



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:



## **AGRADECIMIENTOS**

Cuando escribes esta parte del Trabajo Fin de Grado te das cuenta de que expresar lo que se siente es también un gran desafío. Hace exactamente 3 años me dijeron: *'La meta es el camino'*. Cuánta verdad recogen estas cinco palabras pues ha sido en este camino dónde he conocido a personas encantadoras que me han demostrado al pie de la letra el verdadero significado de amistad. Hemos aprendido juntas, nos hemos ayudado y sobre todo siempre hemos estado unidas, dibujándonos sonrisas cuando parecía que nada iba a salir bien.

También me gustaría nombrar a mis mejores críticos, los más sinceros, los que me han ayudado a crecer como persona y como estudiante, los que me han enseñado que todo en esta vida tiene su lado positivo y que solo hay que buscarlo. Su amor incondicional da fuerzas infinitas para conseguir aquello que uno se propone. Jamás podré agradecerles como se merecen todo su apoyo, ayuda y dedicación.

Y todo este trabajo, no hubiera sido posible si no hubiesen creído en mí. Qué alegría tan grande sentí, cuando una profesora a la que adoro me alagó delante de un profesional por el que siento una gran admiración, por su entusiasmo, vocación, sinceridad, profesionalidad y perfección. Gracias por haberme enseñado tanto y de una manera tan extraordinaria. A su vez tampoco puedo olvidarme de aquella persona cuyo nombre he pronunciado tantísimas veces y que siempre ha estado a mi lado para ayudarme con gran sutileza y sabiduría. Has conseguido que mis preguntas se convirtieran en respuestas.

Y no acaba todo aquí, también quiero darle las gracias a un pedacito de mí. Por apostar siempre por mí y decirme miles de veces que para él soy la mejor.

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa” – Mahatma Gandhi*

## **RESUMEN**

El análisis cuantitativo del cerebro a partir de Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) se está convirtiendo en un proceso obligatorio con tal de aumentar nuestro conocimiento sobre las condiciones, tanto normales como patológicas, de esta estructura.

Actualmente, la funcionalidad del cerebelo y sus trastornos es un tema controvertido. A lo largo de la pasada década, se han llevado a cabo estudios en los que se ha descubierto la contribución del cerebelo en la regulación cognitiva y emocional, siendo más que un mero centro modulador de las funciones motoras. Además, también se ha observado su papel en trastornos neuropsiquiátricos, tales como la esquizofrenia. Sin embargo, el número de algoritmos que de forma automática y precisa identifiquen esta estructura y sus subregiones, es hasta el momento muy reducido.

Por este motivo, en el presente trabajo, se propone una nueva versión del método CERES (*CERebellum Segmentation*) llamada CERES 1.1, que utiliza IRM multiespectrales (tanto imágenes potenciadas en T1 como en T2) con tal de mejorar la cuantificación del volumen de los lóbulos (o subregiones) del cerebelo. Asimismo, esta variante añade una estructura clave en la sustancia blanca, solamente visible en imágenes T2, el núcleo dentado. Este núcleo profundo está involucrado en la coordinación, planificación e inicialización de los movimientos volitivos y participa en diferentes trastornos infantiles tanto metabólicos como genéticos, o bien en enfermedades asociadas a la sustancia blanca del cerebelo.

La validación de este método se ha llevado a cabo con 5 sujetos sanos, de edades comprendidas entre 29 y 57 años, aplicando un procedimiento de *leave-one-out*. Se ha realizado a su vez, un proceso de optimización debido a que el flujo de trabajo del método CERES 1.1 posee una serie de parámetros, la mejora de los cuales permite aumentar la precisión de la segmentación. Por otro lado, dada la influencia del tamaño de la librería de entrenamiento, esta ha sido extendida a partir del resultado de segmentación automática de 100 casos.

Con el método CERES 1.1 propuesto, se ha obtenido un índice DICE de 0.8266 frente a 0.8162, obtenido con el método original. Además, se trata de una técnica con gran adaptabilidad (al permitir la inclusión de imágenes, patológicas o no, en la librería de plantillas), de acceso libre y que presenta un coste computacional bajo, en comparación con los algoritmos existentes de segmentación automática de los lóbulos del cerebelo.

**Palabras clave:** segmentación, RM, lóbulos, núcleo dentado, DICE, multiespectral, atlas, normalización.

## **RESUM**

L'anàlisi qualitatiu del cervell a partir d'imatges de Resonància Magnètica (IRM) s'està convertint en un procés obligatori per tal d'augmentar el nostre coneixement sobre les condicions, tant normals com patològiques, d'aquesta estructura.

Actualment, la funcionalitat del cerebel i els seus trastorns és un tema controvertit. Al llarg de la passada dècada, s'han dut a terme estudis en els que s'ha descobert la contribució del cerebel en la regulació cognitiva i emocional, sent més que un mer centre modulador de les funcions motores. A més, també s'ha observat el seu rol en trastorns neuropsiquiàtrics, tal com l'esquizofrènia. No obstant això, el número d'algoritmes, que de forma automàtica i precisa identifiquen aquesta estructura i les seues subregions, és, fins al moment, molt reduït.

Per aquest motiu, en el present treball es proposa una nova versió del mètode CERES (*CERebellum Segmentation*) denominada CERES 1.1, que utilitza IRM multiespectrals (tant imatges potenciades en T1 como en T2) per tal de millorar la quantificació del volum del lòbul (o subregions) del cerebel. Al mateix temps, aquesta variant afegeix una estructura clau en la substància blanca, únicament visible en imatges T2, el nucli dentat. Aquest nucli profund està involucrat en la coordinació, planificació i inicialització dels moviments volitius i participa en diferents trastorns infantils tant metabòlics com genètics o bé en malalties associades a la substància blanca del cerebel.

La validació d'aquest mètode s'ha dut a terme amb 5 subjectes sans, d'edats compreses entre 29 i 57 anys, aplicant un procediment de *leave-one-out*. També s'ha realitzat un procés d'optimització degut a que el flux de treball del mètode CERES 1.1, presenta una sèrie de paràmetres la millora dels quals, permet augmentar la precisió de la segmentació. D'altra banda, degut a la influència de la grandària de la llibreria d'entrenament, aquesta ha sigut estesa a partir del resultat de segmentació automàtica de 100 casos.

Amb el mètode CERES 1.1 proposat, s'ha obtingut un índex DICE de 0.8266 front 0.8162, obtingut amb el mètode original. A més a més, es tracta d'una tècnica amb gran adaptabilitat (al permetre la inclusió d'imatges, patològiques o no, en la llibreria de plantilles), d'accés lliure i que presenta un cost computacional baix en comparació amb els algoritmes existents de segmentació automàtica dels lòbulos del cerebel.

**Paraules clau:** segmentació, RM, lòbulos, nucli dentat, DICE, multiespectral, atlas, normalització.

## **ABSTRACT**

Quantitative analysis of brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) is becoming a mandatory process to step up in our knowledge of both normal and pathological brain.

Currently, the functionality of the cerebellum and its disorders is a controversial issue. Throughout the last decade, it has been carried out studies in which the contribution of the cerebellum in cognitive and emotional regulation has been discovered, being more than a mere modulating center of the motor functions. In addition, it has also been observed its role in neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia. Nevertheless, the number of algorithms that automatically and accurately identify this structure and its subregions is, so far, very small.

For this reason, in the present work, a new version of the CERES (CERebellum Segmentation) method, called CERES 1.1, is proposed. It uses multispectral MRIs (both T1 and T2-weighted images) to improve the quantification of the volume of the lobes (or subregions) of the cerebellum. Moreover, this variant adds a key structure in the white matter, only visible in T2 images, the dentate nucleus. This deep nucleus is involved in the coordination, planning and initialization of the volitional movements and participates in different childhood disorders, both metabolic and genetic, or in diseases associated with the white matter of the cerebellum.

Validation was performed with 5 healthy subjects, aged between 29 and 57 years, applying a leave-one-out procedure. An optimization process has also been performed because the workflow of the CERES 1.1 method has some parameters whose improvement allows to increase segmentation accuracy. On the other hand, due to the influence of the size of the training library, this was extended with 100 automatic segmentation results.

With the CERES 1.1 method proposed, a DICE index of 0.8266 was obtained versus 0.8162, obtained in the original method. In addition, it is a technique with great adaptability (to be able to include in the library of templates any image, pathological or not), free access and that presents a low computational cost in comparison with the existing algorithms of automatic segmentation of the cerebellum lobes.

**Keywords:** segmentation, MR, lobes, dentate nucleus, DICE, multispectral, atlas, normalization.

## **LISTA DE ACRÓNIMOS**

|        |   |
|--------|---|
| AC     | <i>Anterior Commissure</i>  |
| ANNF   | <i>Approximated Nearest Neighbor Field</i>                                  |
| ANTs   | <i>Automatic Normalization Tools</i>  |
| CERES  | <i>CEREbellum Segmentation</i>  |
| DOTS   | <i>Diffusion Oriented Tract Segmentation</i>                                |
| EPI    | <i>Echo-Planar Imaging</i>  |
| ETL    | <i>Echo Train Length</i>  |
| FCM    | <i>Fuzzy C-means</i>  |
| FOV    | <i>Field-Of-View</i>  |
| FSE    | <i>Fast Spin Echo</i>   |
| FSPGR  | <i>Fast Spoiled GRadient-recalled echo</i>                                  |
| GDM    | <i>Geometric Deformable Model</i>   |
| HR     | <i>High Resolution</i>  |
| IRM    | <i>Imágenes de Resonancia Magnética</i>                                     |
| IXI    | <i>Information eXtraction from Images</i>                                   |
| MAGeT  | <i>Multiple Automatically Generated Templates</i>                           |
| MI     | <i>Mutual Information</i>   |
| MINC   | <i>Medical Image NetCDF</i>   |
| MNI    | <i>Montreal Neurological Institute</i>                                      |
| MPR    | <i>Multiplanar Reconstruction</i>   |
| NEX    | <i>Number of Excitations</i>  |
| NIFTI  | <i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>                       |
| OPAL   | <i>Optimized PatchMatch Label fusion</i>                                    |
| OPM    | <i>Optimized PatchMatch</i>   |
| PBL    | <i>Patch-Based Label fusion</i>   |
| PC     | <i>Posterior Commissure</i>   |
| RASCAL | <i>Rapid Automatic Segmentation of the human Cerebellum And its Lobules</i> |
| RM     | <i>Resonancia Magnética</i>   |
| ROI    | <i>Region of Interest</i>   |

|      |  |
|------|--|
| SCP  | <i>Superior Cerebellar Peduncles</i>               |
| SNR  | <i>Signal to Noise Ratio</i>                       |
| SUIT | <i>Spatially Unbiased Infra-tentorial Template</i> |
| T    | <i>Tesla</i>                                       |
| TE   | Tiempo de Eco                                      |
| TI   | Tiempo de Inversión                                |
| TR   | Tiempo de Repetición                               |

## **LISTA DE FIGURAS**

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Cara dorsal en la que se muestra la localización de los núcleos profundos (Fernández, J. 1984) .....  | 4  |
| <b>Figura 2.</b> Conexiones del núcleo dentado con scp: pedúnculo cerebeloso superior, 1 núcleo dentado, 2 núcleo rojo, 3 tálamo, 4 corteza motora, 5 núcleo pontino, 6 neocerebelo (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010) .....   | 4  |
| <b>Figura 3.</b> Apariencia normal del núcleo dentado en IRM-T1 (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).....  | 5  |
| <b>Figura 4.</b> Apariencia normal del núcleo dentado en IRM-T2 (a-g) (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).....  | 5  |
| <b>Figura 5.</b> IRM-T2 de un paciente de 11 meses con Síndrome de Leigh (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).....   | 6  |
| <b>Figura 6.</b> Segmentación SUIT (parte superior) y mapa de selección SUIT (parte inferior) (Park et al., 2014).....   | 7  |
| <b>Figura 7.</b> Vista axial de los resultados intermedios. (a) Segmentación con FCM, (b) inicialización final (naranja/amarillo: núcleo dentado izquierdo/ núcleo dentado derecho) superpuesta con la imagen b0 con contraste mejorado, (c) grupo tras FCM, (d) mapa bordes (Ye, Bogovic, Bazin, Prince & Ying, 2012) ..... | 9  |
| <b>Figura 8.</b> Algoritmo MAGeT Brain (Park et al., 2014) .....   | 10 |
| <b>Figura 9.</b> Segmentación automática con la herramienta FreeSurfer (vistas sagital y coronal respectivamente) (Laidi et al., 2015).....  | 12 |
| <b>Figura 10.</b> Flujo de trabajo método CERES (Romero et al., 2017) .....  | 13 |
| <b>Figura 11.</b> Segmentación multialtas (Park et al., 2014).....   | 14 |
| <b>Figura 12.</b> Resumen general del protocolo de segmentación manual para el cerebelo (Park et al., 2014) .....  | 16 |
| <b>Figura 13.</b> Vista transversal (izquierda), vista sagital (centro) y vista coronal (derecha). Los colores de la leyenda se corresponden con las etiquetas del lado izquierdo.....   | 17 |
| <b>Figura 14.</b> Panel de etiquetado (izquierda) y de contraste (derecha) en ITKsnap .....  | 20 |
| <b>Figura 15.</b> Resumen del flujo de trabajo de CERES 1.1 ante un nuevo caso .....   | 22 |
| <b>Figura 16.</b> Imagen T1 con cuello e imagen T2 sin cuello (para un mismo paciente).....  | 23 |
| <b>Figura 17.</b> Código MATLAB con la estimación y aplicación del co-registro rígido de la T2 a la T1 .....   | 23 |
| <b>Figura 18.</b> (a) IRM con bias, (b) Estimación del campo de bias que podrá ser usada para corregir la imagen, (c) Modulación de baja frecuencia del campo de bias vista como una superficie (Tustison et al., 2010).....   | 25 |
| <b>Figura 19.</b> Máscara intracranel MNI125 .....   | 26 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 20.</b> Código MATLAB utilizado para quedarse con el área del cerebelo (izquierda) y estructura con los valores pre-calculados llamada 'limits1mm' (derecha) .....   | 27 |
| <b>Figura 21.</b> Registro no lineal del caso a segmentar y de la librería al MNI125 (todos ellos recortados) .....  | 28 |
| <b>Figura 22.</b> Leave-one-out para la construcción de la librería específica .....   | 29 |
| <b>Figura 23.</b> Pasos principales de Optimized PatchMatch (OPM) (Giraud et al., 2016) .....  | 32 |
| <b>Figura 24.</b> Núcleo del método OPAL (Giraud et al., 2016).....  | 33 |
| <b>Figura 25.</b> Código MATLAB con el cálculo y la obtención del índice DICE .....  | 36 |
| <b>Figura 26.</b> De derecha a izquierda: atlas 1 - T1, atlas 1 - T1 filtrado, atlas 1 - T2, atlas 1 - T2 filtrado..   | 37 |
| <b>Figura 27.</b> Atlas 1 filtrado y corregido en inhomogeneidad en el espacio nativo (T1 a la izquierda y T2 a la derecha).....   | 38 |
| <b>Figura 28.</b> Atlas 1 filtrado, corregido en inhomogeneidad en el espacio nativo, registrado afínmente al espacio MNI y corregido en inhomogeneidad en dicho espacio MNI (T1 a la izquierda y T2 a la derecha) ..... | 38 |
| <b>Figura 29.</b> Recorte del cerebelo aplicado a las imágenes de la figura 28.....  | 38 |
| <b>Figura 30.</b> Normalización de intensidad local aplicada a las imágenes de la figura 29.....   | 38 |
| <b>Figura 31.</b> Segmentación manual del núcleo dentado a partir del atlas 1.....   | 45 |
| <b>Figura 32.</b> Etiquetas de los lóbulos cerebelosos sumadas a las del núcleo dentado para los atlas 1 (izquierda), 3 (centro) y 4 (derecha).....  | 46 |
| <b>Figura 33.</b> Núcleo dentado obtenido con CERES 1.1 multiespectral (en rojo), con CERES 1.1 mono-espectral (en blanco) y la intersección entre ambos (en rosa) .....   | 52 |
| <b>Figura 34.</b> Segmentación automática obtenida con CERES 1.1 para el atlas 1 .....   | 61 |
| <b>Figura 35.</b> Póster expuesto en el WIICT-ITACA 2017 .....   | 68 |

## **LISTA DE TABLAS**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Comparación entre la segmentación automática y la manual (Ye, Bogovic, Bazin, Prince & Ying, 2012).....   | 9  |
| <b>Tabla 2.</b> Índice DICE con el método CERES.....  | 39 |
| <b>Tabla 3.</b> Índice DICE para T1 y para $1*T1 + 1*T2$ .....  | 41 |
| <b>Tabla 4.</b> Índice DICE con $w_{a1} = 1$ y $w_{a2} = 1$ con diferentes operaciones matemáticas .....  | 42 |
| <b>Tabla 5.</b> Índice DICE con $w_{a1} = 1$ , $w_{a2} = 1$ , operación suma y sharpening de 0.7 junto con el DICE de la tabla 4.....   | 43 |
| <b>Tabla 6.</b> Vector $\alpha$ adaptado manualmente con el que se obtiene el DICE más alto .....   | 43 |
| <b>Tabla 7.</b> Vector $\alpha$ adaptado automáticamente con el que se obtiene el DICE más alto .....   | 44 |
| <b>Tabla 8.</b> Índice DICE obtenido al aplicar el método $\alpha$ adaptativo en lugar de fijar un valor de 0.7 para todas las etiquetas.....   | 45 |
| <b>Tabla 9.</b> Coeficiente de regularización $\beta$ obtenido durante el desarrollo de CERES.....  | 47 |
| <b>Tabla 10.</b> Coeficiente de regularización $\beta$ obtenido durante el desarrollo de CERES 1.1 .....  | 47 |
| <b>Tabla 11.</b> Índice DICE tras incluir el núcleo dentado y el coeficiente de regularización de la tabla 10. 48   |    |
| <b>Tabla 12.</b> Índice DICE con diferentes pesos ' $w_{a1}$ ' y ' $w_{a2}$ ' tras la inclusión del núcleo dentado .....  | 49 |
| <b>Tabla 13.</b> Índice DICE al etiquetar los lóbulos y la sustancia blanca con la información de la T1 y el núcleo dentado, con la información de la T2 .....  | 50 |
| <b>Tabla 14.</b> Índice DICE obtenido al calcular la unión y la intersección de los mapas de probabilidad obtenidos con el método CERES 1.1 multiespectral y con CERES 1.1. con un enfoque monoespectral de T2..... | 51 |
| <b>Tabla 15.</b> Comprobación del valor de los pesos óptimo .....   | 53 |
| <b>Tabla 16.</b> Comprobación de la operación óptima .....  | 53 |
| <b>Tabla 17.</b> Índice DICE para diferentes pruebas de sharpening.....   | 54 |
| <b>Tabla 18.</b> Índice DICE tras la inclusión de la versión en espejo de los 5 atlas con los parámetros óptimos .....  | 55 |
| <b>Tabla 19.</b> Coeficiente de ponderación $\alpha$ inicialmente.....  | 56 |
| <b>Tabla 20.</b> Índice DICE con el coeficiente de ponderación $\alpha$ de la tabla 19.....   | 56 |
| <b>Tabla 21.</b> Coeficiente de ponderación $\alpha$ optimizado para CERES 1.1.....   | 57 |
| <b>Tabla 22.</b> Índice DICE con los coeficientes de ponderación de la tabla 21.....  | 58 |
| <b>Tabla 23.</b> Índice DICE con los parámetros optimizados y además, con la librería extendida.....  | 59 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 24.</b> Índice DICE al seleccionar los casos más similares del dataset IXI y aplicar una máscara o bien calcular el laplaciano ..... | 60 |
| <b>Tabla 25.</b> Índice DICE obtenido al validar el método CERES 1.1 con los 5 atlas de entrada.....  | 61 |
| <b>Tabla 26.</b> Duración en horas de cada tarea realizada en el trabajo .....  | 69 |
| <b>Tabla 27.</b> Coste mano de obra para la elaboración del trabajo.....  | 70 |
| <b>Tabla 28.</b> Coste software para la elaboración del trabajo .....   | 72 |
| <b>Tabla 29.</b> Coste hardware para la elaboración del trabajo.....  | 73 |
| <b>Tabla 30.</b> Cálculo del presupuesto de ejecución material.....   | 74 |
| <b>Tabla 31.</b> Cálculo del presupuesto total del trabajo.....   | 75 |

## **TABLA DE CONTENIDOS**

|  |             |
|--|-------------|
| <b>AGRADECIMIENTOS.....</b>  | <b>III</b>  |
| <b>RESUMEN .....</b>   | <b>V</b>    |
| <b>RESUM.....</b>  | <b>VI</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>VII</b>  |
| <b>LISTA DE ACRÓNIMOS .....</b>  | <b>VIII</b> |
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>  | <b>X</b>    |
| <b>LISTA DE TABLAS .....</b>   | <b>XII</b>  |
| <b>DOCUMENTO 1: MEMORIA .....</b>  | <b>XVII</b> |
| <b>CAPÍTULO 1. OBJETIVOS .....</b>   | <b>1</b>    |
| <b>1.1. Objetivo general del trabajo.....</b>                                  | <b>1</b>    |
| <b>1.2. Objetivos específicos .....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN .....</b>  | <b>2</b>    |
| <b>2.1. Introducción al problema .....</b>                                     | <b>2</b>    |
| 2.1.1. Motivación.....   | 2           |
| 2.1.2. Contexto anatómico y funcional.....                                     | 3           |
| 2.1.3. Justificación .....   | 5           |
| <b>2.2. Antecedentes técnicos.....</b>   | <b>7</b>    |
| <b>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>                                    | <b>14</b>   |
| <b>3.1. Material.....</b>  | <b>14</b>   |
| 3.1.1. Inputs del código CERES 1.1 .....                                       | 14          |
| 3.1.1.1. Atlas potenciados en T2.....  | 14          |
| 3.1.1.2. Etiquetas de los lóbulos cerebelosos .....                            | 16          |
| 3.1.2. Software .....  | 18          |
| <b>3.2. Métodos .....</b>  | <b>19</b>   |
| 3.2.1. Preparación del material de entrada.....                                | 19          |
| 3.2.2. Etiquetado del núcleo dentado y obtención de las etiquetas totales..... | 19          |
| 3.2.3. Flujo de trabajo.....   | 21          |
| 3.2.3.1. Pre-procesado.....  | 22          |
| 3.2.3.2. Construcción de la librería específica .....                          | 28          |

|   |            |
|---|------------|
| 3.2.3.3. Segmentación .....   | 30         |
| 3.2.3.4. Post-procesado: regularización de etiquetas.....               | 34         |
| 3.2.4. Extensión de la librería .....                                   | 35         |
| 3.2.5. Medida de la similitud: índice DICE.....                         | 35         |
| <b>CAPÍTULO 4. EXPERIMENTOS Y RESULTADOS .....</b>                      | <b>37</b>  |
| <b>4.1. Inclusión de información multiespectral .....</b>               | <b>37</b>  |
| 4.1.1. Resultados tras aplicar el pre-procesado a la T1 y a la T2 ..... | 37         |
| 4.1.2. Consideraciones en el proceso de segmentación.....               | 39         |
| 4.1.3. Medida del DICE con el método original CERES .....               | 39         |
| 4.1.4. Parámetros a optimizar .....                                     | 40         |
| <b>4.2. Inclusión del núcleo dentado .....</b>                          | <b>45</b>  |
| 4.2.1. Resultados del etiquetado manual .....                           | 45         |
| 4.2.2 Parámetros a optimizar .....                                      | 46         |
| <b>4.3. Extensión de la librería de plantillas .....</b>                | <b>58</b>  |
| <b>4.4. Validación final.....</b>                                       | <b>60</b>  |
| <b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN .....</b>                                      | <b>62</b>  |
| <b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS .....</b>                    | <b>65</b>  |
| <b>CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                    | <b>66</b>  |
| <b>CAPÍTULO 8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS CIENTÍFICOS .....</b>             | <b>68</b>  |
| <b>DOCUMENTO 2: PRESUPUESTO .....</b>                                   | <b>XXI</b> |
| <b>CAPÍTULO 1. OBJETIVOS .....</b>                                      | <b>69</b>  |
| <b>CAPÍTULO 2. PRESUPUESTO DESGLOSADO .....</b>                         | <b>69</b>  |
| <b>2.1. Coste mano de obra .....</b>                                    | <b>69</b>  |
| 2.1.1. Duración de cada tarea.....                                      | 69         |
| 2.1.2. Cálculo del coste de mano de obra.....                           | 70         |
| <b>2.2. Coste software .....</b>  | <b>71</b>  |
| <b>2.3. Coste hardware .....</b>  | <b>73</b>  |
| <b>CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO .....</b>                 | <b>74</b>  |
| <b>3.1. Presupuesto de ejecución material .....</b>                     | <b>74</b>  |
| <b>3.2. Presupuesto de ejecución por contrata .....</b>                 | <b>74</b>  |
| <b>CAPÍTULO 4. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                    | <b>76</b>  |



# MEMORIA

## DOCUMENTO 1

## TABLA DE CONTENIDOS DOCUMENTO 1: MEMORIA

|  |    |
|--|----|
| <b>CAPÍTULO 1. OBJETIVOS</b> .....   | 1  |
| <b>1.1. Objetivo general del trabajo</b> .....                                 | 1  |
| <b>1.2. Objetivos específicos</b> .....  | 1  |
| <b>CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 2  |
| <b>2.1. Introducción al problema</b> .....                                     | 2  |
| 2.1.1. Motivación.....   | 2  |
| 2.1.2. Contexto anatómico y funcional.....                                     | 3  |
| 2.1.3. Justificación .....   | 5  |
| <b>2.2. Antecedentes técnicos</b> .....  | 7  |
| <b>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....                                    | 14 |
| <b>3.1. Material</b> .....   | 14 |
| 3.1.1. Inputs del código CERES 1.1 .....                                       | 14 |
| 3.1.1.1. Atlas potenciados en T2.....  | 14 |
| 3.1.1.2. Etiquetas de los lóbulos cerebelosos .....                            | 16 |
| 3.1.2. Software .....  | 18 |
| <b>3.2. Métodos</b> .....  | 19 |
| 3.2.1. Preparación del material de entrada.....                                | 19 |
| 3.2.2. Etiquetado del núcleo dentado y obtención de las etiquetas totales..... | 19 |
| 3.2.3. Flujo de trabajo.....   | 21 |
| 3.2.3.1. Pre-procesado.....  | 22 |
| 3.2.3.2. Construcción de la librería específica .....                          | 28 |
| 3.2.3.3. Segmentación .....  | 30 |
| 3.2.3.4. Post-procesado: regularización de etiquetas.....                      | 34 |
| 3.2.4. Extensión de la librería .....  | 35 |
| 3.2.5. Medida de la similitud: índice DICE .....                               | 35 |

|   |    |
|---|----|
| <b>CAPÍTULO 4. EXPERIMENTOS Y RESULTADOS</b> .....                          | 37 |
| <b>4.1. Inclusión de información multiespectral</b> .....                   | 37 |
| 4.1.1. Resultados tras aplicar el pre-procesado a la T1 y a la T2 .....     | 37 |
| 4.1.2. Consideraciones en el proceso de segmentación .....                  | 39 |
| 4.1.3. Medida del DICE a partir de CERES 1.1 con enfoque monoespectral..... | 39 |
| 4.1.4. Parámetros a optimizar .....   | 40 |
| <b>4.2. Inclusión del núcleo dentado</b> .....                              | 45 |
| 4.2.1. Resultados del etiquetado manual .....                               | 45 |
| 4.2.2 Parámetros a optimizar .....  | 46 |
| <b>4.3. Extensión de la librería de plantillas</b> .....                    | 58 |
| <b>4.4. Validación final</b> .....  | 60 |
| <b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</b> .....  | 62 |
| <b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS</b> .....                        | 65 |
| <b>CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....                                       | 66 |
| <b>CAPÍTULO 8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS CIENTÍFICOS</b> .....                 | 68 |



## **CAPÍTULO 1. OBJETIVOS**

### **1.1. Objetivo general del trabajo**

En el presente trabajo se ha desarrollado una nueva versión del método CERES (*CEREBellum Segmentation*). La metodología original utiliza imágenes de RM potenciadas en T1 y segmenta el cerebelo en 13 estructuras que se corresponden con los 12 lóbulos del cerebelo I-II, III, IV, V, VI, Crus I, Crus II, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX y X más la sustancia blanca. El objetivo general de esta nueva variante consiste en introducir imágenes de Resonancia Magnética (IRM) multiespectral (T1 y T2) para mejorar la cuantificación volumétrica de dichos lóbulos cerebelosos y añadir una estructura clave en la sustancia blanca, que solamente es visible en las imágenes T2, el núcleo dentado. Esta nueva versión es llamada CERES 1.1 a lo largo del trabajo.

