



Universidad  
Carlos III de Madrid

Departamento de Bioingeniería e Ingeniería  
Aeroespacial

PROYECTO FIN DE CARRERA:

Implementación de una herramienta para  
medidas de perfusión cerebral en imagen  
de resonancia magnética bajo ImageJ

Autor: Pedro Macías Gordaliza

Director: José María Mateos Pérez

Tutor: Juan José Vaquero López

Leganés



Título: Implementación de una herramienta para medidas de perfusión cerebral en imagen de resonancia magnética bajo ImageJ

Autor: Pedro Macías Gordaliza

Director: José María Mateos Pérez

## EL TRIBUNAL

Presidente: Javier Pascau González - Garzón

Vocal: Vanessa Gómez Verdejo

Secretario: Alejandro Sisniega Crespo

Realizado el acto de defensa y lectura del Proyecto Fin de Carrera el día \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ en Leganés, en la Escuela Politécnica Superior de la Universidad Carlos III de Madrid, acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE



## **Resumen**

La finalidad de este proyecto es el desarrollo de una herramienta abierta como *plugin* del software de procesamiento de imagen ImageJ, capaz de cuantificar estudios de perfusión por resonancia magnética obteniendo parámetros significativos en el estudio del flujo sanguíneo cerebral que aportan información sobre la agresividad de los tumores así como la visualización de éstos en lo que se denominan mapas paramétricos. Dichos mapas paramétricos serán: El Volumen Sanguíneo Cerebral (CBV), el Tiempo Medio de Transito (MTT) y el Flujo Sanguíneo Cerebral (CBF).

La obtención de los parámetros se realiza estudiando la evolución temporal de la concentración del medio de contraste perfundido que es transportado por el torrente sanguíneo a los diferentes tejidos. La concentración de contraste se puede ajustar según modelos matemáticos conocidos publicados en la literatura significativa.

**Palabras clave:** MRI, mapas paramétricos, cuantificación, perfusión, imagen médica, ImageJ, OSS, AIF, hemodinámica cerebral, curvas de concentración de contraste



## **Abstract**

Project purpose is to develop a new OSS (Open Source Software) tool as a *plugin* for the image processing software ImageJ. It allows the quantification of MRI perfusion studies by obtaining meaningful parameters for the cerebral bloodstream. With the retrieved information, the tumor aggressiveness is measured and results are display in what is called the parametric maps: Cerebral Blood Volume (CBV), Mean Transit Time (MTT) and Cerebral Blood Flow (CBF).

The estimation of the parameters depends on the temporal evolution of the concentration contrast perfused inside the tissues. Having this in mind, the user can select whether to fit the contrast concentration to a well-known mathematical model.

**Keywords:** MRI, parametric maps, quantification, medical imaging, ImageJ, OSS, AIF, hemodynamics, concentration-time-curves.

El presente proyecto ha sido realizado en el Laboratorio de Imagen Médica General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, bajo la dirección de José María Mateos Pérez y tutorado académicamente por Juan José Vaquero López.



## Agradecimientos

A Chema, porque con su cercanía y sapiencia ha sabido guiar a alguien que hace años perdió intencionadamente la brújula. Le deseo la mayor de las suertes en su inminente carrera como "PhD", pero estoy seguro que su talento será más que suficiente para lograr lo que se proponga. Espero que el tiempo, la casualidad y quizás ImageJ me permitan algún día seguir aprendiendo de él.

A Juanjo Vaquero, por sus consejos, correcciones y su importante representación a efectos de la universidad.

A todos los integrantes del Laboratorio de Imagen Médica del hospital Gregorio Marañón, por permitirme acercarme al entorno de investigación y mostrarme que el trabajo puede estar realmente ligado al ingenio y el desarrollo de las ideas, tras años de ostracismo en diferente empresas , lugares del mundo e incluso en ocasiones en el entorno académico. Muchas gracias, os recordaré a diario en cualquiera que sea mi próximo y obligado destierro en el mundo empresarial.

A los integrantes del *"buffer"* y a los que habitan sus alrededores, por soportar mis preguntas "al aire" en un tono cercano al del umbral del dolor y aun así permitirme tomar algún café juntos.

En otro orden, especial agradecimiento a lo que eran mis compañeros universidad, diría de clase pero sería mucho decir. Especial porque sé que varios de ellos solo leerán esta parte del proyecto, ahora sois mis amigos así que no os guardare rencor siempre que haya algo de beber para mí en vuestros hogares. Sergio y Charly erais mis amigos antes, durante y mucho siento deciros que después, sois de ese tipo de gente sin suerte. Alberto, Mijarra, Mary, Pablo, Kiko, Nacho, Goyo y los que seguro no estoy incluyendo, os quiero, os adoro y os idolatro.

Por último agradecer a mi familia en especial a mi hermana y a mi madre, que lleva años intentando entender porque su hijo no ultima lo que empezó y obtiene un maravilloso documento acreditativo. La experiencia me ha enseñado que ningún papel me hará más o menos ingeniero pero agradezco que soporte la pusilanimidad de su hijo

- Science has achieved some remarkable things, but I'd far rather be happy than right any day! - Slartibartfast
- And are you? - Arthur Dent
- No. That's where it all falls down, of course. - Slartibartfast

**The Hitchhiker's Guide to the Galaxy. Douglas Adams**

# Índice

<b>1. Introducción .....</b>	<b>15</b>
1.1. <i>Imagen Médica</i> .....	15
1.2. <i>MRI. Imagen por Resonancia Magnética</i> .....	19
1.2.1 Principios básicos de funcionamiento. ....	19
1.2.2 MRI y salud.....	25
1.2.3 Futuro inmediato en MRI.....	26
1.3 <i>Mapas paramétricos</i> .....	27
1.4 <i>Perfusión por resonancia magnética</i> .....	27
1.5 <i>ImageJ</i> .....	30
1.6 <i>Objetivos</i> .....	30
<b>2. Métodos.....</b>	<b>32</b>
2.1 <i>Fundamentos teóricos y metodología</i> .....	32
2.2 <i>Eliminación de fondo</i> .....	32
2.2.1 <i>Calculo de la concentración de contraste</i> .....	33
2.3 <i>Ajuste de la curva de contraste</i> .....	33
2.3.1 <i>Ajuste por inversión SVD</i> .....	36
2.3.2 <i>Ajuste Automático</i> .....	37
2.4 <i>Cálculo de la AIF (Arterial Input Function)</i> .....	38
2.5 <i>Calculo del contraste Idealizado. Deconvolución con AIF</i> .....	39
2.6 <i>Obtención de mapas paramétricos</i> .....	40
2.7 <i>Solución óptima por mínimos cuadrados, inversa de Moore-Penrose y SVD</i> .....	41
<b>3. Implementación e Interfaz .....</b>	<b>43</b>
3.1 <i>Desarrollo práctico y uso de la herramienta</i> .....	43
3.2 <i>Diagrama</i> .....	43
3.3 <i>Lectura de imágenes</i> .....	45
3.4 <i>Llamada y parámetros</i> .....	46
3.5 <i>Eliminar información de fondo</i> .....	48
3.6 <i>Cálculo automático de la AIF</i> .....	52
3.7 <i>Cálculo manual de la AIF</i> .....	56
3.8 <i>Ajuste práctico a función gamma</i> .....	57
3.9 <i>Deconvolución</i> .....	60
3.10 <i>Mapas Paramétricos</i> .....	63
3.11 <i>Extensiones complementarias para la visualización de características</i> .....	65
3.12 <i>Diagrama de clases</i> .....	66

<b>4. Validación de la herramienta .....</b>	<b>69</b>
4.1 Muestras .....	69
4.2 Procesamiento de Imágenes .....	69
4.2.1 Adquisición de datos .....	69
4.2.2 Procesado de imágenes .....	69
4.3 Descripción herramienta Phillips .....	70
4.4 Análisis y Comparación. ....	70
4.3 Resultados.....	71
4.3.1 Resultados comparativos entre los métodos de ajuste. ....	71
4.3.2 Tablas.....	72
4.3.3 Análisis de los resultados. ....	78
4.4 Resultados en pequeño animal.....	81
<b>5. Trabajos Futuros y Conclusiones .....</b>	<b>85</b>
5.1 Líneas Futuras .....	85
5.1.1 Ajuste de las curvas de contraste. ....	85
5.1.2 Fugas y recirculación.....	85
5.1.3 Cálculo de la AIF .....	86
5.1.4 Eliminación del ruido .....	86
5.1.5 Ampliación del tipo de estudios .....	86
5.2 Conclusión.....	86
<b>6. Presupuesto .....</b>	<b>88</b>
<b>Glosario .....</b>	<b>91</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>93</b>

## Índice de figuras y tablas

Figura 1.1: Movimiento de <i>spin</i> de un núcleo .....	20
Figura 1.2: Movimiento de precesión de un núcleo [18].....	21
Figura 1.3: Componentes magnéticas.....	22
Figura 1.4 : Evolución de la relajación longitudinal tras un pulso de 90°. [18].....	23
Figura 1.5 Evolución de la relajación transversal tras un pulso de 90° [18].....	23
Figura 1.6 Movimiento de rotación del vector magnetización alrededor del.....	24
Tabla 1.7: Tabla T1 y T2 para distintos elementos.....	25
Figura 1.4.1: Evolución del contraste en un estudio de perfusión.....	29
Figura 2.3.1: Efectos de la recirculación.....	34
Figura 2.7.1. Principio de Ortogonalidad [19].....	42
Figura 3.3.1 Convertir Stack en Hyperstack.....	45
Figura 3.3.2 <i>Hyperstack</i> .....	46
Figura 3.4.1 Llamada al plugin.....	47
Figura 3.4.2 Menú principal y selección de ajuste .....	47
Figura 3.4.3.:Parámetros y opciones de la herramienta.....	48
Figura 3.5.1 Efectos del enmascaramiento y su parametrización. ....	49
Figura 3.5.2 Curva ruidosa .....	51
Figura 3.5.3 Curva con contraste significativo pero sin la posibilidad de encontrar $t_e$ .....	52
Figura 3.6.2 AIF calculada mediante un estimador – M a partir de las AIFs .....	54
Figura 3.6.1 Varias posibles AIFs.....	54
Figura 3.6.4 Decisión sobre la AIF calculada.....	55
Figura 3.6.3 AIF y su ajuste.....	55
Figura 3.6.5 ROI Manager .....	56
Figura 3.7.1 Diferentes ROIs.....	57
Figura 3.8.1 Contraste con efectos del ruido y recirculación.....	57
Figura 3.8.3 Curva con contraste original en negro, curva ajustada en azul.....	59
Figura 3.8.4 donde el algoritmo no encuentra $t_e$ .....	59
Figura 3.8.5 En rojo los puntos no ajustados.....	60
Figura 3.8.6 Error del ajuste automático.....	60
Figura 3.9.1 Concentración de contraste idealizado.....	62
Figura 3.10.1 Representación del parámetro correspondiente al CBV.....	63
Figura 3.10.2 Representación del parámetro correspondiente al MTT.....	64
Figura 3.10.3 Representación del parámetro correspondiente al CBF.....	65
Figura 3.8.2 Regresión para ambos ajustes, en MTT y CBF.....	72
Tabla 4.1 Datos de cuantificación obtenidos con la herramienta de Philips.....	73
Tabla 4.2: Parámetros obtenidos por la herramienta sin ajuste.....	73
Tabla 4.3: Comparación entre los resultados sin ajuste y los datos de Philips.....	74
Tabla 4.4: Parámetros obtenidos por la herramienta con ajuste.....	75
Tabla 4.5: Comparación entre los resultados con ajuste y los datos de Philips.....	75
Figura 4.6: Filtrado de mediana.....	76
Tabla 4.7: Parámetros obtenidos por la herramienta con ajuste tras un filtro de mediana.....	77
Tabla 4.8: Comparación entre los resultados con ajuste y filtro de mediana y los datos de Philips.....	77
Figura 4.9: Regresión lineal, JperfTool/Philips.Para CBV .....	79
Figura 4.10: Bland – Altman. Medida de confianza entre los métodos .....	79
Figura 4.11. MTT Misma porción.....	84
Figura 4.12 (a) CBF Abdomen ratón con ROI en la zona afectada. (b) ROIs de mayor intensidad. (c) Histología de ratón.....	83



# 1. Introducción

---

## 1.1. Imagen Médica

Como sucede con otros conceptos que abarcan tantos campos como lo hace la imagen médica, como pueden ser obviamente la medicina, la física, la química, la ingeniería, etc., la definición puede variar ligeramente dependiendo del contexto, pero de forma general se puede definir como el conjunto de técnicas y procesos que representan espacialmente una o más propiedades físicas o químicas dentro del cuerpo humano.

De las imágenes obtenidas se destacan dos parámetros importantes bien definidos en [1], contraste y resolución:

- **Contraste:** Diferencia de intensidad entre un punto de la imagen y sus alrededores. Cuando hablamos de imagen médica lo importante es conocer la fuente del contraste, es decir, que parámetro está siendo representado por una determinada intensidad luminosa.
- **Resolución:** Grado de detalle. La resolución puede ser espacial o temporal.
  - **Espacial:** Se define formalmente como, la distancia mínima que debe existir entre dos puntos del objeto para poder identificarlos en la imagen como independientes.
  - **Temporal:** Definida como la capacidad para adquirir una imagen óptima en el menor tiempo posible. Es inversamente proporcional al tiempo de adquisición de la imagen. No puede valorarse directamente sobre la imagen como ocurre con la resolución espacial o el contraste. La resolución temporal es más importante en estudios dinámicos o funcionales. En estos casos la mayor rapidez de la adquisición permite obtener información funcional no manifestada en imágenes “estáticas” [2].

Desgraciadamente, el mundo no es perfecto y la adquisición de imágenes médicas tampoco, por lo que es necesario definir los parámetros que empeoran la calidad de la imagen.

- Las imágenes contienen información útil para su estudio pero también incorporan *ruido* debido a diversas fuentes (ruido térmico, interferencial, etc.) y de carácter aleatorio que “ensucia” la imagen. Es imposible eliminarlo por completo pero se puede dar una medida de como éste afecta a nuestra imagen mediante la SNR (Signal Noise Ratio).
- Artefactos: Cualquier estructura que aparezca en una imagen médica y no tenga una correspondencia real con el organismo estudiado. Son errores sistemáticos, al contrario que el ruido, debidos a diversas fuentes, dependiendo de la cual el artefacto puede ser evitable o no.

Una imagen ideal debería disponer del mayor contraste, resolución espacial y temporal posibles en una imagen con alta SNR y sin artefactos, pero esto es una tarea ardua dado que en la mayoría de los casos hay que llegar a un compromiso entre estos parámetros, por lo que en casos reales se intenta llegar a un equilibrio que proporcione imágenes suficientemente buenas para el análisis que se desee realizar.

Llegado este punto conocemos los parámetros que definen la calidad de una imagen pero no se ha hablado de cómo se obtienen. De forma general la obtención de imágenes médicas consiste en irradiar al paciente con energía de una naturaleza determinada. La procedencia de esta energía definirá el contraste de la imagen, apareciendo el concepto de modalidad de imagen utilizado de forma común para enmarcar qué radiación se ha utilizado para la adquisición, las modalidades utilizadas en la actualidad son:

- Radiología: Rayos x (Radiación electromagnética)
- Medicina nuclear: Radiación  $\gamma$  (Radiación electromagnética)
- Ecografía: Energía Ultrasónica.
- Resonancia Magnética: Ondas Radio (Radiación electromagnética)

La última modalidad, la Resonancia Magnética (MRI por sus siglas en inglés), es la utilizada en las imágenes tratadas en el proyecto, por lo que se entra en más detalles sobre el funcionamiento en un apartado posterior.

