
Estado del arte

Segmentación de materia blanca en imágenes de Resonancia Magnética del cerebro.

Ana Pernas García y Antonio Delgado Bejarano - 27 de abril de 2019

Introducción

Como parte de la asignatura de Tratamiento Digital de Imágenes Médicas vamos a realizar un proyecto sobre segmentación de materia blanca en imágenes de Resonancia Magnética del cerebro. Este proyecto pretende solventar un problema existente actualmente en el mundo del procesamiento de imágenes médicas como es el diagnóstico del Alzheimer.

Hemos seguido una estrategia de búsqueda que ha consistido en, primero, conocer exactamente de qué se trata la materia blanca del cerebro y cómo funciona. Para ello hemos realizado una búsqueda en internet consultando diversas páginas médicas. Una vez adquiridos los conocimientos básicos, hemos consultado artículos científicos del encontrados en internet en los que explican la relación de la materia blanca con la aparición del Alzheimer y cómo interpretar una imagen médica de resonancia magnética para apreciar el daño en la materia blanca. Por último, para poder comprender y realizar algoritmos de segmentación relacionados con esta problemática, hemos consultado varios artículos científicos del repositorio Scopus, y puesto que nuestro trabajo consiste en segmentar materia blanca usando el software ITK-SNAP, hemos centrado nuestra búsqueda en conocer los principales algoritmos de segmentación utilizados para este tipo de tejido, cómo funciona cada uno de ellos y cuál es el mejor o el más usado.

La materia blanca forma los tejidos más profundos del cerebro, también llamados subcorticales. Estos tejidos contienen fibras nerviosas llamadas axones, las cuales son extensiones de las neuronas. Estas fibras están envueltas por una capa llamada mielina, que le da a la sustancia blanca su color, la protege de lesiones y mejora la velocidad y la transmisión de las señales eléctricas de los nervios. La materia blanca es la encargada de la transmisión de la información y está relacionada con elementos cognitivos y emocionales. Cuando hay algún problema con la materia blanca del cerebro pueden aparecer trastornos como descoordinación, merma de las capacidades intelectuales o en casos más graves dislexia, Alzheimer o esclerosis múltiple.

Los daños en la materia blanca pueden ser signos tempranos de enfermedades como el Alzheimer. A través de una técnica de imágenes por resonancia magnética (IRM en adelante) llamada imagen con tensor de difusión (ITD) se evaluaron la materia blanca

de 53 personas con distintos tipos de Alzheimer. Todos ellos presentaban daños generalizados en la materia blanca junto con daños en regiones concretas de la materia gris según el tipo de Alzheimer. Los daños más graves en la sustancia blanca eran mucho más graves y extendidos en los pacientes con síndromes focales de Alzheimer, confirmando la teoría de que el Alzheimer viaja a lo largo de las fibras de la materia blanca de una región del cerebro a otras. Además, en el Alzheimer de inicio precoz (menos de 65 años) la degeneración de la materia blanca puede ser un marcador de la presencia de esta enfermedad que desemboca en daños en la materia gris.

Desarrollo

El deterioro del borde entre la materia gris y la materia blanca del cerebro (común en personas mayores, no así en jóvenes o adultos sanos) es un problema para la segmentación de tejidos del cerebro. Compararemos primero cuatro algoritmos muy usados para la segmentación de tejidos del cerebro usando IRM con lesiones. Se pretende separar tres tipos de tejidos: materia blanca, materia gris y CFS (líquido cerebral). Los algoritmos probados fueron: k-means, MeanShift, EM y MVQ. Comparando los resultados con verdades de referencia, el ranking ordenado de mejor a peor desempeño sería: MVQ, k-means, EM y MeanShift.

