

Procesamiento de imágenes biomédicas mediante técnicas homológicas*

Jónathan Heras¹, Gadea Mata^{1,2} y María Poza¹

¹Departamento de Matemáticas y Computación, Universidad de La Rioja

²Laboratorio de Plasticidad Sináptica Estructural, Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja

Semana Biomedicina y Matemáticas
Instituto de Investigación en Matemáticas de la Universidad de Valladolid
13 de diciembre de 2011

* Financiado parcialmente por el Ministerio de Educación y Ciencia, proyecto MTM2009-13842-C02-01, y por el

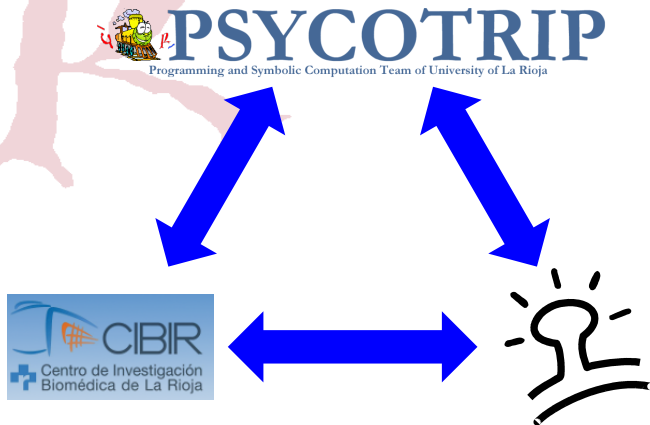
Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Agentes involucrados



PSYCOTRIP

PSYCOTRIP Grupo de Programación y Cálculo Simbólico de la
Universidad de La Rioja

PSYCOTRIP

PSYCOTRIP Grupo de Programación y Cálculo Simbólico de la
Universidad de La Rioja

Participantes

- Julio Rubio
- Jónathan Heras
- Gadea Mata
- María Poza

PSYCOTRIP

PSYCOTRIP Grupo de Programación y Cálculo Simbólico de la Universidad de La Rioja

Participantes

- Julio Rubio
- Jónathan Heras
- Gadea Mata
- María Poza

ForMath Formalisation of Mathematics (EU FP7 STREP FET)

- Representación de complejos simpliciales
- Cálculo formalizado de grupos de homología
- Representación del Lema de Perturbación Básico
- Integración de sistemas de demostración
- Aplicación al procesamiento de imágenes médicas

PSYCOTRIP

PSYCOTRIP Grupo de Programación y Cálculo Simbólico de la Universidad de La Rioja


Participantes

- Julio Rubio
- Jónathan Heras
- Gadea Mata
- María Poza

ForMath Formalisation of Mathematics (EU FP7 STREP FET)

- Representación de complejos simpliciales
- Cálculo formalizado de grupos de homología
- Representación del Lema de Perturbación Básico
- Integración de sistemas de demostración
- **Aplicación al procesamiento de imágenes médicas**

CIBIR



CIBIR Centro de Investigación Biomédica de La Rioja
Unidad de Plasticidad Sináptica Estructural

CIBIR

CIBIR Centro de Investigación Biomédica de La Rioja
Unidad de Plasticidad Sináptica Estructural

Participantes

- Miguel Morales
- Germán Cuesto
- Gadea Mata

CIBIR

CIBIR Centro de Investigación Biomédica de La Rioja
Unidad de Plasticidad Sináptica Estructural

Participantes

- Miguel Morales
- Germán Cuesto
- Gadea Mata

Líneas de Investigación

- Estudio de los mecanismos moleculares que determinan la formación de nuevas sinapsis
- Estudio del Glaucoma
- Estudio de mutaciones en los genes implicados en la EMA (Esclerosis Múltiple Amiotrófica)

CIBIR

CIBIR Centro de Investigación Biomédica de La Rioja
Unidad de Plasticidad Sináptica Estructural

Participantes

- Miguel Morales
- Germán Cuesto
- Gadea Mata

Líneas de Investigación

- Estudio de los mecanismos moleculares que determinan la formación de nuevas sinapsis
- Estudio del Glaucoma
- Estudio de mutaciones en los genes implicados en la EMA (Esclerosis Múltiple Amiotrófica)

La empresa Spine-Up

Nombre de la empresa Spine-Up (Spin-off de la
Universidad de Barcelona)



La empresa Spine-Up

Nombre de la empresa Spine-Up (Spin-off de la Universidad de Barcelona)



Objetivo social

Investigación
Desarrollo
Innovación
Diseño
Fabricación
Comercialización
Distribución



Fármacos
Métodos



Investigación
Diagnosis
Tratamiento



Enfermedades
Patologías

Gestión de patentes

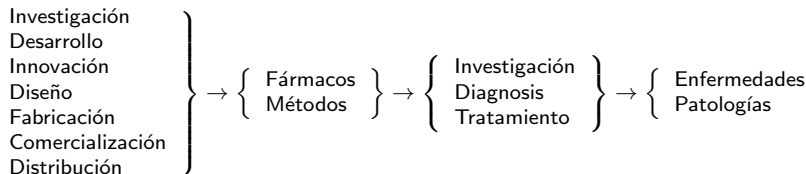
Procesamiento de imágenes médicas

La empresa Spine-Up

Nombre de la empresa Spine-Up (Spin-off de la Universidad de Barcelona)



