

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID  
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE  
TELECOMUNICACIÓN  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA



PROYECTO FIN DE CARRERA

**DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA  
DE CUANTIFICACIÓN DE ESTUDIOS DE  
PERFUSIÓN POR RESONANCIA  
MAGNÉTICA**

JOSÉ MARÍA MATEOS PÉREZ

CURSO: 2006 – 2007

**TÍTULO:** Desarrollo de una herramienta de cuantificación de estudios de perfusión por resonancia magnética.

**AUTOR:** José María Mateos Pérez.

**TUTOR:** Manuel Desco Menéndez.

Unidad de Medicina y Cirugía Experimental.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

**PONENTE:** María Jesús Ledesma Carbayo.

**DEPARTAMENTO:** Ingeniería Electrónica.

**TRIBUNAL:**

**Presidente:** María Jesús Ledesma Carbayo.

**Vocal:** Andrés de Santos y Lleó.

**Secretario:** Javier Macías Guarasa.

**FECHA DE LECTURA:**

**CALIFICACIÓN:**

**RESUMEN:**

El objetivo de este proyecto es el desarrollo de un programa de cuantificación de estudios de perfusión por resonancia magnética que estudie la dinámica del sistema circulatorio por medio de diversos mapas paramétricos de: Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV), Tiempo Medio de Tránsito (MTT), Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF).

Estos mapas paramétricos se calculan a partir de la evolución temporal de la concentración de gadolinio en sangre y tejidos, obtenida mediante un estudio dinámico de resonancia magnética. Dicha concentración se ajusta a unos modelos matemáticos conocidos, a partir de los cuales se extraen valores de concentración ideales que no dependen del paciente bajo estudio. Esto permitirá obtener valores comparables entre distintos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:**

resonancia magnética, imagen médica, mapas paramétricos, cuantificación, perfusión, neuroimagen.

El presente proyecto ha sido realizado en el departamento de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, bajo la dirección del Dr. Manuel Desco Menéndez y del Dr. Javier Sánchez González.

*"La frase más excitante que se puede oír en ciencia, la que anuncia nuevos descubrimientos, no es "¡Eureka!" (¡Lo encontré!) sino 'Es extraño ...'."*

Isaac Asimov.

### Agradecimientos

*A Javier Sánchez, por tener una paciencia casi infinita. Espero que algún día pueda encontrar un ordenador con suficiente memoria.*

*A Verónica García, por la interfaz gráfica.*

*A Javier Pascau, por los algoritmos de registro.*

*A Juan Guzmán, por las clases sobre vascularización cerebral y por convertirse en el proveedor habitual de estudios de perfusión.*

*Al Laboratorio de Imagen Médica.*

# Índice

<b>1</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>11</b>
1.1	Imagen Médica .....	11
1.1.1	Imagen por resonancia magnética (MRI) .....	14
1.1.2	Mapas paramétricos .....	18
1.2	Estudios de perfusión .....	19
1.2.1	Adquisición de un estudio de perfusión .....	21
1.3	Planteamiento y objetivos .....	21
<b>2</b>	<b>Método .....</b>	<b>23</b>
2.1	Introducción .....	23
2.2	Procedimiento general .....	23
2.2.1	Registro de las secuencias temporales .....	26
2.2.1.1	<i>Registro por técnicas basadas en teoría de la información .....</i>	<i>29</i>
2.2.2	Ajuste de la curva de concentración .....	30
2.2.3	Determinación de la Función de Entrada Arterial (AIF) .....	32
2.2.4	Deconvolución de la concentración con la AIF .....	33
<b>3</b>	<b>Implementación práctica .....</b>	<b>35</b>
3.1	Introducción .....	35
3.2	Lenguajes de programación empleados .....	35
3.3	Esquema general de la implementación .....	35
3.4	Detalles de implementación .....	37
3.4.1	Carga de las imágenes .....	37
3.4.2	Registro .....	39
3.4.3	Cálculo de la AIF .....	41
3.4.4	Ajuste de las curvas .....	43
3.4.4.1	<i>Ajuste de la curva .....</i>	<i>46</i>
3.4.5	Deconvolución .....	49
3.4.6	Cálculo de los mapas paramétricos .....	52
3.5	Interfaz gráfica .....	55
<b>4</b>	<b>Resultados obtenidos y validación .....</b>	<b>67</b>
4.1	Introducción .....	67
4.2	Material y métodos .....	67
4.2.1	Generación de nuestras secuencias de imágenes .....	67
4.2.2	Procesado de los datos .....	67
4.2.3	Herramientas a comparar .....	68

4.2.3.1	<i>Plataforma de Philips</i> .....	68
4.2.3.2	<i>LUPE</i> .....	69
4.2.4	Metodología de la comparativa .....	70
4.3	Resultados .....	71
4.4	Discusión .....	72
4.4.1	Otras consideraciones .....	74
<b>5</b>	<b>Líneas futuras y conclusión .....</b>	<b>77</b>
5.1	Introducción .....	77
5.2	Modelado de fugas y recirculación .....	77
5.3	Ajuste exponencial de la concentración ideal .....	77
5.4	Cuantificación de una ROI única.....	78
5.5	Utilización en otras modalidades de imagen.....	78
5.6	Conclusión .....	79
<b>6</b>	<b>Apéndice: Abreviaturas .....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Apéndice: Bibliografía .....</b>	<b>83</b>







# 1 Introducción

## 1.1 Imagen Médica

En este capítulo se realiza un resumen que introduce varios conceptos que se manejarán a lo largo de este Proyecto Fin de Carrera. Gran parte de las siguientes líneas están tomadas de (1) con permiso del autor.

Definiremos *imagen médica* como una representación de la distribución espacial de una o más propiedades físicas o químicas dentro del cuerpo humano. Dos parámetros de la imagen van a ser de especial interés: el contraste y la resolución.

El *contraste* determina qué es lo que se ve en la imagen; técnicamente se define como diferencia de intensidad entre dos áreas, medida en valor absoluto o relativo (contraste relativo). Lo más importante, en el contexto que nos ocupa, es tener claro el origen de dicho contraste, esto es, saber qué parámetro físico o químico es el que está siendo representado en forma de intensidad luminosa.

Por su parte, el concepto de *resolución espacial* nos ayuda a caracterizar la imagen desde el punto de vista de su capacidad para discernir detalles. Es frecuente definir resolución como la distancia mínima que la imagen es capaz de resolver o separar, medida en unidades de longitud del mundo físico (milímetros o micras en biología, a lo mejor años luz en imágenes astronómicas). Este modo de medir la resolución es el más intuitivo, pero no el único utilizado: según el tipo de imagen, se puede expresar la resolución en puntos por pulgada (dpi, 'dots per inch'), pares de líneas por centímetro, etc.

En resumen, el contraste de una imagen determina qué podemos ver en ella, y su resolución espacial nos indica el grado de detalle con que se representará dicha información.

Otro parámetro de interés es el denominado *resolución temporal*, que determina la capacidad del sistema de imagen para 'congelar' situaciones en el tiempo, estando muy relacionado con la velocidad de adquisición de las imágenes.

Las imágenes contienen no sólo información de interés, que representa fielmente los objetos en que estamos interesados, sino también datos espurios o erróneos que los distorsionan. Esta información superpuesta no deseada se llama *ruido* si tiene carácter aleatorio o *artefacto* en caso contrario. Estos últimos suelen depender de problemas en la técnica de imagen, se podrían considerar errores sistemáticos, frente a los errores aleatorios que supone el ruido.

Últimamente se viene dando en denominar *modalidades de imagen* a las diferentes técnicas de obtención de imagen médica. El término 'modalidad' es un anglicismo de muy dudosa ortodoxia académica, pero cuyo uso se impone desde la literatura anglosajona, como es tan habitual. El elemento básico que define las diferentes modalidades es el tipo de energía utilizado. Como en casi todo proceso de medida, la obtención de imágenes médicas implica irradiar la muestra (el paciente, en este caso) con algún tipo de energía. El carácter de la misma va a definir el contraste de la imagen y también dará nombre a la modalidad correspondiente. Las modalidades fundamentales de imagen médica son: Radiología (radiación electromagnética: rayos X), Ecografía (energía ultrasónica), Medicina Nuclear (radiación electromagnética: radiación gamma) y Resonancia Magnética (radiación magnética: ondas de radio). Por su especial interés en este proyecto, más adelante explicaremos de forma más pormenorizada la modalidad de Resonancia Magnética. Es interesante resaltar que el tipo de energía utilizada determina el tipo de interacción bioquímica que se produce en los tejidos biológicos y, por tanto, en qué medida puede ser nociva para el organismo. Se denominan *radiaciones ionizantes* aquellas que por su alta energía son capaces de inducir directamente reacciones químicas, a través fundamentalmente de la ionización de diferentes moléculas. Las *radiaciones no ionizantes* se limitan a producir calentamiento que, en principio, no presenta efectos biológicos relevantes si es ligero.

Es muy frecuente clasificar las modalidades en *morfológicas* (o estructurales) y *funcionales*. Las primeras se caracterizan por producir imágenes de muy buena resolución, que permiten una representación muy detallada de la anatomía del paciente. Las segundas, en cambio, se caracterizan por aportar información sobre el funcionamiento de los diferentes órganos o sistemas: algún rasgo de su metabolismo, su perfusión sanguínea, su capacidad para acumular ciertas sustancias, etc.

El origen del contraste es lo que distingue esencialmente las modalidades morfológicas de las funcionales; además es frecuente que la resolución de las primeras sea mucho mejor.

Otra característica importante de las imágenes médicas deriva de su capacidad para separar objetos que se hallan a diferentes profundidades. Se llaman *imágenes proyectivas* aquéllas que representan la suma de todas las estructuras del objeto, proyectada sobre una superficie bidimensional. Por el contrario, cuando el método de imagen es capaz de separar diferentes planos –‘cortar la muestra en rodajas’–, cada uno de los cuales se representa en una imagen bidimensional, se denomina *tomográfico*. La imagen tomográfica crea menos problemas de superposición de objetos, facilitando notablemente su interpretación.

<b><u>Modalidad</u></b>	<b><u>Técnica de imagen</u></b>	<b><u>Energía</u></b>	<b><u>Ionizante</u></b>	<b><u>Funcional</u></b>	<b><u>Tomográfica</u></b>
Radiología	Radiología convencional	Rayos X	Sí	No	No
	Radiología digital	Rayos X	Sí	No	No
	Tomografía Computarizada (CT)	Rayos X	Sí	No	Sí
Medicina Nuclear	SPECT	Rayos $\gamma$	Sí	Sí	Sí
	PET	Rayos $\gamma$	Sí	Sí	Sí
Ecografía	Ecografía	Ultrasonido	No	No	Sí
Resonancia Magnética	MRI	Ondas radio	No	No	Sí
	Resonancia funcional (fMRI)	Ondas radio	No	Sí	Sí
Endoscopia	Endoscopia	Luz	No	No	No

Tabla 1-1: modalidades de imagen médica.

Dado que en este proyecto se ha trabajado fundamentalmente con imágenes de resonancia magnética, a continuación se explica esta técnica de forma más pormenorizada.

### 1.1.1 Imagen por resonancia magnética (MRI)

La *imagen por resonancia magnética* (MRI) es una de las modalidades de imagen médica de más reciente aparición y que han experimentado un avance más rápido. Proporciona una buena resolución espacial y un excelente contraste, muy variado. Puede producir imágenes morfológicas y también

funcionales, y su abanico de indicaciones de amplía de día en día, invadiendo el terreno de otras modalidades (CT, angiografía, ecografía, etc.).

Una característica destacada de la MRI es que no utiliza radiación ionizante: se basa en un fenómeno físico descubierto en fechas relativamente recientes (1945) denominado *resonancia magnética nuclear*. Sin entrar en detalles, podemos decir que es un fenómeno por el cual determinados núcleos atómicos son capaces de absorber y emitir energía electromagnética (ondas de radio) de una frecuencia muy precisa (resonancia) cuando se someten a un intenso campo magnético. Aunque hay varios elementos de interés biológico cuyos núcleos presentan el fenómeno de resonancia magnética (hidrógeno, fósforo, sodio, etc.), en los sistemas de imagen para uso clínico se trabaja sólo con el núcleo de hidrógeno por el momento.

El funcionamiento de estos sistemas es bastante complejo: la muestra (el paciente) debe colocarse en el seno de un potente campo magnético constante, habitualmente generado mediante un electroimán superconductor. El volumen muestra se 'ilumina' con impulsos de ondas de radio cuya frecuencia corresponde a la de resonancia del núcleo de hidrógeno, devolviendo después los tejidos esta energía que es captada desde el exterior por una bobina o antena. La información espacial necesaria para generar imágenes se introduce a base de modificar ligeramente el valor del campo magnético en función de la posición, mediante las llamadas *bobinas de gradiente* de campo. Un ordenador reconstruye las imágenes a partir de esta información.

El contraste proporcionado por la MRI es complejo, depende de diversos factores de tipo bioquímico y también de cómo se adquiere la imagen. Resulta sorprendente el elevado número de imágenes diferentes que se pueden obtener del mismo objeto, lo que puede llegar a complicar su interpretación.

La electrónica de los equipos de MRI es compleja y los imanes para generar el campo magnético de la potencia requerida son muy grandes y bastante costosos. Esto hace que la disponibilidad del método sea todavía relativamente baja, lo que tiende a limitar su uso.

La MRI no utiliza radiación ionizante, pero tampoco podemos decir que no tenga ningún efecto biológico. La exposición a las ondas electromagnéticas utilizadas, en el rango de las radiofrecuencias, produce calentamiento.

Además, la conexión y desconexión rápida de los gradientes da lugar a corrientes inducidas que pueden llegar a producir estimulación nerviosa. Ninguno de estos efectos se considera especialmente perjudicial, pero se han establecido limitaciones en los equipos clínicos para la energía que se puede depositar con la RF y los valores máximos de inducción debidos a los gradientes.

La evolución de la tecnología facilita un avance rapidísimo de la MRI: la resolución se incrementa de día en día ya que, a diferencia de otras modalidades, no hay límite por dosis de radiación ionizante al paciente (que es nula en MRI): sólo la tecnología limita la calidad de imagen obtenida. De hecho, se pueden obtener imágenes de *microscopía por resonancia magnética* (de momento en muestras muy pequeñas y con elevados campos magnéticos), con resoluciones del orden de las decenas de micras. La velocidad de adquisición de imagen (resolución temporal), algo lenta en los primeros equipos, también ha crecido espectacularmente hasta el punto de obtener imagen cardíaca en movimiento.

Sin embargo, los avances más interesantes en MRI se están produciendo debido a la introducción de nuevos mecanismos de contraste. Para imagen morfológica o estructural se pueden generar diferentes contrastes, capaces de realzar o atenuar diferentes estructuras o tejidos (líquido, grasa, etc.), y capaces también de estudiar el flujo sanguíneo (*angiografía por resonancia magnética*, MRA) incluso sin utilizar medios de contraste. Aún más importante es la reciente posibilidad de obtener también imágenes funcionales de diversos tipos, por ejemplo de activación cerebral (*Functional MRI*, fMRI).

Otra posibilidad de la realización de análisis químico por resonancia magnética mediante *espectroscopia de resonancia magnética* (MRS), que abre la posibilidad de realizar biopsias incruentas. Por el momento sólo se pueden detectar por este método algunos metabolitos, pero ya se está estudiando su utilización para caracterizar algunos tumores (cerebrales, de próstata).





Figura 1.1: Imagen de resonancia magnética.

La MRI es probablemente la modalidad de imagen médica que genera más expectativas de aparición de nuevas aplicaciones. Existen pocas especialidades médicas en las que no se prevea alguna aplicación útil de la MRI, en algunos casos invadiendo lo que hasta ahora eran indicadores de otras modalidades de imagen. Concretamente en el caso del cerebro, que es el que nos importa en este proyecto, la MRI es la modalidad de imagen de referencia. Las posibilidades siguen creciendo, tanto por la mejora de calidad morfológica de las imágenes como por la nueva oferta de imágenes funcionales, que incluye diferentes tipos de estudios de perfusión, con y sin medios de contraste, estudios de difusión de agua, de difusión anisotrópica y otros, todos ellos de utilidad en distintas patologías de la circulación cerebral, enfermedades degenerativas, etc. También se prevé que sea la MRI la modalidad de elección para estudios de investigación psicocognitiva, desplazando a la PET en muchas aplicaciones.

La principal limitación actual en cuanto a la calidad de imagen de la MRI deriva de su relación señal/ruido, que establece un límite para la resolución alcanzable. La vía utilizada para encarar este problema en estos últimos años ha sido el aumento de intensidad del campo magnético estático, de la

radiofrecuencia aplicada y de los gradientes de campo. Hay varias estrategias técnicas que pueden aliviar este problema en un futuro próximo.

Desde un punto de vista práctico, las limitaciones actuales más importantes de la MRI derivan del elevado tamaño, peso y precio de la instrumentación, así como de las dificultades para la realización de exploraciones por su elevada duración y, sobre todo, coste. El avance más deseable sería el de simplificar y reducir el tamaño de los equipos, abaratando su coste, incrementando la resolución y generando todavía más tipos nuevos de contraste. La reducción de tamaño no parece fácil, depende esencialmente de disponer de un campo magnético potente y homogéneo a partir de imanes de menor tamaño, cosa hoy por hoy difícil de lograr, salvo la aparición de algún factor tecnológico imprevisto. Las mayores esperanzas se depositan en los nuevos materiales superconductores a temperaturas más elevadas. No resulta verosímil, de momento, la posibilidad de un sistema MRI pequeño o incluso portátil, como pudiera ser un ecógrafo. Sin embargo, sí es previsible un aumento del número de equipos al bajar el coste, incluyendo la aparición de sistemas especializados, sobre todo para cardiología, neurología (e incluso neuropsiquiatría), medicina deportiva, etc.

### **1.1.2 Mapas paramétricos**

Una consecuencia de la evolución de los métodos de imagen médica, proporcionando cada vez más tipos de contraste diferentes y más información funcional, es la necesidad de obtener datos cuantitativos. En efecto, es frecuente que la mera observación visual de las imágenes no permita extraer toda la información presente en las mismas, especialmente cuando tratamos con un número elevado de imágenes, como puede ser el caso de estudios dinámicos que analizan la evolución en el tiempo. La imagen se convierte, así, en un instrumento de medida.

Un concepto interesante, nacido de los estudios dinámicos en los que se analiza la evolución de la imagen con el tiempo, es el de imagen paramétrica. Una imagen paramétrica representa el valor de algún parámetro calculado sobre una serie de imágenes. Por ejemplo, en el caso que nos ocupa, a partir de un estudio dinámico de perfusión, que visualiza el paso de un medio de contraste por un área determinada, se pueden generar imágenes que representan el tiempo de llegada del contraste, el tiempo medio de tránsito,

etc. Son, por tanto, imágenes calculadas, habitualmente representadas como colores superpuestos a una imagen convencional.

El objetivo de la herramienta desarrollada en este proyecto es la obtención de mapas paramétricos de volumen de sangre cerebral, flujo de sangre cerebral y tiempo medio de tránsito a partir de estudios de perfusión.

