecto, con la idea de que los biomarcadores de interés sean más fiables empleando la metodología de filtrado que los generados sin ella: se toman diversas curvas marcadamente arteriales, y a cada una de ellas, se le aplican los distintos filtrados **por separado**, para a continuación estimar los coeficientes. Esto es, si los filtros propuestos son tres, obtendremos tres conjuntos de tres parámetros por cada curva.

Como ya hemos explicado previamente, a mínimos cuadrados se le proporciona una función objetivo para el ajuste, la ecuación del modelo farmacocinético (apartado 2.3). En esa misma fórmula podemos sustituir los biomarcadores resultantes del ajuste V_p , K^{trans} y K_{ep} , junto con la AIF que hayamos seleccionado en el estudio, para así obtener una curva *sintética*, que será de vital importancia en el apartado de *Simulaciones*. La AIF que proporcionemos a la ecuación farmacocinética debe de estar filtrada, sin ruido alguno, para que la sintética tampoco lo presente. En simulaciones no es necesario filtrado de la AIF, pues se construye inicialmente sin fluctuación alguna.

Así pues, tenemos dos formas equivalentes de representar los resultados: como parámetros tal cual o como curvas sintéticas. Se esperaba que la curva sintética proveniente de la curva filtrada estimara mejor la fase arterial que la curva sintética proveniente de la curva sin filtrar, pero no es así. Parece ser que a nuestra metodología le faltaba algo para funcionar como es debido, como veremos más adelante.

3.3 Simulaciones

La aparición de las simulaciones viene dada por la necesidad de saber si los parámetros que obtenemos al aplicar nuestra metodología son más fiables que los obtenidos sin aplicarla. Es decir, no disponíamos de los parámetros correctos u originales para compararlos con los que generábamos nosotros, ya que en la práctica es imposible medir con total fiabilidad estos parámetros directamente en la próstata.

El esquema que hemos propuesto para las simulaciones, y que iremos desgranando en profundidad es el que sigue:

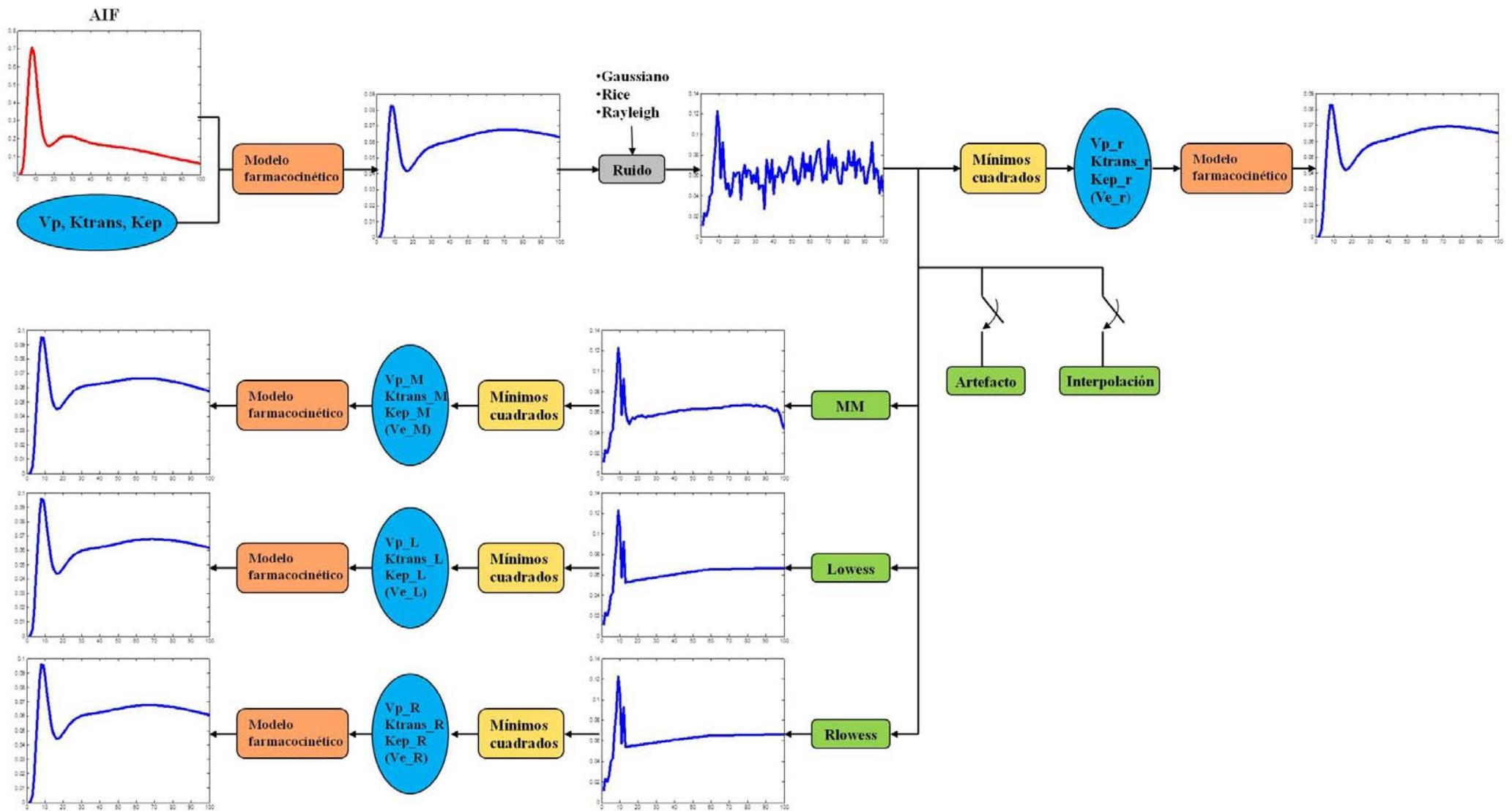


Figura 31. Esquema seguido en simulaciones. Al igual que en el esquema de datos reales, a partir de los coeficientes podemos llegar a curvas sintéticas (son dos formas distintas de representar la información). El artefacto y la interpolación se explicarán posteriormente. Son opcionales e independientes, se pueden aplicar los dos, uno o ninguno de ellos. Nota: MM (Medias Móviles).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

La idea principal es crear curvas de captación de tipo arterial, con ruido, como las que habíamos trabajado hasta el momento, a partir de curvas sintéticas propias del modelo farmacocinético, todo ello llevado a cabo en una serie de scripts o funciones de MATLAB. Esas curvas sintéticas y sus parámetros asociados son la referencia que necesitábamos para comparar y saber si nuestros resultados eran mejores. Además de los biomarcadores, nos hacía falta también una AIF, la cual se implementó a partir de la suma de funciones densidad de probabilidad de tipo gamma devueltas por la función *gampdf* de MATLAB.

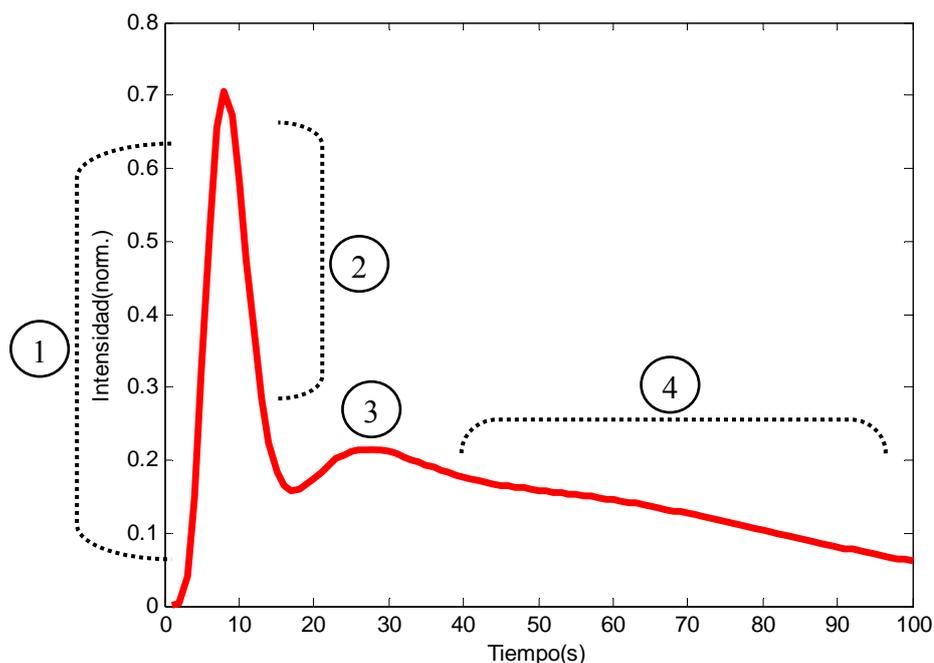


Figura 32. Función arterial de entrada (AIF) sintética utilizada en simulaciones. Se puede observar que modela con fidelidad el comportamiento real: subida rápida (1), caída rápida (2), recirculación (3) y lavado rápido y progresivo (4).

Cabe destacar que, si comparamos esta AIF con una AIF real, el número de muestras que posee antes de aparecer el pico de contraste es mucho menor. Por ese motivo, como ya se comentó en el apartado de filtrado, el **límite inferior** se va a obviar en simulaciones, y por consiguiente, el llevar a cero todos los valores que se encuentren entre la primera muestra y el límite inferior. En cuanto al número de muestras total para cualquier curva sintética, en la imagen anterior hemos utilizado 100 porque consideramos que son suficientes para representar la caída suave que sufre la AIF, aunque es un valor que se puede modificar.

Una vez en posesión de esta AIF, era fundamental saber qué rango de parámetros farmacocinéticos nos permitía crear curvas con fase arterial. Para ello, se generan distintos valores de V_p , K^{trans} y K_{ep} con los siguientes rangos (el número de valores de cada parámetro se podía aumentar o disminuir):

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- $V_p \in [5 * 10^{-5}, 1 * 10^{-1}]$. Valor por defecto: $1 * 10^{-4}$.
- $K^{trans} \in [1 * 10^{-4}, 5 * 10^{-2}]$. Valor por defecto: $5 * 10^{-3}$.
- $K_{ep} \in [1 * 10^{-4}, 5 * 10^{-2}]$. Valor por defecto: $7 * 10^{-3}$.

Se emplea la función *linspace* de MATLAB para ello, con una variable de entrada N que controlara el número de valores de V_p , K^{trans} y K_{ep} que se iban a generar. Se toma como criterio para construir las curvas mantener dos de los parámetros con un valor fijo (valor por defecto), mientras se variaba el restante. Se ha probado también variar todos los parámetros entre ellos, sin mantener ninguno fijo, pero a la hora de representar los resultados estos no quedaban claros, así que nos decantamos por el criterio inicial por su simplicidad. Mediante esta forma de proceder, fue posible comprobar la incidencia de cada biomarcador en una parte distinta de la curva sintética.

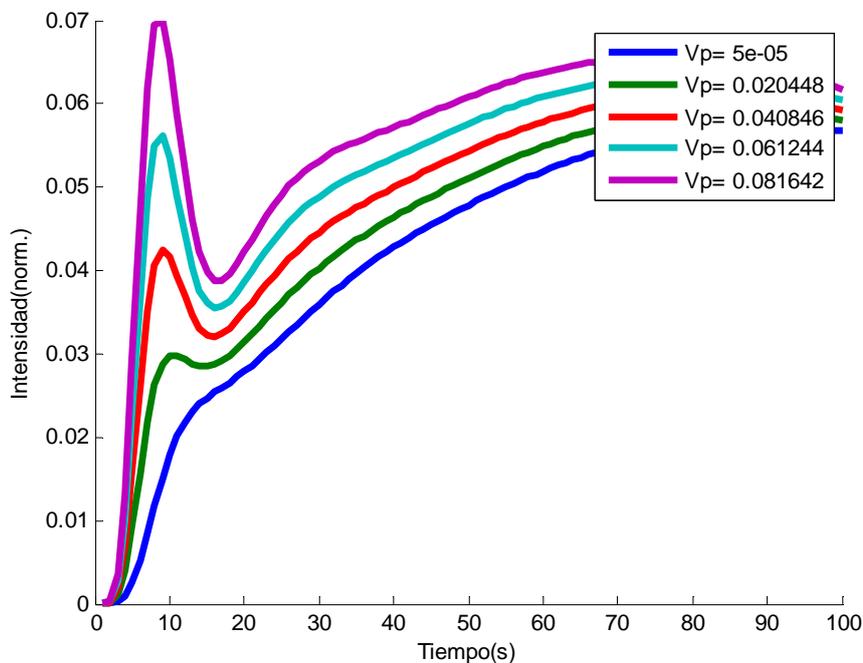


Figura 33. Variación de V_p , con K^{trans} y K_{ep} fijos.

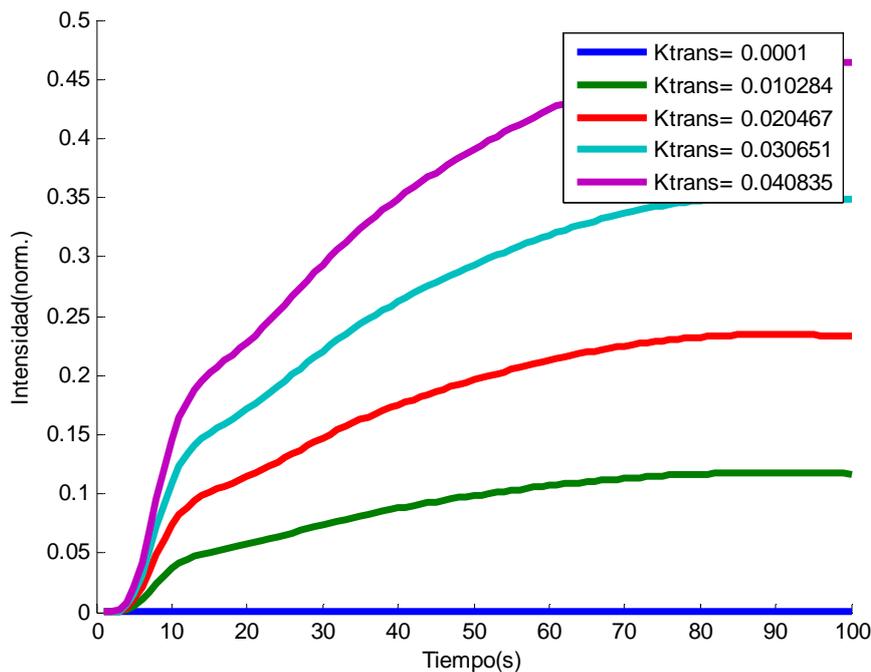


Figura 34. Variación de K^{trans} , con V_p y K_{ep} fijos.

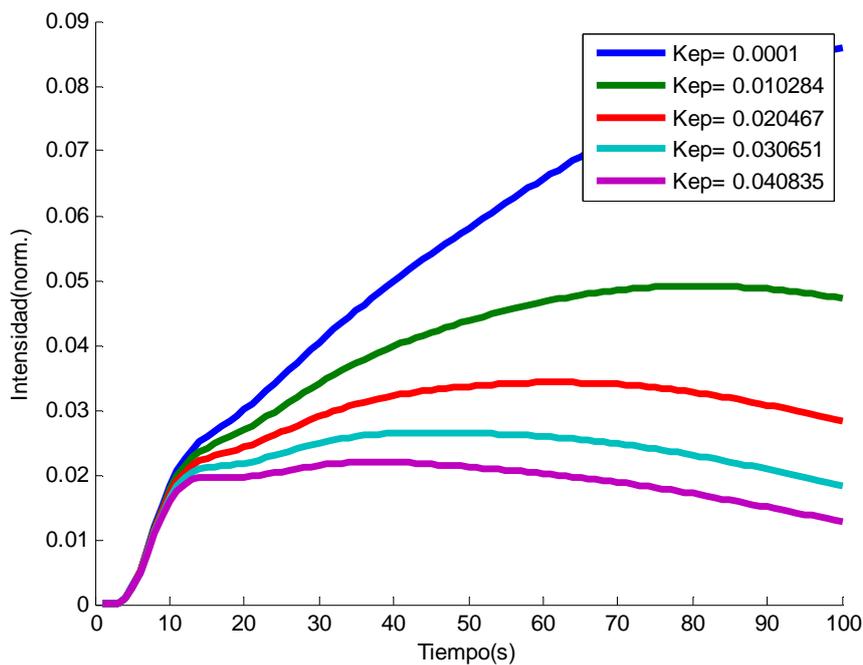


Figura 35. Variación de K_{ep} , con V_p y K^{trans} fijos.

Se puede afirmar que el parámetro más influyente para la generación de curvas sintéticas de tipo arterial es V_p : al incrementar su valor, el pico aumenta de tamaño. Por eso mismo, no tiene ningún sentido hacer uso del modelo farmacocinético de un compartimento, donde $V_p=0$ y no existe fase arterial alguna. Para elegir las curvas sintéticas de carácter arterial de las que no lo eran, se estableció como criterio el revisar

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

el primer tercio de la curva y comprobar si su máximo se encontraba ahí, y en ese caso, almacenarla.

Una vez almacenadas varias curvas, se procedió a añadirles ruido de tipo Gaussiano, Rice o Rayleigh, de una determinada potencia, siendo todos ellos de carácter aleatorio. Esto se hace, en el caso de ruido Gaussiano, con una función propia de MATLAB llamada *awgn*, que presenta la siguiente estructura:

```
>> Y=awgn(X,SNR,SIGPOWER);
```

- X: la señal de entrada a la que queremos añadirle ruido (en nuestro caso, una curva sintética).
- SNR: la relación señal-ruido, el cociente entre la potencia de la señal de entrada y la potencia de ruido. Si SNR es de valor reducido, la potencia de ruido será alta, y viceversa. Nosotros hemos trabajado con valores de SNR de 5, 10, 15, 20 y 25. Aunque al aplicar SNR=5 y visualizar las curvas resultantes, nos dimos cuenta que era un valor un tanto elevado. Este hecho, junto a los resultados de simulación poco satisfactorios que obtuvimos, nos llevaron a desestimarlos.
- SIGPOWER: una variable para indicar la forma de calcular la potencia de la señal. Si le asignas un número, ese será el valor de potencia que utilice para la SNR. Si le asignas la cadena 'measured', mide la potencia de la señal antes de añadirle ruido, siguiendo la siguiente fórmula:

$$P_x = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} |X(n)|^2$$

siendo N la longitud o número de muestras de la señal de entrada X.

Después de unas pruebas, nos decantamos por asignar 'measured' a la variable SIGPOWER.

- Z: la señal de entrada con el ruido añadido de tipo Gaussiano.