Los distintos tipos de radiaciones utilizados en cada modalidad producen diferentes efectos en los tejidos debido a la interacción bioquímica con los mismos, pudiendo llegar a provocar efectos negativos sobre el organismo, por lo que en este contexto se pueden clasificar las modalidades como:



- Radiaciones ionizantes: Se llegan a ionizar moléculas debido a la alta energía de la radiación, induciendo reacciones químicas en los tejidos.
- Radiaciones no ionizantes: La energía no es suficientemente alta para producir ionización, solo el cambio de estado de algunas partículas produciendo calor debido a la absorción y posterior emisión de la energía.

También se pueden clasificar las modalidades según la naturaleza del contraste:

- Morfológicas o estructurales: Representan la anatomía de los pacientes detalladamente. Generalmente tendrán una resolución alta.
- Funcionales: Aportan parámetros sobre el funcionamiento de los tejidos, como la perfusión sanguínea, el metabolismo, etc.

Otra forma importante de clasificar las modalidades es según la capacidad para separar objetos a distintas profundidades:

- Imágenes proyectivas: Es una imagen en perspectiva, todas las estructuras de la muestra se superponen sobre un plano.
- Imágenes tomográficas: Se proporcionan varios cortes (rodajas) en tres dimensiones para facilitar su interpretación.

En la siguiente tabla, se pueden ver las diferentes modalidades y sus distintas clasificaciones, representadas en una tabla característica.

Modalidad	Energía	Técnica de Imagen	Ionizante	Funcional	Tomográfica
<b>Radiología</b>	Rayos X	Radiología Convencional	Si	No	No
		Radiología Digital	Si	No	No
		Tomografía computarizada (CT)	Si	No	Si
<b>Medicina Nuclear</b>	Rayos $\gamma$	Tomografía computarizada por emisión de fotón $\gamma$ único (SPECT)	Si	Si	Si
		Tomografía por emisión de positrones (PET)	Si	Si	Si
<b>Ecografía</b>	Ultrasonido	Ecografía	No	No	Si
<b>Resonancia Magnética</b>	Ondas de Radio	Imagen de resonancia magnética (MRI)	No	No	Si
		Imagen de resonancia magnética funcional (fMRI)	No	Si	Si

Cada una de estas modalidades atañe a distintas tecnologías, desarrollos, metodologías, etc. El conocimiento profundo de cada una de ellas requiere de un estudio intenso y es objeto de cursos, proyecto o tesis. No es el propósito de este proyecto la descripción en profundidad de cada una de ellas, pero por su relevancia se darán unas nociones sobre la adquisición de imagen mediante MRI, que es la

modalidad de interés en este caso por ser la utilizada en las imágenes analizadas en este proyecto.

## 1.2. MRI. Imagen por Resonancia Magnética.

Antes de explicar de forma ligera los principios básicos de funcionamiento de la MRI, es importante hacer hincapié en algunas características generales que hacen que esta modalidad a pesar de ser relativamente reciente haya podido desarrollarse rápidamente.

Como se ha visto, utiliza radiación no ionizante, campos magnéticos y señales de radiofrecuencia (RF) cuya combinación produce la alineación de ciertos núcleos atómicos, fundamentalmente de hidrógeno, generando campos magnéticos detectables, como se explicara más detalladamente a continuación.

Esta técnica genera imágenes de amplio y buen contraste y buena resolución espacial, y además permite generar tanto imágenes funcionales como morfológicas.

### 1.2.1 Principios básicos de funcionamiento.

Esta sección pretende dar una explicación sobre la naturaleza de la señal de MR, gran parte de las bases están sacadas de [3] y [4].

Entendiendo por resonancia el intercambio de energía entre dos sistemas a una frecuencia determinada, la resonancia magnética será la interacción energética entre *spins* y ondas RF. De manera más formal se define resonancia magnética como el fenómeno físico por el cual ciertas partículas alinean sus propios campos magnéticos cuando se encuentran bajo el efecto de otro de gran intensidad, pudiendo absorber de forma selectiva energía de radiofrecuencia.

El *spin* es una propiedad de las partículas que componen la materia, responsable de que protones, neutrones y electrones se comporten como pequeños imanes girando alrededor de su eje, el campo magnético creado por cada una de estas partículas es representado con un vector (fig. 1.1).

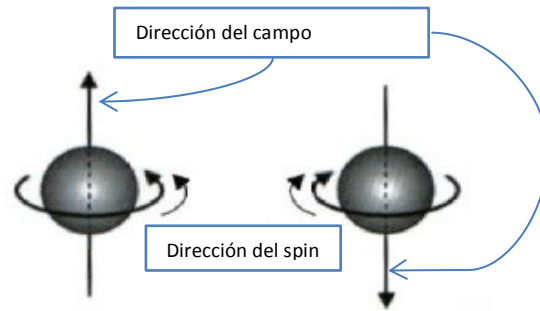


Figura 1.1: Movimiento de *spin* de un núcleo

Dado que la suma de todos los *spins* de las diferentes partículas que componen los núcleos atómicos (protones y neutrones) de ciertos elementos puede resultar nula, no existiendo componente a alinear con un campo magnético exterior, no todas las moléculas pueden ser utilizadas para resonancia magnética, sino únicamente aquellas cuyo núcleo cuenta con un número impar de protones, neutrones o ambos. Los núcleos de hidrógeno, que se encuentran en abundancia en la naturaleza, cuentan con esta propiedad; en ocasiones, dependiendo del estudio que se quiera realizar, el contraste producido teniendo como fuente la resonancia con los núcleos del hidrógeno no es suficiente y se introducen otro tipo de sustancias en los tejidos, como es el caso de los estudios de perfusión utilizados en este proyecto.

La alineación del vector magnético debido a los *spins* con el campo exterior puede producirse en dos formas como ocurre con cualquier imán, de forma paralela al campo exterior (estado de alta energía) o de forma antiparalela (estado de baja energía). Naturalmente el estado de bajo energía es el preferido por la alineación, por lo que se encuentran más partículas en este estado, sin embargo la diferencia es pequeña y depende de la intensidad del campo exterior.

Además las partículas no solo se alinean girando alrededor de su eje sino que se mueven alrededor de él de una manera determinada, este movimiento se denomina de precesión (fig. 1.2).

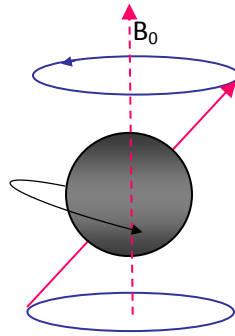
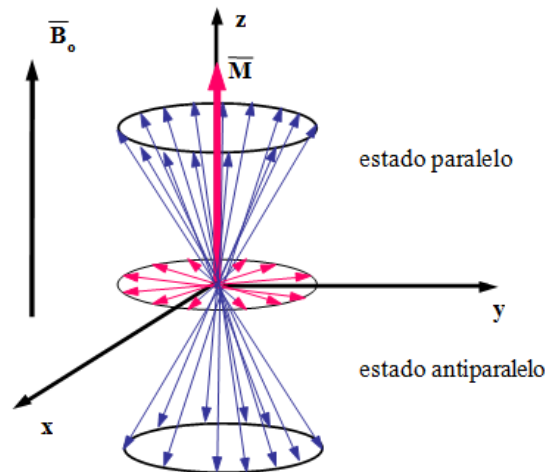


Figura 1.2: Movimiento de precesión de un núcleo [18]

La velocidad de este movimiento es medida como la frecuencia a las que las partículas giran alrededor de su eje, esta es la denominada frecuencia de precesión o frecuencia de Larmor, que es proporcional al campo magnético externo de acuerdo a la ecuación  $\omega_0 = \gamma B_0$  donde  $\gamma$  [Hz/T] es la constante giromagnética característica de cada elemento (por ejemplo en el caso del hidrógeno  $\gamma = 42,5$  [MHz/T]).

La frecuencia de precesión es de vital importancia, dado que al excitar los protones del hidrógeno, con una onda de RF generada con esta frecuencia y solo con ésta, el protón absorberá la energía producida por la onda y cambiara de nivel de energía cambiando por tanto su *spin*. Pasado un tiempo se producirá la relajación, el sistema volverá a su estado de equilibrio y los protones retransmitirán la energía absorbida. Esta energía puede ser medida mediante antenas y será la fuente del contraste tras la reconstrucción de la señal adquirida.

En un estudio de imagen médica se coloca a un paciente bajo el efecto de un campo magnético y los protones que componen sus diferentes tejidos comienzan a precesar. Como se ha dicho unos se alinearan en paralelo y otros en sentido antiparalelo al campo externo. Estos vectores magnéticos con distinta dirección se suman, resultando finalmente un vector magnético neto en la dirección del campo magnético externo (fig. 1.3).



**Figura 1.3: Componentes magnéticas.**

Las componentes transversales de los momentos magnéticos se anulan entre sí y la diferencia de poblaciones favorable al estado paralelo hace que la suma vectorial de los momentos magnéticos [18]

Dicho vector magnético será la magnetización longitudinal inicial, que servirá de referencia para tomar medidas sobre las posteriores variaciones que se producirán en la misma cuando se provoca el efecto de resonancia de los núcleos magnéticos y la posterior reemisión de energía de éstos. Se envía un pulso de RF a la frecuencia de Larmor y los protones que forman la magnetización longitudinal absorberán energía cambiando de estado y la magnetización neta caerá hasta desaparecer. Además, no hay que olvidarse del movimiento de precesión; antes de aplicar el pulso y absorber la energía los protones precesaban de forma aleatoria, de derecha a izquierda o hacia atrás y hacia delante, de forma que sus momentos magnéticos en el eje transversal se cancelaban. El pulso termina con la aleatorización poniendo los protones en fase, por lo que aparece una magnetización transversal (perpendicular a la longitudinal) cuya variación también contiene información medible.

Cuando el pulso desaparece, el sistema entrópico tiende a volver a su estado de equilibrio, la energía absorbida por los protones es liberada al medio, también llamado red (*lattice*) y vuelven al estado inicial donde el vector de magnetización neto es paralelo al campo exterior.

Sintetizando, al aplicar un pulso con un *flip angle* (fase del pulso y ángulo formado por el eje de giro del protón y el eje longitudinal tras la excitación) de  $90^\circ$ :

- La magnetización longitudinal decae hasta desaparecer.
- Aparece magnetización transversal

Cuando el pulso termina, se produce la relajación:

- Reaparece la magnetización longitudinal hasta recuperar su valor inicial (siempre que no haya nuevas excitaciones).
- Decae la magnetización transversal hasta desaparecer. (Los protones vuelven a estar desfasados)

A partir de este proceso de excitación-relajación aparecen dos términos importantes en MRI y que son útiles para entender la naturaleza del contraste de las imágenes tratadas en el proyecto:

- T1: Tiempo de relajación longitudinal, tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperarse para volver a su estado inicial.
- T2: Tiempo de relajación transversal, tiempo que tarda la magnetización transversal en desaparecer.

Es difícil precisar con exactitud la finalización de ambas relajaciones, por lo que T1 se define como el tiempo transcurrido cuando se alcanza un 63% de la magnetización longitudinal y el T2 como el tiempo en el que la magnetización transversal ha decrecido hasta un 37% de su valor original (fig.1.4 y 1.5).

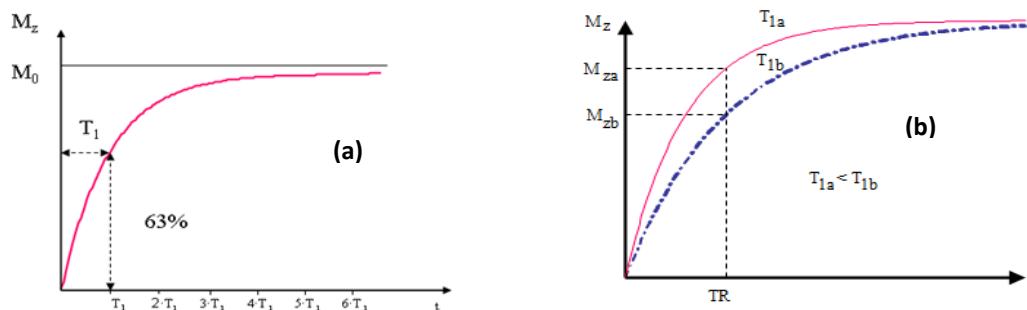


Figura 1.4: (a): Evolución de la relajación longitudinal tras un pulso de  $90^\circ$ . (b) Obtención de contraste  $T_1$  [18]

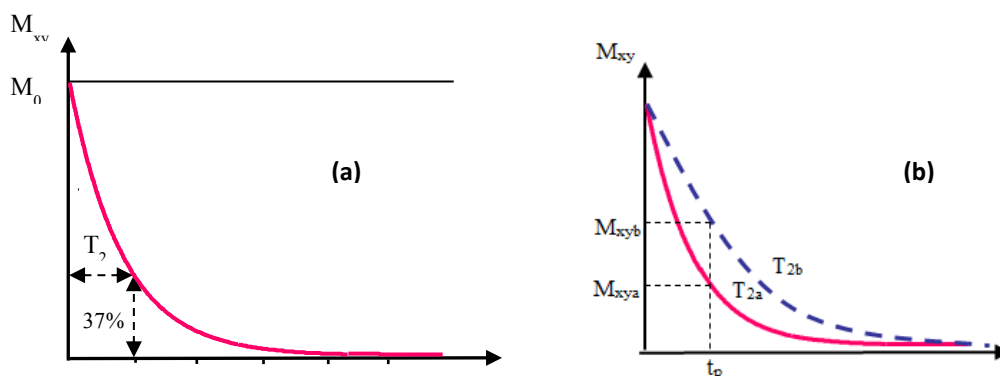


Figura 1.5 (a) Evolución de la relajación transversal tras un pulso de  $90^\circ$ . (b). Obtención de contraste  $T_2$  [18]

Hasta este punto se ha dado una definición ligera aunque suficiente para contestar a una pregunta que parece casi imprescindible en un proyecto de cualquier rama de ingeniería de telecomunicaciones, dada toda la información que produce el sistema físico, ¿de dónde obtengo la señal ?

Hasta ahora se han representado dos magnetizaciones como resultado del proceso de excitación y relajación, en su lugar se usara solo uno, un vector suma. El vector suma representará el campo magnético total de un tejido. Obviamente el vector suma acabará igualándose a la magnetización longitudinal pero no se debe pasar por alto que el sistema esta precesando, y por tanto el vector suma también, provocando que el movimiento de éste sea en espiral (fig. 1.6).

