MÉTODO ROBUSTO PARA LA ALINEACIÓN NO RÍGIDA DE IMÁGENES MÉDICAS

Doctorado en Ciencias

Norma Pilar Castellanos Abrego

Método robusto para la alineación no rígida de imágenes médicas.

Norma Pilar Castellanos Abrego.

Departamento de Ing. Eléctrica División de Ciencias Básicas e Ingeniería Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa Enero 2004

Agradecimientos

A mis asesores, Dr. Pedro Luis Del Angel Rodríguez y Dra. Verónica Medina Bañuelos, por su invaluable apoyo y dirección en mi formación académica.

A la Prof. Dr. Hélene Esnault por su invitación y soporte en la estancia académica realizada en la Universitat Gesamthochshule Essen, en Alemania, bajo la supervisión del Dr. Pedro Luis Del Angel Rodríguez.

A todos los colegas y profesores de esta y otras universidades por el intercambio de conocimientos e ideas, contribuyendo directa o indirectamente a este trabajo de investigación.

Al CONACyT por todo el apoyo económico brindado.

A mi familia y a mis amigos por todo su cariño.

Simplemente por todo Dedicado a mis queridos padres.

Contenido.

Sum	mary				vii			
Resu	ımen.				ix			
Lista	de d	efinicio	nes.		xi			
1	Introducción.							
	1.1 Aplicaciones en imágenes médicas.							
2	Definición del problema							
	2.1	Estado del Arte.						
		2.1.1	Introduc	ción	13			
		2.1.2	Fluidos v	iscosos	18			
			2.1.2.1	Métodos reportados.	20			
		2.1.3	Deforma	ciones elásticas.	22			
			2.1.3.1	Métodos reportados.	23			
		2.1.4	Deforma	ciones con funciones base.	28			
			2.1.4.1	Thin-Plate Splines.	29			
			2.1.4.2	B-Splines.	31			
			2.1.4.3	Elastic Body Splines	33			
			2.1.4.4	Métodos reportados	36			
		2.1.5	Modelos	deformables: Demonios (Demons)	42			
			2.1.5.1	Atractores (attractors) vs. Demonios (demons)	42			
			2.1.5.2	Métodos reportados.	44			
	2.2	Discusión sobre el estado del arte						
	2.3	Objetivos						
3	Solución propuesta							
	3.1	Trabajo previo.						

	3.2	Descripción general.						
	3.3	Modelo de deformación						
		3.3.1	Transformación geométrica	55				
		3.3.2	Restricciones del modelo.	58				
	3.4	Criterio de Similitud.						
		3.4.1	Información Mutua Normalizada	66				
	3.5	Optim	ización.	69				
		3.5.1 Algoritmo genético híbrido						
	3.6	Definición de puntos de control.						
4	Resu	esultados.						
	4.1	Algorit	tmo evolutivo	80				
		4.1.1	Imágenes sintéticas monomodales	80				
		4.1.2	Imágenes reales multimodales	84				
	4.2	Corrección de deformaciones.		86				
		4.2.1	Imágenes sintéticas monomodales	86				
		4.2.2	Imágenes sintéticas multimodales.	91				
		4.2.3	Imagen RM de cabeza humana.	95				
	4.3	Deforr	Deformaciones entre rostros.					
	4.4	Comparación temporal en imagen Rx de torax.						
	4.5	Alinea	ción no rígida multimodal PET-CT.	104				
	4.6	Comparación de IMN con una medida de distancia para imágenes						
		de la	misma modalidad.	106				
	4.7	Compa	aración con otro método para imágenes RM de cerebro	110				
5	Disc	iscusión y Conclusiones						
	5.1	Perspe	ectivas	120				
Referencias								
Apéi	ndice	A. De	escripción algebraica de las derivadas parciales del modelo					
de d	eform	ación.		131				
Apéi	ndice	e B. So	olución analítica para el criterio de restricción de los					
pará	metro	s del n	nodelo de deformación	132				

Summary

Recent attempts to improve non-rigid image registration have been focused on three aspects: modeling the geometric deformation field, searching techniques for the optimal model parameters, and defining similarity criteria, which establish the optimality of the numerical solution. The current trend is toward the development of hierarchical techniques, following a coarse-to-fine image analysis, in order to reduce the complexity of the search space when the images have not been previously processed. Several hierarchical techniques for nonrigid image registration classified in three incrementally complex strategies: 1) data-based, using scale space theory or pyramidal strategies with wavelet, gaussian, or spline functions; 2) warping model, incrementing the function coefficients (wavelet expansion or orthogonal basis functions) or the number of control points or landmarks in the image domain (splines or radial basis functions); and 3) the global model, assembled by different warping models. Warping models are classified by physical, when they are based on continuum mechanics theory; or by approximations to the deformation field by basis functions, polynomials or spatial transformations, with properties as continuity and differentiability. Among parametric models that describe the correspondence function using a global model with a relatively small number of parameters, local methods require more parameters that generally lead to more complicated optimization procedures, with the advantage of a more accurate warping. The combination of identifying complex intensity correspondences with a high dimensional geometrical transformation defines a search space arduous to traverse.

In this thesis a method for nonrigid registration of images in two-dimensions (2D) is presented, when the intensity functional relationship is generally unknown. The global model is constructed in a hierarchical approach by the composition of spatial transformations, which are nonlinear and with a local domain. The dimension and number of the transformed domains depend on the application and the accuracy required in the global model. The spatial transformation generates a homotopy (a continuous function) between the affine map and the identity map, at the central and boundary positions of the domain, respectively. It means that the central position is mapped linearly to vanish smoothly toward the boundary, generating a continuous warping into a domain limited by a bounding circle. Thus, searching for the optimal global parameters of the warping model is a constrained nonlinear programming (NLP) problem that maximizes a voxel based similarity criterion. Constraints are employed to guarantee continuity, differentiability and a one-to-one transformation over the overlapping domain between the source and target images. We integrate evolutionary strategies into a hybrid algorithm adapted to use a variable mutation rate and to handle constraints. The hybrid algorithm uses the normalized mutual information as a cost function to maximize.

vii

The main contribution to the state of the art is the introduction of a new spatial transformation, some remarks are needed to show the advantages and disadvantages of this approach in order to clearly understand its suitability for future applications. An advantage of the spatial deformation in the circular domain is that it requires only the parameters of the affine transformation, plus one that defines the smoothness of the warping model, for a total of five parameters for the 2D case. It defines a search space with a low dimensionality, which is independent of the circle spatial resolution. In comparison with other local methods that employ FFDs (Free Form Deformations) with B-Splines, wavelets Spline, Bézier-Splines or the viscous fluid model, our spatial transformation implicitly incorporates a function that defines a ROI (Region of Interest) where deformations are constrained to it, and the continuity at the boundary of the domain is guaranteed. The seed point which defines the center domain, can be localized anywhere the spatial resolution of the circle can allow the composition of local warpings, alleviating the need of uniformly spacing control points. We have not endorsed the problem of automatically localizing these points yet, which would involve several other techniques beyond the aim of this paper, but rather present experiments to show its potentiality. Besides, these technique do not compromise the dimensionality of the search space with the locality of the deformation, as with wavelets Spline, where the space is parameterized and the coefficients to optimize are increased to get more local deformations.

This methodology is able to improve the similarity between image pairs based on a functional criterion and throughout multiple levels of resolution, from coarse to fine. To prove the above mentioned, we have designed several experiments on synthetic and real images, the former with the objective that the reader can observe clearly the evolution of the composition of local warps for simpler images, the latter to show the robustness of the method for simulated deformations in brain RM, temporal comparison of chest Rx, multimodality registration of PET-CT of chest and human to mandrill face deformation. For all these image pairs we measure its similarity with NMI at each level of resolution and evaluate by visual inspection the difference image as accuracy is not intended in this work and this issue must be addressed in an application-based context.

Resumen

La investigación actual en las técnicas de alineación no rígida de imágenes (nonrigid image registration) está concentrada en tres grandes áreas: 1) La proposición de modelos de deformación geométrica de la imagen, 2) La estrategia de búsqueda de los parámetros óptimos del modelo, y 3) El criterio de similitud que cuantifica la calidad de la solución numérica. Todas ellas se concentran en una propuesta metodológica para resolver el problema de alineación no-rígida entre pares de imágenes o volúmenes. En el caso de una solución basada en los voxeles de la imagen, lograr la correspondencia de las intensidades entre pares de imágenes complejas, en conjunto con un modelo de deformación de dimensión alto, define un espacio de búsqueda muy difícil de atravesar hacia la solución óptima global. Actualmente se emplean estrategias jerárquicas para lograr disminuir la complejidad de los espacios de búsqueda. Cuando se establece una jerarquía en la exposición de los datos, la imagen se analiza en un esquema de global a local, tal que jerárquicamente se introduzcan cada vez más detalles de la imagen.

Como contribución a la línea de investigación, la presente tesis desarrolla un método para la alineación no rígida de imágenes en 2D basada en la composición de transformaciones no lineales con control local. En particular, se introduce un nuevo modelo para la deformación geométrica de imágenes. La principal ventaja de este modelo con respecto a otros reportados en la literatura, es que la transformación espacial propuesta define implícitamente el dominio de la transformación, que en esta primera versión es circular pero puede adaptarse a otras formas geométricas. Además, cada transformación llevada a cabo dentro del dominio global o local, requiere de la optimización de únicamente cinco parámetros, simplificando la dimensionalidad del espacio de búsqueda. Aunque el método no se dirige a una aplicación clínica específica, pretende que el usuario final pueda realizar la alineación no rígida entre dos regiones de interés (ROI-Region of interest) identificadas manual o automáticamente, sin perturbar a las regiones vecinas fuera del dominio y sí manteniendo la continuidad en el límite del mismo.

La transformación espacial genera una homotopía entre una deformación afín y la identidad, en las posiciones central y límite del dominio, respectivamente. Esto es, se define una función suave y no lineal a través del dominio circular, la cual es gobernada por cuatro parámetros que definen el tipo de deformación y uno extra, llamado el parámetro de suavidad, que establece el grado de diferenciabilidad de la función. Los cinco parámetros de la transformación son analizados rigurosamente para garantizar diferenciabilidad, continuidad en el límite del dominio y la correspondencia uno-a-uno de la transformación espacial. Así, el problema de alineación no rígida se establece como un problema de optimización no lineal con restricciones no lineales, que busca los parámetros óptimos globales de la transformación al maximizar la información mutua normalizada. La

ix

optimización no lineal se lleva a cabo con un algoritmo genético híbrido adaptado para emplear una velocidad de mutación variable y el manejo de restricciones. El método general de alineación no rígida está definido por una función de deformación global compuesta por la composición de transformaciones no lineales y locales, en un esquema jerárquico de global a local, con la intención de evitar lidiar con la complejidad de un espacio de búsqueda global.

Para validar la metodología se realizaron pruebas en imágenes sintéticas y reales. Para el caso en imágenes sintéticas, se generaron deformaciones con parámetros conocidos, permitiendo la validación con el parámetro verdadero (ground truth). En las imágenes reales no se dispone de esta información por lo que sólo se evalúa la consistencia del método y se analiza cualitativamente y cuantitativamente la imagen diferencia resultante. También se aplica el procedimiento en las deformaciones entre rostros, de un humano a mandril y viceversa, a manera de probar la robustez del método en un contexto fuera del marco de las aplicaciones médicas. En todos los casos es posible apreciar tanto cuantitativa como cualitativamente el incremento en la similitud del par de imágenes conforme aumenta el número de transformaciones y el nivel de resolución del dominio de transformación. Aunque la técnica propuesta no ha sido empleada en alguna aplicación específica, se considera que los experimentos seleccionados son adecuados para demostrar la robustez de la técnica para diversas formas geométricas.

Lista de definiciones.

AGH	-	Algoritmo Genético Híbrido.
EBS	-	Elastic Body Splines.
EPI	-	Eco-Planar Image.
fMRI	-	functional Magnetic Resonance Image
IM	-	Información Mutua.
IMN	-	Información Mutua Normalizada.
NLP	-	Non Linear Programming.
PET	-	Positron Emission Tomography.
RF	-	Radio Frecuencia
RM	-	Resonancia Magnética.
ROI	-	Region Of Interest.
SPECT	-	Single Positron Emission Computarized Tomography.
ТС	-	Tomografía Computarizada.
TPS	-	Thin Plate Splines.
US	-	Ultrasonido.

Capítulo 1 Introducción

El procesamiento digital de imágenes médicas es un área de investigación muy extensa que se nutre del conocimiento de campos como la biomedicina, ingeniería, física y matemáticas aplicadas. En los últimos 30 años se ha revolucionado el campo con las innovaciones en las técnicas computacionales en todos los aspectos del procesamiento de imágenes. El desarrollo de sistemas de imagen médica como Resonancia Magnética (RM), Ultrasonido (US), Tomografía Computada (TC), Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT), Tomografía por Emisión Positrón (PET), etc., ha proporcionado al especialista clínico herramientas de apoyo que facilitan el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades. Con las técnicas de análisis de formas se detectan patrones anormales; la visualización en tres dimensiones (3D) de estructuras anatómicas se emplea para la generación de ambientes virtuales con la posibilidad de simular y medir órganos en movimiento; la combinación de información anatómica y funcional a partir de imágenes multimodales contribuye al diagnóstico clínico; los métodos de realce, cuantificación y segmentación automatizada minimizan el esfuerzo de los médicos; y finalmente, los métodos de compresión y comunicación de imágenes se han hecho indispensables para aprovechar las ventajas de la disponibilidad de imágenes médicas en formato digital.

Para poder realizar comparaciones cuantitativas o cualitativas entre pares de imágenes localizadas en distintos sistemas de referencia es necesario primero

establecer un único sistema coordenado para ambas imágenes (2D) o volúmenes (3D). Los métodos de alineación rígida de imágenes (rigid image registration) resuelven este problema al establecer una transformación geométrica, en general de naturaleza lineal, que establece a la imagen definida como fuente en la misma referencia espacial (sistema coordenado) de la imagen definida como objetivo, contemplando tipos de transformaciones espaciales como son rotaciones en los tres ejes coordenados, escalamiento espacial homomorfo o afín, y escalamiento de contraste (en las intensidades de la imagen).

Originalmente los procesos de alineación para imágenes médicas se emplearon para estandarizar datos de sujetos en el análisis de imagen funcional, cuya meta era la remoción de la variabilidad anatómica con frecuencia considerada como artefacto o ruido. Aunque las estrategias rígidas que disminuyen las diferencias morfológicas en las imágenes médicas han generado mucha utilidad en el análisis funcional; los modelos no lineales proveen beneficios adicionales. Las diferencias morfológicas entre pares de imágenes pueden ser causadas por las distorsiones o deformaciones que introducen los diversos escáneres de imagen, la elasticidad o movilidad de los tejidos suaves o no rígidos, y la variabilidad anatómica natural entre los individuos. A partir de los años ochenta la alineación de imágenes médicas ha evolucionado de un precursor menor de algunas aplicaciones en biomedicina, a en la actualidad ser una de las áreas de investigación más importantes en el campo del procesamiento digital de imágenes.

Se supone un campo híbrido, construido a partir de contribuciones de diversas disciplinas que incluyen pero no están limitadas a matemáticas, ciencias de la computación, anatomía y procesamiento digital de imágenes. Sin embargo, los trabajos pioneros se aplicaron al área de fotogrametría o cartografía, introduciendo las técnicas que relacionaban o generaban un mapa entre imágenes stereo terrestres obtenidas a partir de un escáner digital. Algo que impresiona enormemente es que las ideas de hace 25 años no han cambiado mucho a través de los años y algunos de los problemas actuales se tenían desde entonces: consideraciones sobre la localización de los puntos de control (landmarks) o mallas (en técnicas multigrid)

definen la complejidad, velocidad y exactitud de las funciones empleadas para realizar la alineación o empatamiento (matching) [Des81]; el problema de establecer la exacta correspondencia píxel a píxel con criterios de similitud basados en intensidades debido a la baja significancia estadística de la muestra; diferencias en los resultados debido al tipo de interpolación; el abatimiento de tiempos debido a las limitaciones tecnológicas y la correspondiente tendencia al paralelismo; la no existencia de técnicas digitales simples que puedan aproximar la capacidad de integración de la visión estereo humana en forma robusta [Pan78]. Lo que ha evolucionado de alguna forma son el tipo de funciones empleadas, desde entonces se piensa en un procesamiento de la imagen por bloques donde la dimensión de los mismos define el nivel de localidad de la deformación lograda. Se han aplicando funciones cuadráticas a través de los bloques [Pan78], superficies bilineales o cuadráticas [All78], o en forma global aplicando una transformación afín definiendo manualmente los puntos de control [Des82]

La investigación de los algoritmos gira alrededor de la aplicación biológica, la fuente y calidad de los datos, y el entendimiento fundamental de las matemáticas impuestas. En resumen, el amplio rango de las aplicaciones médicas potenciales incluye:

- Comparación y fusión de información a partir de múltiples modalidades de imagen, para relacionar el funcionamiento del tejido con su anatomía (TC-PET, RM-PET, TC-SPECT, etc.) o complementar la información anatómica (TC-RM).
- Monitoreo de cambios en el tamaño, forma, o intensidad de la imagen sobre intervalos de tiempo que se extienden desde pocos segundos (perfusión dinámica), hasta algunos meses (crecimiento de tumores) o años de estudio (estudios neuronales en demencia).
- Comparación de la anatomía individual de pacientes con un atlas estandarizado (atlas cerebral de Talairach).
- Cotejo de imágenes pre-quirúrgicas y planes quirúrgicos, a una realidad física dentro del quirófano en cirugías guiadas por imágenes o en el tratamiento por radioterapia.

 Comparación de imágenes inter-individuos, donde los factores como genética, medio ambiente e influencias aleatorias contribuyen para generar las complejas diferencias entre los mismos.

Los esfuerzos recientes en el área de investigación están principalmente destinados a aplicaciones donde las estructuras anatómicas no-rígidas (tejido blando) se encuentran deformadas con respecto a las rígidas (hueso) o existen distorsiones entre el par de imágenes que no pueden modelarse con transformaciones lineales simples. Estas técnicas que básicamente transforman a la imagen fuente en forma no lineal (non rigid image registration) han generado una tendencia en investigación que estratégicamente puede abordarse por tres caminos independientes pero que unidos permiten la alineación no rígida entre pares de imágenes, estos son: la modelación del campo de deformación geométrico, la estrategia de búsqueda de los parámetros óptimos del modelo, y el criterio de similitud que cuantifica la exactitud y guía la solución numérica. La tendencia actual se dirige a la generación de estructuras jerárquicas, con un análisis de la imagen de grueso a fino, y con la intención de simplificar la complejidad general de los espacios de búsqueda en este tipo de aplicaciones que dependen de soluciones numéricas. Dichas estrategias jerárquicas incorporan diferente complejidad al análisis de la imagen, en tres diferentes aspectos:

- 1 Los datos se simplifican para permitir inicialmente un análisis de las estructuras anatómicas gruesas para paulatinamente incorporar los detalles finos;
- 2 El grado del modelo o número de coeficientes puede gradualmente incrementarse según lo necesite la aplicación;
- 3 El modelo global puede conformarse por combinaciones de distintos modelos de deformación¹ para aprovechar las virtudes de cada uno, con influencia espacial global o local.

Los métodos no rígidos a su vez se dividen en dos grandes tendencias: los que tratan de modelar físicamente la deformación de los objetos o estructuras

¹ Aunque el término deformación en algunos textos es aplicado cuando se aplica una transformación afín, clasificada dentro de los métodos de alineación rígidos o lineales, en lo subsiguiente se empleará el término para transformaciones espaciales de tipo no lineal.

anatómicas, cuando se someten a fuerzas que modifican sus propiedades elásticas, y por otro lado, existe otra tendencia que emplea funciones continuas del tipo polinomial o de base radial. Algunas aplicaciones se han apoyado en la ampliamente desarrollada teoría del medio continuo para modelar físicamente los distintos materiales sometidos a campos de deformación, asumiendo el comportamiento de un cuerpo elástico o un fluido en general, viscoso. Los modelos elásticos descritos por la teoría de elasticidad lineal tienen limitaciones cuando tratan de modelar deformaciones altamente locales, mientras que los modelos basados en fluidos viscosos, requieren de altos tiempos de cómputo. Los modelos físicos han sido empleados entre otras aplicaciones para modelar el comportamiento no rígido de los tejidos cerebrales dentro de la cavidad craneal, en el movimiento de cuerpos elásticos, en las deformaciones de la cavidad torácica, etc. Por otra parte, debido a la extremadamente variada naturaleza de los materiales, han surgido métodos alternativos a los modelos físicos para cubrir la gran variedad de los problemas presentados en visión por computadora. Las funciones empleadas en la aproximación del mapa de deformación son en general funciones diferenciables, continuas y uno-auno, que persiguen un control local al parametrizar el dominio de la imagen con puntos de control (landmarks) ubicados en ambas imágenes. Este tipo de estimaciones se ha empleado para la corrección de la distorsión geométrica en secuencias EPI (Imagen eco-planar) y de endoscopía, en la fusión de información en imágenes anatómico-funcionales, en las deformaciones del tejido cardiaco, deformaciones anatómicas, el análisis de secuencias de video o análisis de movimiento, etc. En todos los casos se han logrado aproximaciones de calidad aceptable en el sentido de maximizar la similitud entre las imágenes o minimizar la distancia entre los patrones de la imagen como son puntos, curvas, contornos o superficies, previamente ubicados en las imágenes involucradas. Independientemente del camino empleado, esta área de investigación sufre por el alto costo computacional (alta demanda de memoria y tiempo de cálculo prolongado), necesario para el procesamiento de una gran cantidad de datos.

Aunado a la complejidad de modelar las deformaciones de los diversos tejidos presentes en las distintas aplicaciones de las imágenes médicas, se encuentra la dificultad de lograr la correspondencia de estructuras en imágenes de distinta modalidad en forma robusta, esto es, involucrando factores cuyo comportamiento es difícil de predecir: relación señal ruido, tipo de ruido, magnitud del desplazamiento, modalidad de las imágenes, etc. Existen reportes que hablan sobre el arduo esfuerzo que tienen que realizar las estrategias numéricas para atravesar los extremadamente complejos espacios de búsqueda con múltiples locales hacia soluciones óptimas sobre todo en imágenes multimodales. La motivación en este trabajo surge por la necesidad de simplificar los espacios de búsqueda complejos, generados en conjunto por el criterio de similitud (función de costo), el modelo de deformación, la complejidad de las imágenes (número de objetos presentes en la imagen, nivel y tipo de ruido, contraste, etc.), así como el número total de parámetros a optimizar. En los métodos que parametrizan el espacio de la imagen, la complejidad del espacio de búsqueda se acrecienta (extiende la dimensionalidad) con la capacidad del método para modelar deformaciones altamente locales.

La presente tesis investiga y discute las tendencias actuales en los procedimientos no rígidos reportados por la comunidad internacional dedicada a la materia y enfocada principalmente al tratamiento de imágenes médicas. La contribución principal es el análisis y desarrollo de una nueva estrategia robusta para la alineación no rígida entre pares de imágenes basada en las intensidades de la imagen. El término de robustez se refiere a que el método debe ser capaz de actuar en general cuando las relaciones funcionales de intensidad entre el par de imágenes son desconocidas². El modelo de deformación propuesto en este trabajo de investigación tiene la ventaja de poder realizar un análisis local a la imagen, sin aumentar la dimensionalidad del espacio de búsqueda. Esta transformación espacial forma parte de un algoritmo jerárquico que logra la alineación no rígida de un par de

² Cuando se trabaja con imágenes multimodales es difícil predecir la relación funcional entre las intensidades presentes en las imágenes. En el caso más simple se tiene una relación lineal para imágenes de la misma modalidad, sin embargo, la relación de intensidades CT-PET se ha modelado como logarítmica [Mat03].

imágenes, primeramente realizando transformaciones globales para terminar con la corrección de los detalles estructurales finos entre las imágenes.

La organización del manuscrito es la siguiente: el segundo capítulo se concentra en la investigación y discusión sobre las ventajas y vicisitudes de los métodos más importantes desarrollados, habiendo sido la información recabada a partir de los reportes de las revistas internacionales con mayor impacto en el medio. Es así como es posible plantear al final del capítulo el objetivo general y los particulares del trabajo de investigación realizado y plasmado en el presente escrito. En el capítulo 3 se expone la justificación, análisis y desarrollo de la estrategia propuesta como procedimiento alternativo para la alineación no rígida y robusta de imágenes. Para verificar y cuantificar el procedimiento propuesto, se generaron experimentos y se obtuvieron resultados globales y parciales, que permitieron la evaluación independiente de los distintos procesos llevados a cabo y que contribuyen directamente en la capacidad del método para estimar y/o corregir las deformaciones de los objetos contenidos entre los pares de imágenes (capítulo 4). Ya que la búsqueda de la solución es un problema de optimización no lineal con restricciones, se inicia con la evaluación de la estrategia de búsqueda de los parámetros óptimos de la transformación espacial (modelo de deformación). La capacidad de adaptación a las diversas formas presentes en las imágenes es evaluada con la generación de imágenes sintéticas con el mismo funcional de intensidades. La robustez del procedimiento se evalúa con imágenes sintéticas y reales, donde las relaciones funcionales de intensidad son no lineales o desconocidas. Para finalizar el capítulo cuarto, se presentan resultados en imágenes médicas, sólo como más ejemplos de prueba para el método pero sin la intención de resolver alguna aplicación de la clínica. El capítulo de discusión realiza un análisis de los resultados obtenidos para los cuatro experimentos realizados. El último capítulo señala la importancia de la técnica propuesta, la viabilidad de su empleo en diversas aplicaciones, y las perspectivas de la investigación realizada y que culmina una primera etapa pero que abre la posibilidad de investigaciones futuras en varias direcciones.

1.1 Aplicaciones en imágenes médicas.

Definitivamente el cerebro ha llamado la atención internacional de la mayoría del trabajo de investigación realizado en procesamiento de imágenes, especialmente si se trata de caracterizar su anatomía y función. Las técnicas de alineación de imágenes han ayudado al apropiado estudio de la estructura y función cerebral al permitir comparaciones entre poblaciones y con datos de diversa modalidad (figura 1.1). Las mediciones y transformaciones pueden basarse en diferentes atributos de los datos, ya sea basados en la intensidad o en la geometría de la imagen. Los basados en intensidades son menos dependientes de patrones, los basados en la geometría utilizan la información espacial en forma de puntos o posiciones anatómicas, curvas o superficies para controlar y dirigir la deformación. Debido a la complejidad que presenta la morfología cerebral, la proposición de cualquier modelo de deformación con intenciones de robustez, se torna difícil de abordar para los innumerables problemas clínicos relacionados con la anatomía y función cerebral. En particular, los atlas anatómico-funcionales proveen información sobre la organización estructural y funcional del cerebro comúnmente empleada como complemento a la información que presentan las modalidades de RM o TC. La superposición de cualquiera de las modalidades de imagen con el atlas o patrón ha resultado de mucha utilidad en neurocirugía.



Figura 1.1. Integración de datos multimodales de cerebro con algoritmos de deformación. Se muestran secciones de tejido histológico de un paciente con enfermedad de Alzheimer (a). Alineación de la imagen funcional PET con la imagen anatómica RM (b) (tomado de [Ban00]).