Objetivo social



Gestión de patentes

Procesamiento de imágenes médicas

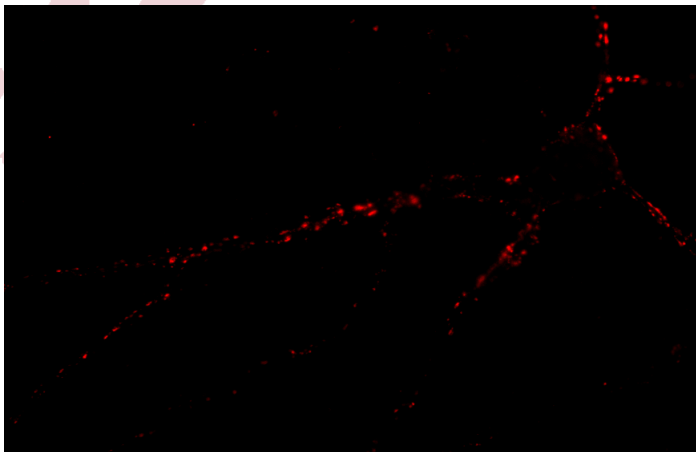
Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico**
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

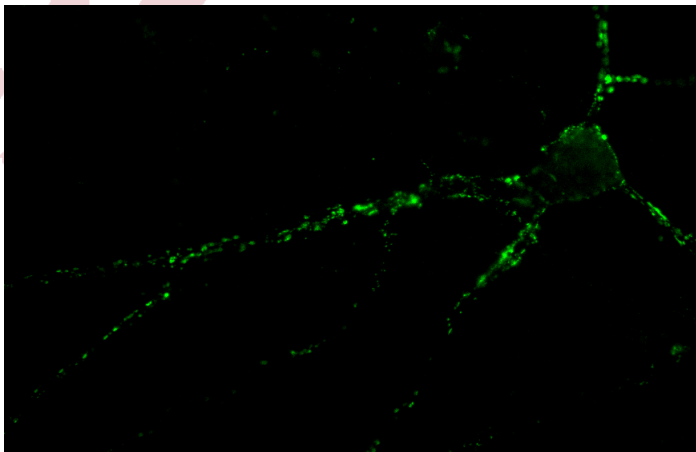
Sinapsis

- Sinapsis son los puntos de conexión entre neuronas
- Importancia: Capacidades computacionales del cerebro
- Modificar el número de sinapsis mediante el empleo de fármacos puede ser un importante avance en el tratamiento de enfermedades neurológicas

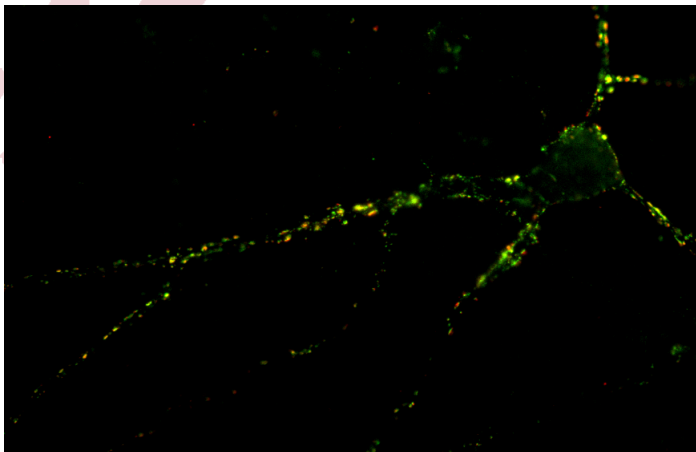
Conteo manual de sinapsis usando *ImageJ*



Conteo manual de sinapsis usando *ImageJ*



Conteo manual de sinapsis usando *ImageJ*



Dificultades y objetivo

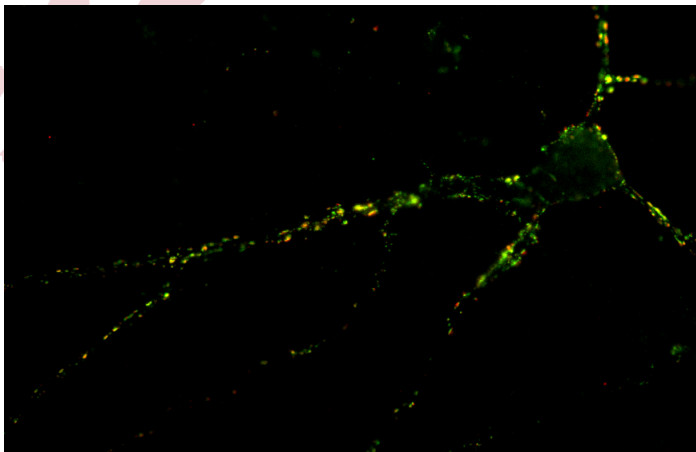
Dificultades

- Esfuerzo considerable de tiempo
- Este proceso se aplica sobre baterías de neuronas