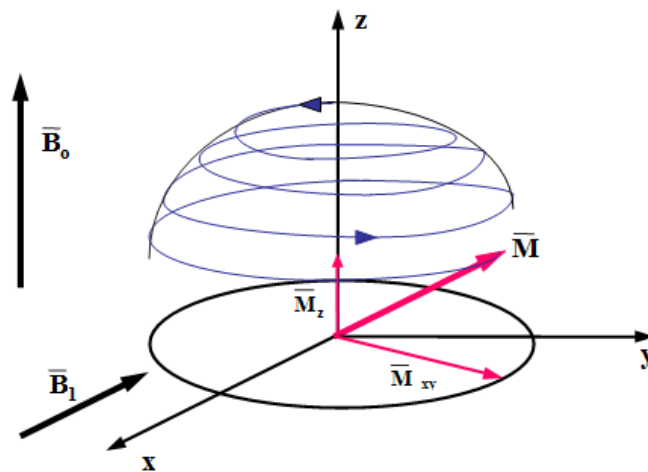


Figura 1.6 Movimiento de rotación del vector magnetización alrededor del campo magnético principal en presencia de un campo magnético oscilante en resonancia. [18]

Sabemos que un campo magnético cambiante, como es el vector suma, induce una corriente eléctrica (ley de Faraday), que será la utilizada. Al colocar antenas en una máquina de resonancia magnética podremos recibir esta señal generada por el campo magnético variable. Así, cuanto más se aleje el vector de una antena menor será la intensidad recibida por ésta, sin embargo no habrá cambios en la frecuencia ya que, el vector gira a la frecuencia de precesión. A este tipo de señal se le denomina FID (*Free Induction Decay*) y al tiempo de relajación de esta señal  $T2^*$ , utilizado en los estudios usados para este PFC. Por lo tanto los vectores determinan directamente la señal MRI, por lo que en lugar de usar magnetización transversal y longitudinal se pueden usar los términos de intensidad de señal en los ejes de las curvas T1 y T2.

Obviamente T1 y T2 son diferentes y propios de cada tejido (tabla 1.7), y dependerán del pulso o pulsos que se usen para la excitación, cuando se tiene más de un tejido la



forma en la que se envíen pulsos determinará la magnitud del vector de magnetización de cada tejido, la serie de pulsos enviados es lo denominado como secuencia y el tiempo entre cada pulso es el denominado tiempo de repetición (TR), usando la secuencia correcta con su determinado TR se podrá diferenciar entre los distintos tejidos, obteniéndose una diferencia en la intensidad de la señal entre los tejidos de la imagen; si esta diferencia es más notable para T1 se dice que la imagen esta potenciada en T1, si por el contrario lo es para T2 será potenciada en T2.

	T1 (ms)	T2 (ms)
<b>Agua</b>	3000	3000
<b>Materia gris</b>	810	100
<b>Materia Blanca</b>	680	90
<b>Hígado</b>	420	45
<b>Grasa</b>	240	85
<b>Gadolinio</b>	Reduce T1	Reduce T2

Tabla 1.7: Tabla T1 y T2 para distintos elementos

Existen muchos tipos de secuencias, pero en todas aparece el concepto de tiempo de eco (TE), importante para entender cómo se obtiene la señal. Este tiempo es el transcurrido desde el pulso de 90° y la señal recibida tras aplicar un segundo pulso en TE/2, la intensidad de esta señal vendrá dada por la curva de T2 en el tiempo TE.

Así la elección de la secuencia por parte del radiólogo influirá en el resultado final de la interpretación de la señal.

Para terminar esta explicación básica sobre el funcionamiento de la MRI, se introduce el concepto de gradiente. Sabemos la naturaleza de la señal y como detectarla, pero la intensidad de ésta será igual en toda la muestra. ¿Cómo se obtiene entonces la información espacial? Como respuesta a esta pregunta surgen las bobinas de gradiente, cada una de las cuales genera un campo magnético mucho menor al principal y con una frecuencia controlada, alterando el campo existente y así la frecuencia de resonancia de los núcleos. Colocando tres bobinas de gradiente de forma ortogonal, una en cada uno de los ejes espaciales, se tendrá una frecuencia de resonancia diferente para cada eje.

### 1.2.2 MRI y salud

Aunque la radiación utilizada no es ionizante, la exposición a campos magnéticos también tiene efectos sobre los tejidos, las partículas cargadas pueden generar corrientes en el interior del organismo y por tanto el calentamiento del cuerpo, estos

efectos son un riesgo bajo y controlado. La cantidad de energía de radiofrecuencia depositada en un paciente viene dada por la tasa de absorción específica o en inglés SAR (*Specific Absorption Rate*)

$$SAR \propto \frac{B_0^2 \cdot \alpha^2 \cdot B_1^2 \cdot D}{\rho} [W/Kg]$$

Donde  $B_0$  es la amplitud del campo magnético estático,  $B_1$  la amplitud del pulso de RF,  $\alpha$  el *flip angle*,  $D$  el ratio cíclico (fracción de la duración de la secuencia durante la cual el pulso RF es transmitido), y  $\rho$  la densidad.

Por otra parte, se han discutido y se discuten los efectos de la exposición a radiación electromagnética a largo plazo y la posibilidad de que estos pudieran causar enfermedades mortales como en cáncer. Sin embargo no existe evidencia de ello. Respecto a los efectos conocidos y sus posibles consecuencias por exposición prolongada, existen una serie de recomendaciones [5], a partir de las cuáles la Comisión Europea estableció la directiva 2004/40/CE.

### 1.2.3 Futuro inmediato en MRI

La capacidad de la MRI para caracterizar un gran número de parámetros en pacientes proporcionando una muy buena resolución espacial hace de la MRI la modalidad de diagnóstico más flexible, por lo que existen multitud de líneas de investigación diferentes trabajando sobre ella [6].

Una de las mayores limitaciones en MRI es la SNR, por lo que una de las líneas abiertas consiste en desarrollar mejoras en el hardware que incluye los imanes, el sistema de gradientes, el sistema de radiofrecuencia y los elementos electrónicos.

Otra de las mejoras en las que se trabaja actualmente es la combinación de modalidades, como es el PET-MRI o el SPECT-MRI, que apuntan a convertirse en herramientas de uso común en centros especializados, dado que mejoran el rendimiento, facilita el proceso para el paciente y mejora la precisión del diagnóstico [6].

Por otra parte el desarrollo de nuevos medios de contraste, capaces de destacar unos tejidos y atenuar otros son probados regularmente y pronto podrían tener un uso clínico.

### 1.3 Mapas paramétricos.

Las imágenes médicas obtenidas por MRI y otras modalidades *mapean*, es decir, localizan y representan gráficamente, la distribución relativa de las partes de la muestra, siendo esta visualización obviamente cualitativa. Las imágenes contienen más información de la que revela la simple inspección ocular y las técnicas de análisis permiten la obtención de nuevas características o parámetros medibles, que también pueden ser representadas sobre el mapeo de la imagen realizado.

Así sucede en el caso que incumbe a este proyecto. Los estudios en los que se tienen imágenes de un mismo tejido obtenidas durante un periodo de tiempo, pudiendo analizar cómo es el cambio de éste, se denominan dinámicos. En este tipo de estudios es habitual inyectar un determinado contraste al inicio de la adquisición para poder medir su distribución por los distintos tejidos. El cambio de contraste con el tiempo es cuantificable y este valor casi continuo es representable en una nueva imagen que será lo que se denomina una imagen paramétrica, en la que la intensidad de la imagen no vendrá dada por el contraste en crudo sino por un nuevo valor dependiente de la evolución de éste en el tiempo.

Para el proyecto se toman las imágenes adquiridas por MRI de un estudio dinámico de perfusión, lo que permite ver la evolución del paso de un agente de contraste por un vóxel determinado. De esta evolución se pueden obtener múltiples parámetros, este trabajo se centra en la obtención del tiempo medio de tránsito (MTT, *Mean Transit Time*), el volumen de sangre cerebral (CBV, *Cerebral Blood Volume*) y el flujo de sangre cerebral (CBF, *Cerebral Blood Flow*), que se explicaran más detalladamente en la siguiente sección.

### 1.4 Perfusión por resonancia magnética.

El termino perfundir puede no resultar familiar fuera del entorno médico; se puede definir de forma general como la acción de introducir lenta y continuamente un líquido, como la sangre o una sustancia medicamentosa, por vía intravenosa en el interior de los órganos, cavidades o conductos.

De forma más estricta en [7] se define la perfusión cerebral como el estado estacionario de liberación de nutrientes y oxígeno por vía sanguínea por unidad de volumen o masa y se mide típicamente en ml de sangre por 100g de tejido por minuto. Sin embargo, en la imagen por perfusión en resonancia magnética el concepto se ha ampliado para incluir múltiples parámetros microcirculatorios tisulares como los

mencionados CBV, MTT y CBF o el tiempo al pico y el tiempo máximo. Las técnicas de perfusión por resonancia permiten la valoración de la microvasculatura cerebral mediante los cambios de señal debidos al paso intravascular de un trazador. La técnica más empleada se basa en la susceptibilidad magnética (grado de magnetización de un material en respuesta a un campo magnético) del gadolinio en secuencia T2\* para la obtención de parámetros, y éste ha sido el caso de las imágenes de este PFC.

Se debe valorar la posibilidad de fuga del contraste por alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esta barrera permite solo el paso de pequeñas moléculas como el oxígeno, CO<sub>2</sub> o azúcares cuando no está dañada; en caso de ruptura por causas patológicas el trazador podría abandonar el vaso.

Sabiendo esto, se pueden definir los parámetros que se obtendrán de los estudios de perfusión en este trabajo:

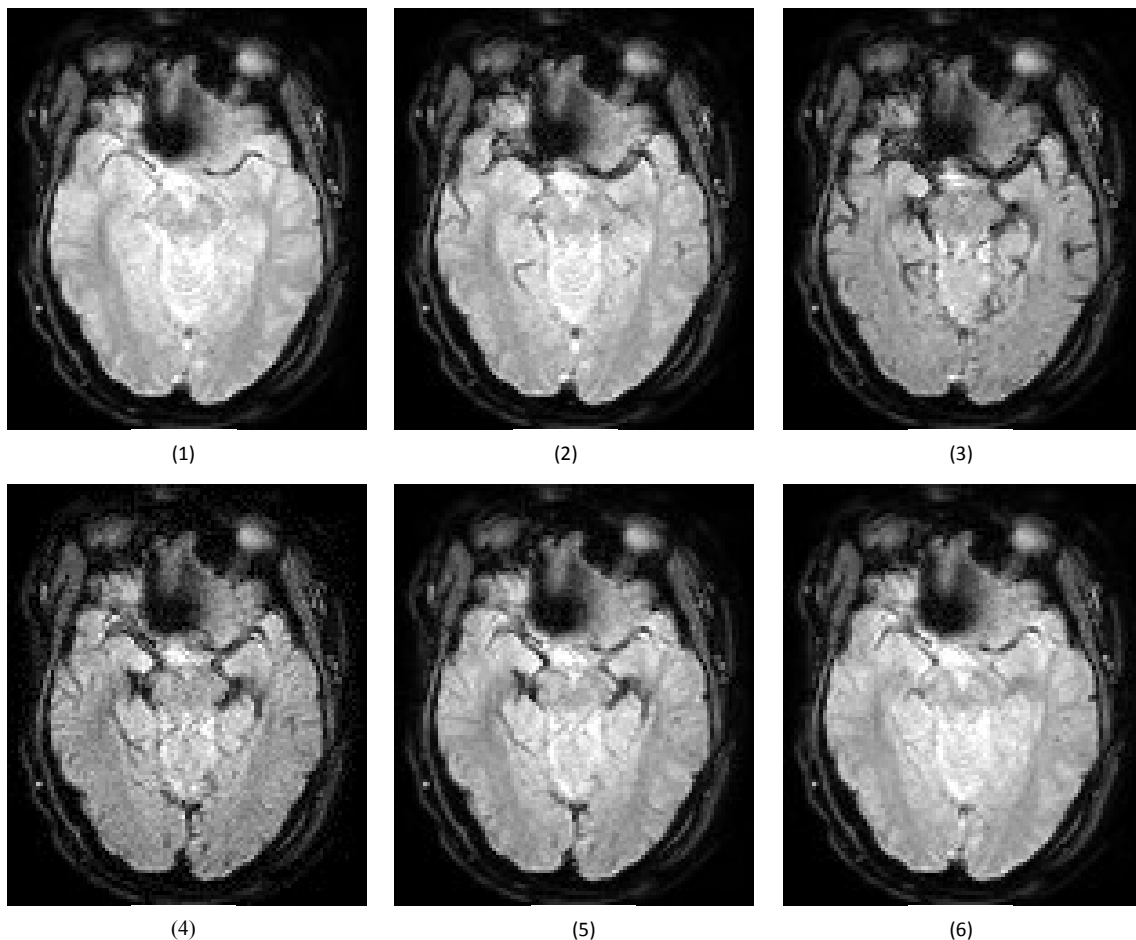
- CBV: Mide el volumen total de sangre que llega una determinada zona del cerebro [ml/100g].
- CBF: Mide el volumen de sangre atravesando una determinada zona cerebral por unidad de tiempo [ml/100g/min].
- MTT: Mide el tiempo medio que emplea la sangre desde la entrada arterial hasta la salida venosa.

El cálculo de estos parámetros se realiza en este trabajo siguiendo la líneas principales marcadas en [8]. Es muy importante realizar estos cálculos de la forma adecuada para que los datos obtenidos sean comparables entre distintos pacientes, considerando aspectos técnicos como son la modalidad de perfusión, la secuencia utilizada tipo de contraste y su velocidad de inyección así como las limitaciones de este tipo de estudios dadas por la presencia de artefactos de susceptibilidad magnética, cuantificación relativa del CBV, o los mencionados problemas por la fuga de contraste en zonas donde la barrera hematoencefálica se encuentra dañada.

Los aspectos técnicos mencionados, dan lugar a una nueva técnica, forma de adquisición de las imágenes, dentro de la modalidad de resonancia. La secuencia se debe obtener de forma muy rápida; esto se consigue mediante una secuencia EPI (*Echo Planar Imaging*). Se suele usar gadolinio, dado que debido a sus propiedades paramagnéticas tiende a alinearse rápidamente con el campo magnético externo provocando una caída repentina de la intensidad de la señal. Su administración se

produce mediante un inyector automático a 5 ml/s seguido por suero fisiológico que limpia el rastro y por tanto haciendo que se recuperen los valores de la señal original.

Por tanto, los estudios de perfusión por resonancia magnética proporcionan información funcional que complementa a las técnicas convencionales sobre la microvasculatura cerebral, utilizada en el estudio de enfermedades que afectan a la hemodinámica del tejido cerebral. Un ejemplo sería el CBV, que puede ser útil para la determinación del grado tumoral en gliomas, para la diferenciación de estos con otros tipos tumorales como los linfomas o la metástasis. Otro ejemplo de utilización de la perfusión en resonancia sería determinar la existencia de áreas de penumbra, potencialmente salvables, en pacientes con infarto isquémico cerebral agudo como zonas de *mismatch*. En concreto para este trabajo se ha estudiado la relación entre la hemodinámica y la agresividad de los tumores.



**Figura 1.4.1:** Evolución del contraste en un estudio de perfusión.

En (1) el contraste aún no ha aparecido. (2)-(5) el contraste recorre los vasos, mostrándose una mayor concentración con una bajada en la intensidad finalmente en (6) desaparece y se vuelve a los niveles de intensidad iniciales.

## 1.5 ImageJ

Dado que la herramienta para los estudios de perfusión se ha implementado como un *plugin* para imageJ, en esta sección se dan algunas características de este programa de procesamiento digital que justifican porque la elección del mismo.

ImageJ es una aplicación para el procesamiento y análisis de imagen escrito en Java y desarrollado por el [NIH](#) (*National Institutes of Health*) ampliamente usado en las ciencias naturales, gracias a su simple interfaz, su velocidad de procesamiento y su extensibilidad.