Para la generación de los ruidos restantes, se han realizado unos scripts muy similares a *awgn*. En algunas ocasiones, se han tenido que corregir las primeras muestras de la curva ruidosa resultante llevándolas a cero, porque aparecían con valores negativos, y no tiene ningún sentido en la realidad que existan intensidades negativas.

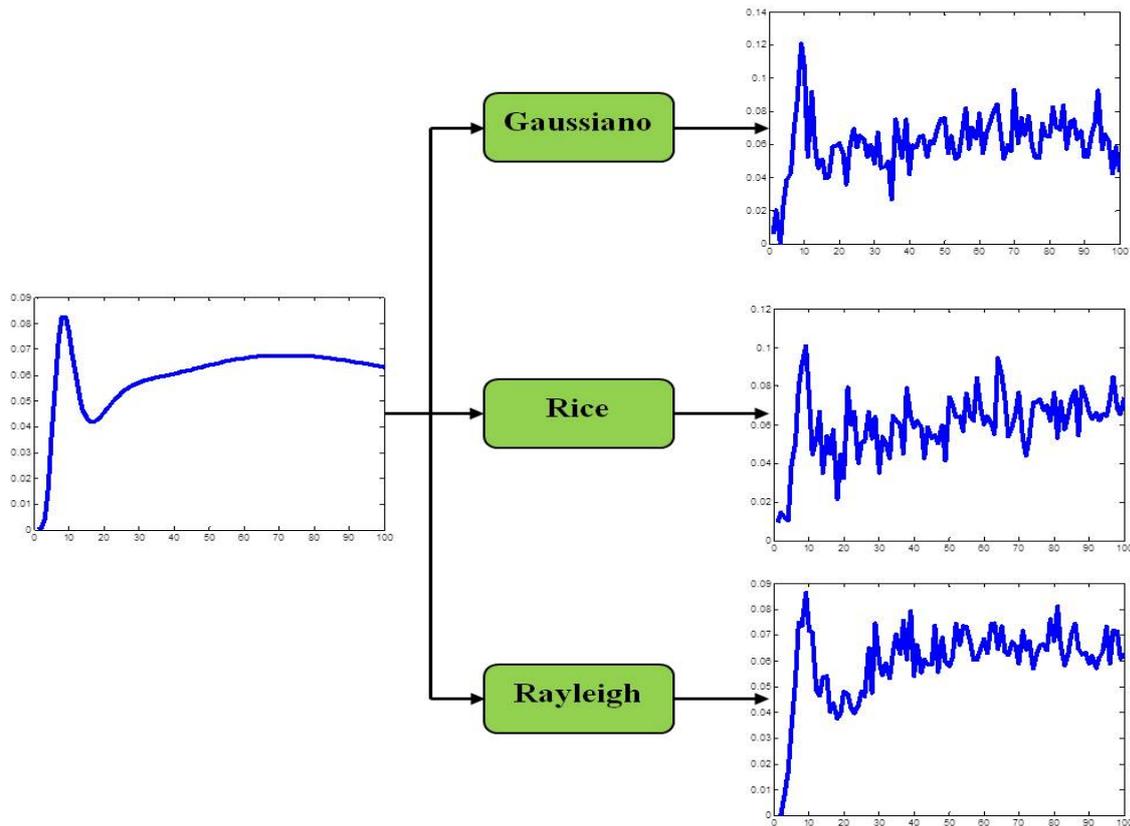


Figura 36. Ejemplo de curva sintética sin ruido, a la que le inyectamos los tres tipos de ruido con una SNR=15.

El proceso a seguir a continuación es muy similar al explicado en casos reales: aplicar la metodología de filtrado (sin utilizar límite inferior) y estimar parámetros, tanto de las curvas ruidosas sin filtrar como de las filtradas. En el ajuste de estas curvas ruidosas, los límites inferior y superior utilizados para ese ajuste fueron $lb=[0,0,0]$ y $ub=[]$. Al conocerse el rango de los parámetros que generábamos, se decidió poner como límite inferior los valores iniciales de cada uno de los rangos, y como límite superior los valores finales. Es decir

- $lb=[5 * 10^{-5}, 1 * 10^{-4}, 1 * 10^{-4}]$
- $ub=[1 * 10^{-1}, 5 * 10^{-2}, 5 * 10^{-2}]$

siendo el orden en lb y ub de V_p , K^{trans} y K_{ep} . Sin embargo, esta medida en el caso de tejidos reales es inviable, porque desconocemos el rango de los biomarcadores. Por eso, y porque lo lógico es proceder en curvas simuladas y reales de la misma forma, se dejaron de utilizar.

Además de los biomarcadores, también se han calculado otras variables, que pasaremos a enumerar a continuación:

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- Diferencias absolutas (DA) de cada parámetro: es la diferencia entre el parámetro resultante del ajuste con respecto al parámetro original que generamos. Por ejemplo, la diferencia absoluta de V_p de una curva ruidosa (filtrada o no) es la resta entre el V_p estimado de esa curva con respecto al V_p original de referencia. Y lo mismo para la DA de K^{trans} y K_{ep} .
- Diferencia absoluta global: recoge la influencia de las tres DA y cumple la siguiente ecuación:

$$DA\ Global = \sqrt{(DA_{Vp})^2 + (DA_{Ktrans})^2 + (DA_{Kep})^2}$$

- Error cuadrático medio (ECM): factor que, en vez de comparar números, comparar las curvas en su totalidad. Se relaciona la curva sintética original (*curva_original*) con la curva sintética procedente de la curva de ruido sin filtrar o filtrada (*curva_estimada*). Su expresión es la siguiente:

$$ECM = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (curva_estimada - curva_original)^2,$$

siendo N la longitud o número de muestras de las curvas.

Todos los datos explicados hasta el momento se guardan en las filas de una matriz. Se almacenan en el siguiente orden, con ayuda de una cabecera (una cadena de caracteres): los tres parámetros farmacocinéticos originales, la SNR que se va a utilizar para la adición de ruido, los tres parámetros estimados de la curva ruidosa **sin filtrar**, sus tres diferencias absolutas, su ECM, los tres parámetros estimados de la curva ruidosa **filtrada** con medias móviles, sus DA, su ECM, y así sucesivamente para cada filtro, dando lugar a **32 columnas** (si excluimos los elementos del filtrado de exponencial). En cuanto al número de filas, dependían del número de curvas ruidosas que se fueran a tratar, multiplicado por el número de SNR. Veámoslo de este modo: por cada tres parámetros farmacocinéticos tenemos una curva, si tenemos N valores de V_p , N valores de K^{trans} y N valores de K_{ep} , tendremos N curvas. Y si decidimos un número de SNR igual a Nr, lo que tendremos serán (**N*Nr**) **filas**. Para intentar paliar la aleatoriedad de los ruidos, y por consiguiente, de los datos obtenidos, se incluyó una variable de refinamiento M, que consistía en, para la curva sintética actual, se repetía el proceso de cálculo de las diferencias absolutas y ECM, es decir, el cálculo de una **fila** de la matriz M veces, y se almacenaban de forma auxiliar (no definitiva) esas M filas, para finalmente hacer la media de esos parámetros de la fila, y obtener una fila de datos promedio mucho más fiable.

Una vez creada la matriz de simulaciones, los datos de diferencias absolutas y error cuadrático medio se interpretan en forma de curvas e *histogramas* comparativos, en los cuales se enfrentan los parámetros de curvas ruidosas con los parámetros de curvas

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

filtradas, para comprobar si existía mejora. Un histograma es, a grandes rasgos, la representación gráfica de unos datos en forma de barras o rectángulos. La base de esos rectángulos simboliza la amplitud del intervalo de valores de los datos, y la altura la frecuencia absoluta de cada intervalo. En nuestro caso, hemos usado la función *histfit* de MATLAB, que combina la presentación en barras y una densidad de distribución de distintos tipos a elegir. Nosotros hemos elegido la distribución normal para nuestro cometido, y hemos ocultado la presentación en barras, de manera que solamente aparezca la gráfica de distribución normal.

Los resultados al emplear nuestra metodología de filtrado en simulaciones no fueron los esperados, al igual que sucedió con las curvas de la realidad. Por tanto, se pensó en unas mejoras para potenciar la metodología tanto para casos reales como para simulaciones.

3.4 Modificaciones

Al no suceder lo que esperábamos con nuestro procesado de curvas, se buscaron otras alternativas que lo complementaran. Analizamos minuciosamente las posibles causas que pudieran limitar nuestra metodología y, una vez localizadas, la forma de resolverlas. Se identificaron dos problemas, y éstas fueron las soluciones propuestas.

3.4.1 Artefacto

En ocasiones, en algunas curvas de captación (tanto reales como simuladas), el punto elegido para iniciar el filtrado (el punto donde se sitúa el límite superior) da la casualidad que tiene un valor muy bajo con respecto al resto (se desvía un tanto de la media). Este hecho nos llevó a pensar que quizá podría influir de forma negativa en el filtrado, y por consiguiente, en la obtención de los biomarcadores.

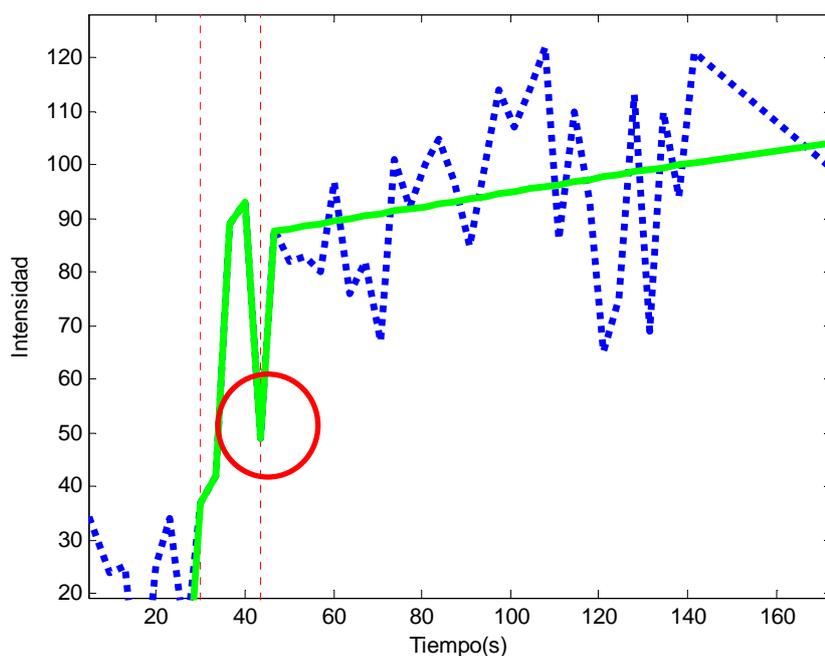


Figura 37. Redondeado de color rojo, tenemos el punto inicial de un filtrado con una caída repentina que es posible que afecte a la hora de emplear mínimos cuadrados y generar los parámetros de interés (se han estrechado los límites para visualizarlo con mayor detalle).

Por eso mismo, se pensó en modificar el valor en la posición del límite superior por un valor algo mayor. Nos decantamos por el valor que tendría la curva sintética de la curva sin filtrar en ese punto. En definitiva, lo que hicimos fue introducir un *artefacto* en las curvas. Un artefacto en el ámbito de RM se podría definir a grandes rasgos como un elemento no deseado en las imágenes, algo que no debería de aparecer.

Pese a todo, no representó una mejora en los parámetros obtenidos en simulaciones, por lo que se desechó finalmente.

3.4.2 Interpolación

El propósito del filtrado era eliminar el ruido de la mayor parte de la curva (recordemos que unas muestras permanecían intactas) para ayudar a mínimos cuadrados en su ajuste. No obstante, al tratar las curvas y aplicar posteriormente mínimos cuadrados, la curva de ajuste (o curva sintética) resultante seguía presentando el mismo problema: la fase arterial no se capturaba correctamente. Era imprescindible modificar algún aspecto más de las curvas para que el ajuste fuera más preciso.

Al incluir los límites, el número de muestras de curva contenido entre ambos (la zona protegida donde se conserva el pico arterial) era reducido, en comparación al número total existente. No tenía sentido que esa parte de la curva, de tanta relevancia en nuestro

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

estudio, tuviera tan poca información. Por tanto, se decidió incrementar el número de puntos en esa región, manteniendo los originales, para así realizar un ajuste *ponderado*, otorgando más peso a la zona protegida.

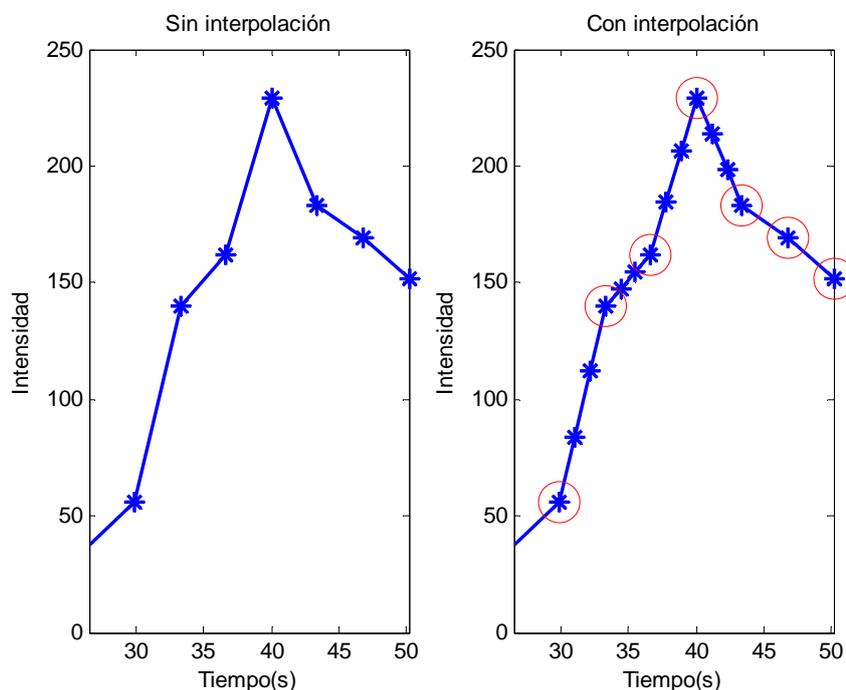


Figura 38. Comparativa (enfocándonos en el pico arterial) de un caso de curva sin y con interpolación. Nótese que se han añadido muestras sin perder las originales, estas últimas destacadas en color rojo.

Es imprescindible, tanto en datos reales como simulados, ajustar el número de muestras en la AIF y en el vector de tiempos, ya que la interpolación origina nuevas muestras en la parte central de las señales. Hablaremos de *grado* o *nivel* de interpolación para referirnos al número de muestras que vamos a añadir en la zona protegida de las curvas (si decimos interpolación de grado 8 es que hemos incrementado el número de puntos de la parte protegida en 8). Normalmente, se han utilizado en simulaciones grados de 4, 8, 12 y 16. Así pues, combinando la interpolación y el filtrado, en ese orden, en las distintas etapas de las curvas de intensidad, se llegaron a resultados favorables, que figuran en el apartado de *Resultados*. Al aplicar mínimos cuadrados, el hecho de haber ponderado la importancia de la etapa central en mayor medida junto con el filtrado que suaviza la curva y elimina el ruido hacen posible que la curva sintética resultante estime correctamente la fase arterial, y por consiguiente, el parámetro más ligado a ella: V_p .

4. Resultados y discusión

En este capítulo se recopilan los resultados, diferenciando entre los pertenecientes a datos reales y a datos simulados. En curvas reales, no existe forma numérica de saber si nuestro filtro está funcionando correctamente, aunque sí visualmente, pues la fase arterial de las curvas ajustadas no se pierde como sucedía anteriormente. Por eso se desarrollaron curvas simuladas, creadas a partir de parámetros originales con los que es posible hacer comparaciones. Para representar los progresos, se han empleado figuras y tablas con estadísticos.

4.1 Medidas estadísticas

Para representar de forma numérica los distintos parámetros que hemos manejado en la metodología (biomarcadores, diferencias absolutas, etc.), vamos a hacer uso de medidas estadísticas como la *media*, la *desviación típica o estándar*, la *mediana* y el *percentil 5% y 95 %*. Vamos a definirlos brevemente:

- La *media aritmética* de un conjunto de valores es el resultado de la suma de todos los valores dividido por el número de valores.
- La *desviación típica o estándar* es la medida de la dispersión de los datos con respecto a su valor medio.
- La *mediana* de un conjunto de valores ordenados es aquel valor que se encuentra en el centro de ese conjunto. Si hay N elementos en el conjunto (N es impar), la mediana es el valor localizado en la posición $(N+1)/2$. Por el contrario, si N es par, se toma como mediana la media aritmética de los dos valores centrales, los cuáles ocupan las posiciones $N/2$ y $(N/2 + 1)$.
- El *percentil* es una medida en la que, dado un conjunto de valores ordenado de menor a mayor, lo divide en dos subconjuntos, de manera que en el subconjunto inferior se encuentra el k % de los datos (percentil k %) y en el subconjunto superior el $(100-k)$ % de los datos. Como curiosidad, la *mediana* es el percentil 50 %, ya que es el punto donde el 50% de los datos se encuentran por debajo de ese valor, y el restante 50 % se sitúan por encima.