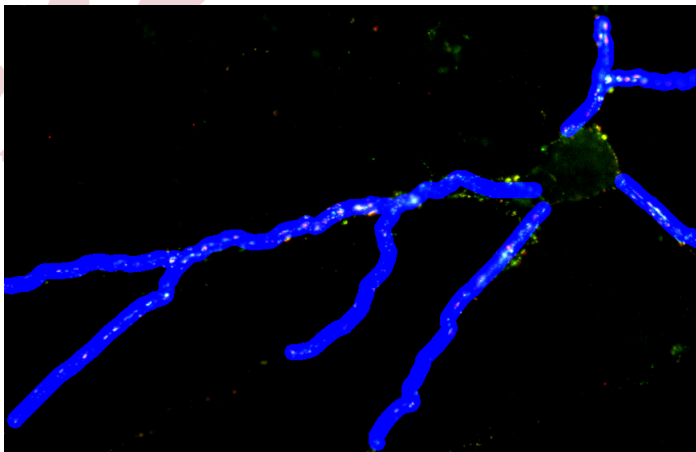
Objetivo

Proporcionar un método **fiable** y **automático** para contar sinapsis

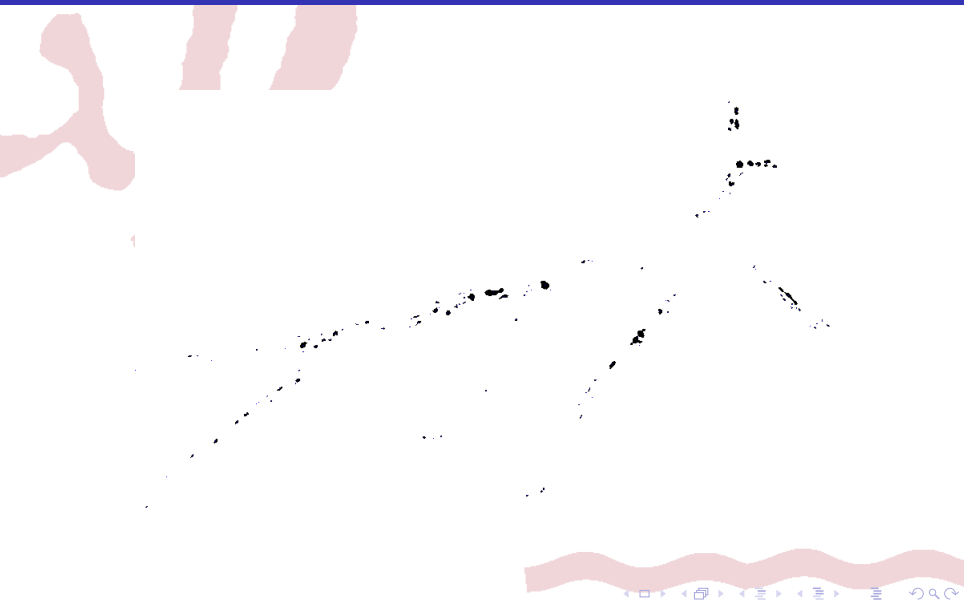
Automatización conteo sinapsis



Automatización conteo sinapsis



Automatización conteo sinapsis

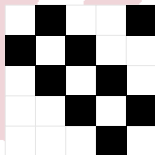


Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales**
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

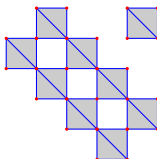
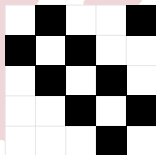
Topología Algebraica e Imágenes Digitales

Imagen digital



Topología Algebraica e Imágenes Digitales

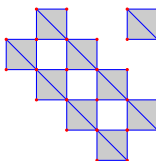
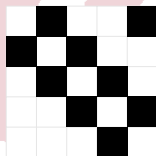
Imagen digital



Complejo simplicial

Topología Algebraica e Imágenes Digitales

Imagen digital



Complejo simplicial

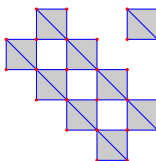
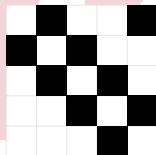


$$\begin{aligned} C_0 &= \text{vértices} \\ C_1 &= \text{aristas} \\ C_2 &= \text{triángulos} \end{aligned}$$