ImageJ es un software de dominio público, lo que supone que tanto su adquisición como sus actualizaciones o la necesidad de nuevas licencias no tienen coste alguno. Al tratarse de una aplicación libre favorece la independencia tecnológica del desarrollador, lo que generalmente implica mayor calidad y completitud. Se adapta fácilmente a las necesidades de distintos grupos trabajando en campos muy diversos. El código fuente se encuentra completamente accesible y el desarrollador lo puede adaptar a sus necesidades si lo cree necesario.

Está diseñado con una arquitectura abierta que permite la fácil adición de *plugins* y macros personalizados usando las herramientas proporcionadas por las librerías de tratamiento de imagen de *ImageJ*. Esta característica ha popularizado la plataforma por su facilidad para enseñar tratamiento de imagen.

ImageJ es capaz de leer múltiples formatos entre los que se encuentran, TIFF, PNG, GIF, JPEG, BMP, DICOM, FITS, o RAW y por tanto, así como editar, analizar, procesar, etc. imágenes de 8, 16,32 o 24 (RGB) bits.

Maneja pilas de imágenes en 3, 4 y 5 dimensiones y utiliza multiproceso paralelizando las operaciones que requieran más tiempo.

Obviamente al utilizar la JVM elimina los problemas de portabilidad dado que la inmensa mayoría de las plataformas actuales soportan ésta.

## 1.6 Objetivos

El objetivo fundamental del proyecto es el de la implementación de una herramienta, a modo de *plugin* de *ImageJ*, que mida la perfusión cerebral mediante imagen de resonancia magnética y supla algunas de las carencias de las herramientas existentes.

Se pueden extraer los siguientes objetivos parciales:

- Obtención de los mapas paramétricos de CBV, MTT y CBF de forma rápida y robusta.
- Comparar con herramientas ya existentes, con especial interés en la herramienta proporcionada por Philips y usada por los radiólogos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) para diagnóstico. La herramienta proporcionada por el fabricante, es perfectamente representable como una “caja negra” es decir se conoce la información entrante y la de salida, pero nada acerca del proceso, lo que limita muchísimo a los profesionales que la usan cuando los estudios de perfusión están mínimamente alterados con respecto al standard supuesto. Este proceso de comparación establecerá si la herramienta desarrollada es válida o no y es descrito en capítulos posteriores.
- Dotar a la aplicación la posibilidad de realizar distintas aproximaciones matemáticas, de forma sencilla, pudiendo obtener así cuál de ellas se aproxima más a los datos proporcionados por las herramientas existentes. Concretamente los datos obtenidos de cada vóxel podrán ajustarse o no, este proceso es descrito en la siguiente sección.
- Capacitar a la herramienta con la posibilidad de modificar ciertos parámetros prefijados y correctos para imágenes de perfusión cerebral utilizados en validación, para la posibilidad de extender la herramienta a otro tipo de estudios, incluida imagen preclínica, lo que puede resultar de gran interés en entorno hospitalario.
- Dado que el código es OSS (*Open Source Software*), publicar un código inicial correctamente documentado y de arquitectura abierta que permita a otros usuarios introducir cambios o ampliaciones con facilidad.

## 2. Métodos

---

### 2.1 Fundamentos teóricos y metodología.

Como se ha expuesto en la parte introductoria, se desea implementar una herramienta de código abierto que permita obtener resultados similares a los de herramientas testadas y usadas como es el caso de Philips. Para ello se necesita un modelo teórico de análisis de imagen de perfusión por resonancia que pueda cumplir con las expectativas. En [8] se presentan buenos resultados, siguiendo un modelo de ajuste matemático determinado que se detallará en secciones de este capítulo, más tarde validado en la herramienta implementada en [9] y usada en el laboratorio de imagen médica del hospital Gregorio Marañón sobre resultados filtrados. Por lo que será este modelo el utilizado, introduciendo pequeñas variables que en experimentación suponen mejores resultados. El proceso necesario para tratar las imágenes dinámicas obtenidas del estudio de perfusión por resonancia magnética se puede dividir en los siguientes puntos que serán extendidos de forma teórica seguidamente.

- Eliminación de fondo.
- Cálculo de la concentración de contraste.
- Ajuste de la curva de contraste (si el usuario lo requiere).
- Cálculo de la AIF (*Arterial Input Function*).
- Cálculo del contraste idealizado. Deconvolución con AIF.
- Obtención de mapas paramétricos.

### 2.2 Eliminación de fondo.

Las imágenes obtenidas enmarcan el cráneo del paciente, como se ve en alguna de las imágenes expuestas anteriormente, de forma que existen multitud de vóxeles donde no existe contraste y todo lo que se pueda medir es mero ruido, estos vóxeles son fácilmente identificables por su baja intensidad (a simple vista se perciben como negros), también ocurre con las zonas que delimitan el cráneo, materia ósea visible en la imagen pero sin interés hemodinámico.

Estas zonas son eliminadas dado que solo introducirían retardo en el procesamiento y problemas de ruido.



### 2.2.1 Cálculo de la concentración de contraste.

Los valores de intensidad dados directamente por las imágenes nos pueden dar una idea de cómo se distribuye el contraste a lo largo del tiempo del estudio (fig. 1.4 y 1.5), pero para obtener el valor de la curva de contraste tenemos que recurrir a la siguiente transformación:

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

Donde  $C_m$  es la concentración de gadolinio en cada instante para un vóxel arbitrario,  $k$  una constante inversamente proporcional al TE y por tanto dependerá del dispositivo de MR (por simplicidad se tomará  $k$  como 1 para todo el proyecto),  $S(t)$  es el nivel de señal recogido directamente de la imagen en cada instante y  $S_0$  el nivel de la señal antes de la llegada del contraste.

Dado que existen varios *frames* o instantes en los que el contraste aún no ha llegado al tejido, el valor de  $S_0$  se debe calcular de forma que no se vea influido por el ruido, para ello se usa el siguiente estimador-M:

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

Para el cual se tienen  $S(2)$ ,  $S(3)$ ,  $S(4)$ ,  $S(5)$  y  $S(6)$ , que son los valores de intensidad de la imagen en cinco instantes anteriores a la aparición del contraste (suponemos aquí que el contraste no ha llegado de forma anterior al sexto *frame*) y a partir de los cuales se pueden establecer  $M$  como la mediana de  $S(2) \dots S(6)$ ,  $MAD = \text{mediana} (|S(2) - M|, \dots, |S(6) - M|)$ ,  $MADN = MAD / 0.6745$ ;  $MU$  que es el número de *outliers* mayores que la mediana, tomando como *outliers* aquellos valores que cumplen:

$$|X - M| / (MAD \cdot 0.6475) > 1.28$$

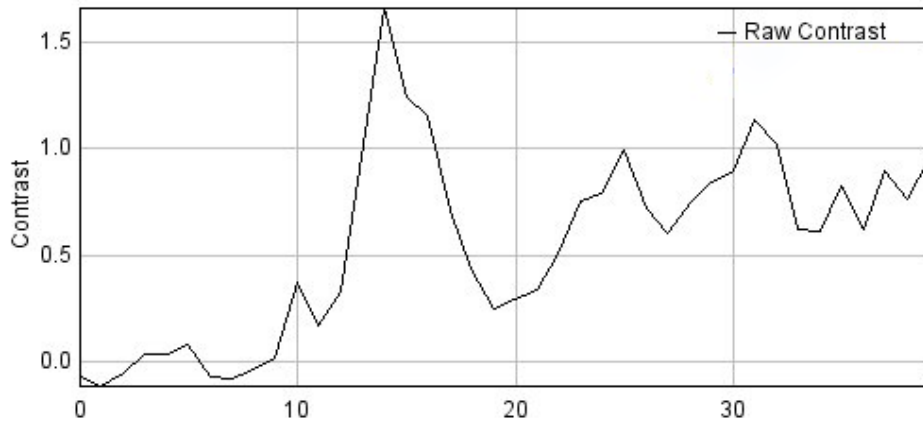
$L$  es el número de *outliers* menores que la mediana,  $MB$  el resultado de sumar todos los valores que no son *outliers* y  $n$  el número de muestras utilizadas que para este caso son cinco.

Este tipo de estimador es mucho más robusto que los estimadores tradicionales para situaciones muy ruidosas como se muestra en [10].

### 2.3 Ajuste de la curva de contraste.

Las curvas obtenidas en el paso anterior de ven afectadas de forma indeseada fundamentalmente por los siguientes efectos:

- Ruido.
- Fugas de contraste.
- Recirculación. (fig. 2.3.1)



**Figura 2.3.1:** Efectos de la recirculación.  
Aparición de máximos locales tras el primer paso del contraste.

El primero es tan bien conocido como amplio y el segundo ha sido tratado en el capítulo anterior. En cuanto a la recirculación, es el efecto producido por nuevos pasos del trazador por las zonas de interés antes de ser completamente eliminado del organismo. El trazador es inyectado en el paciente, pasado un tiempo este llega a la zona de interés y pasa siguiendo el ciclo sanguíneo, terminando en el corazón que vuelve a bombear la sangre donde aún quedan restos de gadolinio en este caso, por lo que vuelve a pasar por el área de interés provocando una nueva subida del contraste, aunque menor que en la primera ocasión; este proceso se repetirá mientras el contraste no sea completamente eliminado.

Estos efectos deforman la curva idealizada de contraste, supuesta como cercana a cero hasta la llegada del trazador que ocasiona una subida rápida y una bajada algo más lenta hasta recuperar los valores iniciales, coincidiendo con la desaparición del trazador.

Para eliminar estos efectos es necesario ajustar las curvas obtenidas de la fuente a la curva teórica indicadora de la dilución. Como se muestra en la literatura [11] la función que se ajusta a la curva ideal es la función gamma utilizada con éxito en [8] y [12] que responde a la siguiente distribución:

$$C_m(t) = K(t - t_0)^\alpha \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\beta}} \quad t > t_0 \quad (2.3)$$

Donde  $K$  es una constante de escalado,  $\alpha$  y  $\beta$  parámetros propios de la función gamma y  $t_0$  el instante inicial de subida del contraste, que debe ser calculado.

Por tanto, para lograr ajustar con éxito cada una de las curvas de contraste generadas en cada vóxel con contraste significativo en la imagen, debemos calcular el instante de aparición  $t_0$  del trazador en la imagen así como su primera desaparición,  $t_e$ , obteniendo un tiempo de ventana que elimina los efectos de recirculación comentados.

En [8] para este proceso se utiliza un algoritmo consistente en buscar tres muestras de subida consecutivas para el  $t_0$  y tres de bajada para  $t_e$ . Sin embargo, en este PFC este cálculo presentaba problemas, produciendo que gran variedad de curvas que no pudieron ser ajustadas, por lo que se propone una variación del algoritmo publicado:

- Localización del máximo en la curva de contraste,  $t_{max}$ .
- Establecer  $t_0 = t_{max} - 1$ .
- Si  $1 - \frac{C_m(t_0)}{C_m(t_{max})} < 0.5$  &  $\frac{C_m(t_0)}{C_m(t_0-1)} - 1 < 4$  &  $C_m(t_0 - 1) > 0$  entonces  $t_0 = t_0 - 1$
- Si se cumplen las condiciones se continúa la búsqueda, en caso contrario  $t_0$  queda establecido.

De manera similar, para calcular el tiempo donde los valores de contraste vuelven a sus valores iniciales tras el máximo,  $t_e$ :

- Establecer  $t_e = t_{max} + 1$ .
- Si  $1 - \frac{C_m(t_e)}{C_m(t_{max})} < 0.5$  &  $\frac{C_m(t_e)}{C_m(t_e-1)} - 1 < 4$  &  $C_m(t_e - 1) > 0$  entonces  $t_e = t_e + 1$
- Cuando se cumplen las condiciones se continúa la búsqueda, en caso contrario  $t_e$  queda establecido.

Una vez que se han obtenido los valores válidos para el ajuste a la función gamma (2.3) es necesario concretar que método de ajuste será usado de los existentes en la literatura, mínimos cuadrados ponderados, estimador del momento, etc. En [8] se usa la regresión lineal mediante la ecuación normal; este método es implementado en el proyecto, como también lo es el ajuste automático proporcionado por librerías externas, el cual se detallara más en la parte de implementación. Los principios teóricos para los dos ajustes son compartidos independientemente de su desarrollo en implementación.

En primer lugar es necesario linealizar la función (2.3). Para ello se aplica el logaritmo a ambos lados de la ecuación, obteniéndose:

$$\ln(C_m(t)) = \ln(K) + \alpha \ln(t - t_0) - \frac{1}{\beta}(t - t_0) \quad \forall t > t_0 \quad (2.4)$$

Que tiene la forma lineal

$$y_i = b_0 + b_1 x_{i1} + b_2 x_{i2} \quad (2.5)$$

Por lo tanto combinando (2.4) y (2.5) se puede realizar el cambio de variable por el cual:

- $y_i = \ln(C_m(t_i))$
- $b_0 = \ln(K)$
- $b_1 = \alpha$
- $b_2 = -1/\beta$
- $x_{i1} = \ln(t_i - t_0)$
- $x_{i2} = t_i - t_0$

La linealización se realiza tanto para el método de ajuste automático proporcionado por librerías externas como para el método de resolución mediante un sistema de ecuaciones [8], ambos métodos aproximan los parámetros mediante regresión por mínimos cuadrados.

### 2.3.1 Ajuste por inversión SVD.

Para cada uno de los valores de contraste que se intentan ajustar existe una ecuación específica 2.5, dando lugar a un sistema de ecuaciones del tipo.

$$y_1 = b_0 + b_1 x_{11} + b_2 x_{12}$$

$$y_2 = b_0 + b_1 x_{21} + b_2 x_{22}$$

... ..

$$y_i = b_0 + b_1 x_{i1} + b_2 x_{i2}$$

Que en forma matricial queda expresado como

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} \\ 1 & x_{21} & x_{22} \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{i1} & x_{i2} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

Que de forma abreviada queda como  $Y = X \cdot B$  (2.7), notación que se usará en adelante por comodidad.

El producto de  $X \cdot B$  da como resultado un vector que corresponderá con el vector que se proyecta sobre  $Y$ . La resolución de la ecuación 2.7 pasa por minimizar la distancia entre ambos. Matemáticamente,  $|X \cdot B - Y|$ .

Aplicando álgebra básica, se obtiene  $B = X^+ \cdot Y$  (2.8) donde  $X^+$  denota la matriz inversa de Moore Penrose, que proporciona la solución a un sistema lineal de ecuaciones por mínimos cuadrados y que se obtiene mediante descomposición SVD, por lo que  $X^+$  queda como:

$$X^+ = V \cdot W \cdot U^T \quad (2.9)$$

Donde  $W$  es la matriz diagonal de autovalores,  $V$  la matriz ortogonal a ésta y  $U^T$  la transpuesta de la ortogonal. De forma que se puede obtener el valor de  $B$  resolviendo la ecuación como:

$$B = V \cdot W \cdot U^T \cdot Y \quad (2.10)$$

### 2.3.2 Ajuste Automático.

El algoritmo utilizado emplea la matriz jacobiana, formada por derivadas parciales de primer orden de una función, esto permite utilizar la matriz para aproximar la función linealmente en un punto. En el caso que nos atañe, tomando derivadas parciales de (2.5), la matriz quedará formada como:

$$J_y(b_0, b_1, b_2) = \begin{pmatrix} \frac{dy_1}{db_0} & \frac{dy_1}{db_1} & \frac{dy_1}{db_2} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{dy_i}{db_0} & \frac{dy_i}{db_1} & \frac{dy_i}{db_2} \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

El gradiente de la función  $y_i$  será la fila  $i$ -ésima. Si la función es diferenciable en un punto  $p$ , la derivada vendrá dada por  $J_y(p)$ , así la transformación lineal producida por  $J_y(p)$  será la mejor aproximación lineal de  $J_y$  cerca del punto  $p$  [13].