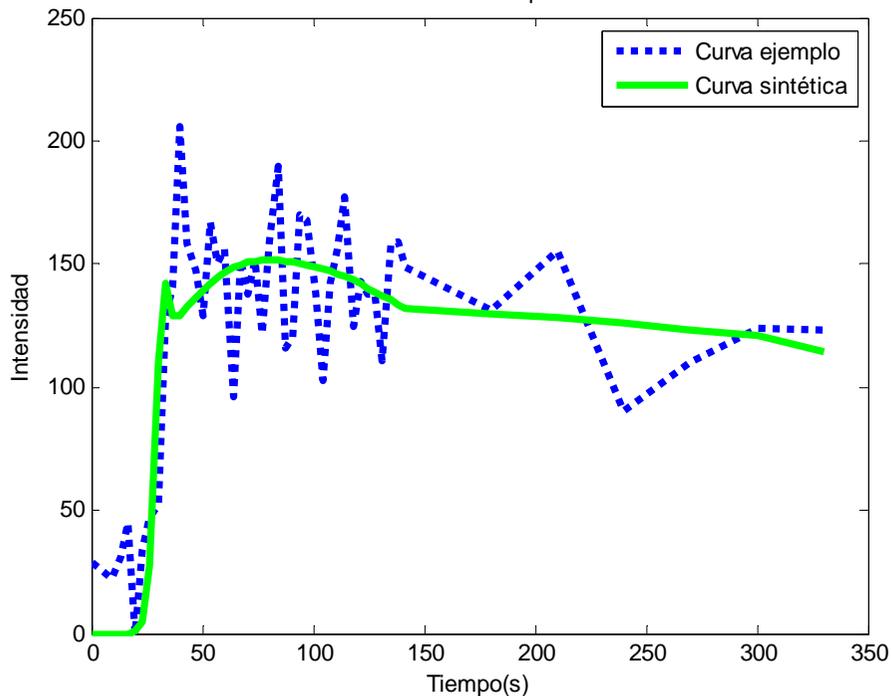
4.2 Datos reales

Los resultados con curvas de intensidad extraídas de tejidos son positivos al aplicar la interpolación de la etapa central de la curva junto con la metodología de filtrado por etapas, en ese orden. Únicamente con el filtrado no era suficiente, como se pensaba inicialmente. La mejora es cualitativa, se aprecia visualmente en las curvas sintéticas,

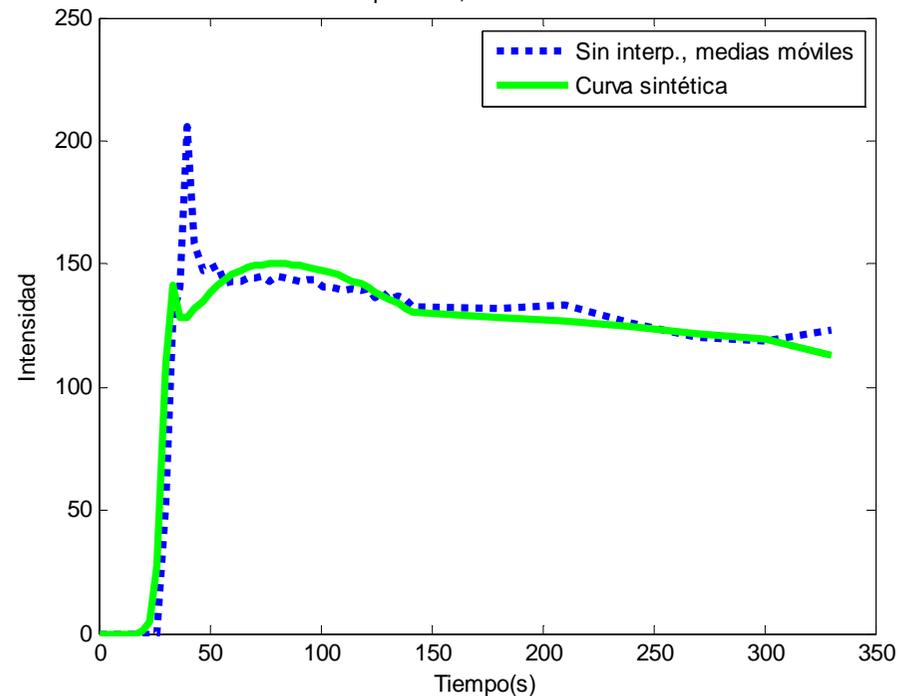
Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

donde la fase arterial se detecta correctamente. He aquí unos ejemplos gráficos para mostrar lo afirmado (en el anexo I figuran más ejemplos con otros niveles de interpolación):

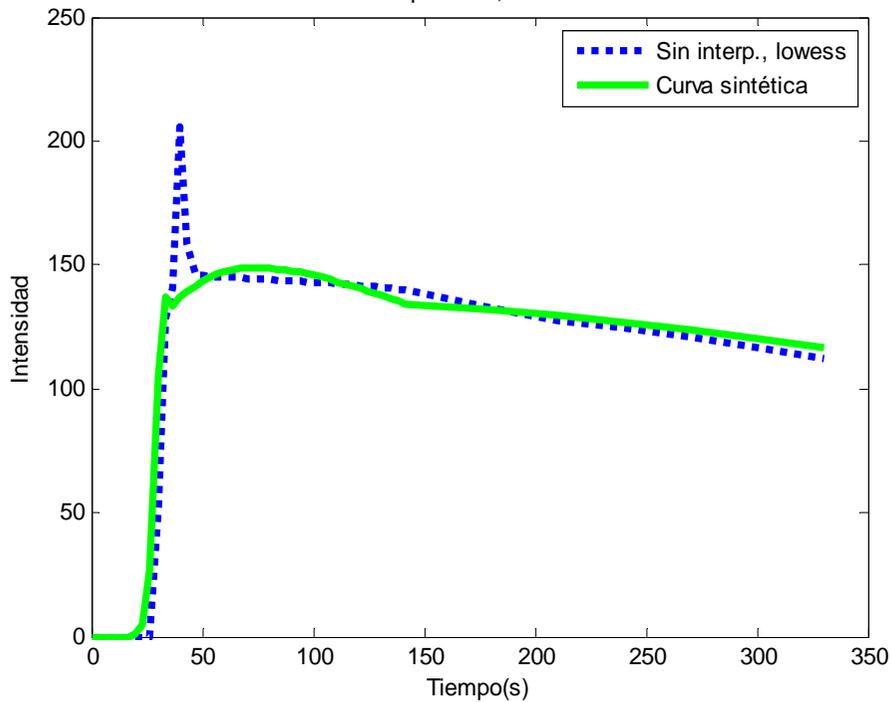
Sin filtrado ni interpolación



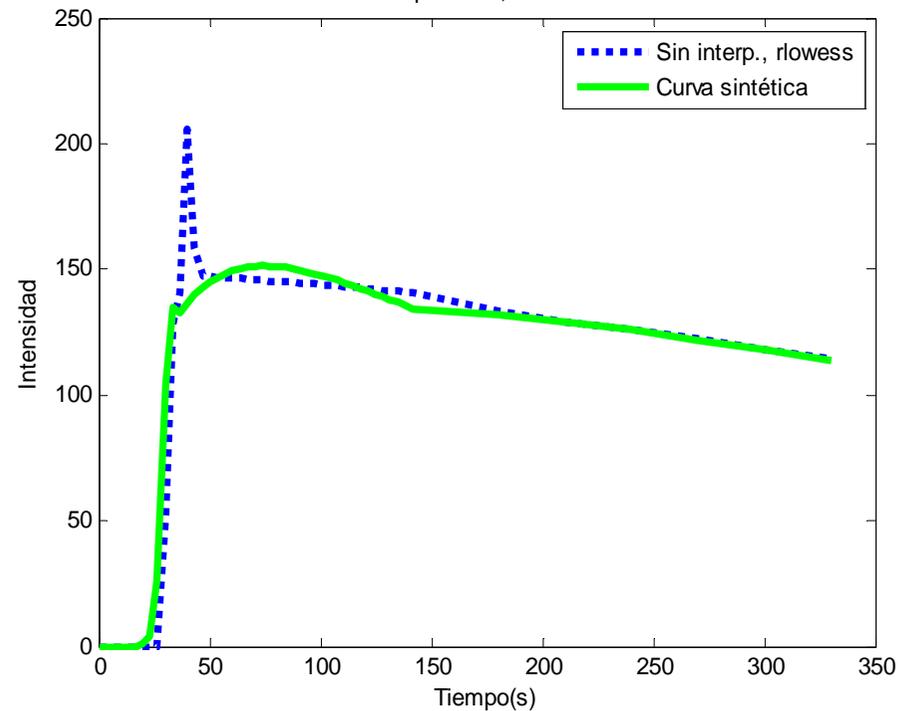
Sin interpolación, filtro medias móviles



Sin interpolación, filtro lowess



Sin interpolación, filtro rlowess



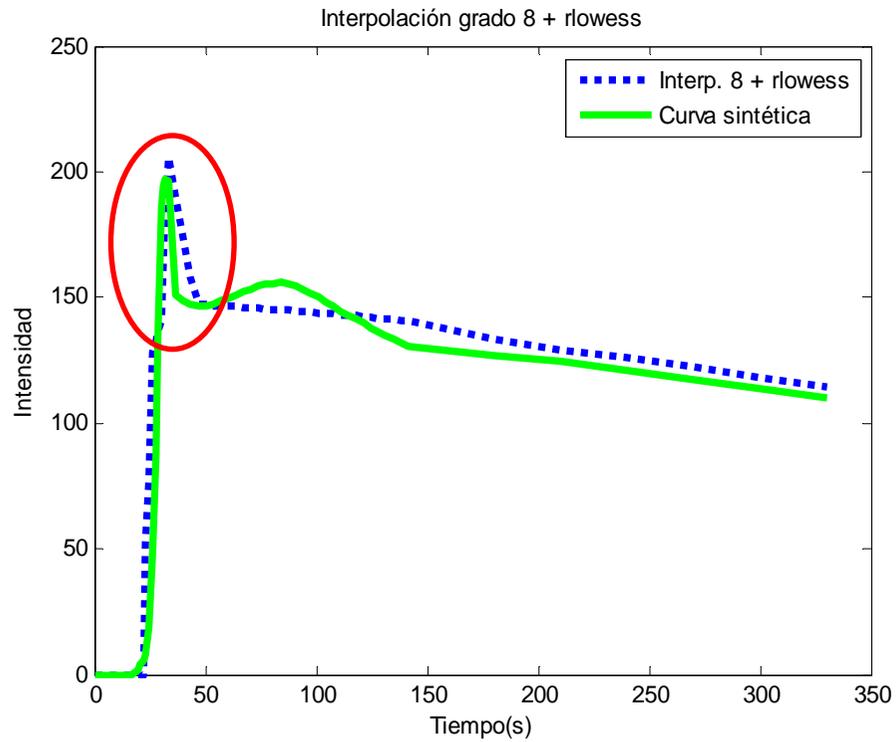
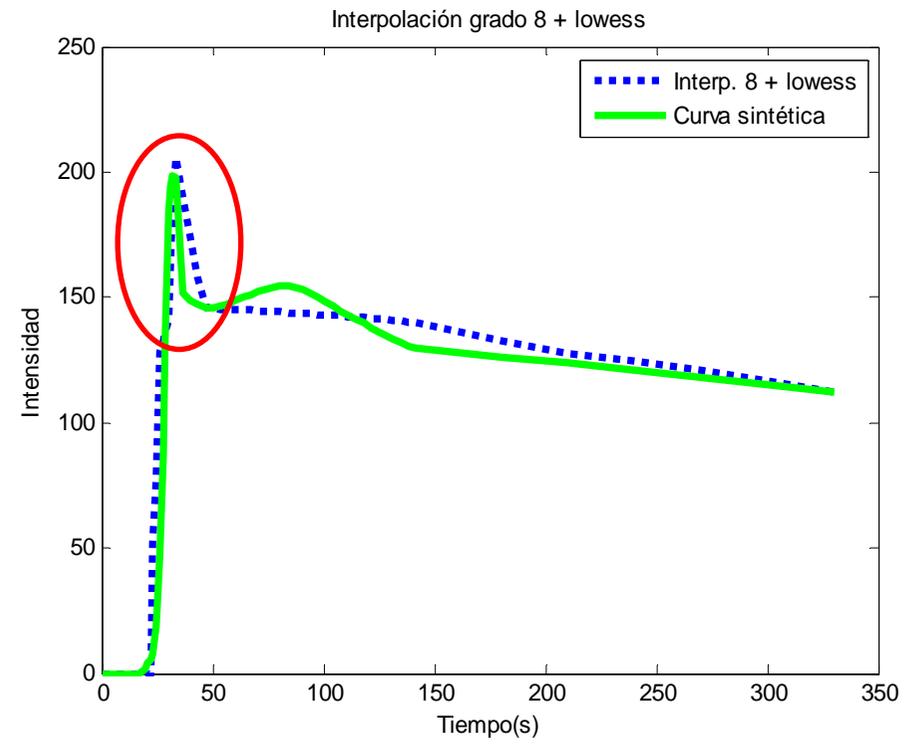
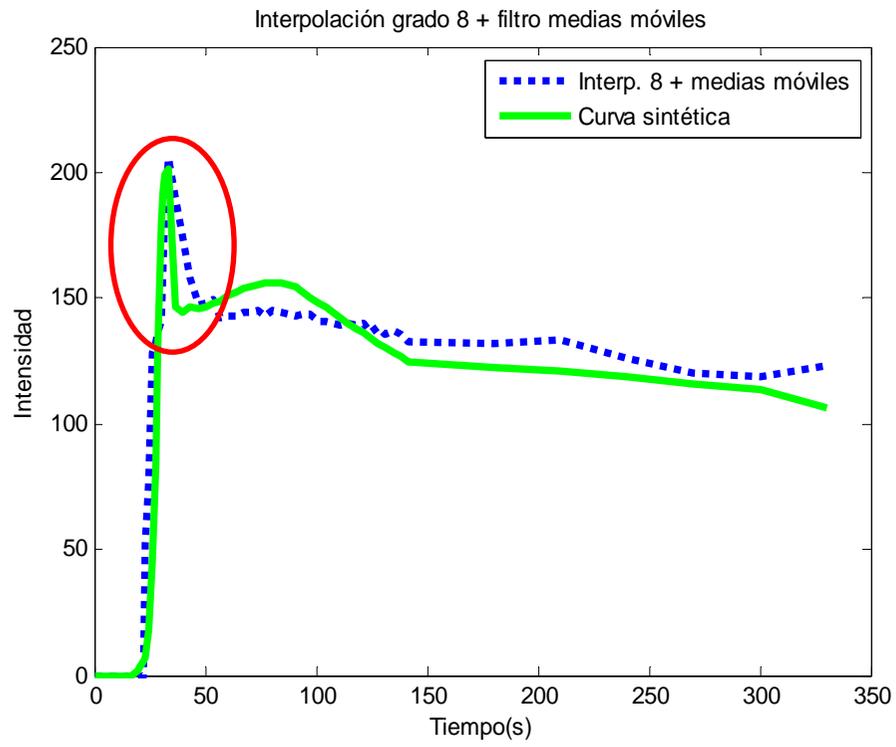


Figura 39. Curva de captación de comportamiento arterial tratada de distintas formas, comparada con su versión sintética. Queda claro que sólo estima la fase arterial adecuadamente cuando a la curva en cuestión se le aplica interpolación junto con cualquiera de los filtros.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Como se puede apreciar, al aplicar mínimos cuadrados a las curvas sin filtrado o filtradas, el ajuste de la fase arterial de la curva no es el esperado. Al introducir una interpolación de grado 8 a las curvas filtradas, es cuando se aprecia que el proceso realmente funciona.

No obstante, como ya se ha afirmado anteriormente, al no poseer los coeficientes originales, no sabemos si estamos mejorando o empeorando. Sólo tenemos la posibilidad de comparar con los coeficientes del ajuste de mínimos cuadrados a curvas sin filtrado (ni interpolación). De todas formas, añadimos una tabla con los valores calculados de V_p , K^{trans} , K_{ep} , V_e y el residuo de mínimos cuadrados de curvas de captación sin filtrar, curvas con los distintos filtros y curvas con los distintos filtros más un grado de interpolación de 8. Todas esas curvas de captación las hemos extraído de las máscaras proporcionadas junto con los 10 estudios de perfusión distintos con los que hemos trabajado en el PFC.

	Normal	Con filtrado			Con filtrado e interpolación de grado 8		
		MM	Lowess	Rlowess	MM	Lowess	Rlowess
V_p	0.002 ±0.006	0.001±0.004	0.001±0.004	0.001±0.004	0.045±0.023	0.048±0.026	0.050±0.027
	7.28*10 ⁻¹⁴	3.27*10 ⁻¹⁴	3.63*10 ⁻¹⁴	3.44*10 ⁻¹⁴	0.043	0.046	0.047
	2.26*10 ⁻¹⁴	2.24*10 ⁻¹⁴	2.22*10 ⁻¹⁴	2.22*10 ⁻¹⁴	0.008	0.009	0.009
	0.017	0.007	0.008	0.010	0.085	0.098	0.102
K^{trans}	0.038 ± 0.020	0.033 ± 0.020	0.038 ± 0.020	0.037±0.020	0.017±0.013	0.016±0.011	0.015±0.011
	0.034	0.033	0.034	0.033	0.013	0.013	0.012
	0.014	0.015	0.015	0.014	0.005	0.005	0.004
	0.084	0.084	0.082	0.081	0.045	0.038	0.037
K_{ep}	0.026 ±0.010	0.027±0.010	0.027±0.009	0.027 ± 0.009	0.018±0.013	0.017±0.011	0.017±0.011
	0.027	0.027	0.027	0.027	0.015	0.015	0.015
	0.011	0.011	0.012	0.012	0.001	0.001	0.001
	0.042	0.043	0.042	0.042	0.044	0.039	0.039
V_e	0.82 ± 0.13	0.83 ± 0.13	0.82 ± 0.13	0.82 ±0.13	0.73 ±0.17	0.72 ±0.17	0.72 ± 0.17
	0.85	0.87	0.85	0.86	0.73	0.72	0.73
	0.57	0.57	0.56	0.55	0.45	0.42	0.43
	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.97	0.98
Residuo	14895 ± 6988	5184 ± 5764	4363±4834	4332±4586	6832±5702	6385±5380	6380±5314
	13442	3363	2870	2959	5319	4899	4924
	6905	1000	673	718	1229	1000	1120
	30341	17391	15152	14392	17353	15880	15881

Tabla 3. Resultados de los parámetros farmacocinéticos y el residuo. Unidades: K^{trans} y K_{ep} (seg⁻¹), V_e, V_p, (tanto por uno, sin unidades), residuo (sin unidades). Para cada término figuran, de arriba a abajo: media ± desv.estándar, mediana, percentil 5% y percentil 95 %. Nota: MM (Medias Móviles).

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

Después de analizar los datos que figuran en la tabla, se puede afirmar que los valores de residuo disminuyen al filtrar las curvas, que es lo que se espera, pues al eliminar el ruido existente estamos reduciendo el error, y por tanto, facilitando el trabajo a mínimos cuadrados. Sin embargo, el hecho de añadir la interpolación incrementa el residuo en comparación a no añadirla, aunque de todas formas, sigue siendo inferior que en el caso de no aplicar nada. El filtro que más consigue disminuirlo es el de *rlowess*, si nos atenemos a sus valores de media, desviación estándar y percentil 95%.

En el caso de los valores de V_p , también sucede lo esperado: los valores estimados en la columna de interpolación más el filtrado son superiores a los que figuran en columna de curvas *normales* (con normales nos referimos a curvas intactas, sin recibir interpolación ni filtrado). Coincide con lo que se deducía de la gráfica de variación del parámetro V_p en simulaciones (figura 33): a mayor pico arterial, mayor valor de V_p . Además, tanto los valores de V_p como los de V_e cumplen los rangos teóricos comprendidos entre 0 y 1, explicados en el apartado 2.3.

4.3 Simulaciones

Los resultados en simulaciones no han sido tan llamativos como los de los casos reales. Pensamos que se debe a que no hemos sabido recrear con fidelidad la morfología y tipo de ruido de las señales reales. De hecho, si comparamos una curva de intensidad simulada normal (sin modificaciones) y le añadimos su versión sintética, nos damos cuenta que mínimos cuadrados, en este caso, se presenta como una solución óptima: no se pierde la fase arterial en el ajuste de mínimos cuadrados.