Complejo de cadenas

Topología Algebraica e Imágenes Digitales

Imagen digital



Complejo simplicial

Grupos de homología

$$H_0 = \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z}$$

$$H_1 = \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z}$$

$$C_0 = \text{vértices}$$

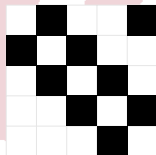
$$C_1 = \text{aristas}$$

$$C_2 = \text{triángulos}$$

Complejo de cadenas

Topología Algebraica e Imágenes Digitales

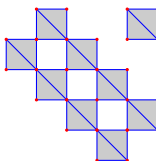
Imagen digital



Grupos de homología

$$H_0 = \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z}$$

$$H_1 = \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z}$$



Complejo simplicial

$$C_0 = \text{vértices}$$

$$C_1 = \text{aristas}$$

$$C_2 = \text{triángulos}$$

Complejo de cadenas

El método

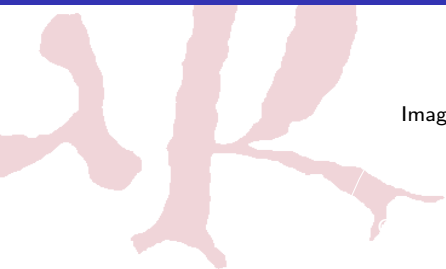


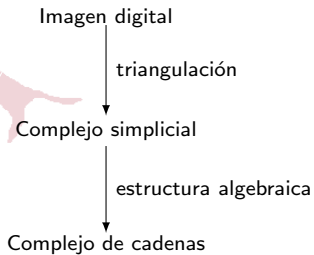
Imagen digital



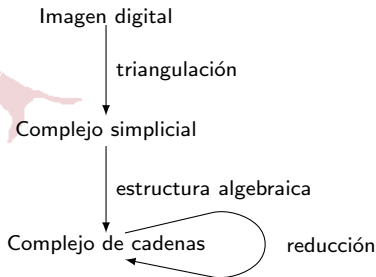
El método



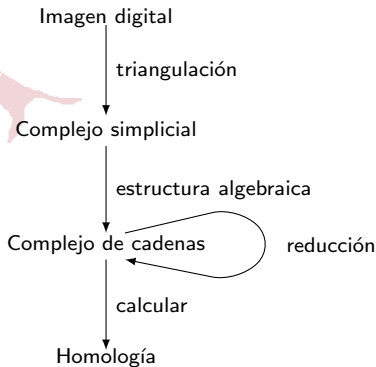
El método



El método



El método



El método

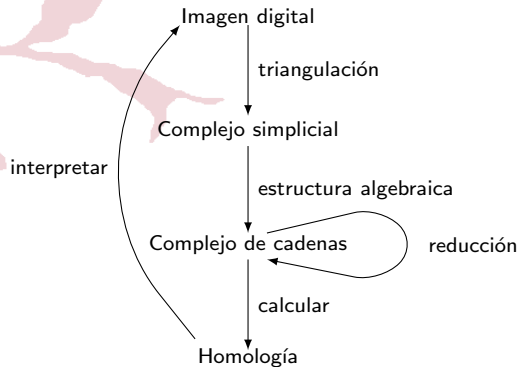


Imagen digital a Complejo simplicial

Definición

Sea V un conjunto ordenado, llamado conjunto de vértices, un *símplice* sobre V es cualquier subconjunto finito de V

Imagen digital a Complejo simplicial

Definición

Sea V un conjunto ordenado, llamado conjunto de vértices, un *símplice* sobre V es cualquier subconjunto finito de V

Definición

Un *complejo simplicial (abstracto)* sobre V es un conjunto de símplexes C sobre V satisfaciendo la propiedad:

$$\forall \alpha \in C, \text{ si } \beta \subseteq \alpha \Rightarrow \beta \in C$$

Imagen digital a Complejo simplicial

Definición

Sea V un conjunto ordenado, llamado conjunto de vértices, un *símplice* sobre V es cualquier subconjunto finito de V

Definición

Un *complejo simplicial (abstracto)* sobre V es un conjunto de símplexes C sobre V satisfaciendo la propiedad:

$$\forall \alpha \in C, \text{ si } \beta \subseteq \alpha \Rightarrow \beta \in C$$

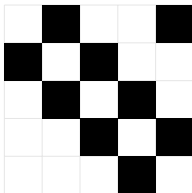


Imagen digital a Complejo simplicial

Definición

Sea V un conjunto ordenado, llamado conjunto de vértices, un *símplice* sobre V es cualquier subconjunto finito de V

Definición

Un *complejo simplicial (abstracto)* sobre V es un conjunto de símplexes C sobre V satisfaciendo la propiedad:

$$\forall \alpha \in C, \text{ si } \beta \subseteq \alpha \Rightarrow \beta \in C$$

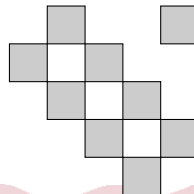
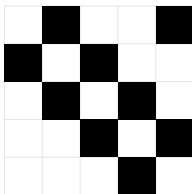


Imagen digital a Complejo simplicial

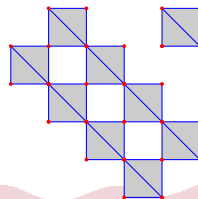
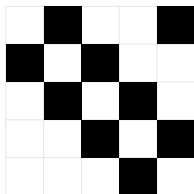
Definición

Sea V un conjunto ordenado, llamado conjunto de vértices, un *símplice* sobre V es cualquier subconjunto finito de V