### **1.2. Objetivos específicos**

Con tal de poder alcanzar el anterior propósito, se han tenido que aprender y mejorar una serie de conocimientos que se resumen en los siguientes puntos:

- Familiarizarse con el formato de archivos NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*).
- Aprender a usar el software ITKsnap para realizar segmentaciones manuales y visualizar las imágenes resultantes.
- Mejorar los conocimientos estudiados a lo largo del grado en cuanto al análisis cuantitativo de imágenes médicas, técnicas de pre-procesado (filtrado, corrección de inhomogeneidad y registro), sistemas de aprendizaje supervisado, segmentación multiatlas con técnicas de fusión de etiquetas y post-procesado (regularización o corrección basada en tejido).
- Enriquecer la habilidad de programación en el software MATLAB en lo referente al manejo y procesado de imágenes.
- Formarse en el uso de los archivos binarios MEX que permiten llamar a las subrutinas creadas en C, C++ o Fortran desde la línea de comandos del propio MATLAB como si de funciones incorporadas se tratase.

## **CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Introducción al problema**

#### **2.1.1. Motivación**

Las imágenes de resonancia magnética se han convertido en una herramienta esencial para el diagnóstico médico, en particular para el estudio del cerebro humano. La segmentación de estructuras cerebrales a partir de IRM es un paso necesario para muchas aplicaciones clínicas y de investigación. La segmentación manual de estas es una tarea tediosa y que consume mucho tiempo. Además, se trata de un análisis cualitativo con una gran variabilidad intra e inter sujeto. Por tanto, el desarrollo de métodos de segmentación automáticos robustos y precisos es un trabajo desafiante y necesario en el análisis cuantitativo de IRM (Giraud et al., 2016).

El conocimiento de las funciones del cerebelo y de sus trastornos está aumentando considerablemente, siendo un foco central en neurociencia (Manto, Schmahmann, Rossi, Gruol & Koibuchi, 2013). Clásicamente, esta estructura ha sido ligada al aprendizaje motor y a la coordinación, pero a lo largo de la pasada década, se han llevado a cabo estudios en los que se ha visto la contribución del cerebelo en funciones no motoras tales como la cognición, así como en el contexto de diferentes trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. De esta manera, se abre un nuevo paradigma en cuanto al rol del cerebelo, siendo más que un mero centro modulador de las funciones motoras. Sin embargo, el número de estudios realizados para comprender la estructura y función cerebelosa ha sido reducido, debido en parte, a la complejidad del problema y a la baja resolución de las imágenes adquiridas con el protocolo estándar de la práctica clínica (Laidi et al., 2015). Lo mismo ocurre en cuanto al desarrollo y validación de algoritmos robustos que de forma automática y fiable identifiquen el cerebelo y sus subregiones (Park et al., 2014).

Es por ello que en el presente trabajo se describe una nueva versión del algoritmo de segmentación automatizada CERES, que aprovecha la variabilidad neuroanatómica que existe en una población dada con el fin de identificar automáticamente el cerebelo y sus lóbulos. De esta forma, se permitirá el diseño de estudios a gran escala del cerebelo avanzando en el conocimiento de la funcionalidad de esta estructura cerebral y en su implicación en enfermedades de notable prevalencia como es la esquizofrenia.

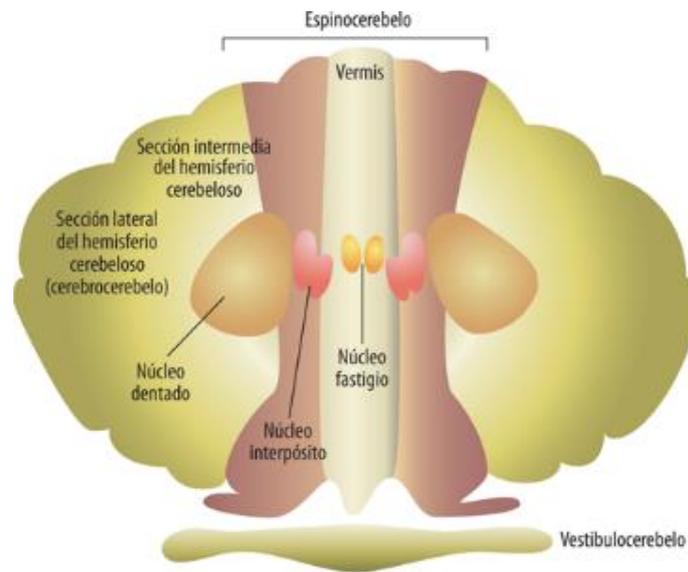
### 2.1.2. Contexto anatómico y funcional

Con tal de situarse en el marco anatómico-funcional del cerebelo humano se presenta una breve explicación que permitirá entender con más detalle los conceptos a desarrollar. Se trata de una estructura neuroanatómica localizada bajo los hemisferios cerebrales, envolviendo la cara dorsal del tronco del encéfalo al que le unen tres pares de tractos, denominados pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior, que conectan el cerebelo con el resto del encéfalo y la médula espinal. A diferencia de lo que ocurre en la médula espinal y el tronco del encéfalo, una gran parte de la sustancia gris del cerebelo se localiza en la superficie, formando la corteza cerebelosa, y entre la sustancia blanca solo se distinguen tres pares de núcleos de sustancia gris, que por su localización, se denominan núcleos profundos. El árbol de sustancia blanca está rodeado por capas de sustancia gris que forman pliegues denominadas lóbulos cuyo tamaño, posición y número son altamente variables entre sujetos (Abril Alonso et al., 2002).

Si bien es cierto que el cerebelo solamente representa un pequeño porcentaje del volumen total del encéfalo (un 10% aproximadamente) desempeña un papel clave en la coordinación motora y el aprendizaje, y contiene el 50% de todas las neuronas del cerebro (Laidi et al., 2015). Esta estructura recibe información procedente de receptores de la piel, de las articulaciones, de los músculos, del aparato vestibular y de los ojos, en relación con el movimiento realizado, así como de la corteza motora, en relación con los planes motores (Bustamante Zuleta, 2007). En definitiva, procesa información procedente de la médula espinal, del tronco del encéfalo y, a través de este, de la corteza cerebral. Las señales que se originan en él influyen en la actividad de las vías motoras que descienden desde el tronco del encéfalo y desde la corteza cerebral (Abril Alonso et al., 2002).

Los núcleos profundos del cerebelo se localizan a cada lado de un eje central imaginario. Muy cerca de esta línea media se encuentra el núcleo fastigio y próximo a este, hay dos pequeños núcleos, el emboliforme (con forma de cuña) y el globoso (más redondeado) que se agrupan como una unidad funcional denominada núcleos interpósitos. Lateral a ellos, se localiza el núcleo dentado. A través de estos, pasan muchas de las señales que llegan a la corteza cerebelosa y todas las que salen desde esta. Dado que su situación medio-lateral es equivalente a la de las tres zonas longitudinales de la corteza dorsal del cerebelo, cada uno de los núcleos profundos se relaciona con la zona de localización equivalente de la corteza. Se forman así tres zonas longitudinales en el cerebelo, desde la corteza a los núcleos profundos y viceversa tal y como se observa en la figura 1 (Abril Alonso et al., 2002):

- Zona medial (vermis y núcleo fastigio).
- Zona intermedia (zona intermedia de los hemisferios y núcleos interpósitos).
- Zona lateral (zona lateral de los hemisferios y núcleo dentado).



**Figura 1.** Cara dorsal en la que se muestra la localización de los núcleos profundos (Fernández, J. 1984)

Concretamente, en este proyecto, se ha desarrollado un método para medir el núcleo dentado perteneciente a la zona lateral del cerebelo. Es el más grande y está involucrado en la coordinación, planificación e inicialización de los movimientos volitivos finos incluyendo el habla, la escritura y el baile. Tal y como se muestra en la figura 2 el núcleo dentado recibe aferencias de la corteza premotora y de la corteza motora suplementaria a través del sistema pontocerebeloso y las eferencias originadas en este pasan por los pedúnculos cerebelosos superiores, hasta llegar al núcleo rojo y al tálamo, proyectándose finalmente en la corteza motora. Una amplia variedad de procesos patológicos pueden involucrar esta estructura: trastornos metabólicos, genéticos, neurodegenerativos, isquémicos y algunas infecciones (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).

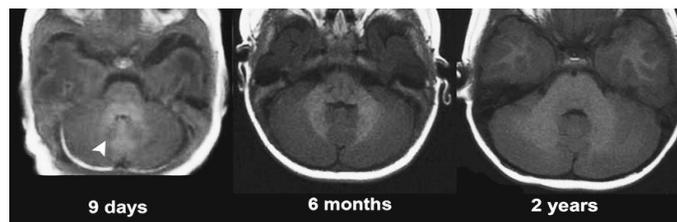


**Figura 2.** Conexiones del núcleo dentado con scp: pedúnculo cerebeloso superior, 1 núcleo dentado, 2 núcleo rojo, 3 tálamo, 4 corteza motora, 5 núcleo pontino, 6 neocerebelo (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010)

### 2.1.3. Justificación

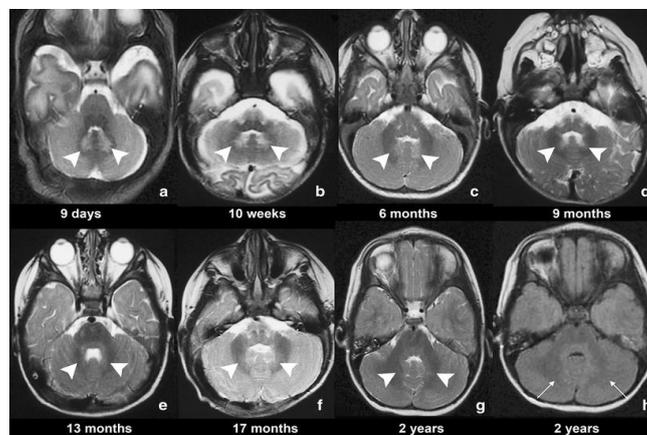
Existen enfermedades infantiles que involucran los núcleos dentados, por lo que resulta de gran interés segmentar automáticamente esta estructura para posteriormente extraer sus características y poder discernir entre un diagnóstico u otro. Es por ello, que la nueva funcionalidad de CERES 1.1 resultaría de gran utilidad.

La apariencia normal del núcleo dentado cambia durante el proceso de mielinización en los primeros años de vida. En la figura 3 se muestra el aspecto normal del núcleo dentado en una imagen potenciada en T1. Durante los primeros días de vida, el núcleo dentado aparece hipointenso por lo que es sencillo detectarlo. Sin embargo, a los 6 meses la mielinización dentro de dichos núcleos hace que sea difícil distinguirlos de la sustancia blanca circundante (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).



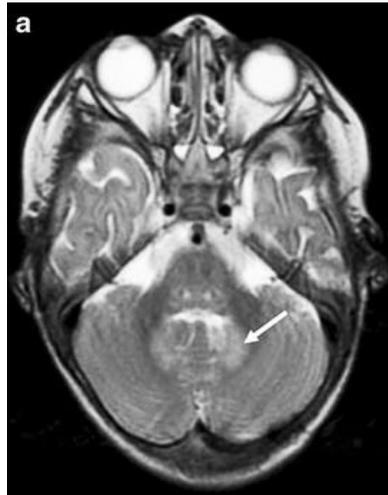
*Figura 3. Apariencia normal del núcleo dentado en IRM-T1 (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010)*

En cambio, en las imágenes potenciadas en T2 esta estructura se ve hiperintensa con un borde oscuro. Durante el primer año la parte central de los núcleos dentados se vuelve isointensa con la materia gris. A medida que avanza el proceso de mielinización, la frontera de esta estructura se mezcla con los pedúnculos cerebelosos medios y con la sustancia blanca tal y como se observa en la figura 4.



*Figura 4. Apariencia normal del núcleo dentado en IRM-T2 (a-g) (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010)*

Diferentes enfermedades metabólicas y genéticas producen cambios en cómo estos núcleos dentados son vistos en las IRM. En la figura 5 se muestra una imagen potenciada en T2 de un paciente con Síndrome de Leigh (encefalomielopatía necrotizante subaguda). Se aprecia una señal hiperintensa en el núcleo dentado que no se corresponde con el nivel de intensidad que muestra esta estructura en condiciones normales en un sujeto de la misma edad.



*Figura 5. IRM-T2 para un paciente de 11 meses con Síndrome de Leigh (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010)*

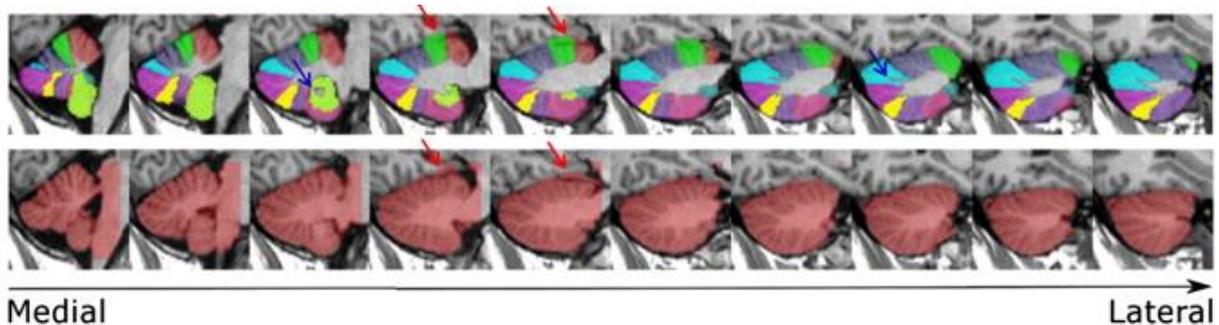
Fenómenos como el explicado en la figura 5, también se aprecian en otras enfermedades metabólicas tales como la aciduria glutárica tipo 1 (GA1), la aciduria L-2 hidroxiglutárica, mucopolisacaridosis (MPS), enfermedades peroxisomales y la enfermedad Maple Syrup Urine (MSU). O bien en enfermedades de la sustancia blanca como la enfermedad Canavan, la Krabbe (o también conocida como leucodistrofia de células globoides), la leucoencefalopatía megalencefalia con quistes y la distrofia muscular merosina negativa. O en otras enfermedades, tales como la leucomalacia periventricular (PVL) (McErlean, Abdalla, Donoghue & Ryan, 2010).

Como se ha podido apreciar, las anomalías en el núcleo dentado aparecen en un amplio abanico de enfermedades lo cual explica el por qué se ha añadido como una estructura más a segmentar en el método CERES 1.1.

## 2.2. Antecedentes técnicos

En las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas de segmentación de diferente complejidad y precisión (Despotović, Goossens & Philips, 2015). La segmentación del cerebelo en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo se lleva realizando desde hace bastantes años. Sin embargo, la cuantificación detallada del cerebelo es un ámbito novedoso en el que pocos autores se han especializado. Tras realizar una búsqueda bibliográfica del estado del arte, se han elegido aquellas técnicas automáticas o semiautomáticas que poseen una mayor correlación con el método CERES 1.1, es decir, que se centran en la estructura cerebelosa en su totalidad o bien en el núcleo dentado. A continuación se exponen en orden cronológico.

En el año 2006 se desarrolló uno de los primeros algoritmos semiautomáticos específicamente para la segmentación del cerebelo. Este método llamado SUIT (*Spatially Unbiased Infra-tentorial Template*) utilizaba un conjunto de 20 imágenes etiquetadas manualmente para construir un atlas probabilístico que era mapeado al espacio de la imagen que se quería segmentar. Sin embargo, este método no era capaz de capturar toda la variabilidad anatómica, debido al uso de un único atlas, ni de producir buenos resultados de segmentación ante cerebelos de pacientes con degeneraciones cerebelosas (entre otros trastornos). Esto último era debido a que las 20 imágenes que formaban el atlas probabilístico eran de individuos sanos. Además, se trataba de un método semiautomático dado que incluía un paso de extracción del cerebelo que debía ser corregido manualmente para optimizar los resultados. En este algoritmo, el cerebelo del caso a segmentar era aislado usando una segmentación automática del tejido y recortado en un mapa de selección. La corrección manual requerida se realizaba en el propio mapa de selección. A continuación, los mapas generados se utilizaban para la normalización espacial a la plantilla del atlas SUIT. Los mapas de deformación resultantes se utilizaban para volver a muestrear el atlas probabilístico del cerebelo en el espacio nativo de cada sujeto. En la figura 6 se muestran 10 cortes correspondientes a la segmentación de un solo sujeto. Las flechas rojas indican regiones en las que un error de selección dio lugar a una segmentación incorrecta (Diedrichsen, 2006). Cabe destacar que en la actualidad es, junto con CERES, el único método públicamente disponible para la segmentación de los lóbulos del cerebelo.



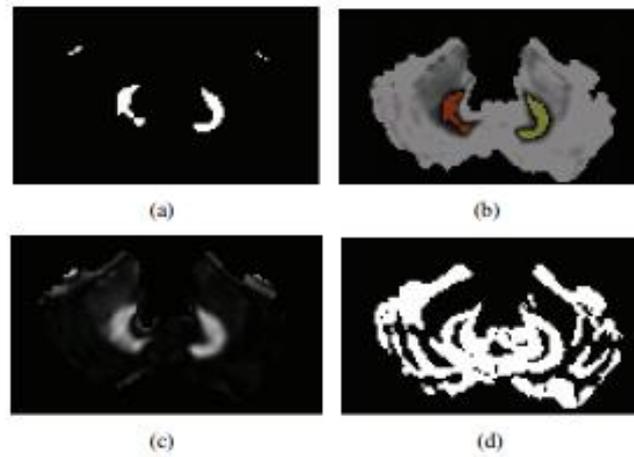
*Figura 6. Segmentación SUIT (parte superior) y mapa de selección SUIT (parte inferior) (Park et al., 2014)*

En el año 2012 se desarrolló un método de segmentación semiautomático del núcleo dentado que utilizaba imágenes de difusión adquiridas con una secuencia EPI de disparo único y multi-corte y con un escáner de 3T. Cada secuencia utilizaba 32 direcciones de gradiente. Estos autores consideraron que no se podían aplicar métodos de bajo nivel (como el *K-means*) por dos razones:

- La primera de ellas, porque utilizando simplemente *clustering* no podían obtener buenos resultados dado que muchas estructuras tenían intensidades similares al núcleo dentado. Además, en este tipo de clasificación se ignoraba la información correspondiente a los bordes.
- En segundo lugar, debido al bajo contraste de esta estructura, métodos tales como *region growing* podían fácilmente sobrepasar el núcleo dentado. Asimismo resultaba difícil el poder umbralizar.

Por este motivo, utilizaron la conectividad anatómica proporcionada por la tractografía, referida a la conexión anatómica existente entre los pedúnculos cerebelosos superiores (SCP) y el núcleo dentado. De manera que el obtener estas fibras les permitía conseguir una inicialización sencilla para la estructura a segmentar. La obtención de estos SCP se llevó a cabo utilizando el algoritmo DOTS (*Diffusion Oriented Tract Segmentation*) combinado con la tractografía. El procedimiento consistió en extraer los puntos finales del SCP y separarlos en dos grupos, para seleccionar aquel que estaba más cercano al núcleo dentado. Debido a la presencia de ruido y a la elección de parámetros de tractografía, algunos puntos finales podían no acabar o estar cerca del núcleo dentado. Por tanto, se limitó la selección a los puntos centrales (para cada punto, se calculó la suma de distancias euclídeas a los otros puntos, se ordenó ascendentemente y se seleccionó el 10% inicial). Dado que las imágenes b0 proporcionaban suficiente contraste como para distinguir el núcleo dentado de los vóxeles vecinos, se les aplicó un *Fuzzy C-means* (FCM) de dos clases. Previamente a estas imágenes se les había aplicado una máscara para quedarse únicamente con el cerebelo. Una vez conseguida la inicialización, se aplicaba un modelo deformable geométrico (GDM) sobre las imágenes b0 combinadas con el vector de flujo de gradiente generalizado de dichas imágenes, segmentando así la estructura directamente con un enfoque mucho más robusto. Este modelo incluía un parámetro denominado fuerza de la región que se definía a través del agrupamiento obtenido al aplicar *Fuzzy C-means* (FCM).

En la figura 7 (a) se puede ver que los resultados de la segmentación incluían partes del núcleo dentado junto con estructuras que estaban muy alejadas. Por ello se partió la segmentación en componentes aislados de conectividad 26 y se calculó la suma de la distancia de cada punto extraído a cada componente, seleccionando aquel que tenía la menor suma de las distancias para que fuese utilizado como inicialización. Dado que el etiquetado del SCP derecho e izquierdo se hizo de forma separada, la inicialización final del núcleo dentado también discriminaba entre lado derecho e izquierdo como se observa en la figura 7 (b). La figura 7 (c) muestra un ejemplo del agrupamiento obtenido con FCM (Ye, Bogovic, Bazin, Prince & Ying, 2012).



**Figura 7.** Vista axial de los resultados intermedios. (a) Segmentación con FCM, (b) inicialización final (naranja/amarillo: núcleo dentado izquierdo/ núcleo dentado derecho) superpuesta con la imagen b0 con contraste mejorado, (c) grupo tras FCM, (d) mapa bordes (Ye, Bogovic, Bazin, Prince & Ying, 2012)

Los autores compararon su segmentación con delineaciones manuales del núcleo dentado combinando tanto el núcleo derecho como el izquierdo. A continuación, en la tabla 1 se muestran los resultados que obtuvieron:

| Subject                       | 1    | 2    | 3    | 4    |
|-------------------------------|------|------|------|------|
| Dice coefficient              | 0.88 | 0.89 | 0.88 | 0.86 |
| Average Surface distance (mm) | 0.31 | 0.42 | 0.37 | 0.36 |

**Tabla 1.** Comparación entre la segmentación automática y la manual (Ye, Bogovic, Bazin, Prince & Ying, 2012).

En el año 2012 se desarrolló un algoritmo de segmentación automático multi-atlas modificado. Se denominaba MAGeT Brain (*Multiple Automatically Generated Templates*) y buscaba solucionar el problema de tener muy pocos casos segmentados manualmente.

El procedimiento de este algoritmo consistía en realizar en primer lugar, el registro no lineal de cada atlas (generado por el propio grupo) a cada imagen de la librería de plantillas (formada por un subconjunto de imágenes del conjunto de datos a segmentar, normalmente  $N = 20$ ). Entonces, se producía un segundo paso de registro entre cada imagen de la librería y la imagen a segmentar. Por último, las etiquetas de los atlas eran propagadas a la imagen de entrada mediante la aplicación escalonada de las transformaciones no lineales del atlas al *template* y del *template* al sujeto a segmentar.

Las etiquetas resultantes (o posibles segmentaciones para esta imagen de entrada) eran fusionadas utilizando *voxel-wise majority voting*, dando lugar a la segmentación final. La estimación de un gran conjunto de deformaciones no lineales de los atlas a las plantillas no etiquetadas, aumentaba el número de candidatos de segmentación para el proceso de *majority voting label fusion*.

En la figura 8, se muestra un ejemplo con 3 atlas y una biblioteca de 4 plantillas, lo cual daba lugar a 12 (3x4) segmentaciones posibles que eran fusionadas para producir la segmentación final del sujeto. Por tanto, las segmentaciones automáticas de la librería de plantillas, obtenidas a partir de los atlas, eran utilizadas para la segmentación automática del caso a segmentar (Chakravarty et al., 2012).

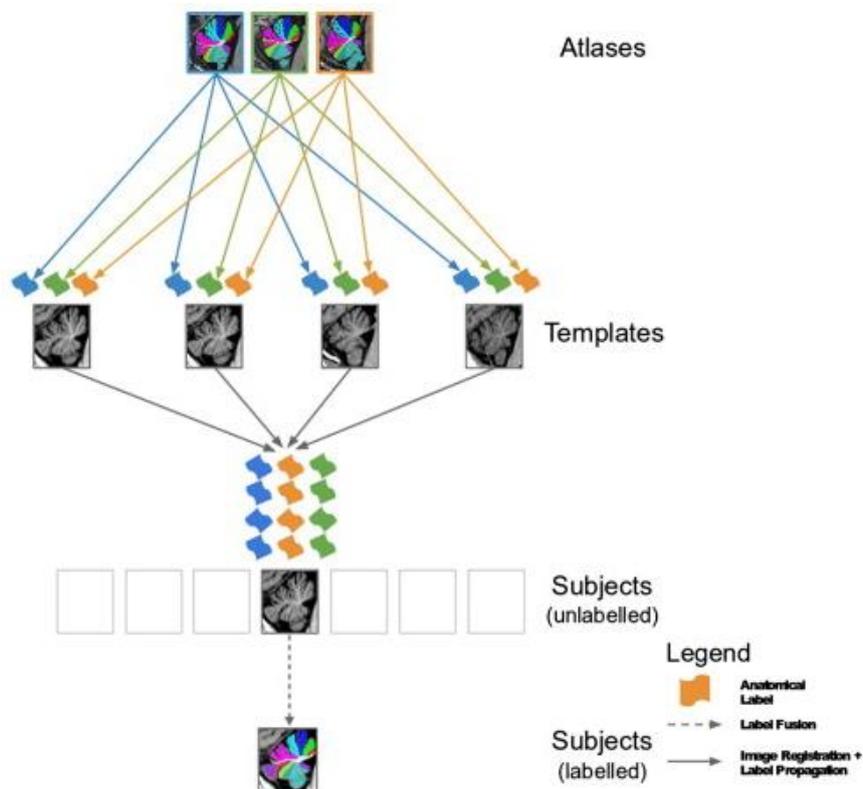


Figura 8. Algoritmo MAGeT Brain (Park et al., 2014)

Este método demostró mejores resultados en comparación con los enfoques de un único atlas o con los multi-atlas clásicos que utilizan *majority voting label fusion*, pero a costa de un elevado coste computacional en términos de memoria y tiempo de ejecución.