## **1.2 Estudios de perfusión**

La perfusión mediante resonancia magnética por contraste de susceptibilidad magnética (DSC, *Dynamic Susceptibility Contrast*) es una técnica que permite estimar la hemodinámica del lecho capilar de una determinada área cerebral y, por tanto, valorar la microvascularización parenquimatosa. Se trata de una técnica comparable con la PET, ya que se ha obtenido una concordancia del 78% entre los estudios de perfusión con PET y los estudios de RM (2). Con relación a la PET, la medida de perfusión mediante RM presenta la ventaja de un menor coste, una mayor resolución espacial y una mejor aceptación por parte del paciente, puesto que puede efectuarse junto a un estudio convencional de RM sin aumentar de forma significativa el tiempo de estudio, además de ser una técnica que no utiliza radiación ionizante.

Este tipo de estudios proporciona información sobre el funcionamiento de la microvasculatura que irriga el parénquima cerebral, estudiando la llegada del contraste al tejido y su posterior lavado. Se basan en el análisis de la evolución en el tiempo de la intensidad de la señal de cada vóxel después de la inyección de un contraste con gadolinio. Las variaciones de la señal pueden modelarse matemáticamente para obtener mapas paramétricos.

Los parámetros de la perfusión que se desea cuantificar mediante este tipo de estudios son fundamentalmente el Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF, *Cerebral Blood Flow*), el Tiempo de Tránsito Medio (MTT, *Mean Transit Time*) y el Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV, *Cerebral Blood Volume*). Para una correcta cuantificación de este conjunto de parámetros es necesario seguir una serie de pasos como los detallados en (3), para que los resultados obtenidos puedan ser comparables entre diferentes pacientes. Una definición de estos parámetros es:

- CBF: se define como la cantidad de sangre entregada por los capilares de una unidad de tejido por unidad de tiempo; se da en [ml/100 ml de

tejido/min] o [ml/100 gr de tejido/min]. Éste parámetro describe el aporte de oxígeno y nutrientes, aunque no refleja el transporte a través de la barrera hematoencefálica o la cantidad de oxígeno y nutrientes disueltos en sangre. El término perfusión a veces se utiliza para denotar exclusivamente el CBF.

- CBV: es un indicador de vasodilatación (dado en [ml/100 ml de tejido]), la cual juega un rol importante en garantizar el suficiente flujo sanguíneo al tejido.
- MTT: se define como el tiempo medio que tarda la sangre en pasar a través del lecho capilar.

El contraste empleado suele ser gadolinio, precisamente porque cuando se encuentra intacta la barrera hematoencefálica, evita que el contraste acceda al espacio extravascular. Dicha barrera consiste en células endoteliales unidas entre sí que no permiten el paso más que a las moléculas más pequeñas (oxígeno, dióxido de carbono, etanol y azúcares). Donde no existe esta barrera, o allí donde se encuentra rota por motivos patológicos, el contraste puede abandonar el vaso sanguíneo.

La aplicación de técnicas de perfusión ha permitido mejorar el conocimiento existente sobre la regulación hemodinámica del tejido cerebral y la influencia de las enfermedades sobre la hemodinámica. Se han alcanzado resultados prometedores en tres áreas de la medicina. En primer lugar, las medidas de perfusión han permitido alcanzar un mejor conocimiento sobre situaciones en las que la hemodinámica está gravemente afectada, como por ejemplo en casos de pacientes con demencia o afecciones en la carótida. Una segunda área principal de aplicación de técnicas de perfusión es en la investigación de infartos cerebrales. Los estudios de perfusión han ejercido un rol fundamental en el estudio de modelos de infarto en animales, en la predicción de crecimiento de la zona infartada y en la evaluación del resultado de la intervención terapéutica. Otra aplicación de estas técnicas, con la que está más relacionada este Proyecto Fin de Carrera, es la evaluación de tumores cerebrales, donde existe la hipótesis de que las medidas de perfusión arrojan información acerca de la agresividad del tumor (4).

### 1.2.1 Adquisición de un estudio de perfusión

Un estudio de perfusión se adquiere empleando una secuencia eco-planar (EPI, *Echo Planar Imaging*). Esta secuencia permite obtener imágenes ultrarrápidas y fue originalmente descrita por (5), aunque los requerimientos técnicos que impone, tanto de *software* como de *hardware*, no han permitido hasta hace pocos años su utilización clínica. El medio de contraste utilizado, generalmente gadolinio, ocasiona una caída brusca en la intensidad de la señal al tratarse de un material muy paramagnético. Este contraste se inyecta al paciente por vía venosa durante la adquisición de la secuencia mediante un inyector automático, a un ritmo de aproximadamente 5 ml/s. Posteriormente, para facilitar el lavado del contraste, se administra suero fisiológico también a 5 ml/s aproximadamente. El resultado de la adquisición de un estudio de perfusión es un volumen (el cerebro del paciente) cuya señal varía a lo largo de la secuencia temporal, según el contraste llega y se lava.

## 1.3 Planteamiento y objetivos

Como se detalla más adelante, existen diversas herramientas ya desarrolladas que permiten cuantificar estudios de perfusión en resonancia magnética. Estas herramientas utilizan diferentes aproximaciones matemáticas para obtener la estimación de los mapas paramétricos.

Sin embargo, se han observado importantes carencias en estas herramientas, tales como la poca usabilidad de la interfaz gráfica o el hecho de que los resultados ofrecidos no son comparables ni siquiera entre dos estudios diferentes de un mismo paciente.

Los problemas de estas herramientas, que no proporcionaban la funcionalidad necesaria para el análisis de series de estudios, ocasionaron que en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se plantease el desarrollo de una herramienta propia para cuantificación de estudios de perfusión.

A lo largo de la presentación de este proyecto se introducirán los términos y procedimientos necesarios para presentar matemáticamente el problema de la cuantificación de un estudio de perfusión en resonancia: al principio de forma teórica (en el capítulo 2), y más adelante, desde la perspectiva práctica de implementación de los algoritmos, que necesitan procesar datos reales, en los

cuales hay presentes ruido y otros artefactos ajenos al problema inicialmente planteado (capítulo 3).

Como el objetivo del proyecto es el desarrollo de una herramienta que supla las carencias de las ya existentes, la evaluación de la misma se ha entendido como una comparativa entre ellas. Dicha comparativa ha consistido en la cuantificación de una serie de estudios realizados sobre cerebros de pacientes con algún tipo de tumor cerebral, para posteriormente estimar unos valores medios, dentro de unas regiones de interés, tanto de tejido tumoral como de sustancia blanca sana. A partir de esas medidas, se puede establecer una ratio entre ambos valores, así como la estimación de la media y la desviación de los valores obtenidos para tejido sano con cada herramienta, que en principio debería ser el mismo (capítulo 4).

Por último, hay que considerar que aunque este Proyecto Fin de Carrera haya llegado a su conclusión, la herramienta no lo ha hecho. Continuamente se publican nuevos artículos con nuevas técnicas aplicables a este campo que habrá que tomar en consideración y que probablemente se puedan integrar con la herramienta ya existente (capítulo 5).

## 2 Método

### 2.1 Introducción

A continuación se expondrán las bases teóricas en las que se fundamenta la herramienta desarrollada.

### 2.2 Procedimiento general

La adecuada cuantificación de los estudios de perfusión implica, en primer lugar, la visualización de las imágenes de RM adquiridas. Esto es importante para comprobar visualmente el comportamiento temporal de la serie de imágenes, con el propósito de detectar la existencia de artefactos ocasionados, entre otros factores, por posibles movimientos realizados por el paciente durante el proceso de adquisición. Estos movimientos pueden provocar una variación en la señal debido a que un vóxel no permanece en la misma posición espacial a lo largo de toda la secuencia temporal. Si esto sucede, se pueden aplicar métodos de registro, como *Mutual Information* (6), entre los diferentes volúmenes de la secuencia de imágenes para corregir estos movimientos. En el capítulo 2 se abordará este asunto en profundidad

Tras la corrección del posible movimiento entre los diferentes volúmenes, es conveniente aplicar una máscara a las imágenes para analizar únicamente aquellos vóxeles pertenecientes al parénquima cerebral, ahorrando tiempo en el procesado de los datos.

Una vez realizados los dos pasos anteriores, se puede calcular la concentración de contraste en cada instante de tiempo ( $C_m(t)$ ). Esta concentración se obtiene a partir de la señal de RM ( $S(t)$ ) según la ecuación:

$$C_m(t) = -k \cdot \ln \frac{S(t)}{S_0}, \quad (2.1)$$

donde  $S_0$  es el nivel de la señal antes de que llegue el contraste y después de que la magnetización se estabilice y  $k$  es una constante inversamente proporcional al Tiempo de Eco (TE) de la secuencia de adquisición, cuyo valor exacto depende del escáner utilizado (7). Por simplicidad en los cálculos, dado que esa constante aparecerá simultáneamente en el numerador y el

denominador en las ecuaciones de trabajo, de aquí en adelante se fija un valor de  $k$  igual a 1.

La ecuación utilizada para calcular la concentración inicial es (7):

$$S_0 = \frac{1.28 \cdot (MADN) \cdot (MU - L) + MB}{n - L - MU} \quad (2.2)$$

siendo:

- $(S(2), \dots, S(6))$  son los valores de la imagen antes de la aparición del trazador. La primera imagen (la que sería  $S(1)$ ) se desecha por motivos de estabilidad en la adquisición de la serie.
- $M = \text{mediana}(S(2), \dots, S(6))$
- $MAD = \text{mediana}(|S(2) - M|, \dots, |S(6) - M|)$
- $MADN = \frac{MAD}{0.6745}$
- $MU$  es el número de *outliers* mayores que la mediana. Un valor cualquiera,  $X$ , se denomina *outlier* si cumple que:

$$\frac{|X - M|}{MAD \cdot 0.6745} > 1.28 \quad (2.3)$$

- $L$  es el número de *outliers* menores que la mediana.
- $MB$  es la suma de los valores no identificados como *outliers*.
- $n$  es el número de muestras utilizadas. En este caso,  $n = 5$ .

Este cálculo del valor inicial se corresponde con un estimador-M (una técnica de estimación de parámetros muy robusta que se puede emplear en lugar de los estimadores clásicos en situaciones en las que los datos presentan mucho ruido) de localización con  $\Psi$  de Huber (8).

Tras calcular para cada vóxel la curva de concentración de acuerdo a lo expuesto en la ecuación (2.1), se realiza un ajuste a una función gamma para



eliminar los efectos no deseados causados por el ruido, por la recirculación del contraste o por fugas en el tejido (9).

Posteriormente, dado que la curva de perfusión se ve afectada, mediante una operación matemática de convolución, por la forma en que se ha inyectado el agente o el ritmo cardíaco, es necesario caracterizar y eliminar esta influencia no deseada, de forma que se puedan comparar los mapas paramétricos entre diferentes pacientes. Estos datos están recogidos en la denominada Función de Entrada Arterial (AIF, *Arterial Input Function*), que contiene la información acerca de la forma en que el contraste llega al cerebro. Para seleccionar una región adecuada para estimar la AIF hace falta identificar vasos sanguíneos suficientemente grandes como para contener vóxeles con un efecto de volumen parcial mínimo, como, por ejemplo, las arterias carótida o cerebral media. Los vóxeles arteriales se pueden identificar automáticamente mediante algoritmos que analicen individualmente la señal de cada píxel en el tiempo y comparen la evolución de la amplitud en relación a las zonas de sustancia gris y sustancia blanca (10,11). Existe una forma más efectiva para elegir los vóxeles correspondientes a la AIF, seleccionando aquéllos que muestran cambios en la señal tales que (11):

1. Tienen un comienzo anterior al resto de las curvas de concentración.
2. Ocurren rápidamente.
3. Tienen una amplitud máxima entre dos y tres veces mayor que la de la sustancia gris.

Una vez conocida la AIF, se puede calcular la curva de concentración idealizada ( $C(t)$ ), eliminando la influencia de la AIF mediante una operación de deconvolución:

$$C(t) = C_m(t) \otimes^{-1} AIF(t), \quad (2.4)$$

Sobre esta curva de concentración idealizada se calculan los diferentes parámetros de perfusión a estudiar. El Tiempo de Tránsito Medio (MTT) puede obtenerse mediante la fórmula:

$$MMT = \frac{\int C(t) dt}{C_{\max}}, \quad (2.5)$$

donde  $C_{\max}$  es el máximo de  $C(t)$ .

Por otra parte, el Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV) se puede calcular siguiendo la teoría de fluidos como:

$$CBV = \frac{\kappa_H}{\rho} \cdot \frac{\int C_m(t) dt}{\int AIF(t) dt}, \quad (2.6)$$

donde  $\kappa_H = 0.73$  y  $\rho = 1.04 \text{ g/ml}$  (densidad del tejido cerebral) (12).

Una vez obtenidos estos dos parámetros, el Flujo Sanguíneo Cerebral se obtiene mediante:

$$CBF = \frac{CBV}{MMT} \quad (2.7)$$

Llegados a este punto, se puede aplicar a las imágenes paramétricas un filtro de suavizado espacial. Esto aumenta la relación señal a ruido, a costa de una menor resolución espacial.

A continuación se detallarán de forma más pormenorizada algunos puntos del proceso.

### 2.2.1 Registro de las secuencias temporales

Durante la adquisición de las imágenes, existe la posibilidad de que el paciente se mueva, resultando en un desplazamiento entre los volúmenes a lo largo de la secuencia temporal. Estos movimientos ocasionan que un vóxel no permanezca exactamente en la misma posición de un volumen a otro dentro de la serie temporal, a no ser que se proceda a realizar un alineamiento del volumen a lo largo de la secuencia. Este proceso es conocido como registro de imagen (13).

El registro de imágenes es un área de interés en el campo de las imágenes médicas desde los años 80, cuando aparecieron los primeros métodos de registro para neurocirugía empleando marcos estereotáticos. Desde entonces se han desarrollado diversos métodos, diferenciándose unos de otros en multitud de aspectos como el tipo de transformación aplicada, las modalidades implicadas, la función de coste o el método para optimizarla.

Aplicar una transformación geométrica a una imagen consiste en modificar las coordenadas de sus vóxeles. De esta forma, cada punto se traslada a una nueva coordenada, y la geometría de la imagen original queda modificada. Según la transformación que se emplee en el proceso, la deformación será mayor o menor. La transformación que resulte adecuada dependerá del tipo de problema que se trate de resolver, con sus restricciones particulares. Una posible clasificación sería la siguiente:

- Transformaciones rígidas: son aquéllas en las que se traslada y rota la imagen original, conservando las distancias. En tres dimensiones esto supone tres traslaciones y tres rotaciones posibles, por lo que son necesarios 6 parámetros para definirlos.
- Transformaciones rígidas con escalado: se trata de un caso igual al anterior, pero añadiendo un escalado o *zoom*, ya sea global en toda la imagen o diferente para cada una de las dimensiones. En el primer caso se trata de una transformación de 7 parámetros, y en el segundo caso de 9.
- Transformaciones afines: la imagen transformada cumplirá como único requisito respecto a la original que las líneas paralelas sigan siéndolo una vez transformadas, conservando la rectitud de las líneas pero no los ángulos que forman. Esto se representa mediante 12 parámetros.
- Transformaciones de perspectiva: como su nombre indica, representan un cambio de perspectiva en la imagen, siendo necesarios 15 parámetros para realizarlas. El único requisito que cumplen es que las líneas rectas lo siguen siendo tras la transformación.
- Transformaciones elásticas: al contrario que todas las anteriores, este tipo de transformaciones no son lineales, y permiten deformar elásticamente, como su propio nombre indica, una imagen para que se parezca a la imagen de referencia.

La Figura 2.1 representa estos tipos de transformaciones aplicados a una imagen sencilla.

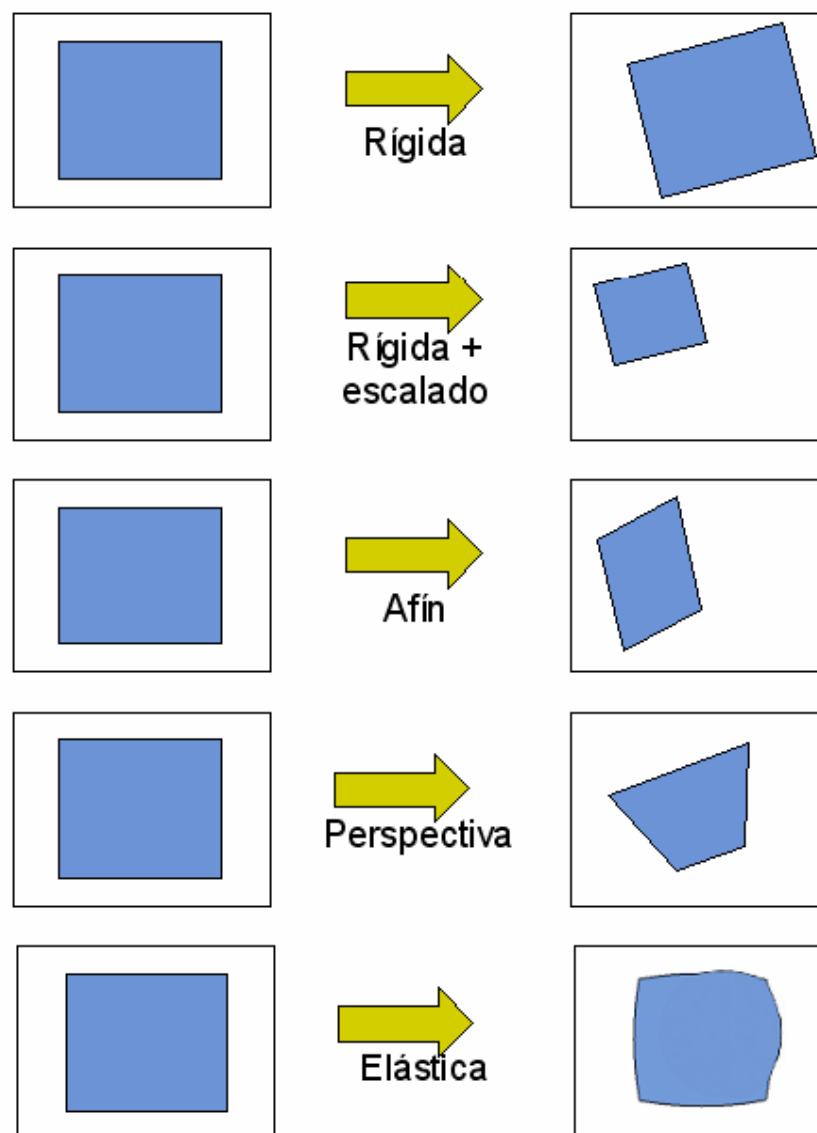


Figura 2.1: Tipos de transformaciones en 2 dimensiones.

Considerando que el movimiento del paciente supone un conjunto de traslaciones y rotaciones rígidas de un mismo objeto, se ha optado por utilizar un registro de 6 parámetros únicamente.