Definición

Un *complejo simplicial (abstracto)* sobre V es un conjunto de símplexes C sobre V satisfaciendo la propiedad:

$$\forall \alpha \in C, \text{ si } \beta \subseteq \alpha \Rightarrow \beta \in C$$




Complejo simplicial a complejo de cadenas

Definición

Un complejo de cadenas C_* es un par de secuencias $C_* = (C_q, d_q)_{q \in \mathbb{Z}}$ donde:

- Para cada $q \in \mathbb{Z}$, la componente C_q es un R -módulo, el grupo de cadenas de grado q
- Para cada $q \in \mathbb{Z}$, la componente d_q es un morfismo $d_q : C_q \rightarrow C_{q-1}$, la función diferencial
- Para cada $q \in \mathbb{Z}$, la composición $d_q d_{q+1}$ es nula: $d_q d_{q+1} = 0$

Complejo simplicial a complejo de cadenas


$$0 \leftarrow C_0 \xleftarrow{d_1} C_1 \xleftarrow{d_2} C_2 \leftarrow 0$$

Complejo simplicial a complejo de cadenas

$$0 \leftarrow C_0 \xleftarrow{d_1} C_1 \xleftarrow{d_2} C_2 \leftarrow 0$$

$$C_0 = \mathbb{Z}[\text{vértices}]$$

$$C_1 = \mathbb{Z}[\text{aristas}]$$

$$C_2 = \mathbb{Z}[\text{triángulos}]$$

$$d_0(v) = 0$$

$$d_1(v_1 v_2) = v_2 - v_1$$

$$d_2(v_1 v_2 v_3) = v_2 v_3 - v_1 v_3 + v_1 v_2$$

Complejo simplicial a complejo de cadenas

$$0 \leftarrow C_0 \xleftarrow{d_1} C_1 \xleftarrow{d_2} C_2 \leftarrow 0$$

$$C_0 = \mathbb{Z}[\text{vértices}]$$

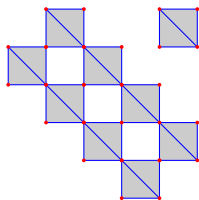
$$C_1 = \mathbb{Z}[\text{aristas}]$$

$$C_2 = \mathbb{Z}[\text{triángulos}]$$

$$d_0(v) = 0$$

$$d_1(v_1 v_2) = v_2 - v_1$$

$$d_2(v_1 v_2 v_3) = v_2 v_3 - v_1 v_3 + v_1 v_2$$



$$\longrightarrow 0 \leftarrow \mathbb{Z}^{26} \xleftarrow{d_1} \mathbb{Z}^{36} \xleftarrow{d_2} \mathbb{Z}^{18} \leftarrow 0$$

Homología

Definición

Si $C_* = (C_q, d_q)_{q \in \mathbb{Z}}$ es un complejo de cadenas:

- La imagen $B_q = \text{im } d_{q+1} \subseteq C_q$ es el (sub)-módulo de q-bordes
- El núcleo $Z_q = \ker d_q \subseteq C_q$ es el (sub)-módulo de q-ciclos

Definición

Sea $C_* = (C_q, d_q)_{q \in \mathbb{Z}}$ es un complejo de cadenas. Para cada grado $n \in \mathbb{Z}$, el n-ésimo grupo de homología de C_* se define como el cociente:

$$H_n(C_*) = Z_n / B_n$$

Homología

Definición

Si $C_* = (C_q, d_q)_{q \in \mathbb{Z}}$ es un complejo de cadenas:

- La imagen $B_q = \text{im } d_{q+1} \subseteq C_q$ es el (sub)-módulo de q-bordes
- El núcleo $Z_q = \ker d_q \subseteq C_q$ es el (sub)-módulo de q-ciclos

Definición

Sea $C_* = (C_q, d_q)_{q \in \mathbb{Z}}$ es un complejo de cadenas. Para cada grado $n \in \mathbb{Z}$, el n-ésimo grupo de homología de C_* se define como el cociente:

$$H_n(C_*) = Z_n / B_n$$

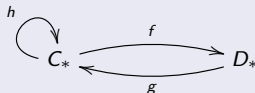
Geométricamente:

- H_0 mide el número de componentes conexas
- H_1 mide el número de agujeros

Reducción

Definición

Una *reducción* ρ entre dos complejos de cadenas C_* y D_* (denotada por $\rho : C_* \Rightarrow D_*$) es una terna $\rho = (f, g, h)$



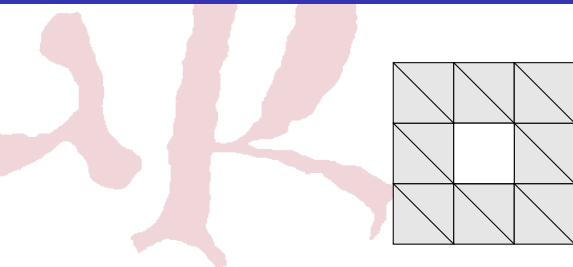
satisfaciendo las siguientes relaciones:

- 1) $fg = \text{Id}_{D_*}$;
- 2) $d_C h + h d_C = \text{Id}_{C_*} - g f$;
- 3) $fh = 0$; $hg = 0$; $hh = 0$.