Si hacemos memoria, precisamente el problema en la realidad estaba en ejecutar mínimos cuadrados en una curva normal, donde se perdía el pico arterial. Si mínimos cuadrados ya funciona en las peores condiciones, es difícil mejorarlo (ver figura 40). Lo cual nos lleva a ratificar de nuevo que no hemos sabido simular las curvas de la realidad con acierto.

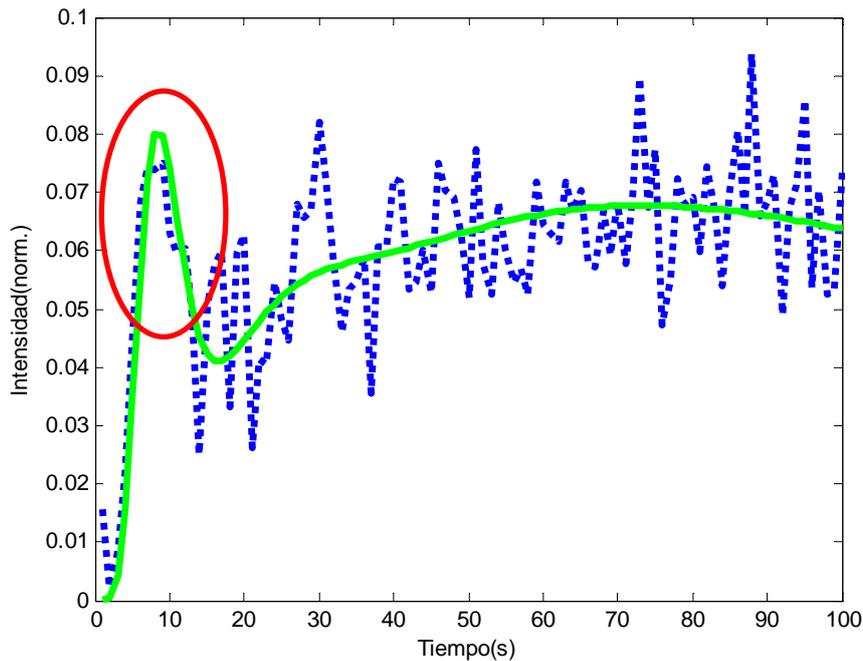
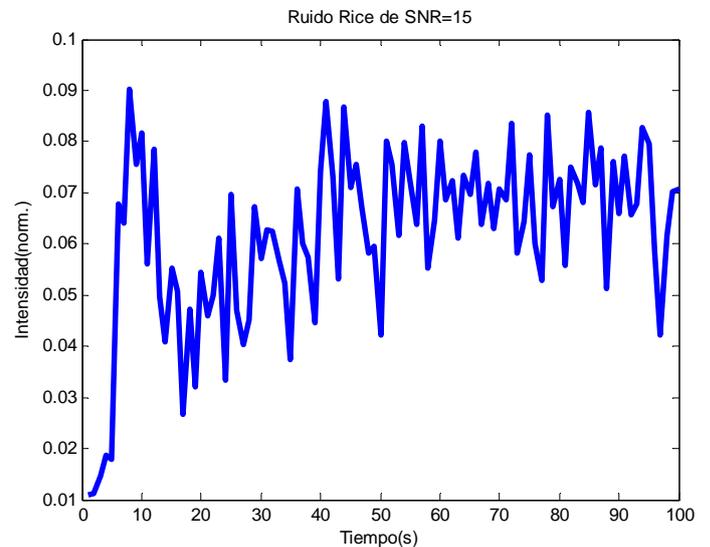
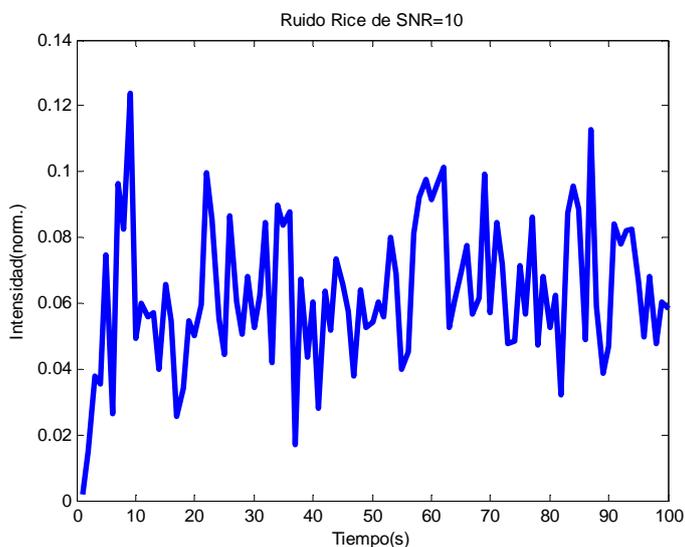


Figura 40. Curva de captación simulada junto a su curva ajustada. A la curva de captación no se le ha realizado ninguna modificación. Se puede observar que la fase arterial se estima con precisión.

No obstante, sí que hemos hallado ciertas condiciones en las que hemos hallado una pequeña mejoría, y eso es lo que vamos a presentar: resultados con ruido Rice de $SNR=10$ (potencia de ruido alta, ver figura 41) y grados de interpolación 4, 8, 12 y 16. Se han utilizado 80 curvas, variando el parámetro V_p y dejando fijos K^{trans} y K_{ep} . V_p presenta un rango de 0.074 a 0.1, y los valores de K^{trans} y K_{ep} son 0.005 y 0.007, respectivamente.



Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

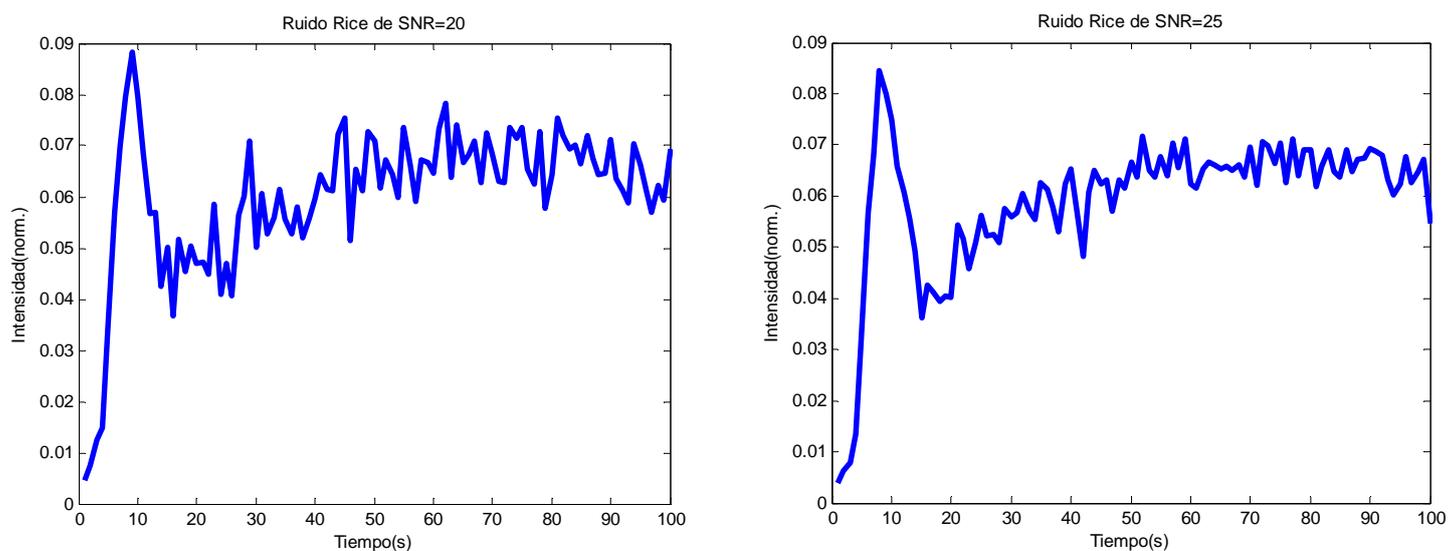


Figura 41. Ejemplos de curvas con ruido Rice de SNR igual a 10, 15, 20 y 25.

En otras condiciones y/o configuraciones no hemos obtenido progresos destacables. Eso sí, se ha observado una tendencia a ofrecer resultados más próximos a lo esperado conforme mayor es la potencia de ruido de las señales (o cuando menor es su SNR), y eso es algo que se venía buscando desde el principio: que nuestro filtro funcionara en las condiciones de ruido más adversas. Vamos a utilizar como medidas las variables explicadas en simulaciones (las cuatro diferencias absolutas (DA) y el ECM) y las vamos a representar como valores numéricos en tablas en curvas comparativas e histogramas. Se van a enfrentar los parámetros obtenidos de curvas con filtrado e interpolación, frente a curvas normales, a las cuáles sólo se les ha añadido ruido. En esta ocasión, no vamos a incluir información de curvas únicamente filtradas, porque al igual que en datos reales, el filtrado combinado con interpolación es mejor solución, y sólo queremos ceñirnos a condiciones donde aparecen avances o donde al menos no se empeore. También obviamos los residuos porque ya que se ha verificado en la parte de datos reales que su valor disminuye al filtrar, y el parámetro V_e , ya que consideramos que al presentar los valores de diferencias absolutas de K^{trans} y K_{ep} , es más que suficiente (recordar que V_e es el cociente de esos dos parámetros).

En el anexo I, a modo de complemento, tenemos el resto de curvas comparativas e histogramas de parámetros pertenecientes al caso que vamos a tratar a continuación.

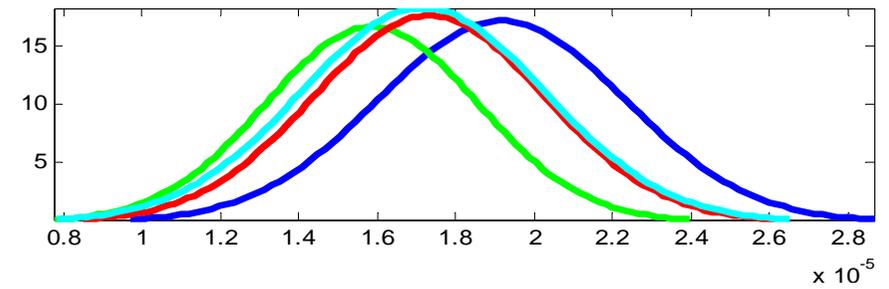
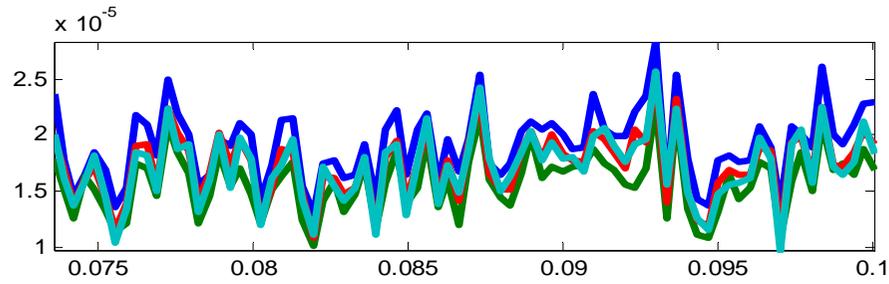
SNR=10							
	Normal	Filtrado + interp. grado 4			Filtrado + interp. grado 8		
		MM	Lowess	Rlowess	MM	Lowess	Rlowess
DA_V_p	0.006 ± 0.003	0.004 ± 0.003	0.004 ± 0.003	0.005 ± 0.003	0.003 ± 0.002	0.003 ± 0.002	0.003 ± 0.002
	0.006	0.005	0.005	0.005	0.003	0.003	0.004
	9.24*10 ⁻⁴	3.12*10 ⁻⁴	2.94*10 ⁻⁴	2.17*10 ⁻⁴	3.58*10 ⁻⁴	4.80*10 ⁻⁴	4.09*10 ⁻⁴
	0.010	0.009	0.008	0.009	0.007	0.007	0.007
DA_K^{trans}	(4.04 ± 2.29)*10 ⁻⁴	(8.66 ± 1.63)*10 ⁻⁴	(8.26 ± 1.47)*10 ⁻⁴	(8.82 ± 1.51)*10 ⁻⁴	(15 ± 1)*10 ⁻⁴	(14 ± 1)*10 ⁻⁴	(15 ± 1)*10 ⁻⁴
	3.88*10 ⁻⁴	8.76*10 ⁻⁴	8.38*10 ⁻⁴	9.12*10 ⁻⁴	0.002	0.002	0.002
	6.55*10 ⁻⁵	5.74*10 ⁻⁴	5.64*10 ⁻⁴	6.15*10 ⁻⁴	0.001	0.001	0.001
	7.71*10 ⁻⁴	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002
DA_K_{ep}	(9.32 ± 7.70)*10 ⁻⁴	(24 ± 9)*10 ⁻⁴	(25 ± 8)*10 ⁻⁴	(28 ± 8)*10 ⁻⁴	(39 ± 8)*10 ⁻⁴	(41 ± 7)*10 ⁻⁴	(42 ± 7)*10 ⁻⁴
	6.88*10 ⁻⁴	0.003	0.003	0.003	0.004	0.004	0.004
	4.61*10 ⁻⁵	0.001	0.001	0.001	0.003	0.003	0.003
	0.002	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005
DA_Global	0.006 ± 0.003	0.005 ± 0.002	0.005 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002
	0.006	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.006
	0.002	0.001	0.002	0.002	0.003	0.004	0.004
	0.010	0.010	0.009	0.009	0.009	0.008	0.009
ECM	(1.92 ± 0.32)*10 ⁻⁵	(1.59 ± 0.27)*10 ⁻⁵	(1.73 ± 0.30)*10 ⁻⁵	(1.72 ± 0.31)*10 ⁻⁵	(1.71 ± 0.28)*10 ⁻⁵	(1.86 ± 0.30)*10 ⁻⁵	(1.83 ± 0.32)*10 ⁻⁵
	1.92*10 ⁻⁵	1.60*10 ⁻⁵	1.75*10 ⁻⁵	1.76*10 ⁻⁵	1.70*10 ⁻⁵	1.86*10 ⁻⁵	1.83*10 ⁻⁵
	1.40*10 ⁻⁵	1.12*10 ⁻⁵	1.18*10 ⁻⁵	1.14*10 ⁻⁵	1.22*10 ⁻⁵	1.28*10 ⁻⁵	1.21*10 ⁻⁵
	2.52*10 ⁻⁵	2.10*10 ⁻⁵	2.25*10 ⁻⁵	2.24*10 ⁻⁵	2.22*10 ⁻⁵	2.36*10 ⁻⁵	2.33*10 ⁻⁵

Tabla 4. Resultados de las distintas diferencias absolutas y el ECM para distintos valores de interpolación junto con los filtrados conocidos. Unidades: DA V_p, DA K^{trans}, DA K_{ep}, DA global, ECM (sin unidades). Para cada término figuran, de arriba a abajo: media ± desv. estándar, mediana, percentil 5% y percentil 95 %. Nota: MM (Medias Móviles).

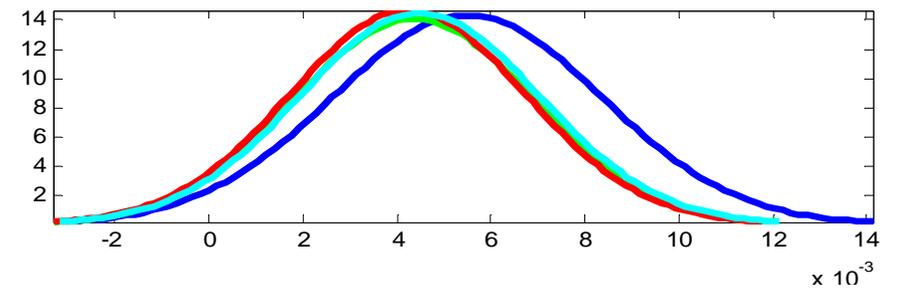
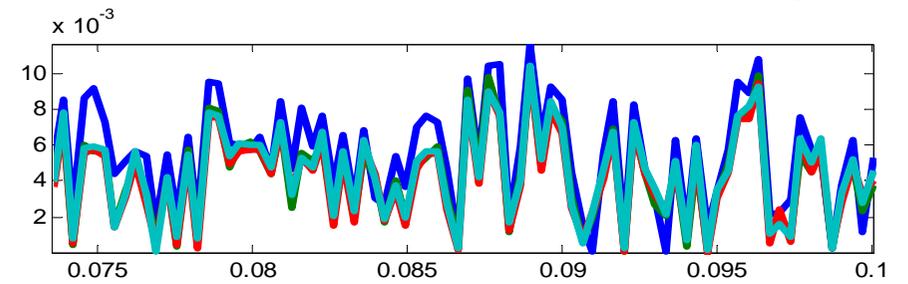
SNR=10							
	Normal	Filtrado + interp. grado 12			Filtrado + interp. grado 16		
		MM	Lowess	Rlowess	MM	Lowess	Rlowess
DA_V _p	0.006 ± 0.003	0.003 ± 0.002	0.002 ± 0.002	0.003 ± 0.002	0.002 ± 0.002	0.002 ± 0.002	0.002 ± 0.002
	0.006	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	9.24*10 ⁻⁴	3.99*10 ⁻⁴	0.65*10 ⁻⁴	2.13*10 ⁻⁴	1.63*10 ⁻⁴	1.88*10 ⁻⁴	1.84*10 ⁻⁴
	0.010	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006
DA_K ^{trans}	(4.04 ± 2.29)*10 ⁻⁴	(19 ± 1)*10 ⁻⁴	(19 ± 1)*10 ⁻⁴	(19 ± 1)*10 ⁻⁴	(22 ± 1)*10 ⁻⁴	(22 ± 1)*10 ⁻⁴	(22 ± 1)*10 ⁻⁴
	3.88*10 ⁻⁴	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	6.55*10 ⁻⁵	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	7.71*10 ⁻⁴	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
DA_K _{ep}	(9.32 ± 7.70)*10 ⁻⁴	(50 ± 6)*10 ⁻⁴	(50 ± 5)*10 ⁻⁴	(53 ± 6)*10 ⁻⁴	(57 ± 5)*10 ⁻⁴	(58 ± 4)*10 ⁻⁴	(59 ± 5)*10 ⁻⁴
	6.88*10 ⁻⁴	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006
	4.61*10 ⁻⁵	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005
	0.002	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007
DA_Global	0.006 ± 0.003	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	(67 ± 8)*10 ⁻⁴	(68 ± 8)*10 ⁻⁴	(69 ± 8)*10 ⁻⁴
	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.007
	0.002	0.004	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006
	0.010	0.008	0.008	0.008	0.008	0.009	0.009
ECM	(1.92 ± 0.32)*10 ⁻⁵	(1.88 ± 0.30)*10 ⁻⁵	(2.02 ± 0.31)*10 ⁻⁵	(1.98 ± 0.33)*10 ⁻⁵	(2.05 ± 0.32)*10 ⁻⁵	(2.18 ± 0.33)*10 ⁻⁵	(2.15 ± 0.34)*10 ⁻⁵
	1.92*10 ⁻⁵	1.87*10 ⁻⁵	2.02*10 ⁻⁵	1.98*10 ⁻⁵	2.06*10 ⁻⁵	2.20*10 ⁻⁵	2.14*10 ⁻⁵
	1.40*10 ⁻⁵	1.38*10 ⁻⁵	1.42*10 ⁻⁵	1.35*10 ⁻⁵	1.48*10 ⁻⁵	1.54*10 ⁻⁵	1.47*10 ⁻⁵
	2.52*10 ⁻⁵	2.41*10 ⁻⁵	2.52*10 ⁻⁵	2.50*10 ⁻⁵	2.64*10 ⁻⁵	2.72*10 ⁻⁵	2.69*10 ⁻⁵

Tabla 5. Resultados de las distintas diferencias absolutas y el ECM para distintos valores de interpolación junto con los filtrados conocidos. Unidades: DA V_p, DA K^{trans}, DA K_{ep}, DA global, ECM (tanto por uno, sin unidades). Para cada término figuran, de arriba a abajo: media ± desv.estándar, mediana, percentil 5% y percentil 95 %. Nota: MM (Medias Móviles).