### 2.2.1.1 Registro por técnicas basadas en teoría de la información

El ideal de cualquier método de registro es calcular la transformación que registre cualquier pareja de imágenes, independientemente de su contenido. Los métodos basados en la teoría de la información son, hasta el momento, los que más se acercan a ese objetivo. Al registrar imágenes pertenecientes a dos modalidades diferentes se podría decir que tratan de registrar las imágenes de la misma forma en que lo haría un experto: buscando que los dos estudios en conjunto ofrezcan más información que cada uno de ellos por separado.

Otras aproximaciones al registro asumen cierta relación entre los niveles de gris de las imágenes. El algoritmo AIR (*Automated Image Registration*) de la UCLA (*University of California Los Angeles*) parte de la idea de que las regiones de nivel de gris semejante se corresponden en ambas imágenes cuando están registradas. Aunque este concepto no era suficientemente general para poder aplicarlo a todo tipo de imágenes, se puede considerar el precedente de los métodos basados en teoría de la información.

El cambio vino a partir de una nueva forma de ver las intensidades de las imágenes, que incluye la utilización del histograma conjunto de ambas (14). Este histograma representa los valores de intensidad de una imagen frente a los correspondientes de la otra. De esta forma, el valor en la coordenada  $h(x,y)$  del histograma conjunto representa el número de puntos en los que la primera imagen tiene intensidad  $x$ , y la segunda  $y$ . Este gráfico, dividido por el número total de puntos, es equivalente a la distribución de probabilidad conjunta de las imágenes. Cada punto corresponde a la probabilidad de que ese par de intensidades aparezca en las dos imágenes en coordenadas coincidentes.

A partir de este tipo de representación, se pueden calcular una serie de criterios de registro relacionados con el campo de la teoría de la información. La definición de entropía de Shannon es una medida de desorden (15), por lo que puede utilizarse para medir cuándo dos imágenes están registradas. En ese caso, la entropía conjunta, calculada a partir de la distribución conjunta de probabilidad (obtenida del histograma conjunto), puede servir de medida de registro.

La minimización de la entropía conjunta se propuso en (16) y (17) como método de registro, pero mostró no ser una medida robusta, pues se pueden

encontrar mínimos en posiciones alternativas al registro. Así, por ejemplo, cuando se solapa únicamente parte de las imágenes conteniendo aire, se suele producir un mínimo en la medida.

Otras funciones dentro del campo de la teoría de la información miden la dependencia estadística entre dos variables aleatorias. La información conjunta es una medida que depende tanto de la entropía conjunta de ambas variables como de la de cada una de ellas por separado (15). Cuando las dos variables (imágenes en nuestro caso) estén registradas proporcionarán mayor información conjunta que cuando no lo están. En cierta forma, el criterio sigue el motivo por el cual queremos alinear las imágenes: para que juntas aporten más información que considerándolas por separado. La información conjunta fue propuesta independientemente en (18) y (6), siendo la diferencia principal entre ambos la forma de implementar en la práctica el algoritmo de registro. Desde un principio ha mostrado ser un método adecuado para registro intra e intermodalidad.

### 2.2.2 Ajuste de la curva de concentración

Como se ha comentado anteriormente, la curva de concentración obtenida se ha de ajustar a una función gamma para eliminar tanto el ruido como fenómenos de recirculación y fugas de contraste no deseados. El uso de este ajuste está documentado ampliamente en la literatura existente (7,11)

En (7) se publicó un algoritmo para realizar el cálculo del momento ( $t_0$ ) en el que el contraste comienza a llegar a los tejidos a partir de la curva de concentración de cada vóxel.

Este método busca una pendiente positiva en la curva de concentración durante tres muestras consecutivas, siempre y cuando el último punto de la subida no corresponda con el de máxima concentración.

El algoritmo fundamentalmente comprueba que se cumpla un número de condiciones, de forma que si

$$\begin{aligned} & (C_m(t_i + 1) > C_m(t_i)) \wedge (C_m(t_i + 2) > C_m(t_i + 1)) \wedge \\ & (C_m(t_i + 3) > C_m(t_i + 2)) \wedge (t_i + 3 < t_{\max}) \wedge (C_m(t_i) > 0) \wedge \\ & \frac{C_m(t_i + 1) - C_m(t_i)}{C_m(t_i)} \geq 1, \end{aligned} \quad (2.8)$$

entonces  $t_0 = t_i$ , siendo  $t_{\max}$  el momento en el que se alcanza la máxima concentración. Lo que se busca en la última condición de la ecuación (2.8) es que el incremento de la señal desde el punto elegido hasta el siguiente sea al menos del doble del valor inicial.

En sucesivas pruebas se determinó que esta última condición era demasiado estricta para nuestras imágenes de prueba, no siendo capaz de encontrar  $t_0$  en curvas de subida lenta. Se decidió, por tanto, prescindir de esta restricción (ver más sobre el algoritmo finalmente empleado en la sección 3.4.4).

Para calcular el momento en el que la concentración ha vuelto a los niveles iniciales ( $t_e$ ) se procede de forma análoga, resultando un algoritmo de la forma:

$$\begin{aligned} & (C_m(t_i) > C_m(t_i - 1)) \text{ Y } (C_m(t_i - 1) > C_m(t_i - 2)) \text{ Y} \\ & (C_m(t_i - 2) > C_m(t_i - 3)) \text{ Y } (t_i > t_{\max}) \text{ Y } (C_m(t_i) > 0), \end{aligned} \quad (2.9)$$

Una vez calculados estos dos valores puede procederse al ajuste de la curva mediante una función gamma. En el apartado 3.4.4 pueden observarse ejemplos de curvas ajustadas utilizando este método.

Una vez obtenidos estos dos parámetros, sabemos que la forma de nuestra curva de concentración puede aproximarse mediante una función gamma:

$$C_m(t) \approx K(t - t_0)^\alpha e^{-\frac{t - t_0}{\beta}}, t > t_0 \quad (2.10)$$

donde  $t$  es el tiempo después de la inyección del contraste,  $K$  es un factor de escala constante, y  $\alpha$  y  $\beta$  son parámetros propios de la función gamma. Para realizar el ajuste se emplea un método lineal por mínimos cuadrados.

Aplicando la operación logaritmo neperiano a ambos lados de la ecuación (2.10) queda:

$$\ln(C_m(t)) = \ln(K) + \alpha \ln(t - t_0) - \frac{1}{\beta}(t - t_0), t > t_0 \quad (2.11)$$

Haciendo un cambio de variable:

$$y_i = b_0 + b_1 x_{i1} + b_2 x_{i2} \quad (2.12)$$

donde  $y_i = \ln(C_m(t))$ ,  $b_0 = \ln(K)$ ,  $b_1 = \alpha$ ,  $b_2 = -\frac{1}{\beta}$ ,  $x_{i1} = \ln(t_i - t_0)$  y  $x_{i2} = t_i - t_0$ .

Esta ecuación se puede escribir de forma matricial para cada  $t_i$  de la forma

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} \\ 1 & x_{21} & x_{22} \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{i1} & x_{i2} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{bmatrix} \quad (2.13)$$

De aquí en adelante se utilizará la forma matricial abreviada ( $Y=X \cdot B$ ). Resolver esta ecuación necesita minimizar  $|X \cdot B - Y|$ , donde  $| |$  denota la norma. De la ecuación (2.13) se obtiene fácilmente que

$$B = X^+ \cdot Y \quad (2.14)$$

donde  $X^+$  es la matriz pseudoinversa de  $X$ . Utilizando SVDs (*Singular Value Decomposition*, un método matricial que sirve para resolver problemas mediante mínimos cuadrados), la matriz  $X^+$  puede descomponerse como

$$X^+ = V \cdot W \cdot U^T \quad (2.15)$$

donde  $W$  es la inversa de la matriz diagonal de autovalores de  $X$ , y  $V$  y  $U^T$  son la matriz ortogonal y la transpuesta de la ortogonal, respectivamente. Dada esta pseudoinversa,  $B$  puede expresarse como:

$$B = V \cdot W \cdot U^T \cdot Y \quad (2.16)$$

y de la ecuación (2.12) se obtiene que deshaciendo el cambio de variable las constantes buscadas son  $K = e^{b_0}$ ,  $\alpha = b_1$  y  $\beta = -\frac{1}{b_2}$ .

### 2.2.3 Determinación de la Función de Entrada Arterial (AIF)

Idealmente, la llegada del contraste debería modelarse como un único pico, que se va lavando con el tiempo de forma exponencial. Debido a las limitaciones físicas existentes, no es posible inyectarlo de esa manera; la velocidad de inyección suele ser de unos 4-5 ml/s. Es posible inyectar el



contraste a una velocidad de 10 ml/s, pero el calibre de la aguja empleada tendrá que ser mayor y todo el proceso será mucho más incómodo para el paciente.

Por tanto, la Función de Entrada Arterial contiene información indeseada relativa a la forma en la que se ha inyectado el contraste, el ritmo cardíaco y otros factores, como la vascularización propia del sujeto, que pueden alterar de forma significativa el cálculo de los mapas paramétricos.

Tal y como se muestra en (11), es posible estimar de forma automática la Función de Entrada Arterial basándose en el Momento de Máxima Concentración (MMC, *Moment of Maximum Concentration*) y el Ancho a Media Altura (FWHM, *Full Width at Half Maximum*). Los puntos que estamos buscando son aquéllos pertenecientes a los vasos arteriales, en los que la curva de concentración es más alta y más estrecha porque aún no se ha ido atenuando el contraste al pasar por el tejido cerebral. Concretamente, la condición para encontrar aquellos puntos a partir de los cuales se obtendrá la AIF promedio cumplen que (19):

$$\begin{aligned} FWHM_{AIF} &= \overline{FWHM} - 1.5 \cdot \sigma_{FWHM} \\ MMC_{AIF} &= \overline{MMC} - 1.5 \cdot \sigma_{MMC} \end{aligned} \quad (2.17)$$

siendo  $\overline{FWHM}$  y  $\overline{MMC}$  los valores medios de cada variable y  $\sigma$  la desviación correspondiente. Además, también se tuvo en cuenta el valor máximo alcanzado por la concentración, de forma que el valor máximo alcanzado por las curvas seleccionadas en el MMC tiene que ser superior a la mitad del máximo absoluto encontrado en todo el volumen. Conviene recordar que, con el objetivo de introducir el menor ruido posible en la función, la AIF se calculará únicamente teniendo en cuenta aquellos puntos que se han podido ajustar a una función gamma previamente.

#### 2.2.4 Deconvolución de la concentración con la AIF

Una vez calculada la AIF, la deconvolución de  $C_m(t)$  y la obtención de la concentración  $C(t)$  triviales hace teniendo en cuenta la siguiente expresión en formato matricial:

$$\begin{bmatrix} C_m(t_0) \\ C_m(t_1) \\ \dots \\ C_m(t_i) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} AIF(t_0) & 0 & \dots & 0 \\ AIF(t_1) & AIF(t_0) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ AIF(t_i) & AIF(t_{i-1}) & \dots & AIF(t_0) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C(t_0) \\ C(t_1) \\ \dots \\ C(t_i) \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

Esta ecuación describe cómo la concentración que se mide sobre la propia imagen ( $C_m(t)$ ) depende en cada instante de tiempo de la concentración presente en el tejido en ese preciso momento y de la influencia que tiene sobre la entrada del contraste la Función de Entrada Arterial en todos los momentos anteriores.

Por tanto,  $C(t)$  puede obtenerse de la ecuación (2.18) realizando las mismas operaciones expuestas en las ecuaciones (2.13) a (2.16), mediante las que se obtuvo la matriz  $B$ . Una vez se ha obtenido la concentración independientemente de la forma de la función de entrada, los parámetros MMT, CBV y CBF pueden calcularse tal y como se especifica al principio de la sección 2.2.

Este punto es esencial para el buen funcionamiento del programa presentado en este Proyecto Fin de Carrera, pues al eliminar las influencias sobre la concentración que dependen de cada paciente, los resultados pueden ser comparables tanto entre diferentes pacientes como entre varios estudios del mismo paciente. Es la parte del proceso que diferencia a nuestra herramienta de otras utilizadas clínicamente; esto se ve más en profundidad en el capítulo 4.

## 3 Implementación práctica

### 3.1 Introducción

En este apartado se explica de forma más pormenorizada el proceso de implementación en la herramienta de todos los algoritmos explicados en el capítulo 2.

### 3.2 Lenguajes de programación empleados

Para la elaboración de este proyecto se ha utilizado principalmente el lenguaje de programación IDL, el cual tiene una sintaxis similar a Matlab, pero más orientada a manejo de imágenes y creación de interfaces gráficas en lugar de a análisis de señal. La principal ventaja de IDL radica en la facilidad que ofrece para manipular de forma eficiente matrices de grandes dimensiones.

Esta facilidad de uso tiene la desventaja de que ciertas estructuras de programación tienen graves penalizaciones de velocidad en este lenguaje: por ejemplo, los bucles que recorren un vector. Por esta razón, los algoritmos que resultaban muy lentos en IDL se han reescrito en lenguaje C. En IDL es posible ejecutar estos pequeños fragmentos de código externo mediante la utilización de bibliotecas de carga dinámica (DLL, *Dynamic Link Library*). Estas librerías han sido generadas utilizando el programa Microsoft Visual Studio 6.0 con el compilador de Intel 9.0 para Microsoft Windows.

### 3.3 Esquema general de la implementación

A continuación se muestra un diagrama de bloques de la secuencia lógica que sigue la herramienta desde que se cargan las imágenes en el visor hasta que se calculan los mapas paramétricos.

Idealmente, el proceso es completamente automático: al usuario únicamente se le pregunta al comenzar el análisis por la posibilidad de registrar las imágenes. Este paso puede obviarse, al resultar un proceso relativamente lento y necesario únicamente cuando el paciente se ha movido en algún punto de la secuencia temporal.

A continuación, independientemente de si se han registrado las imágenes o no, se calcula la AIF de forma automática (y se ajustan la propia AIF y todas las

curvas de concentración) y se le muestra al usuario el resultado de esta operación por pantalla para que pueda visualizar de forma gráfica la forma de la curva obtenida y estime si es una aproximación válida o no. En caso de que el usuario no esté de acuerdo con la curva presentada, se le ofrece la posibilidad de seleccionar de forma manual una región de interés (ROI, *Region Of Interest*). En ese caso, se calculará una nueva AIF teniendo en cuenta únicamente los vóxeles contenidos en esa ROI definida por el usuario.

Con la AIF, calculada de una u otra forma, se procede a deconvolucionar las curvas de concentración y a extraer a continuación los mapas paramétricos (CBV, CBF, MTT).

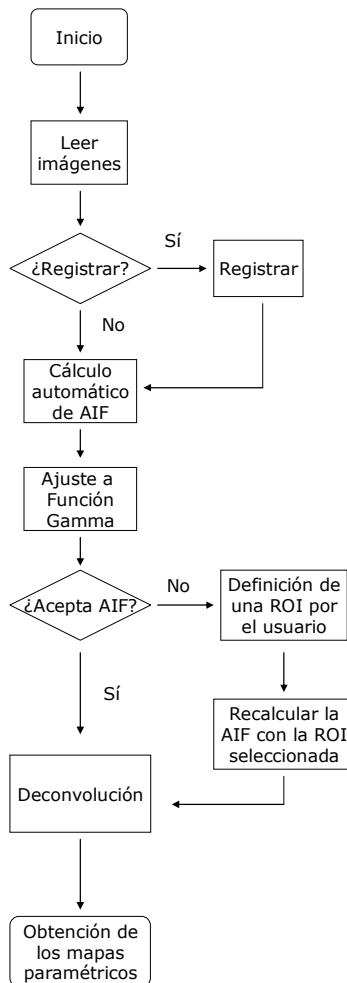


Figura 3.1: Diagrama de flujo principal.

## 3.4 Detalles de implementación

A continuación se detalla de forma pormenorizada cada uno de los bloques representados más arriba.

### 3.4.1 Carga de las imágenes

El primer paso de todo el proceso consiste en la carga de imágenes para su visualización en un "ortovisor", que forma la parte principal de la interfaz de la aplicación. Un ortovisor es un objeto gráfico (desarrollado en IDL) que permite visualizar cortes de un volumen desde diferentes perspectivas.

Para la lectura de los archivos de datos se utilizaron clases ya programadas anteriormente en el Laboratorio de Imagen Médica, algunas de las cuales sufrieron ciertas modificaciones para adecuarse a la modalidad de imagen que se deseaba estudiar.

En primer lugar, las secuencias que se desean leer están dispuestas en cuatro dimensiones (3D + tiempo), de forma que el lector que se utilizaba habitualmente en el Laboratorio de Imagen Médica no servía para ese propósito. En su lugar, se modificó un módulo experimental ya desarrollado que se utilizaba para lectura de imágenes cardíacas por Resonancia Magnética, que sí recogía la dimensión temporal de forma adecuada.

Los datos leídos de las imágenes se guardaban en un objeto Imagen, junto con toda la información disponible relativa al proceso de adquisición. Debido a que en la plataforma del Laboratorio de Imagen Médica no se realizaban estudios de perfusión, ciertos parámetros intrínsecos a las imágenes de Resonancia Magnética no se extraían de la información recogida en las cabeceras DICOM y no se introducían en este objeto mencionado. Con las modificaciones realizadas, ahora se leen además estos parámetros:

- *Scanning Sequence*.
- *Repetition Time* (TR).
- *Echo Time* (TE).
- *Inversion Time*.
- *Number Of Averages*.

- *Echo Number.*
- *Spacing Between Slices.*
- *Number Of Phase Encoding Steps.*
- *Echo Train Length.*
- *Percent Sampling.*

Para realizar exclusivamente un estudio de perfusión no son necesarios todos estos parámetros, pero en previsión de que la herramienta tenga con el tiempo unos usos mayores que los que se exponen en este proyecto, se decidió que cargar todas estas variables podría ser de interés futuro .

### 3.4.2 Registro

Como se ha comentado anteriormente (ver punto 2.2.1), el registro de la imagen es un proceso mediante el cual los diferentes volúmenes que componen la secuencia en el tiempo se sitúan en concordancia espacial. El registro escogido en este proyecto utiliza técnicas basadas en teoría de la información.