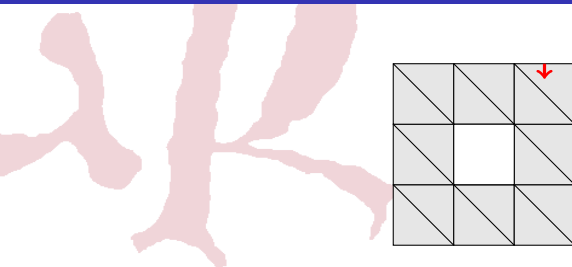
Teorema

Si $C_* \Rightarrow D_*$, entonces $C_* \cong D_* \oplus A_*$, con A_* acíclico, lo que implica que $H_n(C_*) \cong H_n(D_*)$ para todo n .

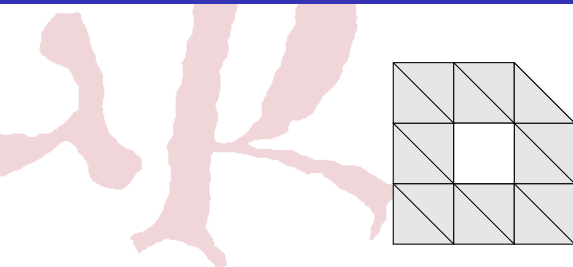
Reducción: Teoría discreta de Morse



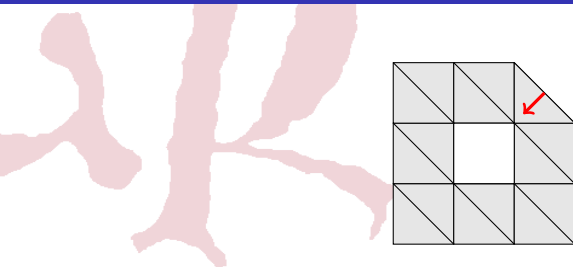
Reducción: Teoría discreta de Morse



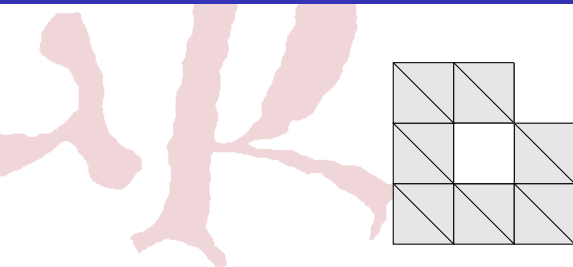
Reducción: Teoría discreta de Morse



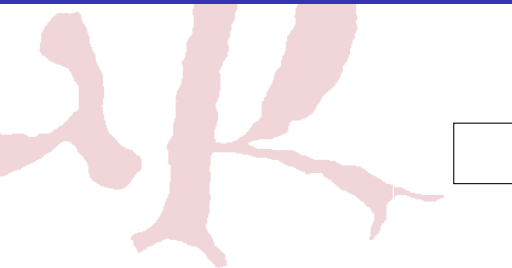
Reducción: Teoría discreta de Morse



Reducción: Teoría discreta de Morse



Reducción: Teoría discreta de Morse



Reducción: Teoría discreta de Morse



- Teoría discreta de Morse:
 - Campo de vectores discreto CVD
 - Celdas críticas



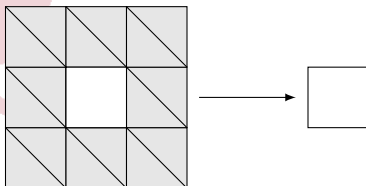
Reducción: Teoría discreta de Morse



- Teoría discreta de Morse:
 - Campo de vectores discreto CVD
 - Celdas críticas
 - Dado un complejo de cadenas C_* y un CVD V sobre C_*
 - $C_* \Rightarrow C_*^c$
 - generadores de C_*^c son celdas críticas de C_*



Reducción: Teoría discreta de Morse



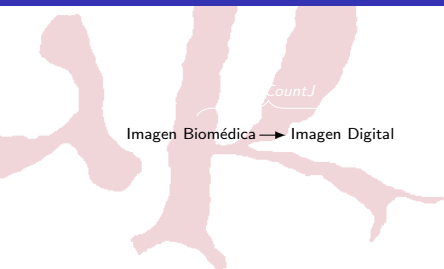
- Teoría discreta de Morse:
 - Campo de vectores discreto CVD
 - Celdas críticas
 - Dado un complejo de cadenas C_* y un CVD V sobre C_*
 - $C_* \Rightarrow C_*^c$
 - generadores de C_*^c son celdas críticas de C_*

$$0 \leftarrow \mathbb{Z}^{16} \xleftarrow{d_1} \mathbb{Z}^{32} \xleftarrow{d_2} \mathbb{Z}^{16} \leftarrow 0$$



$$0 \leftarrow \mathbb{Z}^4 \xleftarrow{\hat{d}_1} \mathbb{Z}^4 \xleftarrow{\hat{d}_2} 0 \leftarrow 0$$