Para ambos ajustes es necesario deshacer el cambio de variable realizado para linealizar (2.3), quedando los parámetros de la función gamma como  $K = e^{b_0}$ ,  $\alpha = b_1$  y  $\beta = -1/b_2$ .

## 2.4 Cálculo de la AIF

De forma absolutamente ideal la inyección para el contraste en perfusión se modelaría como una delta, es decir, todo el trazador aparecería en un punto, vóxel, determinado en un instante concreto, obviamente y como se ha visto esto no ocurre así, la curva se parecerá más a un gamma, más aún tras el ajuste, debido a:

- Toma un tiempo inyectar todo el material de contraste.
- El contraste se mezcla con la sangre que lo conduce hasta el tejido a estudiar, por lo tanto se verá influido por el ritmo cardíaco del paciente en ese momento.
- Otros factores como la vascularización propia del sujeto.

Estos datos están recogidos en lo que se denomina la función de entrada o AIF.

Dada que la AIF es cambiante, estamos recogiendo datos del estudio dinámico que cambiarán en función de cada paciente, lo que hace que los resultados no puedan ser comparables entre distintos sujetos. Por lo que es necesario eliminar los efectos producidos por la AIF.

Simplificando, se puede establecer un modelo matemático para el sistema circulatorio del paciente, regido por una señal debida al ritmo cardíaco a la que se le superpone una segunda señal dada por la inyección del contraste, dando lugar a una tercera señal que es la que se percibe al adquirir las imágenes. Esta operación es sobradamente conocida y se trata de una convolución, es decir la señal obtenida en un principio,  $C_m(t)$  será el resultado de la convolución de la AIF y la señal de contraste sin los efectos mencionados. Así que para obtener la curva de contraste se debe deconvolucionar la AIF con  $C_m(t)$ .

La AIF se obtiene directamente de la imagen adquirida, mediante la medición de la variación de la señal en vasos específicos suficientemente grandes, para que el vóxel asociado no tenga problemas de volumen parcial, es decir, que el vaso sea más grande que el vóxel. Por la literatura médica se sabe que esto ocurre en arterias como la cerebral media o la carótida, en las que los cambios sobre el nivel inicial de contraste ocurren antes y por tanto se recuperan antes ( $t_0$  y  $t_e$  menores que en resto

de curvas), ocurren de forma rápida y además alcanzan valores de amplitud máxima dos y tres veces mayores que los alcanzados dentro de la parénquima cerebral.

Aunque en el proyecto se ha implementado una forma sencilla de elegir vóxeles manualmente mediante inspección ocular, como se detallara en la siguiente sección, también se ha implementado un algoritmo que permite localizar los vóxeles que contienen información sobre la AIF de forma automática.

En (11) se muestra cómo utilizar las características de anticipación y rapidez de vóxeles asociados con vasos donde se puede hallar la AIF. Usando el parámetro de Momento de Máxima Concentración de la curva (MMC, *Moment of Maximum Concentration*) para cuantificar la anticipación en la subida en estos vóxeles y el ancho a media altura (FWHM, *Full Width Half Maximum*) para la rapidez y la altura, la curva será más estrecha y alta de lo normal. Por tanto habrá que buscar curvas que se alejen de los valores promedio de MMC y FWHM, la cuantificación de este alejamiento se utiliza en [14] como:

$$MMC_{AIF} = \overline{MMC} - 1.5 \sigma_{MMC} \quad (2.12)$$

$$FWHM_{AIF} = \overline{FWHM} - 1.5 \sigma_{FWHM} \quad (2.13)$$

Donde  $\overline{MMC}$  y  $\overline{FWHM}$  denotan las medias de cada parámetro y  $\sigma$  sus desviaciones típicas.

Se cuantifica un tercer parámetro, relacionado directamente con la amplitud de las curvas, la Máxima Concentración (MC, *Maximum Concentration*), y se establece que las curvas que cumplan (2.12) y (2.13) deben tener un MC de al menos la mitad del máximo encontrado para todo el tejido cerebral.

## 2.5 Calculo del contraste Idealizado. Deconvolución con AIF.

Con la AIF calculada se puede calcular la deconvolución que nos entregará el contraste sin los efectos de degradación producidos por las particularidades del sistema circulatorio y otros efectos,  $C(t_i)$ .

Así para cada una de las curvas ajustadas su convolución vendrá dada por la siguiente transformación matemática

$$C_m(t_k) = \sum_{k=0}^i AIF(k) \cdot C(t_k - k) \quad (2.14)$$

Que se vectoriza como:

$$\begin{bmatrix} C_m(t_0) \\ C_m(t_1) \\ \dots \\ C_m(t_i) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} AIF(t_0) & 0 & \dots & 0 \\ AIF(t_1) & AIF(t_0) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ AIF(t_i) & AIF(t_{i-1}) & \dots & AIF(t_0) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C(t_0) \\ C(t_1) \\ \dots \\ C(t_i) \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

La forma matricial (2.14) define un problema similar al de la (2.6), por lo que para obtener los valores  $C(t_i)$  de cada vóxel se deberá hallar la matriz pseudo-inversa de la matriz con los datos de la AIF, mediante el método de SVD truncado (2.9) dado que es la solución óptima del sistema por mínimos cuadrados [15].

Una vez obtenido el contraste idealizado se pueden calcular los parámetros representados en los mapas paramétricos de CBV, MTT y CBF, calculados como se detalla a continuación.

## 2.6 Obtención de mapas paramétricos.

El parámetro más sencillo de calcular, dado que no se necesita conocer el contraste sin los efectos de la AIF es el volumen de sangre cerebral, CBV:

$$CBV = \frac{k_h}{\rho} \cdot \frac{\int C_m(t) dt}{\int AIF(t) dt} \quad (2.16)$$

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

En cuanto al tiempo que empleará la sangre en recorrer un área determinada, MTT:

$$MTT = \frac{\int C(t) dt}{C_{max}} \quad (2.17)$$

Donde  $C_{max}$  es el máximo de  $C(t)$ , y  $C(t)$  el contraste idealizado se calcula como se ha mencionado anteriormente.

$$C(t) = C_m(t) \otimes^{-1} AIF(t) \quad (2.18)$$

Denotando  $\otimes^{-1}$  el operador de deconvolución.

Por último el flujo sanguíneo cerebral representa la sangre que atraviesa un volumen en un tiempo determinado, por lo tanto se dará como el cociente de los parámetros anteriores:



$$CBF = \frac{CBV}{MTT} \quad (2.19)$$

## 2.7 Solución óptima por mínimos cuadrados, inversa de Moore-Penrose y SVD.

Durante el proyecto se solucionan sistemas de ecuaciones lineales ya sea por la resolución de un problema de ajuste como ocurre en (2.6) o como una deconvolución (2.14). De una forma o de otra, se estima un valor para cada parámetro desconocido dado por:

$$e^{(k)} = y^{(k)} - \mathbf{b}^T \mathbf{x}^{(k)} \quad (2.19) \quad k = 1, 2, \dots, K; \text{ cada una de las observaciones}$$

Que de forma matricial queda como:

$$\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbf{X} \cdot \mathbf{b} \quad (2.20)$$

Donde X será de forma general

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_1^{(1)} & x_2^{(1)} & \dots & x_N^{(1)} \\ 1 & x_1^{(2)} & x_2^{(2)} & \dots & x_N^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_1^{(K)} & x_2^{(K)} & \dots & x_N^{(K)} \end{bmatrix} \quad (2.21)$$

Lo que aproxima  $\mathbf{e}$  mediante una combinación lineal de los (N+1) vectores de  $\mathbf{X}$ , minimizando el error cuadrático, aplicando el principio de Ortogonalidad, según el cual:

$$\hat{\mathbf{e}} \perp \mathbf{col} \{ \mathbf{X} \} \quad (2.22)$$

El tamaño del error es mínimo si  $y^{(k)}$  se proyecta ortogonalmente sobre el subespacio generado por  $\mathbf{x}^{(k)}$ .

Gráficamente:

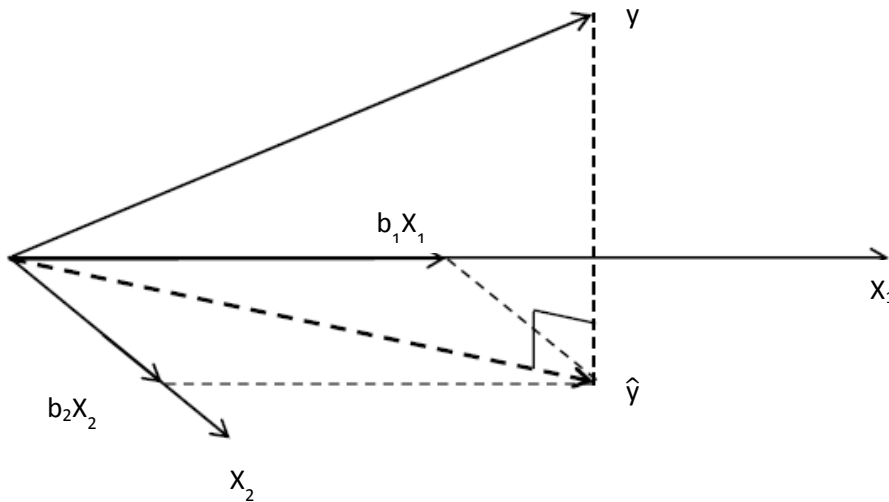


Figura 2.7.1. Principio de Ortogonalidad [19]

Expresando la condición del principio de ortogonalidad para minimizar de forma matricial, tenemos que:

$$\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{e}} = \mathbf{0} \quad (2.23)$$

Es decir,

$$\mathbf{X}^T \mathbf{y} - \mathbf{X}^T \mathbf{X} \hat{\mathbf{b}} = \mathbf{0} \quad (\text{Notar que el vector } \mathbf{b} \text{ es ahora } \hat{\mathbf{b}} \text{ dado que es una estimación})$$

Y despejando obtenemos:

$$\hat{\mathbf{b}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y} \quad (2.24)$$

La matriz que multiplica a  $\mathbf{y}$  se denomina pseudoinversa de Moore-Penrose de  $\mathbf{X}$ . Proyectará y sobre las columnas de  $\mathbf{X}$ , minimizando el error.

El cálculo de esta matriz inversa se puede realizar mediante diferentes métodos, pero varios de estos resultan imprecisos dado el carácter experimental de los tiempos de ventana, sin embargo la descomposición SVD (2.9) proporciona estabilidad numérica.

La estabilidad numérica radica en la posibilidad de quedarse únicamente con los  $k$  autovectores unitarios asociados a los  $k$  autovalores no nulos de la matriz diagonal  $\mathbf{W}$ . Esta técnica es denominada SVD truncada o reducida, generando una proyección en un subespacio de menor dimensión. Considerar cuáles son los  $k$  autovalores no nulos es sencillo analíticamente pero tendrá consideraciones numéricas importantes a tener en cuenta en la implementación práctica, como se verá en el siguiente capítulo.

## 3. Implementación e Interfaz

---

### 3.1 Desarrollo práctico y uso de la herramienta

En el capítulo anterior se han definido los conceptos teóricos necesarios para el tratamiento de las imágenes desde su adquisición hasta la obtención de los mapas paramétricos útiles para cuantificar el estudio de perfusión.

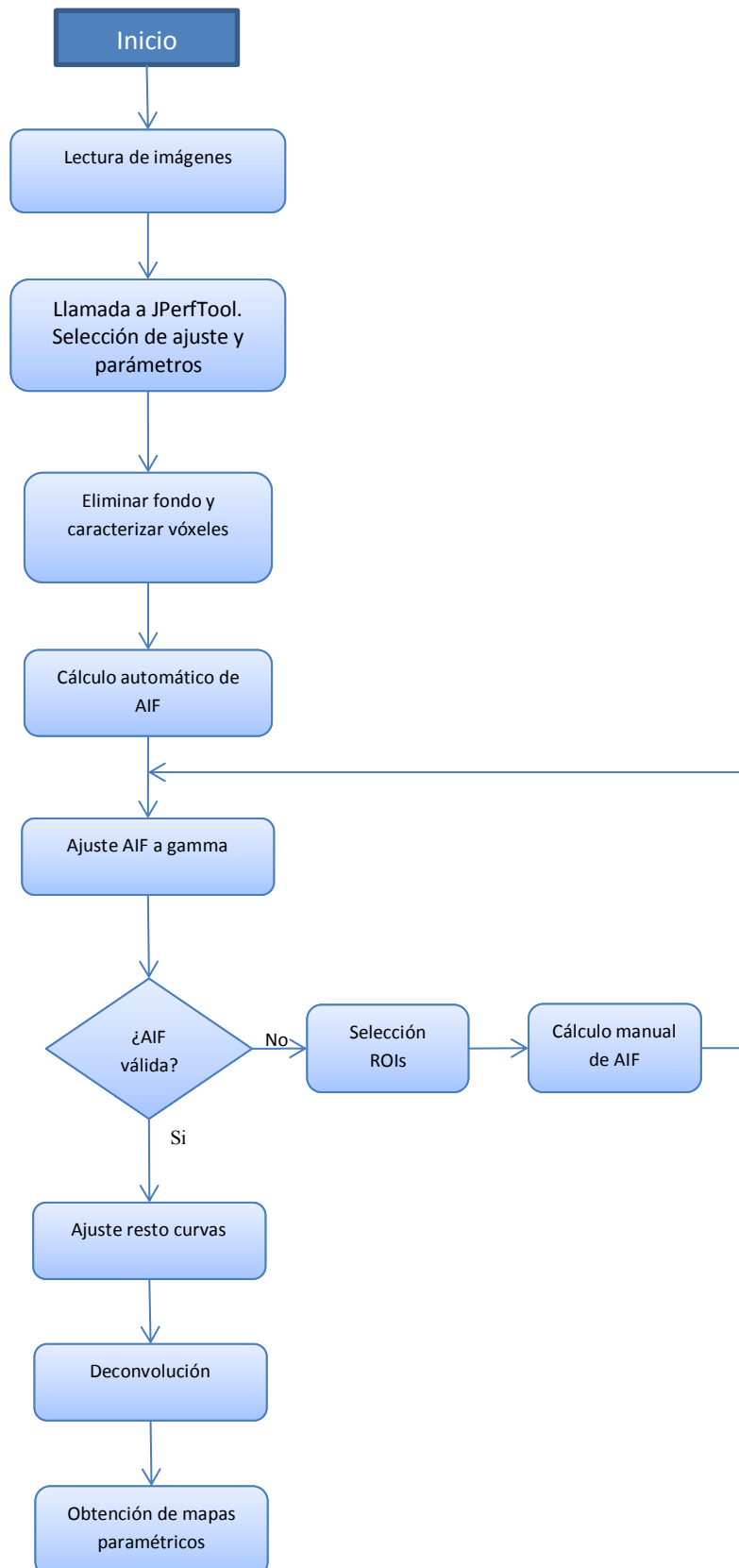
La implementación práctica intenta ser lo más afín posible y respetar siempre los principios teóricos. Sin embargo, la computación numérica, limitaciones en la adquisición o simplemente la posibilidad de obtener mejoras en el rendimiento del software provoca que el desarrollo presente particularidades que son expuestas en los siguientes apartados.