En la Figura 3.2 se puede apreciar el ligero cabeceo producido por un paciente durante la adquisición de la secuencia: se muestra una rodaja arbitraria en los

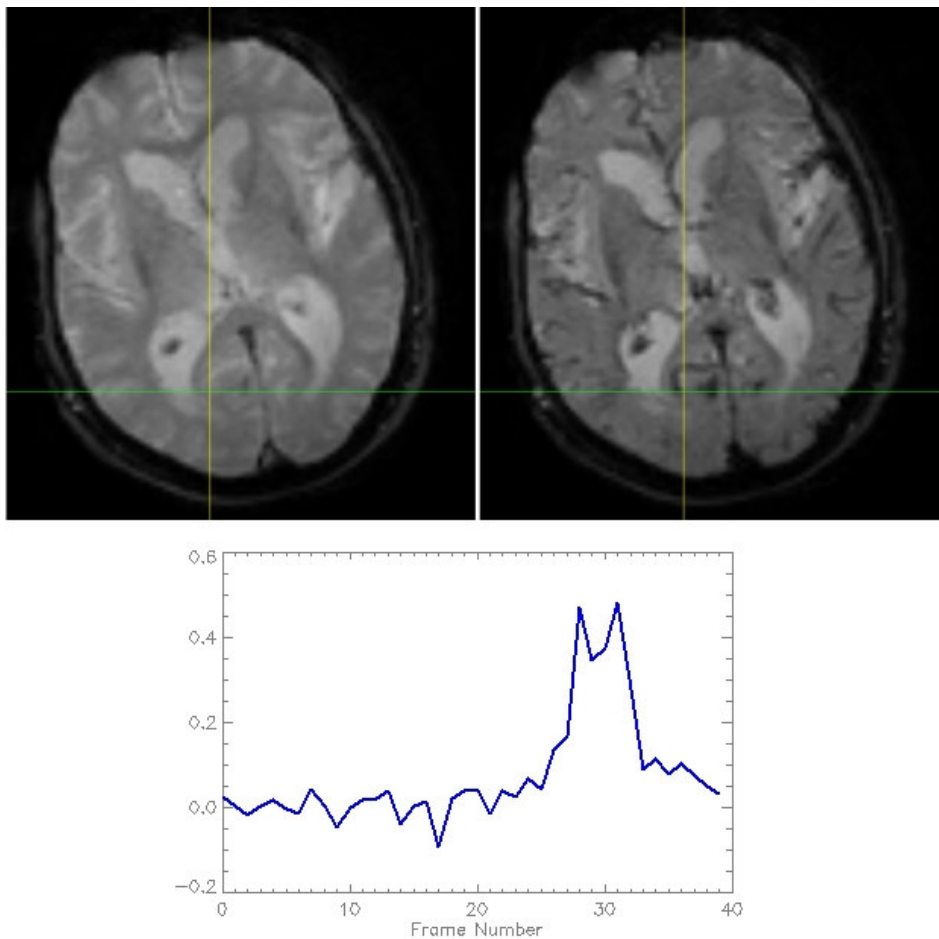


Figura 3.2: Cuadro 1 y cuadro 30 (parte superior) de una secuencia temporal en la cual el paciente efectúa un ligero cabeceo. En la parte inferior se puede ver ese efecto sobre la curva de concentración medida sobre un píxel arbitrario de la imagen.

cuadros 1 y 30 de la secuencia temporal. El movimiento se ve mejor en la

curva de concentración, apreciándose el efecto producido como un *pico doble* en el momento en que ésta alcanza el máximo.

Para realizar el registro de forma más eficiente, se ejecuta en dos pasos:

1. En primer lugar, se registran todos los volúmenes en relación al primero de la serie, y del resultado de ese registro se realiza posteriormente una media aritmética de los volúmenes registrados. Esto se hace así para atenuar en la medida de lo posible la influencia de los posibles movimientos sobre el resultado final. De este proceso se obtiene un único volumen.
2. En una segunda pasada, se registra cada volumen de la secuencia original con el volumen promediado, obteniéndose así la secuencia final registrada.

En la Figura 3.3 se muestra la misma secuencia que en la Figura 3.2 tras aplicarle este proceso de registro. Se puede ver que ahora la curva de concentración ya tiene la forma que se espera (ver sección 3.4.4), lo que permitirá realizar la cuantificación de forma correcta.

Este proceso de registro es una de las principales características que diferencian esta herramienta de cuantificación del resto de las herramientas disponibles, comercialmente o de forma gratuita, en las cuales si el paciente se ha movido durante el proceso de adquisición no es posible realizar el procesamiento de los datos para extraer los parámetros de cuantificación de forma fiable. Con este método de registro es posible corregir esos movimientos y continuar con el procesamiento de forma sencilla.



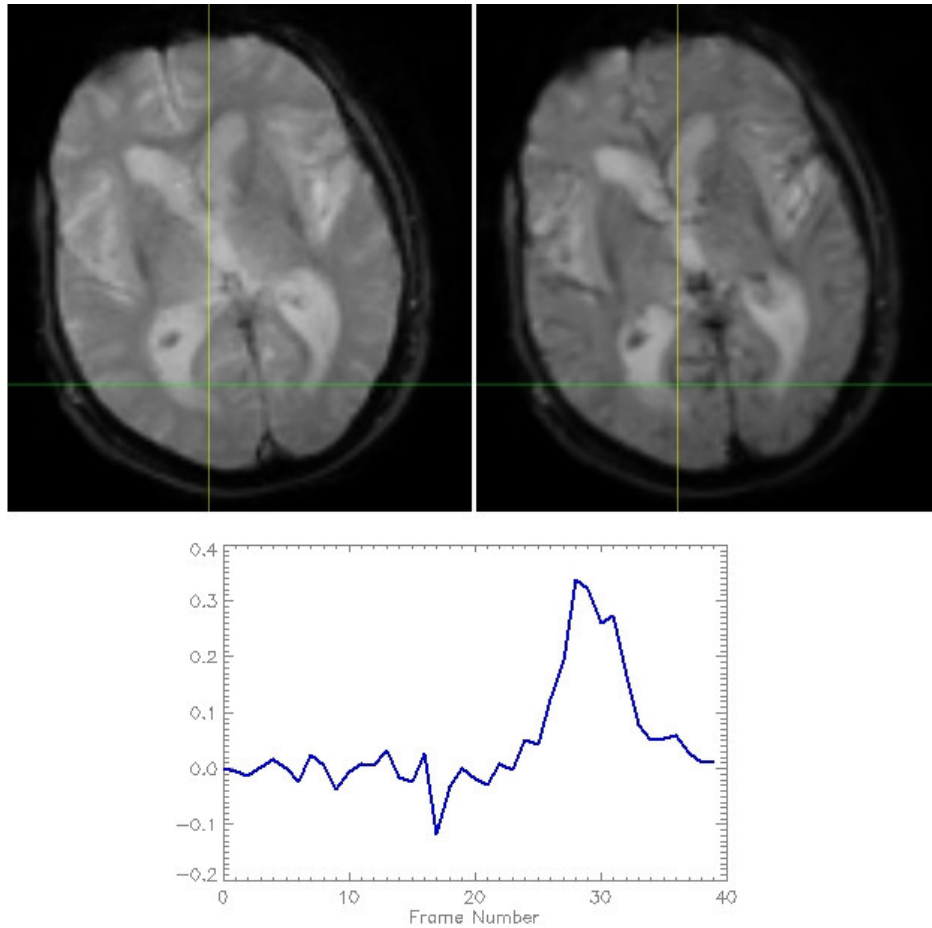


Figura 3.3: Imágenes anteriores tras aplicar el proceso de registro. Se aprecia en la curva de concentración que las distorsiones debidas al movimiento se han eliminado.

### 3.4.3 Cálculo de la AIF

En el apartado 2.2.3 se explicó que la Función de Entrada Arterial contiene información relativa a la forma en que se inyectó el contraste antes de verse afectado por el tejido. El algoritmo para la detección automática de esta curva se implementó principalmente en IDL, utilizando C para realizar exclusivamente aquellos cálculos que requerían mayor velocidad de proceso, como el análisis de los parámetros relevantes de cada curva de concentración. Más adelante se explica de forma pormenorizada cuáles son estos parámetros.

En un primer paso, el algoritmo en IDL lee la imagen que se ha cargado previamente en el ortovisor y aplica una máscara para eliminar aquellos vóxeles que no forman parte del volumen cerebral, con lo que se consigue

liberar de carga el siguiente paso de proceso. Esta máscara se define poniendo a cero durante toda la secuencia temporal los vóxeles que en un principio tienen una señal de menos de  $\frac{1}{8}$  de la amplitud máxima. Esa nueva imagen, ya enmascarada, vuelve a cargarse en el ortovisor, para que el usuario tenga la posibilidad de saber qué vóxeles son los que se han eliminado en esta primera parte.

A continuación, se llama a la función en C que realizará un primer análisis de los vóxeles de la imagen que no han sido enmascarados en el paso anterior. Esta función en C estudia la curva de concentración de la siguiente forma:

1. En primer lugar, se obtienen los siguientes parámetros de la curva anterior:
  - a. El momento de Máxima Concentración (MMC).
  - b. La amplitud máxima alcanzada en ese instante.
  - c. El momento en el que se comienza a detectar la inyección del contraste ( $t_0$ ).
  - d. La concentración para esa curva en particular, tal y como se expuso en (2.2).
  - e. El momento en que se considera que la señal ha vuelto a los niveles iniciales ( $t_e$ ).
  - f. El ancho a media altura del pico (FWHM, *Full Width at Half Maximum*).
2. Con esas variables calculadas para todo el volumen cerebral, se devuelve el control al programa principal en IDL, que analizará qué curvas tienen las características necesarias como para ser consideradas parte integrante del conjunto de señales que corresponden con la AIF. Este proceso de selección se ha implementado de la siguiente forma:
  - a. En un primer paso, se escogen aquellos puntos cuyo máximo es al menos la mitad del máximo absoluto encontrado en todo el volumen durante el procesado en C.

- b. En un segundo paso, del subconjunto de puntos hallados en el paso anterior se seleccionan aquéllos que cumplen simultáneamente las condiciones descritas en la ecuación (2.17). Se ha comprobado que, en ciertos estudios en los que las curvas de perfusión presentan abundantes fugas (ver apartado 3.4.4), el algoritmo no es capaz de encontrar ningún vóxel que cumpla las condiciones establecidas en esta segunda pasada. Si eso ocurriese, se calculará la AIF con los vóxeles encontrados en la pasada anterior.
3. Una vez obtenidos los puntos que se considera recontribuyen a la AIF, se calcula una media de sus valores. Dicha media será tomada como la curva de concentración que se utilizará posteriormente en el proceso de deconvolución (AIF).

Conviene aclarar que este proceso anteriormente descrito enumera los pasos necesarios para calcular la AIF de forma automática en todo el volumen cerebral. La interfaz de usuario ofrece al operador la posibilidad de visualizar la curva final calculada y ajustada (más sobre el ajuste en la sección 3.4.4) y de decidir si el cálculo automático es satisfactorio. En caso contrario, el programa permite al usuario definir una región de interés (ROI, *Region of Interest*) que encierre un volumen –idealmente, las arterias– sobre el cual realizar de forma parcial los cálculos anteriores.

### 3.4.4 Ajuste de las curvas

Existen tres efectos principales que pueden distorsionar el resultado final de los cálculos: por una parte, la señal tendrá una presencia mayor o menor de ruido, que habrá de ser eliminado de alguna forma. En segundo lugar, al estar estudiando la circulación de un fluido en un sistema cerrado, existe un fenómeno de recirculación del contraste en el flujo sanguíneo, que se manifiesta como un segundo pico de contraste, más pequeño y más ancho en el tiempo, que aparece inmediatamente después del pico de contraste principal. Por otra parte, tras la primera pasada del contraste puede ocurrir que la curva no vuelva a niveles iniciales: esto es lo que se conoce como *fuga de contraste* y puede estar ocasionado, entre otros motivos, por la rotura de algún vaso. Estos tres efectos citados anteriormente se ven con claridad en la Figura 3.4.

Con el fin de corregir los fenómenos de fugas en el tejido y de recirculación debido a la segunda pasada del contraste por el sistema circulatorio, y en menor medida, el efecto del ruido (que también se podría atenuar realizando algún tipo de filtrado), se ha procedido a realizar un ajuste de todas las curvas de concentración calculadas en el volumen cerebral total a una función gamma de la forma expresada en la ecuación (2.10).

Este proceso de ajuste de la curva se ha implementado en lenguaje C, mediante una llamada a una DLL desde IDL, debido al intensivo uso de CPU que emplea el algoritmo escogido: hay que tener en cuenta que dicho algoritmo se aplica sobre cada curva temporal de cada vóxel que compone el volumen del cerebro (dejando aparte aquéllos que se han enmascarado al principio del proceso); tal cantidad de bucles ocasionan que implementar este algoritmo en IDL resulte de eficiencia muy pobre.

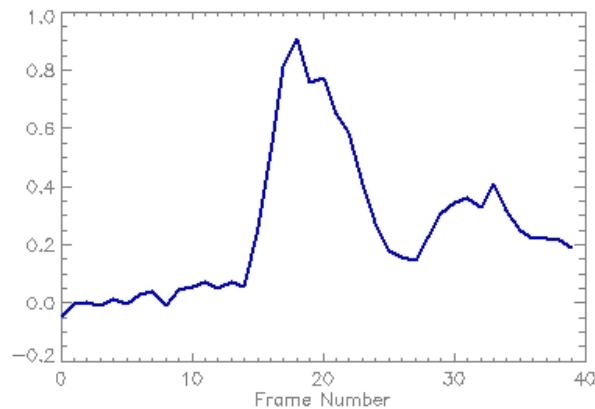


Figura 3.4: Concentración medida directamente sobre la imagen. Se aprecian los efectos del ruido y la recirculación. La concentración no vuelve a niveles iniciales probablemente debido a fugas en el tejido en la zona en la que se tomó la muestra.

Dicha función en C aplica lo explicado en el punto 2.2.2, empleando para ello algunas funciones tomadas del libro *Numerical Recipes*, disponible de forma libre en Internet. La DLL toma como parámetros los datos de la imagen enmascarados en el paso anterior y los transforma en su equivalente ajustado.

En primer lugar, se calcula la concentración (mediante varias funciones auxiliares en C) correspondiente a cada vóxel. Sobre esa curva de concentración se estima si existe la posibilidad de encontrar un ajuste

adecuado, ya que el algoritmo de ajuste no siempre es capaz de encontrar los puntos que satisfacen las condiciones  $t_0$  y  $t_e$  explicados anteriormente. En caso de no ser capaz de localizar ambos puntos con éxito, se intenta una segunda pasada con una versión filtrada de la concentración (se realiza una operación de suavizado mediante un filtrado de tres puntos para cada  $t$ , el punto anterior y el posterior, utilizando un núcleo de filtrado de la forma  $[0.25, 0.50, 0.25]$ ). En caso de no encontrar los puntos necesarios, se optó por poner ese vóxel a cero durante toda la duración de la secuencia, como indicación de que en ese punto en particular no se ha detectado la presencia del contraste.

A continuación, y ya únicamente para el conjunto de puntos considerados válidos, se realiza el ajuste, siguiendo el proceso descrito en el apartado correspondiente de teoría. El cálculo de la SVD se realizó, tal y como se ha indicado anteriormente en este capítulo, acudiendo a una de las funciones publicadas en *Numerical Recipes*.

Una vez calculados los parámetros  $K, \alpha$  y  $\beta$ , la función se sitúa en el punto donde se detectó que comenzaba a entrar el contraste ( $t_0$ ) mediante la realización de una operación de desplazamiento: los puntos anteriores al momento en el que entra el contraste se ponen a cero y el resto de la curva se desplaza hacia la derecha.

En la Figura 3.5 se puede ver la curva de la Figura 3.4 ajustada por el procedimiento indicado.

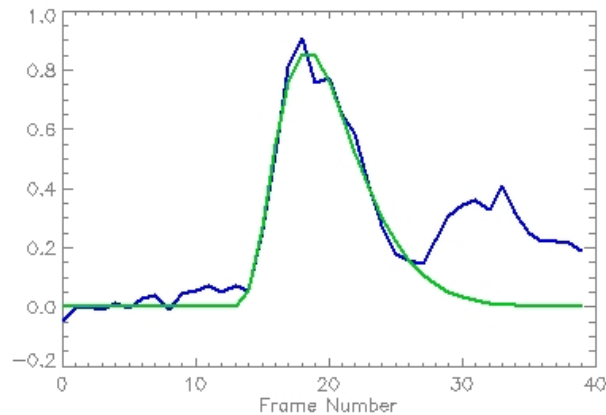


Figura 3.5: Curva de concentración calculada a partir de los datos originales (azul) y ajustada (verde).

Dado que el algoritmo descrito en 2.2.2 fallaba en determinadas circunstancias, se añadieron o eliminaron ciertas restricciones del proceso original. La primera modificación consistió en buscar una pendiente de únicamente dos puntos en lugar de tres. Eso nos permitiría ajustar curvas de concentración que tienen una subida muy pronunciada al principio. También se requirió que el segundo punto de la pendiente buscada tuviese un valor de al menos  $1/3$  del máximo de la señal y que el primero tuviese un valor positivo. Con esta pequeña corrección ya se consiguió tener un ajuste más exacto. Además se eliminó la condición enunciada al final de la ecuación (2.8), que especificaba un cierto nivel de pendiente necesario para detectar la subida de la curva. Esta condición ocasionaba que en aquellos puntos en los que el contraste comenzaba a entrar lentamente no se detectaba el principio de la inyección de forma satisfactoria.

Como el proceso de lavado del contraste es más lento que la inyección, y la pendiente de la curva descendente es mucho menos pronunciada que la ascendente, se eliminó también la condición que regulaba ésta en el cálculo del  $t_e$ , con lo que se consiguió corregir esa parte del algoritmo.

#### 3.4.4.1 Ajuste de la curva

Se ha comprobado experimentalmente que lo mejor que se puede obtener con este algoritmo de ajuste es un compromiso entre los puntos que cumplen con las condiciones de pendientes de inicio y final sin ser curvas de concentración y, por lo tanto, se ajustan erróneamente, y los que, aun siendo evidente que

contienen curvas de concentración claras, no cumplen estas condiciones y por lo tanto no se ajustan. Se busca minimizar los segundos sin obtener un incremento importante de los primeros.

Un ejemplo de esto puede verse en la Figura 3.6, donde se puede apreciar uno de los mapas paramétricos calculados con la herramienta (concretamente el CBV, explicado más detenidamente en el apartado 3.4.6). En ella, se observa una rodaja del cerebro saturado al máximo posible, de forma que aparecen en blanco los puntos que se han podido ajustar y en negro los que no.



Figura 3.6: Mapa paramétrico (CBV) mostrado con la mínima diferencia de contraste posible. Se aprecia el efecto de los puntos que no deberían ajustarse y sí lo han hecho en los ventrículos, donde en principio no debería haber llegado el contraste.

Típicamente el hecho de no ajustar una curva de concentración viene dado por oscilaciones en la curva de subida, por lo que el  $t_0$  no se detecta de forma satisfactoria. Un ejemplo de esto puede observarse en la Figura 3.7: a pesar de que el punto de inicio de la curva ajustada tendría un valor negativo (en  $t = 19$ ), sería posible ajustarla si no mostrase estas variaciones hacia abajo. Estas oscilaciones con tan pronunciadas que el filtrado en la segunda pasada no las atenúa lo suficiente como para conseguir el ajuste.

Se ha observado también la presencia de estos *puntos negros* en la plataforma de Philips, pues en ella también se realiza el ajuste a una función gamma.