En la planeación quirúrgica es importante considerar la ubicación espacial de diversas vías funcionales básicas del cerebro y no siempre visibles para los escáneres de imagen médica. Así, los métodos de alineación no rígidos permiten la superposición de la imagen del atlas con la del paciente que presenta anormalidades o deformaciones debido a la presencia de un tumor [Kyr99], o la deformación de los ventrículos en enfermedades como el Alzheimer [Dav96]. A su vez, los modelos de cabeza humana también han resultado ser una herramienta útil durante la cirugía para mejorar la exactitud de la intervención quirúrgica, ya que es posible corregir las deformaciones generadas por el movimiento de tejido blando durante la intervención o debido a la extracción de tumores [Dav97, Hag99]. La generación de anatomías promedio ha llamado también la atención de los especialistas en deformaciones no rígidas haciendo necesaria la prueba de varios modelos de deformación en la búsqueda del que mejor se adapte a una complicada neuroanatomía (figura 1.2).



Figura 1.2. Se presenta el promedio de siete sujetos normales con tres distintas técnicas de alineación no rígida. En la parte superior se empleó una alineación rígida, en medio una transformación afín y la inferior fue deformada con B-splines (tomado de [Ban00]).

La detección y el diagnóstico del cáncer de seno en la imagen tradicional de mamografía en rayos-X, están limitados por los tiempos de exposición a la radiación, especialmente en mujeres maduras con predisposición genética al desarrollo del cáncer. La alternativa ha sido el empleo de la imagen RM, que aunque está limitada en su resolución espacial (1 mm), tiene la ventaja de presentar los cortes tomográficos, además de prevalecer la información tridimensional. Para la detección del cáncer de seno en la imagen de RM ha sido necesaria la comparación entre imágenes antes y después de la aplicación de agentes de contraste, que tienden a remarcar las regiones de los tejidos malignos (figura 1.3). También se realiza la comparación entre imágenes antes y después de un tratamiento de quimioterapia. Cualquier movimiento del paciente durante el rastreo de la imagen, o durante una respiración normal o ante un movimiento cardiaco, complica la comparación de las imágenes con diferente contraste [Davi97, Rue99, Sam01].

La imagen eco planar (EPI) se produce con una técnica de RM que permite la adquisición de un corte tomográfico en 2D empleando una excitación simple, lo cual genera tiempos de rastreo muy cortos. Las inhomogeneidades del campo inherentes a las imágenes RM son difíciles de compensar, principalmente por la susceptibilidad magnética que produce variaciones espaciales. En EPI, uno de los gradientes es más débil que el otro por lo que la inhomogeneidad del campo magnético se manifiesta como una distorsión geométrica en uno de los ejes de la imagen (figura 1.4). Una aproximación para la corrección de la distorsión consiste en cambiar el procedimiento de adquisición. Sin embargo, no es práctico debido a las limitaciones técnicas u organizacionales, como es la aprobación del protocolo por parte de las autoridades o la falta de soporte, por lo que se han generado procedimientos externos que corrigen las deformaciones generadas por la técnica de adquisición [Kyb00, Stu00].



Figura 1.3. Ejemplo de la falta de alineación en la imagen RM de pecho en un estudio con agentes de contraste. (a) Antes de la aplicación del agente de contraste. (b) Después de su aplicación. (c) Imagen diferencia (tomado de [Rue99]).

La comparación entre la imagen tomográfica de TC y la proyección en la imagen convencional de Rx (Rayos-x) ha ayudado en diversas áreas clínicas. Por ejemplo, en la planeación de radioterapias y verificación de tratamientos se empata la imagen del paciente con TC o con las imágenes de los simuladores de cirugía para aplicaciones en neuro-cirugía, cirugía espinal, reemplazo de cadera, etc. Todos ellos emplean procedimientos en donde se asumen relaciones rígidas entre los patrones de interés en ambas imágenes. Esta consideración es válida siempre que se trate de una estructura ósea o tejido suave limitado por hueso. En la simulación de una intervención quirúrgica de la técnica de fluoroscopia de imagen Rx, Penney et al. [Pen00] combinaron los métodos rígidos para el movimiento de las vértebras y aplicaron técnicas no rígidas para los tejidos suaves (figura 1.5).



Figura 1.4. Deformaciones unidireccionales de la imagen EPI para dos cortes tomográficos de cerebro. En las imágenes superiores se presenta una distorsión antero-posterior, en las inferiores una distorsión de izquierda a derecha (tomado de [Kyb00]).



Figura 1.5. (a) Imágenes axial y sagital de un volumen de TC, y (b) después de aplicado un proceso de deformación al tejido blando pero conservando la rigidez de las vértebras (tomado de [Pen00]).

Capítulo 2 Definición del problema

Las estrategias abordadas para resolver los diversos problemas en la alineación no rígida de imágenes han sido diversas. En el presente capítulo se establece el estado del arte de una área de investigación actual, resaltando principalmente el modelo de deformación, junto con una descripción general de la solución numérica y/o la implementación del algoritmo computacional y las aplicaciones médicas. Después de la exposición de estado del arte se realiza una discusión sobre el mismo como antecedente a los objetivos de la presente tesis doctoral expuestos al final del capítulo.

- 2.1 Estado del arte.
- 2.1.1 Introducción.

El proceso de alineación en imágenes tiene como objetivo definir una transformación espacial que ubique dos imágenes (la imagen fuente y la imagen objetivo) en el mismo sistema de referencia, con la finalidad de realizar una fácil correspondencia entre los patrones comunes en ambas imágenes. Dicha correspondencia está representada por mediciones sobre los puntos ubicados en la misma pequeña sección de tejido. Ninguna medición tiene una exactitud perfecta, así que siempre habrá una incertidumbre, error, o tolerancia en la estimación de la correspondencia. Para

muchas aplicaciones clínicas es importante conocer el significado de esta tolerancia, para evitar la inadecuada interpretación del resultado de un procedimiento de alineación, de ahí la tendencia actual de proponer métodos de validación cuantificables de los resultados.

En las aplicaciones más sencillas, se tiene un problema de alineación rígida donde la forma matemática de la transformación espacial está limitada por los principios físicos que rigen el movimiento de los cuerpos rígidos, sobre los cuales se aplican rotaciones, escalamiento espacial, escalamiento de contraste y/o traslación. La solución a esta problemática se ha abordado según la aplicación, proponiendo variadas transformaciones geométricas del tipo lineal, como la transformación afín, proyectiva y la homomorfa; o la transformación bilineal [Mai98, Mat99]. Sin embargo, los procesos físicos envueltos en la adquisición y reconstrucción de imágenes médicas pueden causar artefactos que deriven en violaciones de los modelos rígidos planteados, aun cuando el objeto de interés estrictamente se comporte bajo las restricciones de un cuerpo rígido. A su vez, las distorsiones generadas en los tejidos suaves (extracción de partes del tejido, crecimiento de masas que generan desplazamientos, diferencias anatómicas inter-individuales, etc.) pueden derivar en efectos no lineales que violan las restricciones impuestas a los cuerpos rígidos. Tales distorsiones están gobernadas por propiedades complejas como la elasticidad de los tejidos, mucho más difíciles de modelar que los factores físicos asociados a la adquisición y reconstrucción de la imagen.

Históricamente, la identificación de puntos de control para relacionar patrones comunes ha sido la estrategia más directa. La intervención humana calificada ha provisto la identificación de estructuras homólogas en las imágenes fuente y objetivo, por lo que las matemáticas para convertir un conjunto de puntos de control dentro de una transformación lineal óptima son directas [Ban00]. Los trabajos más recientes tratan de eliminar la interacción humana identificando automáticamente patrones únicos dentro de los conjuntos de datos y definiendo homologías entre dichos patrones. Los patrones pueden referirse a puntos o posiciones en 2D o 3D, curvas o superficies. Por otra parte, la medida de similitud entre los objetos comunes tiene un

comportamiento dinámico complejo a medida que los parámetros del modelo de transformación van cambiando. Razón por la cual las diferentes estrategias empleadas para calcular las distancias tienen un impacto muy importante sobre el desempeño de los algoritmos de alineación. Los métodos basados en la intensidad de la imagen representan estrategias más abstractas en el sentido de que, en vez de minimizar una distancia del "mundo real" que tiene una obvia e intuitiva liga a la noción de los parámetros de transformación óptimos, los métodos basados en intensidades sustituyen la función de costo para reflejar similitudes entre las intensidades de las imágenes involucradas. Dado que no se involucran patrones anatómicos, estos métodos deben incluir algún modelo intrínseco de cómo las diversas intensidades en una imagen deberían corresponder con las intensidades de la otra. Para imágenes de la misma modalidad, la selección y optimización de una función de costo es relativamente directa. Cuando se trata de generalizar el problema de alineación para incluir diferentes modalidades de imagen, las funciones de costo se hacen más sofisticadas. Aunque los trabajos realizados para la alineación intersujetos iniciaron con transformaciones lineales, la tendencia es hacia estrategias de deformación no lineales que logren minimizar las diferencias morfológicas o las distorsiones geométricas entre pares de imágenes de la misma o diferente modalidad.

En los últimos años se han creado una gran variedad de procedimientos que modelan las deformaciones sobre los objetos contenidos en las imágenes, ya sea en forma global, local o ambas, para diversas aplicaciones. Los algoritmos implementados para solucionar el problema de alineación no rígida pueden clasificarse en distintas formas que van desde las más pragmáticas como es el tiempo de cómputo o la cantidad de datos procesados, hasta los intentos por modelar física y exactamente el comportamiento de los tejidos elásticos sujetos a fuerzas de deformación. Por supuesto que en medio se tiene una gran variedad de versiones con funciones que aproximan el problema o combinaciones de opciones que generan técnicas híbridas. La búsqueda exhaustiva de los parámetros óptimos del modelo de deformación es muy costosa, por lo que se emplean búsquedas dirigidas. Sin

embargo, debido a la estructura complicada de las imágenes, los espacios de búsqueda en la optimización son difíciles de atravesar en dirección al óptimo global, debido a la presencia principalmente de múltiples óptimos locales. Algunos algoritmos emplean métodos estocásticos como estrategia para evitar las soluciones locales (optimización global), con la desventaja de no siempre disponer de soluciones únicas debido a la misma naturaleza aleatoria del proceso. Para incrementar la probabilidad de empatar óptimamente las imágenes, se han propuesto estrategias jerárquicas en las cuales el procedimiento procede de un análisis grueso a fino.

Lester y Arridge [Les99], realizan un interesante trabajo de clasificación de los métodos de alineación no rígida por las estrategias jerárquicas empleadas, generando tres grupos donde las jerarquías se establecen en niveles que incrementan la complejidad en:

- 1) los datos,
- 2) el modelo de deformación (transformación geométrica), y
- el algoritmo computacional o modelo de deformación global que puede combinar diversos modelos de deformación.

La primera clasificación establece un procedimiento jerárquico con la consecutiva reducción de la información contenida en las imágenes de interés de forma tal que únicamente las estructuras más gruesas o más globales permanecen en la primera etapa. La ausencia de los más finos detalles suaviza el espacio de búsqueda disminuyendo la probabilidad de que el camino hacia el óptimo global se interrumpa en una solución local. Así, el proceso de optimización se lleva a cabo con la gradual inserción de los detalles estructurales de cada una de las imágenes partiendo siempre de la solución en el nivel jerárquico anterior. Este método requiere de la generación en paralelo de una familia de imágenes a partir de la imagen fuente y la imagen destino, antes del proceso de alineación, donde cada miembro sucesivo de la familia contiene una apropiada reducción de los detalles estructurales. Esto puede considerarse como un pre-procesamiento para ayudar en la búsqueda del óptimo global. Estos niveles jerárquicos, donde los datos son reducidos, son generados por espacios de escalas, tradicionalmente con funciones gaussianas

[Nie97, Spo97], donde el tamaño de la imagen permanece constante en todos los niveles, o por pirámides de ondillas (wavelets) o spline [The98], donde el tamaño de la imagen es también reducido en cada nivel sucesivo. En el último caso, para los esquemas basados en pixeles, existe la ventaja adicional de que la velocidad del proceso es incrementada por la previa reducción de los datos. Los trabajos que emplean estrategias multiresolución, multiescala o multimalla (multigrid) son muchos, más adelante y en su caso, durante el desarrollo de los modelos se indica la estrategia jerárquica empleada.

El incremento en la complejidad del modelo de deformación implica la búsqueda por el valor óptimo de un mayor número de coeficientes del modelo, parámetros de transformación o número de puntos de control. En ambos la transformación es analítica, existe una función matemática que describe la deformación a través de puntos de control ubicados en las imágenes; al contrario de un campo de deformación discreto que describe el mapa de cada elemento de la imagen individualmente. En el caso que los coeficientes de funciones generan deformaciones, las deformaciones son modeladas en términos de un conjunto de funciones base ortogonales. Las funciones base empleadas son Fourier, funciones trigonométricas (transformación coseno), u ondillas. El conjunto de funciones base se ordena por incrementos en la frecuencia, por lo tanto, los primeros coeficientes representan las variaciones más lentas, los cuales son los descriptores globales de la transformación. Los coeficientes de mayor frecuencia describen deformaciones más localizadas y de detalle más fino. El método jerárquico consiste en iniciar con pocas funciones base, para emplear una búsqueda dirigida por los coeficientes óptimos, e ir gradualmente incrementando el número de funciones base. Una vez que se encuentra un coeficiente en un determinado nivel, éste permanece sin alteración para todos los niveles siguientes o es empleado como un buen inicio para la estimación de los coeficientes del siguiente nivel. Cualquier deformación puede ser completamente reproducida por una expansión en un conjunto infinito de funciones base. La selección de la base es significativa únicamente cuando se trata de un conjunto truncado. Las bases con ondillas tienen ventajas sobre las senoides, ya que con la

propiedad de soporte compacto pueden producir mayores deformaciones con control local. Cuando se modela una deformación con el desplazamiento de nodos o puntos de control los métodos jerárquicos incluyen splines o funciones de base radial basadas en nodos, donde la complejidad del modelo se incrementa proporcionalmente al número de puntos de control.

La tercera estrategia jerárquica se establece cuando la evolución del proceso de alineación incrementa su complejidad. La estrategia consiste en considerar a la imagen compuesta por diferentes modelos de deformación. Por ejemplo, la imagen fuente inicialmente se transforma en forma rígida con una transformación afín, en el siguiente nivel de jerarquía la imagen se deforma considerando que se comporta como un cuerpo elástico, tal vez se modele como una expansión truncada de funciones base y finalmente, se aplica un algoritmo en la cual la imagen se modela como un fluido viscoso, generando un campo de deformaciones con un mapeo individual para cada píxel de la imagen (análisis local).

2.1.2 Fluidos viscosos.

El proceso o modelo de deformación basado en fluidos no pretende modelar el proceso físico en sí (crecimiento cerebral, movimiento de tejidos blandos, crecimiento de tumores, etc.), sino emplear analogías de la mecánica del medio continuo para imponer propiedades topológicas que se adhieran a la cinemática¹ de las deformaciones anatómicas. La mecánica de fluidos [Cho93, Mas91] ha establecido un conjunto de leyes fundamentales que han derivado en las ecuaciones de Navier-Stokes las cuales definen el comportamiento de un fluido dentro de un volumen constante. De esta forma puede definirse un patrón anatómico (imágenes fuente) como una función vectorial en el dominio espacial $\Omega \in \Re^3$, cuyas variaciones con respecto al volumen destino pueden compensarse mediante un conjunto de transformaciones espacio-temporales generadas a partir de traslaciones sobre todos los puntos en Ω . El campo de desplazamiento dependiente del tiempo $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ define

un mapa a partir de los puntos en el patrón anatómico a los puntos de observación prefijados en el medio continuo deformado. Por ejemplo, una partícula de masa instantáneamente localizada en **x** al tiempo *t* fue transformada a $\mathbf{h}(\mathbf{x},t) = \mathbf{x} - \mathbf{u}(\mathbf{x},t)$. Se dice que ambos conjuntos de datos se hallan alineados cuando se encuentra la transformación que minimiza una medida de distancia no-negativa C entre el patrón deformado $S[\mathbf{x} - \mathbf{u}(\mathbf{x})]$ y el volumen objetivo $T(\mathbf{x})$. En el estudio de la mecánica del medio continuo se proponen un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales (PDEs) que el campo de la transformación debe satisfacer. A causa de que $T(\mathbf{x})$ es constante sobre el procedimiento de minimización y al hecho de encontrarse almacenada como voxeles discretos, $\mathbf{u}(\mathbf{x},t)$ es parametrizado por las muestras espaciales localizadas en el centro coordenado de cada voxel de $T(\mathbf{x})$. Así, los cambios finos o pequeñas diferencias entre las imágenes pueden resolverse aumentando la resolución del voxel.

Para obtener deformaciones suaves no lineales dentro de un mapa continuo, se emplea una ley alternativa a la ley de Hooke en elasticidad lineal, correspondiente a un fluido viscoso que tiene la propiedad de relajar la tensión en el tiempo. Esto implica que la energía mecánica no se incrementa necesariamente con la magnitud de una deformación en un punto. Se utiliza el modelo de fluidos newtonianos de Navier-Poisson a partir del cual surge la ecuación de Navier-Stokes modificada por la fuente de masa, que puede simplificarse asumiendo un número de Reynolds bajo, donde el gradiente de presión y los términos inerciales se desprecian,

$$\mu \nabla^2 \mathbf{v} + (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{v}) + \mathbf{b}(\mathbf{u}) = 0$$
 2.1

donde $\nabla^2 = \nabla^T \nabla$ es el operador Laplaciano, **v** es la velocidad de desplazamiento de un elemento de masa y **b** es la fuerza del cuerpo por unidad de volumen, definidos dentro de un cubo unitario $\Omega = [0,1]^3$.

¹ Parte de la física que estudia el movimiento de los cuerpos, con independencia de las causas que lo producen y mantienen.

La deformación del volumen fuente se logra al resolver la ec. 2.1, donde la fuerza del cuerpo b controla la viscosidad del volumen; el término representado por $\mu \nabla^2 \mathbf{v}$, está asociado con el flujo del fluido viscoso de volumen constante de la imagen fuente; el segundo término $(\lambda + \mu)\nabla(\nabla \cdot \mathbf{v})$, es distinto de cero cuando las regiones del volumen fuente crecen o se disuelven. También se relaciona con la inyección de masa y la velocidad de cambio de la densidad.

2.1.2.1 Modelos reportados.

Christensen et al. [Chr96], proponen un método que aproxima automáticamente la morfología neuro-anatómica de estructuras en 2D y 3D, realizando un mapa entre la imagen fuente y las estructuras topológicamente similares en la imagen destino. La variabilidad local de las estructuras anatómicas es realizada con una transformación que está restringida para tener un comportamiento suave (el jacobiano es globalmente positivo). La suavidad de la deformación está garantizada sin penalizar las deformaciones de gran magnitud. Después de una alineación global inicial, la transformación final se obtiene numéricamente resolviendo un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales no lineales asociadas con un método de optimización con restricciones. Las fuerzas internas del cuerpo (b) se obtienen evaluando una función de costo C que mide la deformación residual por medio de un modelo Gaussiano (apropiado para imágenes RM)

$$C(T(\mathbf{x}), S, \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)) = \frac{\alpha}{2} \int_{\Omega} |T(\mathbf{x} - \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)) - S(\mathbf{x})|^2 d\mathbf{x}$$
 2.2

donde α es una constante, *T* y *S* las imágenes destino y fuente, respectivamente. La fuerza del cuerpo determina las direcciones de las deformaciones locales aplicadas al volumen fuente

$$\mathbf{b}[\mathbf{x}, \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)] = -\alpha (T[\mathbf{x} - \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)] - S(\mathbf{x}))\nabla T | \qquad 2.3$$

donde el término $\nabla T \mid$, es el gradiente de la imagen destino.

La solución de la PDE, emplea una combinación entre la integración de Euler en el tiempo y el método de sobre-relajación sucesiva (SOR) [Nak92] en el dominio espacial. El campo de desplazamiento se representa con una malla finita que se propaga en el tiempo, hasta que el jacobiano de la transformación indica que la transformación se aproxima a una singularidad. Cada vez que se aproxima a una singularidad local (debido a una transformación discreta o no continua), el método replantea la malla espacial automáticamente a partir de la deformación en el instante de tiempo previo, para disminuir los errores de precisión numérica.

Aunque los resultados de este trabajo muestran la capacidad del modelo para generar grandes deformaciones locales, el costo computacional es muy elevado. Los algoritmos fueron implementados en una computadora en paralelo con arquitectura SIMD (single-instruction-multiple-data) para resolver las PDEs. Para un experimento de imágenes en 3D de cerebro humano con dimensiones 64 x 64 x 50, se estimaron 192 parámetros, en 100 iteraciones en un tiempo total de 7.9 minutos. Los autores reportan que el algoritmo tardaría 10 veces más en una computadora Silicon Graphics Power Challenge con procesador R8000.

En un trabajo posterior, Christensen et al. [Chr97] proponen un método jerárquico para la aplicación de transformaciones difeomórficas en 3D para imágenes cerebrales, empleando la composición de transformaciones globales a locales $h = h_n$, h_{n-1} ,]. Las transformaciones difeomórficas (continuas, diferenciables, Jacobiano definido positivo, etc.) permiten el ajuste de detalles anatómicos globales y locales. La primera transformación se obtiene estimando el valor óptimo de la transformación afín de acuerdo a una optimización Bayesiana. El segundo paso emplea un modelo de transformación basado en volumen, en el cual el sistema coordenado del volumen fuente se deforma elásticamente encontrando los valores óptimos de los coeficientes de las funciones base que resuelven la deformación u(x) en un sentido de refinamiento. Se emplea una optimización por descenso de gradiente. En este caso la tensión crece proporcionalmente a la velocidad de

deformación y fuerza la transformación a un mapeo continuo. La PDE se resuelve con el método SOR sobre cada paso de tiempo previamente establecido. Algunos de sus resultados aplicados a la deformación de volúmenes de rostros se encuentran en la figura 2.1. Trabajos posteriores se han dado a la tarea de optimizar los tiempos de cómputo de las ecuaciones diferenciales parciales y a proponer distintas funciones de regularización las cuales establecen el grado de suavidad de la transformación [Haj01].

2.1.3 Deformaciones elásticas.

Los modelos elásticos asumen que la deformación de la imagen se encuentra sujeta a dos fuerzas: las externas, que manejan la deformación y las internas, que imponen las restricciones sobre la suavidad de la deformación. Como consecuencia, la deformación del cuerpo elástico cesa si ambas fuerzas demuestran una solución en equilibrio. Las transformaciones basadas en deformaciones elásticas tienen la cualidad de preservar las posiciones relativas de las estructuras anatómicas, mientras ofrecen una alta flexibilidad para permitir variaciones amplias inter-sujetos. Las deformaciones elásticas fueron introducidas por Bajcsy et al. [Baj89], para empatar las imágenes de un atlas cerebral a la imagen TC de un humano.

En la teoría clásica de elasticidad lineal se supone que los desplazamientos y los gradientes de desplazamiento son suficientemente pequeños para que no sea necesaria ninguna distinción entre las descripciones lagrangiana ² y euleriana.³ En fluidos viscosos las ecuaciones de Navier-Stokes se describen por conveniencia en un sistema de referencia Euleriano.

² Cuando un medio continuo sufre una deformación, las partículas del medio continuo se mueven a lo largo de varios caminos en el espacio. Este movimiento puede expresarse por ecuaciones de la forma $x_i = x_i(X_1, X_2, X_3, t)$, que dan la posición actual a la partícula x_i que ocupaba la posición (X_1, X_2, X_3, t) , en el tiempo t=0. También puede interpretarse como la forma que adquiere una descripción detallada de una configuración inicial a una final.

³ El movimiento o deformación se determina por ecuaciones de la forma $X_i=X_i(x_1,x_2,x_3,t)$, en las que las variables independientes son las posiciones x_i y t. Puede interpretarse como la que proporciona una reproducción de la posición original de la partícula que ahora ocupa la posición (x_1,x_2,x_3).



Figura 2.1. Deformación de volúmenes con fluidos viscosos: (a) y (d) volúmenes fuente, (b) y (e) volúmenes objetivo, (c) y (f) volumen fuente transformado con fluidos viscosos (tomado de [Chr97]).

En un problema elastostático de un cuerpo isótropo homogéneo existen tres relaciones: 1) Las ecuaciones de equilibrio, 2) la Ley de Hooke, y 3) las relaciones desplazamiento-deformación que deben ser satisfechas para todos los puntos del cuerpo⁴. Para todos aquellos problemas en los que se dan las componentes de los desplazamientos en todas las partes del contorno por una ecuación de la forma $u_i = g_i(\mathbf{X})$, la ecuación de Navier-Cauchy se expresa de la siguiente forma:

$$\mu \nabla^2 \mathbf{u}(\mathbf{x}) + (\lambda + \mu) \nabla \nabla \cdot \mathbf{u}(\mathbf{x}) + \rho \mathbf{b}(\mathbf{x}) = 0$$
 2.4

donde **b** es el vector de fuerzas másicas y ρ es la densidad por unidad de volumen.

2.1.3.1 Modelos reportados.

En la categoría de los métodos basados en contornos, Davatzikos et al. propone EDT (Elastic Deformation Transformation) [Dav96], el cual modela las imágenes como

hojas elásticas deformadas por fuerzas externas y aplicadas a puntos de un contorno en la imagen fuente S para hacerlos corresponder con los puntos del contorno de la imagen destino T. A causa de su suavidad, las deformaciones elásticas tienden a preservar la forma y la posición de las estructuras anatómicas, por lo que el autor lo considera más apropiado cuando se aplica a un conjunto de puntos que pertenecen al contorno de una estructura anatómica, que para puntos sobre toda la imagen, donde es mejor una función de interpolación. La solución plantea encontrar una transformación no lineal $\mathbf{U}(\mathbf{x}) = (U(x, y), V(x, y))$, cuyo mapeo de S en T logre la correspondencia entre los contornos de los objetos previamente definidos. Se definen las funciones (U(.,.),V(.,.)) como soluciones a la ecuación 2.4, considerando como condiciones de frontera una caja límite para el volumen fuente, que se ajusta exactamente al cubo del volumen destino. Los valores para las constantes de Lamé deformaciones suaves, son grandes logrando generar se determinaron empíricamente. A diferencia de otros métodos, EDT calcula las fuerzas externas a través de la correspondencia de los puntos de control sin alterar su rendimiento e independientemente de la distancia entre los mismos. Esta propiedad de EDT es importante en muchas aplicaciones de interés clínico, tales como el estudio de anormalidades en pacientes con Alzheimer, donde se presentan grandes deformaciones en el cerebro. Sin embargo, el método depende de un proceso de identificación de contornos (segmentación) manual o automático, y la selección de los puntos de control adecuados.

En un trabajo posterior [Dav97], Davatzikos propone un método de alineación no rígida para imágenes cerebrales basado en modelar las deformaciones con propiedades elásticas inhomogéneas al cual nombra STAR (Spatial Transformation Algorithm for Registration). En este trabajo el autor emplea dos superficies cerebrales: la corteza cerebral y los ventrículos permitiendo una deformación en 3D. Para definir las fuerzas externas que deforman la superficie cortical, primero se establece un mapeo entre las imágenes fuente y destino estableciendo una representación paramétrica de la corteza y una transformación elástica. El proceso de

⁴ Para mayores detalles consultar [Mas91].

deformación se divide en dos: primero se emplea un estrechamiento o encogimiento uniforme que corrige las diferencias en forma gruesa entre los sujetos y el segundo componente es un estrechamiento o encogimiento no uniforme, o una reparametrización que no altera la capa cortical externa pero genera una mejor alineación de los patrones o las características individuales como surcos, lóbulos, giros, etc. La re-parametrización se logra al deformar elásticamente *S*, bajo la influencia de dos fuerzas externas, f₁ y f₂. La primera minimiza la distancia cuadrática ponderada por un gradiente entre 3 patrones de curvatura aditivos entre la superficie parametrizada fuente y la superficie destino. El segundo componente, f₂, se enfoca a estructuras finas empleando el componente de curvatura mínima y minimizando la distancia entre N pares de representaciones parametrizadas.