En el año 2014 se desarrolló el método de segmentación automática RASCAL (*Rapid Automatic Segmentation of the human Cerebellum And its Lobules*) que combinaba *patch-based label fusion* con una librería de plantillas potenciadas en T1 y manualmente segmentadas, pertenecientes a 16 pacientes sanos. La segmentación manual de estas plantillas fue llevada a cabo por dos expertos que utilizaron dos paquetes software, Display y ITKsnap, y el atlas desarrollado por Schmahmann et al. como guía anatómica.

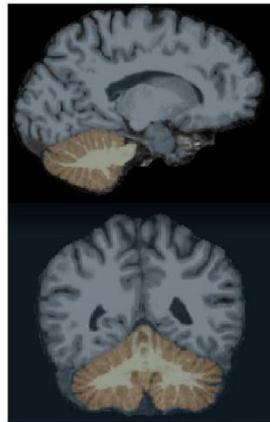
Este método consistía en los siguientes cuatro pasos:

- 1) Preprocesado de la imagen. Los pasos aplicados se resumen a continuación:
  - 1.1) Corrección de inhomogeneidad aplicando el algoritmo N3.
  - 1.2) Normalización en intensidad utilizando la técnica *histogram matching*. El rango de intensidad de toda la imagen era normalizado linealmente a un rango de valores comprendidos entre 0 y 100.
  - 1.3) Registro lineal global (9 grados de libertad: 3 traslaciones, 3 rotaciones y 3 escalados) al atlas ICBM 2009C utilizando como función de coste la información mutua.
  - 1.4) Registro no lineal al anterior atlas con tal de obtener una máscara del cerebro que era utilizada para realizar la segunda normalización de intensidad. La máscara creada ya no volvía a ser utilizada.
  - 1.5) Extracción del área del cerebelo tal y como se había definido en el atlas ICBM 2009c.
  - 1.6) Normalización de intensidad únicamente dentro del cerebelo.
  - 1.7) Reducción del ruido aplicando el filtro *Block Spatially Adaptive Non-local Means*.
  - 1.8) Tercera normalización de intensidad basada en el histograma para reducir las diferencias en intensidad residuales dentro de la máscara del cerebelo.
- 2) Estimación del registro no lineal del cerebelo al atlas ICBM 2009c, tanto la transformación directa como la inversa.
- 3) Creación de una librería de plantillas personalizada para cada imagen a segmentar. Cada plantilla de la librería era mapeada al caso del sujeto a segmentar concatenando la transformación no lineal directa de la plantilla al atlas ICBM con la inversa del atlas ICBM al caso a segmentar.
- 4) Segmentación de las estructuras utilizando el método desarrollado por Coupe et al. (2011) correspondiente a una segmentación basada en bloques. Para este procedimiento se utilizaba un tamaño de bloque de 9x9x9 y un tamaño de área de búsqueda de 5x5x5.

Los resultados que obtuvieron fueron bajos para los lóbulos anteriores, dado su pequeño tamaño y la alta variabilidad anatómica existente entre sujetos. En la segmentación de los lóbulos más grandes se obtuvieron segmentaciones más precisas. Al comparar los resultados con las etiquetas manuales la técnica presentó un Dice Kappa mediano de 0.82 (Weier, Fonov, Lavoie, Doyon & Collins, 2014).

En el año 2015 se realizó un estudio con el objetivo de corroborar la participación del cerebelo en la fisiopatología de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

Se utilizaron imágenes potenciadas en T1, con vóxel isovolumétrico de  $1\text{mm}^3$ , adquiridas con un escáner de 3T. Un examinador ciego utilizó el software BrainVISA/Anatomist con tal de verificar con mayor especificidad la fosa posterior. Para la segmentación y el análisis volumétrico del cerebelo usaron la herramienta FreeSurfer 5.3.0 cuyo resultado se muestra en la figura 9.



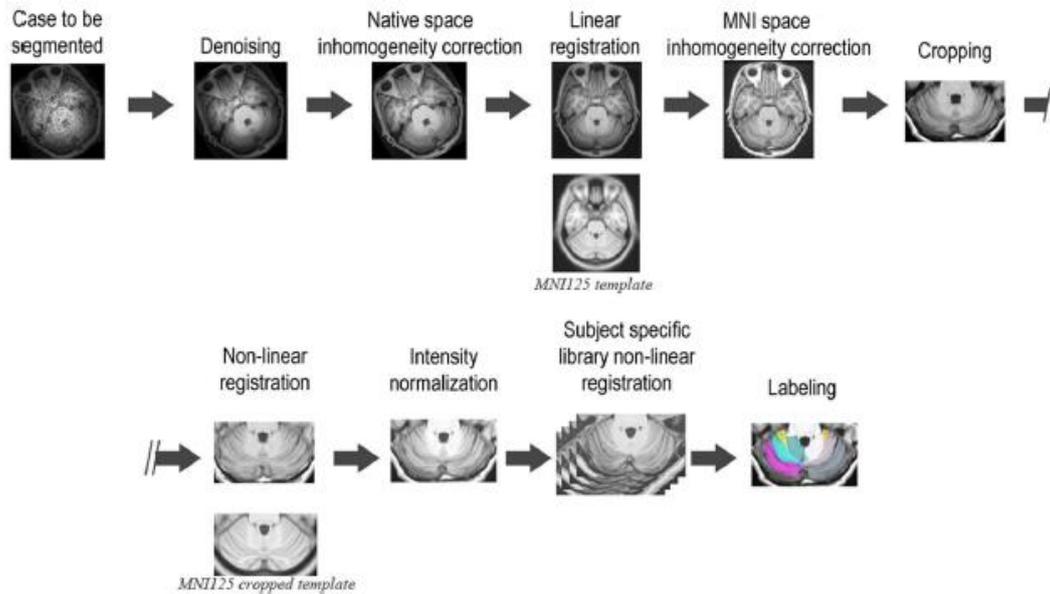
*Figura 9. Segmentación automática con la herramienta FreeSurfer (vistas sagital y coronal respectivamente) (Laidi et al., 2015)*

Esta herramienta proporcionaba una etiqueta neuroanatómica para cada vóxel según información probabilística obtenida a partir de un conjunto de entrenamiento formado por etiquetas manuales. Sin embargo, aunque realizaba la segmentación automática completa de todas las estructuras subcorticales, únicamente consideraba cuatro etiquetas dentro del cerebelo: volumen cerebeloso de la sustancia blanca y de la sustancia gris, derecho e izquierdo. También se evaluó el volumen intracraneal utilizando el software *Statistical Parametric Mapping* (SPM 8) (Laidi et al., 2015).

Dado que en el presente trabajo se está creando una nueva versión del método CERES, este puede considerarse como un antecedente técnico. Dado que la metodología desarrollada es también aplicada en CERES 1.1 será explicada con más detalle en el capítulo 3.

En el año 2016 se creó un método automático de segmentación de lóbulos del cerebelo llamado CERES que realizaba un fuerte pre-procesado con tal de asegurar que las imágenes estaban libres de artefactos, situadas en un espacio común y con patrones de intensidad similares. Posteriormente, creaba una librería específica para cada caso a segmentar registrando no linealmente las plantillas manualmente segmentadas. Para realizar el etiquetado utilizaba el método OPAL y posteriormente, aplicaba una regularización de etiquetas que permitía suavizar los resultados obtenidos.

En la figura 10 se muestra el flujo de trabajo de esta técnica automática:



*Figura 10. Flujo de trabajo método CERES (Romero et al., 2017)*

CERES proporcionaba resultados precisos que superaban los obtenidos con las técnicas SUIT, MAGeT y RASCAL además, en un tiempo de ejecución bajo (de aproximadamente 5 minutos por caso). Sus principales contribuciones fueron el uso de una librería no lineal para cada caso a segmentar, la implementación multi-escala adaptativa y la regularización de etiquetas. El bajo coste computacional se debía a que CERES para llevar los atlas al espacio de la imagen a segmentar, únicamente requería la estimación de un registro no lineal dado que, las transformaciones no lineales de los atlas se habían calculado previamente. Además, al tratarse de un registro no lineal de baja dimensión y aplicado únicamente al volumen del cerebelo, era mucho más eficiente. Asimismo, el proceso de correspondencia de bloques que presentaba OPAL era también óptimo temporalmente, reduciendo el coste del método CERES (Romero et al., 2017).

## CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Material

#### 3.1.1. Inputs del código CERES 1.1

##### 3.1.1.1. Atlas potenciados en T2

Clásicamente, los enfoques basados en atlas utilizaban tan solo uno, con las estructuras neuroanatómicas manualmente segmentadas, y deformaban estas etiquetas al caso a segmentar usando métodos de registro no lineal. Este enfoque podía no ser adecuado en todos los casos ya que el uso de un único atlas tenía limitaciones en el modelado de las diferencias neuroanatómicas que existen entre individuos y las segmentaciones estaban limitadas por la precisión de la técnica de registro no lineal utilizada y por los posibles errores de remuestreo.

El estado del arte en segmentación es el basado en múltiples atlas. El procedimiento consiste en estimar la transformación no lineal de múltiples atlas segmentados manualmente al caso a segmentar, entonces sus etiquetas se deforman al espacio nativo de la imagen a partir de la transformación estimada. Las etiquetas para un sujeto se fusionan a través de *voxel-wise majority voting* produciendo una segmentación única para cada imagen. Por ejemplo, el uso de tres atlas produciría tres segmentaciones posibles para cada imagen que se fusionarían dando lugar a una sola etiqueta (Park et al., 2014). La anterior explicación se refleja en la figura 11:

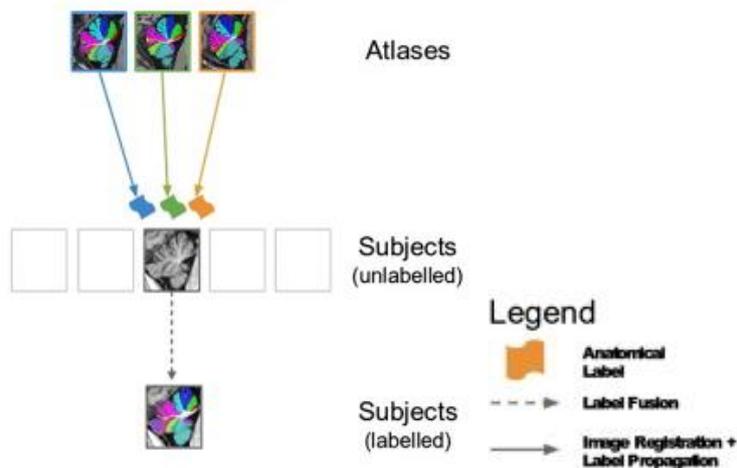


Figura 11. Segmentación multiatlas (Park et al., 2014)

Con este enfoque en comparación a *single atlas* se consigue una mayor robustez a errores de registro, versatilidad, mejor soporte a la variabilidad biológica/patológica y una mayor reproducibilidad. Sin embargo, el coste computacional es superior y resulta necesario tener una base de datos de imágenes etiquetadas a mano.

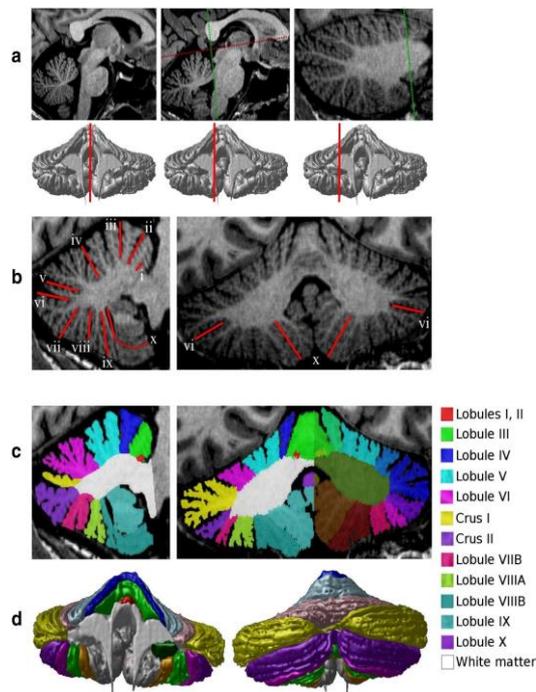
El método CERES realiza una segmentación basada en múltiples atlas. Aunque estos algoritmos requieren típicamente un gran número de atlas como entrada, al ser la segmentación un proceso tedioso y que requiere mucho tiempo (sobre todo en estructuras tales como el cerebelo donde existe una variabilidad morfológica individual significativa) no existen muchos casos etiquetados manualmente. En CERES 1.1 se han utilizado solamente 5 casos que fueron convertidos en 10 usando su versión en espejo a lo largo del eje sagital. La versión original de CERES realizaba la segmentación automática de los lóbulos cerebelosos utilizando únicamente atlas potenciados en T1. Mientras que CERES 1.1 ha introducido los potenciados en T2 con el fin de mejorar el valor discriminativo de los patrones de imagen usados en la segmentación. La hipótesis de la que se partió fue que la cantidad de información de cada vóxel iba a ser superior (aumentando la precisión de la localización de cada lóbulo) y por tanto, iba a permitir obtener mejores resultados de segmentación.

Los atlas utilizados fueron creados en el estudio llevado a cabo por Park et al. (2014) y se pueden descargar libremente en el sitio web de CoBrALab (<http://cobralab.ca/atlas/Cerebellum/>). Se trata de IRM de alta resolución de 5 pacientes sanos voluntarios (2 hombres, 3 mujeres, de edades comprendidas entre 29 y 57 años), libres de trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos y sin antecedentes de lesiones craneales con pérdida de conciencia. Las imágenes potenciadas en T1 y en T2 fueron adquiridas en un sistema GE Discovery MR 750 3T (General Electric, Waukesha, WI) utilizando una bobina de 8 canales. Las imágenes potenciadas en T1 fueron tomadas utilizando una adquisición 3D FSPGR-BRAVO, en un tiempo de escaneo de aproximadamente 20min con los siguientes parámetros: TE/TR = 4.3ms/9.2ms, TI = 650ms,  $\alpha = 8^\circ$ , 2NEX, FOV = 22cm, grosor del corte = 0.6mm, 384x384 para una resolución aproximadamente isotrópica en los vóxeles de 0.6mm. Mientras que las imágenes potenciadas en T2 fueron adquiridas utilizando una adquisición 3D FSE-CUBE, en un tiempo de escaneo de aproximadamente 16min, con los siguientes parámetros: TE/TR = 95.3ms/2500ms, ETL = 100ms, 2NEX, FOV = 22cm, grosor del corte = 0.6mm, 384x384 para una dimensión de vóxel aproximadamente isotrópica de 0.6mm. Se utilizaron filtros de reconstrucción ZIPX2 y ZIP512 resultando en vóxeles isotrópicos de 0.3mm<sup>3</sup>. Todas las exploraciones 2NEX se repitieron 3 veces y se promediaron para ambos contrastes de imagen (es decir, T1 y T2). Las imágenes T1 y T2 a su vez, fueron adquiridas en dos sesiones separadas para cada voluntario (Park et al., 2014).

Los datos de cada sujeto fueron convertidos al formato de archivo NIFTI y corregidos por las inhomogeneidades de intensidad. A su vez, las imágenes T1 y T2 fueron registradas rígidamente con la primera T1 y T2 adquiridas. Cada imagen fue entonces normalizada a un rango de intensidad fijo (0 – 10.000) y promediada en intensidad vóxel a vóxel con tal de mejorar la señal y el contraste. Todas las transformaciones rígidas citadas fueron aplicadas utilizando la interpolación *sinc* con tal de mantener la mejora de contraste en los bordes entre estructuras.

### 3.1.1.2. Etiquetas de los lóbulos cerebelosos

La segmentación manual de los anteriores atlas fue llevada a cabo por dos evaluadores expertos siguiendo el protocolo que se muestra en la figura 12. Utilizaron el software Display (parte del kit de herramientas de MINC). La figura 12 (a) indica la separación del cerebelo del tronco del encéfalo. La línea punteada roja indica la línea AC-PC y la verde es la línea perpendicular y posterior al colículo inferior. La representación tridimensional del cerebelo indica la ubicación aproximada en el espacio de los cortes sagitales ilustrados. En (b) se muestran las fisuras cerebelosas utilizadas por Schmahmann et al. (1999-2000) para definir los lóbulos. Se utilizó la vista coronal para confirmar las fisuras horizontales y secundarias. La (c) muestra los lóbulos cerebelosos definidos de acuerdo con las anteriores fisuras, tanto para el hemisferio derecho como para el izquierdo que contienen un conjunto de etiquetas diferente. Finalmente, se muestra la representación superficial tridimensional (d) para confirmar la definición correcta de los lóbulos (Park et al., 2014).



**Figura 12.** Resumen general del protocolo de segmentación manual para el cerebelo (Park et al., 2014)

La existencia de variaciones significativas, en la morfología de estos lóbulos, entre sujetos supuso un desafío para la segmentación manual y lo mismo ocurre para la automática. Los lóbulos anteriores son los I, II, III, IV y V. En cuanto a los lóbulos I y II pueden ser vistos como una sola estructura, por ello fueron segmentados juntos, como un solo lóbulo. Por otro lado, el número de folias para los lóbulos IV y V oscila entre 1-2 y 2-3, respectivamente, con el lóbulo V generalmente constituido por un folio más que el lóbulo IV. Los lóbulos posteriores superiores son VI, Crus I, Crus II y VIIIB. Las folias del lóbulo VI suelen ser 2 o 3 y el lóbulo Crus II suele ser más prominente en el lado derecho que en el izquierdo. Por otro lado, el número de folias del VIIIB varía de 1 a 2 entre el lado izquierdo y el derecho. Los lóbulos inferiores y floculonodulares laterales son el VIIIA, el VIIIB, el IX y el X. El lóbulo VIIIA también varía en el número de folias entre sujetos. La porción anterior del lóbulo VIIIB está aparentemente oculta por el lóbulo IX en la línea media y comienza a aparecer en cortes más laterales. De manera que los lóbulos VIIIB y IX están estrechamente asociados siendo difíciles de separar en la vista sagital. Para diferenciarlos correctamente, la fisura secundaria que separa ambos lóbulos, fue identificada en la vista coronal como una fisura clara y distinta que divide los dos lóbulos en línea recta.

La presencia de dos evaluadores permitió validar la coherencia del protocolo de segmentación manual. Pues evaluaron la fiabilidad inter-evaluador del protocolo de segmentación manual haciendo que tres atlas delineados por un evaluador fueran re-segmentados por el otro en un hemisferio. Los dos atlas restantes originalmente segmentados por un evaluador, fueron re-segmentados en un hemisferio por el mismo, dando así medidas de fiabilidad intra-evaluador (Park et al., 2014).

A continuación en la figura 13 se muestra un corte en cada una de las tres vistas del espacio, correspondiente al etiquetado manual que se realizó para el atlas 1. Como se aprecia en la leyenda, el cerebelo fue segmentado en 26 estructuras (12 lóbulos y la sustancia blanca en cada uno de los hemisferios). Cabe destacar que el etiquetado de cada hemisferio se hizo de manera independiente y por este motivo, cada uno de los lóbulos posee una etiqueta para el hemisferio derecho y otra distinta, para el izquierdo.



**Figura 13.** Vista transversal (izquierda), vista sagital (centro) y vista coronal (derecha). Los colores de la leyenda se corresponden con las etiquetas del lado izquierdo

### 3.1.2. Software

ITKsnap (“ITKsnap”, 2017) es una aplicación software utilizada para segmentar y visualizar estructuras en imágenes médicas 3D. En el presente trabajo se ha utilizado la versión 2.4.0. Es el producto de una colaboración entre Paul Yushkevich, Ph.D., perteneciente a *Penn Image Computing and Science Laboratory* (PICSL) en la Universidad de Pennsylvania y Guido Gerig, Ph.D., perteneciente al *Scientific Computing and Imaging Institute* (SCI) en la Universidad de Utah. Es gratuito y multi-plataforma, además de ser muy intuitivo. Proporciona una segmentación semiautomática utilizando métodos de contorno activos, así como la delimitación manual y la navegación de imágenes. En este trabajo, se han utilizado los 2 últimos. Para la visualización de imágenes aplica una reconstrucción multiplanar (MPR) que permite obtener reconstrucciones ortogonales en los ejes principales, tales como orientaciones coronales, sagitales o axiales. Dos grandes ventajas de haber utilizado esta herramienta son que permite la segmentación manual en los tres planos ortogonales a la vez y que soporta el formato de imagen NIFTI.

Por otro lado, todo el código desarrollado en cuanto a pre-procesado y segmentación automática (que será explicado en el siguiente apartado) se ha llevado a cabo utilizando el lenguaje de cálculo técnico MATLAB, en la versión R2015a. También se ha hecho uso de archivos MEX. Pues la metodología OPAL está escrita en formato C+ y gracias a este archivo binario, se han realizado modificaciones des del propio MATLAB y se han compilado.

CERES 1.1 estima y aplica diferentes registros. Para ello utiliza ANTs (*Advanced Normalization Tools*). Está considerado actualmente como el estado del arte de registro de imágenes médicas y se utiliza tanto para la estimación del registro como para su posterior aplicación. Esta herramienta proporciona gran flexibilidad a la hora de elegir el modelo de transformación, la función objetivo y la consistencia de las transformaciones. La transformación se estima de forma piramidal por lo que los datos de IRM son submuestreados permitiendo que las grandes deformaciones sean estimadas y refinadas sucesivamente en escalas posteriores (donde los datos se submuestran a una cuadrícula más fina).

## **3.2. Métodos**

En esta sección se expone toda la metodología desarrollada o aplicada para conseguir el objetivo general del trabajo. Como se ha comentado en el capítulo 1, se trata de incluir de forma robusta los atlas potenciados en T2 y la segmentación, automática y precisa, del núcleo dentado, creando así la nueva versión del método CERES: CERES 1.1.

### **3.2.1. Preparación del material de entrada**

Los atlas y las etiquetas desarrolladas por Park et al. (2014) han sufrido una serie de cambios para adaptarse a las condiciones de entrada del método CERES 1.1.

Por un lado, los atlas descargados en formato NIFTI han sido diezmados para pasar del espacio de resolución de 0.3mm a 1mm, pues la segmentación se aplica en este último espacio. Por otro lado, tras analizar el tamaño de los atlas potenciados en T1 y en T2 y el de las etiquetas, se ha visto que no es el mismo. Para las imágenes de intensidad es de 245x163x245 (axial, sagital y coronal) y para las etiquetas de 168x163x245. Para solucionarlo, las etiquetas se han registrado rígidamente a la T1 (podría haberse elegido de igual forma la T2). Con este registro rígido (formado por 6 grados de libertad: 3 translaciones y 3 rotaciones) se ha conseguido que las etiquetas del cerebelo tengan el tamaño deseado (245x163x245).

### **3.2.2. Etiquetado del núcleo dentado y obtención de las etiquetas totales**

La segmentación manual que realizaron Park et al. (2014) no incluía los núcleos profundos. Como se ha comentado en el capítulo 2, el núcleo dentado es una estructura clave en ciertos trastornos infantiles que solamente es visible en las IRM potenciadas en T2. De manera que la segmentación manual de este núcleo se ha realizado en los atlas T2 en el espacio nativo (es decir, en el espacio de 1mm). Se ha utilizado la herramienta ITKsnap. El procedimiento se ha llevado a cabo en el atlas 1 - T2 corte a corte y en la vista transversal. En este plano, el borde del núcleo dentado aparece más marcado siendo más fácil su delineación. A continuación, se ha evaluado la consistencia en los planos restantes (sagital y coronal) modificando píxel a píxel segmentaciones que no se correspondían al núcleo dentado si no a otra estructura. La segmentación manual obtenida ha sido enviado a un experto, que se ha encargado de su validación, con tal de asegurar la exactitud y concordancia con la literatura de referencia y mantener la consistencia morfológica de esta estructura.

Para realizar la anterior segmentación con el contorno del núcleo dentado realizado, se han realizado dos acciones. En primer lugar, se ha ajustado manualmente el valor de contraste en la herramienta ITKsnap. La modificación realizada interesa mantenerla en la segmentación de los otros atlas y está formada por:  $level = 1115.81$ ,  $window = 2224$ ,  $input\ intensity = 3340$ ,  $output\ intensity: 1.00$ ,  $Bin\ Size = 771$ ,  $Cutoff\ (\%) = 100.0$ . En la siguiente captura de pantalla, correspondiente a la figura 14, se muestra dicho panel de contraste con la información original, junto con el panel de etiquetado donde  $size\ '1'$  se refiere a que la segmentación se ha realizado píxel a píxel.

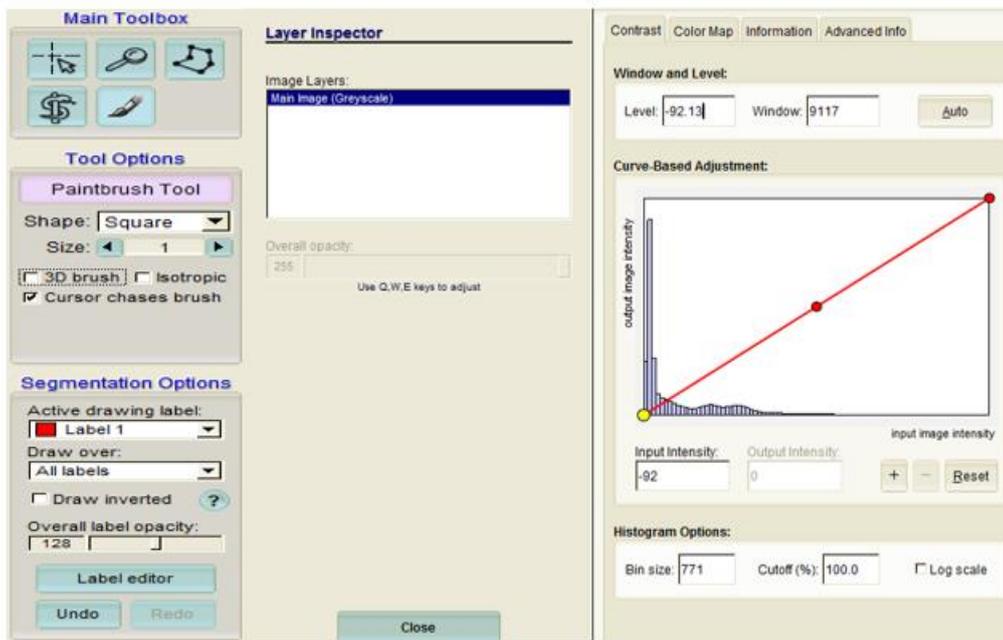


Figura 14. Panel de etiquetado (izquierda) y de contraste (derecha) en ITKsnap

En segundo lugar, se ha aplicado una operación de *sharpening* a la imagen, cuyo procedimiento consiste en restar su laplaciano.

Una vez validada la segmentación manual del núcleo dentado en el atlas 1, se ha aplicado una extensión de dichas etiquetas a los atlas 2, 3, 4 y 5 con tal de disminuir el tiempo de segmentación. El procedimiento para los 4 atlas restantes se ha realizado en su espacio nativo y está formado por los siguientes pasos:

- 1) Estimación de la deformación elástica (o registro no lineal) de las etiquetas de los lóbulos cerebelosos del atlas 1 (sin el núcleo dentado) a las etiquetas de los atlas 2, 3, 4 o 5.
- 2) Aplicación de la anterior transformación no lineal a las etiquetas del núcleo dentado del atlas 1, que serán deformadas para casar en el atlas 2, 3, 4 o 5.