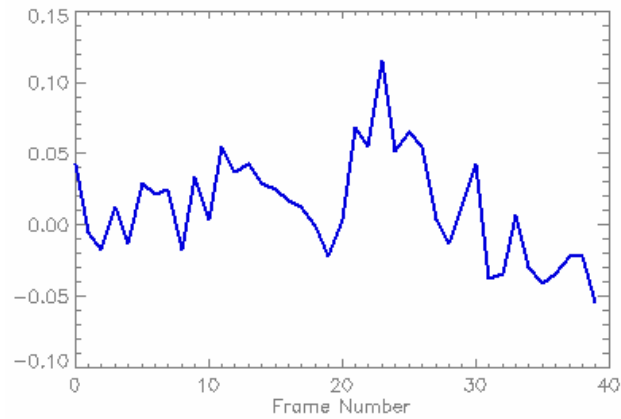


Figura 3.7: Ejemplo de curva de concentración no ajustada por el algoritmo empleado.

Por otra parte, las curvas ajustadas de forma errónea tienden a ocurrir en imágenes muy ruidosas, como la que se está empleando en este ejemplo, al producirse picos de una amplitud tal que al algoritmo le parece una señal correcta, como la mostrada en la Figura 3.8.

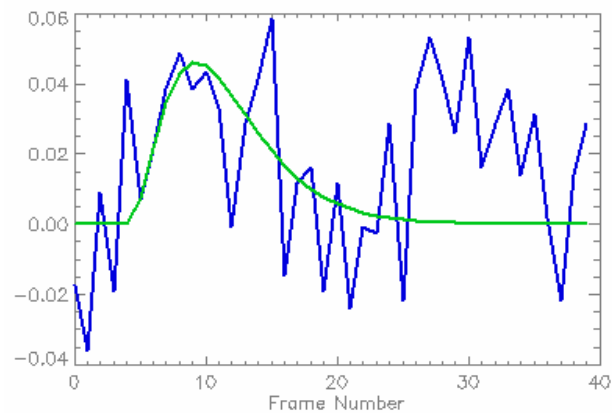


Figura 3.8: Ejemplo de ajuste erróneo llevado a cabo por el algoritmo. La señal original se muestra en azul; el ajuste, en verde.



El resultado típico de una secuencia analizada con esta herramienta, con la saturación al máximo posible, al igual que en la imagen de ejemplo, puede verse en la Figura 3.9.



Figura 3.9: Resultado típico al procesar con la herramienta. El efecto de los defectos del proceso de ajuste es despreciable.

### 3.4.5 Deconvolución

La operación de deconvolución busca la solución de  $f$  que satisface la siguiente ecuación:

$$f \otimes g = h \quad (3.1)$$

en la que, en nuestro caso,  $h$  es la concentración medida sobre la imagen y  $g$  es la AIF.

Esto es, mediante esta operación se pretende eliminar los efectos que tienen sobre la entrada del contraste las características propias de cada paciente. Al eliminar estas influencias particulares se obtiene una concentración que no dependerá del paciente en sí, sino de los propios parámetros que se desean estudiar.

Conviene tener en cuenta que esta operación de deconvolución se realiza sobre las señales ajustadas de acuerdo al sistema propuesto en la sección 3.4.4.

Al realizar esta operación sobre las curvas de concentración, se obtiene la curva de concentración del contraste para una supuesta inyección ideal: una exponencial que decae a medida que se va lavando el gadolinio en el torrente sanguíneo, tal y como se observa en la Figura 3.10.

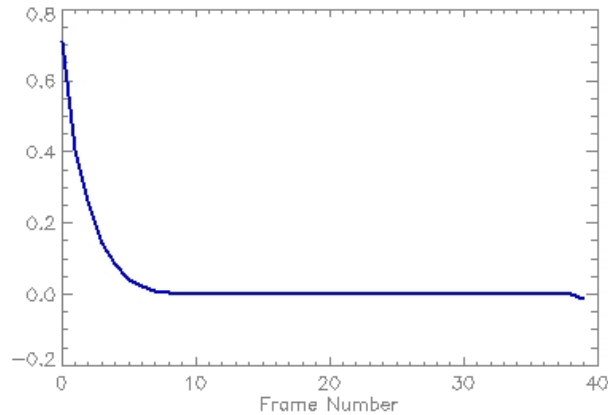


Figura 3.10: Concentración medida sobre la imagen tras el proceso de deconvolución.

Esta curva de concentración ya corresponde al término a la izquierda de la ecuación (2.4), a partir del cual pueden extraerse los parámetros de perfusión con los que realizar el estudio.

El proceso de deconvolución se ha realizado en IDL de acuerdo con el siguiente esquema:

1. Se ha creado una matriz conteniendo la AIF desplazada en el tiempo una muestra en cada línea de la forma representada en (2.18) a partir de los datos calculados anteriormente. Esta matriz es única y por lo tanto sólo es necesario generarla la primera vez, permaneciendo almacenada en una variable para usos posteriores. Como lo que se va a utilizar para la posterior operación de deconvolución es su matriz inversa, se calcula ésta mediante un SVD.
2. A continuación, y exclusivamente para cada vóxel que tiene un ajuste válido, se realiza una operación de multiplicación matricial entre un vector conteniendo los valores del ajuste y la matriz inversa calculada en el apartado anterior. El resultado de esta operación es directamente un vector que contiene los valores de la concentración deseados.

3. Dado que se ha comprobado que la operación anterior arroja a veces resultados demasiado grandes o demasiado pequeños (debido probablemente a imprecisiones en el ajuste automático que se realiza de las curvas de concentración), es necesario truncar los valores obtenidos a unos mínimos y máximos absolutos que no interfieran más adelante en el cálculo de los mapas paramétricos. Por tanto, los valores obtenidos se truncan a un rango de entre -20 y 20. Estos valores se han obtenido experimentalmente a la vista de los resultados obtenidos, y se ha comprobado que eliminan todos los puntos anómalos detectados.

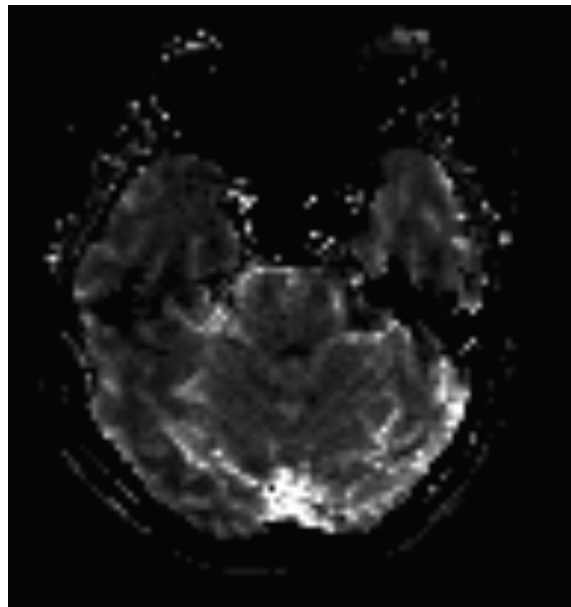


Figura 3.11: Corte de una imagen en la que se aprecia la concentración del contraste una vez extraída la influencia de la AIF. Este corte corresponde al primer cuadro de la secuencia temporal, o lo que es lo mismo, el momento de máxima concentración. Al hacer avanzar esta secuencia en el tiempo se observa claramente cómo la señal va perdiendo intensidad hasta desaparecer, lo que corresponde al proceso del lavado.

Puede suceder que al final de la curva representada en la Figura 3.10 la concentración tienda a valores menores que 0. Como se ha comentado en el apartado anterior, esto es debido a imperfecciones en el proceso de ajuste

automático a una función gamma. Se puede pensar que estos valores negativos tendrán cierta influencia a la hora de realizar el cálculo del Tiempo Medio de Tránsito (MTT) en los mapas paramétricos, pero dado que la concentración tiende a 0 de forma muy rápida, se ha decidido que la integración del área ocupada por la curva no se realizará hasta el final de la secuencia, sino hasta un valor que será de  $2/3$  de las muestras totales. De esta forma se asegura que la integración de los valores positivos será completa y que los valores negativos que han aparecido por imperfecciones en el modelo de ajuste serán eliminados del cómputo final. En todas las pruebas realizadas esta fracción de los datos totales ha servido para obtener todos los datos necesarios. Un ejemplo de una curva de concentración aparece en la Figura 3.10: hacia la mitad de la señal los valores ya son nulos y no aportan información. Por contra, los puntos con valores negativos aparecen siempre más tarde que el límite escogido. Otra solución posible sería ponerlos a cero.

Un ejemplo de la distribución del contraste por los vasos que irrigan el cerebro puede verse en la Figura 3.11.

### 3.4.6 Cálculo de los mapas paramétricos

Con la curva de concentración calculada en el paso anterior se obtienen finalmente los mapas paramétricos deseados (Volumen de Sangre Cerebral (CBV), Flujo de Sangre Cerebral (CBF) y Tiempo de Tránsito Medio (MTT)) de forma que los resultados finales permiten realizar estudios entre diferentes pacientes.

En primer lugar se calcula el CBV, que no conlleva mayor dificultad que la de aplicar directamente la ecuación (2.6), teniendo en cuenta que los parámetros  $\kappa_H$  y  $\rho$  vienen dados en la literatura existente (12). Una imagen mostrando un corte del mapa paramétrico resultante puede verse en la Figura 3.12.

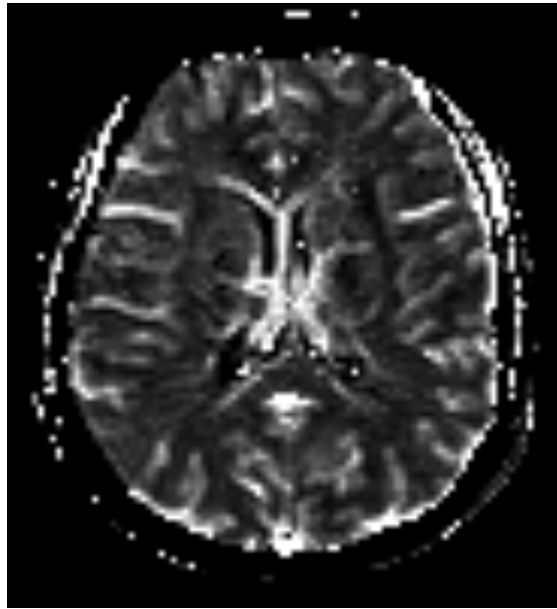


Figura 3.12: Volumen de Sangre Cerebral (CBV).

Para el cálculo del MTT, el procedimiento es el mismo, con la salvedad de que hay que tener en cuenta un factor de corrección al no estar realizando la integral simultáneamente en el numerador y en el denominador de la ecuación. Este factor vendrá dado por el TR (*Repetition Time*), intrínseco a la propia secuencia de imágenes y cuyo valor (en milisegundos) puede obtenerse fácilmente a partir de los datos almacenados en la cabecera de los archivos DICOM leídos al principio del proceso. Como se ha explicado en el apartado anterior, se integra únicamente hasta 2/3 de la secuencia temporal para evitar que influyan en el resultado final valores negativos que son consecuencia de inexactitudes en el modelo de ajuste. A la hora de calcular el valor del CBV esto no necesita tenerse en cuenta porque la curva a integrar es la curva de concentración ajustada y ahí no aparecen estos efectos. Puede observarse un corte con el resultado de este cálculo en la Figura 3.13.

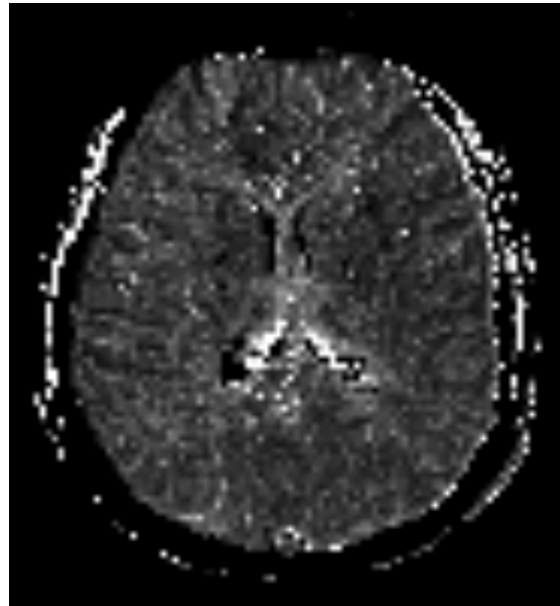


Figura 3.13: Tiempo Medio de Tránsito (MTT).

Finalmente, el CBF se obtiene a partir de estos dos valores anteriores simplemente dividiendo uno entre otro (Figura 3.14).

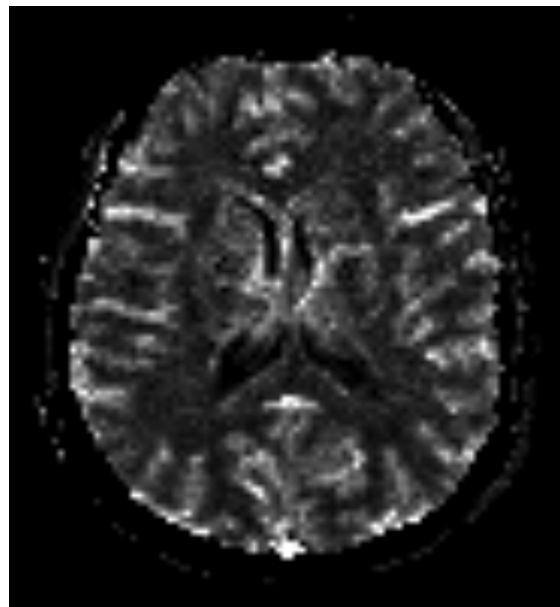


Figura 3.14: Flujo de Sangre Cerebral (CBF).

Todos estos cálculos se realizan para cada vóxel con ajuste válido a una función gamma, obteniéndose finalmente un mapa del cerebro en función de cada parámetro particular. Existirá por tanto un determinado número de

vóxeles vacíos en los mapas paramétricos, correspondientes a aquellos puntos donde la curva de concentración no ha tenido un ajuste válido, pero su número es despreciable y no tiene apenas influencia en el resultado final.

Estos puntos que no se han podido ajustar, junto con aquéllos que se han ajustado pero en realidad su señal no se corresponde con una curva de concentración (problema ya tratado en el punto 3.4.4.1) forman, conjuntamente, un tipo de ruido conocido coloquialmente como *sal y pimienta*. Para atenuar estos efectos ruidosos, se somete a los mapas resultantes a un filtrado de mediana. Un ejemplo de un mapa paramétrico tal y como se muestra al usuario final puede verse en la siguiente imagen (corresponde al mapa de CBV sin filtrar que aparece en la Figura 3.12).

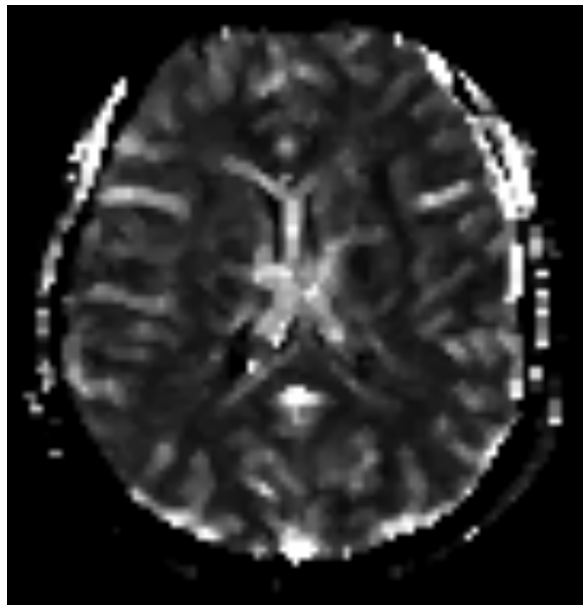


Figura 3.15: mapa paramétrico de CBV tras realizar el filtrado de mediana.

### **3.5 Interfaz gráfica**

En este epígrafe se muestra la interfaz gráfica de la herramienta, así como un ejemplo real de su utilización que permite comprobar que se ha seguido el esquema delineado en la Figura 3.1.

A la hora de diseñar esta interfaz gráfica se ha puesto especial empeño en la facilidad de utilización por parte de un usuario no técnico. El objetivo de esta

herramienta es que sea utilizada por personal médico, que no tiene por qué estar especialmente formado en el manejo de herramientas informáticas complejas.

Así, se ha intentado desde el principio del diseño que la utilización de la herramienta sea lo más sencilla posible, mediante pasos bien delimitados que sean intuitivos y muestren diálogos durante su utilización que sean lo más clarificadores posibles de cara al operario encargado de manejar el programa.

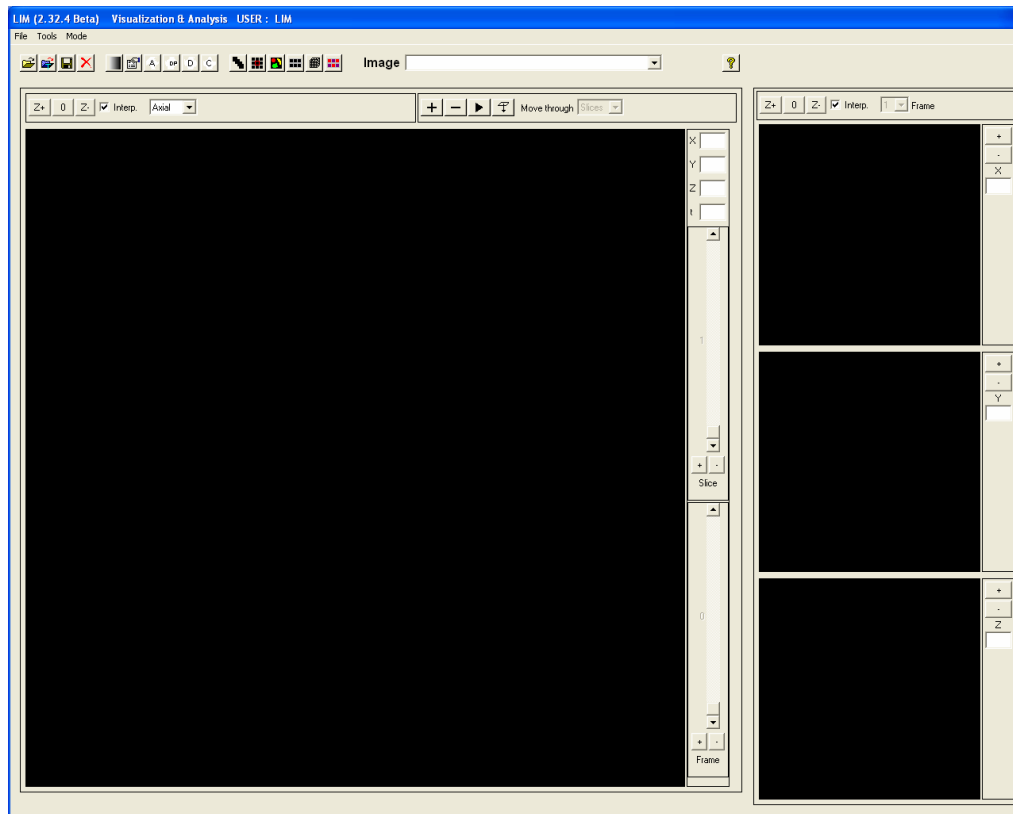


Figura 3.16: Pantalla de inicio de la aplicación.