Así, habiendo definido las dos fuerzas externas. la ecuación $\lambda \Delta \mathbf{r}(u, v) + (\lambda + \mu) \nabla \nabla \cdot \mathbf{r}(u, v) + \mathbf{f}_1(u, v) + \mathbf{f}_2(u, v) = 0$ gobierna la re-parametrización, empleando el método de SOR. El algoritmo STAR resuelve las ecuaciones que gobiernan la deformación de un cuerpo elástico inhomogéneo con deformación inicial distinta de cero. A pesar de la aceptable exactitud del método, existen errores relacionados con la variabilidad anatómica en los cerebros individuales. La principal limitación es que el modelo se basa en elasticidad lineal, permitiendo solo deformaciones pequeñas, limitando al método para aplicaciones como el crecimiento de tumores donde un modelo de elasticidad no lineal es más apropiado.

En una colaboración con Kyriacou et al. [Kyr99], Davatzikos retoma el problema de modelar en 3D el crecimiento de tumores cerebrales, asumiendo que la materia blanca, materia gris y el tejido del tumor se comportan en forma no lineal como sólidos elásticos. Así, el modelo obedece a las ecuaciones de un cuerpo elástico incompresible y no lineal. Ya que se presentaron problemas para encontrar la transformación inversa que modela el proceso de expansión del tumor a partir del modelo de contracción uniforme, el método reporta limitaciones para el crecimiento tumoral. La primera recae en el hecho de que la tendencia del tumor a crecer debería ser influenciada por las tensiones ejercidas por el tejido cerebral. Aunque la tendencia del crecimiento es uniforme, la forma del tumor final no es esférica debido a las
tensiones alrededor. Sin embargo, desafortunadamente hay poco conocimiento sobre el crecimiento de las células y cómo se ven afectadas por el tejido circundante. Una segunda limitación es que no considera infiltración de tejido, por una parte debe considerarse que el tumor infiltra tejido cerebral y por otro que lo empuja. Desde el punto de vista de la implementación, el crecimiento tumoral no puede exceder ciertos límites debido a la inestabilidad del análisis por elemento. Para esto es necesario introducir un proceso de redefinición de una malla triangular.

Gee [Gee99] examinó el problema de superposición de imágenes y su aplicación a localizaciones anatómicas en imágenes volumétricas cerebrales, introduciendo en el proceso la implementación del análisis por elemento finito y una interpretación Bayesiana más general del método de deformación elástica. La aproximación propuesta tiene la idea de explorar la veracidad de la solución y la incorporación de conocimiento empírico que pueda estar disponible acerca de las transformaciones. Para lograr la deformación elástica la solución se basa en optimizar la función objetivo: Costo = deformación – similitud. La relación elástica constitutiva está determinada por la ley de Hooke.

Las fuerzas de deformación apropiadas son derivadas a partir de una función del potencial que provee en cada punto del objeto bajo deformación una medida de la similitud entre este punto y los puntos de la imagen objetivo. De esta forma el objeto se deforma hasta alcanzar el equilibrio o hasta que la energía potencial total del sistema se encuentra en un mínimo local. En el análisis de elemento finito, la solución para el desplazamiento u se basa en la forma $u_h(x) = \alpha_i \phi_i(x)$, a partir de un conjunto de campos de desplazamiento admisibles. El uso de un número finito n de funciones de prueba (trial functions) $\phi_i(x)$ para discretizar el problema variacional, caracteriza el método de Rayleigh-Ritz [Str86]. En lugar de resolver las ecuaciones de campo de un conjunto finito de puntos el método de Rayleigh-Ritz regresa una solución continua basada en un conjunto finito de funciones.

Siguiendo con la línea de la solución de un modelo biomecánico basado en los métodos de elemento finito, Hageman et al. [Hag99] desarrollaron un modelo de la cabeza humana que puede emplearse para la corrección de imágenes pre-

operatorias. Los autores discuten el hecho de que los modelos elásticos anteriores no incorporan parámetros reales del material y por lo mismo están débilmente relacionados al comportamiento físico del material biológico. En lugar de emplear fuerzas, las cuales son generalmente difíciles de determinar con exactitud a partir de las imágenes, emplean un conjunto de correspondencias que manejan la deformación de la imagen prequirúrgica. De acuerdo a la estructura anatómica de fondo, los distintos materiales son incorporados a través de conectar físicamente las subregiones homogéneas con las apropiadas condiciones de frontera. Se basa en la ecuación de equilibrio y la ley de Hooke, y asume que la mayoría de los tejidos biológicos se comportan como un material elástico sujeto a pequeñas deformaciones. Así, el sistema de ecuaciones lineales contiene la descripción únicamente de un sistema homogéneo de cuerpos elásticos, sin embargo es posible simular las inhomogeneidades de las diferentes regiones anatómicas al dividir el cuerpo en un conjunto de sub-regiones de acuerdo a las estructuras anatómicas presentes. Todas las sub-regiones se encuentran físicamente ligadas por las condiciones de compatibilidad y equilibrio en las fronteras de la estructura. La primera establece que los desplazamientos en la superficie entre dos sub-regiones deben ser iguales, mientras que la última establece que en equilibrio los tensores de esfuerzo en la superficie deben anularse. Las constantes de Lamé se encuentran empíricamente y el sistema lineal resultante se resuelve con el método del gradiente conjugado [Rao96]. El modelo biomecánico de la cabeza humana propuesto, fue empleado para predecir las deformaciones debidas a intervenciones quirúrgicas. La incorporación de las estructuras anatómicas con diferentes propiedades de materiales, permitió un mejoramiento significativo sobre los métodos de alineación no rígida para RM anteriores. Sin embargo, algunos problemas pueden surgir si las condiciones físicas cambian, como es la presencia de aire en el cráneo o edemas periféricos, aunque el modelo parece ser lo suficientemente flexible. El análisis se realizó en 2D.

2.1.4 Deformaciones con funciones base.

Una extensión natural de las transformaciones rígidas o afines son las transformaciones polinomiales, que evolucionaron a partir de las transformaciones lineales a las no lineales, presentando funciones continuas de orden variable (tercero, cuarto y hasta quinto orden) para ajustarse mejor a las deformaciones de estructuras no rígidas. Sin embargo, la habilidad para recobrar la variabilidad de las formas anatómicas se encuentra demasiado limitada con las transformaciones polinomiales debido a que no pueden ajustarse a los cambios morfológicos locales, por lo tanto, sólo son adecuados para formas globales. Además, los polinomios de alto orden tienden a presentar artefactos como oscilaciones indeseables.

En lugar de emplear transformaciones polinomiales, $\mathbf{T}:(x, y, x) \vdash (x', y', z')$, como combinaciones lineales de términos de orden alto, pueden emplearse combinaciones lineales de funciones base θ_i para realizar deformaciones de la imagen:

$$\mathbf{T}(x, y, z) = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{00} & \smallsetminus & a_{0n} \\ a_{10} & \searrow & a_{1n} \\ a_{20} & \searrow & a_{2n} \\ 0 & \searrow & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \theta_i(x, y, z) \\ & & & \\ & & & \\ \theta_n(x, y, z) \\ & & & 1 \end{pmatrix}$$
 2.5

Una selección común es representar la deformación con un conjunto de (ortonormales) funciones base tal como las funciones base de Fourier (trigonométricas) o funciones base wavelet [Str96]. Las funciones base trigonométricas corresponden a una representación espectral del campo de deformaciones donde cada función base describe una particular frecuencia de la deformación.

El término spline originalmente refería a las tiras de madera flexibles y largas o de metal que modelaban las superficies de los barcos y aviones. Esas tiras eran moldeadas colocando diversos pesos a lo largo de las mismas. Un concepto similar se

emplea para este tipo de transformaciones. Muchas de las técnicas de alineación entre imágenes que emplean las funciones splines se basan en que pueden ubicarse un conjunto de puntos de control o landmarks en las imágenes fuente y destino. Sobre estos puntos de control, la transformación interpola o aproxima los desplazamientos necesarios para realizar el mapeo de la localización del punto de control en la imagen destino dentro de su correspondiente contraparte en la imagen fuente. Entre puntos de control, la transformación provee un campo de desplazamiento con variaciones suaves. La condición de interpolación puede escribirse como

$$\mathbf{T}(\boldsymbol{\phi}_i) = \boldsymbol{\phi}_i', \quad i = 1, \dots, n$$

donde ϕ_i denota la localización del punto de control en la imagen destino y ϕ_i ' denota la localización del correspondiente punto de control en la imagen fuente. Existen diferentes formas para determinar el punto de control. Por ejemplo, las marcas anatómicas o geométricas que pueden identificarse en ambas imágenes pueden emplearse para definir una función spline a través de ellas. Los puntos de control pueden arreglarse en forma equidistante a través de la imagen, para formar una malla regular. En este caso los puntos de control se emplean como una parametrización de la transformación y no para hacer corresponder las marcas anatómicas o geométricas, por lo que usualmente se les identifica como pseudo- o cuasi-landmarks.

2.1.4.1 Thin-Plate Splines.

Thin-Plate Splines (TPS) son parte de la familia de splines compuestas de funciones de base radial. Inicialmente formuladas para interpolación de superficies de datos dispersos, en años recientes se han empleado extensivamente para la alineación de imágenes. Las funciones spline de base radial pueden definirse como una

combinación lineal de *n* funciones de base radial $\theta(s)$. La definición de la transformación consta de tres funciones TPS separadas, $\mathbf{T} = (t_1, t_2, t_3)^T$,

$$t(x, y, z) = a_1 + a_2 x + a_3 y + a_4 z + \sum_{j=1}^n b_j \theta \left(\left| \phi_j - (x, y, z) \right| \right)$$
 2.7

donde los coeficientes *a* caracterizan la parte rígida de la transformación, mientras que los coeficientes *b* caracterizan la parte no afín o deformación no lineal. Para resolver la ecuación 2.7 se forma un conjunto de 3n ecuaciones lineales que en forma matricial se expresa así

$$\begin{pmatrix} \Theta & \Phi \\ \Phi^{\mathrm{T}} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ \mathbf{a} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Phi' \\ 0 \end{pmatrix}$$
 2.8

donde $\Phi_{ij} = \theta (|\phi_i - \phi_j|)$. La solución para *a* y *b* se genera con álgebra estándar generando una transformación spline que interpola los desplazamientos entre los puntos de control de ambas imágenes.

Rohr et al. [Roh01] reportan un método que es una extensión del TPS original que permite tomar en cuenta los errores de localización de los puntos de control. La aproximación se basa en la minimización de un funcional que puede lidiar con los errores isotrópicos y anisotrópicos de los puntos de control. Es posible ponderar individualmente los puntos de control de acuerdo a la incertidumbre de su ubicación y así controlar su influencia sobre el resultado del proceso de alineación. Las incertidumbres pueden caracterizarse por ponderaciones escalares o más generalmente por matrices ponderadas que representan un error elíptico, permitiendo no sólo puntos como puntos de control sino también otro tipo de patrones más fáciles de establecer.

2.1.4.2 B-Splines.

En general las funciones de base radial tienen soporte infinito contribuyendo cada función base para modelar la transformación donde cada punto de control tiene una influencia global. Para ciertos casos la influencia global de los puntos de control es indeseable ya que llega a ser difícil modelar deformaciones locales. Además, para un número grande de puntos de control la complejidad de las funciones de base radial es prohibitiva. Una alternativa son las deformaciones freeform (FFDs) que emplean funciones controladas localmente como las B-Splines cúbicas y que han sido ampliamente aplicadas para la alineación de imágenes. La idea básica de las FFDs es deformar a un objeto al manipular una malla de puntos de control. La deformación suave con continuidad C². En contraste a las funciones spline de base radial, las FFDs requieren de una malla regular de puntos de control equidistantes.

Una FFD basada en splines está definida sobre el dominio de la imagen $\Omega = \{(x, y, z) | 0 \le x < X, 0 \le y < Y, 0 \le z < Z\} \text{ donde } \phi \text{ denota una malla } n_x x n_y x n_z \text{ de}$ puntos de control $\phi_{i,j,k}$ con espacios uniformes δ . El desplazamiento **T** puede expresarse como un producto tensorial en 3D de una familia de B-spline unidimensionales

$$\mathbf{T}(x, y, z) = \sum_{l=0}^{3} \sum_{m=0}^{3} \sum_{n=0}^{3} \Theta_{l}(u) \Theta_{m}(v) \Theta_{n}(w) \phi_{i+l, j+m, k+n}$$
 2.9

donde θ representa la l-ésima función base

$$\theta_{0}(u) = (1-u)^{3} / 6$$

$$\theta_{1}(u) = (3u^{3} - 6u^{2} + 4) / 6$$

$$\theta_{3}(u) = (-3u^{3} + 3u^{2} + 3u + 1) / 6$$

$$\theta_{4}(u) = u^{3} / 6$$

2.10

Los puntos de control $\phi_{i,j,k}$ actúan como parámetros de la B-Spline y el grado de la deformación depende de la resolución de la malla. Un espaciamiento largo de los puntos de control permite una deformación global, mientras que un espaciamiento pequeño permite la modelación de deformaciones altamente localizadas. Las funciones base B-Spline tienen un soporte compacto, tal que si se cambia el punto de control $\phi_{i,j,k}$ afecta a la transformación solamente en la vecindad local a este punto de control.

Otro tipo de splines que han sido usadas para la alineación no rígida de imágenes médicas son las Bézier-Splines, específicamente para imágenes de fMRI en 3D [OteO1]. Este tipo de splines tri-lineales emplean también una malla de puntos de control, la representación de Bézier tri-lineal se determina por la siguiente ecuación

$$\mathbf{T}(x, y, z) = \sum_{l=0}^{1} \sum_{m=0}^{1} \sum_{n=0}^{1} \Theta_{l}(u(x)) \Theta_{m}(v(y)) \Theta_{n}(w(z)) \Phi_{i+l,j+m,k+n}$$
 2.11

con las funciones base lineales $\theta_0(t) = 1-t$, y $\theta_1(t) = t$. Con esta transformación se genera un re-muestreo de la imagen más rápido. Se ha evaluado en la correspondencia de la imagen funcional fMRI con MR para el estudio pre-quirúrgico en pacientes con tumores cerebrales. El método se aplicó con una previa segmentación de los tejidos no cancerígenos, evaluando la similitud con una medida basada en voxeles (Información Mutua).

Las funciones B-spline muestran grandes cualidades por lo que han sido ampliamente utilizadas en casi todo tipo de aplicaciones [Sze97]. En la sección dedicada a aplicaciones se muestran dos ejemplos con una descripción general del método empleado. Sin embargo, otro tipo de aplicaciones tiene que ver con la estimación de las deformaciones temporales del miocardio, involucrando un modelo B-Spline en 4D (para la variable temporal) a partir de una nueva técnica para el análisis de tejidos deformables en el tiempo: tag MRI [Hua99].

2.1.4.3 Elastic Body Splines .

Elastic Body Spline (EBS) propuesto por Davis et al. [Davi97] e inspirado por TPS, describe el desplazamiento de un material elástico homogéneo e isotrópico, sujeto a una fuerza. La motivación en la utilización de estas ecuaciones es que muchos tejidos del cuerpo tienen propiedades que son similares a las de un cuerpo elástico. En la realidad existen muchas diferencias, por ejemplo, en general los tejidos del cuerpo humano no son homogéneos. Para ciertas fuerzas, la solución analítica a la ecuación de Navier puede obtenerse, de hecho es la base de EBS, donde la spline es una combinación lineal de versiones trasladadas de la solución, una solución para cada par de puntos de control correspondientes.

En los métodos basados en puntos de control, un conjunto de N puntos en 3D $\mathbf{p}_i = \begin{bmatrix} p_{i1} & p_{i2} & p_{i3} \end{bmatrix}^T$, para i = 1, 2, ..., N, en una imagen, son empatan con el conjunto de puntos $\mathbf{q}_i = \begin{bmatrix} q_{i1} & q_{i2} & q_{i3} \end{bmatrix}^T$ de la otra imagen tal que el desplazamiento entre ellos es $\mathbf{d}_i = \mathbf{q}_i - \mathbf{p}_i$. En algunos casos, la identificación de puntos de control es ejecutada manualmente, con un médico especialista que revisa las imágenes y registra las localizaciones de estructuras anatómicas prominentes que son fácilmente identificadas en ambas imágenes. En otros casos, la identificación es acompañada de un algoritmo computacional automático. Una vez que los puntos han sido identificados se calcula la transformación que relaciona los puntos de control en ambas imágenes. Los coeficientes spline se encuentran mediante álgebra lineal para que las localizaciones de los puntos de control se hallen en correspondencia.

Si se considera una fuerza $\mathbf{b}(\mathbf{x})$ en 3-D en cada punto \mathbf{x} , la magnitud y dirección de este vector de fuerza son, la intensidad de la fuerza y la dirección a la cual se orienta. Una forma de obtener deformaciones suaves es tener un campo de fuerza suave. El campo de fuerzas $\mathbf{b}(\mathbf{x})$ es de la forma

$$\mathbf{b}(\mathbf{x}) = \mathbf{c} r(\mathbf{x}), \qquad 2.12$$

donde $r(\mathbf{x}) = |\mathbf{x}| = [x_1^2 + x_2^2 + x_3^2]^{\frac{1}{2}}$, y $c = [c_1 \ c_2 \ c_3]^T$ son las intensidades de los componentes de fuerza. La solución en 3-D de la ecuación de Navier es de la forma

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}) = \mathbf{G}(\mathbf{x}) \,\mathbf{c},$$

$$\mathbf{G}(\mathbf{x}) = \left[\alpha r(\mathbf{x})^2 \mathbf{I} - 3\mathbf{x}\mathbf{x}^T\right] r(\mathbf{x})$$
2.13

donde $\alpha = 12(1-\nu)-1$, $\nu = \lambda/[2(\lambda + \mu)]$, es la razón de Poisson e I es la matriz identidad de 3x3. Esta solución se obtiene con el método de Garlekin [Str86].

La EBS es una combinación lineal de las versiones trasladadas de la ec. 2.13

$$\mathbf{d}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{N} G(\mathbf{x} - \mathbf{p}_i)\mathbf{c}_i + \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{b}$$
 2.14

donde Ax + b es la porción afín de la EBS. A medida que la distancia a partir de los puntos p_i , se incrementa al infinito, los desplazamientos se relajan a una transformación afín.

En la figura 2.2 se muestran los resultados de la comparación entre los métodos TPS y EBS para la corrección de la imagen RM de seno. EBS presentó mucho mejores resultados cuantitativamente medidos con el coeficiente de correlación y cualitativamente se aprecia la disminución de la imagen diferencia (figura 2.3).



Figura 2.2. Corrección de deformaciones en imagen de seno de RM con TPS y EBS (se muestran dos cortes). (a) Imagen original, (b) Imagen deformada, (c) Imagen corregida con TPS y (d) EBS con v=0.25. Todas las splines necesitaron 20 puntos de control (tomado de [Davi97]).



Figura 2.3. Imagen diferencia en la corrección de deformaciones en imagen de seno de RM con TPS y EBS . (a) Imagen diferencia original, (b) Imagen diferencia corregida con TPS y (c) imagen diferencia corregida con EBS (tomado de [Davi97]).

2.1.4.4 Métodos reportados.

Incorporación de estructuras rígidas. Little et al. [Lit97] emplean una transformación basada en funciones de base radial para la deformación de imágenes médicas con la incorporación de estructuras rígidas. La mayoría de los métodos reportados anteriormente a este trabajo consideraban que todos los tejidos en la imagen eran deformables, por lo que desarrollaron un algoritmo que impone restricciones sobre las estructuras rígidas de la imagen, mientras el resto de la imagen es deformado a partir de los puntos de control establecidos por el usuario. Las estructuras rígidas u objetos se definen según un proceso de segmentación realizado manualmente por un especialista.

El algoritmo se forma por la adaptación y combinación de dos métodos de interpolación, que permiten imponer restricciones sobre los cuerpos rígidos, sobre los cuales solo se desea una transformación afín. La solución requiere de una función de interpolación $f(\mathbf{t}_i)$ para generar el mapa de \Re^d a \Re , cuya restricción es que la función debe ser exacta en los n puntos de control: $f(\mathbf{t}_i) = x_i$, $i = 1, \mathbb{N}, n$. Una solución de interpolación general con funciones de base radial se forma con dos componentes, una combinación lineal de monomios y una combinación lineal de funciones base, $\sigma(\mathbf{t}, \mathbf{t}_i)$. La forma general para este tipo de solución de interpolación se compone de dos términos,

$$f(\mathbf{t}) = \sum_{j=1}^{M} a_j g_j(\mathbf{t}) + \sum_{j=1}^{n} b_j \sigma(\mathbf{t}, \mathbf{t}_j).$$
 2.15

La solución al sistema de n ecuaciones lineales es idéntica al análisis realizado anteriormente en TPS.

Para la incorporación de las estructuras rígidas es posible controlar la función base convirtiéndola en una función ponderada por una medida de distancia entre los puntos en la imagen y las posiciones de los objetos rígidos. Se define una función base que tiende a cero conforme nos movemos hacia cualquiera de los objetos rígidos. Los autores concluyen que el número de puntos de control debe escogerse de tal forma que se obtenga una transformación exacta. Esto dependerá de la aplicación y el grado de deformación requerida. Una limitación de la técnica es la necesidad de un proceso de segmentación y de selección de puntos de control. Por otro lado, no hay forma de predecir cuál función base se ajustará mejor a los datos a partir de los puntos de control en la imagen. La validación de este proceso es un punto importante, sobre todo si se pretende utilizar con fines quirúrgicos, donde el proceso debe medirse con respecto a los límites de las estructuras y el cual se deja para versiones posteriores.

En un trabajo posterior [Pen00], se aplica un procedimiento similar a la deformación de volúmenes para representar la escena quirúrgica. Incorporan cuerpos rígidos en una estructura de deformación con funciones de base radial. El algoritmo de deformación es una combinación de dos técnicas de interpolación: interpolación basada en puntos e interpolación ponderada por la inversa de la distancia.

Corrección de in-homogeneidades en la imagen. En la corrección de las inhomogeneidades geométricas en imágenes EPI se asume que la magnitud de la deformación geométrica es de 3 a 5 mm. Kybic et al. [Kyb00] desarrollaron un método que corrige la distorsión unidireccional en la imagen eco-planar de cerebro humano (fig. 1.4, pag. 11) al alinearla en forma no rígida con la imagen anatómica de RM. El modelo propuesto por los autores está situado entre los métodos globales y locales, combinando las ventajas de ambos. El espacio de la deformación es parametrizado por el parámetro de escala h y denotado como V_h. El parámetro de escala corresponde a la densidad de puntos de control. Los cambios sobre h se aproximan a los dos casos límite, un valor grande de h implica un modelo global con pocos parámetros. Por otro lado, un valor pequeño de h genera un modelo local con muchos parámetros que generalmente conllevan dificultades en la optimización. Sin embargo, un valor pequeño de h generalmente permite una buena aproximación a g

debido a que V_h es amplio, implicando que este parámetro se comporte como un factor débil de regularización.

La función de deformación se describe por un arreglo de coeficientes en 2-D

$$g(\mathbf{x}) = g(x, y) = \sum_{\mathbf{k} \in K} c_k \beta_3 \left(\frac{\mathbf{x}}{h} - \mathbf{k}\right) = \sum_{(k_x, k_y) \in K} c_{k_x, k_y} \beta_3 \left(\frac{x}{h_x} - k_x\right) \beta_3 \left(\frac{y}{h_y} - k_y\right), \qquad 2.16$$

donde β son funciones spline de soporte compacto. Un B-Spline de grado r se define recursivamente de la siguiente forma

$$\beta_{r} = \beta_{r-1} * \beta_{0}, \quad r > 0$$

$$\beta_{0}(x) = \begin{cases} 1, \text{ si } x \in \left(-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right) \\ 0, \quad \text{ otro caso} \end{cases}$$
2.17

Para evitar la identificación de puntos de control el método asume una distribución uniforme de los mismos. El problema de alineación no rígida se transforma en un problema de optimización no lineal de dimensión finita: encontrar un conjunto de coeficientes c que minimicen el criterio E y que relacione las intensidades de las imágenes fuente y objetivo,

$$E = \sum_{\mathbf{i} \in I} (T(\mathbf{g}(\mathbf{i})) - S(\mathbf{i})), \quad \text{donde } \mathbf{g}(\mathbf{i}) = \mathbf{g}(i, j) = \begin{bmatrix} g(i, j) \\ j \end{bmatrix}.$$
 2.18

El criterio es minimizado con respecto a los coeficientes empleando una versión regularizada del método de Newton, inspirado en el algoritmo Marquardt-Levenberg [Rao96]. Cuando el número de coeficientes es muy grande se emplea una optimización por descenso de gradiente ya que no necesita el almacenamiento de datos de la matriz Hessiana. La técnica incrementa la precisión geométrica de la imagen EPI consiguiendo una mejoría en la información clínica que presenta. El modelo con splines de alto orden dispone de las propiedades adecuadas para

aproximar el campo de deformación, así como la adaptación a esquemas multiresolución [Ald96] facilitando la implementación eficiente.

En una aproximación similar Studholme et al. [Stu00] proponen la aplicación de B-Splines cúbicos para la alineación exacta de datos funcionales de EPI con los datos anatómicos de RM. El campo de deformación entre ambas modalidades de imagen está parametrizado por una B-Spline regular. Las derivadas parciales de la medida con la cual la B-Spline controla las posiciones de los puntos se evalúa eficientemente a partir de una región local de soporte de cada parámetro. El proceso de alineación se lleva a cabo en una optimización iterativa con respecto a cada parámetro. Se emplean B-Splines en multigrid iniciando con un espaciamiento entre puntos de control de 30 mm, terminando con un espaciamiento de 10 mm. La meta en esta aproximación es únicamente corregir las distorsiones relativas (a la imagen anatómica) y no así toda la distorsión en la imagen EPI. La transformación geométrica estima entre los datos anatómicos (A) y los datos de EPI (E), parametrizados por una combinación de transformaciones rígidas $T_{patient}$ que describen la localización del paciente, combinado con un componente no rígido $T_{\Delta B_0}$

$$\mathbf{T}_{AE}(x_A, y_A, z_A) = \mathbf{T}_{patient}(x_A, y_A, z_A) + \mathbf{T}_{\Delta B_0}(x_A, y_A, z_A).$$
 2.19

La transformación óptima \mathbf{T}_{AE} está representada por el vector de parámetros, $\mathbf{P} = \{t_x, t_y, t_z, r_x, r_y, r_z, \psi_{111}, \psi_{112},], \psi_{n_x n_y n_z}\}$, donde ψ_{ijk} representa los puntos de control de la B-Spline, t_x, t_y, t_z , son las traslaciones rígidas globales y r_x, r_y, r_z , las rotaciones rígidas globales. La optimización se basa en la maximización de la información mutua normalizada (NMI) como función de costo empleando el algoritmo iterativo de ascenso del gradiente. Las perspectivas de este trabajo se dirigen en mejorar la eficiencia computacional para mejorar la velocidad de cómputo. La malla de puntos de control por debajo de 10 mm con B-Splines permite una muy buena aproximación al campo de deformación relativo a las imágenes EPI y RM. Imágenes de pecho. El análisis y seguimiento del cáncer de seno por imagen médica ha llamado la atención de múltiples investigadores en el área de procesamiento por obvias razones. En esta sección se presenta la descripción general de dos aplicaciones, el primero trata imágenes RM y el segundo con ultrasonido (US).