A continuación, se han revisado las segmentaciones de estos 4 atlas con tal de corregir los errores de registro dado la gran variabilidad morfológica del núcleo dentado entre sujetos. En este proceso, se han modificado los parámetros del panel de contraste, colocando los mismos valores que para el atlas 1.

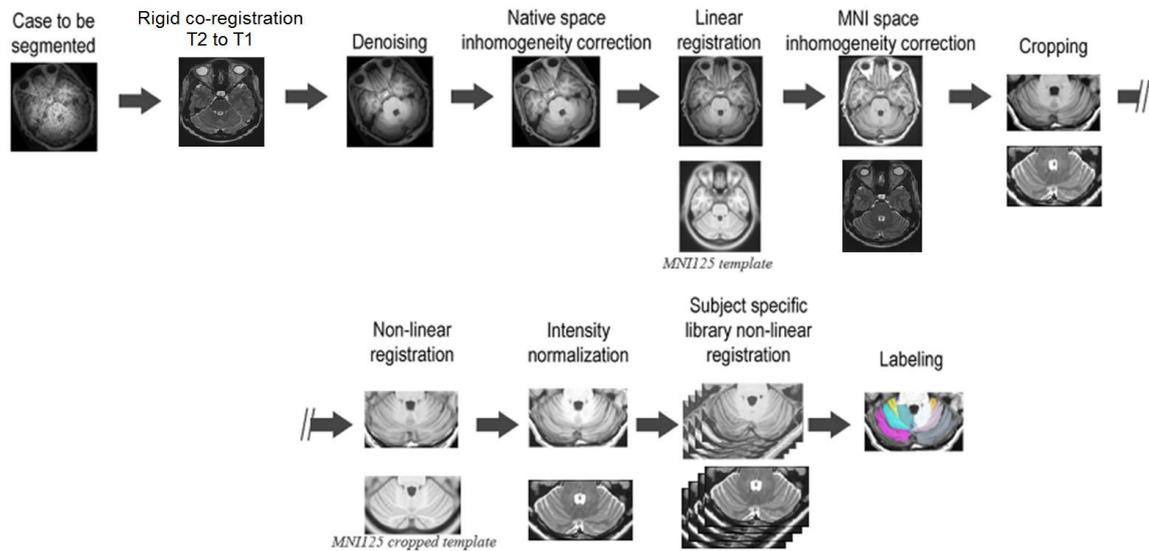
Cuando ya se tenían las 5 etiquetas de los núcleos dentados corregidas y validadas, se han añadido a las etiquetas de los lóbulos. La numeración asignada a las etiquetas de los lóbulos cerebelosos es la siguiente:

| Hemisferio izquierdo:       | Hemisferio derecho:       |
|-----------------------------|---------------------------|
| • Lóbulos I, II → 101       | • Lóbulos I, II → 1       |
| • Lóbulo III → 102          | • Lóbulo III → 2          |
| • Lóbulo IV → 103           | • Lóbulo IV → 3           |
| • Lóbulo V → 104            | • Lóbulo V → 4            |
| • Lóbulo VI → 105           | • Lóbulo VI → 5           |
| • Crus I → 106              | • Crus I → 6              |
| • Crus II → 107             | • Crus II → 7             |
| • Lóbulo VIIIB → 108        | • Lóbulo VIIIB → 8        |
| • Lóbulo <u>VIIIa</u> → 109 | • Lóbulo <u>VIIIa</u> → 9 |
| • Lóbulo VIIIB → 110        | • Lóbulo VIIIB → 10       |
| • Lóbulo IX → 111           | • Lóbulo IX → 11          |
| • Lóbulo X → 112            | • Lóbulo X → 12           |
| • Sustancia blanca → 113    | • Sustancia blanca → 13   |

Por lo que el núcleo dentado izquierdo ha sido numerado como 114 y el derecho, como 14.

### 3.2.3. Flujo de trabajo

En la figura 15 se muestra gráficamente el procedimiento que aplica CERES 1.1 ante un nuevo caso a segmentar. Este es explicado de forma detallada en las siguientes secciones. Cabe destacar que los pasos de *Denoising*, *Native space inhomogeneity correction*, *linear registration* y *non-linear registration*, solamente presentan la imagen T1 para simplificar la visualización, aunque el procedimiento a seguir para la T2 es exactamente el mismo.



*Figura 15. Resumen del flujo de trabajo de CERES 1.1 ante un nuevo caso*

Si se compara la anterior figura con la número 10 se puede apreciar que la diferencia a nivel de procedimiento entre CERES y CERES 1.1, se encuentra en el paso de 'rigid co-registration T2 to T1'.

El anterior flujo de trabajo se divide en cuatro partes correspondientes a pre-procesado, construcción de la librería específica, proceso de segmentación y post-procesado.

### 3.2.3.1. Pre-procesado

El pre-procesado de imagen es un paso fundamental para asegurar el éxito de cualquier método de análisis cuantitativo. De esta manera, se mejora la calidad de la imagen y se normalizan los patrones geométricos y de intensidad. Cabe destacar que el pre-procesado es bueno si es robusto, automático y preciso. Las tareas de pre-procesado suelen variar mucho en función del tipo de imagen a analizar (Manjón J., 2017). Las que se han aplicado a estas imágenes médicas y a las etiquetas se explican a continuación.

a) Registro rígido de la T2 a la T1

Como se ha comentado en el apartado 3.1., las imágenes T1 y T2 de cada voluntario fueron adquiridas en sesiones diferentes para disminuir su fatiga e incomodidad. Esto provoca incoherencias morfológicas, tal y como se muestra en la figura 16:

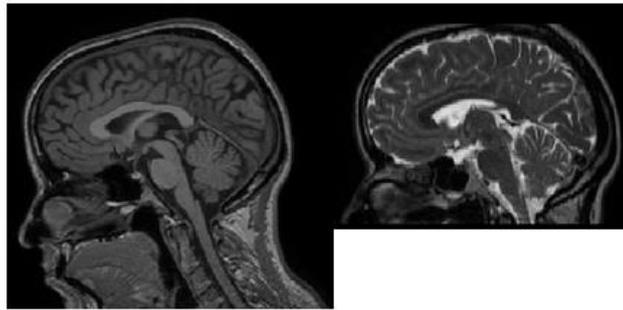


Figura 16. Imagen T1 con cuello e imagen T2 sin cuello (para un mismo paciente)

Por este motivo, inicialmente se aplica un co-registro de la imagen T2 a la imagen T1, monomodal e intrasujeto (dado que se aplica en 2 imágenes de RM del mismo sujeto). La transformación geométrica utilizada ha sido lineal y rígida. En este caso no interesaría aplicar un registro afín dado que se deformaría la imagen provocando que la segmentación obtenida en la imagen T1 y en la imagen T2 fuese inconsistente.

A continuación, en la figura 17 se muestra el código MATLAB utilizado para estimar y aplicar esta transformación lineal. 'Filename' se refiere a la imagen T2 y 'template' a la imagen T1:

```
[pa,name,ext]=fileparts(filename);
%estimación de la transformación
ft=[pa,filesep,'rigid_',name,'.nii'];
ft2=[pa,filesep,'rigid_',name,'Rigid.txt'];
command=[cmd_,'ANTS 3 -r MI',template,',',filename,',1,32] -i 0 -o ',ft, '--do-rigid');
system(command);

%aplicación de la transformación a la imagen T2
[pa,name,ext]=fileparts(filename);
fname=[pa,filesep,'coreg_',name,ext];
command=[cmd_,'antsApplyTransforms -d 3 -i ',filename,' -r ',template,' -o ',fname,' -n BSpline -t ',ft2];
system(command);
```

Figura 17. Código MATLAB con la estimación y aplicación del co-registro rígido de la T2 a la T1

La función de coste que se ha utilizado está basada en intensidad y es intermodal (es decir, podría utilizarse entre modalidades distintas aunque en este caso, solamente se calcula en RM). Se denomina Información Mutua (MI).

En este proceso de transformación se asigna a cada píxel una nueva coordenada en el espacio transformado. Dichas coordenadas no son discretas por lo que si simplemente se truncan los valores continuos podrían quedar huecos en la imagen transformada. Por este motivo, se realiza el proceso contrario que consiste en buscar en el espacio transformado el píxel correspondiente en el espacio sin transformar. Por tanto, se ha realizado una interpolación, es decir, se ha creado un sistema de correspondencia de coordenadas donde ubicar la imagen transformada. Concretamente, se ha utilizado la interpolación *Bspline*, pues solamente requiere el uso de polinomios de bajo grado, evitando oscilaciones indeseables que sí aparecen al interpolar con polinomios de grado elevado.

b) Filtrado

Cualquier imagen se ve afectada por la presencia de ruido procedente del proceso de adquisición. Con este paso se busca reducir al máximo la contribución de este ruido a la señal medida sin alterar la señal original, es decir, obtener un SNR (*Signal to noise ratio*) alto.

Se ha aplicado el filtro *3D - Spatially Adaptive Non-local Means*. El filtro *Non-local Means* clásico se basa en la utilización de la redundancia natural de patrones en la imagen, de manera que reduce el ruido promediando patrones similares. Este filtro considera que la redundancia no tiene por qué ser local, por ello realiza una búsqueda no local. Para calcular la similitud, calcula la distancia Euclídea entre dos píxeles de manera que valores bajos darán lugar a pesos altos. El resultado práctico de este filtro se puede equiparar a un filtro gaussiano con unos pesos que dependerán de la similitud entre el píxel  $p$  y el píxel  $q$ . La ecuación que sigue es la siguiente:

$$NLM(Y(p)) = \sum_{\forall q \in Y} w(p, q) * Y(q) \quad (1)$$

Donde  $w(p, q)$  es el peso dependiente de la similitud entre los píxeles  $p$  y  $q$ , comprendido entre 0 y 1,  $Y(q)$  la intensidad en el píxel  $q$  y  $Y(p)$  la intensidad en el píxel  $p$ .

La principal desventaja de este filtro es su carga computacional y que no es capaz de lidiar con el ruido espacialmente variable. Por ello se ha aplicado el filtro *Spatially Adaptive Non-local Means* que es capaz de acelerar el proceso de filtrado aplicando un enfoque basado en bloques y de lidiar automáticamente con niveles de ruido tanto estacionarios como espacialmente variables (Manjón, Coupé, Martí-Bonmatí, Collins & Robles, 2009).

c) Corrección de inhomogeneidad

La inhomogeneidad en una imagen es debida a la lenta variación de los patrones de intensidad que se producen en la imagen y que tienden a ocultar detalles anatómicos. En el caso de las imágenes de RM este efecto es debido a que el campo B1 y la sensibilidad en la antena de recepción son no uniformes. Su corrección es necesaria para eliminar las variaciones de la señal no anatómicas.

La ecuación que representa este efecto es la siguiente:

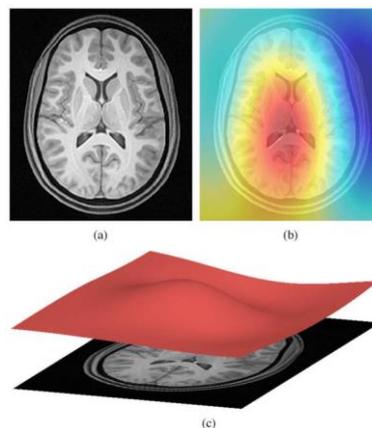
$$Y = X * B + N(0, v) \quad (2)$$

Donde  $Y$  es la imagen medida,  $X$  la imagen real sin ruido,  $B$  el ruido multiplicativo de baja frecuencia (correspondiente a la inhomogeneidad explicada) y  $N$  el ruido aleatorio con media 0 y varianza  $v$ .

El objetivo de cualquier método de corrección de inhomogeneidad es estimar el campo  $B$  (llamado *Bias Field*) con tal de estimar la imagen real sin ruido ( $X$ ):

$$X_{estimada} = \frac{X * B + N(0, v)}{B} = X + \frac{N(0, v)}{B} \quad (3)$$

Como se puede observar en la anterior ecuación la corrección de inhomogeneidad da lugar a una modulación del ruido en la imagen, pero como esta corrección se realiza sobre la imagen ya filtrada este efecto es mínimo (Manjón J., 2017). En la figura 18 se muestra el *bias field* así como su modulación:



**Figura 18.** (a) IRM con bias, (b) Estimación del campo de bias que podrá ser usada para corregir la imagen, (c) Modulación de baja frecuencia del campo de bias vista como una superficie (Tustison et al., 2010)

Los métodos de corrección de ruido no uniforme pueden estar basados en propiedades de la imagen (tales como la frecuencia, la entropía, la varianza, etc.) o basados en modelos. Para este trabajo, se ha elegido un método basado en las propiedades del histograma. Se denomina Filtro N4 y es una variante del popular algoritmo no paramétrico de normalización de intensidad no uniforme denominado N3. Esta nueva variante presenta una automatización para usar los parámetros óptimos en función de la imagen a corregir.

En CERES (tanto en la versión original como en la nueva) la corrección de inhomogeneidad es aplicada en el espacio nativo y posteriormente, en el espacio MNI. La primera, se aplica para mejorar el posterior proceso de registro, pero no se utiliza como una corrección de *bias* definitiva. La segunda se aplica una vez se ha producido el registro al espacio MNI (que se explica a continuación), con el objetivo de corregir la inhomogeneidad presente en la imagen. En esta segunda corrección, se hace uso de la máscara intracraneal MNI125 mostrada en la figura 19 para corregir mejor la región del cerebro.



*Figura 19. Máscara intracranel MNI125*

d) Registro afín al espacio MNI

Todos los atlas se registran a un espacio de coordenadas común para que la anatomía entre el caso a segmentar y la librería de plantillas (formada por los atlas) sea consistente. Las imágenes son linealmente registradas al espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*) aplicando una transformación afín utilizando la plantilla MNI152. Esta transformación presenta 12 grados de libertad (3 translaciones, 3 rotaciones, 3 escalados y 3 *shear*). Se utiliza el paquete ANTS.

La estimación de este registro afín, se realiza en dos etapas. La primera se utiliza para registrar de forma aproximada ambas imágenes, usando solo información de estas. Y la segunda, para estimar la transformación lineal final utilizando la máscara intracranel, mostrada en la figura 19, para centrarse solamente en el cerebro. Una vez estimada, es aplicada tanto a las imágenes de intensidad como a las etiquetas para tenerlo todo en el espacio común MNI (Romero et al., 2017).

e) Recorte del área del cerebelo

Este paso consiste en quedarse únicamente con el área correspondiente al cerebelo, reduciendo la carga computacional del método al limitar su procesamiento a esta región. Para ello, se ha calculado una ventana tridimensional a partir de los límites del promedio de las etiquetas de todos los atlas en el espacio MNI, incluyendo un margen de seguridad de 5 vóxeles en las 3 dimensiones del espacio (Romero et al., 2017). El valor de esta ventana así como el código utilizado, se muestran en la figura 20.

```
[V, ima] = read_nifti(filename);
ima=double(ima);

load limits1mm;

xi=limits1mm.xi;
xf=limits1mm.xf;
yi=limits1mm.yi;
yf=limits1mm.yf;
zi=limits1mm.zi;
zf=limits1mm.zf;
ima=ima(xi:xf,yi:yf,zi:zf);
```

| Field | Value |
|-------|-------|
| xi    | 26    |
| xf    | 156   |
| yi    | 27    |
| yf    | 105   |
| zi    | 1     |
| zf    | 81    |

**Figura 20.** Código MATLAB utilizado para quedarse con el área del cerebelo (izquierda) y estructura con los valores precalculados llamada 'limits1mm' (derecha)

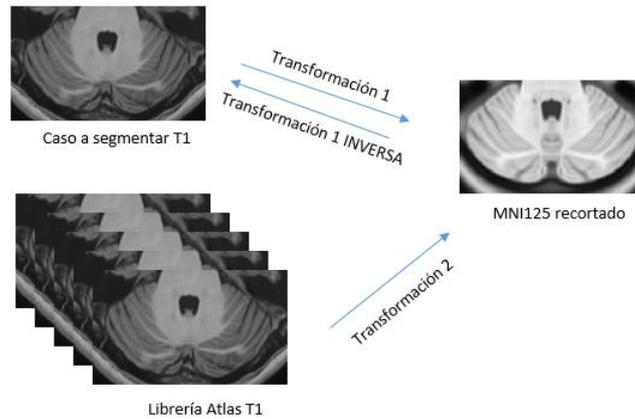
f) Estimación del registro no lineal

Para lograr una mejor adaptación anatómica del cerebelo, la imagen que se quiere segmentar y la librería de plantillas (todas ellas previamente recortadas) son registradas no linealmente al atlas MNI152 con el cerebelo recortado. En esta transformación no lineal, las ecuaciones relativas a las coordenadas de la imagen son polinómicas permitiendo cualquier cambio geométrico entre las imágenes. La función de coste que se ha utilizado es la Correlación Cruzada.

La transformación es estimada pero no aplicada. El proceso de segmentación podría aplicarse en el espacio MNI152 no lineal, pero la transformación inversa necesaria para llevar el resultado de segmentación al espacio MNI lineal reduciría la calidad de este resultado debido a la introducción de artefactos de interpolación. Por este motivo, el caso de interés es segmentado en el espacio MNI lineal.

En definitiva, estas transformaciones estimadas se aplicarán durante la construcción de la librería específica (como se explicará en la sección 3.2.3.2.) del caso a segmentar. Se realiza una concatenación de la transformación no lineal al espacio MNI152 de cada atlas de la librería, con la transformación inversa no lineal del sujeto a ser segmentado, consiguiendo así que los atlas estén registrados no linealmente en el espacio de la imagen (Romero et al., 2017).

La creación de la librería específica del caso a segmentar mostrado en la figura 21, se realizaría concatenando la 'Transformación 2' con la 'Transformación 1 INVERSA'.



**Figura 21.** Registro no lineal del caso a segmentar y de la librería al MNI125 (todos ellos recortados)

g) Normalización de intensidad

Este paso es necesario para obtener los mismos valores de intensidad entre sujetos para los tejidos cerebelosos (sustancia gris y sustancia blanca), dado que el posterior proceso de segmentación utiliza una métrica de similitud basada en intensidad. Esta normalización de intensidad local toma como imagen de referencia el atlas MNI152 promedio, que es previamente mapeado al espacio del caso a segmentar aplicando la transformación no lineal inversa previamente calculada. A continuación, se calcula la intensidad mediana para cada ROI (*Region of Interest*), tanto de la imagen a segmentar como del atlas, y se ajusta un polinomio de segundo orden. Finalmente las intensidades del caso a segmentar son normalizadas a las intensidades del atlas mediante la evaluación de la anterior función polinómica de ajuste. Se utilizan valores medianos de intensidad y no medios porque así se es más robusto a la presencia de valores atípicos (Romero et al., 2017).

**3.2.3.2. Construcción de la librería específica**

Tras pre-procesar el caso a segmentar siguiendo los puntos de la sección 3.2.3.1., se puede construir su librería específica concatenando la transformación no lineal inversa de este, con la transformación no lineal, previamente calculada, de los atlas.

Dado que la librería de casos segmentados manualmente está formada por pocos ejemplos, se duplica el tamaño de la librería usando su versión en espejo a lo largo del eje sagital. En el caso de las etiquetas, la 1 pasará a ser la 101, la 2 la 102 y así para las 14 que forman parte del conjunto.

Para evaluar la calidad de la segmentación se ha utilizado un enfoque *leave-one-out*. Los métodos de aprendizaje supervisado, como CERES, dividen el conjunto de datos en dos grupos: el conjunto de entrenamiento (que se utiliza para entrenar el modelo) y el conjunto de test (que se utiliza para estimar el ratio de error del modelo entrenado). El *leave-one-out* consiste en considerar como conjunto de entrenamiento todos los casos excepto el caso que se está utilizando como test.

Por ejemplo, se quiere segmentar automáticamente el atlas 1 del conjunto de datos para compararlo con su segmentación manual y calcular el error que se está cometiendo. El pre-procesado se realizará tal y como se ha explicado, pero a la hora de construir la librería específica se utilizará el enfoque *leave-one-out*. Se considerarán los 16 casos (atlas 2 y su espejo, atlas 3 y su espejo, atlas 4 y su espejo y atlas 5 y su espejo, en ambas potenciaciones) como conjunto de entrenamiento y el atlas 1 – T1, T2 como conjunto de test. Es muy importante tener este concepto en cuenta ya que si se utilizara el conjunto entero de datos para entrenar el clasificador y luego se estimara la tasa de error con los mismos, se estaría produciendo un sobreajuste a los datos de entrenamiento y la estimación de la tasa de error sería demasiado optimista (más baja que la verdadera tasa de error). Este resultado optimista también se obtendría si para el atlas que se está estudiando, su espejo fuese incluido en el propio conjunto de entrenamiento.

En la figura 22 se muestra un ejemplo de la validación *leave-one-out* cruzada, donde en color blanco se muestra el conjunto de entrenamiento, en gris el conjunto de test y en negro las muestras no consideradas ni como test ni como entrenamiento. Para nuestro caso,  $N = 10$ .

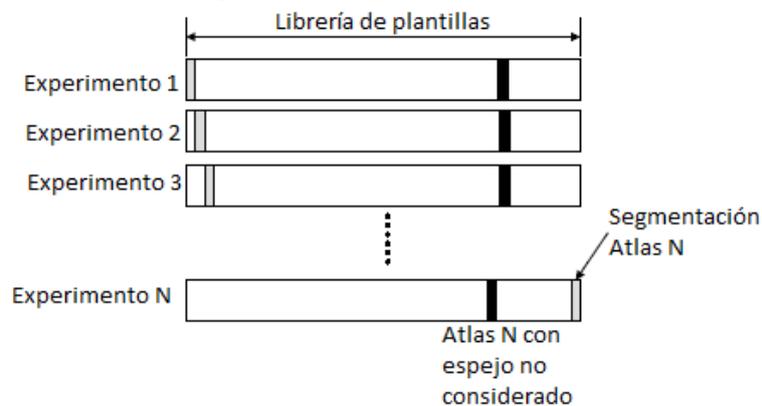


Figura 22. Leave-one-out para la construcción de la librería específica

### 3.2.3.3. Segmentación

Creada la librería específica del caso de interés, el siguiente paso consiste en la obtención de las diferentes etiquetas. Para ello, se ha utilizado el método OPAL (*Optimized PatchMatch Label fusion*) que en comparación con el método PBL (*Patch-Based Label fusion*) clásico reduce drásticamente el tiempo de cómputo requerido para buscar bloques similares.

El método PBL para reducir la carga computacional asociada a los métodos basados en múltiples atlas, en lugar de realizar múltiples registros no-lineales (uno por cada atlas al caso a segmentar) compara bloques que solo requieren un alineamiento afín del caso sujeto a las plantillas de entrenamiento en el espacio MNI. Con esta comparación se asigna un peso a las etiquetas manuales según la similitud que presentan. La búsqueda de bloques de entrenamiento similares está basada en una estrategia no local para reducir los errores de registro y manejar más eficientemente la variabilidad intersujeto.

El método OPAL es una adaptación del anterior algoritmo que incluye técnicas de aceleración, basadas en el concepto de ANNF (*Approximated Nearest Neighbor Field*), y mejoras, tales como la inicialización restringida, el procesamiento paralelo y la computación de distancias optimizada. Además, se trata de una estrategia de fusión tardía de mapas estimadores multi-escala y multi-característica. Por tanto, diferentes escalas y características son analizadas al mismo tiempo mejorando la diversidad de las correspondencias seleccionadas y aumentando la precisión de la segmentación. Esta técnica encuentra la correspondencia de bloques entre una imagen 3D, llamada  $S$ , y una librería de imágenes 3D, llamada  $T = \{T_1, \dots, T_N\}$ . Una ventaja de este algoritmo es que su complejidad solo depende del tamaño de la imagen  $S$  a procesar y no del tamaño de la librería de imágenes que se quiere comparar. Este importante hecho permite que OPAL considere toda la librería de imágenes  $T$  sin ningún paso de preselección de plantillas, con una complejidad constante en el tiempo. La métrica utilizada para comparar la distancia entre un bloque centrado en  $x_i \in S$  y un bloque centrado en  $x_j \in T_t$  es la suma del cuadrado de las diferencias (SSD).

A continuación se explican las técnicas de aceleración del OPM (*Optimized PatchMatch*):

- 1) Inicialización restringida.** Asigna a cada bloque de la imagen 3D del sujeto a segmentar  $S$ , localizado en  $x_i = (x, y, z) \in S$ , un bloque aleatorio que se corresponda y que esté localizado en  $x_j = \{(x', y', z'), t\}$  donde  $t \in \{1, \dots, n\}$  es el índice de la plantilla  $T_t$  dentro de la librería de plantillas  $T$ . Al tratar con volúmenes de IRM linealmente registrados, se propone restringir la posición inicial aleatoria  $(x', y', z')$  para que esté dentro de una ventana de búsqueda fija centrada alrededor de la posición actual del vóxel  $(x, y, z)$ .

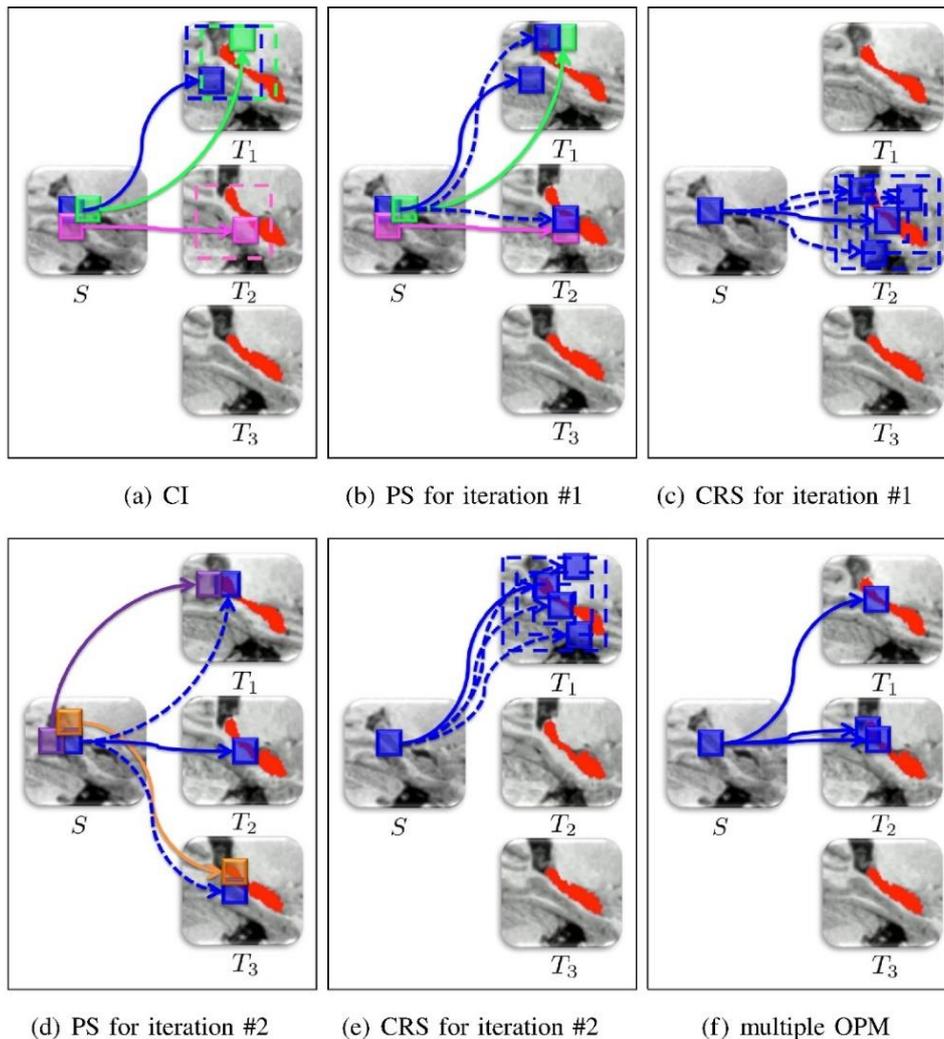
Esta restricción tiene dos ventajas:

- ✓ Limita la inicialización a una ventana fija impidiendo que el algoritmo encuentre bloques similares en términos de intensidad (bajo SSD) que están espacialmente lejos, lo cual conduce a posibles errores de segmentación.
- ✓ Mejora la convergencia de la correspondencia, haciendo un mejor uso del registro lineal entre la plantilla de entrenamiento y el sujeto. Pues la ventana de búsqueda fija refuerza la proximidad espacial entre los vóxeles en  $S$  y sus coincidencias en  $T$  haciendo que el algoritmo converja más rápidamente.