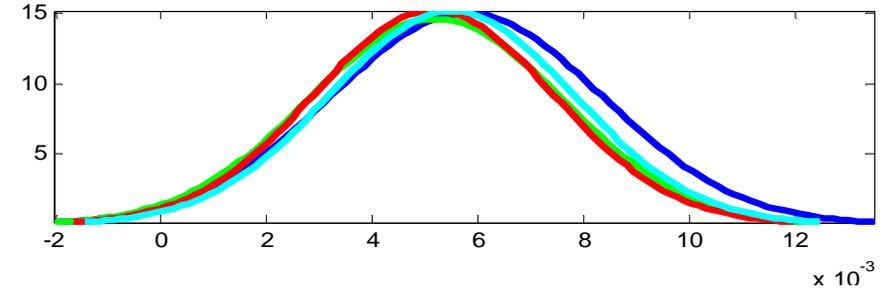
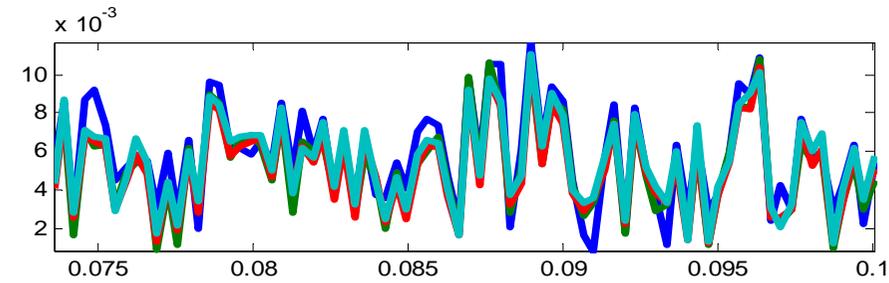
ECM variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 4



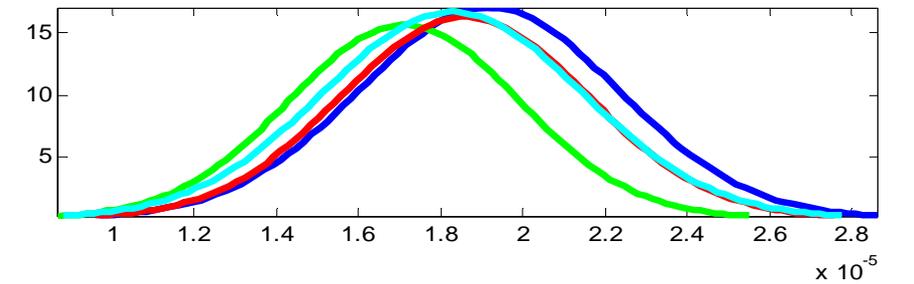
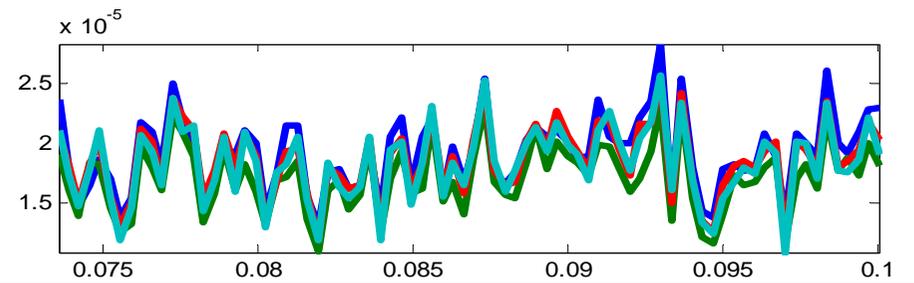
DA Vp variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 4



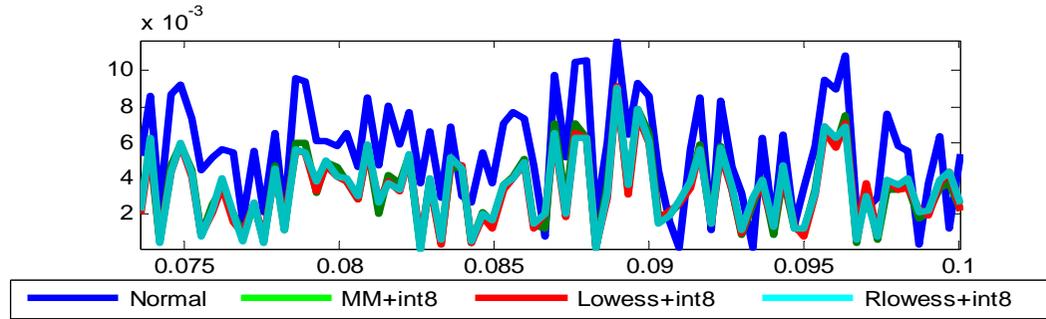
DA global variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 4



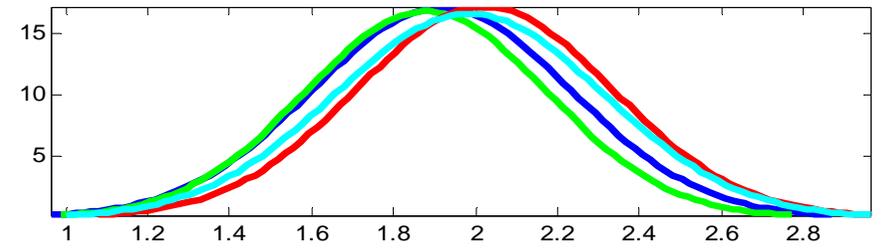
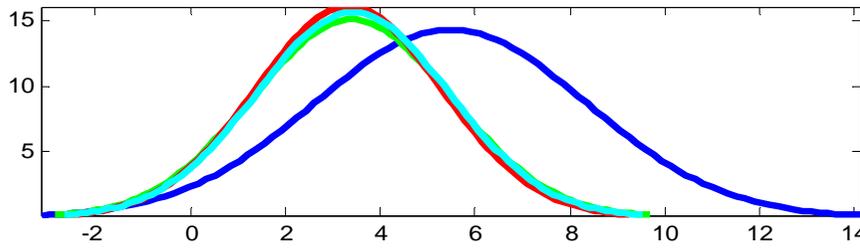
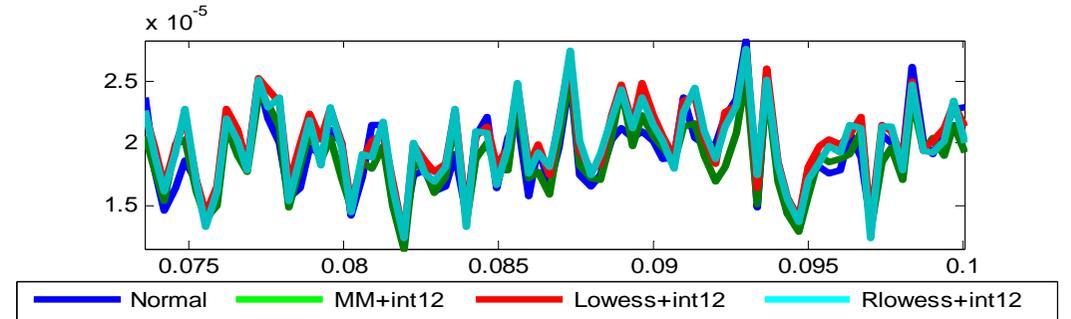
ECM variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 8



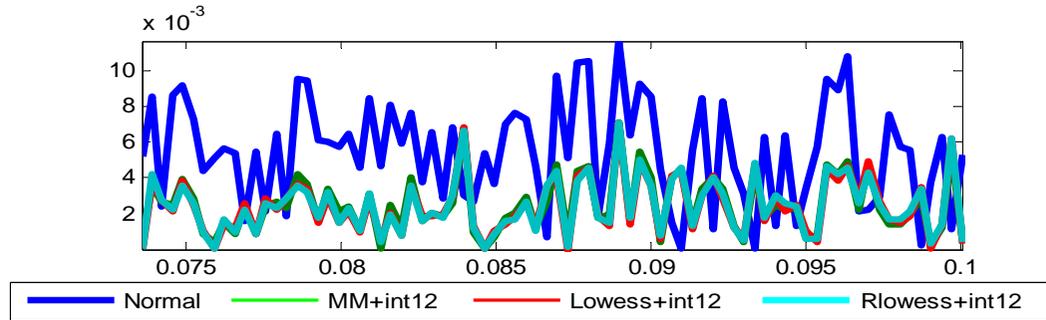
DA Vp variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 8



ECM variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 12



DA Vp variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 12



DA Vp variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 16

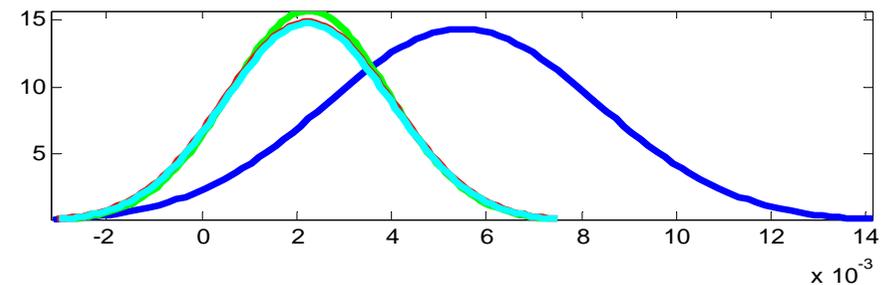
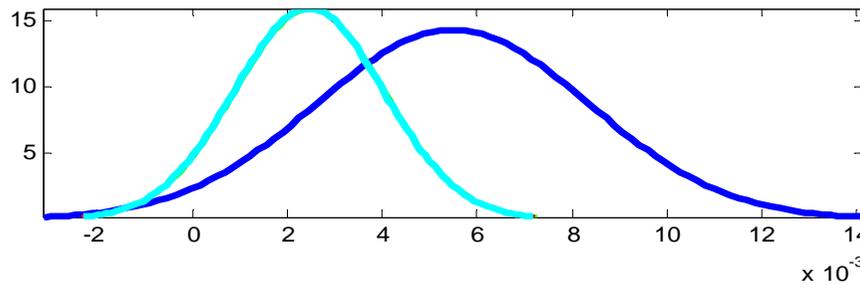
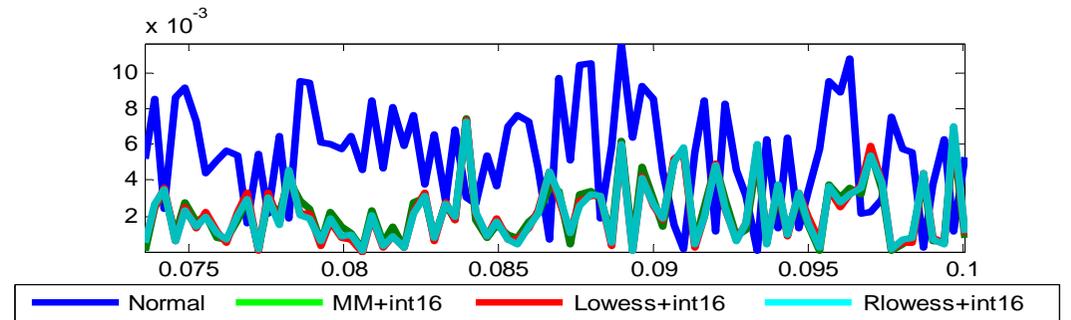


Figura 42. Valores de diferencias absolutas (V_p , globales) y ECM representados en curvas e histogramas, en determinadas condiciones de ruido e interpolación.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

En las curvas de comparación y en los histogramas, lo que se busca es que los valores de las diferencias absolutas y el ECM sean **menores** al aplicar la metodología que al aplicarla. En los histogramas, como ya se comentó con anterioridad, se ocultan las barras, y sólo se muestra la curva envolvente de distribución normal, quedando una especie de campana. Está centrada en el valor de mayor frecuencia de aparición, y su anchura depende de los rangos de valores de las diferencias absolutas y/o ECM: si hay poca desviación a lo largo de la media de las medidas, la campana será más estrecha. Si los rangos de valores de la campana en cuestión son pequeños, la campana estará situada más hacia la izquierda.

Las mejoras en la mayoría de casos son del orden de 10^{-3} , no son muy sustanciales, pero como ya hemos afirmado previamente, es difícil superar algo que ya funciona óptimamente como es el caso de mínimos cuadrados en simulaciones.

De todas formas, se consiguen reducir los valores de ECM y diferencias absolutas de V_p en condiciones de ruido complicadas. En cuanto a las diferencias de K^{trans} , K_{ep} , en ningún momento conseguimos mejores resultados, y precisamente por ese motivo no los hemos presentado. De todas formas, para un grado de interpolación de 4, ha sido posible reducir la diferencia global de los filtros frente a la diferencia de curvas normales en algunos puntos, lo que quiere decir que ha tenido más peso la mejora de V_p frente a las contribuciones de K^{trans} y K_{ep} .

Hay un cierto equilibrio entre los tres parámetros farmacocinéticos, y resulta complicado modificarlos al mismo tiempo. Cuando ajustas una parte de la curva, sin querer estás alterando el resto de ella, y como se pudo apreciar en las figuras del apartado de simulaciones (figuras 33; 34 y 35), los parámetros influían en distintas partes de las curvas.

5. Conclusiones y líneas futuras

En este capítulo vamos a exponer las conclusiones a las que hemos llegado después de todo el trabajo realizado y algunas de las futuras líneas de investigación que se derivan del mismo.

5.1 Conclusiones

En el presente trabajo, se ha modificado el procedimiento de obtención de parámetros farmacocinéticos, aplicando una metodología de tratamiento de curvas temporales que, combinada con mínimos cuadrados, hiciera posible calcular biomarcadores más exactos y estimar correctamente la fase arterial de las curvas de captación.

El flujo de trabajo seguido en el proyecto ha sido el siguiente:

- Desarrollo de una herramienta informática para trabajar de forma óptima con las imágenes, generando curvas de captación.
- Llevar a cabo una metodología de filtrado para las curvas, aplicando a cada zona un procesado diferente.
- Cálculo de parámetros farmacocinéticos y de curvas sintéticas a partir del ajuste de mínimos cuadrados en las curvas de captación reales (tanto filtradas como sin filtrar).
- Al observar que los resultados de curvas filtradas no eran los esperados, se buscaron soluciones. Se probaron dos alternativas, introducir un artefacto e interpolar la parte de la curva protegida. El hecho de aplicar la interpolación combinado con el proceso de filtrado utilizado hasta el momento fue la clave para conseguir progresos: el pico arterial de las curvas resultantes del ajuste mínimo-cuadrático no desaparecía, como sucedía con curvas normales (curvas sin filtrado).
- Al carecer de unos parámetros o curvas originales de referencia, que nos cuantificaran esa mejora, se programaron unas versiones simuladas, acordes con la realidad.
- Las mejoras obtenidas de esas curvas simuladas habiéndoles aplicado la nueva metodología (filtrado e interpolación) fueron visibles en un rango de condiciones determinado. Se observó que la aplicación única de mínimos cuadrados sin realizar ningún procesado adicional ya era una solución óptima. De los tres biomarcadores (V_p , K^{trans} , K_{ep} y V_e), sólo con V_p se obtuvieron valores más próximos a los esperados, siendo este parámetro el más estrechamente ligado con la fase arterial.

Los resultados prometedores que se han alcanzado van a facilitar la recopilación de información útil para el seguimiento de tumores. Aunque los resultados a nivel

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

cualitativo son importantes (en curvas reales se ha conseguido que no se pierda la fase arterial) ha faltado la confirmación cuantitativa de las simulaciones. En líneas futuras, se pretende hacer hincapié en este tema.