k-means: El algoritmo k-means es un algoritmo de clustering iterativo que, dado un conjunto de datos multidimensionales, que interpreta como puntos en un espacio euclidiano, lo divide en un número dado de clusters k , de tal manera que la suma de la distancia euclídea cuadrada desde cada punto a su respectivo centro cluster es aproximadamente mínimo. El algoritmo k-means puede aplicarse directamente a las intensidades para adquirir una partición. En este experimento, se solicitan cuatro grupos y se inicia la búsqueda de k-means con intensidades aproximadas conocidas para los diferentes tipos de tejidos. Como se esperaba, los límites de decisión del espacio de la característica en el clasificador resultante se componen de hiperplanos rectos en el espacio de la característica de 4 dimensiones. Es casi seguro que los límites de decisión del espacio de la característica óptima, no son una colección de hiperplanos. A pesar de producir límites de decisión del espacio de características físicamente irreales de esta manera, aún se ha desempeñado bien como se muestra en la sección de resultados, y ha elegido dividir las distribuciones de materia blanca / materia gris.

EM: El algoritmo de expectativa-maximización (EM) encuentra un conjunto de parámetros del modelo estadístico que explica mejor un conjunto dado de datos observados, en presencia de variables latentes no observadas. Lo hace determinando el conjunto de parámetros que maximizan la probabilidad de los datos. Es un método analítico que alterna entre una etapa de expectativa, que calcula la distribución de las variables latentes según los parámetros del modelo, y una etapa de maximización, que determina el conjunto de parámetros del modelo que maximiza la expectativa de la

probabilidad de los datos. En el contexto de este documento, buscamos modelar la función de densidad de probabilidad conjunta de los puntos dentro del cerebro en función de sus intensidades en cada secuencia. Se considera que el modelo probabilístico es una mezcla de un número fijo de distribuciones gaussianas, donde los medios, las covarianzas y los pesos de los gaussianos pueden variar. En este caso, las variables latentes determinan a qué distribución gaussiana pertenece cada muestra. Inicializamos el algoritmo EM con parámetros aproximados que se han determinado a priori para relacionarlos con los tipos de tejidos. Por lo tanto, una vez que el algoritmo EM ha convergido y se ha determinado la mezcla gaussiana, podemos asignar directamente un tipo de tejido a cada distribución gaussiana. Luego podemos dividir la imagen en tipos de tejido al determinar de cuál de los gaussianos es más probable que sea un miembro usando el máximo posterior probablemente. Para este experimento, eliminamos las intensidades de fondo del conjunto de vóxels para clasificarlos porque esto provocó que el algoritmo EM no convergiera. El número mínimo de distribuciones para las cuales el algoritmo EM daría un resultado razonable fue cuatro. En la práctica, se consideró que la CSF era la unión de dos tipos de clase encontrados, mientras que la materia gris y la materia blanca estaban representadas por las otras 2 clases. Los límites de decisión del espacio de características producidos por este algoritmo de agrupamiento pueden mostrarse compuestos por superficies cuadráticas. Intuitivamente, estos límites de decisión serían más como los límites de decisión óptimos en virtud del hecho de que están curvados. A pesar de esto, no fue el mejor. En general, parecía sobre-segmentar la materia blanca y la materia gris. También parecía producir segmentaciones más ruidosas.

MVQ: El algoritmo de cuantificación de varianza mínima (MVQ) (Xiang y Joy, 1994) se utiliza en el procesamiento y compresión de imágenes para reducir la profundidad de color de una imagen, por ejemplo, de 65535 a 256. Produce imágenes de una calidad notablemente mejor por Respetando las distribuciones de los colores en la imagen. Más específicamente, apunta a minimizar la varianza (suma de la diferencia al cuadrado) entre la imagen de entrada y la imagen de salida. La clase de particiones que considera son particiones de cuadro (es decir, las superficies de partición son hipoplanos ortogonales). En común con los otros algoritmos de agrupación en clúster considerados aquí, MVQ no utiliza información espacial. Se puede interpretar como un algoritmo de agrupamiento y es así como se usa en este experimento. Establecimos el algoritmo para cuantificar el número de colores en la imagen fusionada a cuatro, y estos colores se interpretan como los diferentes tipos de tejidos. El algoritmo puede generalizarse a N dimensiones, pero normalmente (como en la implementación de MATLAB) está limitado a tres dimensiones (rojo, verde, azul). Este algoritmo funcionó muy bien, aunque produjo algunos límites de decisión de espacio de característica físicamente irrealistas.