Rueckert et al. [Rue99] emplean Free Form Deformation basado en funciones B-Spline para generar deformaciones locales en la imagen de pecho en un volumen de imágenes RM. Este tipo de procedimiento es útil cuando se compara la evolución temporal del cáncer de seno a través de un tejido blando y altamente deformable. En este caso se aplican agentes de contraste para identificar de mejor forma la lesión cancerosa, por lo tanto, se realiza una alineación entre la imagen previa al agente de contraste y post aplicación del agente de contraste. Ya que existe una alta probabilidad que en las imágenes involucradas (fuente o destino) el contraste cambie, los autores emplearon una medida de similitud basada en voxeles: normalized mutual information (NMI).

El modelo consiste de la interacción entre dos deformaciones, una global y otra local, $\mathbf{T}(x, y, z) = \mathbf{T}_{global}(x, y, z) + \mathbf{T}_{local}(x, y, z)$. La deformación global está caracterizada por la transformación afín con 9 parámetros (3D) y 3 parámetros de traslación. Los puntos de control actúan como los parámetros de la B-Spline y el grado de deformación depende esencialmente de la resolución de la malla de puntos de control. Un espaciamiento amplio permite deformaciones globales, mientras que espaciamientos pequeños permiten deformaciones altamente localizadas. Al mismo tiempo, el número de puntos de control en la malla define los grados de libertad, y por consiguiente, la complejidad computacional. El modelo de deformación se implementa en un esquema multiresolución, de grueso a fino, aumentando la resolución de la malla. En general, el tejido del seno debe seguir una deformación el cual regulariza la transformación no afín únicamente.

Para encontrar la transformación óptima, se minimiza la función de costo asociada con los parámetros globales y locales de la transformación empleando la

técnica de descenso por gradiente para encontrar los parámetros óptimos de *c*. En contraste a los modelos físicos, este algoritmo no toma en cuenta las características de elasticidad del tejido del pecho, aunque puede ser atractivo para modelar algunas restricciones adicionales como incompresibilidad, que generalmente es difícil de evaluar y verificar. Sin embargo, las propiedades elásticas del tejido pueden cambiar considerablemente con la edad y entre pacientes, limitando la aplicación de los modelos físicos.

Con respecto al segundo trabajo desarrollado por Xiao et al. [XiaO2], en el cual se desea reconstruir el pecho en 3D para una mejor visualización y análisis del tejido cancerígeno, se tienen varios problemas. El primero es que los cortes se obtienen por manipulación directa del especialista clínico en US, por lo que los cortes paralelos y contiguos dependen de la técnica de adquisición, conocida como free-hand. Con frecuencia se realizan dos o más barridos para completar el volumen completo de la anatomía de interés. Esta combinación de barridos se conoce como spatial compounding, que a su vez ayuda a reducir el ruido speckle, característico de esta modalidad de imagen. Cuando el clínico realiza el barrido, el tejido suave se deforma fácilmente generando deformaciones sustancialmente diferentes en cada corte. En este trabajo presentan una técnica para la alineación no rígida de datos de US obtenidos por free-hand, con una regularización Bayesiana para seleccionar el área y localizar el campo de deformación o bloque. El campo de deformación final se obtiene al ajustar una malla B-spline, generando una técnica de alineación por bloques, donde la imagen fuente es muestreada en un conjunto de puntos, cada muestra es un bloque de voxeles. El bloque se mueve a diversas posiciones dentro de una ventana, donde dentro del bloque se evalúa una medida de similitud basada en voxeles. Para cada muestra, la posición que maximiza la medida bajo alguna condición de regularización se encuentra y emplea para formar el campo de deformación de la imagen.

2.1.5 Modelos deformables: Demons.

Considerando que no hay necesidad de modelar exactamente el comportamiento de un fluido dinámico si el cuerpo no lo amerita, el diseño de los métodos de alineación no rígida basado en Demons (demonios) dista de los modelos físicos. Sin embargo, la relevancia del modelo introducido en esta sección no tiene mayor justificación que los modelos físicos, sino de ser mucho más simple, su implementación es más fácil y el algoritmo resultante es mucho más rápido.

En oposición a las técnicas que emplean una malla discreta sobre el volumen de imágenes, Demons extrae líneas específicas o cumbre (crest lines), sobre las cuales se aplica una deformación para extender una correspondencia punto a punto entre las líneas a través del espacio 3D. En la versión del algoritmo Demons que se presenta a continuación, el método necesita aún ser depurado para lograr su completa automatización, pero con la intención de combinarlo con un algoritmo basado en intensidades para mejorar la alineación en regiones alejadas a la línea cumbre. De esta forma es posible combinar la alineación basada en la anatomía, con las técnicas basadas en intensidad para lograr deformaciones locales en áreas texturizadas [Thi95].

2.1.5.1 Atractores (attractors) vs. Demonios (demons).

Existe una variedad de técnicas para los modelos deformables, pero se pueden distinguir dos tipos: los modelos deformables basados en atractores (attracted-based) y los modelos basados en demonios (demons-based). Los más intuitivos y mayormente empleados son los atractores, donde el modelo deformable es un conjunto de muestras de puntos, pero que también debe ser una malla regular que cubre la imagen entera. Dichas muestras son atraídas por puntos en la escena (contornos). Las fuerzas interactuando en el modelo de deformación pueden ser derivadas a partir de funciones de distancia a los puntos más cercanos en la escena o

a partir de medidas evolucionadas de similitud tales como curvaturas similares, técnicas de correlación, intensidades similares o texturas.

En el algoritmo Demons se pueden determinar los contornos de los objetos, como en el caso de los atractores, pero también la orientación local del contorno en cada punto, tanto para el modelo deformable como para el contorno en la escena. En el caso de imágenes médicas, un análisis de los iso-contornos de la imagen es "generalmente" suficiente para definir el límite de un contorno, donde el gradiente define la normal a dicho contorno. El contorno de los objetos en la escena es discreto determinado por un número de puntos, cada uno con una orientación asociada. Cada demonio actúa localmente para empujar al modelo deformable en la dirección normal del contorno de la escena, pero la dirección depende de la naturaleza del estimado actual del modelo en ese punto. Si el punto se encuentra dentro del modelo de deformación, éste se empuja hacia adentro, por el contrario si se encuentra fuera del modelo de deformación, éste se empuja hacia fuera (figura 2.4). Intuitivamente, esto tiende a empujar el contenido del modelo de deformación hacia adentro del modelo de deformación.



Figura 2.4. Modelo deformable con demons.

2.1.5.2 Métodos reportados.

Guimond et al [Gui01], influenciados por el método Demons, desarrollaron una técnica para la deformación cerebral de imágenes multimodales en tres dimensiones con una corrección adaptativa de intensidades. El método Demons se había empleado con éxito para imágenes de la misma modalidad por lo que la extensión en este trabajo se hace cuando el algoritmo aplica primero una transformación de intensidades (involucrando imágenes de distinta modalidad), para después aplicar una transformación geométrica.

Concentrándonos en la transformación geométrica utilizada, sea T la imagen destino y S la imagen fuente, el método busca el desplazamiento u(x) para cada voxel x en T, que corresponda a las localizaciones anatómicas en S. La solución se encuentra con el siguiente esquema iterativo

$$u_{n+1}(x) = G_{\sigma} \otimes \left(u_n + \frac{S \, , \, h_n(x) - T(x)}{\left\| \nabla (S \, , \, h_n)(x) \right\|^2 + \left[S \, , \, h_n(x) - T(x)\right]^2} \right) \nabla (S_n \, , \, h_n)(x)$$
 2.20

donde G_{σ} es un filtro Gaussiano con variancia σ^2 , \otimes denota convolución, , denota composición y h(x) = x + u(x), es la transformación relacionada al desplazamiento. La ecuación 2.20 encuentra los desplazamientos en la dirección del gradiente $\nabla(S, h_n)(x)$, los cuales son proporcionales a la diferencia en intensidades entre $S, h_n(x)$ y T(x), con una normalización necesaria para la estabilidad numérica. La convolución con el filtro Gaussiano se emplea para modelar suavemente el campo de desplazamiento. La ecuación 2.20 requiere de la previa corrección de las intensidades entre las imágenes fuente y destino. Los autores realizan este proceso con una estimación polinomial y con la medida de similitud Mutual Information (MI) para fines de comparación, en un proceso iterativo que maximiza la similitud entre las imágenes S y T.

2.2 Discusión sobre el estado del arte.

Una vez que se han descrito las características generales de los modelos de deformación más conocidos y algunas de sus aplicaciones, la presente sección resume el estado del arte en un enfoque crítico. El material seleccionado cuyos extractos se han plasmado aquí, ha proporcionado grandes contribuciones al área de investigación y es sin duda lo más relevante reportado a la fecha. Sin embargo, esta área continua activa, produciendo nuevas ideas que tratan de solucionar uno o más de los diversos problemas comunes como son: exactitud, robustez de la técnica, costo de cómputo (tiempo y recursos), automatización, exactitud, factibilidad en el uso clínico, etc.

Dentro de un resumen general de lo expuesto en el estado del arte se destaca lo siguiente:

- 1) Las técnicas actuales para la alineación no rígida de imágenes incorporan estrategias jerárquicas. Independientemente del modelo de deformación empleado se realizan simplificaciones sobre el contenido de las imágenes (datos), incorporación graduada de un número mayor de coeficientes o parámetros que caracterizan el modelo de deformación, o la integración de distintos modelos de deformación con la intención de cubrir las necesidades globales, locales, rígidas y no rígidas de un problema clínico. Esta tendencia facilita la búsqueda de soluciones óptimas globales, y en algunos esquemas puede establecer tiempos de cómputo menores.
- 2) Los modelos de deformación propuestos presentan ventajas y limitaciones en muchos sentidos. Es muy difícil que exista un único método que resuelva completamente todos los tipos de distorsiones presentes en una imagen médica, debido principalmente a la complejidad en las propiedades elásticas inherentes a cada uno de los tejidos.
 - a) En los modelos que han utilizado la teoría de la mecánica del medio continuo para establecer la correspondencia de los puntos análogos entre pares de imágenes o volúmenes, el tejido bajo estudio tiene que aproximarse como un

cuerpo elástico o fluido viscoso. Aún cuando se incorporan parámetros que contemplen las in-homogeneidades de los tejidos y que mejoran considerablemente la técnica, las soluciones a las PDE's requieren de aproximaciones como diferencias finitas o elemento finito. Además, pensar en un modelo lo suficientemente robusto que se adecue a las diversas aplicaciones donde las deformaciones son generadas por factores genéticos, es difícil. Por ejemplo, la génesis del crecimiento celular normal y anormal es incierta, las deformaciones anatómicas (contracciones y extensiones del tejido) provocadas por el crecimiento de tumores o las variaciones anatómicas inter-individuos son muy difíciles de predecir.

- b) Los modelos generados con funciones base con frecuencia emplean restricciones sobre la suavidad del modelo para limitar el tipo de deformaciones, especialmente en el caso de imágenes multimodales. Las técnicas que hacen uso de puntos de control arrastran el error inherente al proceso de ubicación de los mismos. Por otro lado, no hay forma de predecir cuál función base se ajustará mejor a los datos a partir de los puntos de control en la imagen. Sin embargo, las funciones base tienen la gran ventaja sobre los demás modelos de que se implementan fácilmente.
- c) En los algoritmos que incorporan contornos como en Demons se tienen tiempos de cómputo relativamente menores para la correspondencia de estructuras a través de puntos de control. La desventaja en este tipo de estrategia es el error introducido por el proceso de segmentación, sobre todo en estructuras anatómicas complicadas como las cerebrales o en imágenes con mucho ruido.
- d) Las funciones base o polinomiales que realizan una correspondencia continua entre patrones de control, requieren de un proceso de identificación de puntos, líneas o superficies. La identificación automática, eficiente y robusta de los patrones característicos entre pares de imágenes es un tema de investigación abierto.

- En cuanto a los tiempos de cómputo, es bien conocida la relación: exactitud del proceso vs. costo computacional, y esta área de investigación no es la excepción a la regla.
 - a) Las estrategias jerárquicas que incorporan modelos de deformación del tipo global (con elasticidad lineal), locales (con fluidos viscosos) y deformaciones rígidas (transformación homomorfa o afín), sufren por su alto costo computacional.
 - b) Las funciones base que establecen un dominio continuo deformable sobre la imagen, introducen un gran número de puntos de control con espaciamientos cada vez más reducidos que mejoran la precisión de la técnica, pero con el correspondiente incremento en los tiempo de cómputo.
 - c) En general el proceso de alineación no rígida entre imágenes continua siendo un proceso muy costoso. Algunas implementaciones se han solucionado con procesadores en paralelo, sin embargo este tipo de esquema remotamente se empleará en la práctica clínica en el futuro cercano debido a el costo comercial.
- 4) Las medidas de similitud o funciones de costo que cuantifican la similitud entre pares de datos son diversas y emplean distintos recursos matemáticos. La determinación de cuál es la más adecuada depende de dos factores básicamente: el tipo de imágenes (aplicación) y la estrategia de comparación. Existen dos formas de realizar comparaciones, cuando se basan en características de la superficies, etc.) imagen (puntos, contornos, identificadas manual 0 automáticamente en ambas imágenes o cuando se emplean las intensidades de cada voxel de la imagen. Las primeras tienen la característica de ser altamente locales, las segundas en el extremo opuesto, o sea, cuantifican globalmente el dominio de interés. Por ejemplo, las técnicas basadas en contornos, generalmente trabajan con la distancia Euclidiana; en la comparación por intensidades de imágenes monomodales comúnmente se emplea la diferencia o error cuadrático medio, productos internos, etc. Uno de los retos más difíciles es la medición de similitudes en imágenes multimodales, donde la extracción de características

comunes en el par es mucho más compleja. En este caso se emplean técnicas basadas en intensidades con la desventaja de ser insensibles a cambios locales. Aquí radica otro de los temas abiertos que intenta lidiar entre la exactitud y el costo computacional en el marco de una aplicación.

- 5) La mayoría de las técnicas analizadas anteriormente emplean estrategias de búsqueda por los parámetros o coeficientes óptimos del modelo con la finalidad de que las soluciones no queden restringidas a la solución única de un sistema de ecuaciones lineales como es el caso en TPS. En general se emplean estrategias de optimización que buscan por los parámetros de transformaciones lineales con funciones de costo no lineales. El tipo de superficie representada en el espacio de búsqueda de la solución óptima global, es una combinación entre lo anterior aunado a la complejidad de la imagen (niveles de intensidad) y el ruido inherente.
 - a) Las estrategias jerárquicas han suavizado la ardua tarea de atravesar el espacio de búsqueda hacia la solución óptima global, generalmente aplicando un tipo de filtrado de los componentes de alta frecuencia de las imágenes. En este caso se han empleado las técnicas clásicas y comúnmente llamadas 'formales' porque existe una comprobación matemática muy clara que garantiza que el método converge a un mínimo: descenso de gradiente, Newton, Levenverg-Marquadt, etc. Sin embargo, esto sólo es garantizado para espacios de búsqueda convexos.
 - b) Existen también las llamadas técnicas heurísticas (Programación evolutiva, Búsqueda Tabú, Recocido simulado e híbridos) que generalmente emplean la teoría de probabilidad para evitar soluciones locales y presentar así soluciones globales. Estas técnicas han sido poco empleadas en aplicaciones de este tipo, sin embargo son una alternativa de solución al difícil problema de optimización no lineal global.

Así, la propuesta de la presente tesis doctoral realiza esfuerzos por contribuir en forma original a la variedad de soluciones al problema de alineación no rígida. La motivación es generada a partir de la dificultad de los métodos por atravesar espacios de búsqueda complejos hacia la solución óptima global, la cual se incrementa

considerablemente conforme el método requiere mayor exactitud e incrementa el número de puntos de control o parámetros a optimizar. Es de nuestro interés entonces, la investigación y proposición de una estrategia que aborde este problema en forma eficaz y con una contribución original al área de investigación dedicada a este complejo problema de alineación no rígida de imágenes médicas.

2.2 Objetivos

Objetivo general:

Se desarrollará y evaluará un procedimiento robusto para establecer correspondencias espaciales no rígidas entre pares de imágenes intramodales y multimodales basándose en los niveles de intensidad de las mismas.

Objetivos particulares:

Al final de la investigación se:

- Contribuirá al área de investigación en alineación de imágenes médicas con la propuesta de un nuevo modelo de deformación.
- Comprobará la hipótesis de que el procedimiento propuesto puede mejorar una medida de similitud robusta entre pares de imágenes a través de la composición de transformaciones locales.
- Evaluará el desempeño del método con la experimentación en imágenes sintéticas, fotográficas y médicas intramodales y multimodales.
- Implementará un algoritmo que realice la tarea en un computador con la mínima interacción humana (automático).

Capítulo 3 Solución propuesta

En este capítulo se desarrolla y justifica una técnica robusta para la alineación no rígida de imágenes médicas. El término de robustez se emplea para indicar que la técnica tiene la capacidad de desempeñarse en general cuando la relación funcional de intensidades entre las imágenes involucradas es desconocida (el término se aplica principalmente a imágenes de distinta modalidad). La contribución mayor de la técnica de alineación no rígida propuesta, es la introducción de una nueva transformación espacial que es analizada y cuyos parámetros son restringidos para proporcionar relaciones de transformación uno-a-uno y continuas entre los elementos de la imagen (inyectividad).

El método se desarrolla dentro de una estructura jerárquica donde el modelo de deformación global está compuesto por un conjunto de transformaciones geométricas aplicadas consecutivamente y que modifican el dominio de la imagen fuente de forma global a local. Cada transformación aplicada sobre la imagen fuente está caracterizada por cinco parámetros que definen una función continua a través del dominio de la transformación, destinando una transformación afín al elemento central del dominio y una transformación identidad en el límite del mismo. La suavidad o continuidad de la transformación está controlada por un parámetro conocido como de "suavidad" que garantiza la continuidad geométrica al menos de cero (C⁰) en el límite del dominio. Todos los resultados de la tesis se generaron definiendo un dominio circular que implícitamente se integra a la función de

transformación. Los parámetros de la transformación se buscan con una estrategia evolutiva al maximizar un criterio de similitud basado en las intensidades de la imagen (Información Mutua Normalizada (IMN)). La composición de transformación es llevada a cabo por un algoritmo computacional que distribuye uniformemente los distintos dominios circulares a través de un esquema jerárquico: de global a local. Se asume que las imágenes han sido previamente alineadas rígidamente con alguno de los métodos más adecuados a la aplicación y ampliamente reportados en la literatura [Haj01].

Así, en la organización de este capítulo primeramente se realiza un resumen del trabajo previo reportado a manera de describir brevemente qué motivó el estudio y proposición de la transformación geométrica empleada como modelo de deformación. Después se presenta y justifica el uso de la IMN como medida de similitud robusta para este tipo de aplicaciones. A continuación se describe la estrategia evolutiva basada en un algoritmo genético híbrido que actúa como método de optimización global no lineal con restricciones no lineales. Por último, se expone el algoritmo computacional que resuelve el problema global de alineación no rígida y que incluye una ubicación automática de los puntos de control con una distribución uniforme y jerárquica, de global a local.

3.1 Trabajo previo.

Deformación de estructuras cerebrales para obtener promedios [Cas98]. La transformación espacial introducida como modelo de deformación para la alineación no rígida de imágenes médicas ha evolucionado a partir de una primera versión donde se propuso una técnica para realizar deformaciones anatómicas altamente localizadas en la imagen RM con la finalidad de obtener promedios anatómicos cerebrales. Esta aplicación es de utilidad en la planeación de la cirugía estereotáxica donde se necesitan referencias estándar de una población. En forma general, el procedimiento consiste en dividir uniformemente a la imagen fuente en regiones cuadradas, las cuales se deforman lineal e independientemente con una

transformación afín. La linealidad de la transformación permite establecer la hipótesis de que el promedio anatómico se encuentra en el punto central de la deformación total necesaria para eliminar las diferencias anatómicas entre las imágenes fuente y destino. Los parámetros de la transformación afín se encuentran al minimizar la diferencia cuadrática media de las intensidades entre ambas imágenes con una versión modificada del algoritmo no lineal de optimización Levenberg-Marquardt. Esta versión modificada requiere rigurosamente que exista la transformación inversa. Así, integrado a un esquema multiresolución con una descomposición ortogonal con ondillas (wavelets), permite obtener una rápida convergencia a un óptimo global sin la necesidad de calcular los gradientes de la imagen fuente transformada en cada iteración. El punto de desventaja en este esquema son las discontinuidades producidas en los puntos de unión entre las diferentes regiones. De alguna forma se suaviza el efecto al modelar un dominio continuo con una función de interpolación cúbica.

Deformación de imágenes RM empleando una transformación lineal y local [Cas01]. En la tendencia de generar modelos de deformación basados en transformaciones sencillas, con pocos parámetros que los caractericen, surgió una transformación no lineal que evolucionó de la transformación afín para realizar un mapa continuo entre el centro y el límite de dominio de la imagen, estableciendo al menos continuidad C⁰ en el límite del dominio. Se generó una técnica completa y automática para la corrección de distorsiones geométricas en la imagen RM, la cual se analiza detalladamente en las siguientes secciones del presente capítulo. En este trabajo no se realiza un análisis minucioso de la transformación, sólo se señala por medio de los resultados su posibilidad de empleo como modelo de deformación para aplicaciones médicas. Aunque todo el algoritmo fue depurado posteriormente, el algoritmo general e inicial puede revisarse en esta referencia.

Técnica para la alineación no rígida de imágenes como una composición de deformaciones locales [Cas03]. Este trabajo tiene como objetivo principal la

presentación de la nueva transformación espacial como modelo de deformación de imágenes, con un análisis detallado y formal de la misma. Aquí se concentran prácticamente todas las ideas desarrolladas en la presente investigación y se demuestra el uso de la transformación espacial dentro de un algoritmo computacional empleando imágenes sintéticas y reales. A diferencia del trabajo anterior, se incorpora a la estrategia evolutiva el manejo de restricciones no lineales para definir de mejor forma el espacio de búsqueda de los parámetros óptimos y se anexa una velocidad de mutación variable que incrementa la probabilidad de encontrar una solución óptima global. El trabajo completo puede revisarse en las secciones siguientes del presente capítulo.

3.2 Descripción general.

Se desea lograr la correspondencia entre los dominios de un par de imágenes. Sea $f_s(\mathbf{x}_s)$ y $f_t(\mathbf{x}_t)$, la distribución espacial de intensidades, donde $\mathbf{x}_s \in \Omega_s$ y $\mathbf{x}_t \in \Omega_t$, definen los dominios de las imágenes fuente y destino, respectivamente. Aunque los patrones de los objetos de interés se encuentran en ambas imágenes, en general, los dominios (Ω_s y Ω_t) pueden diferir en sus dimensiones, posición y/u orientación.

Para alinear un par de imágenes, se necesita garantizar una relación funcional especial que establezca la correspondencia entre los patrones u objetos similares. Esta función es una transformación espacial *G* que logra la correspondencia de las intensidades entre los dominios de las imágenes fuente y destino $G(\mathbf{x}_s) = \mathbf{x}_t$, en un nuevo dominio definido por la región de traslape entre ellos, Ω_G [Haj01].

En el presente capítulo se introduce una nueva técnica robusta para la alineación no rígida de imágenes que emplea un modelo de deformación global denotado por *G*, para establecer la correspondencia espacial de objetos similares en ambas imágenes cuando la relación funcional de intensidades es desconocida o no lineal. De las secciones anteriores es claro que el problema no es una tarea sencilla, que una simple transformación espacial lineal, de bajo orden o con pocos grados de

libertad pueda llevar a cabo. Se propone entonces un algoritmo que estima la deformación global $G: \Re^2 \to \Re^2$, al maximizar una medida de similitud basada en las intensidades de los objetos en los dominios de las imágenes fuente y destino,

$$f_s(G(\mathbf{x}_s)) \approx f_t(\mathbf{x}_t)$$
. 3.1

La función de deformación global *G* se estima a través de la composición de *L* transformaciones espaciales y locales, donde cada una de ellas está caracterizada con una función no lineal simple. Entonces, *G* está definida como la composición de *L* transformaciones espaciales $g_i: \Re^2 \to \Re^2$,

$$G = g_L, \] \ g_2, \ g_1$$
 3.2

donde g_{i+1} , g_i es la composición de las transformaciones espaciales aplicadas a una región de la imagen fuente $\Omega_{s_i} \subset \Omega_s$, donde $i=1 \land L, L \in \mathbb{N}$, identifica a un punto de control. L determina el número total de transformaciones locales necesarias para lograr que la similitud entre las intensidades de pares de imágenes sea similar.

Una vez que los correspondientes dominios espaciales han sido localizados en la imagen fuente y destino, el problema es encontrar un vector de parámetros \mathbf{p}_i que caracterice la transformación espacial g_i . Si se asume que la relación espacial funcional entre ambos dominios es desconocida, podemos considerar esta tarea como un problema de optimización no lineal que busca al vector óptimo de parámetros \mathbf{p}_i que define g_i .

La correspondencia espacial entre dos imágenes se logra al maximizar un criterio de similitud *I*, de la forma

$$I(f_t(\mathbf{x}_t), f_s(g_i(\mathbf{x}_s))), \qquad 3.3$$

estableciendo una medida que cuantifica la similitud entre el dominio de la imagen destino y el dominio de traslape de la imagen fuente transformada $\Omega_{g_i} = \{\mathbf{x}_t \in \Omega_t \mid g_i^{-1}(\mathbf{x}_t) \in \Omega_s\}$. La estrategia de búsqueda impone restricciones a los parámetros para garantizar la continuidad, diferenciabilidad y correspondencia uno-auno de la transformación espacial. Además establece un límite de dominio único entre la imagen fuente y la transformada, para evitar el traslape de información.

3.3 Modelo de deformación.

3.3.1 Transformación geométrica.

La transformación espacial $g_i: \Re^2 \to \Re^2$, surge motivada por la transformación afín que requiere sólo cuatro parámetros para deformar una imagen (caso 2D), adicionando un parámetro más para un total de cinco grados de libertad. Este modelo de deformación realiza una homotopía¹ entre la transformación afín y la identidad, en las posiciones central y en el límite del dominio circular, respectivamente. Así, la función g_i se define de la siguiente forma

$$g_i(\mathbf{x}_s) = \left[(1 - \lambda(\mathbf{x}_s)^{\alpha}) \mathbf{A} + \lambda(\mathbf{x}_s)^{\alpha} \mathbf{I} \right] \mathbf{x}_s$$
 3.4

donde I representa la transformación identidad, $\alpha \in \Re$ se conoce como el parámetro de suavidad, A es la transformación afín compuesta de cuatro parámetros para el caso 2D y se define como

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 1+a & b \\ c & 1+d \end{bmatrix} , \qquad 3.5$$

¹ Prevalecen las propiedades topológicas.

donde $a,b,c,d \in \Re$. Por último, la Función de Distancia Normalizada (FDN) $\lambda: \Re^2 \to \Re$, genera una medida de distancia de las distintas posiciones dentro del dominio con respecto al centro del mismo de la siguiente forma,

$$\lambda(\mathbf{x}_{s}) = \frac{\left\|\mathbf{x}_{cs_{i}} - \mathbf{x}_{s}\right\|}{\left\|\mathbf{x}_{cs_{i}} - \mathbf{x}_{\max}\right\|}$$
3.6

donde \mathbf{x}_{cs_i} y \mathbf{x}_{max} , son el punto central (punto de control) y límite del dominio, respectivamente, y $\|\cdot\|$ es una norma vectorial en \Re^2 . Para nuestros propósitos empleamos la norma vectorial en l_2 o norma euclidiana la cual representa la función de distancia general con respecto al origen para $\mathbf{x} \in \Re, \Re^2, \Re^3$ [Bur00]. Además, la norma euclidiana en \Re^2 define un dominio circular que fácilmente es implementado y que representa una mejor calidad con la finalidad de calidad en la visualización en comparación por ejemplo, con la norma l_{∞} .