En la Figura 3.16 se puede observar la pantalla que aparece nada más iniciar la herramienta. Se aprecian tres pantallas para seleccionar la vista axial, coronal o sagital, y una pantalla más grande para visualizar la vista escogida.

Mediante una opción en el menú se accede a la ventana de carga de imágenes. En este caso, serán series DICOM temporales. En la Figura 3.17 se muestra dicho menú de selección.



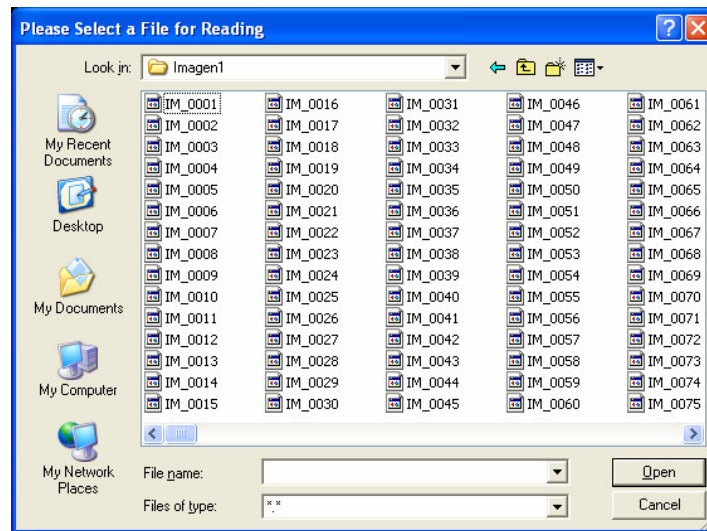


Figura 3.17: Ventana de selección de imagen.

En DICOM, un directorio contiene los datos de una serie temporal, guardados como una imagen por archivo. Seleccionando uno cualquiera de todos ellos, el lector de imágenes sabe que se trata de una serie temporal (a partir de las cabeceras) y procede a cargar todos los archivos del directorio.

Tras la elección del archivo, aparece una barra de progreso que muestra el porcentaje completado del proceso de carga de la imagen. Al terminar, aparece uno de los cortes (en vista axial) centrado en la rodaja intermedia, y el selector de vóxel aparece también en el punto central. También aparece la curva de concentración correspondiente a ese punto principal, de acuerdo a la forma de calcularla descrita en (2.1). Esta ventana puede verse en la Figura 3.18.

La ventana que muestra la curva de concentración puede cerrarse para elegir otros vóxeles en la imagen (cambiando de rodaja mediante el ortovisor de la derecha y de vista mediante el menú desplegable situado inmediatamente encima del ortovisor principal a la izquierda), y al seleccionar éstos aparecerá la nueva curva de concentración correspondiente.

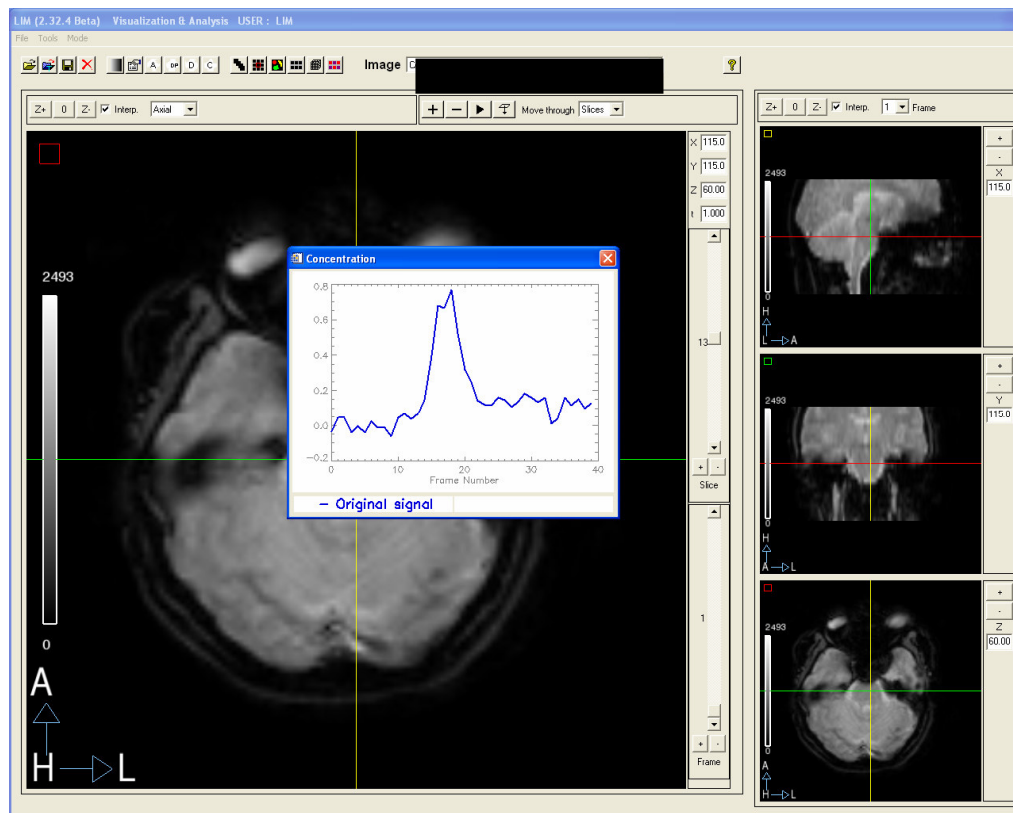


Figura 3.18: Presentación de los datos cargados en los ortovisores, junto con la concentración calculada para el vóxel central. El rectángulo negro de la parte superior tapa, de aquí en adelante, la información de la imagen, que contiene, entre otros datos, el nombre del paciente.

El usuario puede ahora comprobar si el paciente se ha movido a lo largo de la secuencia temporal, la cual se puede visualizar de forma continua mediante el menú situado encima del ortovisor principal a la derecha.

Si se considera que el paciente ha realizado algún movimiento, se puede realizar el proceso de registro (mediante las técnicas descritas en el apartado 3.4.2) simplemente accediendo a la opción con el menú *Tools->Alignment.*) Esto pone en marcha el proceso de alineamiento de los distintos volúmenes de la secuencia entre sí. Antes de aplicar los cambios, se muestra una gráfica al usuario para que éste tenga constancia de las transformaciones (traslaciones y rotaciones) que se van a aplicar sobre la imagen (Figura 3.19).

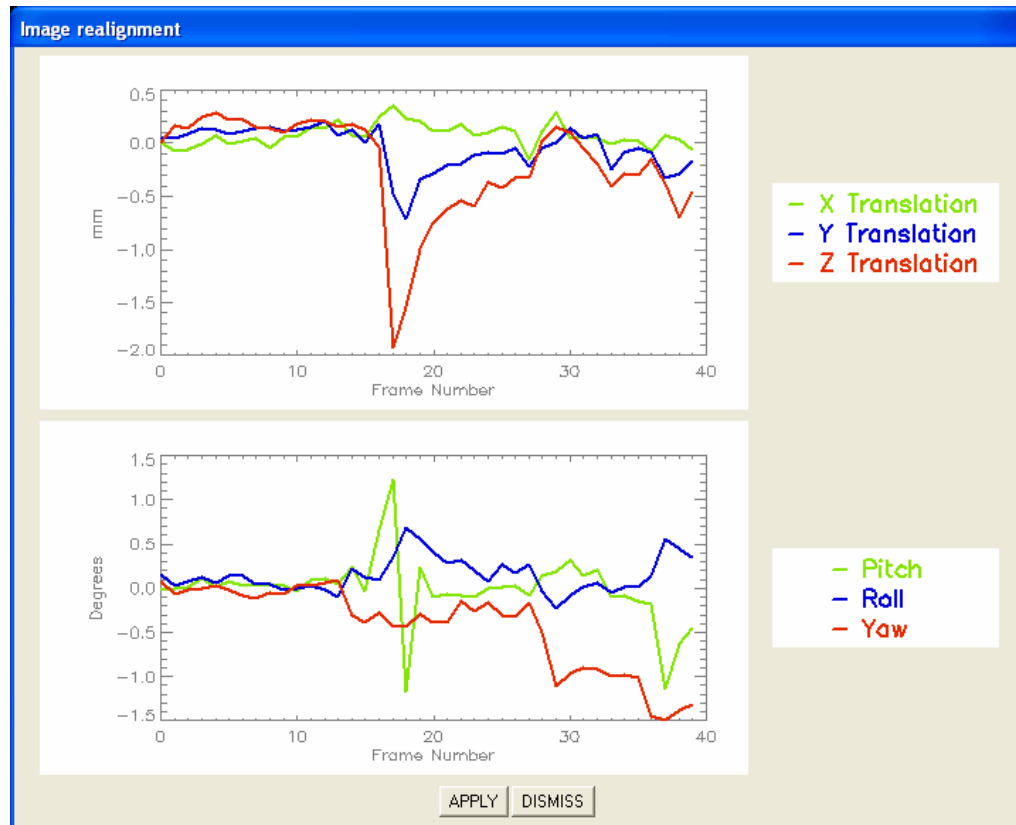


Figura 3.19: Ventana informativa mostrando las transformaciones (traslaciones en milímetros en la parte superior, rotaciones en grados en la parte inferior) a realizar sobre los distintos cuadros que componen la secuencia temporal.

Como se puede observar, el usuario tiene en este caso la opción de aplicar los cambios propuestos o de dejar la imagen tal y como se cargó originalmente.

Una vez se han aplicado los cambios, la nueva imagen queda cargada en el ortovisor y se puede proceder con el proceso de cuantificación.

El siguiente paso es el cálculo de la función de entrada arterial (AIF). Conviene tener en cuenta que el alineamiento de la imagen es un paso muy importante de cara a obtener unos resultados correctos en la cuantificación. Tanto es así que al iniciar el cálculo de la AIF aparecerá una pequeña ventana recordando al usuario que existe la posibilidad de realizar un ajuste previo al inicio del proceso de cuantificación, siempre y cuando éste no se haya realizado anteriormente (Figura 3.20).

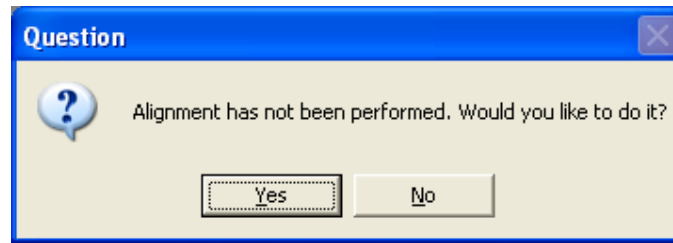


Figura 3.20: Ventana recordando la posibilidad de realizar el alineamiento previo.

Mediante la opción del menú *Tools->Calculate AIF* se inician tres procesos, independientemente de la respuesta dada en la ventana de la figura anterior (obviamente, si ésta es afirmativa, antes del cálculo de la AIF se realiza todo el proceso de registro tal y como se ha detallado anteriormente):

1. En primer lugar, se realiza el enmascaramiento descrito anteriormente a todos los vóxeles que no pertenecen al tejido cerebral. Estos vóxeles se ponen a 0 a lo largo de toda la secuencia temporal para evitar tener que analizarlos, lo que ahorra tiempo de procesado.
2. Seguidamente se realiza el ajuste a una función gamma de todas las curvas de concentración. Esto se efectúa para todos los vóxeles que no han sido eliminados en el paso anterior. El ajuste aún no es necesario en esta etapa del proceso pero se calcula en este paso para poder ofrecer al usuario una representación de las curvas de concentración ajustadas al finalizar el cálculo de la AIF.
3. Por último se calcula la AIF de acuerdo a lo expuesto en el apartado 3.4.3.

Tras el cálculo de la AIF se muestra por pantalla tanto la AIF calculada como el ajuste de la misma, sobre una misma gráfica y con colores claramente diferenciables (Figura 3.21).

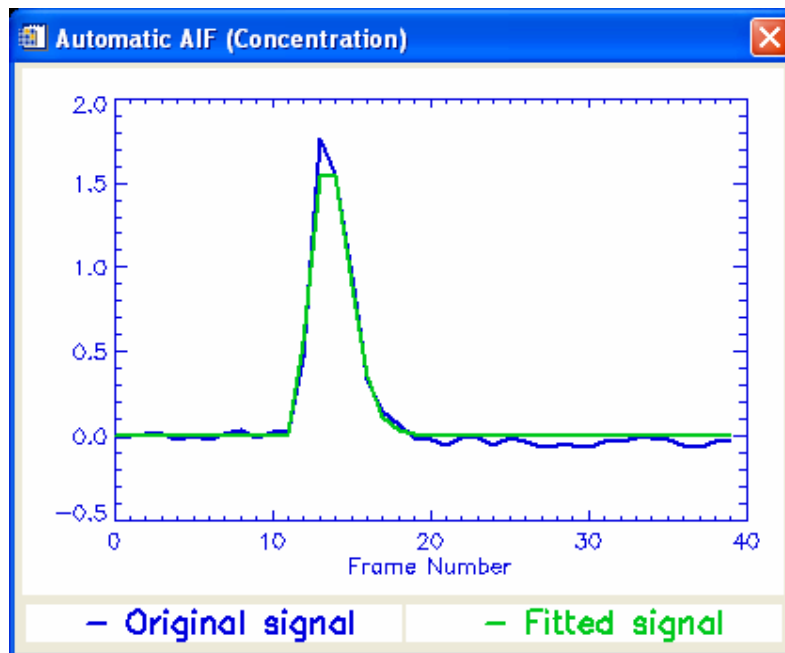


Figura 3.21: Ventana mostrando la AIF calculada (azul) y el ajuste de la misma (verde).

Para que el usuario pueda apreciar qué vóxeles se han utilizado para este cálculo (que idealmente deberían ser aquéllos pertenecientes a los vasos principales que irrigan el cerebro, como la arteria carótida), éstos se resaltan en color rojo.

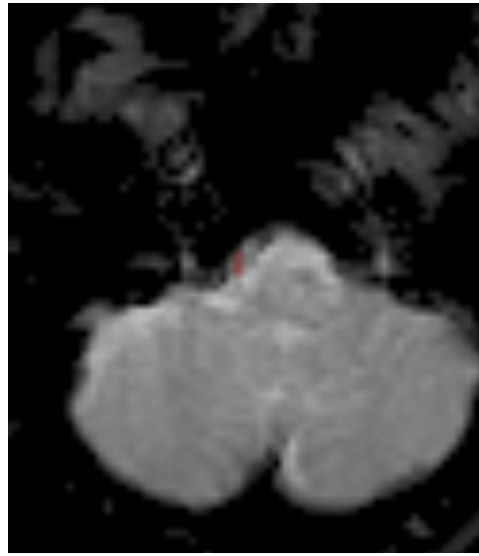


Figura 3.22: Detalle de los vóxeles resaltados (en rojo) tras el cálculo de la AIF.

Si la AIF calculada de forma automática no fuese satisfactoria (bien porque la curva encontrada o el ajuste no son suficientemente buenos, bien porque los vóxeles seleccionados (de los cuales se muestra un ejemplo en la Figura 3.22) no son los que se esperan), existe la posibilidad de que el usuario defina manualmente un área de interés (*Region Of Interest*, ROI) para efectuar el cálculo de la AIF exclusivamente en esos vóxeles seleccionados.

Esta opción aparece al proceder a la deconvolución de las curvas de concentración de cada vóxel con la AIF. Al seleccionar la opción del menú desplegable *Tools->Deconvolution*, que ahora aparece en el lugar que antes ocupaba la opción *Calculate AIF*, se muestra un cuadro de diálogo preguntando acerca de la idoneidad de la función de entrada arterial calculada automáticamente.

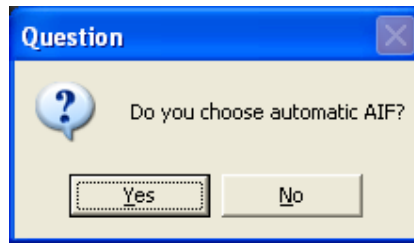


Figura 3.23: Cuadro de diálogo para seleccionar AIF automática o manual.

Si se decidiese no emplear el resultado del procesado automático, se abre un cuadro de diálogo que permite al usuario seleccionar una o varias ROIs sobre las que realizar un cálculo local de la AIF a utilizar posteriormente.

Tras la selección de cada ROI aparece una ventana mostrando cuál es el resultado de la AIF calculada exclusivamente sobre esa región (o conjunto de regiones si es más de una), así como su correspondiente ajuste. La ventana de control de este menú permite las operaciones de añadir una ROI al conjunto, eliminar todas las ROIs o aceptar el resultado actual y continuar al siguiente paso. Un ejemplo del resultado de este proceso de selección manual puede verse en la captura de pantalla de la Figura 3.24.

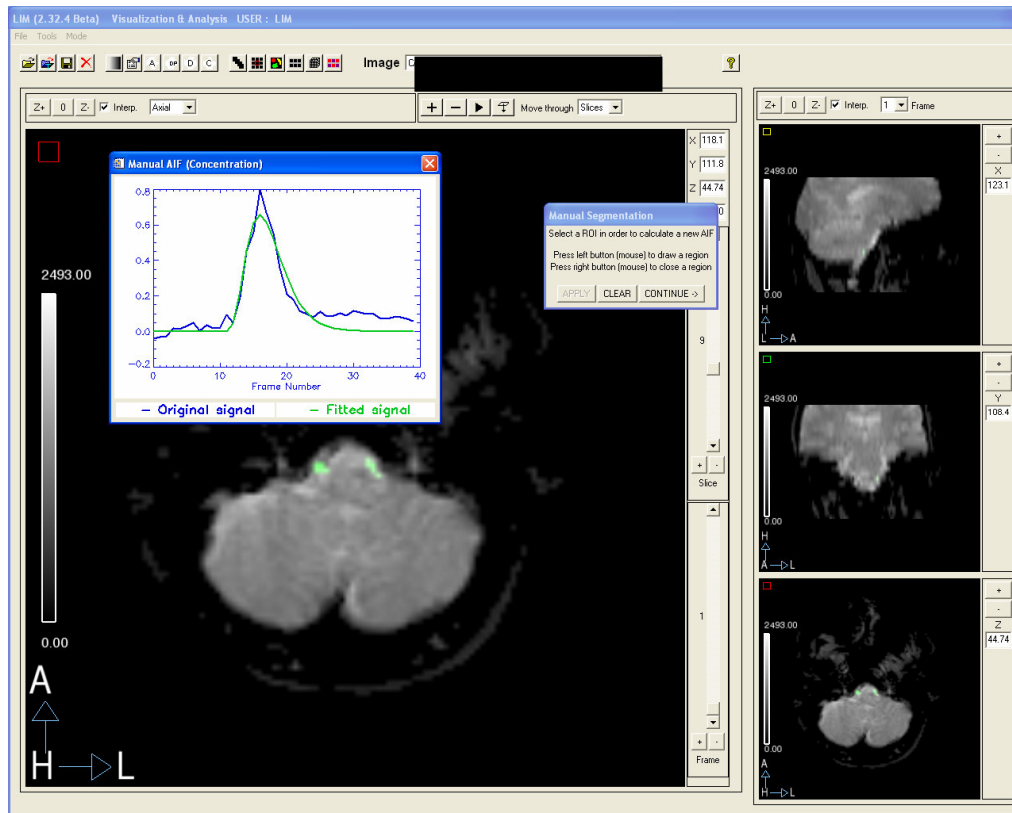


Figura 3.24: Ejemplo de selección de ROI manual para el cálculo de la función de entrada arterial (AIF). La curva muestra la AIF calculada con las ROIs seleccionadas y su correspondiente ajuste, de acuerdo al código de colores definido anteriormente. Sobre la imagen, en verde, los vóxeles que forman parte de cada región de interés.