Método general



Método general

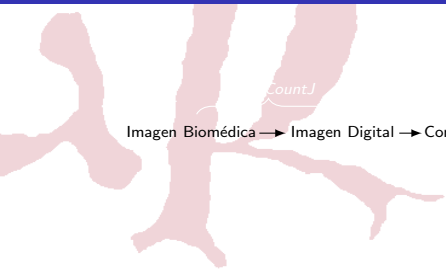


Imagen Biomédica \rightarrow Imagen Digital \rightarrow Complejo Simplicial \rightarrow Complejo de Cadenas \rightarrow Homología

Método general



- **ImageJ**

- Programa para el procesamiento de imágenes en Java
- Extensible mediante plug-ins
- Gran cantidad de plug-ins biomédicos

- **SynapCountJ**

- Nuevo plugin para *ImageJ*
- Semiautomatiza el conteo de sinapsis
- Trabaja individualmente y por lotes

Método general



- **Kenzo**
 - Sistema de cálculo simbólico dedicado a la Topología Algebraica implementado en *Common Lisp*
 - Grupos de homología no obtenidos por otros medios
- **fKenzo**
 - *fKenzo*: interfaz gráfica para *Kenzo*
 - No es necesario ser experto ni en Topología Algebraica ni en *Common Lisp* para usarlo
 - Incorpora nuevas funcionalidades a *Kenzo* entre ellas el cálculo de homología de imágenes digitales

Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo**
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados**
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Evolución sináptica

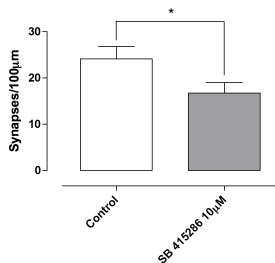


Figura: Conteo manual de sinapsis para dos tratamientos

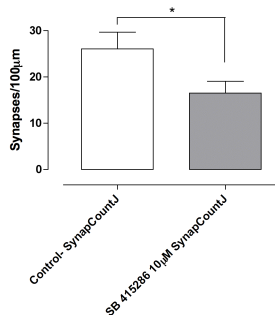


Figura: Conteo de sinapsis utilizando *SynapCountJ* para dos tratamientos

Comparativa de tiempos

Imagen \sim 100 sinapsis

Lote \sim 13 imágenes

Estudio 3 ó 4 lotes

conteo de	método	manual	<i>SynapCountJ</i>
	imagen	5 minutos	30 segundos
	lote	1 hora	2 minutos
	estudio	4 horas	6 minutos

Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados**
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Fiabilidad de los resultados

- Bioinformática:
 - Necesidad de precisión en los resultados
 - Fiabilidad de los programas es fundamental

Fiabilidad de los resultados

- Bioinformática:

- Necesidad de precisión en los resultados
- Fiabilidad de los programas es fundamental

- En nuestro caso:

Imagen Biomédica \rightarrow Imagen Digital \rightarrow Complejo Simplicial \rightarrow Complejo de Cadenas \rightarrow Homología

- Imagen biomédica \rightarrow Imagen Digital:

- Sólida experiencia previa

Fiabilidad de los resultados

- Bioinformática:

- Necesidad de precisión en los resultados
- Fiabilidad de los programas es fundamental

- En nuestro caso:

Imagen Biomédica \rightarrow Imagen Digital \rightarrow Complejo Simplicial \rightarrow Complejo de Cadenas \rightarrow Homología

- Imagen biomédica \rightarrow Imagen Digital:

- Sólida experiencia previa

- Imagen Digital \rightarrow Homología:

- Los biólogos deben poder confiar en los programas
- Producidos de manera fiable utilizando métodos formales
- Asistentes para la demostración

¿Qué son los Asistentes para la demostración?

- Asistente para la demostración (Demostrador de teoremas interactivo):
 - Herramienta software para el desarrollo de pruebas formales
 - Colaboración Hombre-Máquina
 - Hombre: diseña la prueba
 - Máquina: rellena los huecos
 - Ejemplos: Isabelle, Hol, Coq, ACL2, PVS, ...

¿Qué son los Asistentes para la demostración?

- Asistente para la demostración (Demostrador de teoremas interactivo):
 - Herramienta software para el desarrollo de pruebas formales
 - Colaboración Hombre-Máquina
 - Hombre: diseña la prueba
 - Máquina: rellena los huecos
 - Ejemplos: Isabelle, Hol, Coq, ACL2, PVS, ...
- Aplicaciones:
 - Formalización de matemáticas:
 - Teorema de los 4 colores
 - Teorema fundamental del álgebra
 - Conjetura de Kepler
 - Verificación de software y hardware:
 - Fragmentos críticos de código relacionado con vuelos espaciales
 - Compilador del lenguaje C
 - Sistemas de identificación biométrica
 - Microprocesador AMD5K86