MeanShift: Este algoritmo (Comaniciu y Meer, 2002) consiste en una técnica de análisis de espacio de características no paramétricas, que determina el gradiente en la función de espacio de cualquier punto. Esto se puede usar para encontrar cuencas de atracción que dividen el espacio y, en consecuencia, asignar cada punto en el espacio de la característica a un grupo. A diferencia de los otros algoritmos, el usuario no proporciona el

número de grupos ya que esto se determina automáticamente. En su lugar, el usuario proporciona una función de base radial que normalmente es (como en este caso) una distribución gaussiana esféricamente simétrica, centrada en cero con una varianza (o escala) específica. El aumento de la varianza tiende a disminuir el número de grupos. Para este experimento, el parámetro de escala se ajustó hasta que el número de grupos fue de tres o cuatro. A pesar de ser uno de los algoritmos de agrupamiento más elegantes, su tiempo de ejecución lento y su incapacidad para discriminar la materia blanca de la materia gris contribuyeron a su descalificación temprana. Su lento tiempo de ejecución está acreditado para su implementación de MATLAB (los otros están codificados en C) y su incapacidad para discriminar la materia blanca de la materia gris se debe probablemente al hecho de que se encuentran en la misma cuenca atractiva y por lo tanto nunca se dividirán en diferentes particiones. Por otro lado, este algoritmo de agrupación parece ser muy sensible a las características de intensidad pequeña pero definida, y puede resultar adecuado para la detección de patologías como las WML (white matter lesions), esto aún no se ha investigado.

Buscando otros algoritmos nos encontramos con algunos de aproximación basada en atlas. La aproximación basada en atlas consisten en un atlas de previa construcción que representa la geometría y la relación topológica de los objetos en la región corporal de interés:

Por ejemplo, una técnica consiste en establecer atlas de materia blanca de un solo participante basados en imágenes de tensor de difusión. Como una de las aplicaciones del atlas, se realizó la segmentación cerebral automatizada y la precisión se midió utilizando el mapa de métricas difeomorfas de deformación grande (LDDMM). Los datos de imágenes de tensor de difusión (DTI) de alta calidad de un solo participante se corrigieron por distorsión B0 y se transformaron en el atlas ICBM-152 o en las coordenadas de Talairach. Las estructuras de materia blanca profunda, que han sido previamente bien documentadas y claramente identificadas por DTI, se segmentaron manualmente. Se definieron las áreas superficiales de materia blanca debajo de la corteza, en base a un mapa de probabilidad de materia blanca promediada por la población. La materia blanca se dividió en 176 regiones según el etiquetado anatómico en el atlas ICBM-DTI-81. La parcelación automatizada se logró cambiando este mapa de parcelación a controles normales y a pacientes con enfermedad de Alzheimer con atrofia anatómica grave. La precisión de la parcelación se midió mediante un análisis kappa entre la parcelación automatizada y manual en 11 regiones anatómicas. Los valores de kappa fueron 0,70 tanto para los controles normales como para los pacientes, mientras que la reproducibilidad entre evaluadores fue de 0,81 (controles) y 0,82 (pacientes), lo que sugiere un acuerdo "casi perfecto". Este método es adecuado para detectar anomalías de tamaño de la sustancia blanca en estudios clínicos.