La parte importante de hacer notar en la FDN (ec. 3.6) es que define el dominio de g_i , denotado anteriormente como Ω_{g_i} . A partir de las ecuaciones 3.4 y 3.6, puede probarse que cuando λ es nulo $(\mathbf{x}_{cs_i} = \mathbf{x}_s)$, la posición central en el dominio es transformada linealmente, $g_i(\mathbf{x}_{cs_i}) = \mathbf{A}\mathbf{x}_{cs_i}$; por otro lado, en el límite del dominio cuando λ es la unidad, las posiciones límite son transformadas con el mapa identidad, $g_i(\mathbf{x}_{max}) = \mathbf{I}\mathbf{x}_{max}$. Si consideramos a los dominios de las imágenes fuente y destino, Ω_{s_i} y Ω_{t_i} , como un círculo con diámetro unitario trasladado a partir del origen por [1/2, 1/2], la distancia a partir de cada posición a el centro es $\|\mathbf{x}_{cs_i} - \mathbf{x}_s\| \le 1/2$. Por lo tanto, considerando un vector en dos dimensiones $\mathbf{x} = \{x, y\}$, la ecuación 3.6 puede re-escribirse de la siguiente forma,

$$\lambda(\mathbf{x}_{s}) = 2\left[\left(x_{s} - x_{cs_{i}}\right)^{2} + \left(y_{s} - y_{cs_{i}}\right)^{2}\right]^{1/2} = 2\left[\left(x_{s} - 1/2\right)^{2} + \left(y_{s} - 1/2\right)^{2}\right]^{1/2}.$$
3.7

Aunque la transformación espacial (ec. 3.4) en este trabajo es aplicada a imágenes en dos-dimensiones, debe notarse que puede ser extendido a tres-dimensiones $g_i: \Re^3 \to \Re^3$, únicamente incrementando las dimensiones de la matriz A (ec. 3.5).

En la figura 3.1 se muestran algunos ejemplos de las curvas de nivel generadas por la transformación espacial $g_i = \{g_1, g_2\}$ para diferentes vectores de parámetros, donde $\mathbf{p}_i = [a, b, c, d, \alpha]$. Las deformaciones se representan por las curvas de nivel de las funciones $g_1(x, y)$ y $g_2(x, y)$, independientemente. Se emplearon 20 niveles para cada función, cada nivel representado por distintos tonos de colores en un mapa 2D. Cada ejemplo (figs. 3.1a-d) muestra el vector de parámetros para deformaciones válidas dentro de la región de traslape Ω_{g_i} . Las líneas perpendiculares a los ejes representan la transformación identidad para $g_1(x, y)$ y $g_2(x, y)$, dentro y fuera del dominio de traslape Ω_{g_i} . Puede apreciarse el límite de Ω_{g_i} como una circunferencia delineada a través de las curvas de nivel en el mapa 2D. Por ejemplo, en la figura 3.1c la función $g_2(x, y)$ representa la identidad cuando los parámetros de la transformación *c* y *d* son nulos.

3.3.2 Restricciones del modelo.

Debido al comportamiento no lineal de la función de deformación, deben imponerse algunas restricciones sobre los parámetros de la transformación para garantizar su aplicación como modelo de deformación anatómica de imágenes médicas. El método de alineación no rígida desarrollado requiere que los parámetros de la transformación sean restringidos para obtener inyectividad, diferenciabilidad y continuidad de la transformación dentro de la región de traslape Ω_{g_i} . Además, como *G* se construye a través de la composición de *L* transformaciones espaciales con control local, es esencial que los dominios de las imágenes fuente y la imagen fuente transformada sea siempre el mismo, $\Omega_{g_i} = \Omega_{g_i}$, garantizando la continuidad con la vecindad de Ω_{g_i} .

Continuidad y diferenciabilidad. Analizando la primera derivada de la ecuación 3.4 con respecto *x*, se observan las singularidades en el centro y el límite del dominio de traslape. Analizando la expresión $\lambda(\mathbf{x}_s)^{\alpha-2}$ la cual aparece en todas las derivadas parciales (ver Apéndice A), se deduce que el parámetro de suavidad debe limitarse a $\alpha > 2$, para evitar las singularidades en $\mathbf{x}_s = \mathbf{x}_{cs_i}$. La continuidad geométrica C de g_i , es C^{k-1} si y sólo si $\mathbf{x}_{max} \neq \mathbf{x}_{cs_i}$. En general, para la derivada k-ésima para k>1, el parámetro de suavidad debe restringirse a según lo indica la siguiente expresión

$$\alpha > k+1.$$
 3.8

De esta forma, la transformación espacial garantiza al menos continuidad de orden cero en \mathbf{x}_{cs_i} y su diferenciabilidad está determinada por el parámetro de suavidad. Así, los dominios involucrados deben tener al menos tres pixeles o elementos de la imagen para satisfacer las propiedades de continuidad y diferenciabilidad, uno de los pixeles es para el punto de control que ocupa la posición central del dominio, los otros dos para las posiciones límite.

Correspondencia uno-a-uno. Debido a la naturaleza no lineal del modelo de deformación el vector de parámetros debe limitarse para permitir deformaciones válidas. En general, puede probarse analíticamente que la transformación espacial propuesta tiene una correspondencia uno-a-uno para cierta región limitada del espacio comprendido por los parámetros de la matriz A (ec. 3.5) y que satisfacen la restricción formulada en la ec. 3.8. Sin embargo, la alta complejidad en el análisis de esta función requirió del empleo de algunas aproximaciones que condujeron a un modelo de deformación muy restringido y determinado por la siguiente ecuación,

$$\left((|a|+|b|)^2 + (|c|+|d|)^2 \right)^{1/2} < \frac{1}{(4\alpha+1)}$$
 3.9

donde los parámetros de la transformación $a,b,c,d \in \Re$ y satisfacen la restricción impuesta en 3.8.

En los esfuerzos por obtener una mejor solución analítica se obtuvieron otro tipo de expresiones que relacionan los parámetros de la transformación, sin embargo el resultado fue similar en el sentido de que todos generaron rangos de movilidad muy restringidos para los parámetros de la transformación. Todo el desarrollo matemático que condujo a esta conlusión se encuentra incluido en el Apéndice B. A manera de no pasar por alto el trabajo realizado aquí, es aún posible emplear la ec. 3.9 para establecer una restricción que satisfaga la inyectividad de la transformación, pero el costo es el empleo de una mayor cantidad de deformaciones locales que conformen el modelo de deformación global. Por otro lado, la facultad de ajuste a diversas formas de onda se ve demeritada presentando en general funciones con un grado de diferenciabilidad muy bajo.

La segunda estrategia desarrollada y sobre la cual se sustenta el algoritmo de alineación, emplea una solución numérica como alternativa y se basa sobre una relación entre las pendientes de las curvas de nivel de las funciones $g_1(x, y)$ y $g_2(x, y)$, dentro del dominio de traslape Ω_{g_i} .



Figura 3.1. Curvas de nivel de la transformación espacial $g_i = (g_1, g_2)$ en una representación bidimensional para diferentes vectores de parámetros. En (a) p=[-0.42, 0.42, 0.42, -0.42, 2.10]. (b) p=[-0.42, 0.42, 0.42, -0.42, 7.00]. (c) p=[-0.42, 0.00, 0.00, 0.00, 3.00]. (d) p=[-0.42, 0.00, 0.00, -0.42, 3.00].
A diferencia de los ejemplos con curvas de nivel de transformaciones válidas mostradas en la figura 3.1, se generaron también ejemplos donde la transformación espacial no cumple con la condición de inyectividad. En la figura 3.2 se muestran estos ejemplos no válidos donde podemos observar más de un cruce entre las curvas de nivel de las funciones $g_1(x, y)$ y $g_2(x, y)$, dentro de Ω_{g_i} . A partir de estos ejemplos puede probarse gráficamente que para garantizar inyectividad, la máxima pendiente producida por $g_1(x, y)$ debe ser menor que la mínima pendiente producida por $g_2(x, y)$ en Ω_{g_i} , para evitar los traslapes entres las dos funciones. La siguiente expresión establece lo anterior,

$$\max\{m1_{g_1(x,y)}\} < \min\{m2_{g_2(x,y)}\}$$
 3.10

donde

$$m1_{g_1(x,y)} = \frac{|\partial g_1/\partial y|}{|\partial g_1/\partial x|}$$
 y $m2_{g_2(x,y)} = \frac{|\partial g_2/\partial y|}{|\partial g_2/\partial x|}$ 3.11

(ver Apéndice A para las derivadas parciales). En la figura 3.3 se muestra un ejemplo de transformación no inyectiva con las pendientes m1 y m2, donde se viola el criterio establecido en la ec. 3.10.

En la figura 3.4 se muestra un ejemplo de una deformación local en la imagen RM de cabeza humana a través de un corte sagital. Las dimensiones de la imagen son de 256x256 pixeles, la posición central del dominio Ω_{g_i} está marcada como un punto brillante en la imagen amplificada y la longitud del mismo con una línea horizontal brillante (fig. 3.4b). El dominio de la transformación cubre el área del cerebelo a partir del cual pueden apreciarse dos tipos diferentes de deformaciones anatómicas (figs. 3.4c y 3.4d) cada una caracterizada por un vector de parámetros válido.



Figura 3.2. Curvas de nivel para transformaciones espaciales no válidas en una representación bidimensional $g(g_1, g_2)$ y para diferentes vectores de parámetros $p=[a, b, c, d, \alpha]$. En (a) p=[-0.72, 0.42, 0.42, -0.62, 3.00]. (b) p=[0.00, 0.00, 0.00, 0.52, 3.00].



Figura 3.3. Pendientes m1 y m2 en el mapa 2D de las curvas de nivel de g_1 y g_2 , con p=[0.00, 0.00, 0.00, 0.00, 0.52, 3.00].





(a)









Figura 3.4. Imagen RM de la cabeza humana en un corte sagital de tamaño 256x256 pixeles, con $\mathbf{x}_{cs_i} = (153,185)$ y distancia máxima de 30 pixeles. (a) Imagen original. (b) Imagen original aumentada. El punto claro en la imagen representa la posición \mathbf{x}_{cs_i} . La barra horizontal clara en la parte inferior indica la distancia de 30 pixeles. (c) Imagen deformada localmente con p=[-0.42, 0.42, 0.42, 0.42, 2.10]. (d) Imagen deformada con p=[-0.42, 0.00, 0.00, -0.00, 3.00].

3.4 Criterio de similitud.

El tema de evaluar la similitud entre dos imágenes sigue inquietando a la comunidad que trabaja en visualización y necesita de la cuantificación de la percepción visual. Se han generado dos tipos de técnicas, las basadas en patrones o características (feature-based) y las basadas en intensidades (intensity-based), también conocidas como basadas en voxeles (voxel-based). Las primeras necesitan de la localización de puntos de control anatómicos o externos, o la segmentación de contornos o superficies. Las segundas miden la similitud de todos los pares de voxeles geométricamente correspondientes. Las técnicas basadas en intensidades tienen la gran ventaja de evitar la búsqueda de patrones y solo emplear niveles de gris, así que la exactitud de la medida no está limitada al proceso de segmentación. La contraparte es que en general conllevan mayor costo computacional. Algunos trabajos realizan combinaciones de medidas basadas en intensidades con medidas basadas en patrones. Por ejemplo, Kovalev et al [Kov98] emplean una función de costo que combina linealmente el factor de correlación con un término puramente geométrico y una penalización que expresa el deseo de máximo traslape entre ambas imágenes. Por otro lado, Pluim et al [Plu00] realizan una discusión sobre la falta de robustez en los métodos basados en intensidades, particularmente abordan el problema de la falta de información espacial de la medida Información Mutua (IM) y propone una medida modificada al agregar el gradiente de la imagen. Pero a pesar de todo lo anteriormente mencionado, algunos autores concluyen que no hay una medida superior y la selección de la misma depende de las propiedades de las imágenes y los requerimientos de la aplicación, como puede ser el tiempo de cómputo [Buz98].

Por otro lado, para la alineación de imágenes donde no en todas las regiones se mantienen relaciones lineales en intensidad, IMN ha mostrado consistencia en diversas aplicaciones que involucran tejidos anatómicos rígidos que se transforman linealmente [Mae97], o para el caso no rígido donde las deformaciones anatómicas

son modeladas con TPS para fusión de imágenes multimodales [Mey97], para la correspondencia anátomo-funcional (fMRI-RM) con Bézier-Splines [Ote01]; las funciones B-Spline se han empleado para dar un seguimiento temporal del cáncer de pecho con imagen RM [Rue99], para la corrección de distorsiones geométricas en EPI [Stu00], para la alineación de un volumen de cortes de US [She02].

Al tratar problemas de alineación no rígida de imágenes médicas multimodales, deseable una medida que tome en cuenta variaciones morfológicas es independientemente de la relación funcional de intensidades entre ambas modalidades. Existen trabajos que tratan de modelar la relación funcional de intensidades como paso previo a la transformación geométrica. En el trabajo de Guimond et al [Gui01], se efectúa la corrección de intensidades entre las imágenes, al estimar los coeficientes de una función polinomial mientras se minimiza la suma del error cuadrático residual. A pesar de que diversas medidas de similitud han sido propuestas, no se había llevado a cabo una validación y comparación rigurosa entre las mismas. Holden et al [Hol00] realizan un estudio experimental para la alineación rígida de imagen RM, por medio de una comparación cuantitativa entre 8 medidas basadas en intensidades: 1) Diferencia cuadrática media; 2) Entropía de la diferencia de intensidades; 3) Información Mutua, óptima cuando se desconoce la relación funcional de intensidades; 4) Correlación cruzada, óptima para una relación lineal; 5) Información Mutua normalizada; 6) Intensidad de patrones; 7) Uniformidad de la razón de imagen y 8) una variante de la anterior. Los autores concluyen que las medidas basadas en la entropía conjunta produjeron la mejor consistencia considerando diferentes fuentes de ruido y las in-homogeneidades RF de la imagen.

3.4.1 Información Mutua Normalizada.

Dos variables aleatorias, A y B, con distribuciones de probabilidad marginal, $p_A(a)$ y $p_B(b)$, y distribución de probabilidad conjunta $p_{AB}(a,b)$, son estadísticamente independientes si $p_{AB}(a,b)=p_A(a).p_B(b)$, mientras que son máximamente dependientes si están relacionadas uno a uno por un mapa $T:p_A(a)=p_B(T(a))=p_{AB}(a,T(a))$. La IM, mide

el grado de dependencia de A y B al calcular la distancia entre la distribución conjunta y la distribución marginal (de total independencia),

$$I(A,B) = \sum_{a,b} p_{AB}(a,b) \log \left[\frac{p_{AB}(a,b)}{p_{A}(a)p_{B}(b)} \right].$$
 ec. 3.12

La IM está relacionada a la entropía por

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

= H(A) - H(A | B)
= H(B) - H(B | A)

donde H(A) y H(B) son las entropías de A y B, respectivamente, H(A,B) la entropía conjunta, y H(A | B) y H(B | A) son las entropías condicionales de A dado B y de B dado A, respectivamente. La entropía H(A) es una medida de la cantidad de incertidumbre de una variable aleatoria A, mientras que H(A | B) es la cantidad de incertidumbre en A cuando se conoce B. Así, I(A,B) es la reducción de la incertidumbre en A por el conocimiento que se tiene de B, o equivalentemente, la cantidad de información que B contiene de A. Algunas propiedades de la IM pueden encontrarse en la tesis de Viola [Vio95].

Para que *I*(*A*,*B*) sea útil como un criterio para la alineación de imágenes y para el proceso de optimización, es deseable que su comportamiento sea suave. Esto requiere a su vez que todas las distribuciones de probabilidad antes mencionadas tengan el mismo comportamiento con respecto al cambio de los parámetros de la transformación T. Aunque la formulación del criterio IM sugiere que es insensible a una dependencia espacial de los valores de intensidad de la imagen (valores de intensidad altamente correlacionados), tal dependencia es esencial para disminuir los máximos locales y por lo tanto disponer de una medida bien comportada hacia una solución óptima global [Mae97]. Típicamente la distribución de probabilidad conjunta se estima vía el histograma de frecuencias. Sin embargo, es posible emplear otro tipo

de esquemas no paramétricos para la estimación de densidades, como la ventana de Parzen cuya única restricción es que la densidad debe tener un comportamiento suave [Vio95]. Dado que la función de probabilidad es función del mapeo espacial entre dos imágenes, los métodos de información mutua re-estiman la probabilidad conjunta en cada paso en el proceso iterativo de alineación.

La principal desventaja de la IM es ignorar la información espacial que está presente en la imagen. Esto puede derivar a casos en donde las técnicas de alineación pueden fallar. Uno de esos casos puede ser cuando la imagen presenta diversos artefactos en la iluminación, especialmente cuando el artefacto es distinto entre las imágenes. La omisión de la información espacial se debe al uso de aproximaciones de primer orden de la entropía marginal y de la entropía conjunta. También se conoce que la estimación de la entropía basada solamente en la probabilidad de ocurrencia de las intensidades, tiende a sobreestimar la entropía real de la imagen. La principal razón de esta sobreestimación es la consideración de que la probabilidad de intensidades entre voxeles vecinos es independiente. Un estimador más real puede calcularse empleando la probabilidad de co-ocurrencia de los pares de intensidad dentro de una vecindad de la imagen. Así, en la medida que la vecindad aumente, el estimado de la entropía convergerá a la verdadera entropía de la imagen. Rueckert et al [Rue00] proponen una entropía de segundo orden para mejorar la información obtenida localmente, estimada a partir del histograma de frecuencias.

Las características de la Información Mutua Normalizada (IMN) por las que se empleó como criterio de similitud robusto son dos, por un lado su independencia funcional de las intensidades de las imágenes y por otro, la independencia de la cantidad de voxeles traslapados. Esto es muy útil para nuestros propósitos, ya que se desea generar un método robusto, con la capacidad de soportar diferentes modalidades de imagen.

La IMN se aplica sobre los voxeles de la imagen destino (denotada por f_t) y la imagen fuente transformada (denotada por f_{st}), y se expresa de la siguiente forma:

$$I(f_{t}, f_{st}) = \frac{\sum_{f_{t} \in \Omega_{t}} p(f_{t}) \log(p(f_{t})) + \sum_{f_{st} \in \Omega_{g_{t}}} p(f_{st}) \log(p(f_{st}))}{\sum_{(f_{t}, f_{st}) \in \Omega_{t} \times \Omega_{g_{t}}} p(f_{t}, f_{st}) \log(p(f_{t}, f_{st}))}$$
3.13

donde $p(f_t)$ y $p(f_{st})$ son la probabilidad marginal de las imágenes destino y fuente transformada, respectivamente. $p(f_t, f_{st})$ es la probabilidad conjunta. Las funciones de probabilidad son evaluadas con los histogramas de frecuencias de cada imagen. Se emplea interpolación bilineal para establecer un dominio de traslape Ω_{g_t} continuo.

3.5 Optimización.

El proceso de optimización tiene como objetivo encontrar el camino más apropiado hacia una solución óptima. Las estrategias empleadas para estimar los parámetros óptimos son diversas, por lo que se han generado estrategias con enfoques distintos [Mac97]. Las diferencias prácticas entre los algoritmos desarrollados a la fecha dependen del problema específico, por ejemplo su naturaleza lineal o no lineal, si la estrategia de búsqueda emplea derivadas o criterios estadísticos, los mecanismos de almacenamiento de información y las opciones de búsqueda para evitar la sensibilidad a soluciones locales. Considerando en general que el problema de optimización no lineal (NLP) consiste en encontrar **p** tal que se optimice $f(\mathbf{p}), \mathbf{p} = (p_1, \mathbb{N}, p_n) \in \Re^n$, donde $\mathbf{p} \in F \subseteq S$. La función objetivo *f* se define sobre el espacio de búsqueda $S \subseteq \Re^n$ y el conjunto $F \subseteq S$ define la región factible. Usualmente, el espacio de búsqueda se define como una región acotada en \Re^n donde los dominios de las variables son definidos por sus límites inferiores y superiores, $l(i) \leq p_i \leq u(i), 1 \leq i \leq n$. La región factible $F \subseteq S$ está definida como un conjunto de *m* restricciones adicionales ($m \geq 0$):

$$g_j(\mathbf{p}) \le 0$$
, para $j = 1, \forall, q, \forall h_j(\mathbf{p}) = 0$, para $j = q + 1, \forall, m$.

En nuestro caso nuestra función objetivo está definida por el criterio de similitud descrito en la ecuación 3.13, sujeto a su vez a las restricciones establecidas en las ecuaciones 3.8 y 3.10. Para imágenes multimodales el espacio de búsqueda es en general muy complejo y con un comportamiento no convexo, con múltiples máximos locales. En la figura 3.5 se muestran unas imágenes tomadas como ejemplo para la alineación no rígida entre la imagen de un mandril (3.5a) y la imagen digitalizada de un rostro un humano (3.5b) con una resolución en intensidades de 256 niveles de gris y una resolución espacial de 128x128 pixeles. Los espacios de búsqueda para estas imágenes caracterizados por la IMN (ec. 3.12) para los parámetros de transformación a, b, c y d, se presentan en las gráficas de las figuras 3.6a-3.6d. Las discontinuidades presentes en cada una de las gráficas representan los límites de las áreas factibles para cada parámetro de la transformación.

La complejidad del espacio de búsqueda está conformada por distintas fuentes: la función que actúa como criterio de similitud, la complejidad de la imagen (ancho de banda de la frecuencia espacial) y la transformación espacial empleada. Para espacios de búsqueda complejos sin discontinuidades, las técnicas de optimización basadas en gradientes son adecuadas para resolver el problema de alineación. Sin embargo, para espacios de búsqueda con múltiples máximos y funciones no triviales, las técnicas de optimización global son más atractivas [Mat99]. Aunque existen estrategias de optimización con multiresolución y en combinación con gradientes [The98], es también bien conocido que estas estrategias no siempre resuelven los problemas de múltiples máximos. Por esta razón, se ha seleccionado un algoritmo evolutivo (AE) que genera una estimación aleatoria y múltiple en la búsqueda de los cinco parámetros óptimos de la transformación espacial g.



Figura 3.5. Imágenes multimodales con resolución de 128x128 pixeles y 256 niveles de gris. En (a) imagen del mandril, en (b) fotografia digitalizada.



Figura 3.6. Representación del comportamiento del espacio de búsqueda unidimensional para imágenes multimodales. En (a)-(d) se muestra el comportamiento de la función de similitud con respecto a los parámetros de la transformación $a_i b_i c_i d_i$ respectivamente.

Las estrategias evolutivas han sido aplicadas al problema de alineación no rígida de imágenes en 3D para volúmenes que contemplan todas las intensidades de los pixeles (sin segmentación) [Jac95], así como para la alineación de superficies 3D segmentadas a partir de un volumen [Fis99]. En general, puede decirse que el problema de programación no lineal (NLP) es 'intratable': en el caso de optimización global es imposible desarrollar un método determinístico para un problema NLP. Por supuesto que esto abre opciones para los algoritmos evolutivos de tratar funciones de costo discontinuas o no diferenciables, realizando extensiones para el manejo de restricciones [Koz99].

3.5.1 Algoritmo genético híbrido.

Se aborda el problema de optimización con una estrategia estadística que ha sido ampliamente aplicada a problemas de diferentes áreas de la ingeniería. Un algoritmo genético es una técnica de búsqueda aleatoria, la cual puede encontrar la solución óptima global en espacios de búsqueda multidimensionales complejos. Sin embargo, el operador de reproducción, usualmente basado en la selección de la "ruleta", puede perder diversidad en etapas tempranas debida a la dominancia de los individuos. Esta dominancia o mínimo local puede evitarse al incrementar la diversidad con una población mayor, pero esto drásticamente incrementa los cálculos. Para remediar este problema se ha desarrollado una nueva versión del operador de reproducción que en unión con los operadores de cruzamiento y mutación generan el algoritmo genético híbrido (AGH). Se emplea este algoritmo para la búsqueda del vector de parámetros de transformación óptimo \mathbf{p}^* global. El algoritmo híbrido reportado aquí es una adaptación del reportado por Pham et al. [Pha00], para proporcionar una velocidad de mutación variable con manejo de restricciones (fig. 3.7).



Figura 3.7. Diagrama de bloques funcionales del algoritmo genético híbrido. Se muestran las partes fundamentales del proceso iterativo hasta obtener el vector de parámetros óptimo.

El algoritmo empleado se formula de la siguiente forma para cada transformación local,

Maximizar
$$\{I(f_t, f_{st}(\mathbf{p})), \mathbf{p} = [a, b, c, d, \alpha] \in \Re^5\},\$$

sujeto a un espacio de búsqueda $S \in \Re^5$ y a una región factible $F \subseteq S$ definida por las restricciones

$$\alpha > 2$$
 (para k=1) y $\max\{m_{1_{g_1}(x,y)}\} < \min\{m_{2_{g_2}(x,y)}\}$.

Sea $\mathbf{Q}(r)$ una población de N individuos uniformemente distribuidos y conformados por los parámetros de la transformación, $\mathbf{p}_l(r)(1 \le l \le N)$ en la r-ésima generación inicializada en una región factible (F).

- Se asigna el valor l-ésimo de la función objetivo I_l(r)(1≤l≤N) tal como se describe en la ecuación 3.13, el cual selecciona el mejor vector de parámetros p_b(r) con la mejor función de costo I_b(r).
- La reproducción de individuos es realizada al asignar p₁ a la siguiente generación tal como lo describe la siguiente fórmula

$$\mathbf{p}_{l}(r+1) = \mathbf{p}_{l}(r) + \eta_{l}\left(r\right) \left(\frac{I_{b}(r) - I_{l}(r)}{I_{b}(r)}\right) \mathbf{p}_{b}(r) - \mathbf{p}_{l}(r) \quad (1 \le l \le N) \quad 3.14$$

donde la relación $\eta_l(r) = 1/(100\mathbf{p})$ denota un valor de ponderación positivo empírico que mejora la ejecución del AGH y que depende del valor promedio del vector de parámetros p. La reproducción no se lleva a cabo si la nueva generación se sale de la región factible, $\mathbf{p}_l(r+1) = \mathbf{p}_l(r)$.

- 3. La mutación se regula por un operador para la generación r (ec. 3.15), al seleccionar aleatoriamente uno de los parámetros $p_l^u(r)$, con función de probabilidad normal. La mutación es llevada a cabo con la siguiente expresión de la forma $p_l^u(r) = p_l^u(r) + var$, donde var es una variable aleatoria.
- 4. El AGH finaliza cuando se excede un número de iteraciones que proporciona la misma solución (rep max). Sin embargo, se establece la siguiente relación entre cada iteración *c*, para determinar la velocidad de mutación de la generación

$$mutrate(r) = mutrate\min + \frac{(c-1)mutrate\max}{rep\max}$$
 3.15

Las restricciones se aplican para aceptar una nueva generación dentro de la zona factible. Se encontraron los valores de las constantes empíricamente :

- mutrate min = 0.01%
- mutrate max = 50%
- N = 15
- rep max = 25.