5.2 Líneas futuras

Una vez presentado en el punto anterior todo el desarrollo seguido en el presente trabajo, las líneas futuras propuestas son las siguientes:

- En el apartado de simulaciones, realizar un estudio en profundidad de las características de las curvas de captación obtenidas de los estudios de perfusión por RM. Para ello se recomienda:
 - Realizar un estudio sobre el tipo de ruido que aparece en las imágenes de perfusión por RM. Una de las posibilidades es, tomando las curvas de captación como distintas realizaciones de un proceso estocástico, caracterizar el ruido con distintos parámetros como pueden ser la media, la varianza y la densidad espectral de potencia (DEP), entre otros a partir de la función densidad de probabilidad.
 - Modelar las curvas de intensidad que obtenemos en simulaciones para que sean lo más parecidas posibles a la realidad: el tipo de caída que sufre la curva al perder contraste, estrechar la zona donde aparece la fase arterial, etc.
 - Cambiar de estrategia a la hora de comparar medidas. En este trabajo se han utilizado diferencias absolutas y error cuadrático medio, y se han aplicado a la totalidad de la curva. Si nuestra metodología ha sido diseñada por partes, tiene sentido que las comparaciones sean también por partes, prestando más atención a la zona de la fase arterial. También sería interesante buscar otro tipo de medidas para aportar más información.
- El modelo farmacocinético de dos compartimentos tiene sus limitaciones, como cualquier modelo de cualquier otro ámbito. Existen otro tipo de modelos que posiblemente sean más capaces de representar la fisiología de los tejidos con más fiabilidad [25]. Como ejemplos podemos aportar los siguientes:
 - Modelo de intercambio de dos compartimentos
 - Modelo tejido-homogeneidad
 - Modelo parámetros distribuidos

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- Modelo de captación compartimental
- Modelo de captación de flujo-pistón

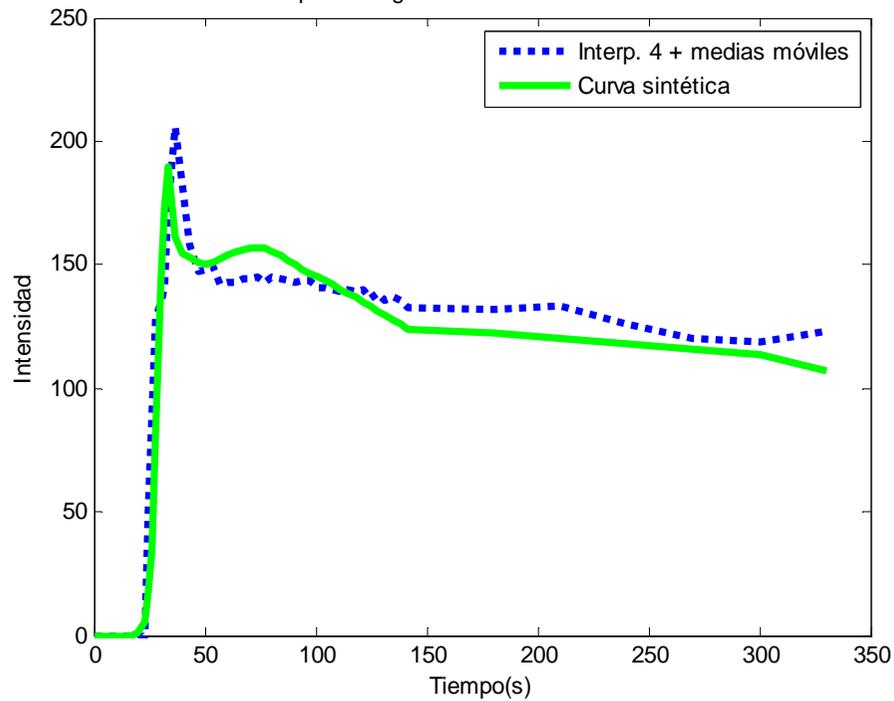
6. Anexo I: Ampliación de gráficas

En este anexo se han incluido nuevas gráficas para complementar a las que figuran en los apartados 4.2 y 4.3. Por ejemplo, en el apartado 4.2, las gráficas representadas son para un grado de interpolación de 8. Vamos a añadir figuras con distinto grado (4, 12 y 16) para comprobar que la fase arterial se sigue detectando satisfactoriamente. Y lo mismo para las curvas e histogramas de parámetros (como las diferencias absolutas de K_{trans} y K_{ep}) que restan del caso presentado en el apartado 4.3, para distintos valores de interpolación (4, 8, 12 y 16) y SNR igual a 10. Hemos omitido las gráficas del resto de opciones de SNR (15, 20 y 25) y de ruidos (Gaussiano, Rayleigh) porque no presentaban resultados favorables.

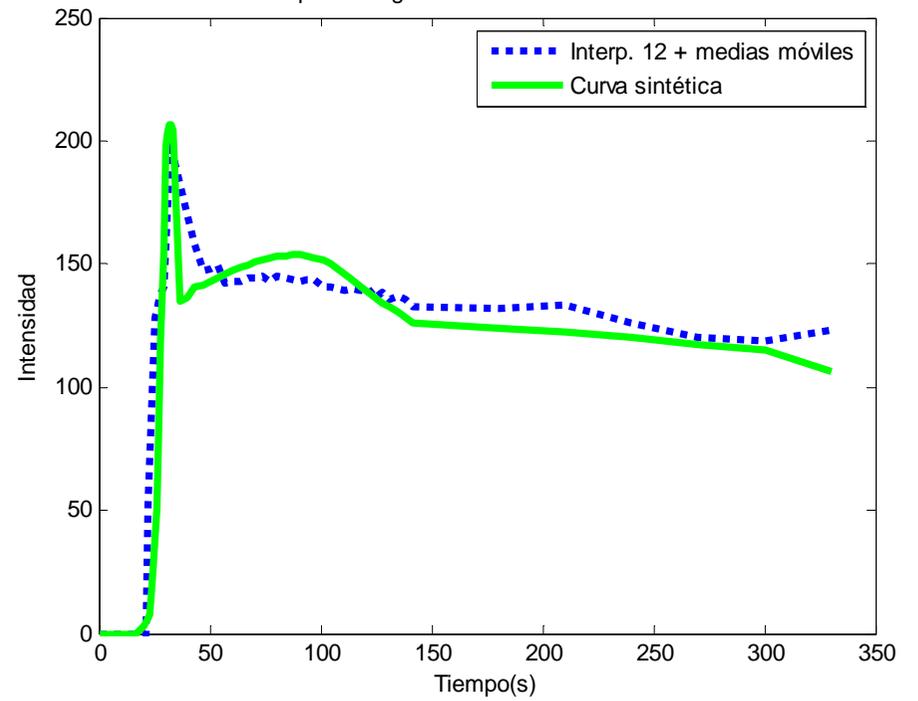
6.1 Gráficas de datos reales

Las figuras que aparecen en este apartado presentan una curva marcadamente arterial filtrada y con la fase arterial interpolada, junto con su versión sintética (procedente del ajuste de mínimos cuadrados). Se incrementan el número de muestras del pico arterial en 4, 12 y/o 16 muestras. Se puede apreciar en la curva del modelo (o sintética) que añadiendo 4 puntos (grado de interpolación 4) la fase arterial ya se empieza a detectar de manera evidente.

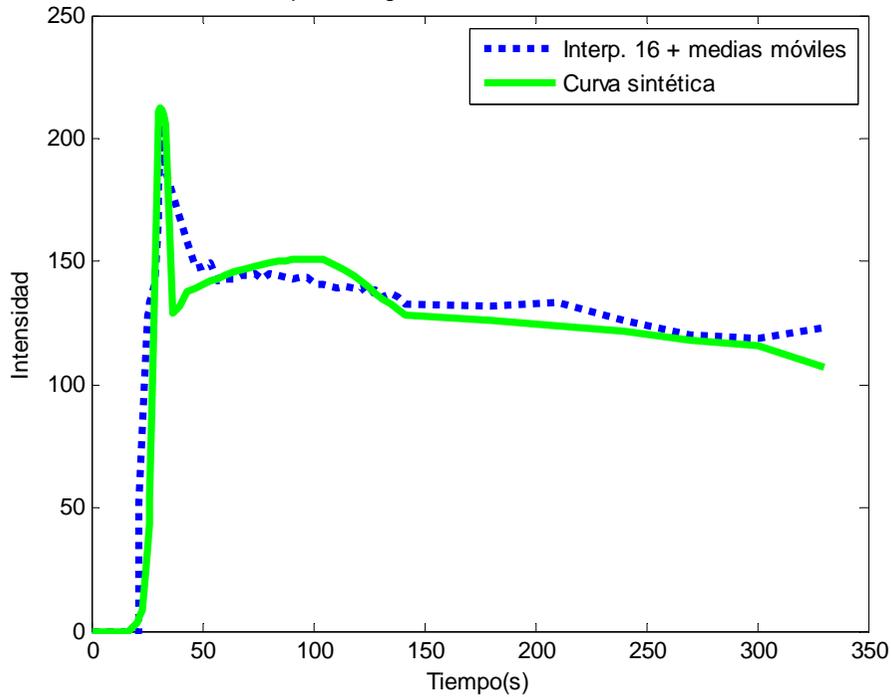
Interpolación grado 4 + filtro medias móviles



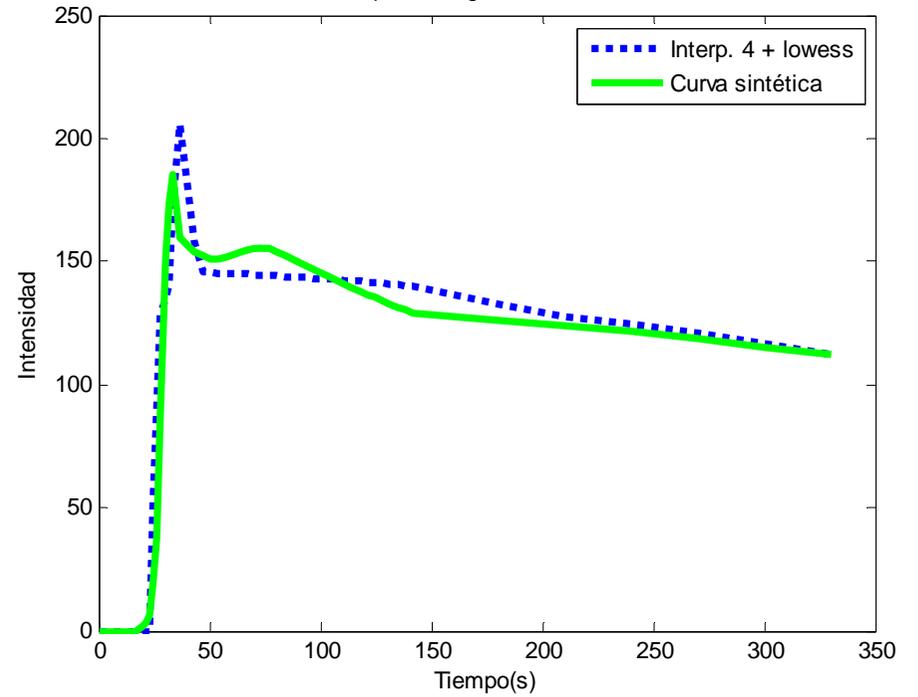
Interpolación grado 12 + filtro medias móviles

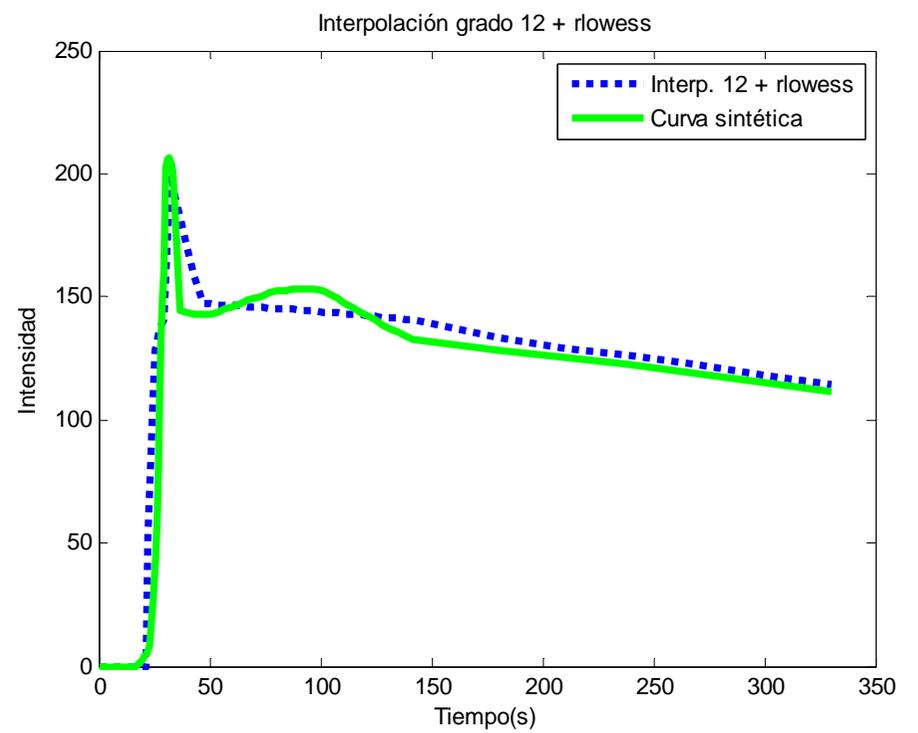
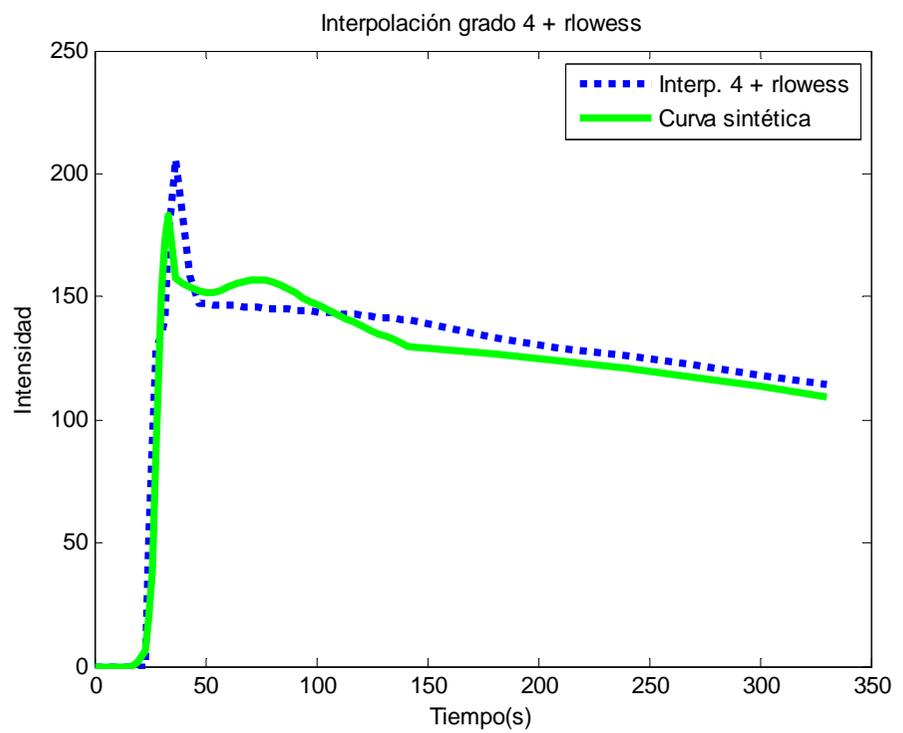
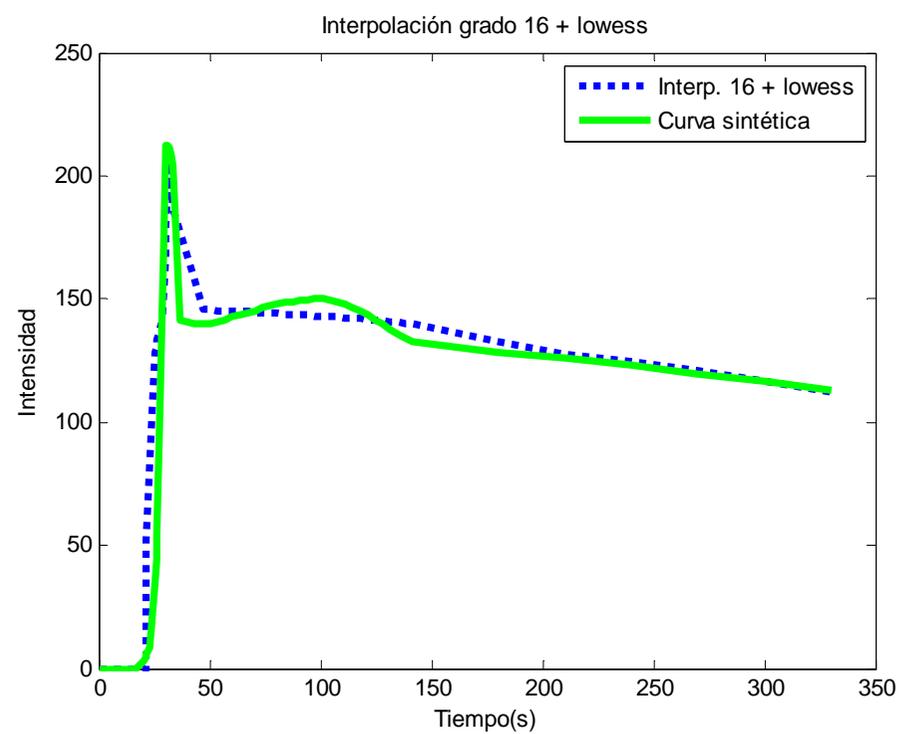
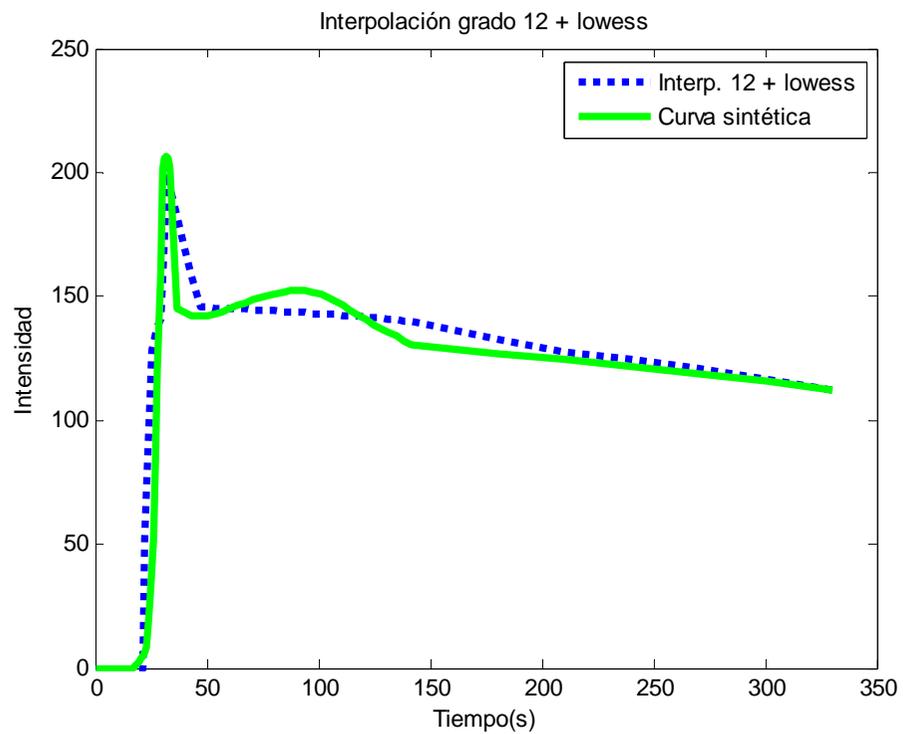