Los dos siguientes pasos se realizan iterativamente con el fin de mejorar la correspondencia del bloque.

- 2) **Paso de propagación con un cálculo rápido de distancia.** Para cada bloque localizado en  $(x, y, z) \in S$ , se testea si el vecino más próximo aproximado (ANN o bloque adyacente) desplazado directamente de sus 6 bloques adyacentes situados en  $((x \pm 1, y, z), (x, y \pm 1, z) \text{ y } (x, y, z \pm 1))$  proporciona una mejor coincidencia. La carga computacional de este testeo puede ser extremadamente reducida pues los bloques vecinos están solapados y por tanto, se está utilizando una SSD desplazada en lugar de tener que calcular la distancia entre el bloque actual y el ANN desplazado.
- 3) **Búsqueda aleatoria restringida.** Este paso se realiza solo en la plantilla que en ese momento, contiene la mejor correspondencia entre bloques (es decir,  $t$  se fija, y se aleatoriza en  $(x_t, y_t, z_t) \in T_t$ ) dentro de un área de búsqueda que se reduce en un factor de 2. El proceso para cuando la ventana se reduce al tamaño del vóxel.
- 4) **PatchMatch múltiple y computación en paralelo.** OPAL calcula k-ANN correspondencias en  $T$  a través de k-OPM independientes. Esto permite una mayor eficiencia usando técnicas multi-hilo. Como consecuencia, cada hilo puede correr en paralelo sin ninguna dependencia con el resto. Cada OPM independiente puede conducir a la misma ANN para un vóxel dado.

En la figura 23, se muestran las cuatro técnicas de aceleración explicadas. La librería de plantillas  $T$  está formada por tres imágenes, se realizan dos iteraciones y el volumen IRM 3D se muestra en 2D. La representación de los pasos se focaliza en el bloque azul de  $S$ , pues los bloques de color verde, rosa, morado y naranja, representan los vecinos más próximos aproximados (ANN). Durante la inicialización restringida (a) los bloques del sujeto  $S$  son correspondidos (líneas continuas) con bloques aleatorios de la librería dentro de una ventana de búsqueda inicializada (representada por el cuadro discontinuo). En el paso de propagación (b) y (d) se muestran las iteraciones 1 y 2, respectivamente, donde se están testeando las correspondencias desplazadas de bloques adyacentes recientemente procesados. La mejor correspondencia para el bloque azul se desplaza de la plantilla  $T_1$  a la  $T_2$  en la iteración 1, y de la  $T_2$  a la  $T_1$  en la iteración 2. La búsqueda aleatoria restringida (c) y (e) para las iteraciones 1 y 2 está representada para el bloque azul. Las ventanas de búsqueda que se van reduciendo están representadas en líneas azules discontinuas. También se muestra el resultado (f) de múltiples OPM, con  $k=3$  (Giraud et al., 2016).



**Figura 23.** Pasos principales de Optimized PatchMatch (OPM) (Giraud et al., 2016)

5) **Segmentación basada en bloques.** Después de la convergencia de múltiples OPM, se conoce la posición y la distancia de los k-ANN. Por tanto, se puede realizar la fusión de etiquetas basada en bloques. En este método, las etiquetas se fusionan según su relevancia para calcular un mapa estimador del sujeto a segmentar. En comparación con el método PBL clásico, donde solo la información del vóxel central es considerada, la segmentación OPAL es realizada utilizando la información contenida en el bloque. De manera que el estimador de la etiqueta para el vóxel  $x_i$  se obtiene promediando las contribuciones de los bloques vecinos solapados que contienen  $x_i$ . La figura 24 muestra este proceso de fusión de etiquetas basado en bloques y el cálculo del mapa estimador para la estructura del hipocampo (Giraud et al., 2016).

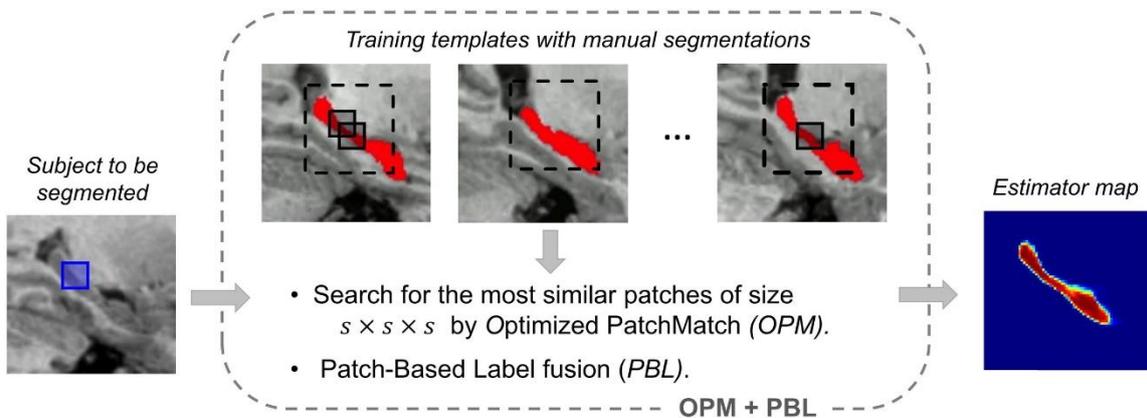


Figura 24. Núcleo del método OPAL (Giraud et al., 2016)

Además de la estrategia a nivel de bloque, se aplica un filtro espacial (kernel bilateral) durante la segmentación con tal de reforzar la coherencia espacial del k-ANN seleccionado. Este filtro explora el hecho de que las estructuras de interés están espacialmente cerca debido al registro lineal. Por tanto, los bloques que se consideran buenos candidatos deben de ser similares en términos de intensidad y no estar espacialmente lejos. De manera que cada contribución ANN al etiquetado de ese bloque es también ponderado por la distancia espacial entre los centros de los bloques  $x_i \in S$  y  $x_{j,t} = \{x_j, t\} \in T$  (Giraud et al., 2016).

En CERES el método OPAL se ha utilizado con un enfoque multi-escala que solamente está basado en la intensidad de los vóxeles como característica. La descripción de las estructuras depende altamente del tamaño de este bloque cuyo valor necesita ser lo suficientemente grande como para capturar la geometría local y evitar discontinuidades en la segmentación. Sin embargo, el uso de tamaños muy grandes puede reducir la probabilidad de encontrar bloques similares en la librería. Concretamente, se han utilizado dos tamaños de bloque: 3x3x3 y 9x9x9 junto con una ventana de 7x7x7 vóxeles. En definitiva, diferentes ANNs han sido calculados para las dos escalas resultando en dos mapas de probabilidad que son fusionados de manera ponderada para obtener la estimación final. La ecuación que sigue este método adaptativo de fusión de los mapas es la siguiente:

$$p(l) = \alpha(l) * p_1(l) + (1 - \alpha(l)) * p_2(l) \quad (4)$$

Donde  $p_i(l)$  es el mapa de probabilidad de la escala  $i$  en la etiqueta  $l$  y donde  $p(l)$  es el mapa de probabilidad final para la etiqueta  $l$ .  $\alpha$  es el coeficiente de ponderación para la etiqueta  $l$  que como se explicará en el capítulo 4 ha sido optimizado para cada una de las etiquetas. Está comprendido entre 0 y 1 (Romero et al., 2017).

#### 3.2.3.4. Post-procesado: regularización de etiquetas

Como consecuencia del reducido tamaño de la librería de plantillas, las segmentaciones producidas automáticamente pueden presentar bordes ligeramente irregulares. Con tal de reducir este efecto se propone un paso de post-procesado que regulariza los mapas de etiquetas convolucionándolos con un kernel gaussiano de tamaño 5x5x5. Esta regularización penaliza aquellas estructuras estrechas que son coherentes con la definición estratificada de los lóbulos del cerebelo, por lo que para prevenir la eliminación de estos lóbulos pequeños, el mapa original (no convolucionado) es combinado con el sí suavizado utilizando un parámetro de ponderación llamado  $\beta$ :

$$p_f(l) = p(l) + \beta(l) * H \otimes p(l) \quad (5)$$

Donde  $p_f(l)$  representa el peso final para la etiqueta  $l$ ,  $H$  es el kernel de convolución y  $\beta(l)$  es el coeficiente de ponderación de la regularización de la etiqueta  $l$  que también ha sido optimizado para cada estructura.

### 3.2.4. Extensión de la librería

Con tal de mitigar el reducido tamaño de la librería de casos manualmente segmentados, se usa la estrategia de extensión de la librería automática. Para ello se han utilizado imágenes no etiquetadas de pacientes sanos, pertenecientes al *dataset* IXI (*Information eXtraction from Images*) que se puede descargar de forma gratuita en el siguiente enlace (<http://brain-development.org/ixi-dataset/>). Todas estas imágenes están en el espacio de resolución de 1mm y se ha seleccionado de forma aleatoria un total de 100.

Esta estrategia consiste en aplicar el procedimiento descrito en la figura 15 a cada una de las 100 imágenes IXI, de manera que las segmentaciones automáticas generadas pasan a considerarse las etiquetas de cada una de estas imágenes. De esta manera la librería de plantillas, que anteriormente estaba formada por los 5 atlas más su versión en espejo, ahora estará formada por 110 imágenes. Considerando, que se utiliza la potenciación en T1 y en T2, el total asciende a 220.

### 3.2.5. Medida de la similitud: índice DICE

Para evaluar la calidad de la segmentación se utiliza el índice DICE. Este coeficiente mide la similitud de dos muestras X e Y a partir de la intersección entre ellas. Un valor de 1 indicaría que la similitud es máxima y que por tanto, la segmentación manual y la automática son idénticas.

$$DICE = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} \quad (6)$$

Para el cálculo de este índice, las etiquetas del hemisferio derecho e izquierdo se combinan en una sola dando lugar a 14 estructuras (12 lóbulos, el núcleo dentado y la sustancia blanca). La figura 25 presenta el código MATLAB donde el primer encuadre muestra el cálculo del coeficiente DICE, siendo 'seg' la segmentación automática, 'true' el *ground truth*, 'parcial' el índice para cada estructura y 'whole' para el cerebelo en su totalidad. El segundo encuadre, muestra la llamada a la función 'medir\_dice' donde 'i' se refiere a cada una de las imágenes de la librería de plantillas sobre las que se está haciendo el proceso de validación.

```
function [parcial, whole] = medir_dice(seg, true)

for ii=1:14
    f=double((seg==ii)+(seg==(100+ii)));
    t=double((true==ii)+(true==(100+ii)));
    In = (f & t);
    parcial(ii)=(2*sum(In(:)) / ( sum(f(:)) + sum(t(:))));
end

f=double(seg>0);
t=double(true>0);
In = (f & t);
whole = (2*sum(In(:)) / ( sum(f(:)) + sum(t(:))));

[parcial, whole] = medir_dice(seg, true);

parciales(i,:) = parcial;
wholes(i) = whole;

end

cd(libpath)

save parciales
save wholes

disp('AVG')
mean(mean(parciales))
disp('Structure')
mean(parciales,1) %Por columnas
disp('Wholes')
mean(wholes)
```

**Figura 25.** Código MATLAB con el cálculo y la obtención del índice DICE

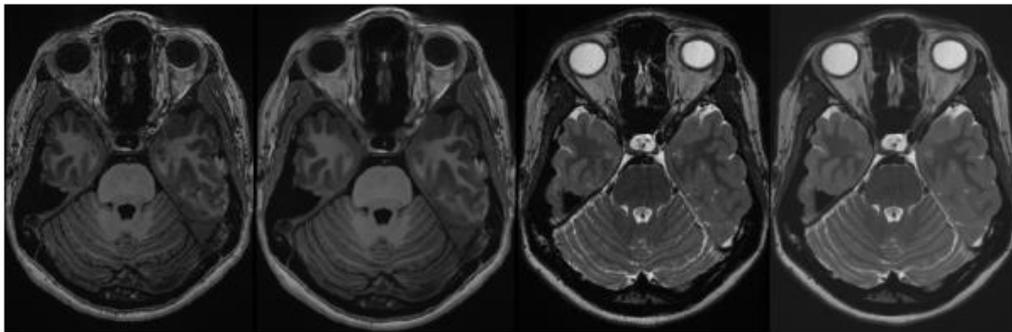
## **CAPÍTULO 4. EXPERIMENTOS Y RESULTADOS**

Se han realizado diferentes pruebas con tal de estimar los parámetros óptimos del método. En esta sección se va a explicar por orden cronológico los pasos que se han seguido para llevar a cabo dicho proceso. En primer lugar, se han optimizado los parámetros relacionados con la inclusión de información multiespectral y en segundo lugar, con la inclusión del núcleo dentado. En tercer lugar, se ha realizado la extensión de la librería explicada en la sección 3.2.4. En cuarto y último lugar, se ha validado el método definitivo a partir de los atlas de entrada realizando un *leave-one-out*.

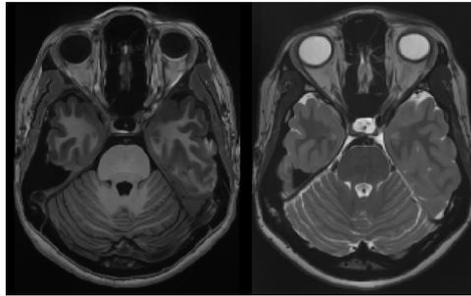
### **4.1. Inclusión de información multiespectral**

#### **4.1.1. Resultados tras aplicar el pre-procesado a la T1 y a la T2**

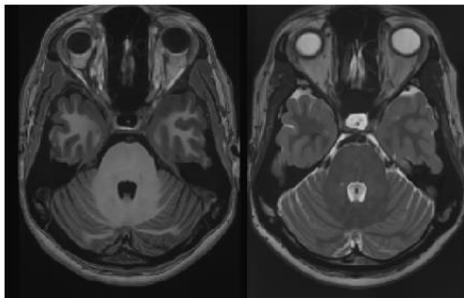
Los 5 atlas T1 y T2, así como sus versiones en espejo, son pre-procesados siguiendo el flujo de trabajo de la figura 15 y se construye la librería específica de cada uno ellos. A continuación, en las figuras 26, 27, 28, 29 y 30 se muestran los resultados obtenidos para el atlas 1 tras aplicar el pre-proceso.



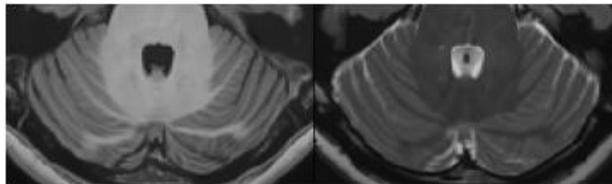
*Figura 26. De derecha a izquierda: atlas 1 - T1, atlas 1 - T1 filtrado, atlas 1 - T2, atlas 1 - T2 filtrado*



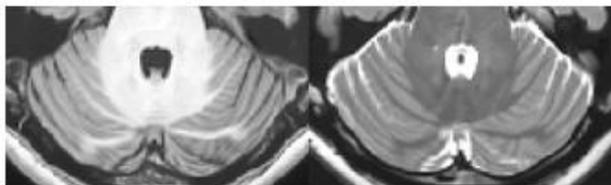
**Figura 27.** Atlas 1 filtrado y corregido en inhomogeneidad en el espacio nativo (T1 a la izquierda y T2 a la derecha)



**Figura 28.** Atlas 1 filtrado, corregido en inhomogeneidad en el espacio nativo, registrado afínmente al espacio MNI y corregido en inhomogeneidad en dicho espacio MNI (T1 a la izquierda y T2 a la derecha)



**Figura 29.** Recorte del cerebelo aplicado a las imágenes de la figura 28



**Figura 30.** Normalización de intensidad local aplicada a las imágenes de la figura 29

#### 4.1.2. Consideraciones en el proceso de segmentación

Para realizar el etiquetado de los 10 atlas es necesario incluir en el método OPAL la potenciación T2. Por tanto, todas las operaciones que se realizan para los 2 tamaños de bloque serán calculadas para la imagen T1 y también para la T2. Por ejemplo, en el etiquetado del atlas 1 el mapa de probabilidad asociado al bloque de tamaño 3x3x3 se calculará utilizando la información de los atlas (2, 3, 4 y 5 más sus versiones en espejo) tanto en su potenciación T1 como en T2. Dado que T1 proporciona una SSD y T2 otra distinta, se aplica la ecuación 7, donde 'wa1' indica el peso que se le da a la imagen T1 y 'wa2' el que se le da a la imagen T2. De esta forma se compensa el diferente nivel de intensidad que poseen ambas imágenes.

$$distancia_{final} = \frac{wa1 * distancia_{T1} + wa2 * distancia_{T2}}{2} \quad (7)$$

#### 4.1.3. Medida del DICE con el método original CERES

CERES 1.1 pretende mejorar la precisión de los resultados obtenidos en CERES, incluyendo las imágenes potenciadas en T2. Por tanto, el índice obtenido en las diferentes pruebas se comparará con el obtenido en CERES (mostrado en la tabla 2).

| <b>Estructura</b> | <b>T1 HR</b> |
|-------------------|--------------|
| Promedio          | 0.8204       |
| Lóbulo I-II       | 0.6064       |
| Lóbulo III        | 0.8425       |
| Lóbulo IV         | 0.8097       |
| Lóbulo V          | 0.8235       |
| Lóbulo VI         | 0.8930       |
| Lóbulo Crus I     | 0.9102       |
| Lóbulo Crus II    | 0.8194       |
| Lóbulo VIIB       | 0.6567       |
| Lóbulo VIIIA      | 0.7811       |
| Lóbulo VIIIB      | 0.8608       |
| Lóbulo IX         | 0.9170       |
| Lóbulo X          | 0.8412       |
| Sustancia blanca  | 0.9040       |
| Cerebelo          | 0.9529       |

*Tabla 2. Índice DICE con el método CERES*

#### 4.1.4. Parámetros a optimizar

Con la transformación del método CERES de monoespectral a multiespectral existen diferentes variables que se pueden optimizar con tal de mejorar el resultado DICE:

- 1) Peso dado a las imágenes T1 y T2, 'wa1' y 'wa2' respectivamente. Pues según este valor, la información a considerar de cada potenciación será mayor o menor.
- 2) Cálculo de la *distancia<sub>final</sub>*, mostrada en la ecuación 7, utilizando en lugar de la operación suma, el producto, la distancia máxima o la distancia mínima.
- 3) *Sharpening* de los bordes de la imagen que se quiere segmentar y de las imágenes de la librería de entrenamiento correspondiente.
- 4) Coeficiente de ponderación  $\alpha$  utilizado para combinar los mapas de probabilidad obtenidos para las dos escalas del método OPAL tal y como se muestra en la ecuación 4.

La posibilidad de combinaciones es infinita por ello, previamente a la realización de las pruebas es necesario establecer unas hipótesis que guíen el procedimiento.

#### Parámetro 1

Para todos los posibles valores de 'wa1' y 'wa2' que se han probado, el mejor DICE se ha obtenido fijándolos ambos a 1, es decir, cuando la cantidad de información que aporta la T1 y la T2 es la misma. En la tabla 3 se muestra este resultado en comparación con el obtenido solamente con las imágenes T1.

Como se puede apreciar la inclusión de la imagen T2 mejora la segmentación en la mayoría de estructuras. Los mejores resultados aparecen resaltados en formato negrita.

| <b>Estructura</b> | <b>T1 HR</b> | <b>1*T1 + 1*T2</b> |
|-------------------|--------------|--------------------|
| Promedio          | 0.8204       | <b>0.8234</b>      |
| Lóbulo I-II       | 0.6064       | <b>0.6268</b>      |
| Lóbulo III        | 0.8425       | 0.8425             |
| Lóbulo IV         | 0.8097       | <b>0.8151</b>      |
| Lóbulo V          | 0.8235       | <b>0.8253</b>      |
| Lóbulo VI         | 0.8930       | 0.8922             |
| Lóbulo Crus I     | 0.9102       | <b>0.9114</b>      |
| Lóbulo Crus II    | 0.8194       | <b>0.8281</b>      |
| Lóbulo VIIIB      | 0.6567       | <b>0.6713</b>      |
| Lóbulo VIIIA      | 0.7811       | 0.7754             |
| Lóbulo VIIIB      | 0.8608       | 0.8592             |
| Lóbulo IX         | 0.9170       | <b>0.9185</b>      |
| Lóbulo X          | 0.8412       | 0.8362             |
| Sustancia blanca  | 0.9040       | 0.9026             |
| Cerebelo          | 0.9529       | <b>0.9542</b>      |

*Tabla 3. Índice DICE para T1 y para 1\*T1 + 1\*T2*

## Parámetro 2

En segundo lugar, se han fijado los pesos a 1 y se han probado las diferentes operaciones, transformando la ecuación 7 de una suma a una multiplicación o a un cálculo de distancias máxima o mínima. En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos.

Los resultados más altos pertenecen en gran parte a la operación suma, aunque la distancia máxima presenta también muy buenos resultados en algunas estructuras.

| Estructura       | T1 HR         | Suma          | Producto | Distancia máxima | Distancia mínima |
|------------------|---------------|---------------|----------|------------------|------------------|
| Promedio         | 0.8204        | <b>0.8234</b> | 0.8160   | 0.8228           | 0.8011           |
| Lóbulo I-II      | 0.6064        | <b>0.6268</b> | 0.6236   | 0.6080           | 0.5916           |
| Lóbulo III       | <b>0.8425</b> | <b>0.8425</b> | 0.8381   | 0.8411           | 0.8277           |
| Lóbulo IV        | 0.8097        | <b>0.8151</b> | 0.8105   | 0.8092           | 0.8085           |
| Lóbulo V         | 0.8235        | <b>0.8253</b> | 0.8228   | 0.8236           | 0.8205           |
| Lóbulo VI        | 0.8930        | 0.8922        | 0.8892   | <b>0.8937</b>    | 0.8826           |
| Lóbulo Crus I    | 0.9102        | 0.9114        | 0.9055   | <b>0.9122</b>    | 0.9001           |
| Lóbulo Crus II   | 0.8194        | <b>0.8281</b> | 0.8221   | 0.8264           | 0.8123           |
| Lóbulo VIIIB     | 0.6567        | <b>0.6713</b> | 0.6547   | <b>0.6713</b>    | 0.6142           |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7811        | 0.7754        | 0.7506   | <b>0.7865</b>    | 0.7182           |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8608        | 0.8592        | 0.8513   | <b>0.8652</b>    | 0.8372           |
| Lóbulo IX        | 0.9170        | <b>0.9185</b> | 0.9177   | 0.9171           | 0.9054           |
| Lóbulo X         | <b>0.8412</b> | 0.8362        | 0.8204   | 0.8386           | 0.7978           |
| Sustancia blanca | <b>0.9040</b> | 0.9026        | 0.9010   | 0.9037           | 0.8978           |
| Cerebelo         | 0.9529        | 0.9542        | 0.9508   | <b>0.9543</b>    | 0.9454           |

Tabla 4. Índice DICE con  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 1$  con diferentes operaciones matemáticas

### Parámetro 3

En tercer lugar, se fija la operación suma y se prueban diferentes valores de *sharpening*. En la tabla 5 se muestra el índice obtenido tras aplicar este proceso en comparación con el resultado de la anterior tabla 4.

Experimentalmente, se ha comprobado que el *sharpening* mejora el resultado de la segmentación, pues realza los contornos de la imagen, y que el DICE más elevado se obtiene al aplicar un valor de 0.7.

| Estructura       | Suma          | $1*T1+1*T2$ con <i>sharpening</i> 0.7 |
|------------------|---------------|---------------------------------------|
| Promedio         | 0.8234        | <b>0.8265</b>                         |
| Lóbulo I-II      | <b>0.6268</b> | 0.6039                                |
| Lóbulo III       | <b>0.8425</b> | 0.8398                                |
| Lóbulo IV        | 0.8151        | <b>0.8228</b>                         |
| Lóbulo V         | 0.8253        | <b>0.8311</b>                         |
| Lóbulo VI        | 0.8922        | <b>0.8947</b>                         |
| Lóbulo Crus I    | 0.9114        | <b>0.9131</b>                         |
| Lóbulo Crus II   | 0.8281        | <b>0.8361</b>                         |
| Lóbulo VIIB      | 0.6713        | <b>0.6809</b>                         |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7754        | <b>0.7852</b>                         |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8592        | <b>0.8692</b>                         |
| Lóbulo IX        | 0.9185        | <b>0.9215</b>                         |
| Lóbulo X         | 0.8362        | <b>0.8423</b>                         |
| Sustancia blanca | 0.9026        | <b>0.9042</b>                         |
| Cerebelo         | 0.9542        | <b>0.9552</b>                         |

Tabla 5. Índice DICE con  $w_1 = 1$ ,  $w_2 = 1$ , operación suma y *sharpening* de 0.7 junto con el DICE de la tabla 4

#### Parámetro 4

El valor de  $\alpha$  estaba puesto a 0.7. Según la ecuación 4, esto significa que se daba un peso de 0.7 al mapa de probabilidad obtenido con la escala 3x3x3 y de 0.3, al mapa obtenido con la escala 9x9x9. De manera que para optimizar el método, se ha calculado un coeficiente para cada estructura. Primero, se han modificado manualmente y el mejor resultado se ha obtenido para el vector de la tabla 6.

| Estructura       | $\alpha$ adaptado manualmente |
|------------------|-------------------------------|
| Fondo            | 0.8000                        |
| Lóbulo I-II      | 0.8000                        |
| Lóbulo III       | 0.8000                        |
| Lóbulo IV        | 0.7000                        |
| Lóbulo V         | 0.6000                        |
| Lóbulo VI        | 0.5000                        |
| Lóbulo Crus I    | 0.8000                        |
| Lóbulo Crus II   | 0.6000                        |
| Lóbulo VIIB      | 0.6000                        |
| Lóbulo VIIIA     | 0.6000                        |
| Lóbulo VIIIB     | 0.6000                        |
| Lóbulo IX        | 0.6000                        |
| Lóbulo X         | 0.8000                        |
| Sustancia blanca | 0.5000                        |

Tabla 6. Vector  $\alpha$  adaptado manualmente con el que se obtiene el DICE más alto

A continuación, se ha utilizado la función *fminsearch* proporcionada por el lenguaje de programación MATLAB. Esta función encuentra el mínimo de la función multivariable no restringida, utilizando un método basado en el gradiente descendente. En nuestro caso se ha buscado el valor de las 14 variables (correspondientes al coeficiente de ponderación de las 14 estructuras) que minimizan el error que se está produciendo, es decir, que maximizan el DICE promedio. *Fminsearch* permite introducir como parámetro el número de iteraciones a realizar. Se ha comprobado experimentalmente, que a mayor número de iteraciones mayor es el DICE obtenido. El mejor índice se ha obtenido para el vector de la tabla 7.

| <b>Estructura</b> | <b><math>\alpha</math> adaptado automáticamente</b> |
|-------------------|---|
| Fondo             | 0.9711  |
| Lóbulo I-II       | 0.5184  |
| Lóbulo III        | 0.9950  |
| Lóbulo IV         | 0.6059  |
| Lóbulo V          | 0.5662  |
| Lóbulo VI         | 0.4992  |
| Lóbulo Crus I     | 1.0149  |
| Lóbulo Crus II    | 0.5143  |
| Lóbulo VIIB       | 0.2357  |
| Lóbulo VIIIA      | 0.6777  |
| Lóbulo VIIIB      | 0.6893  |
| Lóbulo IX         | 0.7049  |
| Lóbulo X          | 0.9131  |
| Sustancia blanca  | 0.5314  |

*Tabla 7. Vector  $\alpha$  adaptado automáticamente con el que se obtiene el DICE más alto*

En la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos con los vectores de las tablas 6 y 7 junto con el DICE que se había obtenido en la tabla 5.