3.6 Definición de puntos de control.

Las secciones anteriores se enfocaron en la definición del modelo de deformación, sus propiedades y la estrategia de optimización. La solución global por medio de un algoritmo conforma la función de deformación global G, la cual es una composición de deformaciones locales caracterizados por los parámetros de la transformación espacial (p), la posición central (\mathbf{x}_{cs}) y las dimensiones de la región de traslape (Ω_{g_i}) . La dimensión de Ω_{g_i} y la posición \mathbf{x}_{cs_i} , dependen de la complejidad de la transformación y la exactitud requerida al alinear un par de imágenes, donde G está compuesta de deformaciones locales cada una caracterizada por un vector de parámetros propio. Una forma de emplear el algoritmo global es encontrando la región de interés (ROI) donde se encuentran las más grandes diferencias morfológicas entre ambas imágenes. La forma deseable para realizar esta tarea sería automáticamente ubicar los puntos de control² en ambas imágenes tal que pueda aplicarse una deformación local sobre el ROI (dominio de interés) de la imagen fuente. A diferencia de los métodos parametrizados donde los puntos de control definen una función continua que se ajusta a dichos puntos en forma exacta o aproximada, bajo el esquema del procedimiento de alineación no-rígida propuesto, los puntos de control se establecen para indicar el punto de la imagen que será transformado linealmente y que será la posición central del ROI.

Algunos autores [Kyb00,Hil00] han concluido que la identificación automática de puntos de control es una tarea pesada para lograr tanto robustez como exactitud. En nuestro caso, empleamos los puntos de control para indicar la posición central en el ROI que será deformada. Basados en el desarrollo de Kybic et al. [Kyb00], establecemos la necesidad de identificar manual o automáticamente pares de puntos

² Se entiende como punto de control aquel que identifica una característica saliente sobre un objeto y la cual está presente en cualquier ejemplo de la clase; de esta forma es posible establecer una correspondencia entre pares de puntos en las imágenes fuente y destino.

de control en ambas imágenes $\{\mathbf{x}_{cs_i}, \mathbf{x}_{ct_i}\}_{i=1}^{L}$ en Ω_{s_i} y Ω_{t_i} , respectivamente. Asumimos que las imágenes han sido previamente alineadas rígidamente con alguna de las técnicas de alineación multimodales [Mai98]. La distribución de la posiciones \mathbf{x}_{cs_i} son llevadas a cabo uniforme y automáticamente para permitir deformaciones en una forma jerárquica en diferentes niveles de resolución espacial, de grueso a fino, al estilo de los métodos multigrid. Con esta distribución uniforme del espacio de la imagen, todas las regiones de la imagen contribuyen en mejorar el criterio de similitud global que mide la calidad de *G*.

En la figua 3.8 se muestra un ejemplo de la distribución de las posiciones \mathbf{x}_{cs_i} para un total de L=14 transformaciones espaciales y locales. La estrategia jerárquica va de grueso a fino, donde *i*=1 es la deformación más gruesa e *i*=14 la mása fina. También debe notarse que existe una distribución uniforme de las posiciones \mathbf{x}_{cs_i} para las mismas dimensiones del dominio o el mismo nivel de resolución (i.e. *i*=2-5 o *i*=6-14). Este es sólo un ejemplo de una posible distribución jerárquica de los ROIs, otras puede ser generando divisiones uniformes de la imagen en potencias de dos o simplemente dividiendo cada vez entre tres los segmentos de imagen.



Figura 3.8. Distribución de puntos de control en un esquema jerárquico, de global a local. Iniciando con una deformación gruesa o global con i=1 (arriba izquierda), pasando por regiones locales como son i=2,3,4,5 (arriba derecha) y terminando con el nivel de resolución espacial fino donde la última transformación es realizada en i=14 (abajo).

Capítulo 4 Resultados

En el presente capítulo se exhiben las pruebas experimentales que evalúan el desempeño del método de alineación no rígida. Se desarrollaron tres experimentos; en un primer lugar se evalúa el desempeño y robustez únicamente del algoritmo evolutivo con imágenes sintéticas monomodales y con imágenes reales multimodales. También se desarrollaron experimentos para probar en general el método de alineación en su versión automática (descripción en la sección 3.6), para corregir distorsiones geométricas simuladas en imágenes sintéticas monomodales y multimodales sin ruido, y con imágenes RM de cabeza humana. El tercer experimento radicó en evaluar el desempeño del algoritmo para la deformación de rostros. En específico, la prueba consiste en mejorar la similitud entre el rostro de un humano y el de un mandril. Las imágenes sintéticas empleadas en los experimentos fueron diseñadas con el propósito de contener objetos con diferentes formas geométricas a una resolución espacial de 128 x 128 pixeles y en intensidades de 16 niveles de gris. La continuidad en la frontera de cada objeto es variada, existiendo para algunos casos discontinuidades (los vértices en los objetos).

4.1 Algoritmo evolutivo.

4.1.1 Imágenes sintéticas monomodales.

Se realizaron experimentos para evaluar la robustez del AGH con las imágenes sintéticas mostradas en la figura 4.1, que fueron deformadas con el mismo vector de parámetros p = [-0.38, 0.38, 0.38, -0.38, 2.40] y añadiéndoles ruido gaussiano aditivo con una SNR (relación señal/ruido) de 15 dB y 5 dB, respectivamente. La imagen deformada se emplea como la imagen destino y la imagen original como la imagen fuente que se deforma a la imagen destino con conocimiento del vector de parámetros óptimo. Las tablas 4.1, 4.2 y 4.3 muestran los resultados para 30 experimentos reportando la estadística en valor promedio, desviación estándar, mejor y peor vector de parámetros obtenido. El reporte del tiempo de convergencia del algoritmo es para un algoritmo secuencial implementado en lenguaje C y ejecutado en una computadora personal con procesador Pentium-686. Todos estos datos reportados para la prueba sin ruido, con SNR = 15 dB y SNR = 5 dB, respectivamente. Los parámetros del AGH fueron calibrados para que N=20, mutratemin=1%, mutratemax=50%, con $\alpha \in [2.0,2.8]$. El máximo de la IMN es la unidad, el cual se obtiene evaluando con el valor de parámetros óptimo. De estas tres tablas se aprecia la disminución de precisión del AGH con incrementos en la relación Señal/Ruido.



Figura 4.1. Imágenes sintéticas destino (a) y fuente (b) con ruido gaussiano (SNR = 15 dB) con resolución espacial de 128 x 128 pixeles y en intensidades de 16 niveles de gris. La deformación en la imagen (a) se generó a partir de (b) con el vector de parámetros p = [-0.38, 0.38, 0.38, -0.38, 2.40].

Exp	Seg	Gnr	IMN (1)	а	b	С	d	α
1	583	116	0.9490	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.50
2	997	198	0.9781	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.40
3	796	140	0.9621	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.42
4	871	158	0.9500	-0.36	0.36	0.36	-0.36	2.53
5	1249	243	0.9200	-0.33	0.33	0.33	-0.33	2.86
6	927	171	0.9635	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.41
7	1522	273	0.9645	-0.39	0.39	0.39	-0.39	2.35
8	830	164	0.9551	-0.39	0.39	0.39	-0.39	2.31
9	897	171	0.9586	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.48
10	1204	202	0.9502	-0.36	0.36	0.36	-0.36	2.54
11	1143	228	0.9300	-0.35	0.35	0.35	-0.35	2.70
12	798	132	0.9500	-0.40	0.40	0.40	-0.40	2.26
13	947	146	0.9466	-0.36	0.36	0.36	-0.36	2.55
14	698	141	0.9150	-0.33	0.33	0.33	-0.33	2.84
15	986	182	0.9726	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.41
16	814	137	0.9454	-0.40	0.40	0.40	-0.40	2.25
17	1066	194	0.9561	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.49
18	817	142	0.9432	-0.40	0.40	0.40	-0.40	2.24
19	947	173	0.9316	-0.35	0.35	0.35	-0.35	2.70
20	932	187	0.9410	-0.40	0.40	0.40	-0.40	2.22
21	547	107	0.9369	-0.35	0.35	0.35	-0.35	2.62
22	1269	250	0.9680	-0.39	0.39	0.39	-0.39	2.36
23	912	134	0.9486	-0.40	0.40	0.40	-0.40	2.28
24	1552	213	0.9571	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.48
25	1016	166	0.9604	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.45
26	1093	199	0.9293	-0.34	0.34	0.35	-0.35	2.74
27	1208	201	0.9315	-0.35	0.35	0.35	-0.35	2.68
28	912	177	0.9615	-0.39	0.39	0.39	-0.39	2.33
29	1611	224	0.9758	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.40
30	882	165	0.9492	-0.36	0.36	0.36	-0.36	2.54
Prom	1000	178	0.9500	-0.37	0.37	0.37	-0.37	2.48
Std		40	0.0158	0.02	0.02	0.02	0.02	0.18
Max		273	0.9781	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.40
Min		107	0.9150	-0.33	0.33	0.33	-0.33	2.84

Tabla 4.1. Resultados del HGA con las imágenes sintéticas monomodales mostradas en la figura 4.1 sin ruido. El vector de parámetros óptimo es p = [-0.38, 0.38, 0.38, -0.38, 2.40].

Exp	Seg	Gnr	IMN (†)	а	b	С	d	α
1	1184	209	0.7669	-0.36	0.37	0.36	-0.37	2.40
2	1552	203	0.7613	-0.34	0.35	0.34	-0.35	2.63
3	1239	158	0.7605	-0.34	0.35	0.34	-0.35	2.67
4	1388	203	0.7673	-0.39	0.40	0.39	-0.40	2.16
5	984	200	0.7638	-0.35	0.35	0.35	-0.36	2.52
6	1508	224	0.7653	-0.35	0.36	0.35	-0.36	2.46
7	1301	167	0.7674	-0.38	0.38	0.38	-0.38	2.26
8	1547	207	0.7700	-0.37	0.38	0.37	-0.37	2.33
9	596	119	0.7563	-0.32	0.32	0.32	-0.33	2.86
10	560	112	0.7649	-0.36	0.36	0.36	-0.37	2.44
11	1458	222	0.7566	-0.32	0.33	0.32	-0.33	2.85
12	1126	226	0.7671	-0.36	0.37	0.37	-0.37	2.38
13	1128	213	0.7663	-0.36	0.37	0.36	-0.37	2.44
14	884	170	0.7643	-0.35	0.36	0.36	-0.36	2.49
15	1066	164	0.7585	-0.34	0.34	0.34	-0.34	2.76
16	1170	200	0.7661	-0.36	0.37	0.36	-0.36	2.44
17	797	112	0.7619	-0.35	0.36	0.34	-0.35	2.59
18	1444	171	0.7643	-0.35	0.36	0.35	-0.36	2.49
19	1157	141	0.7644	-0.35	0.36	0.35	-0.36	2.50
20	1308	177	0.7673	-0.38	0.39	0.38	-0.39	2.23
21	628	117	0.7559	-0.31	0.32	0.32	-0.32	2.89
22	1305	177	0.7663	-0.40	0.41	0.40	-0.41	2.08
23	1745	299	0.7613	-0.34	0.35	0.34	-0.35	2.69
24	876	114	0.7662	-0.39	0.40	0.39	-0.39	2.17
25	1383	187	0.7579	-0.33	0.33	0.33	-0.33	2.78
26	1369	199	0.7672	-0.37	0.38	0.37	-0.38	2.33
27	860	143	0.7580	-0.33	0.33	0.33	-0.34	2.78
28	1513	243	0.7663	-0.36	0.37	0.36	-0.37	2.44
29	1441	220	0.7660	-0.36	0.37	0.36	-0.37	2.43
30	970	129	0.7675	-0.39	0.39	0.39	-0.39	2.19
Prom	1183	181	0.7638	-0.35	0.36	0.36	-0.36	2.49
Std		45	0.0040	0.02	0.02	0.02	0.02	0.22
Max		299	0.7700	-0.37	0.38	0.37	-0.37	2.33
Min		112	0.7559	-0.32	0.32	0.32	-0.33	2.86

Tabla 4.2. Resultados del HGA con las imágenes sintéticas monomodales mostradas en la figura 4.1 con un SNR = 15 dB. El vector de parámetros óptimo es p = [-0.38, 0.38, 0.38, -0.38, 2.40].

Ехр	Seg	Gnr	IMN (I)	а	b	С	d	α
1	544	101	0.5739	-0.33	0.34	0.35	-0.35	2.63
2	860	173	0.5739	-0.35	0.36	0.34	-0.34	2.67
3	1180	215	0.5754	-0.40	0.40	0.38	-0.38	2.12
4	1698	216	0.5750	-0.35	0.36	0.36	-0.36	2.46
5	1256	187	0.5757	-0.38	0.38	0.40	-0.40	2.18
6	937	156	0.5736	-0.32	0.33	0.34	-0.34	2.71
7	1279	198	0.5756	-0.39	0.40	0.38	-0.38	2.21
8	1134	139	0.5753	-0.377	0.39	0.38	-0.38	2.26
9	814	156	0.5743	-0.34	0.34	0.35	-0.35	2.55
10	720	146	0.5751	-0.37	0.38	0.36	-0.36	2.41
11	815	163	0.5733	-0.32	0.33	0.33	-0.33	2.80
12	1036	201	0.5729	-0.34	0.35	0.32	-0.31	2.72
13	836	161	0.5757	-0.39	0.40	0.39	-0.39	2.16
14	1233	237	0.5757	-0.38	0.39	0.38	-0.38	2.30
15	1084	211	0.5733	-0.312	0.32	0.32	-0.32	2.86
16	823	165	0.5754	-0.37	0.38	0.37	-0.37	2.33
17	1209	145	0.5738	-0.34	0.35	0.34	-0.35	2.66
18	1311	160	0.5752	-0.37	0.37	0.38	-0.38	2.33
19	1134	124	0.5740	-0.34	0.35	0.35	-0.35	2.60
20	1013	208	0.5751	-0.35	0.36	0.37	-0.36	2.42
21	925	166	0.5726	-0.31	0.32	0.34	-0.33	2.92
22	662	90	0.5730	-0.35	0.36	0.32	-0.32	2.64
23	1032	115	0.5756	-0.38	0.39	0.39	-0.39	2.21
24	923	186	0.5751	-0.37	0.38	0.37	-0.37	2.35
25	1129	207	0.5757	-0.38	0.38	0.39	-0.39	2.21
26	972	188	0.5730	-0.31	0.32	0.33	-0.33	2.85
27	646	127	0.5750	-0.35	0.36	0.37	-0.37	2.39
28	659	128	0.5752	-0.364	0.38	0.37	-0.37	2.41
29	729	145	0.5750	-0.36	0.37	0.36	-0.36	2.46
30	582	113	0.5752	-0.36	0.37	0.36	-0.36	2.41
Prom	973	164	0.5746	-0.35	0.36	0.36	-0.36	2.47
Std		38	0.0010	0.02	0.02	0.02	0.02	0.23
Max		237	0.5757	-0.369	0.38	0.37	-0.37	2.33
Min		90	0.5726	-0.32	0.32	0.32	-0.33	2.86

Tabla 4.3. Resultados del HGA con las imágenes sintéticas monomodales mostradas en la figura 4.2 con un SNR = 5 dB. El vector de parámetros óptimo es p = [-0.38, 0.38, 0.38, -0.38, 2.40] y se empleó mutratemin=1%.

4.1.2 Imágenes reales multimodales.

De igual forma se realizaron pruebas con las imágenes reales de la figura 4.2. Anteriormente se introdujo un ejemplo de la complejidad del espacio de búsqueda de este par de imágenes (figura 3.5). Se realizaron dos pruebas con cinco repeticiones cada una, con diferente velocidad de mutación mínima. Para este ejemplo no es posible conocer el valor del vector de parámetros óptimo para la región de la imagen analizada. En la tabla 4.4. se muestra el resultado del proceso de alineación para una sub-región de la imagen 4.3 (cuadrante superior izquierdo). Este cuadrante se enfoca únicamente en la deformación del ojo del humano en el ojo del mandril. A su vez, en la tabla 4.5 se encuentran los datos estadísticos sobre los resultados obtenidos, sólo que la velocidad de mutación mínima aumentó al 10%. Comparando los resultados obtenidos en ambas tablas (4.4 y 4.5), puede apreciarse que la segunda prueba alcanzó valores más altos de similitud. Evaluando estos mismos resultados cualitativamente al realizar la deformación con los valores máximos obtenidos en cada prueba, también existe una diferencia notable entre ambos resultados. Por lo tanto, este experimento sirvió para calibrar la velocidad de mutación. Para los casos donde el espacio de búsqueda no es tan complejo pueden emplearse velocidades de mutación muy bajas o casi nulas, sin embargo este experimento muestra que al aumentar la velocidad de mutación y por lo tanto la diversificación de la población, se encuentra un mejor máximo global.



Figura 4.2. Imágenes multimodales con resolución de 128x128 pixeles y 256 niveles de gris. En (a) imagen del mandril, en (b) fotografia digitalizada.



Figura 4.3. Deformaciones generadas en el ojo izquierdo del humano basadas en la similitud con el ojo de un mandril. (a) p = [-0.21, 0.32, -0.07, -0.03, 2.17], I = 0.5261. (b) p = [-0.39, 0.42, 0.03, -0.25, 2.13], I = 0.5280.

Ехр	Gnr	IMN (I)	а	b	С	d	α
Prom	120	0,5263	-0.21	0.32	-0.07	-0.03	2.17
Std	30.17	0,0005	0.02	0.02	0.19	0.22	0.13
Max	141	0,5271	-0.18	0.35	0.18	0.12	2.36
Min	77	0,5260	-0.23	0.31	-0.21	-0.35	2.09

Tabla 4.4. Resultados del proceso de alineación para las imágenes reales mostradas en la figura 4.2 con mutratemin=1%.

Exp	Gnr	IMN (I)	а	b	С	d	α
Prom	147	0.5274	-0.24	0.33	-0.05	-0.16	2.25
Std	18.58	0.0005	0.15	0.10	0.07	0.13	0.17
Max	170	0.5280	-0.05	0.42	0.03	-0.01	2.53
Min	120	0.5269	-0.39	0.21	-0.13	-0.33	2.13

Tabla 4.5. Resultados del proceso de alineación para las imágenes reales mostradas en la figura 4.2 con mutratemin=10%.

4.2 Corrección de deformaciones.

4.2.1 Imágenes sintéticas monomodales.

Se diseñaron un par de imágenes sintéticas de prueba con las mismas intensidades o niveles de gris como simulación de imágenes provenientes de la misma fuente. La resolución espacial de cada una es de 128 x 128 pixeles y 256 niveles de gris. En la figura 4.4 se muestran diversos resultados parciales dentro de la composición de la transformación global. Se observa la deformación que sufre la imagen fuente con cada transformación espacial y la imagen diferencia de ésta con la imagen destino que permanece constante en todo el proceso. Cualitativamente (con la imagen diferencia) y cuantitativamente (con la función de similitud) se aprecia el incremento de la similitud o la disminución de las diferencias morfológicas para este par de imágenes. En la tabla 4.6 se enlistan algunos de los resultados cuantitativos alcanzados al final de realizar las transformaciones de cada nivel de resolución. Para este caso el proceso inicia con una transformación global cuyo domino cubre casi por completo la imagen fuente (i=1), deteniéndose cuando se completa el octavo nivel de resolución que implica un diámetro del dominio de transformación de 16 pixeles (i=204). El método fue capaz de incrementar la similitud entre las imágenes de un 21.59% a partir de un valor inicial de I=0.6981 a I=0.9140.

Por otro lado y aunque se logró una similitud del 91.4% con 204 transformaciones de diferente resolución, en la imagen diferencia pueden claramente observarse las regiones donde el método tuvo dificultad de corregir la deformación. Por otro lado, también puede apreciarse que debido a la facilidad del modelo para deformar regiones muy locales, fue posible aproximarse a la forma pronunciada y discontinua de los vértices presentes en la imagen destino.

De igual forma se experimentó con el proceso de alineación inverso. En la figura 4.5 se muestra la evolución del proceso con los distintos resultados obtenidos al finalizar la aplicación de las transformaciones en un nivel de resolución. En la tabla 4.7 puede también observarse la tendencia de la función de similitud con los incrementos en el nivel de resolución del método. Analizando las imágenes fuente

transformada y diferencia final (i=204), se aprecia dónde el método tuvo dificultad de modelar la deformación. Sin embargo, observando la transformación de los distintos vértices, éstos fueron suavizados según indica la imagen objetivo. Para este experimento partiendo de un valor de similitud inicial de I=0.6981 a un final de I=0.8841 con 204 transformaciones, se logró incrementar la similitud entre las imágenes en un 18.6% y alcanzando una similitud de sólo un 88.41%.

En general, las diferencias o residuos encontrados al final del proceso de alineación no rígida pueden atribuirse a distintas fuentes, pero sólo nos enfocamos a dos que se consideran las principales. La primera fuente de error se imputa a la estrategia de búsqueda de los parámetros óptimos que no tuvo la facultad para corregir la deformación en las distintas resoluciones del proceso. La segunda tiene que ver con el nivel de resolución al cual se provocó el cese del proceso. A pesar de lo anterior, el método demuestra en este experimento su capacidad para incrementar el valor de la función de similitud conforme la resolución espacial aumenta o la longitud del dominio de la transformación disminuye. Debido a la función de interpolación bilineal y al alto contraste en las imágenes, en las imágenes fuente transformadas y diferencia, se resaltan más los errores de las aproximación.



Figura 4.4. Alineación entre un par de imágenes sintéticas monomodales. En (a) se muestran las imágenes destino, fuente y diferencia. De (b) a (g) se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones. (b) i=1, (c) i=5, (d) i=14, (e) i=30, (f) i=55, (g) i=204.



Figura 4.5. Alineación inversa entre un par de imágenes sintéticas monomodales. En (a) se muestran las imágenes destino, fuente y diferencia. De (b) a (g) se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones. (b) i=1, (c) i=5, (d) i=14, (e) i=30, (f) i=55, (g) i=204.

Nivel de	Número de	Resolución	l _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	1	128	0.8018
2	5	64	0.8178
3	14	42	0.8440
4	30	32	0.8572
5	55	25	0.8830
6	91	21	0.8830
7	140	18	0.9017
8	204	16	0.9140

Tabla 4.6. Resultados del proceso de alineación para las imágenes sintéticas monomodales mostradas en la figura 4.4.

Nivel de	Número de	Resolución	I global
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	1	128	0.7655
2	5	64	0.7869
3	14	42	0.8076
4	30	32	0.8314
5	55	25	0.8441
6	91	21	0.8533
7	140	18	0.8706
8	204	16	0.8841

Tabla 4.7. Resultados del proceso de alineación para las imágenes sintéticas monomodales mostradas en la figura 4.5.

4.2.2 Imágenes sintéticas multimodales.

De igual forma que en el experimento anterior, se diseñaron un par de imágenes de prueba (figura 4.6a) como ejemplo de imágenes que provienen de diferente modalidad y que no representan la misma cantidad de estructuras ni mantienen la misma relación funcional en las intensidades de la imagen. Para este experimento es difícil saber cuál es la similitud óptima entre los pares de imágenes, sin embargo los resultados cuantitativos y cualitativos indican que el método tiene la capacidad de mejorar la similitud entre este par de imágenes e independientemente del número de estructuras involucradas. En la tabla 4.8 se detallan los valores medidos para diferentes resoluciones del dominio de la transformación. En este caso el método tuvo la capacidad de mejorar un 14.55% la similitud inicial de I=0.7006 a I=0.8461, en 8 niveles de resolución.

Se realizó también el proceso inverso, la imagen con mayor número de estructuras se fue deformando a través de los diferentes niveles de resolución. La evolución de la deformación de la imagen fuente en la destino puede observarse en la figura 4.7 y los resultados cuantificados por la medida de similitud, en la tabla 4.9. La imagen final deformada muestra que cuando existe un mayor número de estructuras en la imagen que está siendo modificada, el algoritmo tiende a reducir el área de la estructura (con tendencia a eliminarla), especialmente cuando se analizan regiones pequeñas. Para estos casos es necesario limitar el nivel de resolución de la transformación porque a partir de estos dos experimentos puede observarse que si las regiones de interés (ROI) contienen diferentes objetos, el algoritmo tiene la tendencia a reducir al objeto extraño para bloquear su efecto, cuando la resolución es lo suficientemente local. Por otro lado y en sentido inverso, si la imagen fuente no contiene la información faltante, el algoritmo no dispone de objeto alguno que pueda transformar. Para aplicaciones en imágenes médicas, en el caso de la alineación entre imágenes multimodales, no existe restricción alguna para deformar la imagen funcional SPECT o PET tal que pueda ajustarse a la anatomía detallada y observada en la imagen RM o TC.



Figura 4.6. Alineación entre un par de imágenes sintéticas multimodales. En (a) se muestran las imágenes destino, fuente y diferencia. De (b) a (g) se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones. (b) i=1, (c) i=5, (d) i=14, (e) i=30, (f) i=55, (g) i=204.



Figura 4.7. Alineación inversa entre un par de imágenes sintéticas multimodales. En (a) se muestran las imágenes destino, fuente y diferencia. De (b) a (g) se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones. (b) i=1, (c) i=5, (d) i=14, (e) i=30, (f) i=55, (g) i=204.

Nivel de	Número de	Resolución	I _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	1	128	0.7564
2	5	64	0.7727
3	14	42	0.8033
4	30	32	0.8186
5	55	25	0.8274
6	91	21	0.8338
7	140	18	0.8418
8	204	16	0.8461

Tabla 4.8. Resultados del proceso de alineación para las imágenes sintéticas multimodales mostradas en la figura 4.6.

Nivel de	Número de	Resolución	l _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	1	128	0.7667
2	5	64	0.7945
3	14	42	0.8206
4	30	32	0.8396
5	55	25	0.8593
6	91	21	0.8658
7	140	18	0.8721
8	204	16	0.8811

Tabla 4.9. Resultados del proceso de alineación inverso para las imágenes sintéticas multimodales mostradas en la figura 4.7.

Aparentemente en este experimento los resultados cualitativos son mejores que en el anterior, en el sentido de que la imagen diferencia tiene menor información para un mismo número de transformaciones. Puede apreciarse cómo también con este tipo de imágenes el algoritmo fue capaz de aproximarse a los vértices de la imagen fuente. El experimento tiene la finalidad de probar que la solución siempre puede mejorarse con incrementos en el nivel de resolución, aunque se tengan que llevar a cabo un gran número de transformaciones locales. Este experimento demostró que el algoritmo no tiene inconvenientes en trabajar con imágenes que contengan diferentes estructuras, y que más bien el problema lo tiene el método de optimización en librar las soluciones locales las cuales se incrementan con el ruido inherente en la imagen y la complejidad de las imágenes.

4.2.3 Imagen RM de cabeza humana.

Sin la finalidad de resolver algún problema específico con la imagen RM de cabeza humana, se generó este experimento para probar la robustez del método con esta modalidad de imagen y sus inherentes características en cuanto al ruido y las inhomogeneidades en los niveles de intensidad. La imagen en la figura 4.8 muestra la deformación simulada en un corte sagital de cabeza humana con la transformación no lineal generada en esta disertación. En la imagen diferencia se aprecia más claramente las variaciones anatómicas entre la imagen original y la distorsionada, que antes de iniciar el proceso de alineación presentan una similitud de I=0.5603.