Como se ha comentado en la introducción la herramienta de cuantificación se ha desarrollado como un *plugin* para *ImageJ*, por lo que el lenguaje utilizado en todo el desarrollo ha sido Java, haciendo uso para la implementación de ciertas funciones matemáticas y operaciones matriciales del paquete *Commons Math* desarrollado por Apache, también desarrollado en Java y que se puede obtener de forma libre en <http://commons.apache.org/proper/commons-math/>. Obviamente el usuario de la herramienta deberá contar con *Common Maths*, que por otra parte es una herramienta bastante común en *plugins* de *ImageJ*, pero de ninguna librería externa más en Java u otro lenguaje, lo que añade sencillez a la implementación.

### 3.2 Diagrama

Para el usuario el proceso de obtener los mapas paramétricos es prácticamente automático. Se cargan en *ImageJ* las imágenes a estudiar y a continuación se ejecuta el *plugin* *JPerfTool*. Tras establecer, si se quiere, el ajuste y los parámetros de umbralización y ajuste forzado la herramienta únicamente se detiene tras mostrar la AIF y su versión ajustada, de vital importancia como se vio en el capítulo anterior, para que el usuario decida si la AIF calculada automáticamente es correcta. En ese caso el programa continúa hasta mostrar las imágenes de los mapas paramétricos, y en caso contrario se da la opción de seleccionar manualmente vóxeles o regiones concretas de donde extraer la AIF, tras lo cual el programa continúa con normalidad.

A efectos de implementación, cada una de las partes detalladas en el segundo capítulo pueden verse mejor reflejadas siguiendo el siguiente diagrama de flujo de funcionamiento de la herramienta:



### 3.3 Lectura de imágenes

Las imágenes que se quieren utilizar con la herramienta o, en general, con cualquier *plugin* de *ImageJ*, deben estar abiertas con anterioridad a la llamada de éste, de forma que el usuario debe asegurarse que las imágenes elegidas cumplan el formato especificado para el correcto funcionamiento del *plugin*. En el caso de la herramienta desarrollada en este proyecto, ésta será capaz de analizar imágenes con el formato de un estudio de perfusión, es decir, imágenes en 3D ó 2D (recordemos que se trata de imágenes tomográficas, por lo que se estudian varias rodajas) más una dimensión temporal adicional, que nos dará información acerca del paso del contraste.

En general, la forma en la que *ImageJ* abra las imágenes dependerá del formato en el que estén guardadas. Lo habitual en un entorno clínico es tener series de imágenes en formato DICOM. *ImageJ* abre sin problema este formato de imagen, y cada rodaja del estudio se corresponde con una rodaja en la imagen abierta.

Esto nos permite visualizar todas las imágenes pero aún es necesario especificar como dividir la pila en *slices* y *frames* (rodajas físicas –eje z– y temporales –eje t–), *ImageJ* nos proporciona esta utilidad, transformando la imagen en una *Hyperstack* (fig. 3.3.1).

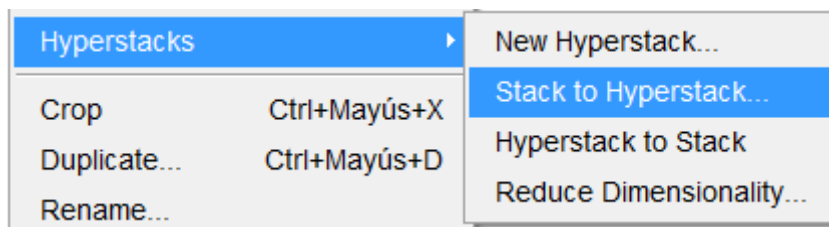


Figura 3.3.1 Convertir Stack en Hyperstack

Finalmente las imágenes se presentan como se muestra en (fig. 3.3.2), donde es posible seleccionar la rodaja que se quiere ver y recorrer todos los *frames* de cada una de ellas.

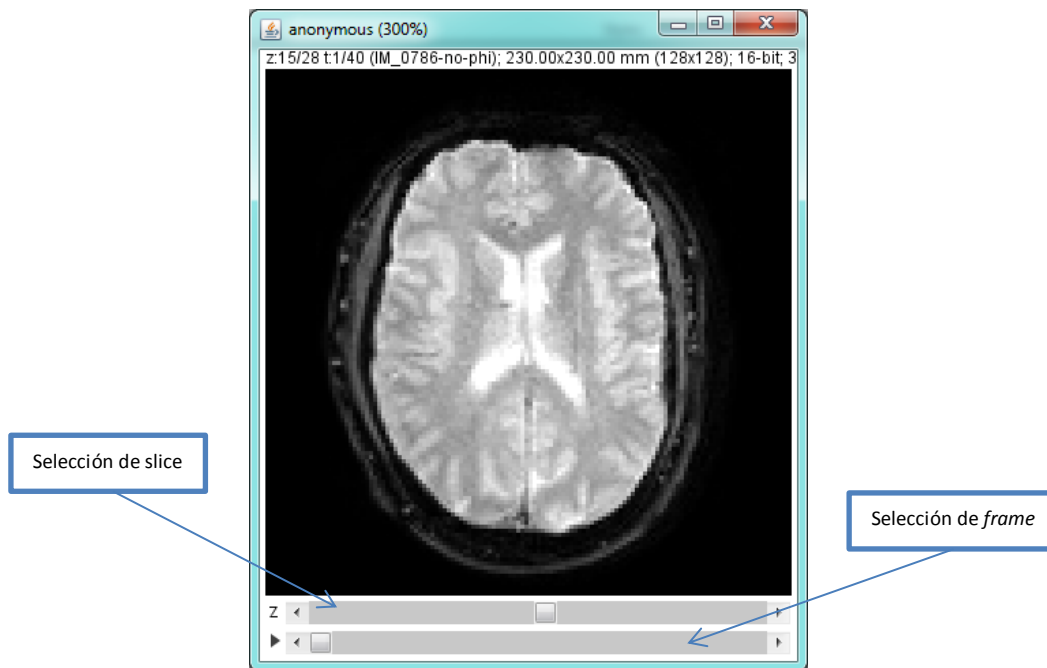


Figura 3.3.2 Hyperstack

Además, cuando trabajamos con el formato DICOM, ImageJ proporciona acceso simple a toda la información contenida en forma de meta datos que va desde datos de la adquisición como son el TE (Echo Time), el TR (*Repetition Time*), el grosor de cada rodaja, datos del paciente, como el sexo, edad, etc; o los datos respecto a la codificación de la información como el número de bits por píxel o la resolución. Aunque todos estos parámetros no son necesarios en la realización del estudio por perfusión por resonancia, dada la naturaleza abierta de la herramienta y cara a posibles ampliaciones es importante conocer que estos están contenidos en la imagen.

### 3.4 Llamada y parámetros

Dado que la herramienta se integra dentro de *ImageJ* como un *plugin* es necesario realizar una llamada al mismo (fig. 3.4.1) tras cargar el estudio de perfusión que se desea cuantificar.

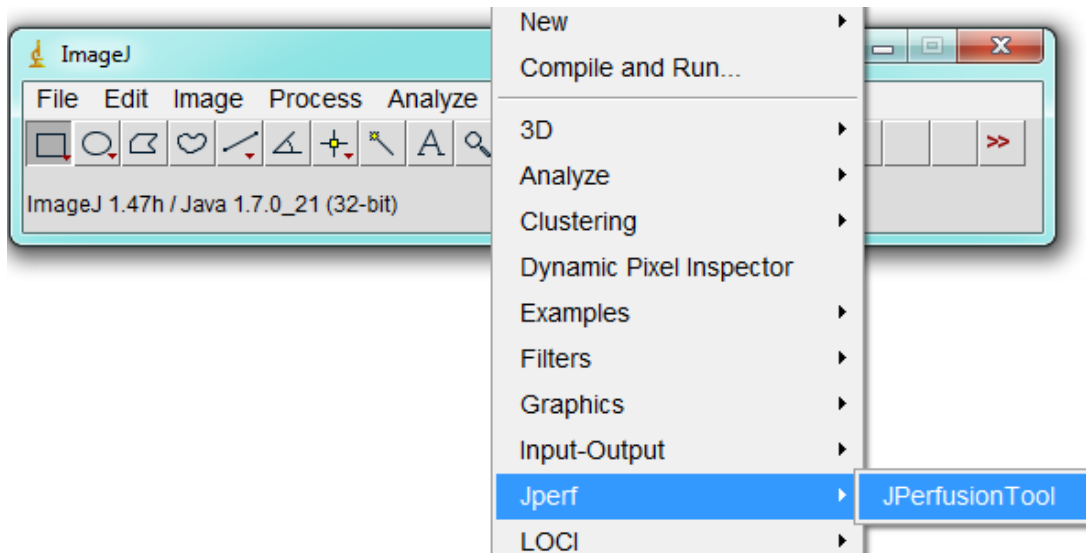


Figura 3.4.1 Llamada al *plugin*

Tras la llamada, se muestra la ventana principal del programa que indica qué tipo de ajuste se desea realizar, si es que se desea realizar alguno (Fig.3.4.2). *GammaFitterACM* realizará el ajuste según el método que utiliza las librerías de ACM (*Apache Commons Math*) y *GammaFitterSVD* el correspondiente a SVD.

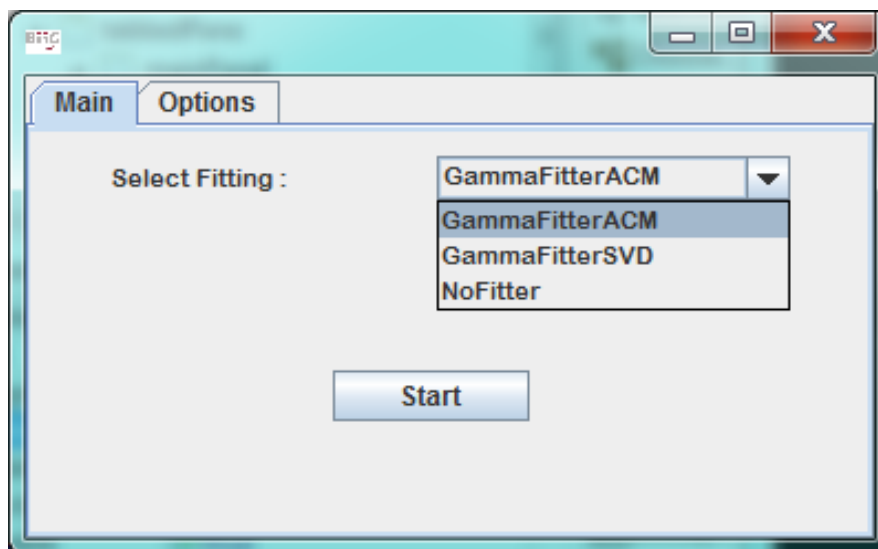


Figura 3.4.2 Menú principal y selección de ajuste

En una segunda pestaña, *Options*, (fig. 3.4.1) se seleccionan parámetros importantes que dotan a la herramienta de mayor flexibilidad para el análisis o funcionalidades para facilitar el estudio de los resultados.

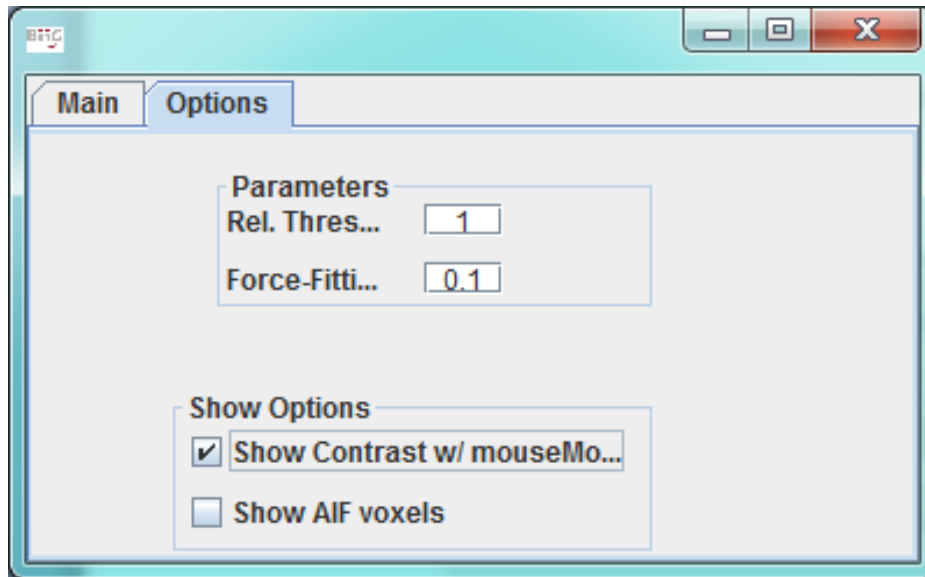


Figura 3.4.3.:Parámetros y opciones de la herramienta

### 3.5 Eliminar información de fondo

Como se ve en (Fig. 3.3.2) la imagen está rodeada de un fondo negro con presencia de ruido. Dado que la aplicación trabajará con la curva de contraste de cada vóxel a lo largo del tiempo, es aconsejable en términos de rendimiento eliminar todos los vóxeles no pertenecientes al tejido relevante.

Si bien sería posible realizar este filtrado de forma semiautomática obteniendo un valor medio, o máximo, de la intensidad de señal y eliminar todo aquello por debajo de un umbral, se ha preferido explotar las herramientas ofrecidas por *ImageJ*, que presenta la posibilidad de separar *background* y resto de la imagen mediante un algoritmo, descrito a continuación, que proporciona un umbral más exacto:

1. Se elige un valor para el umbral de forma aleatoria.
2. Se obtiene la media de la intensidad de los pixeles por encima del umbral fijado hasta el momento y los pixeles por debajo.
3. Si el  $umbral \leq \frac{Intensidad\ pixeles\ menores\ umbral + Intensidad\ pixeles\ mayores\ umbral}{2}$  se aumenta el umbral y se vuelve a 2. Si es mayor, el umbral queda establecido.

Esta herramienta se puede usar en una imagen aislada, pero para el caso de los estudios dinámicos lo adecuado es aplicar un mismo umbral para separar el fondo de los tejidos, o al menos en cada rodaja, dado que no tendría sentido que por un ajuste



matemático desapareciera información en un *frame* intermedio que en principio se había evaluado como tejido o viceversa.

Por esta razón en la herramienta se elige un umbral establecido en la mitad de la secuencia que mantiene la coherencia durante todo el proceso. También se ha implementado la posibilidad de establecer un umbral diferente para cada rodaja de forma automática, aunque por simplicidad, y dado que no establecía una gran variación en el resultado final, para los estudios de perfusión utilizados en este proyecto se ha utilizado un umbral común calculado de forma automática a todas las rodajas. Este proceso separa perfectamente tejido y fondo.