Tras el proceso de deconvolución, descrito en el apartado 3.4.5, se muestra en una nueva ventana la concentración a lo largo del tiempo (que estaría descrita para cada vóxel de una forma similar a la mostrada en la curva de la Figura 3.10).

Una vez que se ha realizado esta deconvolución, mediante la opción del menú *Tools->Parametric Maps Estimation* (que ahora sustituye a *Tools->Deconvolution*) se realiza el proceso de cálculo de los mapas paramétricos, de acuerdo a lo definido en las expresiones (2.5), (2.6) y (2.7).



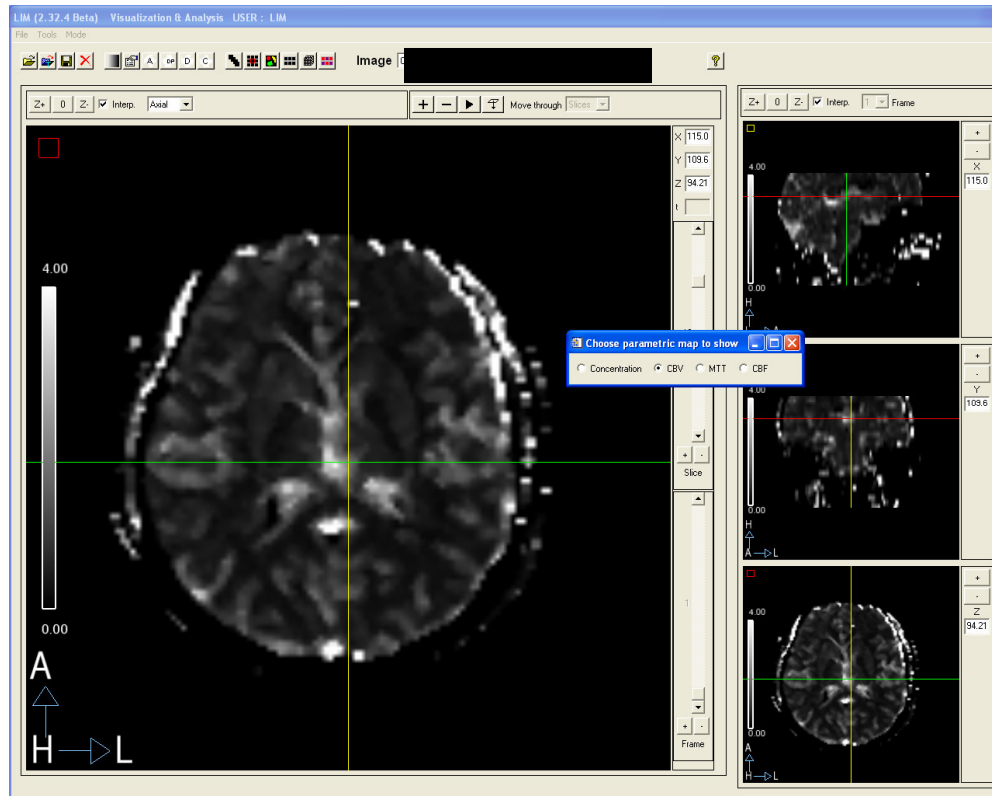


Figura 3.25: Resultado del cálculo de los mapas paramétricos.

En la Figura 3.25 se puede observar el mecanismo de selección de los diferentes mapas paramétricos. En la imagen, se aprecia el mapa correspondiente al CBV, tal y como está marcado en la ventana flotante de selección. En dicha ventana se permite también visualizar la concentración, resultado de la deconvolución del paso anterior, aunque al ser un paso intermedio y que no aporta información relevante posiblemente se elimine en posteriores versiones de la herramienta. Aquí se ha mantenido únicamente por concordancia con el procedimiento teórico.

Todos estos mapas paramétricos, una vez calculados, pueden analizarse utilizando cualquier herramienta disponible en la Plataforma Multimodalidad desarrollada en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Esta plataforma ofrece múltiples facilidades de análisis y procesamiento de imagen médica, así como la posibilidad de guardar los mapas calculados como imágenes independientes, lo que facilita su posterior procesamiento mediante herramientas externas (como por ejemplo SPM, *Statistical Parametric Mapping*, una técnica estadística para examinar diferencias en la

actividad cerebral sobre imágenes adquiridas durante experimentos de neuroimagen funcional).

## 4 Resultados obtenidos y validación

### 4.1 Introducción

Se ha probado la herramienta con 10 estudios de perfusión realizados sobre pacientes que presentaban algún tipo de tumor cerebral.

En los apartados de este capítulo se presentará la metodología utilizada para efectuar una comparativa entre herramientas, junto con los datos obtenidos y las conclusiones a las que se puede llegar a la vista de éstos.

### 4.2 Material y métodos

#### 4.2.1 Generación de nuestras secuencias de imágenes

Los estudios de perfusión se adquirieron con una secuencia multi-corte eco planar (factor EPI = 61) con una preparación eco de gradiente (ángulo de *flip* de 40°, TR = 1439 ms y TE = 30 ms). Se realizaron 30 cortes con un grosor de 5 mm en un plano axial, siguiendo la línea que une la comisura anterior con la comisura posterior. El volumen de imagen cubre toda el área encefálica hasta alcanzar planos caudales a la base craneal. Las imágenes tienen un tamaño de matriz de 128 × 128 píxeles, cubriendo un campo de visión (*Field of View*, FOV) de 230 × 230 mm. Para realizar los estudios de perfusión se suministró al paciente un bolo de un medio de contraste intravenoso (10 ml de Gadovist 1,0 mmol/ml, Schering) por medio de un inyector automático (Medrad; Spectris Solaris, MR Injection System) a un ritmo de 4 ml/s. Tras la administración de contraste se administraron 30 ml de suero fisiológico también a un ritmo de 4 ml/s.

La resonancia disponible en el hospital, con la que se han realizado los estudios, es una Intera 1.5T de Philips.

#### 4.2.2 Procesado de los datos

Las secuencias de imágenes se analizaron utilizando la herramienta de análisis tal y como se describe en el ejemplo del apartado 3.5, con las siguientes puntualizaciones:

- Ninguno de los pacientes se movió durante la adquisición de las series temporales. En consecuencia, no fue necesario el alineamiento de los diferentes volúmenes en el tiempo.
- El cálculo automático de la AIF fue satisfactorio en todo momento, no siendo necesaria la selección manual de la ROI.
- El análisis de los diferentes tejidos se realizó mediante el estudio del mapa de Volumen de Sangre Cerebral (CBV). Los otros dos mapas se calcularon y se guardaron para posteriores comparaciones entre diferentes plataformas de análisis de imagen pero no fueron empleados en la comparativa.
- El radiólogo había analizado previamente las imágenes de cada paciente y conocía su historial, por lo que la localización exacta del tejido tumoral, edemas o necrosis se conocía de antemano. Por tanto, la función de este análisis no consistió en ayudar a la localización de tumores sino en estimar su agresividad según los datos de volumen sanguíneo.

Se ha comparado utilizando el CBV porque es el mapa paramétrico con el que se trabaja en el servicio de Neurología del hospital y es aquél con el que los médicos están más familiarizados. Además, es el único mapa que se puede obtener con la totalidad de las herramientas.

### **4.2.3 Herramientas a comparar**

#### **4.2.3.1 Plataforma de Philips**

Junto con el equipo de resonancia, Philips ofrece una plataforma de análisis para la cuantificación de los estudios realizados.

La plataforma de Philips presenta dos carencias importantes respecto a la herramienta que ha sido desarrollada para este proyecto:

1. En primer lugar, no permite realizar registro de imágenes. Ya se ha explicado anteriormente la utilidad de las técnicas de registro.
2. En segundo lugar, la plataforma de Philips no realiza el proceso de deconvolución con la AIF, de forma que sus resultados finales no

pueden ser comparables ni entre diferentes pacientes ni con un mismo paciente en dos secuencias diferentes.

En realidad, la plataforma de Philips no realiza el cálculo del mapa de Volumen Sanguíneo Cerebral: se limita a realizar la integral de la curva de señal (ni siquiera de la de concentración) y si el resultado menor que cero le cambia el signo. Clínicamente, los mapas paramétricos obtenidos con esta herramienta se utilizan como si fuesen mapas de CBV, por eso en esta comparativa son éstos los datos que se utilizan.

#### 4.2.3.2 LUPE

LUPE es un programa desarrollado en la Universidad de Lund, en Suecia, cuyo propósito es el mismo que el de la herramienta que se presenta. Pueden leerse sus especificaciones técnicas y descargarse de forma gratuita desde [http://www.jubileum.lu.se/MR\\_physics/software/lupe/index.htm](http://www.jubileum.lu.se/MR_physics/software/lupe/index.htm).

Está programado también en IDL y presenta, como en el caso anterior, dos diferencias fundamentales respecto a nuestra herramienta:

1. No permite realizar el registro de las secuencias temporales.
2. Aunque sí realiza el proceso de deconvolución, no efectúa ningún ajuste a la función gamma ni ningún tipo de filtrado de la señal. Esto implica que no se están corrigiendo los efectos de ruido y/o recirculación. Tal y como se explica en su manual de usuario, en nuestra herramienta se ha implementado un algoritmo para corregir las fugas por la rotura de la barrera.

Otra dificultad estriba en lo poco intuitiva que resulta su interfaz de usuario, en la que apenas hay ayudas e indicaciones acerca de cuáles son los pasos a realizar para obtener los mapas paramétricos de cuantificación. Una captura de pantalla puede verse en la Figura 4.1.

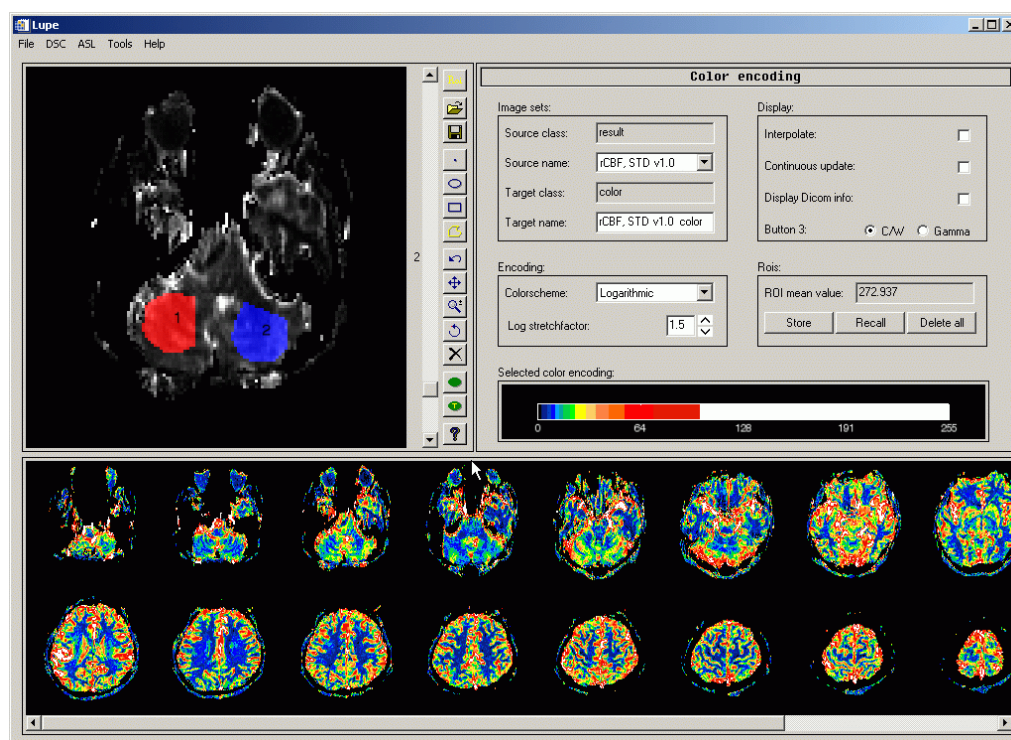


Figura 4.1: Captura de pantalla de la interfaz de usuario de LUPE, concretamente de la parte en la que se seleccionan las ROIs tras el proceso de cuantificación.

La posibilidad de descargarse el código de LUPE y ejecutarlo en un PC convencional (cosa que no puede hacerse con la plataforma de Philips) ha facilitado la realización de una batería de pruebas más extensa que en el caso anterior. Las funcionalidades más importantes de este programa, que no están aún implementadas en la herramienta presentada en este proyecto son:

- Los valores de saturación para los distintos mapas paramétricos son configurables mediante un menú. Se espera implementar esta mejora en nuestra herramienta en próximas versiones.
- La AIF puede guardarse y/o cargarse desde un archivo. Además, los puntos que la forman son editables mediante la interfaz.

#### 4.2.4 Metodología de la comparativa

Los estudios de los 10 pacientes anteriormente mencionados fueron procesados en primer lugar con la herramienta que se presenta y se anotó el valor de CBV para dos ROIs trazadas dentro de la zona tumoral y en sustancia blanca sana. Un radiólogo del hospital estuvo presente durante el proceso para

ayudar a verificar los resultados. La ROI seleccionada se guardó como una máscara que se podía cargar posteriormente.

Dichos análisis fueron efectuados con la ayuda de un radiólogo experto: se trazaron las regiones de interés alrededor de las zonas tumorales sobre los mapas paramétricos. El trazado de la ROI alrededor de sustancia blanca sana se realizó también por motivos de comparación entre diferentes programas que también cuantifican estudios de perfusión, y para comprobar que efectivamente nuestros resultados son comparables entre distintos pacientes.

A continuación se realizó el proceso de cuantificación utilizando LUPE y se guardaron los datos en formato DICOM. Estos datos fueron cargados en la plataforma del Laboratorio de Imagen Médica y se anotaron los valores de CBV para la ROI guardada anteriormente.

Esto se realizó de esta forma por dos motivos principales:

1. El proceso de selección de una ROI por parte del usuario es muy pobre comparado con el mecanismo existente en la plataforma del Laboratorio de Imagen Médica.
2. Más importante: de esta manera nos podemos asegurar de que la región cuantificada con ambas herramientas es exactamente la misma.

A la hora de comparar los resultados entre las distintas herramientas se ha establecido que la relación entre los resultados de CBV en tejido tumoral y sustancia blanca sana debería ser similar en todas las herramientas. Además, independientemente de los valores particulares que arroje cada herramienta para esa ROI en concreto, puede obtenerse una media y una dispersión en ese tejido, cuyo valor debería ser aproximadamente igual para cada paciente.

### **4.3 Resultados**

Los datos obtenidos al finalizar este proceso de cuantificación de muestran a continuación:

Valores de CBV									
Estudio	LIM			LUPE			Philips		
	Tumor	Sano	Cociente	Tumor	Sano	Cociente	Tumor	Sano	Cociente
1	0,98	0,18	5,4444	627,2	117,6	5,3333	8,2	1,5	5,4667
2	0,56	0,18	3,1111	333,6	117,3	2,8440	7	2,3	3,0435
3	0,69	0,19	3,6316	218,4	71,2	3,0674	3,8	1	3,8000
4	0,28	0,09	3,1111	342,5	134,7	2,5427	4,3	1,6	2,6875
5	0,8	0,21	3,8095	501,2	146,5	3,4212	7,5	1,8	4,1667
6	1,52	0,2	7,6000	916,2	117	7,8308	7,2	1,5	4,8000
7	0,52	0,19	2,7368	327,9	111,6	2,9382	3,6	1,3	2,7692
8	1,04	0,16	6,5000	433,1	73,5	5,8925	5,7	1,7	3,3529
9	3,2	0,18	17,7778	1490,4	96,8	15,3967	30	1,9	15,7895
10	0,23	0,16	1,4375	79,8	69,4	1,1499	1,4	1,1	1,2727

Tabla 4-1: resultado del proceso de cuantificación con las diferentes herramientas.

En lo que respecta al valor obtenido para el tejido sano, los resultados pueden verse en la siguiente tabla:

	LIM	LUPE	PHILIPS
<b>Media</b>	0,1626	98,7198	1,4806
<b>Desviación</b>	0,0350	26,6230	0,5480
<b>Coefficiente de variación</b>	21,5 %	27 %	37 %

Tabla 4-2: valores medios y desviaciones al medir en sustancia blanca sana

## 4.4 Discusión

En primer lugar, se aprecia la presencia de un caso con un cerebro claramente hipoperfundido, con un valor de 0,09, bastante inferior a la media calculada.



Se estudió el historial de ese paciente y se comprobó que cuando se realizó el estudio de perfusión estaba recibiendo tratamiento contra la hipertensión y que posteriormente sufrió depresiones, situación que puede ir asociada a valores bajos de CBV en estudios de perfusión (20).

Se observa que la dispersión obtenida con la herramienta presentada es más baja que en el resto.

También es interesante estudiar el cociente entre los valores de tejido sano y tejido tumoral. Aunque los valores calculados de CBV difieran para cada herramienta, el cociente debería ser similar, como se ha señalado anteriormente.

Se han trazados dos curvas de regresión para comparar LUPE y la plataforma de Philips con nuestra herramienta, en función de esos valores. A priori, se espera que el grado de coincidencia sea mayor con LUPE al tener ésta un proceso de cuantificación más parecido al nuestro. Éstos son los resultados obtenidos:

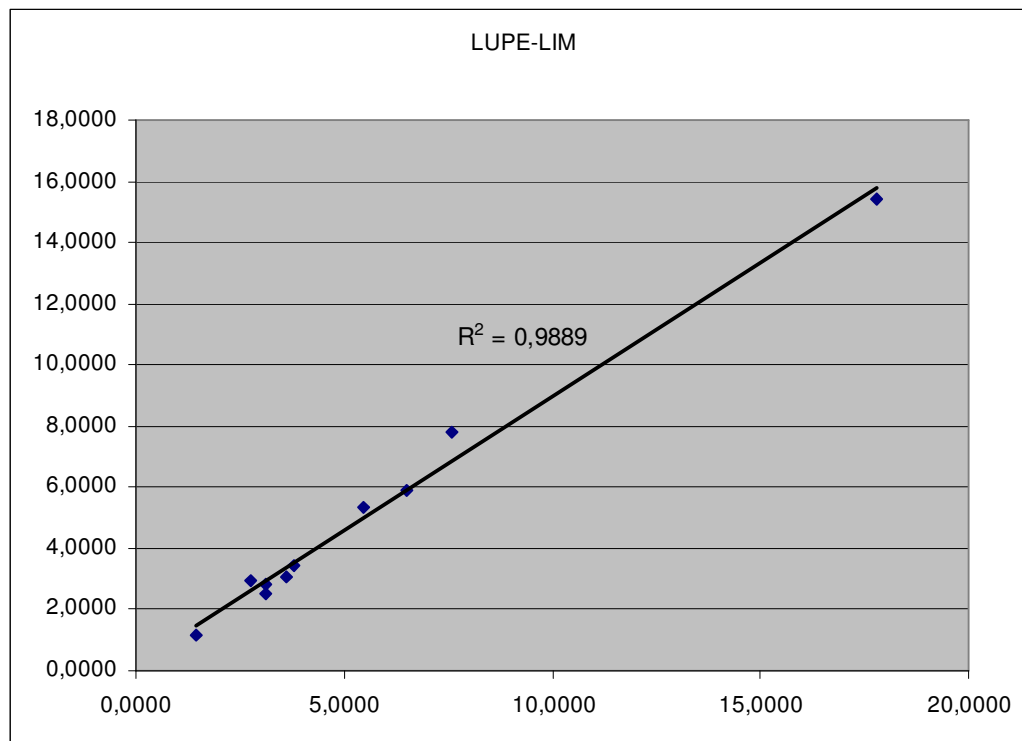


Figura 4.2: regresión comparando LUPE-LIM.