Otros artículos pretenden determinar la repetibilidad y la validez de un método de ajuste de patrones para la segmentación y medición de hipocampos en imágenes de

resonancia magnética. Usando imágenes de RM bidimensionales comparables obtenidas en 18 sujetos (nueve sujetos sanos [seis hombres, tres mujeres; de 24 a 54 años] y nueve pacientes con esquizofrenia [seis hombres, tres mujeres; de 22 a 61 años]) se segmentaron manualmente dos veces y se segmentaron dos veces mediante el uso de un patrón de coincidencia con la transformación del atlas digital. La transformación del atlas se realizó en dos pasos: primero global seguido de coincidencia local. La comparación global se realizó con el uso de puntos de referencia. El emparejamiento local se realizó con el uso de un modelo de fluido viscoso. El porcentaje medio de diferencia entre dos mediciones basadas en atlas fue de $1.33\% \pm 1.23$ (\pm desviación estándar); que entre dos mediciones manuales fue de $4.67\% \pm 4.71$. La validez de las mediciones de transformación del atlas se demostró mediante la alta correlación con las mediciones de segmentación manual. Las áreas esquizofrénicas del hipocampo tendieron a ser más pequeñas; sin embargo, no se encontraron diferencias en la forma del hipocampo entre los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con sujetos control. En definitiva, la coincidencia general de patrones de un atlas cerebral digital con una imagen de RM individual es un método de medición matemáticamente robusto que es reproducible y menos variable que la medición manual.

Otra técnica relacionada con nuestro estudio pretende desarrollar un algoritmo de registro automatizado para hacer coincidir elásticamente un atlas de resonancia magnética anatómica con imágenes de RM individuales del cerebro. Nuestro objetivo fue evaluar la precisión de este procedimiento para medir el volumen de las estructuras cerebrales de IRM. Aplicamos dos algoritmos sucesivos a una serie de 28 imágenes cerebrales de RM, de 14 pacientes con esquizofrenia y 14 controles normales. Primero, utilizamos un programa automatizado de segmentación para diferenciar entre materia blanca, materia gris cortical y subcortical y líquido cefalorraquídeo. A continuación, deformamos elásticamente la segmentación del atlas para adaptarla al cerebro del sujeto, haciendo coincidir las superficies de la sustancia blanca y la sustancia gris subcortical. Para evaluar la precisión de estas mediciones, comparamos, en las 28 imágenes, 11 estructuras cerebrales, medidas con ajuste elástico, con las mismas estructuras trazadas manualmente en las exploraciones de MRI. La similitud entre las mediciones (la diferencia relativa entre el manual y el volumen automatizado) fue del 97% para la sustancia blanca completa, del 92% para la materia gris completa y en promedio del 89% para las estructuras subcorticales. La superposición espacial relativa entre el manual y los volúmenes automatizados fue del 97% para la materia blanca completa, del 92% para la materia gris completa y en promedio del 75% para las estructuras subcorticales. Para todos los pares de estructuras representadas con el método automatizado y manual, las correlaciones de Pearson fueron entre $r = 0.78$ y $r = 0.98$ ($P < 0.01$, $N = 28$), excepto por *globus pallidus*, donde $r = 0.55$ (izquierda) y $r = 0.44$ (derecha) ($P < 0.01$, $N = 28$). En el grupo de esquizofrenia, en comparación con los controles, encontramos un aumento del 16,7% en el volumen de RMI para los ganglios basales pero no hay diferencia en el volumen total de materia gris / blanca o en la RM. Este hallazgo reproduce los resultados informados anteriormente, obtenidos en la misma población de pacientes con estructuras dibujadas manualmente, y sugiere la utilidad/eficacia de nuestro algoritmo de registro automatizado en los trazados manuales más intensivos en mano de obra.

Mencionar también que la técnica de la tractografía con tensor de difusión está ganando cada vez más importancia como método no invasivo para estudiar la arquitectura de las vías de la materia blanca en el cerebro humano. Se han publicado numerosos estudios que intentan identificar o reconstruir vías particulares de interés. Un atlas o mapa de todas las vías en la materia blanca sería particularmente útil para proporcionar datos anatómicos detallados que no están disponibles en estudios basados en datos de IRM convencionales. Hemos encontrado artículos que presentan un método para construir un atlas de materia blanca para definir estructuras a partir de la tractografía con tensor de difusión, haciendo uso de las ubicaciones de las terminaciones anatómicas de líneas de corriente individuales que pasan a través de la materia blanca. Se muestra cómo se puede utilizar un mapa de regiones semilla únicas para generar extensiones de interés. Este enfoque proporciona información anatómica que se puede aplicar rápidamente a los conjuntos de datos de MRI para la identificación clara de tractos de materia blanca. Hay una estrecha correspondencia de los tractos generados a partir del atlas con tractos aislados con disección clásica de tejido cerebral post mortem.