Excepto en una estructura (lóbulo IV) el vector  $\alpha$  adaptado automáticamente, proporciona el DICE más alto.

| Estructura       | 1*T1+1*T2 con sharpening 0.7 | $\alpha$ manual | $\alpha$ automático |
|------------------|------------------------------|-----------------|---------------------|
| Promedio         | 0.8265                       | 0.8273          | <b>0.8296</b>       |
| Lóbulo I-II      | 0.6039                       | 0.6012          | <b>0.6110</b>       |
| Lóbulo III       | 0.8398                       | 0.8405          | <b>0.8421</b>       |
| Lóbulo IV        | 0.8228                       | <b>0.8233</b>   | 0.8231              |
| Lóbulo V         | 0.8311                       | 0.8351          | <b>0.8357</b>       |
| Lóbulo VI        | 0.8947                       | 0.8964          | <b>0.8969</b>       |
| Lóbulo Crus I    | 0.9131                       | 0.9139          | <b>0.9141</b>       |
| Lóbulo Crus II   | 0.8361                       | 0.8384          | <b>0.8405</b>       |
| Lóbulo VIIB      | 0.6809                       | 0.6864          | <b>0.6896</b>       |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7852                       | 0.7862          | <b>0.7895</b>       |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8692                       | 0.8654          | <b>0.8693</b>       |
| Lóbulo IX        | 0.9215                       | 0.9197          | <b>0.9220</b>       |
| Lóbulo X         | 0.8423                       | 0.8445          | <b>0.8478</b>       |
| Sustancia blanca | 0.9042                       | 0.9040          | <b>0.9034</b>       |
| Cerebelo         | 0.9552                       | 0.9554          | <b>0.9557</b>       |

Tabla 8. Índice DICE obtenido al aplicar el método  $\alpha$  adaptativo en lugar de fijar un valor de 0.7 para todas las etiquetas

## 4.2. Inclusión del núcleo dentado

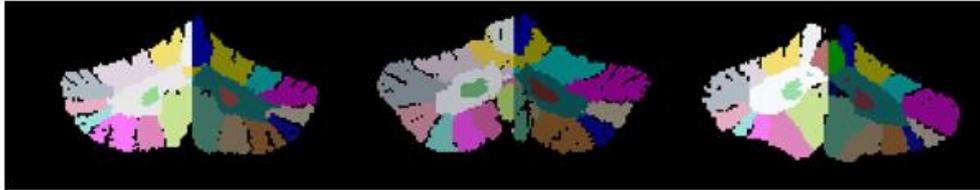
### 4.2.1. Resultados del etiquetado manual

En la sección 3.2.2. se ha explicado el procedimiento llevado a cabo para realizar la segmentación manual del núcleo dentado. En la figura 31 se muestra un ejemplo del resultado final.



Figura 31. Segmentación manual del núcleo dentado a partir del atlas 1

Al mismo tiempo en la sección 3.2.2. se ha expuesto cómo este etiquetado manual es juntado con el obtenido por Park et al. (2014) para los lóbulos cerebelosos. La figura 32 muestra este resultado para los atlas 1, 3 y 4 respectivamente.



*Figura 32. Etiquetas de los lóbulos cerebelosos sumadas a las del núcleo dentado para los atlas 1 (izquierda), 3 (centro) y 4 (derecha)*

Como ahora el etiquetado de los 5 atlas incluye una estructura más, es necesario repetir algunos pasos del flujo de trabajo de la figura 15, que habían sido aplicados en la sección 4.1.1. tal y como se ha mostrado. Por tanto, este etiquetado es registrado al espacio MNI, se calcula su versión en espejo y posteriormente, se recorta el área del cerebelo. No es necesario re-estimar las transformaciones no lineales, de manera que se procede directamente a la construcción de la librería específica de cada caso ahora sí con el núcleo dentado como estructura a segmentar.

#### 4.2.2 Parámetros a optimizar

Con la inclusión de esta nueva estructura, se pueden optimizar las siguientes variables:

- 1) El coeficiente de regularización de cada una de las etiquetas ( $\beta$ ) mostrado en la ecuación 5.
- 2) La combinación de la información que aporta la T1 y la T2 en cuanto a la segmentación del núcleo dentado.
- 3) El coeficiente de ponderación  $\alpha$  mostrado en la ecuación 4.

##### Parámetro 1

El coeficiente  $\beta$  fue optimizado durante el desarrollo del método CERES de forma ortogonal realizando una búsqueda dicotómica para encontrar el valor óptimo de cada etiqueta. El valor que hallaron se muestra en la tabla 9.

| <b>Estructura</b> | <b><math>\beta</math> regularización</b> |
|-------------------|--|
| Fondo             | 0.2229                                   |
| Lóbulo I-II       | 11.2345                                  |
| Lóbulo III        | 5.4775                                   |
| Lóbulo IV         | 6.4644                                   |
| Lóbulo V          | 5.0377                                   |
| Lóbulo VI         | 4.3134                                   |
| Lóbulo Crus I     | 1.8799                                   |
| Lóbulo Crus II    | 3.0726                                   |
| Lóbulo VIIB       | 4.7698                                   |
| Lóbulo VIIIA      | 5.5593                                   |
| Lóbulo VIIIB      | 6.1986                                   |
| Lóbulo IX         | 4.7503                                   |
| Lóbulo X          | 4.5728                                   |
| Sustancia blanca  | 1.7266                                   |

**Tabla 9.** Coeficiente de regularización  $\beta$  obtenido durante el desarrollo de CERES

Este coeficiente debe de optimizarse para la etiqueta del núcleo dentado y re-calcularse para la sustancia blanca que lo contiene. Las diferentes pruebas se han realizado con el método CERES 1.1 con un enfoque monoespectral, es decir, con  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0$ , para realizar el proceso de optimización en las mismas condiciones. El coeficiente con el que se ha obtenido el mayor DICE es el de la tabla 10.

| <b>Estructura</b> | <b><math>\beta</math> regularización</b> |
|-------------------|--|
| Fondo             | 0.2229                                   |
| Lóbulo I-II       | 11.2345                                  |
| Lóbulo III        | 5.4775                                   |
| Lóbulo IV         | 6.4644                                   |
| Lóbulo V          | 5.0377                                   |
| Lóbulo VI         | 4.3134                                   |
| Lóbulo Crus I     | 1.8799                                   |
| Lóbulo Crus II    | 3.0726                                   |
| Lóbulo VIIB       | 4.7698                                   |
| Lóbulo VIIIA      | 5.5593                                   |
| Lóbulo VIIIB      | 6.1986                                   |
| Lóbulo IX         | 4.7503                                   |
| Lóbulo X          | 4.5728                                   |
| Sustancia blanca  | 2.3231                                   |
| Núcleo dentado    | 12.8372                                  |

**Tabla 10.** Coeficiente de regularización  $\beta$  obtenido durante el desarrollo de CERES 1.1

Tras fijar los valores de  $\beta$  de la tabla 10, se calcula el DICE usando CERES 1.1 con un enfoque monoespectral, tanto para T1 como para T2, y con un enfoque multiespectral, con pesos fijados a 1 y operación suma. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Se comprueba que la utilización de la imagen T2 también mejora el resultado de segmentación del núcleo dentado.

| <b>Estructura</b> | <b>T1HR</b>   | <b>T2HR</b> | <b>1*T1 + 1*T2</b> |
|-------------------|---------------|-------------|--------------------|
| Promedio          | 0.8162        | 0.7946      | <b>0.8194</b>      |
| Lóbulo I-II       | 0.6241        | 0.6057      | <b>0.6468</b>      |
| Lóbulo III        | <b>0.8482</b> | 0.8254      | 0.8464             |
| Lóbulo IV         | 0.8215        | 0.8182      | <b>0.8296</b>      |
| Lóbulo V          | 0.8358        | 0.8343      | <b>0.8387</b>      |
| Lóbulo VI         | <b>0.8947</b> | 0.8847      | 0.8943             |
| Lóbulo Crus I     | 0.9104        | 0.8984      | <b>0.9114</b>      |
| Lóbulo Crus II    | 0.8205        | 0.8124      | <b>0.8291</b>      |
| Lóbulo VIIB       | 0.6587        | 0.6138      | <b>0.6696</b>      |
| Lóbulo VIIIA      | <b>0.7820</b> | 0.7155      | 0.7745             |
| Lóbulo VIIIB      | <b>0.8588</b> | 0.8328      | 0.8574             |
| Lóbulo IX         | 0.9165        | 0.9001      | <b>0.9177</b>      |
| Lóbulo X          | <b>0.8431</b> | 0.7897      | 0.8379             |
| Sustancia blanca  | <b>0.8659</b> | 0.8494      | 0.8602             |
| Núcleo dentado    | 0.7461        | 0.7445      | <b>0.7585</b>      |
| Cerebelo          | 0.9532        | 0.9440      | <b>0.9541</b>      |

*Tabla 11. Índice DICE tras incluir el núcleo dentado y el coeficiente de regularización de la tabla 10*

En este momento, se tiene la hipótesis de que la sustancia blanca estará mejor segmentada cuando aumente el valor de 'wa1' y el núcleo dentado, cuando aumente el de 'wa2'. Por ello, se realizan diferentes pruebas modificando estos valores. Los resultados que se han obtenido se muestran en la tabla 12.

Se puede apreciar que solamente es cierta la parte de la hipótesis correspondiente a la sustancia blanca, pues aumentar 'wa2' no mejora la segmentación, si no que la empeora. Por otro lado, se ha obtenido que con la inclusión del núcleo dentado el resultado óptimo no se consigue con los pesos fijados a 1 si no con  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0.5$

| Estructura       | $1*T1 + 1*T2$ | $1*T1 + 2*T2$ | $2*T1 + 1*T2$ | $1*T1 + 0.5*T2$ |
|------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| Promedio         | 0.8194        | 0.8178        | 0.8196        | <b>0.8197</b>   |
| Lóbulo I-II      | 0.6468        | <b>0.6492</b> | 0.6385        | 0.6391          |
| Lóbulo III       | <b>0.8464</b> | 0.8458        | 0.8451        | 0.8458          |
| Lóbulo IV        | 0.8296        | <b>0.8307</b> | 0.8261        | 0.8260          |
| Lóbulo V         | <b>0.8387</b> | 0.8385        | 0.8382        | 0.8375          |
| Lóbulo VI        | 0.8943        | 0.8935        | <b>0.8950</b> | <b>0.8950</b>   |
| Lóbulo Crus I    | 0.9114        | 0.9104        | <b>0.9122</b> | <b>0.9122</b>   |
| Lóbulo Crus II   | <b>0.8291</b> | 0.8283        | 0.8276        | 0.8276          |
| Lóbulo VIIB      | 0.6696        | 0.6651        | 0.6701        | <b>0.6706</b>   |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7745        | 0.7664        | 0.7823        | <b>0.7825</b>   |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8574        | 0.8530        | 0.8599        | <b>0.8601</b>   |
| Lóbulo IX        | <b>0.9177</b> | 0.9175        | 0.9173        | 0.9174          |
| Lóbulo X         | 0.8379        | 0.8350        | <b>0.8411</b> | 0.8410          |
| Sustancia blanca | 0.8602        | 0.8581        | 0.8612        | <b>0.8614</b>   |
| Núcleo dentado   | 0.7585        | 0.7576        | 0.7596        | <b>0.7602</b>   |
| Cerebelo         | 0.9541        | 0.9535        | 0.9543        | <b>0.9544</b>   |

Tabla 12. Índice DICE con diferentes pesos 'wa1' y 'wa2' tras la inclusión del núcleo dentado

## Parámetro 2

Aunque aumentar el peso a la T2 no mejora la segmentación del núcleo dentado (tabla 12) se realiza la siguiente prueba para comprobar si se trata de algún error de implementación o realmente ocurre esto. Se segmentan todos los lóbulos y la sustancia blanca con información de la imagen T1 (método CERES 1.1 con  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0$ ) y el núcleo dentado, con información de la T2 (CERES 1.1 con  $w_{a1} = 0$ ,  $w_{a2} = 1$ ). En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos con este etiquetado independiente, junto con el máximo obtenido en la tabla 12.

Se comprueba que la anterior afirmación es cierta y por tanto, se descarta este enfoque de segmentación independiente.

| Estructura       | $1 \cdot T1 + 0.5 \cdot T2$ | Etiquetado independiente |
|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Promedio         | <b>0.8197</b>               | 0.8156                   |
| Lóbulo I-II      | <b>0.6391</b>               | 0.6224                   |
| Lóbulo III       | 0.8458                      | <b>0.8485</b>            |
| Lóbulo IV        | <b>0.8260</b>               | 0.8234                   |
| Lóbulo V         | <b>0.8375</b>               | 0.8356                   |
| Lóbulo VI        | <b>0.8950</b>               | 0.8947                   |
| Lóbulo Crus I    | <b>0.9122</b>               | 0.9095                   |
| Lóbulo Crus II   | <b>0.8276</b>               | 0.8201                   |
| Lóbulo VIIB      | <b>0.6706</b>               | 0.6590                   |
| Lóbulo VIIIA     | <b>0.7825</b>               | 0.7820                   |
| Lóbulo VIIIB     | <b>0.8601</b>               | 0.8571                   |
| Lóbulo IX        | <b>0.9174</b>               | 0.9161                   |
| Lóbulo X         | 0.8410                      | <b>0.8437</b>            |
| Sustancia blanca | <b>0.8614</b>               | 0.8593                   |
| Núcleo dentado   | <b>0.7602</b>               | 0.7479                   |
| Cerebelo         | <b>0.9544</b>               | 0.9532                   |

**Tabla 13.** Índice DICE al etiquetar los lóbulos y la sustancia blanca con la información de la T1 y el núcleo dentado, con la información de la T2

Siguiendo con la búsqueda de la mejor estrategia para obtener el etiquetado final, se ha realizado el siguiente experimento considerando que el conjunto de ambas imágenes (T1 – T2) mejora los resultados de la segmentación y que el núcleo dentado es mayoritariamente visible en T2. El proceso de segmentación se ha dividido en dos: segmentación de todas las etiquetas (lóbulos, núcleo dentado y sustancia blanca) utilizando el método multiespectral con los parámetros óptimos obtenidos hasta el momento ( $w_{a1} = 1$ ,  $w_{a2} = 0.5$  y operación suma) y segmentación del núcleo dentado, usando el método CERES 1.1 con un enfoque monoespectral ( $w_{a1} = 0$ ,  $w_{a2} = 1$ ). A continuación, para obtener la etiqueta final del núcleo dentado se ha combinado el mapa de probabilidad obtenido con el enfoque multiespectral, con el obtenido en el monoespectral. Con tal de encontrar la combinación óptima se han probado las siguientes operaciones:

- a) Unión de los dos mapas de probabilidad. De esta manera el mapa de probabilidad final estará formado por la información que comparten ambos enfoques, así como por la que no se repite entre ellos si no que es aportada de forma única por cada uno de ellos. Desde un punto de vista práctico, en el mapa de probabilidad obtenido solamente con T2 se coloca a 1 todo aquello que sea mayor que 0 (en este caso 14 y 114) y se suma al mapa obtenido con T1 – T2. Al resultado de esta suma se le colocan todos aquellos valores que sean mayores de 14, pero menores de 101, el valor de 14 y a aquellos valores que sean mayores de 114, el valor 114.

- b) Intersección de los dos mapas de probabilidad. Con esta operación se permite que únicamente la información que es compartida por ambos enfoques forme parte del mapa de probabilidad final del núcleo dentado. En términos prácticos, se ha extraído el núcleo dentado del mapa obtenido con T1 – T2 y se ha multiplicado al mapa del núcleo dentado obtenido con T2.

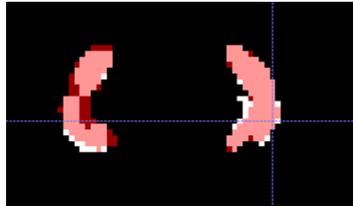
En la tabla 14 se muestran los resultados junto con el máximo obtenido en la tabla 12.

La intersección aumenta significativamente el coeficiente obtenido para el núcleo dentado y la estructura que está en contacto con este (la sustancia blanca), así como para los lóbulos VIIB, IX y X que se encuentran en la periferia de este núcleo. Por tanto, se incluye la estrategia de la intersección al método CERES 1.1.

| <b>Estructura</b> | <b>1*T1 + 0.5*T2</b> | <b>Unión</b>  | <b>Intersección</b> |
|-------------------|----------------------|---------------|---------------------|
| Promedio          | 0.8197               | 0.8174        | <b>0.8211</b>       |
| Lóbulo I-II       | <b>0.6391</b>        | <b>0.6391</b> | <b>0.6391</b>       |
| Lóbulo III        | 0.8458               | <b>0.8461</b> | <b>0.8461</b>       |
| Lóbulo IV         | 0.8260               | <b>0.8279</b> | <b>0.8279</b>       |
| Lóbulo V          | <b>0.8375</b>        | 0.8376        | 0.8376              |
| Lóbulo VI         | 0.8950               | <b>0.8951</b> | <b>0.8951</b>       |
| Lóbulo Crus I     | <b>0.9122</b>        | 0.9118        | 0.9118              |
| Lóbulo Crus II    | <b>0.8276</b>        | 0.8275        | 0.8275              |
| Lóbulo VIIB       | <b>0.6706</b>        | 0.6704        | 0.6704              |
| Lóbulo VIIIA      | 0.7825               | <b>0.7831</b> | <b>0.7831</b>       |
| Lóbulo VIIIB      | <b>0.8601</b>        | 0.8586        | 0.8586              |
| Lóbulo IX         | 0.9174               | 0.9171        | <b>0.9175</b>       |
| Lóbulo X          | 0.8410               | 0.8419        | <b>0.8420</b>       |
| Sustancia blanca  | 0.8614               | 0.8540        | <b>0.8647</b>       |
| Núcleo dentado    | 0.7602               | 0.7334        | <b>0.7742</b>       |
| Cerebelo          | 0.9544               | 0.9547        | 0.9547              |

**Tabla 14.** Índice DICE obtenido al calcular la unión y la intersección de los mapas de probabilidad obtenidos con el método CERES 1.1 multiespectral y con CERES 1.1. con un enfoque monoespectral de T2

En la figura 33 se muestra el corte axial número 35, con el resultado obtenido en el enfoque monoespectral (de color blanco) solapado con el obtenido en el multiespectral (de color rojo).



**Figura 33.** Núcleo dentado obtenido con CERES 1.1 multiespectral (en rojo), con CERES 1.1 monoespectral (en blanco) y la intersección entre ambos (en rosa)

Por otro lado, dado que la optimización de parámetros no es un proceso unívoco, se realizan diferentes pruebas modificando los pesos dados a la parte de segmentación multiespectral para corroborar que el 'wa1' y el 'wa2' fijados hasta el momento son los que dan un mayor resultado. En la tabla 15 se muestra el DICE obtenido al modificar el valor de estos pesos y en la tabla 16, al modificar la operación de cálculo de la distancia final, mostrada en la ecuación 7. Cabe destacar que estos resultados se han obtenido tras la incorporación de la intersección al método CERES 1.1.

Se ha comprobado que  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0.5$  siguen siendo los que dan un mayor DICE promedio y también un mayor DICE para la sustancia blanca y el núcleo dentado. También se ha confirmado que la operación suma es la que permite obtener un índice más elevado.

| Estructura       | $1*T1 + 0.5*T2$ | $2*T1 + 1*T2$ | $1*T1 + 0.25*T2$ | $1*T1 + 0.75*T2$ |
|------------------|-----------------|---------------|------------------|------------------|
| Promedio         | <b>0.8211</b>   | 0.8210        | 0.8209           | 0.8207           |
| Lóbulo I-II      | 0.6391          | 0.6385        | 0.6323           | <b>0.6439</b>    |
| Lóbulo III       | 0.8461          | 0.8452        | <b>0.8471</b>    | 0.8453           |
| Lóbulo IV        | 0.8279          | 0.8280        | 0.8263           | <b>0.8286</b>    |
| Lóbulo V         | 0.8376          | <b>0.8382</b> | 0.8377           | 0.8379           |
| Lóbulo VI        | 0.8951          | 0.8951        | <b>0.8954</b>    | 0.8948           |
| Lóbulo Crus I    | 0.9118          | 0.9118        | <b>0.9123</b>    | 0.9116           |
| Lóbulo Crus II   | 0.8275          | 0.8275        | 0.8249           | <b>0.8281</b>    |
| Lóbulo VIIIB     | <b>0.6704</b>   | 0.6699        | 0.6657           | 0.6698           |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7831          | 0.7829        | <b>0.7858</b>    | 0.7786           |
| Lóbulo VIIIB     | <b>0.8586</b>   | 0.8584        | 0.8615           | 0.8567           |
| Lóbulo IX        | 0.9175          | 0.9174        | 0.9170           | <b>0.9178</b>    |
| Lóbulo X         | <b>0.8420</b>   | <b>0.8420</b> | 0.8418           | 0.8402           |
| Sustancia blanca | 0.8647          | 0.8647        | <b>0.8660</b>    | 0.8640           |
| Núcleo dentado   | 0.7742          | 0.7745        | <b>0.7787</b>    | 0.7727           |
| Cerebelo         | 0.9547          | 0.9547        | <b>0.9548</b>    | 0.9546           |

Tabla 15. Comprobación del valor de los pesos óptimo

| Estructura       | $1*T1 + 0.5*T2$ | $1*T1 * 0.5*T2$ | Mínima distancia | Máxima distancia |
|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| Promedio         | <b>0.8211</b>   | 0.8103          | 0.7922           | 0.8197           |
| Lóbulo I-II      | 0.6391          | <b>0.6496</b>   | 0.6008           | 0.6245           |
| Lóbulo III       | <b>0.8461</b>   | 0.8443          | 0.8276           | 0.8456           |
| Lóbulo IV        | 0.8279          | <b>0.8282</b>   | 0.8188           | 0.8239           |
| Lóbulo V         | <b>0.8376</b>   | 0.8367          | 0.8353           | 0.8368           |
| Lóbulo VI        | 0.8951          | 0.8921          | 0.8844           | <b>0.8953</b>    |
| Lóbulo Crus I    | 0.9118          | 0.9087          | 0.8976           | <b>0.9126</b>    |
| Lóbulo Crus II   | <b>0.8275</b>   | 0.8239          | 0.8121           | 0.8212           |
| Lóbulo VIIIB     | <b>0.6704</b>   | 0.6543          | 0.6119           | 0.6607           |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7831          | 0.7522          | 0.7166           | <b>0.7858</b>    |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8586          | 0.8466          | 0.8316           | <b>0.8622</b>    |
| Lóbulo IX        | <b>0.9175</b>   | 0.9178          | 0.9040           | 0.9162           |
| Lóbulo X         | 0.8420          | 0.8276          | 0.7931           | <b>0.8423</b>    |
| Sustancia blanca | 0.8647          | 0.8637          | 0.8593           | <b>0.8669</b>    |
| Núcleo dentado   | 0.7742          | 0.6995          | 0.6975           | <b>0.7811</b>    |
| Cerebelo         | 0.9547          | 0.9524          | 0.9443           | <b>0.9545</b>    |

Tabla 16. Comprobación de la operación óptima

Hasta el momento, todas las pruebas realizadas tras la inclusión del núcleo dentado se habían realizado sin *sharpening*. Anteriormente, el valor óptimo de *sharpening* era de 0.7 tanto para el caso a segmentar como para la librería de plantillas. Se han realizado diferentes pruebas modificando este parámetro y colocando diferente valor para la imagen de interés y para la librería o bien para la imagen T1 y para la T2. En la tabla 17 se muestran los experimentos que han dado índices más altos.

Sin embargo, ninguna de estas modificaciones ha dado un índice superior al que había (obtenido en la tabla 14). De manera que se ha decidido no aplicar *sharpening*. Como se puede apreciar cuando se aplica en T2 y no en T1 mejoran los resultados. Esto podría deberse a que las imágenes T2 poseen una menor definición que las T1 y por tanto, su *sharpening* ayuda a la segmentación.

| Estructura       | $1*T1 + 0.5*T2$ | 0.7           | 0.1 en T2 y 0 en T1 | 3 en caso T2, 0.3 en librería T2 y 0 en T1 |
|------------------|-----------------|---------------|---------------------|--|
| Promedio         | <b>0.8211</b>   | 0.8161        | 0.8209              | 0.8203                                     |
| Lóbulo I-II      | <b>0.6391</b>   | 0.5976        | 0.6380              | 0.6345                                     |
| Lóbulo III       | 0.8461          | 0.8439        | 0.8461              | <b>0.8479</b>                              |
| Lóbulo IV        | <b>0.8279</b>   | 0.8257        | 0.8269              | 0.8244                                     |
| Lóbulo V         | 0.8376          | <b>0.8386</b> | 0.8374              | 0.8359                                     |
| Lóbulo VI        | <b>0.8951</b>   | 0.8950        | 0.8950              | 0.8941                                     |
| Lóbulo Crus I    | <b>0.9118</b>   | 0.9111        | 0.9117              | 0.9108                                     |
| Lóbulo Crus II   | 0.8275          | 0.8182        | 0.8270              | <b>0.8313</b>                              |
| Lóbulo VIIIB     | 0.6704          | 0.6554        | 0.6704              | <b>0.6762</b>                              |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7831          | 0.7821        | 0.7835              | <b>0.7876</b>                              |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8586          | 0.8593        | 0.8582              | <b>0.8616</b>                              |
| Lóbulo IX        | <b>0.9175</b>   | 0.9157        | 0.9172              | <b>0.9175</b>                              |
| Lóbulo X         | 0.8420          | <b>0.8429</b> | 0.8418              | 0.8387                                     |
| Sustancia blanca | <b>0.8647</b>   | <b>0.8647</b> | 0.8646              | 0.8614                                     |
| Núcleo dentado   | 0.7742          | <b>0.7748</b> | 0.7746              | 0.7620                                     |
| Cerebelo         | 0.9547          | <b>0.9548</b> | 0.9547              | 0.9544                                     |

*Tabla 17. Índice DICE para diferentes pruebas de sharpening*

En esta sección 4.2.2. se ha realizado el proceso de optimización considerando únicamente los 5 altas y no su versión en espejo, dado que el coste computacional asociado a cada prueba era demasiado alto.