Interpolación grado 16 + filtro medias móviles



Interpolación grado 4 + lowess





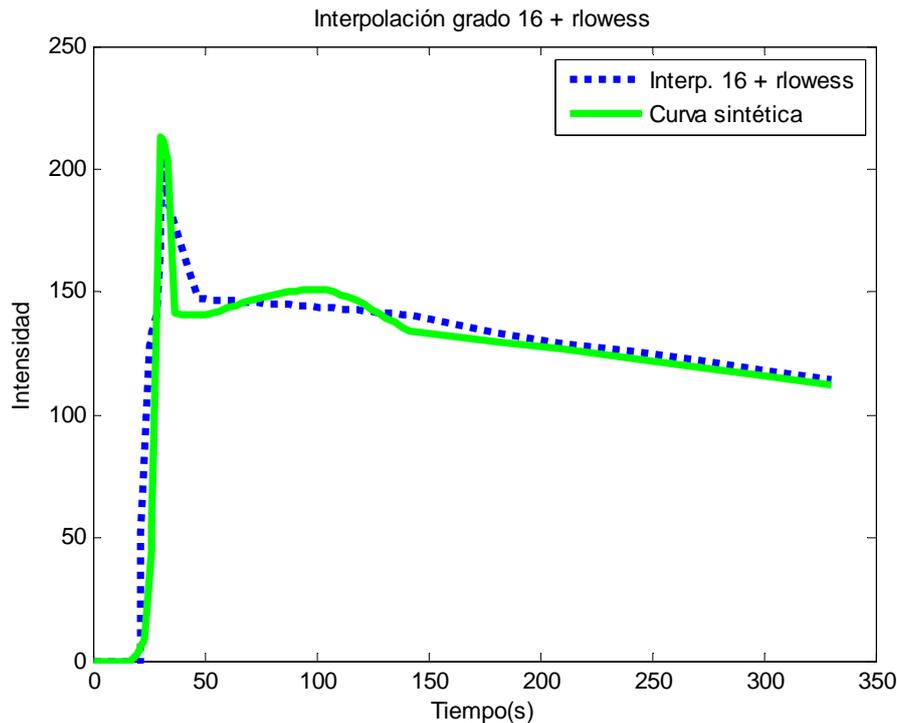
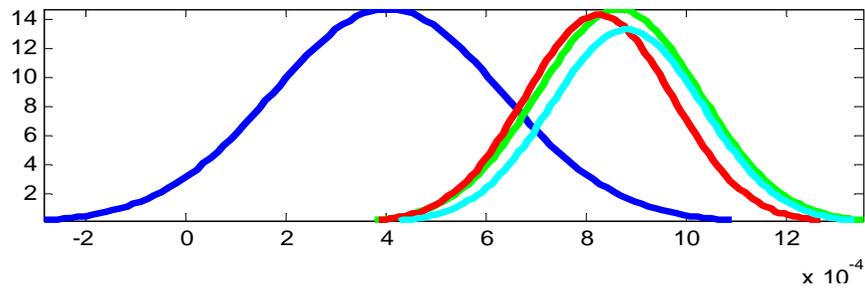
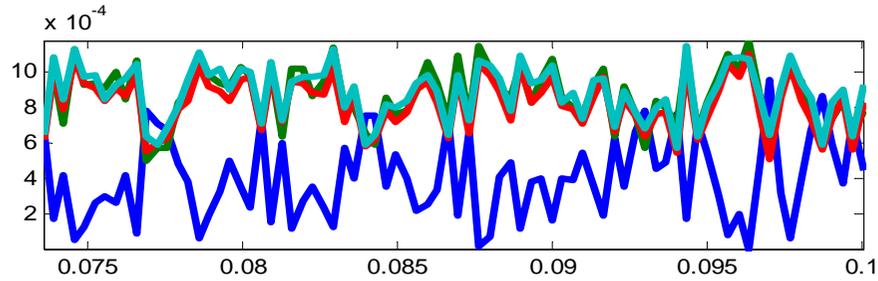


Figura 43. Curva de captación de comportamiento arterial con distintos grados de interpolación (4, 12 y 16) representada con su equivalente sintética.

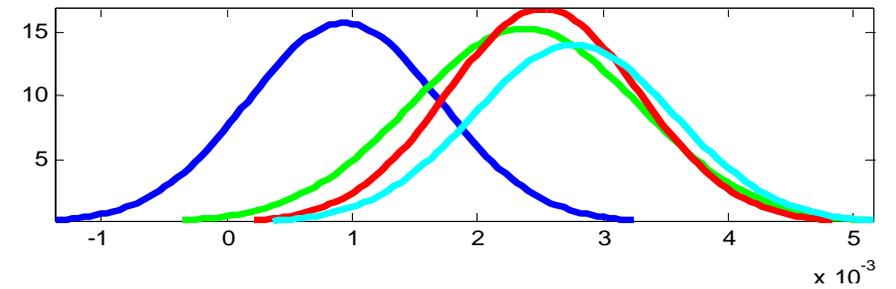
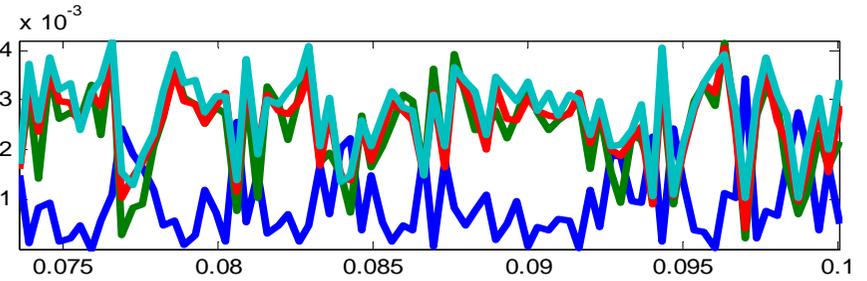
6.2 Gráficas de datos simulados

Las gráficas para complementar las que figuran en el apartado 4.3 son de diferencias absolutas de K^{trans} , K_{ep} , globales y ECM, para un valor de SNR igual a 10 y valores de interpolación de 4, 8, 12 y 16. Como ya se afirmó en dicho capítulo, los resultados de diferencias absolutas de los parámetros K^{trans} y K_{ep} no son los esperados al utilizar filtrado junto con interpolación, y esto es debido a lo estrechamente ligados que están los tres parámetros farmacocinéticos V_p , K^{trans} y K_{ep} , de manera que al alterar el valor de uno de ellos, influyes negativamente en el resto: al aumentar el número de muestras de la fase arterial, se consiguen valores de V_p más precisos, en detrimento de los valores de K^{trans} y K_{ep} , que empeoran respecto a los valores originales.

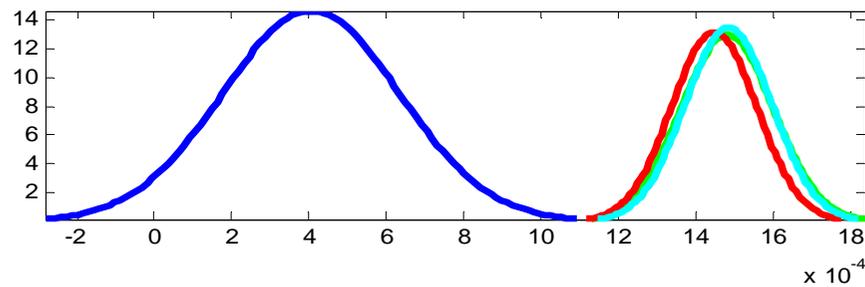
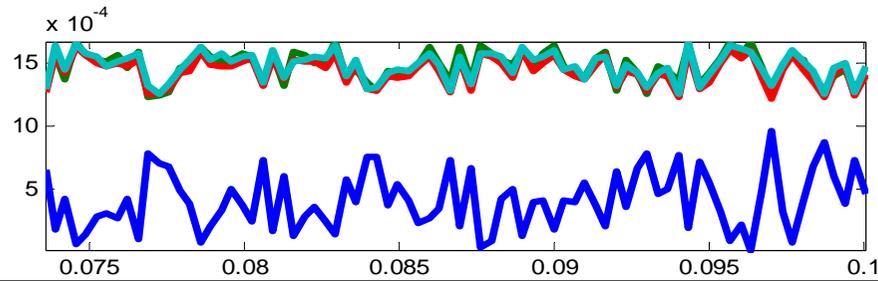
DA Ktrans variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 4



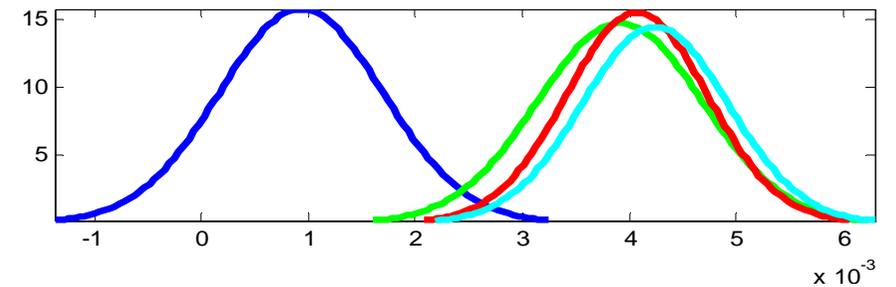
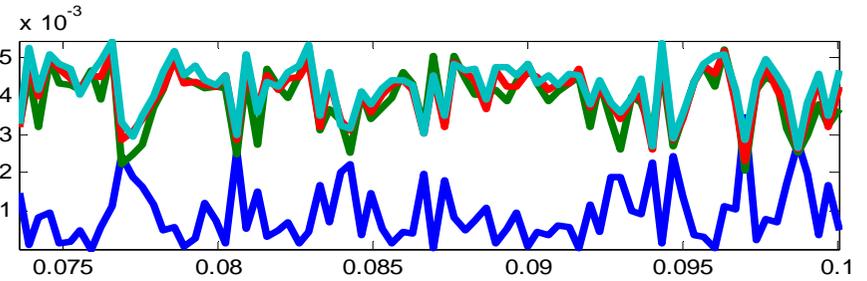
DA Kep variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 4



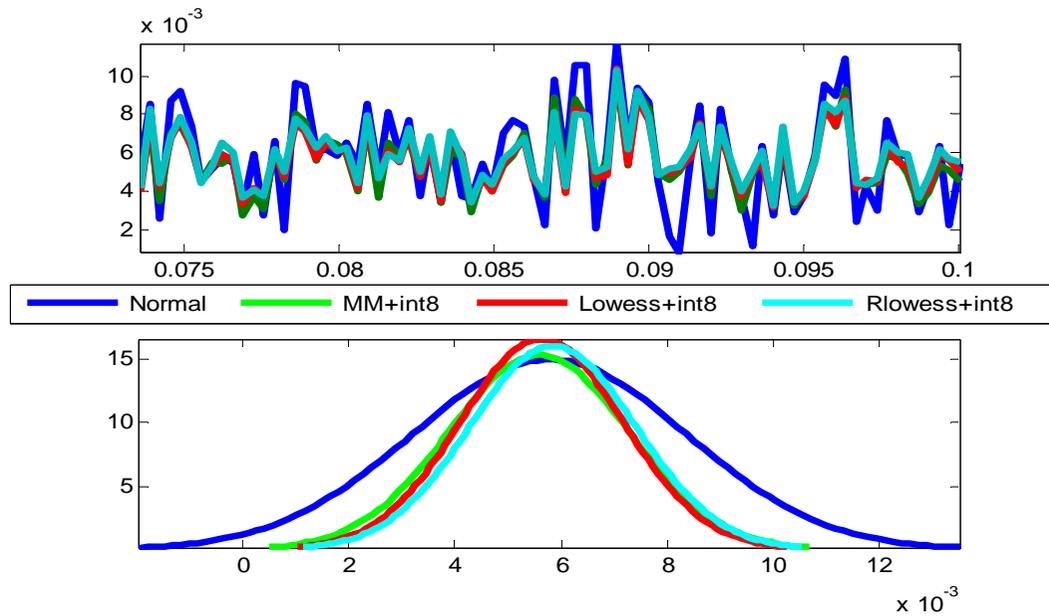
DA Ktrans variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 8



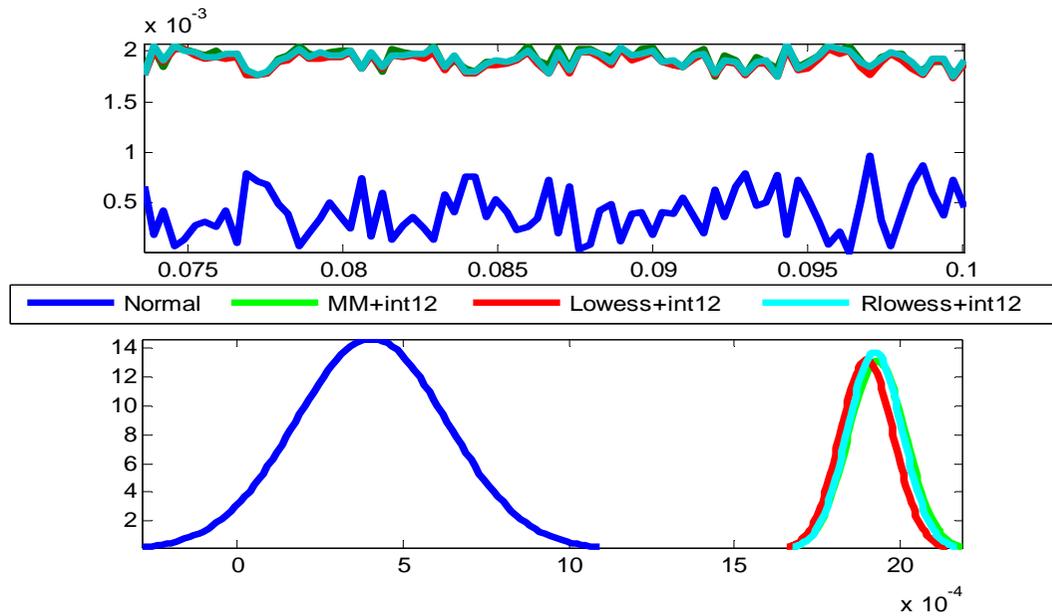
DA Kep variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 8



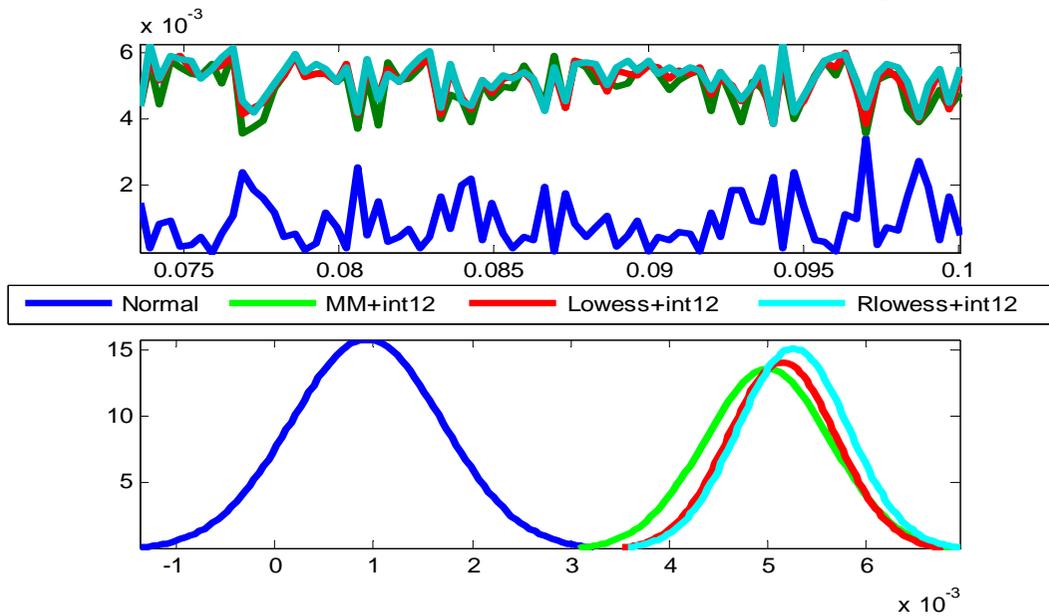
DA global variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 8



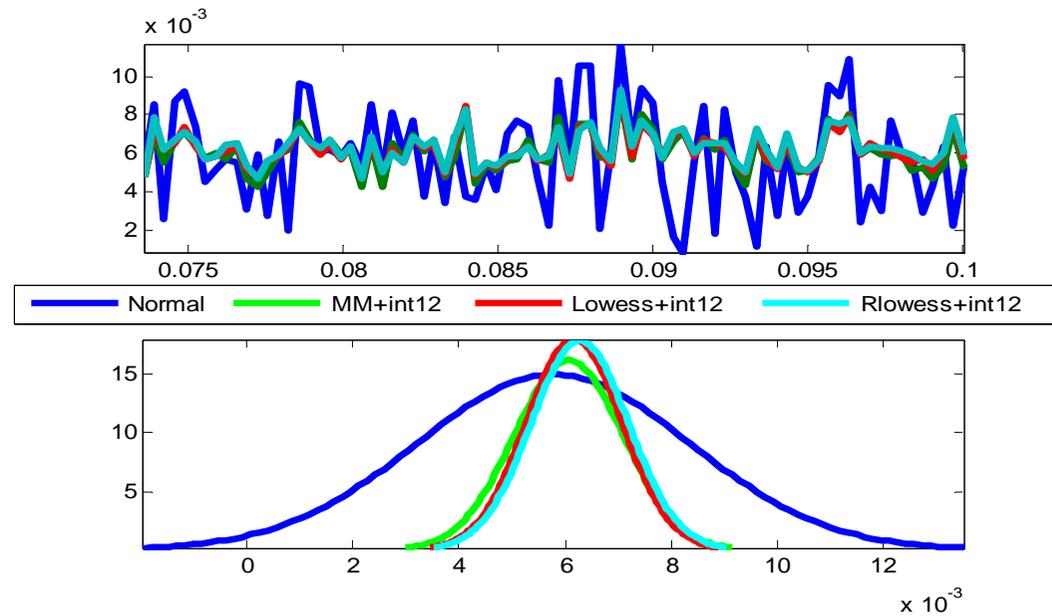
DA Ktrans variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 12