Por último, hemos leído sobre un nuevo método de creación de atlas de materia blanca que aprende un modelo de las estructuras comunes de materia blanca presentes en un grupo de sujetos. Demostramos que nuestro método de creación de atlas, que se basa en un agrupamiento espectral grupal de tractografía, descubre estructuras correspondientes a la anatomía de la materia blanca esperada. Los grupos de materia blanca se complementan con etiquetas anatómicas expertas y se almacenan en un nuevo tipo de atlas que llamamos atlas de materia blanca de alta dimensión. Luego se muestra cómo realizar la segmentación automática de la tractografía a partir de sujetos novedosos al extender la solución de agrupamiento espectral, almacenada en el atlas, utilizando el método Nystrom. Esta segmentación de tractografía automática identifica las regiones correspondientes de la materia blanca en los hemisferios y en los sujetos, lo que permite la comparación grupal de la anatomía de la materia blanca.

Bibliografía

- Hernández, M. C. V., Wardlaw, J. M., & Murphy, S. (2010). A comparison of four unsupervised clustering algorithms for segmenting brain tissue in multi-spectral MR data. Paper presented at the *BIOSIGNALS 2010 - Proceedings of the 3rd International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing, Proceedings*, 507-514. Retrieved from www.scopus.com
- Valdés Hernández, M. D. C., Gallacher, P. J., Bastin, M. E., Royle, N. A., Maniega, S. M., Deary, I. J., & Wardlaw, J. M. (2012). Automatic segmentation of brain white matter and white matter lesions in normal aging: Comparison of five multispectral techniques. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(2), 222-229. doi:10.1016/j.mri.2011.09.016
- Oishi, K., Faria, A., Jiang, H., Li, X., Akhter, K., Zhang, J., . . . Mori, S. (2009). Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: Application to normal elderly and alzheimer's disease participants. *NeuroImage*, 46(2), 486-499. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.002
- Haller, J. W., Christensen, G. E., Joshi, S. C., Newcomer, J. W., Miller, M. I., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal MR imaging morphometry by means of general pattern matching. *Radiology*, 199(3), 787-791. doi:10.1148/radiology.199.3.8638006
- Iosifescu, D. V., Shenton, M. E., Warfield, S. K., Kikinis, R., Dengler, J., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (1997). An automated registration algorithm for measuring MRI subcortical brain structures. *NeuroImage*, 6(1), 13-25. doi:10.1006/nimg.1997.0274
- Harris, G., Andreasen, N. C., Cizadlo, T., Bailey, J. M., Bockholt, H. J., Magnotta, V. A., & Arndt, S. (1999). Improving tissue classification in MRI: A three-dimensional multispectral discriminant analysis method with automated training class selection. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23(1), 144-154. doi:10.1097/00004728-199901000-00030
- Watanabe, H., Andersen, F., Simonsen, C. Z., Evans, S. M., Gjedde, A., & Cumming, P. (2001). MR-based statistical atlas of the göttingen minipig brain. *NeuroImage*, 14(5), 1089-1096. doi:10.1006/nimg.2001.0910
- Lawes, I. N. C., Barrick, T. R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D. R., Song, M., & Clark, C. A. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *NeuroImage*, 39(1), 62-79. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.041
- O'Donnell, L. J., & Westin, C. -. (2007). Automatic tractography segmentation using a high-dimensional white matter atlas. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(11), 1562-1575. doi:10.1109/TMI.2007.906785