En la tabla 18 se compara el resultado para los 5 casos y para los 10, considerando los parámetros óptimos hasta el momento que son:  $w_{a1} = 1$ ,  $w_{a2} = 0.5$  con operación suma para todas las estructuras y  $w_{a1} = 0$ ,  $w_{a2} = 1$  para el núcleo dentado, combinando ambas etiquetas del núcleo dentado con la intersección de estas.

Aunque aumentar el número de atlas debería de suponer un aumento del índice DICE, se ha comprobado experimentalmente que este disminuye en general, aunque no para los lóbulos Crus I, VIIIB y IX ni para el núcleo dentado.

| <b>Estructura</b> | <b>5 atlas</b> | <b>5 atlas + su espejo</b> |
|-------------------|----------------|----------------------------|
| Promedio          | <b>0.8211</b>  | 0.8183                     |
| Lóbulo I-II       | <b>0.6391</b>  | 0.6266                     |
| Lóbulo III        | <b>0.8461</b>  | 0.8460                     |
| Lóbulo IV         | <b>0.8279</b>  | 0.8160                     |
| Lóbulo V          | <b>0.8376</b>  | 0.8260                     |
| Lóbulo VI         | <b>0.8951</b>  | 0.8933                     |
| Lóbulo Crus I     | 0.9118         | <b>0.9120</b>              |
| Lóbulo Crus II    | <b>0.8275</b>  | 0.8254                     |
| Lóbulo VIIIB      | <b>0.6704</b>  | 0.6691                     |
| Lóbulo VIIIA      | <b>0.7831</b>  | 0.7824                     |
| Lóbulo VIIIB      | 0.8586         | <b>0.8588</b>              |
| Lóbulo IX         | 0.9175         | <b>0.9180</b>              |
| Lóbulo X          | <b>0.8420</b>  | 0.8406                     |
| Sustancia blanca  | <b>0.8647</b>  | 0.8645                     |
| Núcleo dentado    | 0.7742         | <b>0.7772</b>              |
| Cerebelo          | <b>0.9547</b>  | <b>0.9547</b>              |

*Tabla 18. Índice DICE tras la inclusión de la versión en espejo de los 5 atlas con los parámetros óptimos*

### Parámetro 3

A continuación, para la optimización del coeficiente de ponderación  $\alpha$  se prueba inicialmente el valor óptimo representado en la tabla 7 fijando para el núcleo dentado un valor de 0.7. Dado que se obtienen dos mapas de probabilidad finales, uno con CERES 1.1 multiespectral y otro con CERES 1.1 mono-espectral, se definen dos vectores  $\alpha$ . El primero está formado por el fondo, los 12 lóbulos, la sustancia blanca y el núcleo dentado y el segundo, por el fondo y el núcleo dentado. Ambos vectores se muestran en la tabla 19. En la tabla 20 se muestran los resultados obtenidos al incluir estos  $\alpha$ .

| Estructura       | $\alpha_1$ adaptado | $\alpha_2$ adaptado |
|------------------|---------------------|---------------------|
| Fondo            | 0.9711              | 0.9711              |
| Lóbulo I-II      | 0.5184              | -                   |
| Lóbulo III       | 0.9950              | -                   |
| Lóbulo IV        | 0.6059              | -                   |
| Lóbulo V         | 0.5662              | -                   |
| Lóbulo VI        | 0.4992              | -                   |
| Lóbulo Crus I    | 1.0149              | -                   |
| Lóbulo Crus II   | 0.5143              | -                   |
| Lóbulo VIIB      | 0.2357              | -                   |
| Lóbulo VIIIA     | 0.6777              | -                   |
| Lóbulo VIIIB     | 0.6893              | -                   |
| Lóbulo IX        | 0.7049              | -                   |
| Lóbulo X         | 0.9131              | -                   |
| Sustancia blanca | 0.5314              | -                   |
| Núcleo dentado   | 0.7                 | 0.7                 |

Tabla 19. Coeficiente de ponderación  $\alpha$  inicialmente

| Estructura       | 5 atlas + su espejo | $\alpha$ optimizado, con 0.7 para el núcleo dentado |
|------------------|---------------------|---|
| Promedio         | 0.8183              | <b>0.8198</b>                                       |
| Lóbulo I-II      | 0.6266              | <b>0.6271</b>                                       |
| Lóbulo III       | <b>0.8460</b>       | 0.8455  |
| Lóbulo IV        | <b>0.8160</b>       | 0.8155  |
| Lóbulo V         | 0.8260              | <b>0.8291</b>                                       |
| Lóbulo VI        | 0.8933              | <b>0.8949</b>                                       |
| Lóbulo Crus I    | 0.9120              | <b>0.9131</b>                                       |
| Lóbulo Crus II   | 0.8254              | <b>0.8308</b>                                       |
| Lóbulo VIIB      | 0.6691              | <b>0.6760</b>                                       |
| Lóbulo VIIIA     | 0.7824              | <b>0.7840</b>                                       |
| Lóbulo VIIIB     | <b>0.8588</b>       | <b>0.8588</b>                                       |
| Lóbulo IX        | 0.9180              | <b>0.9182</b>                                       |
| Lóbulo X         | 0.8406              | <b>0.8447</b>                                       |
| Sustancia blanca | <b>0.8645</b>       | 0.8638  |
| Núcleo dentado   | <b>0.7772</b>       | 0.7756  |
| Cerebelo         | 0.9547              | <b>0.9548</b>                                       |

Tabla 20. Índice DICE con el coeficiente de ponderación  $\alpha$  de la tabla 19

Como se puede apreciar en la tabla 20 la utilización de los  $\alpha$  de la tabla 19 aumenta en general el DICE, al compararlo con el obtenido en la tabla 18. Como es de esperar el valor del núcleo dentado no aumenta pues se ha fijado un valor de 0.7 que no está aún optimizado.

Seguidamente, se han probado diferentes valores para el núcleo dentado (1, 0.9, 0.8, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1) en ambos  $\alpha$ . El mejor DICE se ha obtenido para un valor de 0.4.

En este punto, se ha decidido fijar para el núcleo dentado del primer  $\alpha$ , el valor de 0.4 y modificar independientemente el valor de esta estructura en el segundo  $\alpha$ . Se han probado valores tales como 0.7, 0.5 y 0.2 y el DICE más alto se ha obtenido para 0.5. Tras lanzar la función *fminsearch* para optimizar aún más este vector  $\alpha_2$ , formado inicialmente por 0.9711 para el fondo y 0.5 para el núcleo dentado, se han obtenido los valores que aparecen en la tabla 21.

| <b>Estructura</b> | <b><math>\alpha_1</math> adaptado</b> | <b><math>\alpha_2</math> adaptado</b> |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Fondo             | 0.9711                                | 0.8688                                |
| Lóbulo I-II       | 0.5184                                | -                                     |
| Lóbulo III        | 0.9950                                | -                                     |
| Lóbulo IV         | 0.6059                                | -                                     |
| Lóbulo V          | 0.5662                                | -                                     |
| Lóbulo VI         | 0.4992                                | -                                     |
| Lóbulo Crus I     | 1.0149                                | -                                     |
| Lóbulo Crus II    | 0.5143                                | -                                     |
| Lóbulo VIIB       | 0.2357                                | -                                     |
| Lóbulo VIIIA      | 0.6777                                | -                                     |
| Lóbulo VIIIB      | 0.6893                                | -                                     |
| Lóbulo IX         | 0.7049                                | -                                     |
| Lóbulo X          | 0.9131                                | -                                     |
| Sustancia blanca  | 0.5314                                | -                                     |
| Núcleo dentado    | 0.4                                   | 0.5196                                |

**Tabla 21.** Coeficiente de ponderación  $\alpha$  optimizado para CERES 1.1

En la tabla 22 se muestra el DICE obtenido tras fijar los valores  $\alpha$  de la tabla 21 en el método CERES 1.1.

| Estructura       | 5 atlas + su espejo | $\alpha_1$ y $\alpha_2$ optimizados |
|------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Promedio         | 0.8183              | <b>0.8203</b>                       |
| Lóbulo I-II      | 0.6266              | <b>0.6271</b>                       |
| Lóbulo III       | <b>0.8460</b>       | 0.8455                              |
| Lóbulo IV        | <b>0.8160</b>       | 0.8155                              |
| Lóbulo V         | 0.8260              | <b>0.8291</b>                       |
| Lóbulo VI        | 0.8933              | <b>0.8949</b>                       |
| Lóbulo Crus I    | 0.9120              | <b>0.9131</b>                       |
| Lóbulo Crus II   | 0.8254              | <b>0.8308</b>                       |
| Lóbulo VII B     | 0.6691              | <b>0.6760</b>                       |
| Lóbulo VIII A    | 0.7824              | <b>0.7840</b>                       |
| Lóbulo VIII B    | <b>0.8588</b>       | <b>0.8588</b>                       |
| Lóbulo IX        | 0.9180              | <b>0.9183</b>                       |
| Lóbulo X         | 0.8406              | <b>0.8447</b>                       |
| Sustancia blanca | 0.8645              | <b>0.8647</b>                       |
| Núcleo dentado   | 0.7772              | <b>0.7817</b>                       |
| Cerebelo         | 0.9547              | <b>0.9548</b>                       |

Tabla 22. Índice DICE con los coeficientes de ponderación de la tabla 21

Tras la re-optimización de este coeficiente de ponderación  $\alpha$  se consigue que el DICE aumente significativamente para todas las estructuras y en particular para el núcleo dentado.

#### 4.3. Extensión de la librería de plantillas

Como se ha comentado en la sección 3.2.4. se ha extendido la librería de plantillas con tal de mitigar el bajo número de casos que la conforman. Para ello se segmentaron 100 casos siguiendo el flujo de trabajo de la figura 15. No fue necesario aplicar *leave-one-out* ya que los casos a segmentar no estaban inicialmente incluidos en la librería. Los casos preprocesados así como sus segmentaciones fueron añadidos posteriormente a la librería de casos etiquetados.

A continuación, se crea la librería específica para los 10 casos de test (los 5 atlas más su versión en espejo) a partir de un conjunto de entrenamiento formado por 216 imágenes (100 correspondientes al *dataset* IXI y 8 correspondientes a los 4 atlas restantes y a su versión en espejo, tanto para la potenciación T1 como para la T2). El índice DICE obtenido tras la extensión de la librería se muestra en la tabla 23.

| <b>Estructura</b> | <b>CERES 1.1 optimizado</b> | <b>Extensión librería</b> |
|-------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Promedio          | 0.8203                      | <b>0.8232</b>             |
| Lóbulo I-II       | <b>0.6271</b>               | 0.5601                    |
| Lóbulo III        | <b>0.8455</b>               | 0.8399                    |
| Lóbulo IV         | 0.8155                      | <b>0.8251</b>             |
| Lóbulo V          | 0.8291                      | <b>0.8489</b>             |
| Lóbulo VI         | 0.8949                      | <b>0.9020</b>             |
| Lóbulo Crus I     | 0.9131                      | <b>0.9214</b>             |
| Lóbulo Crus II    | 0.8308                      | <b>0.8414</b>             |
| Lóbulo VIIIB      | 0.6760                      | <b>0.6956</b>             |
| Lóbulo VIIIA      | 0.7840                      | <b>0.8008</b>             |
| Lóbulo VIIIB      | 0.8588                      | <b>0.8649</b>             |
| Lóbulo IX         | 0.9183                      | <b>0.9219</b>             |
| Lóbulo X          | 0.8447                      | <b>0.8512</b>             |
| Sustancia blanca  | 0.8647                      | <b>0.8675</b>             |
| Núcleo dentado    | <b>0.7817</b>               | 0.7796                    |
| Cerebelo          | 0.9548                      | <b>0.9563</b>             |

*Tabla 23. Índice DICE con los parámetros optimizados y además, con la librería extendida*

Como es de esperar, el índice DICE aumenta cuando aumenta el número de casos que conforman la librería de plantillas. Los lóbulos I, II y III y el núcleo dentado presentan una peor segmentación. Esto podría ser debido a que se trata de estructuras con una variabilidad morfológica entre sujetos más alta, en comparación con la que presentan el resto de estructuras del cerebelo.

Seguidamente se ha seleccionado del conjunto de la librería extendida, aquellas imágenes más similares al caso a segmentar. Para ello, una vez creada la librería específica con las imágenes registradas no linealmente al caso a segmentar, se ha calculado la diferencia de cada una de estas imágenes con el propio caso y se ha obtenido su valor absoluto y la suma total. Este resultado ha sido ordenado ascendentemente de forma que los primeros son los más similares, pues valores pequeños indican mayor similitud. Durante este proceso si por ejemplo se fijara un valor de 80, el conjunto de entrenamiento para el atlas a segmentar estaría formado por 176 imágenes (las 80 IXI seleccionadas, más los 8 atlas restantes, tanto en T1 como en T2). Por otro lado, se ha probado la utilización de una máscara para el cálculo de similitud, de esta manera únicamente se utilizan los píxeles que caen dentro para la operación. Esta máscara para que sea particular de cada caso se ha obtenido sumando las etiquetas, registradas no linealmente, de la librería específica. Además, se ha dilatado para asegurar que abarca la zona correspondiente al cerebelo de ese caso. También se ha probado a calcular el laplaciano de las imágenes, que actúa como un filtro paso alto que agudiza los bordes y los contornos. Este laplaciano se ha utilizado para calcular la diferencia entre imágenes.

En la tabla 24 se muestra el DICE obtenido tras seleccionar diferente número de casos y aplicar la máscara y el laplaciano. Para este proceso de selección se han utilizado las imágenes potenciadas en T2.

| Estructura       | 100 IXI       | 80 IXI más similares | 80 IXI más similares - máscara | 90 IXI más similares - máscara | 90 IXI más similares - laplaciano |
|------------------|---------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Promedio         | 0.8232        | 0.8228               | 0.8230                         | <b>0.8237</b>                  | 0.8229                            |
| Lóbulo I-II      | 0.5601        | 0.5603               | <b>0.5660</b>                  | 0.5585                         | 0.5595                            |
| Lóbulo III       | 0.8399        | 0.8395               | 0.8404                         | 0.8411                         | <b>0.8413</b>                     |
| Lóbulo IV        | 0.8251        | 0.8226               | 0.8232                         | <b>0.8258</b>                  | 0.8226                            |
| Lóbulo V         | 0.8489        | 0.8456               | 0.8471                         | <b>0.8492</b>                  | 0.8452                            |
| Lóbulo VI        | <b>0.9020</b> | 0.9011               | 0.9019                         | <b>0.9020</b>                  | 0.9010                            |
| Lóbulo Crus I    | <b>0.9214</b> | 0.9210               | 0.9213                         | 0.9213                         | <b>0.9214</b>                     |
| Lóbulo Crus II   | 0.8414        | 0.8408               | 0.8414                         | <b>0.8420</b>                  | 0.8417                            |
| Lóbulo VIIIB     | 0.6956        | 0.6959               | 0.6926                         | <b>0.6978</b>                  | 0.6964                            |
| Lóbulo VIIIA     | 0.8008        | 0.8017               | 0.8009                         | <b>0.8026</b>                  | 0.8020                            |
| Lóbulo VIIIB     | 0.8649        | <b>0.8723</b>        | 0.8695                         | 0.8713                         | 0.8712                            |
| Lóbulo IX        | 0.9219        | <b>0.9226</b>        | 0.9218                         | 0.9218                         | 0.9218                            |
| Lóbulo X         | <b>0.8512</b> | 0.8499               | 0.8499                         | 0.8507                         | 0.8501                            |
| Sustancia blanca | 0.8675        | 0.8672               | 0.8673                         | <b>0.8677</b>                  | 0.8676                            |
| Núcleo dentado   | 0.7796        | 0.7790               | 0.7786                         | <b>0.7803</b>                  | 0.7782                            |
| Cerebelo         | 0.9563        | 0.9561               | 0.9563                         | <b>0.9564</b>                  | 0.9563                            |

Tabla 24. Índice DICE al seleccionar los casos más similares del dataset IXI y aplicar una máscara o bien calcular el laplaciano

Como se puede apreciar en la tabla 24, el DICE más alto se ha obtenido al seleccionar los 90 casos más similares del *dataset* IXI aplicando una máscara dilatada para dicho cálculo. También se ha probado a realizar la selección utilizando imágenes potenciadas en T1 en lugar de en T2. Se ha comprobado que el DICE es más alto al utilizar las imágenes T2.

#### 4.4. Validación final

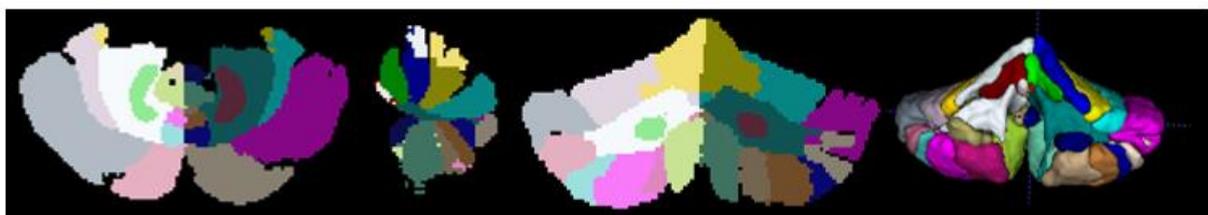
Una vez optimizado CERES 1.1 e incluida la librería extendida se ha realizado el proceso de validación calculando el índice DICE al comparar las 5 segmentaciones automáticas obtenidas, con el *ground truth*. En la tabla 25 se muestra este resultado junto con el DICE del método CERES monoespectral obtenido para los 5 atlas sin considerar su versión en espejo (por este motivo los valores difieren de los de la tabla 2).

| <b>Estructura</b> | <b>T1HR</b>   | <b>Validación con los 5 atlas</b> |
|-------------------|---------------|-----------------------------------|
| Promedio          | 0.8162        | <b>0.8266</b>                     |
| Lóbulo I-II       | <b>0.6241</b> | 0.5590                            |
| Lóbulo III        | <b>0.8482</b> | 0.8412                            |
| Lóbulo IV         | 0.8215        | <b>0.8357</b>                     |
| Lóbulo V          | 0.8358        | <b>0.8581</b>                     |
| Lóbulo VI         | 0.8947        | <b>0.9042</b>                     |
| Lóbulo Crus I     | 0.9104        | <b>0.9219</b>                     |
| Lóbulo Crus II    | 0.8205        | <b>0.8459</b>                     |
| Lóbulo VIIIB      | 0.6587        | <b>0.7084</b>                     |
| Lóbulo VIIIA      | 0.7820        | <b>0.8075</b>                     |
| Lóbulo VIIIB      | 0.8588        | <b>0.8712</b>                     |
| Lóbulo IX         | 0.9165        | <b>0.9212</b>                     |
| Lóbulo X          | 0.8431        | <b>0.8524</b>                     |
| Sustancia blanca  | 0.8659        | <b>0.8678</b>                     |
| Núcleo dentado    | 0.7461        | <b>0.7778</b>                     |
| Cerebelo          | 0.9532        | <b>0.9564</b>                     |

*Tabla 25. Índice DICE obtenido al validar el método CERES 1.1 con los 5 atlas de entrada*

Como se puede apreciar en la tabla 25, el índice DICE aumenta significativamente al utilizar el método CERES 1.1 optimizado en comparación con el método CERES original. Las únicas estructuras cuya segmentación no se ha visto mejorada son los lóbulos I, II y III.

En la figura 34 se muestra el etiquetado automático obtenido para el atlas 1:



*Figura 34. Segmentación automática obtenida con CERES 1.1 para el atlas 1*

El flujo de trabajo mostrado en la figura 15 muestra un tiempo de ejecución promedio para los 5 atlas de 2,623.4 segundos, es decir, de aproximadamente 44 minutos.

## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**

La inclusión de la imagen T2 al método CERES ha mejorado los resultados pero no de la forma que se esperaba. Pues se pensaba que el aumento iba a ser superior al tratarse del doble de información por vóxel.

En cuanto a las diferentes operaciones realizadas para obtener la distancia final representada en la ecuación 7, se creía que el producto iba a dar el DICE más alto porque agudizaba la información compartida entre ambas imágenes. Como se aprecia en la tabla 4 esto no ha ocurrido así. Por otro lado, la distancia máxima ha dado resultados altos en algunas estructuras. Esta operación fija como distancia final aquella que es mayor y por tanto, aquella que representa una menor similitud. La obtención de un DICE alto con esta métrica para los lóbulos VI, Crus I, VIIB, VIIIA y VIIIB podría deberse a la existencia de diferencias en intensidad para estas estructuras cuando pertenecen a dos imágenes distintas. Esto provocaría valores de similitud menores a los esperados. El mejor resultado se ha obtenido para la operación suma (con un valor de 0.8234 en comparación con 0.8160 obtenido con el producto y 0.8228 con la distancia máxima). Por tanto, se podría pensar que las imágenes T1 y las T2 aportan información distinta pero complementaria, de manera que la unión entre ambas ayuda al proceso de segmentación.

Cada lóbulo posee una morfología distinta, por ello fijar un coeficiente de ponderación  $\alpha$  para cada uno ha dado buenos resultados. Esta característica aún es más representativa cuando se compara la morfología de cualquier lóbulo con la de la sustancia blanca o el núcleo dentado. Lo mismo ha ocurrido para el vector  $\beta$  de regularización cuyos valores son muy diferentes entre estructuras, des de valores cercanos a 0 hasta alcanzar aproximadamente el 13.

Una vez incluido el núcleo dentado como estructura a segmentar por el método CERES 1.1 se ha obtenido una conclusión que se contradice con la hipótesis de partida que se tenía. Pues se pensaba que este núcleo solamente iba a poder ser segmentado si se incluía la imagen T2 en el método, dado que únicamente se visualizaba en este tipo de imágenes. Sin embargo, tal y como se muestra en la tabla 11, al segmentar el núcleo dentado utilizando únicamente información de la T1, se obtiene un índice mayor que utilizando información de la T2 (0.7461 y 0.7445 respectivamente). Además, como se observa en la tabla 12 el núcleo dentado está mejor segmentado cuando el peso que se le da a la T1 es el doble del que se le da a la T2 (0.7602 para un peso de 1 para la T1 y de 0.5 para la T2). Aunque el porqué de este hecho aún está por determinar, se cree que podría deberse a que las imágenes T1 poseen una alta resolución que permite segmentar con mayor precisión la sustancia blanca (0.8659 con T1 y 0.8494 con T2) de manera que cualquier cambio de contraste en esta, por pequeño que sea, será percibido mayoritariamente por la T1 y no por la T2.

La manera óptima de combinar la información de la T1 y de la T2 para la segmentación de los lóbulos y de la sustancia blanca ha sido fijar unos pesos de 1 para T1 y 0.5 para T2, utilizando la operación suma para obtener la distancia final. Para la segmentación del núcleo dentado, la mejor estrategia ha consistido en calcular la intersección de la información obtenida para un enfoque multiespectral ( $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0.5$ ) con la obtenida para un enfoque monoespectral de T2. El valor DICE de este núcleo ha pasado de valer 0.7602, con el método multiespectral con  $w_{a1} = 1$  y  $w_{a2} = 0.5$ , a 0.7742 tras aplicar la intersección. Esto se debe a que la combinación de la T1 y de la T2 mejora la segmentación del núcleo dentado, de la misma forma que mejoraba la de otras estructuras cerebelosas, pero también produce una sobre segmentación que es reducida al intersectar con la información de la T2.

Se han producido otros dos hechos incongruentes. Por un lado, el *sharpening* mejoraba la segmentación tras haber incluido la T2 en el método, pero la empeoraba cuando también se había incluido el núcleo dentado. No se ha encontrado ningún argumento de peso que pueda explicarlo. Por otro lado, tal y como se muestra en la tabla 18, la inclusión de la versión en espejo de los 5 atlas a la librería de casos, ha empeorado el índice DICE. Puede que la simetría existente entre los hemisferios del cerebelo provoque que haya información redundante, empeorando la segmentación.

Sin embargo, la extensión de la librería con casos independientes pertenecientes a otro *dataset* sí ha provocado las mejoras esperadas. Estas se han agudizado al utilizar para la segmentación de cada caso, aquellas imágenes que más se parecían aplicando una máscara del cerebelo para calcular su similitud (tabla 24). Al tener un mayor número de casos en la librería de plantillas segmentadas manualmente, se ha conseguido cubrir un rango más amplio en cuanto a la variabilidad anatómica presente en el cerebelo.

Por tanto, la construcción del método CERES 1.1 se ha basado en las siguientes afirmaciones:

- La inclusión de imágenes T2 en el método CERES 1.1 aumenta la precisión en la cuantificación del volumen de los lóbulos del cerebelo y de la sustancia blanca, en comparación con el método CERES original.
- La segmentación del núcleo dentado es óptima cuando se utilizan tanto las imágenes potenciadas en T1 como las potenciadas en T2.
- La adaptación del coeficiente de ponderación  $\alpha$  a cada una de las etiquetas mejora el resultado de segmentación. Cada estructura presenta un tamaño distinto, por lo que a la hora de calcular los mapas de probabilidad del método OPAL se obtienen mejores resultados cuando se da un peso mayor a un tamaño de escala u a otro.
- La adaptación del coeficiente de regularización  $\beta$  es otro paso necesario para optimizar el resultado obtenido. Valores más elevados de  $\beta$  significan que esta estructura presenta fuertes irregularidades.

Por tanto, CERES 1.1, en comparación con el método original, ha mejorado la segmentación de todas las estructuras cerebelosas excepto de los lóbulos I, II y III, con una diferencia de 0.0104 para el DICE promedio. Sin embargo su coste computacional es bastante superior al del método original (44 minutos versus 5 minutos) dado que todo el pre-procesado, para un mismo caso a segmentar, se aplica a 2 imágenes en lugar de a una, y se deben de realizar 2 segmentaciones (una para T1 y otra para T2) que además deberán de combinarse.

En cuanto a la sección 2.2. de antecedentes técnicos, el método para la segmentación del núcleo dentado utilizaba imágenes potenciadas en difusión y era semiautomático, a diferencia de CERES 1.1 que utiliza imágenes potenciadas en T1 y en T2 y es automático. El índice DICE obtenido en ambas técnicas no puede compararse dado que las imágenes de partida poseen características distintas. Los métodos de segmentación automática de los lóbulos del cerebelo son SUIT, MAGeT y RASCAL. En cuanto a SUIT, se trataba de una técnica semiautomática cuyo resultado estaba estrictamente relacionado con la corrección manual que se aplicaba al mapa de selección obtenido. MAGeT a diferencia, sí era automática pero presentaba un elevado coste computacional en términos de memoria y tiempo de ejecución, pues requería aproximadamente 4h por caso debido a que realizaba diferentes registros no lineales. RASCAL era la más similar a CERES 1.1 en cuanto a metodología y procedimiento sin embargo, solamente utilizaba imágenes potenciadas en T1 y no incluía el núcleo dentado como estructura a segmentar. Además, presentaba un tiempo de ejecución muy elevado, unos 110 min aproximadamente para producir el resultado de la segmentación. Por tanto, la principal característica que presenta CERES 1.1 y que la convierte en la técnica de segmentación automática de lóbulos del cerebelo y de núcleo dentado más eficiente, es su bajo tiempo de ejecución. Pues tarda aproximadamente 44min en realizar el pre-procesado, la construcción de la librería, la segmentación y el post-procesado. La estimación del registro no lineal suele ser el principal cuello de botella en este tipo de algoritmos. CERES 1.1 como estrategia, almacena las transformaciones no lineales de los casos de la librería de plantillas al atlas MNI y así, únicamente tiene que estimar la transformación del caso a segmentar. Además, posee una gran adaptabilidad al permitir la inclusión de imágenes, patológicas o no, en la librería de plantillas y es de acceso libre para la comunidad científica al haber sido integrada en la plataforma *volBrain Automated MRI Brain Volumetry System* (<http://volbrain.upv.es>).