Además, se complementa la utilidad de umbralización mediante un parámetro configurable en la interfaz gráfica que permite modificar como de restrictivo debe de ser el umbral, (fig. 3.4.3) permitiendo al usuario establecer cuánto quiere eliminar. Este parámetro esta normalizado, puesto a 1 se utiliza el umbral determinado por el algoritmo, por debajo se utilizara un umbral más restrictivo y por encima menos.

Tras el proceso la imagen resultante es mostrada al usuario.

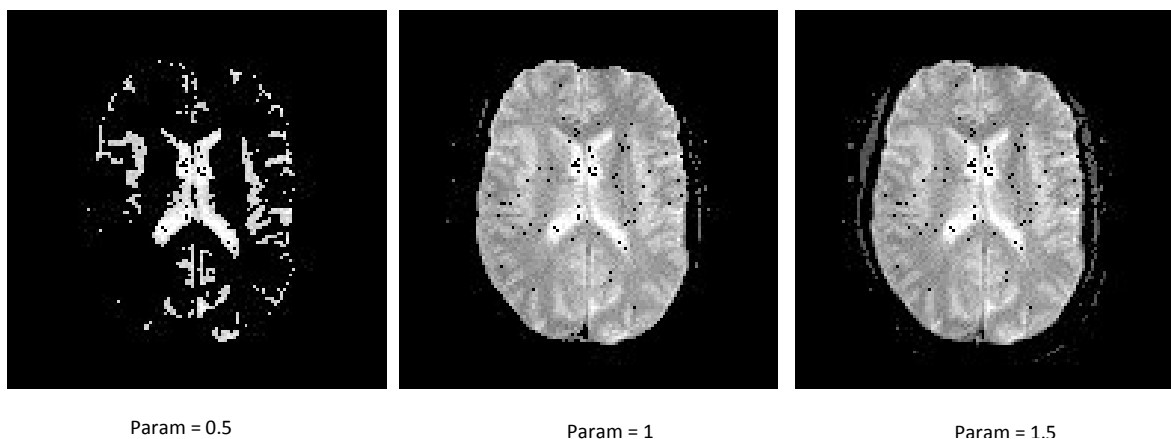


Figura 3.5.1 Efectos del enmascaramiento y su parametrización. Misma rodaja que 3.3.2

Como se observa en (fig. 3.5.1) a medida que el umbral se hace más restrictivo solo las zonas de mayor intensidad permanecen llegando a eliminar zonas de tejido, además aparecen puntos donde el contraste es demasiado ruidoso o no ajustable, se hablara de este efecto en secciones subsiguientes.

## Análisis de vóxeles.

Tras establecer cómo seleccionaremos los vóxeles pertenecientes al tejido, podemos pasar a obtener la curva descrita en (2.1) para cada una de ellos y los parámetros característicos de ésta para posteriormente agruparlos en la estructura de datos adecuada.

Dado que la herramienta tiene como uno de sus objetivos conservar una arquitectura abierta, se ha modelado de tal forma que la curva de intensidad descrita por los *frames* en cada rodaja pueda modelarse de distintas formas, por eso se tiene una estructura de vóxel genérica que puede ser ampliada (ver diagrama de clases, sección 3.12) según el modelado, en este caso para T2\*, y su curva característica (2.1). Así un vóxel genérico que sea parte del tejido quedará caracterizado por:

- Rodaja en la que se encuentra (Imagen tomográfica, componente Z).
- Posición horizontal (Componente X).
- Posición vertical (Componente y).
- Curva de intensidad del vóxel en cada *frame*.

En el caso de un vóxel para T2 se le puede añadir la curva de contraste descrita en (2.1). En el cálculo de esta se utiliza para la señal antes de la llegada del contraste un estimador-M descrito en (2.2); en la práctica se ha comprobado que en algunas ocasiones puede presentar problemas de estabilidad de cálculo debido a que el denominador puede ser cero, en estos casos se tomaba el valor de la mediana.

A partir de la curva de contraste “en crudo” obtenida se pueden obtener distintos parámetros que se usaran en el posterior ajuste a una función gamma, en caso de realizarse, o la búsqueda de la AIF automática:

- Tiempo de subida, momento en el que se detecta la entrada del contraste,  $t_0$ , obtenido mediante el algoritmo detallado en la sección 2.3.
- Tiempo de bajada,  $t_e$ , momento en el que se supone que el contraste ha desaparecido y la señal vuelve a los valores anteriores a la subida. Tanto  $t_0$  como  $t_e$  pueden no ser encontrados dadas las restricciones del algoritmo.
- MMC, el momento de máxima concentración del contraste, *frame* donde la curva es más alta.
- MC, valor del punto más alto de la curva.

- FWHM, el valor del ancho de la señal a la mitad del valor de MC, medido en *frames*. Existen curvas muy ruidosas donde no es posible obtener un verdadero pico y por tanto no se puede obtener el FWHM.

Con estos parámetros que caracterizan el contraste, se hace una nueva criba de vóxeles que únicamente introducen ruido (fig.3.5.2) y los vóxeles donde no se pueden calcular estos parámetros también son eliminados. Esto puede ser debido a puntos ruidosos que han sido marcados como tejido o porque el contraste no tenga un efecto claro en ellos y su curva resulte insignificante.

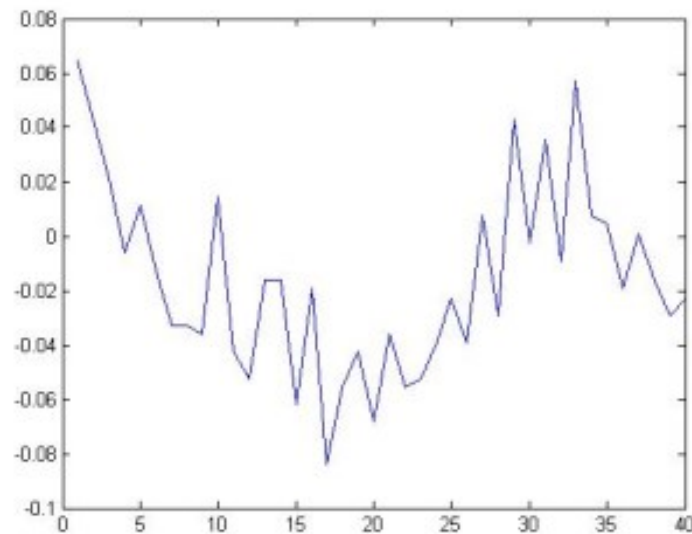


Figura 3.5.2 Curva ruidosa

Durante la implementación práctica se advirtió que en ocasiones existen curvas donde se puede calcular  $t_0$ , y además la subida es pronunciada, pero no  $t_e$ , es decir, no hay bajada. Esto es debido a que el contraste no abandona el tejido debido a ruptura de este; en el caso de perfusión cerebral se ha comprobado que esto ocurre en los bordes de tejidos con tumor, por lo que es interesante en ocasiones poder contar con estas curvas para el estudio (fig. 3.5.3). Por ello se introduce un parámetro, que permite forzar el ajuste, (fig. 3.4.3) que establece a partir de qué número de *frames* desde el final de la curva ésta puede considerarse válida.

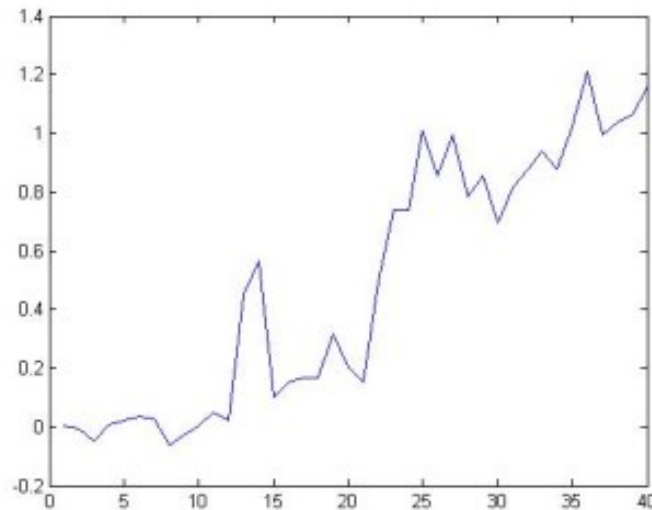


Figura 3.5.3 Curva con contraste significativo pero sin la posibilidad de encontrar  $t_e$ .

La curva (fig. 3.5.3) tiene valores altos de contraste y una subida pronunciada pero sería no ajustable sin este parámetro. Por otro lado el usuario debe ser muy cuidadoso al elegirlo, dado que introducir una secuencia demasiado grande daría efectos indeseados, en los estudios realizados se han tomado solo un 10% de los *frames* finales, dado que esta consigue ajustar bien el problema.

### 3.6 Cálculo automático de la AIF.

En la sección 2.4 se explica la importancia de estimar una buena función de entrada dado que contiene la información sobre cómo se inyectó el contraste. A partir del paso anterior se obtienen las curvas de contraste pertenecientes a todos los vóxeles significativos. Partiendo de estos, en una primera implementación se adquirieron como vóxeles identificables como AIF los que cumplieran las condiciones 2.12 y 2.13, sin embargo, la experimentación arrojó resultados para la AIF que no eran todo lo buenos que cabía desear desde el punto de vista teórico y lo comprobado en [8],[9] y [12]. La inspección de los datos reveló la existencia de vóxeles interesantes para el cálculo de sus parámetros de CBV, MTT y CBF, pero que introducían una variación importante en los datos para calcular una buena AIF. Hay que recordar en este punto que el algoritmo para encontrar la AIF se basa en la búsqueda de las curvas más estrechas y con mayor anticipación al resto y se basa para ello en la varianza de todo el espacio muestral de curvas.

Por esta razón la implementación práctica hace un barrido sobre todos los vóxeles para seleccionar aquellos que no son ruidosos a efectos de AIF, esto sucederá cuando el mínimo de la curva tras su pico sea mayor que una parte de su máximo; se establece un parámetro que marca por debajo de qué número debe estar esta cifra, en el caso de los estudios de perfusión cerebral se establece a 0.125. Con los millares de vóxeles obtenidos, las curvas se examinan y se seleccionan aquellas que cumplen tanto (2.12), (2.13) como tener un máximo por encima de la mitad del mayor máximo encontrado en todas las curvas de contraste del parénquima cerebral. Una vez encontradas todas las curvas que podrían componer la AIF (fig.3.6.1) se utiliza un estimador-M (2.2) con cada punto (cada *frame*) del conjunto de todas las curvas (fig. 3.6.2) para establecer el valor en ese instante de forma robusta eliminando en la mayor media posible los efectos del ruido y la variabilidad.

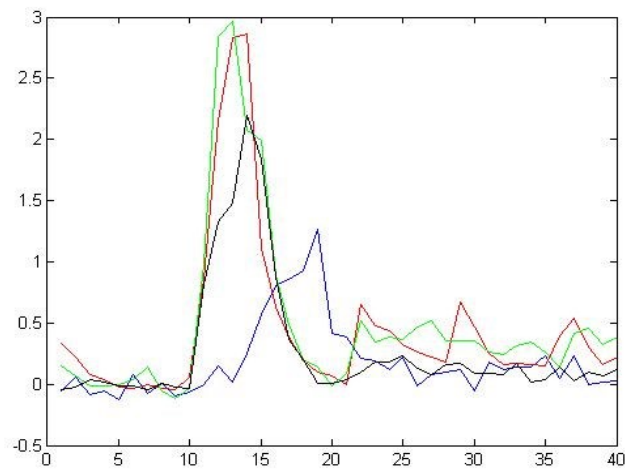


Figura 3.6.1 Varias posibles AIFs

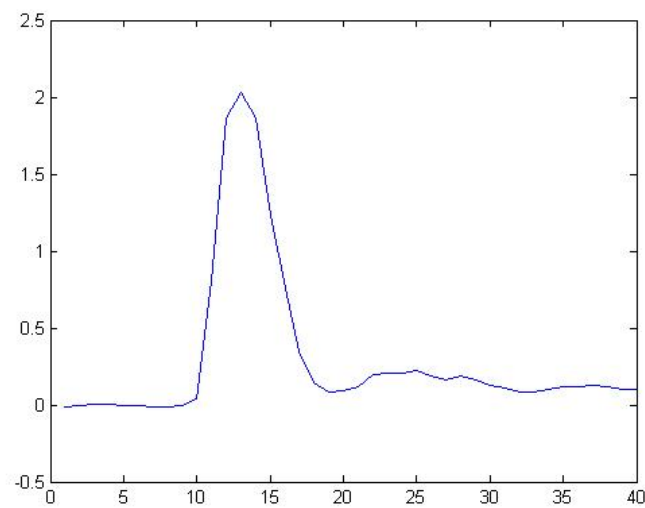


Figura 3.6.2: AIF calculada mediante un estimador - M a partir de las AIFs de fig. 3.6.1

Una vez obtenida la AIF final, esta se ajusta a una función gamma (fig. 3.6.3) como cualquier otra curva (detallado en la siguiente sección) y se pregunta al usuario si quiere utilizar esta (fig. 3.6.4) o por el contrario prefiere elegir una AIF manualmente.

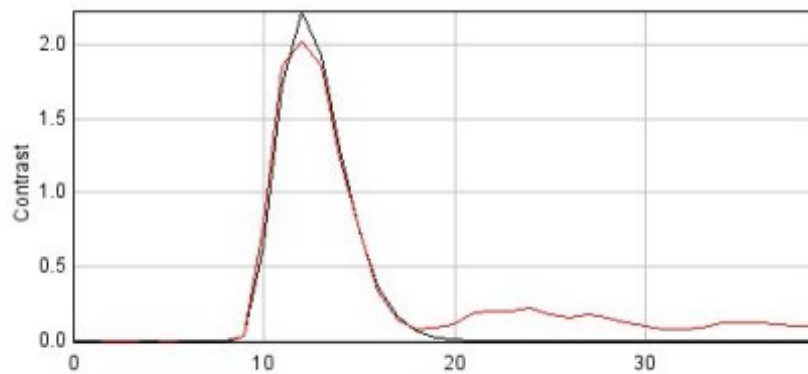


Figura 3.6.3 AIF y su ajuste

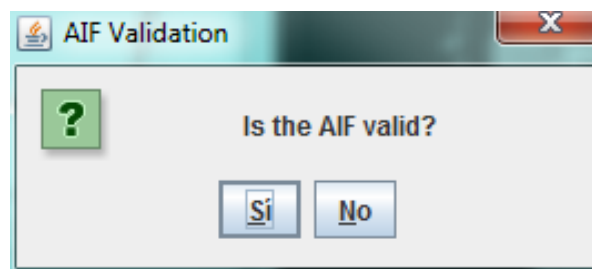
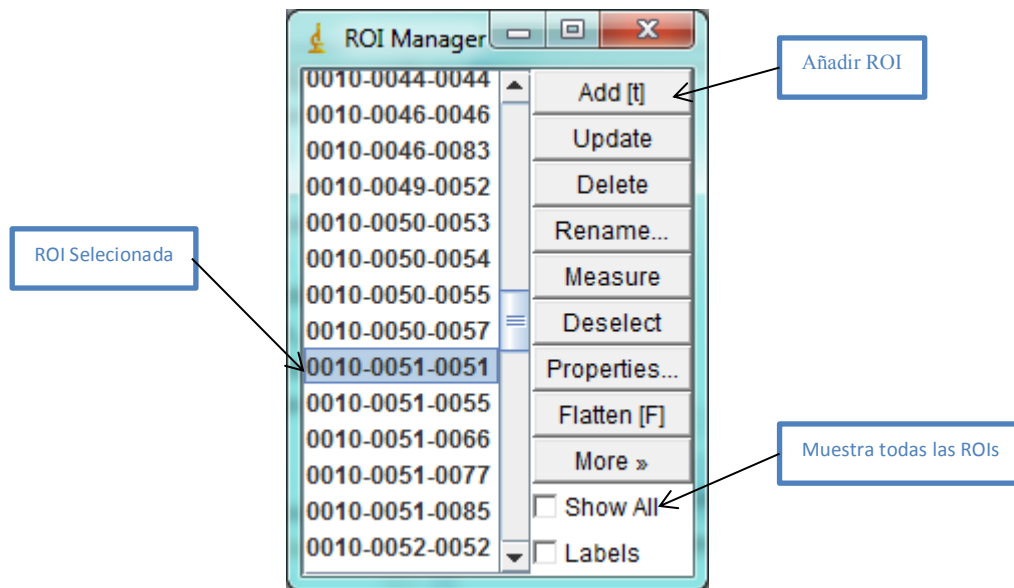


Figura 3.6.4 Decisión sobre la AIF calculada

Si el usuario acepta la AIF a continuación se le muestra una tabla con los vóxeles a partir de los cuales se ha calculado la AIF (fig. 3.6.5). Se ha equipado la herramienta con una aplicación extra, que se describe en la sección 3.11 desarrollada para poder ver la curva de contraste de cada vóxel.