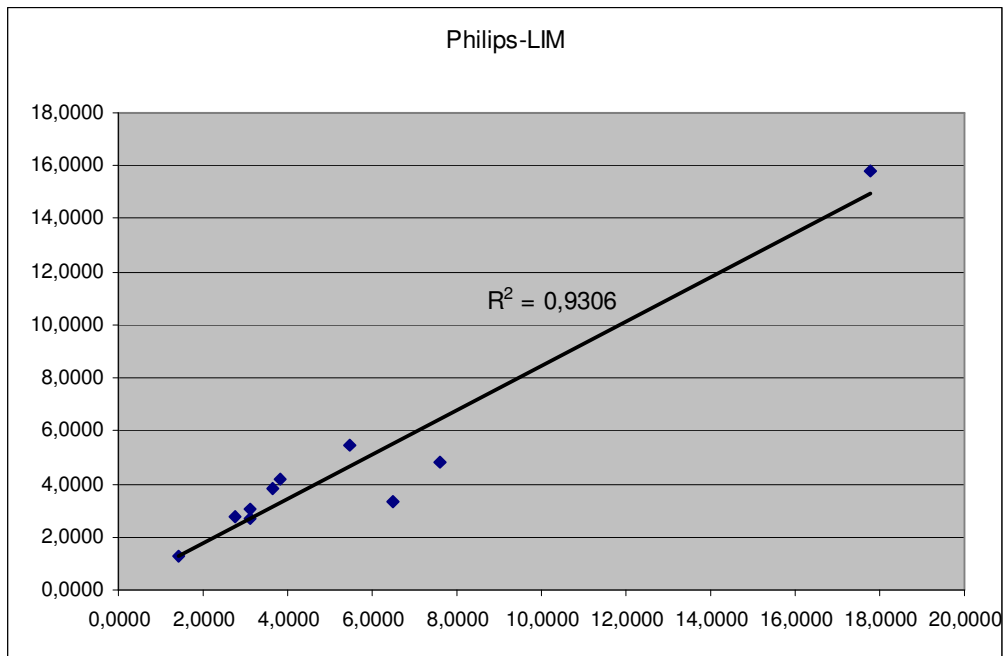


Figura 4.3: regresión comparando Philips-LIM.

Estos resultados concuerdan con los esperados y son indicativos de que la herramienta desarrollada obtiene valores compatibles con los de cualquiera de las otras dos.

#### 4.4.1 Otras consideraciones

Otro de los problemas que se han detectado al utilizar LUPE para realizar los estudios de cuantificación es que, en el mapa paramétrico de MTT, los ventrículos no aparecen vacíos. Esto es un error, dado que en esa zona del cerebro no hay perfusión de ningún tipo: no debería llegar contraste. Sin embargo, el resto de los mapas paramétricos sí aparecen correctamente. A continuación se muestra un ejemplo del mapa de CBV en un corte determinado:

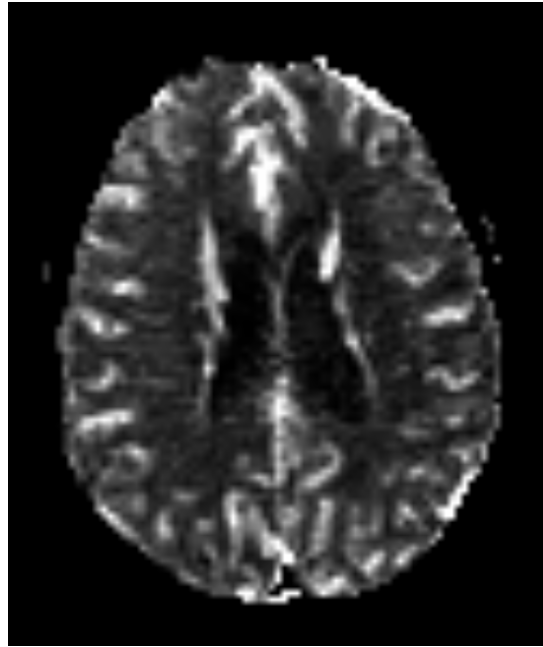


Figura 4.4: Mapa de CBV cuantificado utilizando LUPE. Nótese que los ventrículos aparecen en negro, lo que indica valores nulos.

Para comparar el mapa de MTT se muestran en la Figura 4.5 los resultados para ese mismo corte cuantificados tanto con LUPE como con la herramienta que se presenta. Con la herramienta presentada en este proyecto los ventrículos aparecen vacíos, como se esperaría que ocurriese según la teoría. El LUPE no ajusta sus datos y realiza el proceso de deconvolución vóxel a vóxel independientemente de las distorsiones contenidas en su señal. Así, en los ventrículos se habrá producido una deconvolución con una señal ruidosa que no aporta información útil al estudio.

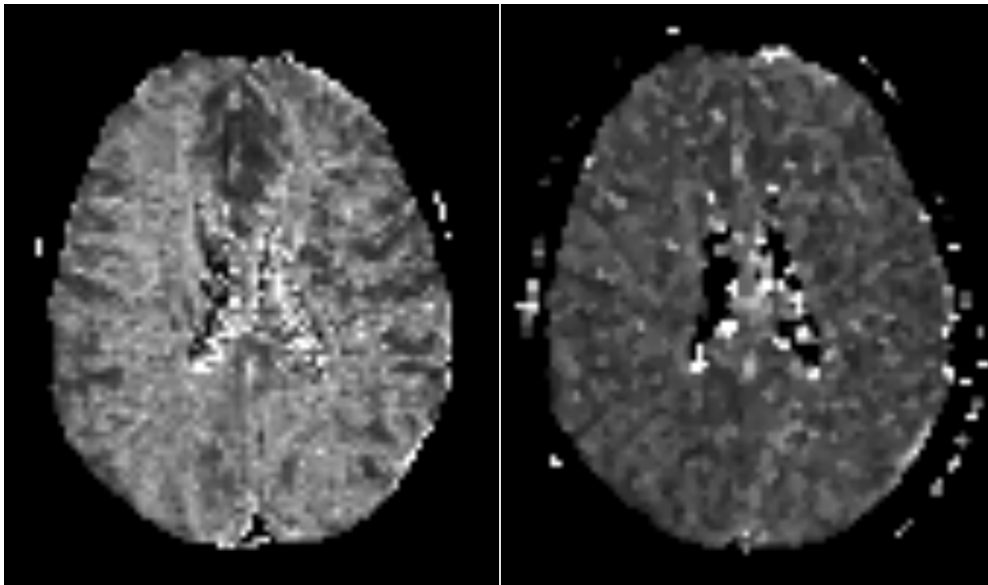


Figura 4.5: A la izquierda, MTT cuantificado utilizando LUPE. A la derecha, MTT cuantificado utilizando la herramienta desarrollada en este Proyecto Fin de Carrera. Los niveles de contraste no están igualados, simplemente se pretende resaltar el resultado en los ventrículos.

## 5 Líneas futuras y conclusión

### 5.1 Introducción

En esta sección se plantean algunas líneas de trabajo por las cuales puede ocurrir el desarrollo futuro de la herramienta. Se basan en la utilización de nuevas aproximaciones matemáticas que permitan modelar de forma más exacta la curva de concentración, o en la modificación de las ya empleadas.

### 5.2 Modelado de fugas y recirculación

Como se ha visto en el apartado 3.4.4, aparte del ruido hay dos distorsiones a eliminar en nuestro modelo matemático simplificado: las fugas y la recirculación del contraste. En la herramienta, tal y como está implementada actualmente, estas dos influencias se ignoran y se utiliza un ajuste que modela sólo a la primera pasada del contraste.

Es estos últimos años han aparecido varios artículos que explican cuál sería el proceso a seguir a la hora de utilizar un modelo matemático más elaborado que se ajustase mejor a la curva de concentración real obtenida tras un estudio de perfusión, tanto mediante el modelado de las fugas (21) como de la recirculación (22).

Estos nuevos modelos pueden servir para cuantificar mejor los parámetros que se desean estudiar con esta herramienta, pues el flujo de sangre puede estar subestimado en el caso de que un vaso sanguíneo esté roto, ya que el ajuste a la función gamma no se corresponde con los datos recogidos (21,22). Esta rotura de vasos puede observarse en una variedad de condiciones patológicas (por ejemplo, gliomas de alto grado u otros tumores cerebrales malignos).

### 5.3 Ajuste exponencial de la concentración ideal

En realidad, la curva de concentración medida sobre la imagen no es exactamente igual a una función gamma, de acuerdo a la ecuación:

$$C_m(t) \approx K(t - t_0)^\alpha e^{-\frac{t-t_0}{\beta}}, t > t_0$$

Se sabe, sin embargo, que la curva de concentración ideal (el resultado de la operación de deconvolución de la AIF con la concentración expuesta

anteriormente) sí debería ajustarse de forma más exacta a un modelo de decaimiento exponencial (23):

$$C(t) = K \cdot e^{-\alpha t}$$

Existe la posibilidad de comenzar ajustando esta curva, cuyo modelo es conocido de forma precisa y requiere únicamente encontrar dos parámetros ( $K$  y  $\alpha$  en la ecuación anterior). Una vez conocida esta curva, se puede plantear la solución SVD del sistema completo, pero en esta ocasión contando con estos nuevos datos, lo que arrojaría un resultado más exacto.

## **5.4 Cuantificación de una ROI única**

Otra posibilidad de mejora de la herramienta pasa por aplicar el proceso de cuantificación únicamente a los vóxeles pertenecientes a una ROI definida por el usuario en lugar de a todo el cerebro. Una de las ventajas de utilizar este método consistiría en poder realizar un promediado de todas las curvas de concentración contenidas en esa área y calcular los valores de los parámetros para esa curva promediada, en lugar de calcular para cada curva y luego promediar el resultado. Esto mejoraría el resultado al obtener, gracias al promedio, una curva más clara y más libre de ruido que cada curva por separado.

## **5.5 Utilización en otras modalidades de imagen**

A pesar de que este proyecto menciona exclusivamente la perfusión en resonancia magnética, los principios por los que se rige el cálculo de las imágenes paramétricas son similares en otras modalidades de imagen médica.

Por ejemplo, en un estudio de perfusión mediante tomografía computarizada la curva de señal obtenida es la que se observa en la Figura 5.1.

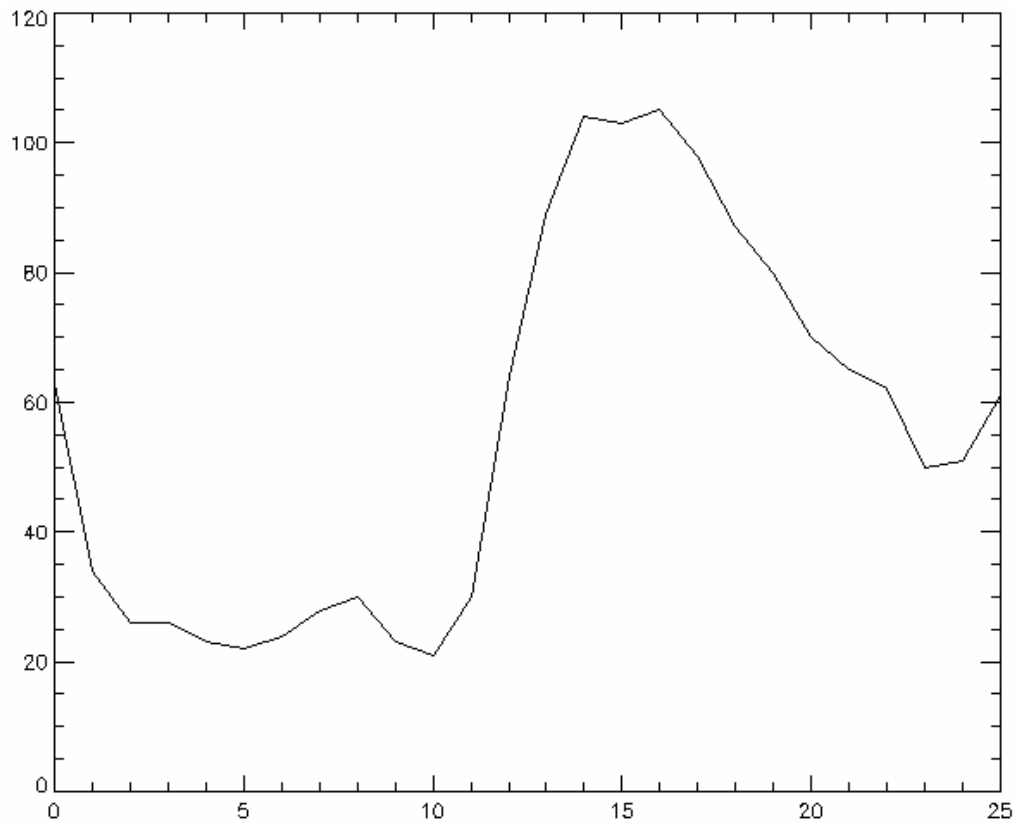


Figura 5.1: curva de concentración obtenida de un estudio de perfusión mediante tomografía computarizada.

Es decir: la curva de concentración es prácticamente igual a la curva que ya hemos visto anteriormente para los estudios de resonancia, pero invertida: a medida que el contraste entra en los vasos sanguíneos aumenta la señal de la imagen. Simplemente invirtiendo esta señal se obtiene una curva que la herramienta desarrollada puede entender y puede procesar de la forma habitual.

## 5.6 Conclusión

Se ha desarrollado una herramienta de cuantificación de estudios de perfusión por resonancia magnética y se ha comprobado que la cuantificación del CBV produce resultados que son comparables entre diferentes pacientes y tienen un coeficiente de variación menor que con las otras dos herramientas comparadas. Además, permite registrar las imágenes, que es otra carencia detectada en los otros programas ya existentes.





## 6 Apéndice: Abreviaturas

**AIF:** Función de Entrada Arterial (*Arterial Input Function*).

**API:** *Application Programming Interface*.

**CBF:** Flujo Sanguíneo Cerebral (*Cerebral Blood Flow*).

**CBV:** Volumen Sanguíneo Cerebral (*Cerebral Blood Volume*).

**CT:** Tomografía Computarizada (*Computed Tomography*).

**DLL:** Biblioteca de Carga Dinámica (*Dynamic Link Library*).

**DSC:** Contraste de Susceptibilidad Dinámica (*Dynamic susceptibility Contrast*).

**MRI:** Imagen por Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*).

**MTT:** Tiempo Medio de Tránsito (*Mean Transit Time*).

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*).

**RM:** Resonancia Magnética.

**ROI:** Zona de Interés (*Region Of Interest*).

**SPECT:** *Single Photon Emission Computed Tomography*.

**SPM:** *Statistical Parametric Mapping*.

**SVD:** *Singular Value Decomposition*.



## 7 Apéndice: Bibliografía

1. Desco M. Técnicas avanzadas de imagen en Medicina. In: Sánchez-Ron JM, editor. La ciencia y la tecnología ante el tercer milenio. Madrid: Sociedad Estatal España Nuevo Milenio; 2002. p 399-420.
2. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF, Growdon JH, Rosen BR. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(9):1763-1770.
3. Kennan RP, Jäger HR.  $T_2$ - and  $T_2^*$ -w DCE-MRI: Blood Perfusion and Volume Estimation using Bolus Tracking. In: Tofts P, editor. Quantitative MRI of the Brain Measuring changes caused by disease: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p 365-412.
4. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191(1):41-51.
5. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics* 1977;10(3):L55.
6. Maes F, Collignon, A., Vandermeulen, D., Marchal, G., Suetens, P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging* 1997;16(2):187-198.
7. Li X, Tian J, Li E, Wang X, Dai J, Ai L. Adaptive total linear least square method for quantification of mean transit time in brain perfusion MRI. *Magn Reson Imaging* 2003;21(5):503-510.
8. Huber P. Robust Estimation of a Location Parameter. *The Annals of Mathematical Statistics* 1964;35(1):73-101.
9. Thompson HK, Jr., Starmer CF, Whalen RE, McIntosh HD. Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate. *Circ Res* 1964;14:502-515.
10. Carroll TJ, Rowley HA, Houghton VM. Automatic calculation of the arterial input function for cerebral perfusion imaging with MR imaging. *Radiology* 2003;227(2):593-600.
11. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Guckel F, Lorenz WJ. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;193(3):637-641.
12. Smith AM, Grandin CB, Duprez T, Mataigne F, Cosnard G. Whole brain quantitative CBF, CBV, and MTT measurements using MRI bolus tracking: implementation and application to data acquired from hyperacute stroke patients. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(3):400-410.
13. Pascau González-Garzón J. Integración de imágenes biomédicas: técnicas basadas en teoría de la información. Madrid: Universidad Politécnica; 2006.
14. Hill DL, Studholme, C., Hawkes, D. J. Voxel similarity measures for automated image registration. *Visualization in Biomedical Computing* 1994.
15. Reza FM. An Introduction to Information Theory. New York: McGraw Hill; 1961.

16. Studholme C, Hill, D. L., Hawkes, D. J. Multiresolution voxel similarity measures for MR-PET registration. 1995.
17. Collignon A, Maes, F., Delaere, D., Vandermeulen, D., Seutens, P., Marchal, G. Automated multimodality image registration using information theory. In: (IPMI'95) tIPiMIC, editor; 1995.
18. Wells WM, Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., Kikinis, S. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Anal* 1996/97;1(1):35-51.
19. Murase K, Kikuchi K, Miki H, Shimizu T, Ikezoe J. Determination of arterial input function using fuzzy clustering for quantification of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(5):797-806.
20. Vlassenko A, Sheline YI, Fischer K, Mintun MA. Cerebral perfusion response to successful treatment of depression with different serotonergic agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(3):360-363.
21. Vonken EP, van Osch MJ, Bakker CJ, Viergever MA. Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 2000;43(6):820-827.
22. Gruner R, Taxt T. Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2006;55(4):805-815.
23. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137(3):679-686.