En definitiva, el método CERES 1.1 se presenta como una herramienta robusta, eficiente y públicamente accesible para la segmentación de los lóbulos del cerebelo, la sustancia blanca y el núcleo dentado.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS**

Como se ha podido comprobar a lo largo del presente trabajo, los métodos de aprendizaje supervisado contienen una gran cantidad de parámetros cuyos valores deben de ser optimizados para obtener el mejor resultado. Este proceso no es una tarea unívoca y requiere la profundización en los conceptos involucrados para realizarse eficiente y eficazmente. Por otro lado, resulta de vital importancia no olvidar ningún detalle dado que cada procedimiento está directamente correlacionado con la precisión del resultado obtenido. Esto no ocurre en los métodos no supervisados donde el propio sistema es capaz de optimizar de forma automática las variables que participan en el cálculo del resultado.

La elaboración de esta nueva variante de CERES ha permitido cuantificar el volumen de las estructuras de forma más precisa e incluir la segmentación del núcleo dentado. CERES 1.1 ofrece al ámbito de la neurociencia la posibilidad de avanzar un paso más en el conocimiento de la funcionalidad del cerebelo y en su participación en ciertos trastornos neuropsiquiátricos. Además, de profundizar en la estructura del núcleo dentado ayudando a diagnosticar de manera temprana los trastornos infantiles, en los cuales una actuación previa a la aparición de los síntomas, puede cambiar en gran medida el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, el método será incorporado en el sistema *VolBrain Automated MRI Brain Volumetry System*. De manera que al usuario se le proporcionará la siguiente información: volumen del parénquima, del tejido cerebeloso, de los lóbulos cerebelosos y del núcleo dentado, grosor de la corteza cerebelosa e índices de asimetría.

La elaboración del trabajo ha permitido asentar los conceptos de imagen médica vistos en el grado, así como mejorar la destreza en el lenguaje de programación MATLAB. Sin embargo, aún falta encontrar explicaciones de algunos fenómenos que se han producido durante el desarrollo de esta nueva variante.

El análisis cuantitativo de imágenes está sustituyendo progresivamente el análisis cualitativo debido a su objetividad, reproducibilidad, coherencia, eficiencia y escalabilidad. Es preferible que los profesionales sanitarios inviertan su tiempo en tareas que una máquina no puede realizar. Sin embargo, aún queda mucho por hacer al tratarse de un análisis sensible al ruido, que no posee percepción total si no parcial y que realiza una comprensión de bajo nivel. Existe una clara necesidad que desafía a los expertos e interesados en este sector a desarrollar metodologías robustas y precisas que lleguen a alcanzar la percepción humana.

## **CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA**

Abril Alonso, A., Ambrosio Flores, E., de Blas Calleja, M., Caminero Gómez, Á., García Lecumberri, C., de Pablo González, J., & Sandoval Valdemoro, E. (2002). Fundamentos biológicos de la conducta (1st ed., pp. 541-549). Madrid: UNED.

Bustamante Zuleta, E. (2007). El sistema nervioso (1st ed.). Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia.

Camargos, S., Marques-Jr, W., & Santos, A. (2011). Brain stem and cerebellum volumetric analysis of Machado Joseph disease patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 69(2b), 292-296. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2011000300005>

Chakravarty, M., Steadman, P., van Eede, M., Calcott, R., Gu, V., & Shaw, P. et al. (2012). Performing label-fusion-based segmentation using multiple automatically generated templates. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2635-2654. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22092>

Despotović, I., Goossens, B., & Philips, W. (2015). MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications. *Computational And Mathematical Methods In Medicine*, 2015, 1-23. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/450341>

Diedrichsen, J. (2006). A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage*, 33(1), 127-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.056>

Fernández, J. (1984). *Fisiología humana* (1ª edición). McGraw-Hill.

Giraud, R., Ta, V., Papadakis, N., Manjón, J., Collins, D., & Coupé, P. (2016). An Optimized PatchMatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *Neuroimage*, 124, 770-782. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.076>

ITKsnap (2017). [itksnap.org](http://itksnap.org). Visitado el 22 de junio de 2017 en <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>

Laidi, C., d' Albis, M.-A., Wessa, M., Linke, J., Phillips, M., Delavest, M., Houenou, J. (2015). Cerebellar Volume in Schizophrenia and Bipolar I Disorder with and without Psychotic Features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(3), 223–233. <http://doi.org/10.1111/acps.12363>

Manjón, J. (2017). Apuntes de la asignatura 'Análisis de señales e imágenes biomédicas'. Presentación, Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales (ETSII).

Manjón, J., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D., & Robles, M. (2009). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 192-203. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22003>

Manto, M., Schmahmann, J., Rossi, F., Gruol, D., & Koibuchi, N. (2013). *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (1ª edición). Dordrecht: Springer Netherlands.

McErlean, A., Abdalla, K., Donoghue, V., & Ryan, S. (2010). The dentate nucleus in children: normal development and patterns of disease. *Pediatric Radiology*, 40(3), 326-339. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-009-1504-2>

Park, M., Pipitone, J., Baer, L., Winterburn, J., Shah, Y., & Chavez, S. et al. (2014). Derivation of high-resolution MRI atlases of the human cerebellum at 3T and segmentation using multiple automatically generated templates. *Neuroimage*, 95, 217-231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.037>

Romero, J., Coupé, P., Giraud, R., Ta, V., Fonov, V., & Park, M. et al. (2017). CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *Neuroimage*, 147, 916-924. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.003>

Tustison, N., Avants, B., Cook, P., Yuanjie Zheng, Egan, A., Yushkevich, P., & Gee, J. (2010). N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Transactions On Medical Imaging*, 29(6), 1310-1320. <http://dx.doi.org/10.1109/tmi.2010.2046908>

Weier, K., Fonov, V., Lavoie, K., Doyon, J., & Collins, D. (2014). Rapid automatic segmentation of the human cerebellum and its lobules (RASCAL)-Implementation and application of the patch-based label-fusion technique with a template library to segment the human cerebellum. *Human Brain Mapping*, 35(10), 5026-5039. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22529>

Ye, C., Bogovic, J., Bazin, P., Prince, J., & Ying, S. (2012). Fully automatic segmentation of the dentate nucleus using diffusion weighted images. 2012 9Th IEEE International Symposium On Biomedical Imaging (ISBI). <http://dx.doi.org/10.1109/isbi.2012.6235758>

## CAPÍTULO 8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS CIENTÍFICOS

A continuación, en la figura 35 se adjunta el póster que se presentó el día 16 de Junio en el *Workflow on Innovation on Information and Communication Technologies* (WIICT) organizado por el instituto ITACA (Instituto Universitario de Tecnologías de la Información y Comunicaciones).



UNIVERSIDAD  
POLITECNICA  
DE VALENCIA

Instituto  
**ITACA**  
Tecnologías de la Información y Comunicaciones

### Automatic Cerebellum Lobule Segmentation using Multispectral MRI

Fuensanta Bellvis, Jose E. Romero, Jose V. Manjón.  
Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones Avanzadas (ITACA), Universidad Politécnica de Valencia,  
Camino de Vera s/n, 46022, Valencia, Spain

---

#### Abstract

Quantitative analysis of brain MRI is becoming a mandatory process to step up in our knowledge of both normal and pathological brain. Currently, the knowledge of cerebellum functionality [1] is a controversial issue due to its role in emotional and cognitive regulation. In this work, we propose a new version of CERES (Cerebellum Segmentation) method that uses multispectral MRI (T1 and T2) to improve the quantification of cerebellum lobules volume and to add a key white matter structure only visible in T2 images, the dentate nucleus. Validation was performed with 5 healthy subjects. Due to the influence of the size of the training library, this was extended with 100 automatic segmentation results which led to an improvement of segmentation accuracy. The average dice coefficient obtained with the proposed version was 0,8232 in comparison of the 0,8130 result obtained by the original CERES method.

#### Method description

**Preprocessing pipeline [2]**

- **Rigid co-registration T2 to T1:** to compensate the inconsistencies in the acquisition of both images.
- **Denoising:** 3D Block-wise Non-Local Means filter.
- **Inhomogeneity correction in native space:** N4 bias field rough correction.
- **MNI Affine Registration:** affine registration to the standardized MNI space to maximize image similarities with manually labeled cases in the library.
- **Inhomogeneity correction in MNI space:** N4 bias field fine correction.
- **Cerebellum cropping:** to reduce the computational burden of the method limiting the processing to the cerebellum area.
- **Non-linear Registration to cropped MNI:** to achieve a better cerebellum anatomic matching between the target image and the library of manually labeled templates.
- **Local Intensity Normalization:** to obtain the same intensity values across subjects for cerebellar tissues (white matter and grey matter).

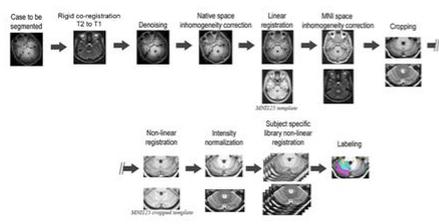


Figure 1. Preprocessing pipeline.

**Segmentation**

The segmentation process [3] uses optimized patch matching (OPAL) to find similar patches in the training library. Labels associated to those patches selected are fused to provide a final label for each voxel. In this project, the inclusion of T2 images jointly with the T1 images allowed to improve the matching process by using a much more specific and rich information breaking down the semantic ambiguity. Figure 2 shows an example of opal process.

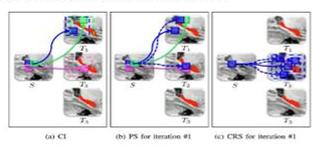


Figure 2. OPAL patch matching.

#### Applications

- The addition to the T2 image resulted in segmentation accuracy improvement. In table 1 is shown the dice coefficient to the different structures in the original CERES method and in the new version. It can be also appreciated the influence of the training library size.

| Structures      | Original CERES | New Version of CERES | New Version of CERES with training library extension |
|-----------------|----------------|----------------------|--|
| Average         | 0.8130         | 0.8202               | 0.8232   |
| Lobule I-III    | 0.6212         | 0.6222               | 0.5601   |
| Lobule III      | 0.8478         | 0.8460               | 0.8599   |
| Lobule IV       | 0.8163         | 0.8131               | 0.8251   |
| Lobule V        | 0.8303         | 0.8272               | 0.8489   |
| Lobule VI       | 0.8939         | 0.8944               | 0.9020   |
| Lobule Crus I   | 0.9050         | 0.9133               | 0.9214   |
| Lobule Crus II  | 0.8097         | 0.8287               | 0.8414   |
| Lobule VIIb     | 0.6545         | 0.6767               | 0.6956   |
| Lobule VIIa     | 0.7795         | 0.7899               | 0.8008   |
| Lobule VIIIb    | 0.8589         | 0.8595               | 0.8694   |
| Lobule IX       | 0.9161         | 0.9191               | 0.9219   |
| Lobule X        | 0.8415         | 0.8457               | 0.8512   |
| White matter    | 0.8633         | 0.8650               | 0.8675   |
| Dentate Nucleus | 0.7437         | 0.7828               | 0.7796   |
| Cerebellum      | 0.9526         | 0.9547               | 0.9563   |

Table 1. Dice coefficient.

- Figure 3 presents an example automatic segmentation result in the sagittal, axial and coronal slices and the three-dimensional view. The dentate nucleus is shown in red and green colors, to the right and to the left of the longitudinal axis of the cerebellum.

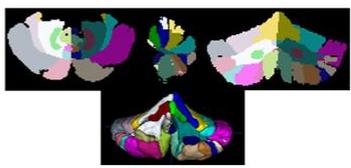


Figure 3. Automatic Segmentation result.

- In figure 4 the anterior result is overlapped on the preprocessed images T1 (left) and T2 (right) showing a good agreement with the underlying anatomy.

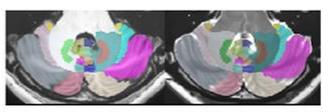


Figure 4. Automatic Segmentation result overlapped on the intensity images.

---

#### Relevant literature

[1] Charles Ladi, Marc-Antoine d'Albis, Michèle Wessa, Julia Linke, Mary Phillips, Marine Delavest, Frank Bellivier, Amelia Versace, Jorge Almeida, Samuel Sarazin, Cyril Poupon, Katia Le Dudal, Claire Daban, Nora Hamdani, Marion Leboyer, Josselin Houenou, Cerebellum Volume in Schizophrenia and Bipolar I Disorder with and without Psychotic Features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(3), November 2014, Pages 223–233. <http://doi.org/10.1111/acps.12363>

[2] Jose E. Romero, Pierrick Coupé, Rémi Giraud, Vinh-Thong Ta, Vladimir Fonov, Min Tae M. Park, M. Mallar Chakravarthy, Aristotle N. Voineskos, Jose V. Manjón, CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*, Volume 147, 15 February 2017, Pages 916-924, ISSN 1053-8119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.003> (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916306164>)

[3] Rémi Giraud, Vinh-Thong Ta, Nicolas Papadakis, José V. Manjón, D. Louis Collins, Pierrick Coupé, An Optimized PatchMatch for multi-scale and multi-feature label fusion. *NeuroImage*, Volume 124, Part A, 1 January 2016, Pages 770-782, ISSN 1053-8119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.076> (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915006965>)

Figura 35. Póster expuesto en el WIICT-ITACA 2017

68

# **PRESUPUESTO**

## **DOCUMENTO 2**

**TABLA DE CONTENIDOS DOCUMENTO 2: PRESUPEUSTO**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CAPÍTULO 1. OBJETIVOS .....</b>                      | <b>69</b> |
| <b>CAPÍTULO 2. PRESUPUESTO DESGLOSADO .....</b>         | <b>69</b> |
| <b>2.1. Mano de obra .....</b>                          | <b>69</b> |
| 2.1.1. Duración de cada tarea.....                      | 69        |
| 2.1.2. Cálculo del coste de mano de obra.....           | 70        |
| <b>2.2. Coste de software .....</b>                     | <b>71</b> |
| <b>2.3. Coste de hardware .....</b>                     | <b>73</b> |
| <b>CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO .....</b> | <b>74</b> |
| <b>3.1. Presupuesto de ejecución material .....</b>     | <b>74</b> |
| <b>3.2. Presupuesto de ejecución por contrata .....</b> | <b>74</b> |
| <b>CAPÍTULO 4. BIBLIOGRAFÍA .....</b>                   | <b>76</b> |

## **CAPÍTULO 1. OBJETIVOS**

El objetivo fundamental de este documento es valorar económicamente el trabajo realizado. Permite además, recalcular el coste del proyecto en caso de que cambie algún factor. Se ha tenido en cuenta el coste de mano de obra, de *software* y de *hardware* dada la índole de este trabajo.

## **CAPÍTULO 2. PRESUPUESTO DESGLOSADO**

### **2.1. Coste mano de obra**

El presupuesto del presente trabajo es fundamentalmente atribuido al gasto de personal, dado que las tareas que se han realizado consisten principalmente en el desarrollo de algoritmos y la segmentación manual del núcleo dentado.

#### 2.1.1. Duración de cada tarea

En la tabla 26 se muestra el tiempo invertido en los diferentes paquetes de trabajo. Estos han sido creados combinando la información de los capítulos 3 y 4 y se exponen según el orden cronológico en el que se han llevado a cabo.

| <b>NOMBRE DEL PAQUETE</b>                                 | <b>DURACIÓN (HORAS)</b> |
|---|-------------------------|
| <b>PAQUETE 1: INCLUSIÓN DE INFORMACIÓN MULTIESPECTRAL</b> | <b>180</b>              |
| A) ANÁLISIS DETALLADO DEL MÉTODO CERES                    | 14                      |
| B) PREPARACIÓN DEL MATERIAL DE ENTRADA                    | 5                       |
| C) ELABORACIÓN DEL CÓDIGO DE PRE-PROCESADO                | 62                      |
| D) CONSTRUCCIÓN DE LA LIBRERÍA ESPECÍFICA                 | 12                      |
| E) SEGMENTACIÓN   | 79                      |
| F) POST-PROCESADO   | 8                       |
| <b>PAQUETE 2: INCLUSIÓN DEL NÚCLEO DENTADO</b>            | <b>117</b>              |
| A) ETIQUETADO MANUAL                                      | 56                      |
| B) ADAPTACIÓN DEL CÓDIGO                                  | 48                      |
| C) PROCESADO DEL ETIQUETADO OBTENIDO                      | 13                      |
| <b>PAQUETE 3: EXTENSIÓN DE LA LIBRERÍA</b>                | <b>47</b>               |
| A) PROCESADO DE LAS IMÁGENES DEL DATASET IXI              | 31                      |
| B) VALIDACIÓN TRAS LA EXTENSIÓN DE LA LIBRERÍA            | 16                      |
| <b>PAQUETE 4: SUPERVISIÓN Y RESOLUCIÓN DE DUDAS</b>       | <b>26</b>               |

*Tabla 26. Duración en horas de cada tarea realizada en el trabajo*

Cabe destacar que las horas invertidas en el proceso de optimización del método han sido consideradas en la duración de la respectiva tarea. Por otro lado, el paquete 4 se ha realizado en paralelo a los paquetes 1, 2 y 3.

### 2.1.2. Cálculo del coste de mano de obra

Para realizar las anteriores tareas ha sido necesario un Ingeniero Biomédico por tener un perfil que abarca tanto el campo de la ingeniería como el de la medicina, permitiendo el desarrollo de los algoritmos con una fuerte base anatómica. Se ha encargado de realizar los paquetes 1, 2 y 3 invirtiendo un total de trescientas cuarenta y cuatro horas (344h), obtenidas de la tabla 26. Durante el desarrollo de este trabajo también ha sido necesario el apoyo y la supervisión por parte de un Ingeniero Informático con experiencia en el sector de imagen médica. Este se ha encargado del paquete 4, invirtiendo un total de veintiséis horas (26h).

En la tabla 27 aparece desglosado el coste de mano de obra, donde el coste unitario hace referencia al coste de facturación de la empresa. El valor del ingeniero informático es superior dado que se trata de un profesor de la Universidad Politécnica de Valencia, doctorado y perteneciente al grupo de investigación de ITACA en el área de medicina médica.

| <b>COSTE MANO DE OBRA</b>    |                         |                                |                            |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>PERFIL</b>                | <b>DURACIÓN (HORAS)</b> | <b>COSTE UNITARIO (€/HORA)</b> | <b>COSTE IMPUTABLE (€)</b> |
| <b>Ingeniero Biomédico</b>   | 344                     | 55                             | 18,920.00                  |
| <b>Ingeniero Informático</b> | 26                      | 85                             | 2,210.00                   |
| <b>TOTAL (€)</b>             |                         |                                | <b>21,130.00</b>           |

*Tabla 27. Coste mano de obra para la elaboración del trabajo*

El coste total de personal necesario en el trabajo, asciende a una cantidad de **veintiún mil ciento treinta euros** (21,130.00€).

## **2.2. Coste software**

En la elaboración de este trabajo se ha utilizado una computadora con el sistema operativo Microsoft Windows 10 Pro. Aunque su licencia presenta una duración indefinida, se ha considerado la duración de esta equivalente al tiempo de vida útil de un ordenador de sobremesa (aproximadamente 6 años).

Para la creación del código se ha utilizado el lenguaje de programación Matlab en su versión R2015a (como se ha comentado en la sección 3.1.2. del documento 1). La Universidad Politécnica de Valencia tiene licenciado este software y todas las *toolboxes* que incluye, pero para realizar la valoración económica real del software de este trabajo únicamente se incluyen las *toolboxes* que han sido utilizadas. A continuación se muestra la funcionalidad de ambas para corroborar su utilización en el trabajo:

- *Image Processing Toolbox* proporciona un conjunto completo de algoritmos estándar de referencia y apps de flujo de trabajo para el procesamiento, análisis y visualización de imágenes, así como para el desarrollo de nuevos algoritmos. Permite llevar a cabo segmentaciones, mejorar la calidad (reducción de ruido, normalización geométrica y de intensidad) y procesar imágenes 3D. Muchas de las funciones de esta *toolbox* soportan la generación de código C/C++.
- *Computer Vision System Toolbox* proporciona algoritmos, funciones y aplicaciones para diseñar y simular sistemas de procesamiento de imágenes y vídeo. Permite realizar la detección y extracción de características entre muchas otras. También soporta la generación de código C ("MathWorks - Fabricantes de MATLAB y Simulink - MATLAB & Simulink", 2017).

Por otro lado, la aplicación ITKsnap en su versión 2.4.0, utilizada para la segmentación manual y la visualización de las imágenes tridimensionales, es de acceso gratuito.

Finalmente, el seguimiento de los procesos realizados y la creación de los presentes documentos y la exposición, se ha realizado con el paquete Microsoft Office 365 personal. También se ha utilizado el software gratuito Adobe Acrobat Reader DC.

En la tabla 28 se cuantifica el coste imputable de estos softwares en función del tiempo en que han sido utilizados.

| COSTE SOFTWARE                 |                                  |                 |                                 |                        |                               |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| PROGRAMA                       | COSTE DE LA LICENCIA SIN IVA (€) | Nº DE LICENCIAS | DURACIÓN DE LA LICENCIA (MESES) | PERIODO DE USO (MESES) | COSTE IMPUTABLE SIN IVA * (€) |
| Microsoft Windows 10 Pro       | 230.58                           | 1               | 72                              | 7                      | 22.42                         |
| MATLAB R2015a                  | 2,000.00                         | 1               | 12                              | 6                      | 1,000.00                      |
| Image Processing Toolbox       | 1,000.00                         | 1               | 12                              | 6                      | 500.00                        |
| Computer Vision System Toolbox | 1,250.00                         | 1               | 12                              | 6                      | 625.00                        |
| ITKsnap 2.4.0                  | 0.00                             | 1               | -                               | 6                      | 0.00                          |
| Microsoft Office 365 Personal  | 57.02                            | 1               | 12                              | 7                      | 33.26                         |
| Adobe Acrobat Reader DC        | 0.00                             | 1               | -                               | 7                      | 0.00                          |
| <b>TOTAL</b>                   |                                  |                 |                                 |                        | <b>2,180.68</b>               |

Tabla 28. Coste software para la elaboración del trabajo

\* Para el cálculo del coste imputable sin iva ( $C$ ) es necesario aplicar la siguiente fórmula de cálculo de la amortización:

$$C = \frac{t * c}{T} \quad (8)$$

Donde  $t$  es el tiempo de uso,  $c$  el coste de adquisición y  $T$  el tiempo de vida útil. En la anterior tabla, la  $t$  es el 'período de uso', la  $c$  el 'coste de la licencia sin IVA' y la  $T$  la 'duración de la licencia'.

El coste total de software necesario en el trabajo asciende a una cantidad de **dos mil ciento ochenta con sesenta y ocho euros (2,180.68€)**.

### 2.3. Coste hardware

Para el desarrollo del trabajo se ha utilizado un único servidor con las características que se muestran en la tabla 29. Cabe destacar que en el ‘coste del equipo sin IVA’ está incluido el precio del monitor utilizado, así como del teclado y el ratón.

| COSTE HARDWARE                     |                              |          |                   |                        |                               |
|------------------------------------|------------------------------|----------|-------------------|------------------------|-------------------------------|
| DESCRIPCIÓN                        | COSTE DEL EQUIPO SIN IVA (€) | UNIDADES | VIDA ÚTIL (MESES) | PERIODO DE USO (MESES) | COSTE IMPUTABLE SIN IVA * (€) |
| Core i7, 8 Gb RAM y 2TB disco duro | 908.26                       | 1        | 72                | 7                      | 88.30                         |
| <b>TOTAL (€)</b>                   |                              |          |                   |                        | <b>88.30</b>                  |

*Tabla 29. Coste hardware para la elaboración del trabajo*

\* Se aplica la ecuación 8 pero en este apartado la  $c$  se refiere al ‘coste del equipo sin IVA’ y la  $T$  a la ‘vida útil’.

El coste total de hardware necesario en el trabajo asciende a una cantidad de **ochenta y ocho con treinta euros (88.30€)**.

### **CAPÍTULO 3. PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO**

#### **3.1. Presupuesto de ejecución material**

El presupuesto de ejecución material se calcula sumando los presupuestos parciales que describen cada unidad de obra y su cantidad. En la tabla 30 se muestran dichos presupuestos parciales así como la suma total, correspondiente al presupuesto de ejecución material.

| <b>PRESUPUESTOS PARCIALES</b>                |                                    |
|--|------------------------------------|
| <b>UNIDAD DE OBRA</b>                        | <b>COSTE IMPUTABLE SIN IVA (€)</b> |
| Mano de obra                                 | 21,130.00                          |
| Software                                     | 2,180.68                           |
| Hardware                                     | 88.30                              |
| <b>PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL (€)</b> | <b>23,398.98</b>                   |

*Tabla 30. Cálculo del presupuesto de ejecución material*

El presupuesto de ejecución material asciende a **veintitrés mil trescientos noventa y ocho con noventa y ocho euros (23,398.98€)**.

#### **3.2. Presupuesto de ejecución por contrata**

El presupuesto de ejecución por contrata se calcula sumando al anterior presupuesto de ejecución material, los gastos generales y el beneficio industrial. Los gastos generales se calculan como el 16% del presupuesto de ejecución material y el beneficio industrial como el 6% del presupuesto de ejecución material. Los gastos generales se refieren a los gastos necesarios para llevar a cabo la actividad de la empresa pero que no están directamente relacionados con el producto o servicio que esta ofrece, es decir, que no aumentan el beneficio de la empresa. Y el beneficio industrial, se corresponde con lo que se gana verdaderamente al hacer el proyecto.

Para calcular el presupuesto total del proyecto se aplica el IVA al 21% al presupuesto de ejecución por contrata calculado (Pastor, J., 2017).

En la tabla 31 se muestra el cálculo del presupuesto de ejecución por contrata así como del presupuesto total del trabajo.

| DESCRIPCIÓN                              | COSTE (€)        |
|--|------------------|
| Presupuesto de ejecución material        | 23,398.98        |
| Gastos generales                         | 3,743.84         |
| Beneficio industrial                     | 1,403.94         |
| Presupuesto de ejecución por contrata    | 28,546.76        |
| IVA                                      | 34,541.58        |
| <b>PRESUPUESTO TOTAL DEL TRABAJO (€)</b> | <b>34,541.58</b> |

*Tabla 31. Cálculo del presupuesto total del trabajo*

En definitiva, el presupuesto total del trabajo asciende a **treinta y cuatro mil quinientos cuarenta y uno con cincuenta y ocho euros (34,541.58€)**.

#### **CAPÍTULO 4. BIBLIOGRAFÍA**

MathWorks - Fabricantes de MATLAB y Simulink - MATLAB & Simulink. (2017). Es.mathworks.com. Visitado el 24 de junio de 2017, en [https://es.mathworks.com/products.html?s\\_tid=gn\\_ps](https://es.mathworks.com/products.html?s_tid=gn_ps)

Pastor, J. (2017). Apuntes de la asignatura 'Proyectos y fabricación'. Presentación, Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales (ETSII).