Coq/SSReflect

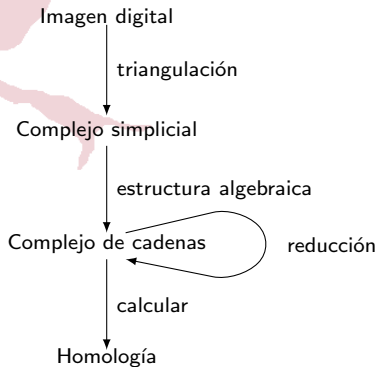
- Coq:

- Un sistema de ayuda a la demostración
- Basado en cálculo de construcciones inductivas
- Propiedad interesante: extracción de programas a partir de una prueba constructiva

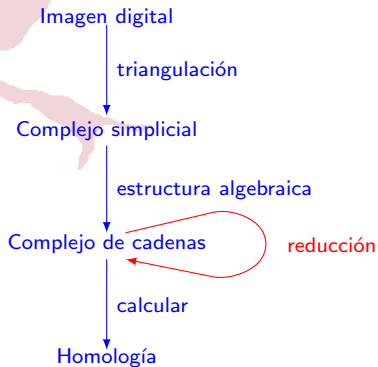
Coq/SSReflect

- Coq:
 - Un sistema de ayuda a la demostración
 - Basado en cálculo de construcciones inductivas
 - Propiedad interesante: extracción de programas a partir de una prueba constructiva
- SSReflect:
 - Extensión de Coq
 - Desarrollado en la formalización del teorema de los 4 colores
 - Actualmente: clasificación de los grupos finitos (Feit-Thompson theorem)

Formalización Homología



Formalización Homología



Demo

Índice de contenidos

- 1 Contexto
- 2 Problema Biomédico
- 3 Topología Algebraica e Imágenes Digitales
- 4 Demo
- 5 Resultados
- 6 Fiabilidad de los resultados
- 7 Conclusiones y trabajo futuro

Conclusiones

Conclusiones:

- Aplicación Topología Algebraica Computacional al análisis de imágenes biomédicas
- (Semi-)automatización del estudio de propiedades de estructuras sinápticas
- Metodología para el análisis de imágenes biomédicas por medio de técnicas homológicas
- Certificación del método

Conclusiones

Conclusiones:

- Aplicación Topología Algebraica Computacional al análisis de imágenes biomédicas
- (Semi-)automatización del estudio de propiedades de estructuras sinápticas
- Metodología para el análisis de imágenes biomédicas por medio de técnicas homológicas
- Certificación del método

Publicaciones:

- Homological Processing of Biomedical digital images: automation and certification. J. Heras, G. Mata, M. Poza, and J. Rubio. In *Computer Algebra in Algebraic Topology and its applications* session of the 17th International Conferences on Applications of Computer Algebra (ACA 2011)
- SynapCountJ: un software para el estudio de la densidad sináptica. G. Mata, G. Cuesto, M. Morales, J. Rubio y J. Heras. En XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC 2011)
- Topología Algebraica Computacional en el procesamiento de imágenes biomédicas. J. Heras, G. Mata y M. Poza. 1er premio concurso de perlas AICA (Aplicaciones Industriales del Álgebra Computacional)

Conclusiones

Nuevos contactos:

- Microscopios Leica
 - Integración de software en los microscopios
 - Por ejemplo, detección de nucleo de una neurona

Conclusiones

Nuevos contactos:

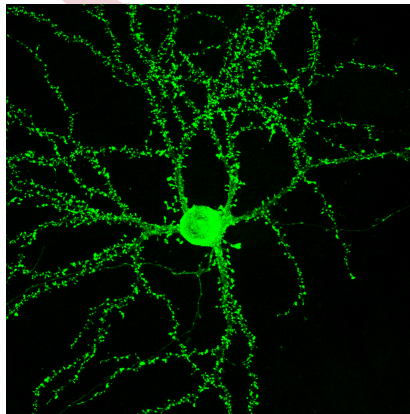
- Microscopios Leica
 - Integración de software en los microscopios
 - Por ejemplo, detección de nucleo de una neurona
- Insecta soluciones biológicas
 - Control biológico de plagas agrícolas mediante insectos
 - Comercialización de envases con un determinado número de individuos
 - Necesidad de un método de conteo rápido y fiable

Trabajo Futuro

- Formalización del proceso de reducción
- Aplicación de herramientas topológicas al estudio de problemas más complejos en el contexto del análisis de imágenes biomédicas:
 - Conteo y clasificación de espinas
 - Detección de la estructura neuronal

Trabajo Futuro

- Formalización del proceso de reducción
- Aplicación de herramientas topológicas al estudio de problemas más complejos en el contexto del análisis de imágenes biomédicas:
 - Conteo y clasificación de espinas
 - Detección de la estructura neuronal



Procesamiento de imágenes biomédicas mediante técnicas homológicas

Jónathan Heras¹, Gadea Mata^{1,2} y María Poza¹

¹Departamento de Matemáticas y Computación, Universidad de La Rioja

²Laboratorio de Plasticidad Sináptica Estructural, Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja

**Semana Biomedicina y Matemáticas
Instituto de Investigación en Matemáticas de la Universidad de Valladolid**

13 de diciembre de 2011