En la figura 4.9. se muestra la evolución del proceso conforme se van incorporando transformaciones espaciales y locales a la deformación global. Se presentan los resultados para 2 escalas, iniciando con una transformación global que cubre prácticamente toda la imagen. Cualitativa y cuantitativamente (tabla 4.10) puede apreciarse el mejoramiento de la similitud entre ambas imágenes con los incrementos en el nivel de resolución. Aquí se logró un incremento de la función de similitud para el nivel 4 donde I=0.6290 del 6.89%.





(c)

Figura 4.8. Imagen RM sagital de cabeza humana. En (a) imagen destino, en (b) imagen fuente cuyas deformaciones fueron simuladas, y en (c) la imagen diferencia.





(b)

Figura 4.9. Corrección de las distorsiones simuladas en el corte sagital RM de cabeza humana mostrado en la figura 4.8. De (a) a (b) se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones. (a) i=1, (b) i=140.

Nivel de	Número de	Resolución	l _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	1	256	0.5802
2	5	128	0.6001
3	14	85	0.6166
4	30	64	0.6290
5	55	51	0.6365
6	91	43	0.6413
7	140	37	0.6448

Tabla 4.10. Resultados del proceso de corrección de las distorsiones simuladas en la imagen RM.
4.3 Deformaciones entre rostros.

Por último, se evalúan las capacidades del método con el problema de alineación no rígida entre rostros, de un humano a un mandril y viceversa (figura 4.2). El problema es un poco complicado ya que aunque se contemplan características anatómicas similares como son dos ojos, una nariz, una boca, etc., se encuentran inmersos con otros rasgos totalmente diferentes como es todo el bello en el rostro del mandril. De ahí que los espacios de búsqueda por los parámetros óptimos sean muy difíciles de atravesar. Por esta razón, se decidió realizar la prueba para analizar tanto la capacidad de la transformación propuesta en la presente disertación, como todo el algoritmo que permite generar la alineación no rígida global. En este caso hubo mayor intervención humana, para guiar al método. Por ejemplo, se incluyó un factor de deformación (F) en las restricciones del método (ec. 3.10) para que el espacio de búsqueda por los parámetros de transformación no fuera muy amplio. Así, la restricción modificada se expresa como

$$F.\max\{m1_{g_1(x,y)}\} < \min\{m2_{g_2(x,y)}\}$$

Además, para este experimento se evitó la transformación global de la imagen (diámetro de 128 pixeles), iniciando el proceso (nivel 1 de resolución) con cuatro transformaciones locales (diámetro de 64 pixeles) y aplicando un factor de deformación F=2.5 y limitando al parámetro de deformación $\alpha \in [2.0,3.0]$. En la figura 4.10 puede apreciarse la evolución de la deformación conforme se van aplicando las transformaciones a regiones cada vez más locales. Asimismo, en la tabla 4.11. se observa la evolución de la función de similitud. Se puede valorar que en este experimento aunque visualmente existen cambios ampliamente perceptibles, la función de similitud global no expresa lo mismo cuantitativamente. Evaluando la similitud a partir de la regiones locales, el cambio de los valores de la función son más claros. Inicialmente la similitud fue de I=0.5049, para después de 29 transformaciones y 4 niveles de resolución se lograra una similitud de I=0.5111, para

un aumento global de similitud de 0.62%. Después de las primeras dos transformaciones aplicadas a la parte superior de la imagen fuente, se logró la deformación de los ojos del humano. Ya que el dominio fue lo suficientemente amplio, la deformación alcanzó a contornear los pómulos. Las siguientes dos transformaciones a la parte inferior de la imagen lograron la deformación de la boca. Las siguientes transformaciones sólo modificaron ligeramente a la imagen.

Debido a las propiedades no simétricas de la transformación y la complejidad del espacio de búsqueda, las aplicaciones de este tipo, donde la simetría es rigurosamente requerida, los pequeños cambios o errores en la aproximación, pueden producir efectos visuales desagradables y por supuesto, indeseables. Analizando el proceso inverso al deformar la cara del mandril en la del humano bajo el mismo procedimiento anterior pero dejando libre el factor de deformación (F=1). La figura 4.11 muestra la evolución de la imagen y la tabla 4.10 cuantifica los resultados.



Figura 4.10. Deformación del rostro humano a un mandril. Se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones de rostro del humano deformado y la imagen diferencia con el mandril. (a) i=2, (b) i=4, (c) i=13, (d) i=29.



Figura 4.11. Deformación de la cara del mandril a un rostro humano. Se exhiben los diversos resultados parciales durante la composición de la deformación global a diferentes resoluciones de la cara del mandril deformado y la imagen diferencia con el humano. (a) i=2, (b) i=4.

 Nivel de	Número de	Resolución	I _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
 1	2	64	0.5104
1	4	64	0.5105
2	13	42	0.5106
4	29	32	0.5111

Tabla 4.11. Resultados del proceso de alineación del rostro humano al del mandril y mostrados en la figura 4.10. Resolución de la imagen de 128 x 128 pixeles.

Nivel de	Número de	Resolución	I _{global}
resolución	transformación	(diámetro en pixeles)	
1	2	64	0.5089
1	4	64	0.5106

Tabla 4.12. Resultados del proceso de alineación de la cara del mandril a la del humano y mostrados en la figura 4.11. Resolución de la imagen de 128 x 128 pixeles.

4.4 Comparación temporal en imagen Rx de tórax.

A manera de probar la robustez del método para distintas modalidades de imagen y no así evaluar la calidad de aporte al diagnóstico clínico, se introduce un ejemplo de alineación no rígida para la comparación temporal entre imágenes Rx intramodales de tórax. En la figura 4.12 se muestran tres imágenes tomadas en tres días consecutivos. Las imágenes fueron segmentadas manualmente para extraer la región de interés (512 x 512 pixeles) en la cual está presente un granulo cercano al hueso del esternón, que puede apreciarse como una masa densa, redonda y relativamente grande. La intención en este ejemplo fue alinear las imágenes en forma no rígida y observar el desempeño del método propuesto para este tipo de imágenes donde a su vez se observan claramente que las estructuras están movidas debido principalmente a cambios en el volumen de los pulmones y a ligeros desfasamientos en el ángulo de toma de la placa Rx.

El proceso de alineación fue aplicado a través de dos niveles de resolución, para el primer y segundo día. En la figura 4.13 pueden apreciarse los resultados para ambos días. En 13.a se muestra el resultado de la imagen fuente transformada y la imagen diferencia comparando con el segundo día (imagen destino), en 13.b se muestra el resultado de la imagen del primer día transformada y la imagen diferencia con el tercer día (imagen destino). La evolución de la medida de similitud global se muestra en la Tabla 4.13. Para este experimento solamente los parámetros de la transformación afín fueron optimizados, fijando el parámetro de suavidad en α =2.1. Esto se hizo para evitar deformaciones 'antinaturales' de las costillas donde el límite de la estructura tiende hacia una continuidad geométrica baja. Las ROIs fueron distribuidas automáticamente tal como se describió anteriormente, de grueso a fino, pero únicamente a través de dos niveles de resolución donde el proceso fue detenido. A este nivel puede apreciarse que desde el nivel más grueso fue posible la alineación del granulo y un mejor ajuste del área de las costillas. Debido a que se aplica una transformación no lineal, el seguir deformando a través de niveles de resolución más finos, genera deformaciones en las costillas también 'antinaturales'. Aunque es posible mejorar la similitud global entre los pares de imágenes, este caso necesita de un estudio más detallado para que la imagen resultante transformada presente una deformación más adecuada a las estructuras anatómicas bajo análisis. Se considera que la aplicación de una ROI definida por la norma l_{∞} , podría adaptarse de mejor forma a este tipo de estructura anatómica.



(c)



Figura 4.12. Imágenes de Rx de tórax tomadas en tres días consecutivos (a)-(c). Imagen diferencia entre el primer y segundo día en (d), y entre el primer y tercer día en (e).





(b)

Figura 4.13. Imagen del primer día transformada hacia la imagen del segundo día y la imagen diferencia en (a). Lo anterior pero con respecto al tercer día en (b).

Nivel de	Número de	Resolución	$\mathbf{I}_{ ext{global}}$	$\mathbf{I}_{\mathbf{global}}$
resolución	transformación	(diámetro en	(1 y 20 dia)	(1 y 3er dia)
		pixeles)	inicial = 0.5683	inicial = 0.5555
1	1	512	0.5796	0.5691
2	5	256	0.5880	0.5757

Tabla 4.13. Resultados cuantitativos en la evolución del criterio de similitud global para imágenes Rx de tórax temporales.

4.5 Alineación no rígida multimodal de PET-CT.

Como último experimento, evaluamos la robustez del algoritmo de alineación propuesto imágenes multimodales reales para mismo en un paciente. Específicamente empleamos el par PET-CT, imagen funcional y anatómica, respectivamente. Se escogió un par a cierta altura de los pulmones donde pueden apreciarse las grandes diferencias entre ambas tipos de imágenes, pero donde es posible establecer una correspondencia anatómica entre la imagen CT y el componente de transmisión de PET en forma más fácil que empleando el componente de emisión [Mat03]. Las imágenes PET fueron interpoladas con un curva Spline cúbica para igualar la resolución de la imagen de CT para una resolución espacial de 256 x 256 pixeles (figura 4.14). Empleando el proceso de distribución automática de ROIs y aumentado el nivel de resolución por múltiplos de dos, el proceso finaliza cuando 85 distintas transformaciones son aplicadas a través de 4 niveles de resolución donde para cada nivel fue posible mejorar el función de similitud global (Tabla 4.14). Los resultados sobre el componente de transmisión de PET y la imagen diferencia son mostrados en la figura 4.15. La misma composición de transformaciones espaciales es aplicada a la imagen de emisión de PET, la figura 4.16 muestra la imagen de emisión transformada junto con la imagen diferencia con respecto a CT (imagen destino). Aunque el proceso automático realizó 85 transformaciones muchas de ellas pertenecen a la transformación identidad. El procedimiento de alineación actualmente no cuenta con una forma para clasificar la información local que debe ser analizada. Por otro lado, es posible observar que el método logra corregir gran parte de las diferencias anatómicas entre el par de imágenes, la evaluación clínica del resultado obtenido requiere del conocimiento clínico experto que no abordamos en los objetivos de la presente investigación.



(b)



(c)



Figura 4.14. Imágenes anatómica (CT) y funcional (PET) en (a)-(c). Imágenes diferencia del componente de transmisión de PET con CT en (d) y del componente de emisión con CT (e).



Figura 4.15. Componente de transmisión y la imagen diferencia resultante del proceso de alineación no rígida multimodal.



Figura 4.16. Componente de emisión y la imagen diferencia resultante del proceso de alineación no rígida multimodal.

Nivel de	Número de	Resolución	l _{global}	l _{global}
resolución	transformación	(diámetro en	(CT–PET transmission)	(CT-PET emission)
		pixeles)	inicial = 0.5377	inicial = 0.5137
1	1	256	0.5546	0.5169
2	5	128	0.5707	0.5217
3	21	64	0.5721	0.5224
4	85	32	0.5759	0.5254

Tabla 4.14. Resultados cuantitativos en la evolución del criterio de similitud global para imágenes Rx de tórax temporales.

4.6 Comparación de IMN con una medida de distancia para imágenes de la misma modalidad.

Los resultados mostrados previamente tuvieron a bien demostrar la hipótesis de que la IMN en forma global puede emplearse como una medida de similitud que percibe cambios locales. Esto se logró con la composición de transformaciones locales. A manera de validación únicamente de imágenes sintéticas se realiza esta comparación de IMN con una medida de distancia. Desgraciadamente la extensión al caso multimodal requiere de la propuesta de otro tipo de medida robusta que debe tratarse y estudiarse con más detalle. Trabajos recientes hablan sobre la necesidad de establecer parámetros de calidad en las metodologías que emplean IMN en el sentido de exactitud, sin embargo todavía no está claro como realizar estas comparaciones cuando hay diversos factores involucrados en la implementación computacional de cada metodología [Plui03].

De esta forma es esta sección se realizan intentos de caminar en la dirección a una propuesta de auto-validación del método propuesta en la presente tesis. Comparaciones con otros métodos sólo podrán llevarse a cabo cuando se establezcan las medidas de comparación y los datos estándar. Las propuestas de validación en imágenes médicas reportadas al momento han sido diversas y a su vez basadas en aplicaciones específicas [Hel03, MacL02, Mat03, Schn03]. De aquí, es clara la tendencia actual de la comunidad en realizar esfuerzos en este sentido, sólo que por la extensión y la importancia que conlleva esta investigación excede los objetivos de la presente tesis.

De ahí que esta sección tiene como principal objetivo demostrar que la imagen diferencia es un buen testigo de la calidad de la deformación obtenida. Se introduce una medida de distancia basada en la Suma de las Diferencias Absolutas Normalizada (SDAN) que para el caso de imágenes sintéticas como para el de imágenes RM se demuestra que al incrementarse la similitud entre pares de imágenes (la IMN se incrementa), la correspondiente SDAN de la imagen diferencia disminuye. La SDAN se define de la forma siguiente

$$SDAN = \frac{\sum_{\mathbf{x}}^{N} |f_t(\mathbf{x}) - f_{st}(\mathbf{x})|}{(N.Ng)}$$
4.1

donde N es el número de pixeles en la imagen diferencia y N_g la resolución en intensidades del par de imágenes. De esta forma el máximo de la función (la unidad) se alcanza cuando una imagen tiene intensidad máxima y la otra mínima para todos los elementos de la misma.

En la figura 4.17 se muestra un par de imágenes sintéticas de la misma modalidad. En (d) y (e) se observa a la imagen fuente deformada y la imagen diferencia. La tabla 4.15 cuantifica estos resultados con IMN y SDAN mostrando los resultados individuales y la estadística para una muestra de 30. En la tabla 4.16 se

muestran las contribuciones llevadas a cabo por cada transformación local dentro de la composición global. Cabe remarcar que el éxito de la deformación aplicada sobre la imagen fuente depende de la colocación de los ROIs, en este caso se sigue el esquema de global a local, generando una distribución uniforme e independiente de los ROIs. Desafortunadamente no se cuenta con un método automático de ubicación de los ROIs por lo que se sigue empleando la distribución uniforme donde empíricamente se encontró que la subdivisión entre tres para generar las regiones locales era la más adecuada para este par de imágenes.

Es importante remarcar aquí que la calidad de los resultados también depende de la función de interpolación involucrada después de cada transformación. Para todos los resultados se emplea el mismo algoritmo: una distribución uniforme de los ROIs y una interpolación lineal empleando cuatro vecinos. En el caso de imágenes es probable que la función de interpolación de mayor orden presenten mejores resultados visuales en detrimento de la exactitud, esto debido a la distorsión en los bordes de cada estructura anatómica u objeto en la región de interés.



Figura 4.17. Imágenes sintéticas monomodales. De (a)-(c) Imagen destino, fuente y diferencia. En (d) y (e) Imagen fuente transformada y la imagen diferencia, respectivamente.

	IMN inicial=0.8483	SDAN inicial=0.4605
Prom	0.9484	0.0576
Std	0.0024	0.0035
Max	0.9532	0.0638
Min	0.9440	0.0513

Tabla 4.15. Comparación entre IMN y SDAN para el par de imágenes mostradas en la figura 4.17. Se

muestra la estadística de 30 muestras

	Posición	IMN	IMN	SDAN	SDAN					
NIVEL	(x,y)	local ini	local fin	local ini	local fin		P =	[abcc	dα]	
1	(0, 0)	0.8483	0.8854	0.0098	0.0073	-0.0038	0.0107	0.0013	-0.0167	2.0441
2	(0, 81)	0.8516	0.8648	0.0046	0.0050	-0.0014	0.0539	-0.0208	-0.0028	2.0510
2	(81, 81)	0.7876	0.7989	0.0485	0.0414	0.0292	0.0060	-0.0125	0.0296	2.0570
2	(81, 162)	0.8977	0.9025	0.0026	0.0025	-0.0384	-0.0083	-0.0006	-0.0434	2.0500
2	(162, 81)	0.8237	0.8630	0.0044	0.0029	-0.0641	-0.0558	-0.0558	-0.0705	2.0335
3	(54, 81)	0.8307	0.9488	0.0097	0.0023	0.0376	0.0202	0.0000	0.0391	2.0479
3	(54, 108)	0.8235	0.8432	0.0268	0.0195	-0.0476	0.0109	0.0025	0.0994	2.0815
3	(54, 135)	0.8555	0.8941	0.0086	0.0045	-0.0152	0.1832	0.1502	-0.1080	2.0217
3	(81,54)	0.8085	0.8540	0.0133	0.0080	-0.3209	0.0250	0.1344	-0.0598	2.0251
3	(108,54)	0.8619	0.8678	0.0188	0.0184	-0.0650	0.0904	-0.0127	0.0052	2.0811
3	(135,54)	0.7510	0.8345	0.0186	0.0152	-0.2111	0.3777	0.0369	-0.0805	2.0278
3	(81,81)	0.8417	0.8781	0.0096	0.0060	-0.0193	-0.0631	-0.0000	0.0664	2.0661
3	(81, 108)	0.7133	0.7752	0.0600	0.0329	-0.1682	-0.0075	-0.1366	0.0688	2.0646
3	(108, 81)	0.7718	0.8111	0.0290	0.0167	0.0410	-0.0764	0.0621	0.0233	2.0462
3	(81, 135)	0.6738	0.7485	0.0694	0.0325	-0.0477	-0.0330	-0.1601	-0.2531	2.0693
3	(108, 135)	0.6643	0.7355	0.0323	0.0218	0.0548	0.0223	-0.2403	0.2625	2.0749
3	(108, 108)	0.6955	0.7760	0.0649	0.0280	-0.1331	0.0556	0.1204	0.1546	2.0001
3	(135, 81)	0.7693	0.7919	0.0392	0.0359	-0.0951	0.0049	-0.0568	0.0127	2.0596
3	(135, 108)	0.7496	0.8063	0.0472	0.0280	-0.0346	0.0574	-0.0764	0.1672	2.0742
3	(135, 135)	0.7970	0.8098	0.0214	0.0172	-0.0011	0.0035	0.0365	0.0000	2.0523
3	(135, 162)	0.8235	0.8672	0.0061	0.0051	-0.2638	-0.0063	0.5138	-0.4127	2.0431
3	(162, 81)	0.7958	0.8834	0.0071	0.0043	0.0075	-0.1654	0.1816	-0.1534	2.0513
3	(162, 108)	0.9120	0.9161	0.0076	0.0074	0.0000	-0.0003	-0.0620	0.0016	2.0500
3	(162, 135)	0.7567	0.8653	0.0118	0.0059	-0.4454	-0.0222	0.0774	-0.3169	2.0787

Tabla 4.16. Comparación entre IMN y SDAN para cada transformación local dentro de la composición de transformaciones. Se muestra la posición de la imagen donde se aplicó la deformación y los valores iniciales y finales de cada medida, así como el vector de parámetros obtenido para el par de imágenes mostradas en la figura 4.17.

4.7 Comparación con otro método para imágenes RM de cerebro.

Por último, se realizó una prueba en imágenes reales RM a partir de un corte sagital de la cabeza humana. Se generaron tres distintas distorsiones simuladas con la misma transformación descrita aquí. La distorsión simulada consistió en la composición de dos transformaciones: una se aplicó a nivel global y otra a nivel local, con parámetros aleatorios sin violar las restricciones sobre la transformación expuestos en el capítulo anterior. El método aquí presentado (1) se compara con el reportado en [Bot03] el cual se denota como Método (2)¹. La IMN se evaluó con histogramas de frecuencias de 64 bins y la SDAN está reportada en la sección previa (ec. 4.1), las imágenes fueron normalizadas a la unidad. Las figuras 4.18, 4.19 y 4.20 muestran dichas deformaciones simuladas.

Los resultados obtenidos por ambos métodos después de aplicado el proceso de corrección se muestran en las figuras 4.21, 4.22 y 4.23, para las deformaciones 1, 2 y 3, respectivamente. Para todos los casos, en el par de imágenes primero la Imagen Deformada (ID) actúa como la imagen objetivo y la Imagen Original (IO) como la imagen fuente. Después se aplica el proceso inverso (de la ID a IO) para evaluar a los métodos en ambos sentidos de deformación. La comparación cuantitativa entre ambos métodos se muestra en las tablas 4.17, 4.18 y 4.19. En todos los casos el Método 1 presentó mejores resultados cuantitativos. Las diferencias encontradas se atribuyen principalmente a la capacidad del método 1 para aplicar deformaciones en regiones locales e independientes, las cuales contribuyen a mejorar la similitud global. De la forma que trabaja el método 1 la función de interpolación se emplea para rellenar los espacios vacíos que quedan después de aplicada la transformación (la cual se establece en un dominio continuo que después es sub-muestreado para ajustarse al dominio de las imágenes originales). Este proceso no se aplica a toda la imagen lo que evita una distorsión global de la misma debido al proceso de interpolación, a diferencia del método 2 que suaviza globalmente a la imagen resultante, introduciendo un factor adicional que desmerita su desempeño.

¹ Los resultados fueron facilitados por los autores.



Figura 4.18. Deformación simulada 1. (a) Imagen deformada, (b) Imagen original, (c) Imagen diferencia.



Figura 4.19. Deformación simulada 2. (a) Imagen deformada, (b) Imagen original, (c) Imagen diferencia.



Figura 4.20. Deformación simulada 3. (a) Imagen deformada, (b) Imagen original, (c) Imagen diferencia.



(a)









Figura 4.21. Corrección de la deformación simulada 1. Imagen fuente transformada e imagen diferencia de (a) Imagen Original a Imagen Deformada por método 1, (b) igual a (a) pero por método 2, de (c) Imagen Deformada a Imagen Original por método 1, (d) igual a (c) pero por método 2.



(a)



(b)





Figura 4.22. Corrección de la deformación simulada 2. Imagen fuente transformada e imagen diferencia de (a) Imagen Original a Imagen Deformada por método 1, (b) igual a (a) pero por método 2, de (c) Imagen Deformada a Imagen Original por método 1, (d) igual a (c) pero por método 2.



(a)



(b)





(d)

Figura 4.23. Corrección de la deformación simulada 3. Imagen fuente transformada e imagen diferencia de (a) Imagen Original a Imagen Deformada por método 1, (b) igual a (a) pero por método 2, de (c) Imagen Deformada a Imagen Original por método 1, (d) igual a (c) pero por método 2.

-			
	Método	IMN inicial = 0.5696	SDAN inicial = 0.0648
	1 (de IO a ID)	IMN final = 0.7584	SDAN final = 0.0086
	2 (de IO a ID)	IMN final = 0.6139	SDAN final = 0.0409
	1 (de ID a IO)	IMN final = 0.6651	SDAN final $= 0.0207$
	2 (de ID a IO)	IMN final = 0.6204	SDAN final = 0.0451

Tabla 4.17. Evaluación inicial y final según la IMN y la SDAN para la deformación 1.

Método	IMN inicial $= 0.5636$	SDAN inicial = 0.0716
1 (de IO a ID)	IMN final = 0.7369	SDAN final $= 0.0100$
2 (de IO a ID)	IMN final = 0.6083	SDAN final = 0.0541
1 (de ID a IO)	IMN final = 0.6365	SDAN final $= 0.0295$
2 (de ID a IO)	IMN final = 0.6163	SDAN final = 0.0440

Tabla 4.18. Evaluación inicial y final según la IMN y la SDAN para la deformación 2.

Método	IMN inicial $= 0.5718$	SDAN inicial = 0.0646
1 (de IO a ID)	IMN final = 0.7871	SDAN final = 0.0068
2 (de IO a ID)	IMN final = 0.6243	SDAN final = 0.0410
1 (de ID a IO)	IMN final = 0.6835	SDAN final = 0.0167
2 (de ID a IO)	IMN final = 0.6336	SDAN final = 0.0511

Tabla 4.19. Evaluación inicial y final según la IMN y la SDAN para la deformación 3.

Capítulo 5 Conclusiones

En la presente disertación se ha realizado una investigación sobre las técnicas empleadas en la alineación no rígida de imágenes médicas y se ha desarrollado un método que se presume original para resolver el problema en forma robusta. Durante la exposición del presente manuscrito primeramente se ha advertido sobre la utilidad e importancia de este tipo de procesamiento digital de imagen en la clínica médica; se ha descrito, analizado y discutido el estado del arte; y por último, se ha expuesto, justificado y probado una solución alternativa, que constituye la contribución de la presente disertación a la línea de investigación.

La contribución principal radica en la propuesta de una nueva transformación espacial como modelo de deformación local, la cual es analizada para proporcionar las propiedades indispensables de continuidad y transformación uno-a-uno. El modelo no se justifica en el comportamiento físico que sufren los tejidos al ser deformados, sino en satisfacer una característica muy importante para este tipo de procesamiento como es la localización de la deformación a una región específica de la imagen, independientemente del medio circundante. Comparando con otros métodos locales, la presenta propuesta es la única que implícitamente restringe el dominio de la deformación. Esto se logró realizando una homotopía entre la transformación afín y la transformación identidad, aplicadas en el centro y el límite del dominio, respectivamente, garantizando al menos continuidad C⁰ en el límite. Por otro lado, no necesita de la parametrización uniforme del dominio. Con estas dos ventajas se

considera un modelo sencillo donde el proceso de optimización busca una solución óptima en un espacio de búsqueda de baja dimensión. Después de un estudio detallado sobre esta transformación, se llegó a un esquema donde fue necesario imponer restricciones a los parámetros de la transformación para garantizar inyectividad. Lo anterior fue implementado con un algoritmo genético híbrido que incorpora restricciones para realizar una búsqueda dentro de la zona factible. Los resultados demostraron que para diversas modalidades de imagen (incluyendo imágenes sintéticas, fotográficas e imágenes médicas intramodales y multimodales), el método fue capaz de mejorar la medida de similitud global entre pares de imágenes hasta cierto nivel de resolución distinta para cada experimento. El estudio llevado a cabo en imágenes sintéticas demostró que para imágenes relativamente sencillas el método logra influir en la medida global hasta una resolución de la imagen de 16 pixeles. Esto también puede mejorarse para lograr una alineación subpixel si se emplea un método de interpolación adecuado.

El desarrollo de este tipo de técnicas para resolver problemas de la clínica médica continua como un área de investigación actual, atendiendo o apoyando diversos problemas y donde la gran variedad de los métodos reportados al momento no han podido desligarse de su aplicación. El producto de esta investigación ha sido la generación de una estrategia robusta implementada en un computador, con la intención de lograr la independencia de un problema clínico específico y si logrando modelar las deformaciones anatómicas en las imágenes. En la parte de resultados se muestran los experimentos generados que evalúan al método bajo esta hipótesis, pero existe conciencia en que la aplicación particular del mismo o de un método de procesamiento que facilite su tarea. En cuanto al tipo de deformación, la hipótesis supone que el método propuesto puede lograr casi cualquier tipo de deformación al incrementar el número de transformaciones espaciales; la forma óptima de llevar a cabo esta tarea es un problema no abordado y que es altamente dependiente de la aplicación.