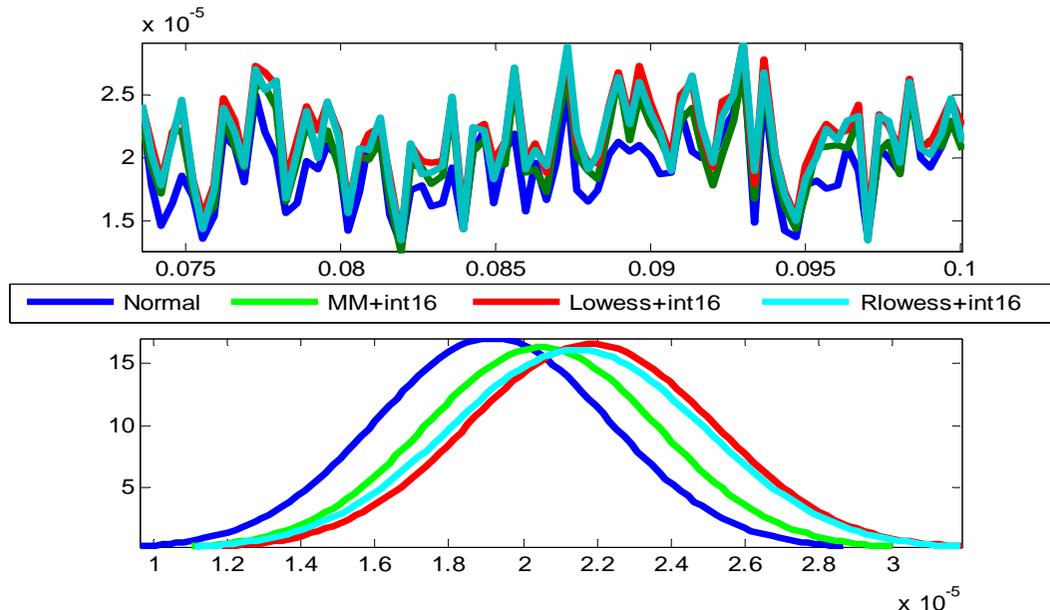
DA Kep variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 12



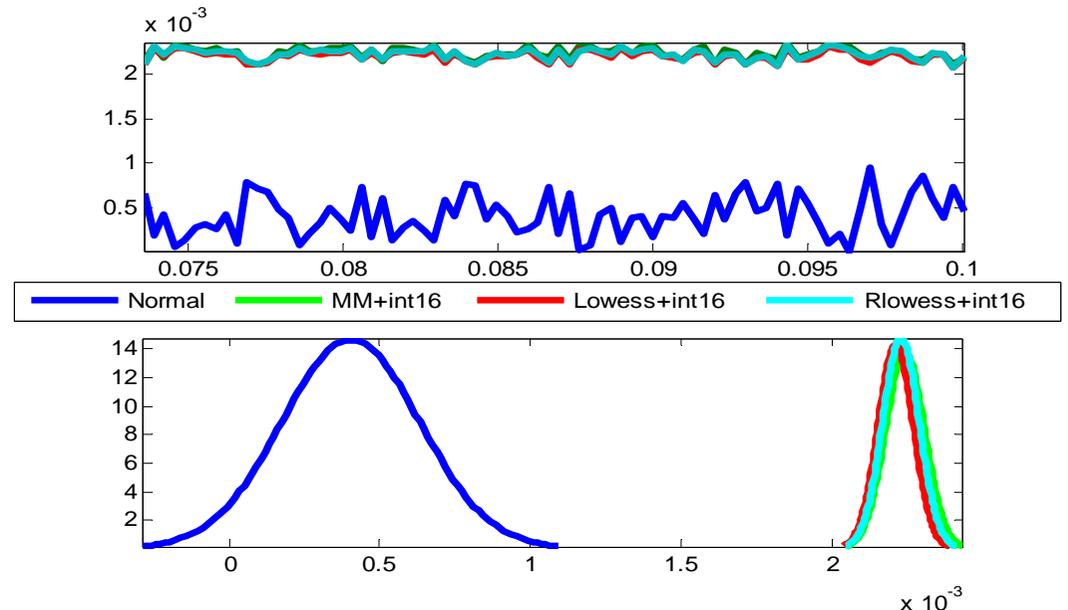
DA global variando Vp, ruido Rice de SNR=10, interp. grado 12



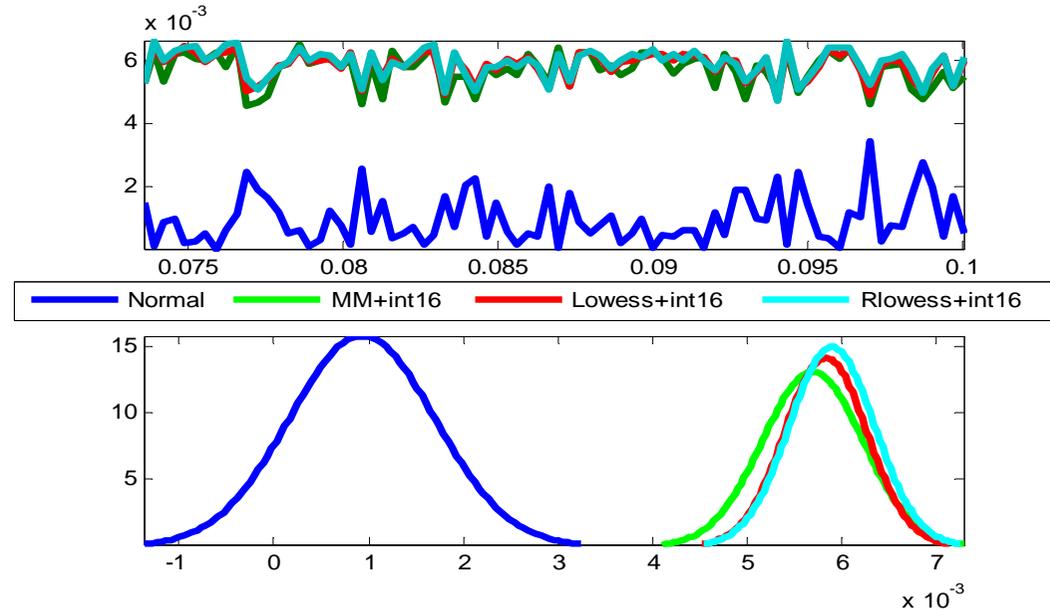
ECM variando V_p , ruido Rice de SNR=10, interp. grado 16



DA Ktrans variando V_p , ruido Rice de SNR=10, interp. grado 16



DA Kep variando V_p , ruido Rice de SNR=10, interp. grado 16



DA global variando V_p , ruido Rice de SNR=10, interp. grado 16

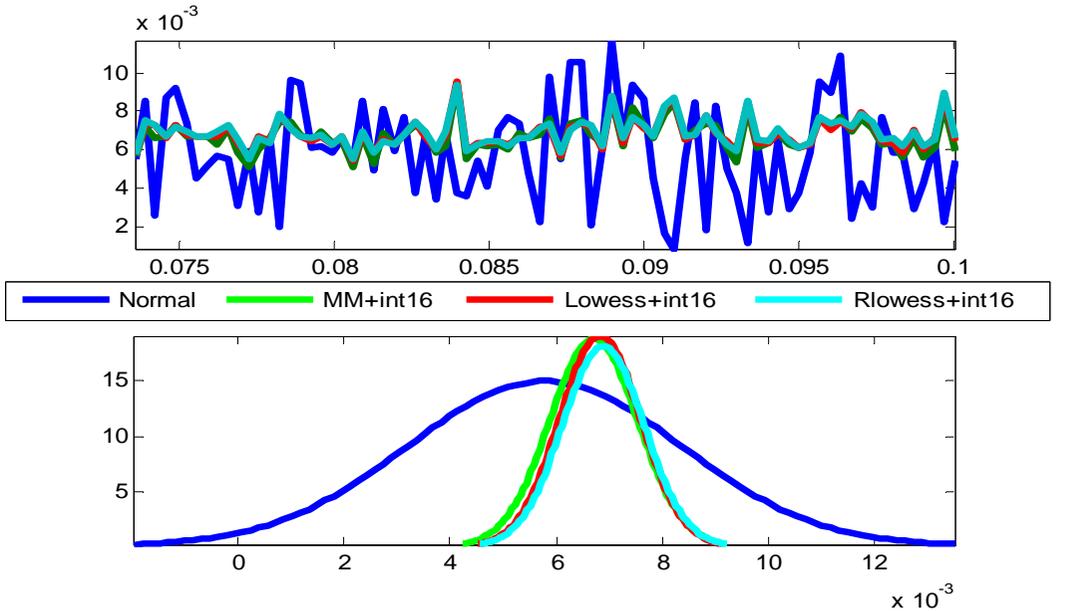


Figura 44. Valores de diferencias absolutas (K^{trans} , K_{ep} , globales) y ECM representados en curvas e histogramas, en determinadas condiciones de ruido e interpolación.

7. Anexo II: Código utilizado en simulaciones

En este anexo se muestran distintas porciones de código necesarias para llevar a cabo el apartado de simulaciones, en concreto algunas de las funciones que cumplen determinados cometidos como el filtrado de las señales, la interpolación y/o la adición de ruido, por citar algunos. Se modifica el tipo de letra, y en algunas ocasiones se incluyen comentarios en color verde (siguiendo la sintaxis del lenguaje MATLAB) para hacer aclaraciones.

7.1 Generación de la AIF sintética

```
function[AIF_sint,tiempo]=AIF_sintetica(num_muestras)

tiempo=1:num_muestras;

A1=9;B1=1;AIF1=gampdf(tiempo,A1,B1);
A2=9;B2=3;AIF2=gampdf(tiempo,A2,B2);
A3=5;B3=10;AIF3=gampdf(tiempo,A3,B3);
A4=5;B4=15;AIF4=gampdf(tiempo,A4,B4);

AIF_sint=5*AIF1+3*AIF2+3*AIF3+8*AIF4;
```

7.2 Función para generar las curvas del modelo

```
function[matriz_curvas,matriz_param]=generar_curvas(num_param,
num_muestr,num_compart)

[AIF_sint,tiempo]=AIF_sintetica(num_muestras);

ktrans_variable=linspace(0.0001,0.05,num_param);
ktrans_defecto=0.005;
kep_variable=linspace(0.0001,0.05,num_param);
kep_defecto=0.007;

if (num_compart==2)
    vp_variable=linspace(0.00005,0.1,num_param);
    vp_defecto=0.0001;
    filas=3*num_param;
elseif (numcompart==1)
    VpVariable=0;
    VpDefecto=0;
    filas=2*num_param+1;
```

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

```
end

% Inicializamos variables para ahorrar tiempo de cálculo
cont=1;
curvas=zeros(filas,num_muestr);
param=zeros(filas,3);
flag_arterial=zeros(filas,1);

% Mostramos para este ejemplo únicamente la variación de Vp
con respecto a Ktrans y Kep, que se mantienen fijos

for k=1:length(vp_variable)
    param(cont,:)=[vp_var(k),ktrans_def, kep_def];

    curva_modelo=fun_mod_farmac(param(cont,:),tiempo,AIF_s
int, num_compart);

    % Marcamos las curvas de carácter arterial

    maximo=max(curva_modelo);
    tercio_curva=round(length(curva_modelo)/3);

    if find(curva_modelo(1,1:tercio_curva)==maximo)
        flag_arterial(cont,:)=1;
    end

    curvas(cont,:)=curva_modelo;
    cont=cont+1;

end

(...)

% buscamos los índices donde se encuentran las curvas
marcadamente arteriales
indices=find(flag_arterial==1);
matriz_curvas=curvas(indices,:);
matriz_param=param(indices,:);
```

7.3 Adición de ruido a una curva y cálculo de parámetros estadísticos

```
(...)

if strcmp(tipo_ruido,'awgn')

    curva_normal=awgn(curva_modelo,snr,'measured');
    % comprobamos si hay valores negativos en la curva con
    ruido añadido(curva normal) para convertirlos en
    ceros.
    ind_neg=find(curva_normal<0);
```

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

```
    curva_normal(ind_neg)=0;

elseif strcmp(tipo_ruido,'rice')
    curva_normal=rice(curva_modelo,snr);
    ind_neg=find(curva_normal<0);
    curva_normal(ind_neg)=0;

elseif strcmp(tipo_ruido,'rayleigh')

    curva_normal=rayleigh(curva_modelo,snr);
    ind_neg=find(curva_normal<0);
    curva_normal(ind_neg)=0;

end

% Cálculo de estadísticos

param_estim=calculo_param_mod(AIF_sint,tiempo,curva_normal,
num_compart);
curva_sint=fun_mod_farmac(param_estim,tiempo,AIF,num_compart);

dif_abs=dif_absolutas(param_orig,param_estim);
ecm=error_cuad_medio(curva_modelo,curva_sint);
```

7.4 Función para aplicar un tipo de filtrado a una curva

```
% elegimos como ejemplo el filtrado de medias móviles
(moving)

function[param_moving,curva_filt]=filtrado_moving(curva_normal,
pos_lim_sup,tiempo)

curva_filt=curva_normal;

span=length(curva_normal(pos_lim_sup:end));

% para los otros filtrados (lowess y/o rlowess), sólo hay
que cambiar la constante tipo_filt por 'lowess' o 'rlowess'

tipo_filt='moving';
xdata=tiempos(pos_lim_sup:end);
ydata=curva_filt(pos_lim_sup:end);

curva_filt(pos_lim_sup:end)=smooth(xdata,ydata,span,tipo_filt);
```

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

7.5 Función para aplicar la interpolación propuesta a una curva

```
function[curva_nueva,tiempo_nuevo]=interpolacion(curva,tiempo,
pos_lim_sup,grado)

parte_central=curva(1:pos_lim_sup-1);

tiempo_central=tiempo(1:pos_lim_sup-1);

num_muestras=numel(parte_central)+grado;

% interpolamos la parte central de la curva y el vector de
tiempos asociado a esa parte

tiempo_int=linspace(tiempo(1),tiempo(pos_lim_sup-
1),num_muestras);

(...)

parte_central_int=interp1(tiempo_central,parte_central,tiempo_int);

% introducimos esas secciones interpoladas en los vectores
originales

curva_nueva=[parte_central_int,curva(pos_lim_sup:end)];

tiempo_nuevo=[tiempo_int,tiempo(pos_lim_sup:end)];
```

7.6 Otros

```
function[curva_modelo]=fun_mod_farmac(param,tiempo,AIF,num_
compart)

if (num_compart==2)
    sumando=conv(param(2).*AIF,exp(-param(3).*tiempo));
    curva_modelo=param(1).*AIF+sumando(1:length(AIF));

elseif (num_compart==1)
    sumando=conv(param(2).*AIF,exp(-param(3).*tiempo));
    curva_modelo=sumando(1:length(AIF));

end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

```
function[param_estim]=calculo_param_mod(AIF_sint,tiempo,curva,num_compart)

x0=[0,0,0];

lb=[0,0,0];

ub=[];

options=optimset('Display','none','MaxIter',1e4,'TolX',1e-10,'TolFun',1e-10);

param_estim=lsqcurvefit(@(param,tiempo)
fun_mod_farmac(param,tiempo,AIF,num_compart),x0,tiempo,curva,lb,ub,options);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function[dif_abs]=dif_absolutas(param_orig,param_estim)

dif_vp= param_estim(1)-param_orig(1);

dif_ktrans= param_estim(2)-param_orig(2);

dif_kep= param_estim(3)-param_orig(3);

dif_glob=sqrt(dif_vp.^2+dif_ktrans.^2+dif_kep.^2);

dif_abs=[dif_vp,dif_ktrans,dif_kep,dif_glob];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function[ecm]=error_cuad_medio(curva_modelo,curva_sint)

ecm=mean( (curva_sint-curva_modelo).^2 );
```

8. Referencias

- [1]. Weinberg S. The quantum theory of fields I: Foundations. Cambridge University Press 1995.
- [2]. Vilanova JC et al. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. Radiología 2010; 52:513-524.
- [3]. National Cancer Institute. *Inhibidores de la angiogénesis*. <<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/inhibidores-angiogenesis>> [Consulta: 28 de diciembre de 2014]
- [4]. Revert Ventura, A. J. Tesis doctoral: Modelo avanzado de perfusión tumoral mediante biomarcadores de imagen en resonancia magnética. Aplicación en sistema nervioso central. Universidad Católica de Valencia, 2013.
- [5]. Sanz Requena, R. Proyecto de tesis: Aplicación clínica de modelos farmacocinéticos en estudios de perfusión por resonancia magnética. Universidad Politécnica de Valencia, 2009.
- [6]. Workie DW and Dardzinski BJ. Quantifying dynamic contrast-enhanced MRI of the knee in children with juvenile rheumatoid arthritis using an arterial input function (AIF) extracted from popliteal artery enhancement and the effect of the choice of the AIF on the kinetic parameters. Magn Reson Med 2005; 54:560-568.
- [7]. Rijpkema M et al. Method for quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. J Magn Reson Imaging 2001; 14:457-63.
- [8]. Tofts PS et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging 1999; 10:223-232.
- [9]. Lewis M, Bryman A, Futing T. Encyclopedia for research methods for the social sciences (Cali) 2003; 792-795.
- [10]. Coleman TF, Y Li. An Interior, Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds. SIAM Journal on Optimization 1996; 6:418-445.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

- [11]. Pearson K. On Lines and Planes of Closest Fit to Systems of Points in Space. *Philosophical Magazine* 1901; 2: 559–572.
- [12]. Hotelling H. Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *Journal of Educational Psychology* 1933; 24: 417-441, and 498-520.
- [13]. Marín Diazaraque, J. M. Tema 3: Análisis de Componentes Principales. <<http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/AMult/tema3am.pdf>> [Consulta: 20 de diciembre de 2014].
- [14]. Vapnyarskii, IB. Lagrange multipliers. *Encyclopedia of Mathematics*, Springer 2001.
- [15]. De Burgos, J. Álgebra lineal, MacGraW-Hill 1993.
- [16]. Kenney JF, Keeping ES. Moving Averages. *Mathematics of Statistics* (NJ) 1962; 14: 221-223.
- [17]. The MathWorks, Inc. Smooth response data - MATLAB smooth - MathWorks España. <<http://es.mathworks.com/help/curvefit/smooth.html>> [Consulta: 30 de diciembre de 2014]
- [18]. Cleveland WS, Devlin SJ. Locally-Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting. *Journal of the American Statistical Association* 1988; 83: 596–610.
- [19]. Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association* 1979; 74: 829–836.
- [20]. Grubbs, FE. Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics* 1969; 11: 1–21.
- [21]. Abramowitz M, Stegun IA. Exponential Function. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables* (NY) 1972; 4: 69-71.
- [22]. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician Distribution of Noisy MRI Data. *Magn Reson Med* 1995; 34: 910–914.
- [23]. Papoulis A. *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes* (NY) 1984; 104 and 148.
- [24]. Rice SO. *Mathematical Analysis of Random Noise*. *Bell System Technical Journal* 1945; 24: 15-46.

Filtro temporal para estudios de perfusión sanguínea por RM

[25]. Úbeda Padilla, P. Trabajo final de máster: Estudio teórico del modelado farmacocinético de la perfusión por resonancia magnética contrastada, y optimización del análisis vascular en la próstata. Universidad Politécnica de Valencia, 2014.