El área de investigación puede analizarse desde una perspectiva funcional por tres bloques principales: el modelo de deformación global, la estrategia de optimización y la función de similitud. La técnica desarrollada contribuye al área de investigación principalmente en el bloque del modelo de deformación. La estrategia de optimización fue una adaptación de un algoritmo genético híbrido previamente reportado, pero el cual fue analizado y su función extendida para manejar restricciones. El criterio de similitud utilizado fue tomado prácticamente fiel a la literatura, llevándose a cabo un análisis de su utilidad para el procesamiento de imágenes de diferente fuente.

En general el método propuesto requiere de un alto costo computacional y esto se debe a dos factores:

- Una estrategia de optimización con conocidas limitaciones en este sentido (estrategia evolutiva).
- La forma tal vez poco óptima de ubicación de los puntos de control, junto con el desconocimiento de la longitud o región de imagen óptima que debe involucrarse en el proceso.

En cuanto a la calidad de la solución, se concluye que se obtuvo un método para la alineación robusta de imágenes médicas que puede alcanzar apropiadas similitudes entre pares de imágenes, manteniendo siempre el compromiso entre un mayor costo conforme se incrementa el número de transformaciones y la exactitud del modelo. Sin embargo, también pueden establecerse las desventajas o limitaciones de la técnica, ubicándose claramente dos fuentes de error:

^q Existen reportes sobre las limitaciones generadas por la medida de similitud (Información Mutua Normalizada) como sensor de cambios en la información local. Esto fue comprobado con el experimento que genera la deformación de rostros donde la medida global tiene dificultades para percatarse de los cambios locales y no así cuando sólo se analiza una pequeña región. Aunque el método realiza en su mayoría aproximaciones en un nivel local, el reporte global de la medida no es significativo. La incorporación de estadística de

mayor orden en la función de similitud puede aliviar este problema pero con el correspondiente incremento en el costo computacional.

^q El método de optimización presentó mayores problemas para encontrar soluciones óptimas en presencia de ruido. De alguna forma este problema puede disminuirse con la incorporación de un Factor de Deformación que restringe un poco más el espacio de búsqueda de los parámetros óptimos de la transformación. Sin embargo, aquí se introduce un parámetro que genera dependencia con la aplicación y restricciones aún mayores a la versatilidad del modelo para generar diversos tipos de deformaciones. Puede también incorporarse un pre-procesamiento para el tipo de ruido específico en la imagen y que no afecte las deformaciones de interés en las regiones pequeñas.

En conclusión, se ha desarrollado una nueva técnica para la alineación no rígida de imágenes basada en la composición de deformaciones locales. Los experimentos y resultados presentados muestran que el algoritmo es capaz de siempre mejorar el criterio de similitud entre el par de imágenes fuente y destino. La transformación espacial no lineal introducida como modelo de deformación local fue también capaz de ajustarse a casi todas las formas de los objetos de prueba y reales. El algoritmo evolutivo en general tuvo la capacidad de tratar con los espacios de búsqueda no convexos y múltiples máximos, resolviendo un problema de optimización no lineal. Aunque la técnica propuesta no ha sido empleada para resolver ninguna aplicación clínica específica, se considera que todos los resultados prueban su versatilidad para adaptarse a diversas formas e indicando cierta robustez para el ruido gaussiano introducido a las imágenes sintéticas de la misma o diferente modalidad.

5.1 Perspectivas.

El éxito o impacto de un método para la alineación no rígida de imágenes se logra cuando existe la conjunción de los tres grandes bloques funcionales que lo integran:

el modelo de deformación, la medida de similitud y la estrategia numérica que busca por los parámetros óptimos del modelo. En este trabajo se han realizado esfuerzos en la investigación de las mejores estrategias reportadas y a su vez, se ha diseñado un método que propone alternativas a los métodos que van a la vanguardia en el área de investigación. Sin embargo, existe conciencia en que la investigación puede continuar por cualquiera de los tres caminos (bloques funcionales) en forma independiente o en paralelo, con la finalidad de mejorar los resultados obtenidos al momento. De acuerdo con lo anterior se abren las perspectivas sobre temas futuros de desarrollo e investigación, los cuales se enlistan a continuación:

- q Extensión del modelo de deformación local a aplicaciones en 3D. Tal como se describió en el capítulo 3, la función que actúa como modelo de deformación local puede fácilmente extenderse a una transformación 3D ampliando la matriz descrita en la ecuación 3.5. Sin embargo, deben realizarse nuevamente el estudio para garantizar la continuidad e inyectividad de la transformación.
- ^q Evaluación del procedimiento de alineación no rígida para una aplicación clínica específica. La principal motivación en el desarrollo de este trabajo fue el aplicar el procedimiento para ayudar al tratamiento de enfermedades por medio de imagen médica. Por lo tanto, es necesario evaluar las nuevas condiciones de las imágenes en cuanto al tipo de ruido, la relación señal/ruido (SNR), las relaciones funcionales en intensidades entre el par de imágenes o volúmenes y el tipo de forma geométrica de las estructuras anatómicas y/o funcionales.
- Investigación de otros métodos de optimización no lineal global con manejo de restricciones. Aunque el algoritmo genético actual resuelve el problema, es necesaria la evaluación y comparación con estrategias deterministas para mejorar la ejecución del método.
- Investigación y evaluación de nuevas funciones de similitud que conserven la robustez del método y dispongan de sensibilidad a las deformaciones o modificaciones locales. Aunque la información mutua normalizada ha demostrado ser lo suficientemente robusta para diversas modalidades de

imagen médica, los cambios de forma muy locales no pueden apreciarse en una evaluación global, sobre todo cuando los espacios de búsqueda son complejos como en el caso de datos multimodales. Este sigue siendo un problema actual para la alineación no rígida basada en las intensidades de la imagen.

- ^q Desarrollo e investigación de estrategias para la ubicación automática y robusta de puntos de control. El método propuesto actúa en forma completamente automática pero a costa de altos tiempos de cómputo por lo que se hace necesaria la ubicación óptima de ROIs en el dominio de la imagen. Así, la composición del modelo global de deformación a partir de deformaciones locales constará de únicamente las transformaciones que contribuyan de mayor forma al aumento de la similitud entre pares de imágenes. Actualmente la composición de transformaciones locales integra múltiples transformaciones a la identidad.
- En últimas fechas ha habido una preocupación generalizada por establecer a medidas de calidad objetivas entre los diferentes métodos de procesamiento digital desarrollados para el tratamiento guiado por la imagen médica (IGT-Image-Guided Therapy). La validación objetiva permite sobresaltar las características intrínsecas del método, así como la evaluación de su desempeño y limitaciones, para clarificar su potencial en un contexto clínico. Desafortunadamente en el caso de los métodos de alineación no rígida, la comunidad científica en el campo está rezagada en la proposición o establecimiento de estándares para la comparación cuantitativa de las metodologías propuestas. Inicialmente diferentes hacen falta datos monomodales y multimodales estándares, para el primer caso existen propuestas de evaluación muy recientes para criterios como exactitud y precisión en información intramodal [Sch03]; sin embargo, para el caso multimodal sólo ha sido posible la cuantificación de la consistencia de los observadores expertos [Mat03]. En el caso multimodal es todavía más difícil proponer un estándar de oro (gold standard). De hecho, aunque en un futuro

cercano lleguen a proponerse estrategias para la comparación objetiva de las diferentes metodologías, la capacidad del ojo humano para establecer correspondencias espaciales no debe subestimarse. Por lo tanto, es de nuestro interés abordar este importante aspecto y contribuir en el desarrollo de métodos de validación hacia un estándar de medición, ya que lo desarrollado al momento se ha basado en aplicaciones específicas. La principal atención debe dedicarse a datos multimodales donde hasta la fecha no ha habido reportes.

Referencias

- [Ald96] A. Aldroubi, M. Unser, Wavelets in Medicine and Biology, CRC Press, USA, 1996.
- [All78] M. M. Allam, "DTM Application in Topographic Mapping", Photogrammetric Engineering and Remote Sensing, 44(12):1513-20, 1978.
- [Baj89] R. Bajcsy, S. Kovacic, "Multiresolution elastic matching", Comp. Vision, Graphics and Image Processing, 46:1-21, 1989.
- [Ban00] I. N. Bankman, R. P. Woods, "Handbook of Medical Imaging", Academic Press, USA, pp. 421-23, 2000.
- [Boo89] F. L. Bookstein, "Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations", IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, 11(6): 567-85, 1989.
- [Bot03] S.Botello y J.L.Marroquín, "El Método de los Elementos Finitos en el Registro de Imágenes de Resonancia Magnética", Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, Noviembre 2003.
- [Bur98] R. L. Burden, J. D. Faines, "Análisis Numérico", Int. Thompson Editores, 6^a. ed, 1998.
- [Buz98] T. M. Buzug, J. Weese, "Voxel-based similarity measures for medical image registration in radiological diagnosis and image guided surgery", Journal of Comput. & Information Technology, 2:165-79, 1998.
- [Cas98] N. P. Castellanos, P. L. Del Angel, V. Medina, S. Charleston, R. Ondarza, "Local Linear transformation to obtain anatomical averages", Proceedings IEEE-EMBS, Hong Kong, 1998.
- [Cas01] P. Castellanos, P. L. Del Angel, V. Medina, "Deformation of MR images using a local linear transformation", Proceedings of SPIE: Medical Imaging, vol. 4322: 909-16, 2001.
- [Cas03] N. P. Castellanos, P. L. Del Angel, V. Medina, "Nonrigid Image Registration Technique as a Composition of Local Warpings", aceptado para publicación en Pattern Recognition, 2003.
- [Cho93] A. J. Chorin, J. E. Marsden, A mathematical introduction to fluid mechanics, Springer Verlag, New York, pp. 1-17, 1993.

- [Chr96] G. E. Christensen, R. D. Rabbit, M. I. Miller, "Deformable templates using large deformation kinematics", IEEE Trans. Image Processing, 5(10):1435-47, 1996.
- [Chr97] G. E. Christensen, S. C. Joshi, M. I. Miller, "Volumetric transformation of brain anatomy", IEEE Trans. Medical Imaging, 16(6):864-77, 1997.
- [Dav96] C. Davatzikos, J. L. Prince, R. N. Bryan, "Image registration based on boundary mapping", IEEE Trans. Medical Imaging, 15(1):112-115, 1996.
- [Dav97] C. Davatzikos, "Spatial transformation and registration of brain images using elastically deformable models", Comput. Vision & Image Understanding, 66(2): 207-22, 1997.
- [Davi97] M. H. Davis, A. Khotanzad, D. P. Flamig, S. E. Harms, "A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching", IEEE Trans. Medical Imaging, 16(3): 317-28, 1997.
- [Des81] "An Analityc Correction Method for satellite MSS Geometric Distortions", Photogrammetric Engineering and Remote Sensing, 47(8):1195-1203, 1981.
- [Des82] "Registration of Heat Capacity Mapping Mission Day and Night Images", Photogrammetric Engineering and Remote Sensing, 48(2):263-8, 1982.
- [Fis99] D. Fischer, P. Kohlhepp, F. Bulling, An evolutionary algorithm for the registration of 3-d surface representations, Pattern Recognition, 32:53-59, 1999.
- [Gee99] J. C. Gee, "On matching brain volumes", Pattern Recognition, 32:99-111, 1999.
- [Gui01] A. Guimond, A. Roche, N. Ayache, J. Meunier, "Three-Dimensional multimodal brain warping using the demons algorithm and adaptive intensity corrections", IEEE Trans. Medical Imaging, 20(1):58-69, 2001.
- [Hag99] A. Hageman, K. Rohr, H. S. Stiehl, U. Spetzger, J. M. Gilsbach, "Biomechanical modeling of the human head for physically based, nonrigid image registration", IEEE Trans. Medical Imaging, 18(10):875-84, 1999.
- [Haj01] J. V. Hajnal, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, Medical Image Registration, CRC Press, USA, 2001.
- [Hel03] P. Hellier, C. Barillot, "Coupling Dense and Landmark Based Approaches for Nonrigid Registration", IEEE Trans. Medical Imaging, 22(2): 217-27,2003.

- [Hil00] A. Hill, C. J. Taylor, A. D. Brett, "A framework for automatic landmark identification using a new method of nonrigid correspondence", IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, 22(3): 241-51, 2000.
- [Hol00] M. Holden, D. L. G. Hill, E. R. E. Denton, J. M. Jarosz, T. C. S. Cox, T. Rohlfing, J. Goodey,
 D. L. Hawkes, "Voxel Similarity Measures for 3-D Serial MR Brain Image Registration",
 IEEE Trans. Medical Imaging, 19:94-102, 2000.
- [Hua99] J. Huang, D. Abendschein, V. G. Dávila-Román, A. A. Amini, "Spatio-Temporal tracking of myocardial deformations with a 4-D B-Spline model from tagged MRI", IEEE Trans. Medical Imaging, 18(10):957-72, 1999.
- [Jac95] J. J. Jacq, C. Roux, "Registration of 3-D images by genetic optimization", Pattern Recog. Letters 16 (1995) 823-841.
- [Kov98] V. A. Kovalev, M. Petrou, "Non-rigid volume registration of medical images", Journal of Computing and Information Technology, 2:181-90, 1998.
- [Koz99] S. Koziel, Z. Michalewicz, "Evolutionary algorithms, homomorphous mappings, and constrained parameter optimization", Evolutionary Computation, 7(1):19-44, 1999.
- [Kyb00] J. Kybic, P. Thévenaz, A. Nirkko, M. Unser, "Unwarping of unidirectionally distorted EPI images", IEEE Trans. Medical Imaging, 19(2):80-93, 2000
- [Kyr99] S. K. Kyriacou, C. Davatzikos, S. J. Zinreich, R. N. Bryan, "Nonlinear elastic registration of brain images with tumor pathology using a biomechanical model", IEEE Trans. Medical Imaging, 18(7):580-91, 1999.
- [Les99] H. Lester, S. Arridge, "A survey of hierarchical non-linear medical image registration", Pattern Recognition, 32:129-49, 1999.
- [Lit97] J. A. Little, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, "Deformations incorporating rigid structures", Proceedings of SPIE: Medical Imaging, vol. 3979: 482-92, 2000.
- [Mac97] D. MacDonald, "A method for identifying geometrically simple surfaces from three dimensional images", Tesis Doctoral, School of Computer Science, McGill University, 1997.
- [McL02] K. McLeish, D. L. Hill, D. Atkinson, J. M. Blackall, R. Razavi, "A Study of the Motion and Deformation of the Heart Due to Respiration", IEEE Trans. Medical Imaging, 21(9): 1142-50, 2002.

- [Mae97] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, P. Suetens, "Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information", IEEE Trans. Medical Imaging, 16(2):187-98, 1997.
- [Mai98] J. B. A. Maintz, M. A. Viergever, "A survey of medical image registration", Medical Image Analysis, 2(1):1-36, 1998.
- [Mas91] G. E. Mase, Mecánica del Medio Continuo, Serie Shaum Mc Graw Hill, pp. 57-73, 1991.
- [Mat99] G. K. Matsopoulos, N. A. Mouravliansky, K. K. Delibasis, K. S. Nikita, "Automatic retinal image registration scheme using global optimization techniques", IEEE Trans. Medical Imaging, 3(1):47-60, 1999.
- [Mat03] D. Mattes, D. R. Haynor, H. Vesselle, T. K. Lewellen, W. Eubank, PET-CT Image Registration in the Chest Using Free-form Deformations, IEEE Trans. Medical Imaging, 22(1):120-28, 2003.
- [Nak92] S. Nakamura, Métodos numéricos aplicados con software, Prentice Hall, México, pp. 427-38, 1992.
- [Nie97] W. Niessen, "Multiscale Medical Image Análisis", Tesis Doctoral, University of Utrecht, 1997.
- [Ote01] M. Otte, "Elastic registration of fMRI data using Bézier-Spline transformations", IEEE Trans. Medical Imaging, 20(2): 193-206, 2001.
- [Pan78] D. Panton, "A flexible approach to digital stereo mapping", Photogrammetric Engineering and Remote Sensing, 44(12):1499-1512, 1978.
- [Pen97] G. P. Penney, J. A. Little, J. Weese, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, "Deforming a preoperative volume to represent the intra-operative scene", Comput. Vision & Image Understanding, 66(2): 223-32, 1997.
- [Pen00] G. P. Penney, J. A. Little, J. Weese, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, "Deforming a preoperative volume to represent the intra-operative scene", Proceedings of SPIE, vol. 3979:482-92, 2000.
- [Pha00] D.T. Pham and D. Karaboga, Intelligent Optimisation Techniques, p. 51-61, Springer-Verlag, Londres, 2000.
- [Plu00] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, M. A. Viergever, "Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information", IEEE Trans. Medical Imaging, 19(8): 809-14, 2000.

- [Plui03] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, M. A. Viergever, "Mutual-Information-Based registration of medical images: A survey", IEEE Trans. Medical Imaging, 22(8): 986-1004, 2003.
- [Rao96] S. S. Rao, Engineering Optimization Theory and Practice, 3a. ed., Wiley, USA, 1996.
- [Rog02] P. Rogelj, S. Kovacic, J. C. Gee, "Validation of a Non-rigid Registration Algorithm for Multimodal Data", Proceedings of SPIE vol. 4684, 299-307, 2002.
- [Roh01] K. Rohr, H.S. Stiehl, R. Sprengel, T.M. Buzug, J. Weese, M. H. Kuhn, "Landmark-Based elastic registration using approximating Thin-Plate Splines", IEEE Trans. Medical Imaging, 20(6): 526-34, 2001.
- [Rue99] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. G. Hill, M. O. Leach, D. J. Hawkes, "Nonrigid registration using free-form deformations: Applications to breast MR images", IEEE Trans. Medical Imaging, 18(8):712-21, 1999.
- [Rue00] D. Rueckert, M. J. Clarkson, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, "Non-rigid registration using higher-order mutual information", Proceedings of SPIE, vol. 3979: 438-47, 2000.
- [Sam01] A. Samani, J. Bishop, M. J. Yaffe, D. B. Plewes, "Biomechanical 3-D finite element modeling of the human breast using MRI data", IEEE Trans. Medical Imaging, 20(4):271-79, 2001.
- [Sch03] J. A. Schnabel, C. Tanner, A. D. Castellano-Smith, A. Degenhard, M. O. Leach, D. R. Hose,
 D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, Validation of Nonrigid Image Registration Using Finite-Element
 Methods: Application to Breast MR Images, IEEE Trans. Medical Imaging, 22(2):238-47, 2003.
- [She02] R. Shekhar, V. Zagrodsky, "Mutual information-based on rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes", IEEE Trans. Medical Imaging, 21(1):9-22, 2002.
- [Spo97] J. Sprring, M. Nielsen, L. Florack, P. Johansen, Gaussian scale-space theory, Kluwer Academic Publishers, Holanda, 1997.
- [Str86] G. Strang, Introduction to applied mathematics, Wellesley-Cambridge Press, USA, pp. 428-45, 1986.
- [Str96] G. Strang, T. Nguyen, Wavelets and Filter Banks, Wellesley-Cambridge Press, USA, 1996.
- [Stu00] C. Studholme, R. T. Constable, J. Duncan, "Accurate alignment of functional EPI data to anatomical MRI using a physics based distortion model", IEEE Trans. Medical Imaging, 19(11):1115-27, 2000.

- [Sze97] R. Szeliski, J. Coughlan, "Spline-Based Image registration", International Journal of Comput. Vision, Kluwer Academic Publishers, 22(3): 199-218, 1997.
- [The98] P. Thévenaz, U. E. Ruttimann, M. Unser, "A pyramid approach to subpixel registration based on intensity", IEEE Trans. Image Processing, 7:1-15, 1998.
- [Thi95] J. P. Thirion, "Fast non-rigid matching of 3D medical images", Reporte Técnico No. 2547, INRIA, Francia, 1995.
- [Vio95] P. A. Viola, "Alignment by maximization of mutual information", Reporte Técnico No. 1548, MIT Artificial Intelligence Laboratory, USA, 1995.
- [Xia02] G. Xiao, M. Brady, J. A. Noble, M. Burcher, R. English, "Nonrigid registration of 3-D freehand ultrasound images of the breast", IEEE Trans. Medical Imaging, 21(4):405-12, 2002.

Apéndice A. Descripción algebraica de las derivadas parciales del modelo de deformación.

Derivadas parciales de la transformación geométrica (ec. 3.4):

$$\frac{\partial g_1}{\partial x} = 1 + a \left(1 - \lambda(\mathbf{x})^{\alpha} \right) - 4\alpha \left(ax + by \right) (x - 1/2) \lambda(\mathbf{x})^{\alpha - 2}$$
$$\frac{\partial g_1}{\partial y} = b \left(1 - \lambda(\mathbf{x})^{\alpha} \right) - 4\alpha \left(ax + by \right) (y - 1/2) \lambda(\mathbf{x})^{\alpha - 2}$$
$$\frac{\partial g_2}{\partial x} = c \left(1 - \lambda(\mathbf{x})^{\alpha} \right) - 4\alpha \left(cx + dy \right) (x - 1/2) \lambda(\mathbf{x})^{\alpha - 2}$$
$$\frac{\partial g_2}{\partial y} = 1 + d \left(1 - \lambda(\mathbf{x})^{\alpha} \right) - 4\alpha \left(cx + dy \right) (y - 1/2) \lambda(\mathbf{x})^{\alpha - 2}$$

Apéndice B. Solución analítica para el criterio de restricción de los parámetros del modelo de deformación.

Rescribiendo la ecuación 3.4,

$$g(s) = \begin{pmatrix} x + (1 - \lambda^{\alpha})(ax + by) \\ y + (1 - \lambda^{\alpha})(cx + dy) \end{pmatrix} = \mathbf{I}(s) + \boldsymbol{\varphi}(s)$$
B.1

donde I(s) es la transformación identidad y $\varphi(s)$ es la perturbación modelada por los parámetros de la matriz A y el parámetro de suavidad α .

Por demostrar que $g(s) = g(t) \Leftrightarrow s = t$, en $||s - (1/2, 1/2)|| \le 1/2$,

$$\|g(s) - g(t)\| = \|I(s) + \varphi(s) - I(t) - \varphi(t)\|$$

$$\geq \|I(s) - I(t)\| - \|\varphi(s) - \varphi(t)\|$$

$$\geq \|s - t\| - \|\varphi(s) - \varphi(t)\|$$

B.2

A partir del teorema del valor medio se establece que la relación $\|\varphi(s) - \varphi(t)\| \le \max \|\varphi'(\xi)\| \cdot \|s - t\|$, donde $\xi \in [s, t]$.

Si $M = \max\{ \| \varphi'(\xi) \| \mid \xi \in [s, t] \}$ entonces

$$\left\|\varphi(s) - \varphi(t)\right\| \le M \cdot \left\|s - t\right\|.$$
 B.3

Sustituyendo la ecuación B.3 en B.2

$$||g(s) - g(t)|| \ge ||s - t|| + M ||s - t|| \ge (1 - M) ||s - t||,$$

por lo tanto, como $(1-M) \ge 1$, queda por demostrar que $0 \le M < 1$.

A partir de la ecuación B.1 en $||s - (1/2, 1/2)|| \le 1/2$, se obtiene la siguiente expresión y el Jacobiano de la misma

$$\varphi(x, y) = \begin{pmatrix} \left(1 - 2^{\alpha} \left((x - 1/2)^{2} + (y - 1/2)^{2}\right)\right)^{\alpha/2} (ax + by) \\ \left(1 - 2^{\alpha} \left((x - 1/2)^{2} + (y - 1/2)^{2}\right)\right)^{\alpha/2} (cx + dy) \end{pmatrix}$$
$$J\varphi = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} (1 - \lambda^{\alpha}) + 4\alpha \lambda^{\alpha - 2} \begin{pmatrix} (x - 1/2)(ax + by) & (y - 1/2)(ax + by) \\ (x - 1/2)(cx + dy) & (y - 1/2)(cx + dy) \end{pmatrix}$$
B.4

A partir de la ecuación B.4,

$$\begin{aligned} &|a(1-\lambda^{\alpha}) + 4\alpha\lambda^{\alpha-2}(x-1/2)(ax+by)| \\ &\leq |a|(1-\lambda^{\alpha}) + 4\alpha\lambda^{\alpha-2}|(x-1/2)|(ax+by)| \\ &\leq |a| + 4\alpha\lambda^{\alpha-2}|(x-1/2)|(ax+by)| \\ &\leq |a| + 4\alpha\lambda^{\alpha-2}(1/2)(|a|+|b|)(0\leq x, y\leq 1) \end{aligned}$$

Así, la ecuación (B.4) puede reducirse a

$$J_{1} = \begin{pmatrix} |a| + 2\alpha(|a| + |b|) & |b| + 2\alpha(|a| + |b|) \\ |c| + 2\alpha(|c| + |d|) & |d| + 2\alpha(|c| + |d|) \end{pmatrix},$$

donde
$$M = \max\left\{ \left\| J_1\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \right\| 0 \le x, y \le 1 \right\} = (4\alpha + 1)\left((|a| + |b|)^2 + (|c| + |d|)^2 \right)^{1/2}$$
, para M<1.

Finalmente, obtenemos una expresión analítica que relaciona a los cinco parámetros de la transformación espacial de la forma,

$$((|a|+|b|)^2+(|c|+|d|)^2)^{1/2} < \frac{1}{(4\alpha+1)}.$$


UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

DENOMINACION DE LA TESIS		
	En México, D.F. se presentaron a las 13:00 horas del día 29 del	
METODO ROBUSTO PARA LA	mes de ENERO del año 2004 en la	
ALINEACION NO RIGIDA DE	Unidad IZTAPALAPA de la Universidad Autónoma Metropolitana.	
IMAGENES MEDICAS.	los suscritos miembros del Jurado	
	DR. SALVADOR BOTELLO RIONDA;	
	DR. ERNESTO BRIBIESCA CORREA;	
	DRA. MARIA ELENA ALGORRI GUZMAN;	
	DR. CARLOS AVILES CRUZ Y	
	DR. PEDRO LUIS DEL ANGEL RODRIGUEZ	
	bajo la Presidencia del primero	y con carácter de Secretario el
	último se reunieron para proceder a la Disertación Pública para	
	obtener el Grado de Doctora en:	
UNIVERSIBAD AUTOMONIA MAT	ANTINGPOLITANA I	
DIRECTION DE SISTEMASTE	CIENCIAS	
	NORMA FILAR CASTELLANOS ABREGO	
Casa abierta a	i fuempo	
	denominación aparece al margen y de acuerdo con el artículo 78	
· far	fracciones I, II, IV y V del Reglamento de Estudios Superiores de	
(Tallet)	esta Universidad, los miembros del Jurado resolvieron:	
NORMA PILAR CASTELLANOS ABREGO		
REVISO		1
2	Apro barla	
11 mar a	Acto continuo el Presidente del Jurado comunicó a la interesada el	
Milling	resultado y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta	
LIG: CARMEN LEORENS FABREGAT DIRECCION DE SISTEMAS ESCOLARES	resultate j, en case apropuleire, le rae fondea la proteca.	
VISTO-BUENO	PRESIDENTE	vocat
N 444 N 0 040 NG NGCO NG NGCO GARAO	(\cap)	n + tr tr et ette stan Kon tr m tr m tr tr
12 To		CANCELADO
Charry and		*
DR. TOMAS VIVEROS GARCIA DIRECTOR DE DIVISION	DR. SALVADOR BOTELLO RIONDA	DR. ERNESTO BRIBIESCA CORREA
VOCAL	VOCAL	SECRETARIO
6		
NA II O	American	EACT
1 Xb. Menal/Algorri J.	4	DR. PEDRO LUIS DEL ANGEL
DRA. MARIA ELENA ALGORRI GUZMAN	DR. CARLOS AVILES CRUZ	RODRIGUEZ