**Figura 3.6.5** ROI Manager  
Muestra los vóxeles escogidos para la ROI

### 3.7 Cálculo manual de la AIF

Puede darse el caso en el que el usuario no esté satisfecho con la AIF automática calculada o simplemente prefiera elegir él mismo los vóxeles a partir de los cuales se quiere calcular la AIF. Para ello la herramienta permite seleccionar ROIs (*Region Of Interest*). Estas ROIs pueden tener diversas formas (fig. 3.7.1) y gestionarse mediante la herramienta *ROI Manager* de ImageJ (fig. 3.6.5). La AIF se calcula entonces mediante un estimador de mediana de todos los vóxeles seleccionados por el usuario y se ajusta a gamma.



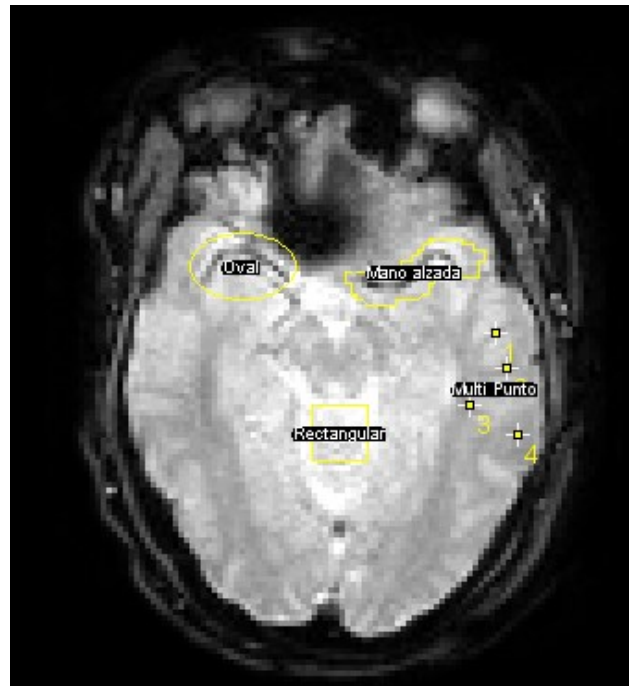


Figura 3.7.1 Diferentes ROIs

### 3.8 Ajuste práctico a función gamma

Para eliminar los efectos de recirculación, fugas de contraste y ruido, es posible realizar el ajuste a una función gamma.

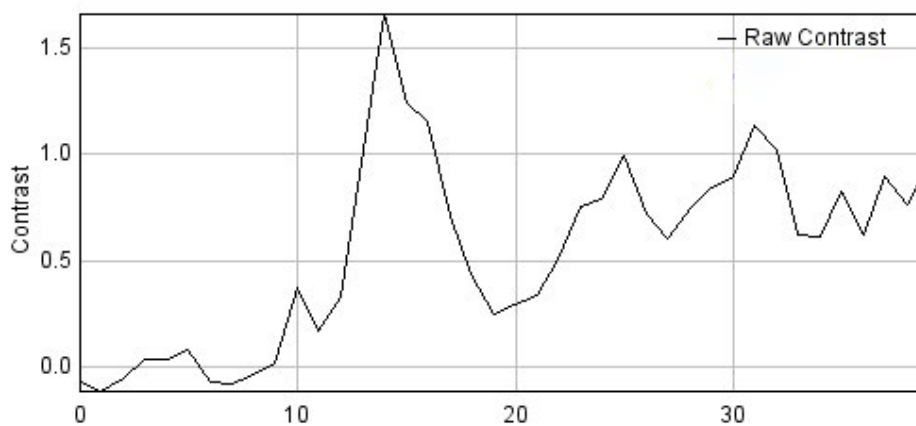


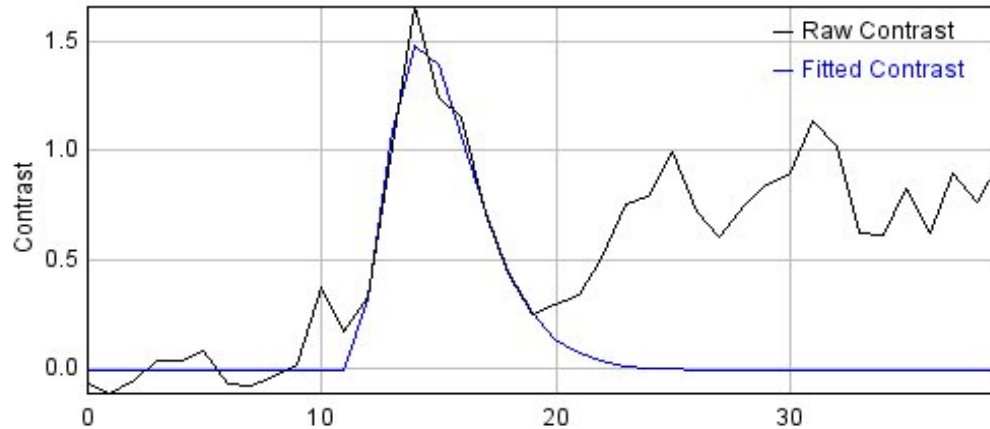
Figura 3.8.1 Contraste con efectos del ruido y recirculación

Como se describe en la sección 3.4 se puede elegir entre no ajustar, utilizar el ajuste proporcionado por Apache o realizar todo el proceso de ajuste detallados teóricamente en la sección 2.3. Para ello la arquitectura de la herramienta cuenta con una clase

abstracta a modo de interfaz que proporciona los métodos básicos a implementar en caso de querer ampliar los tipos de ajustes de una forma abierta y sencilla siguiendo el paradigma del software abierto.

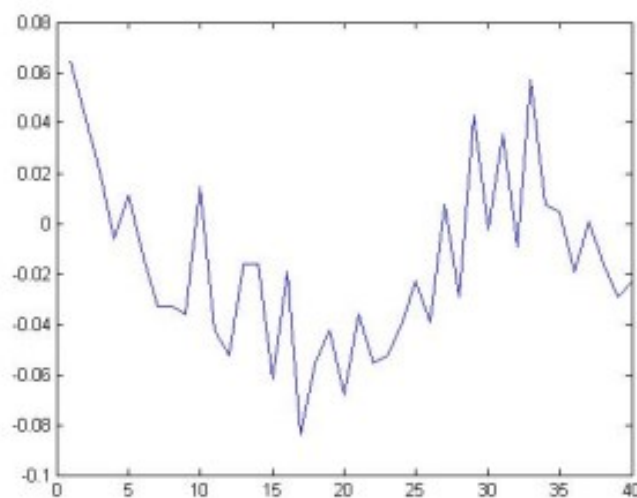
Por robustez y rendimiento se selecciona de forma automática el ajuste utilizando las librerías externas (sección 4.3.1). Esta librería necesita que se dote al programa de los gradientes (2.11) relativos a cada parámetro y el valor de la función en estos puntos.

La librería proporcionada por Apache está optimizada para ajustes lineales, pero funciona con otras posibilidades como se ha podido comprobar en la realización de este proyecto mediante experimentación. Dado que el objetivo es que la curva de contraste obtenida de forma directa se parezca lo más posible a la ecuación (2.3), se intentó en un primer momento ajustar a esta función hallando los parámetros  $K$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  de forma directa, por lo que se proporciona al programa los gradientes relativos a éstos. Aunque los ajustes obtenidos son muy buenos, el tiempo de procesamiento que toma el ajuste de cada curva es notable lo que supone un montante de tiempo sobre el total de los vóxeles y un uso de memoria tal que hace incompatible esta opción con la implementación práctica, dado que la herramienta iterará sobre cada una de las curvas (en estudios de imágenes con un tamaño de volumen de  $128 \times 128 \times 28$  vóxeles pueden llegar a ser unas 200.000). De forma opuesta el ajuste lineal sobre la ecuación (2.4) proporciona resultados muy similares pero el tiempo utilizado es mínimo. Una vez encontrados los parámetros es suficiente con deshacer el cambio de variable y calcular el valor ajustado en cada punto. Dado que la función gamma se define para los puntos donde  $t > t_0$  se fuerza a que esta sea igual a 0 hasta el instante donde se detecta la llegada del contraste, a partir del cual se pueden obtener los valores ajustados. Los efectos de la interpretación de la curva como una gamma se ven claramente en (fig. 3.8.1), donde la misma curva (fig. 3.8.2) ha quedado ajustada para eliminar efectos indeseados.



**Figura 3.8.3** Curva con contraste original en negro, curva ajustada en azul sin los efectos de recirculación y ruido.

Aunque se ha variado el algoritmo de búsqueda de [8] y [9] para conseguir ajustar el mayor número posibles de curvas correctas por el detallado en la sección 2.3, siguen existiendo vóxeles donde no es posible el ajuste (fig. 3.5.2) debido a la enorme fluctuación en la subida y, más habitualmente en los casos de perfusión cerebral estudiados, en la bajada debido al efecto de la recirculación. Esto da lugar a la aparición de puntos sin representación cuantitativa en los resultados finales de los mapas paramétricos, marcados en rojo en la aplicación (fig. 3.8.5), que indican que el paso del contraste no es lo suficientemente significativo para el estudio o en un número menor de casos un error en el ajuste.



**Figura 3.8.4** donde el algoritmo no encuentra  $t_c$ .

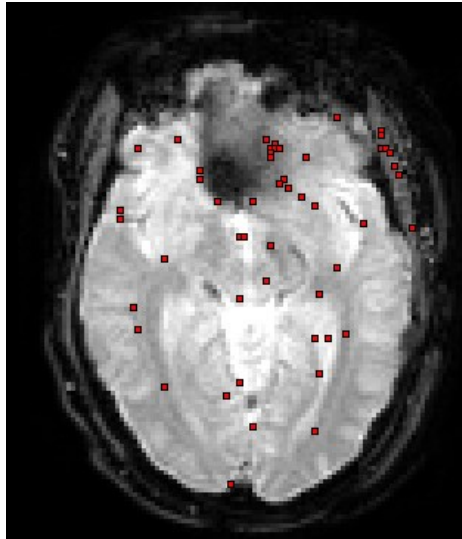


Figura 3.8.5 En rojo los puntos no ajustados

Por otro lado también puede ocurrir que el algoritmo sobreajuste en ocasiones en la búsqueda de  $t_0$  y  $t_e$ , produciendo resultados indeseados (fig. 3.8.6), estos puntos son fácilmente detectables dado que sus valores de ajuste distan mucho de sus valores “en crudo” por lo que se puede prescindir del vóxel al tratarse de un mínimo número produciéndose el mismo efecto que en (fig. 3.8.3).

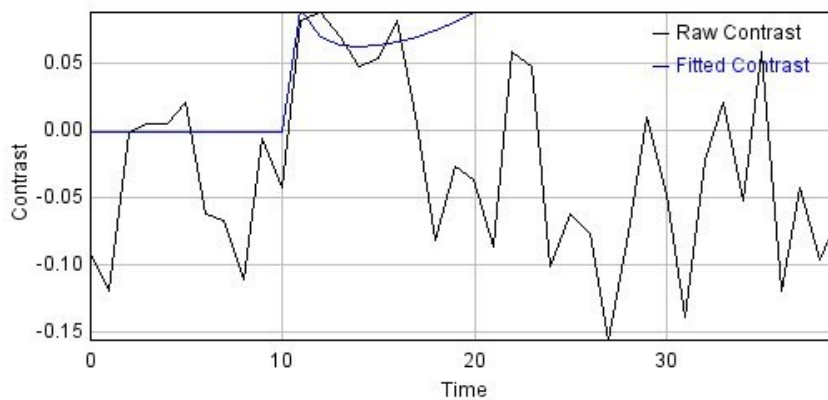


Figura 3.8.6 Error del ajuste automático

### 3.9 Deconvolución.

La operación de deconvolución se puede implementar con distintas técnicas y algoritmos. La importancia de un buen cálculo es vital para el buen funcionamiento de la herramienta, dado que hace que los estudios puedan ser comparables al eliminar los efectos sobre la entrada del contraste que introducen las características propias de cada paciente.

Para la herramienta se toma la forma (2.15) que resuelve el problema por resolución de sistemas de ecuaciones mediante mínimos cuadrados como se explica en la sección (2.7), invirtiendo la matriz compuesta por versiones desplazadas de la AIF mediante SVD. Esta matriz es común para todas las operaciones de deconvolución, por lo cual se calcula una sola vez tras obtener la AIF correcta y queda almacenada. Para su cálculo se procede como sigue:

1. Se calcula la matriz triangular inferior, con la versión de la AIF desplazada con tantos valores distintos de cero como correspondan en función de la fila.
2. La matriz obtenida se descompone por SVD truncado utilizando las librerías externas de Apache, y se obtiene la inversa como (2.9).

El paso 2 puede dar lugar a indeterminaciones numéricas, dado que pueden existir autovalores y autovectores nulos, por lo que es necesario seleccionar el número adecuado de estos que garantiza la descomposición correcta. Como medida de parecido se puede utilizar (3.1), eligiendo el número de autovalores que aseguran la retención de varianza deseada [16] entre la descomposición reducida y la original.

$$\frac{\sum_{i=1}^k W_{ii}}{\sum_{i=1}^m W_{ii}} \geq v \quad (3.1)$$

En la ecuación anterior,  $W_{ii}$  son los autovalores de la matriz diagonal  $W$  de la ecuación (2.9),  $m$  el número total de autovalores,  $k$  el número de autovalores que garantizan una retención mayor o igual a la varianza,  $v$ .

En este sentido *Apache Commons Math* proporciona un método para calcular automáticamente el número de  $k$ 's sin necesidad de calcular de forma iterativa (3.1) hasta hallar una  $v$  mayor a 0.99, valor que se ha comprobado experimentalmente que garantiza la obtención de la matriz inversa buscada adecuada. El método usado por apache establece un umbral dado por:

$$W_{ii} \geq \max(\text{filas}, \text{columnas}) \cdot \text{ulp}(s_1) \quad (3.2)$$

Donde *ulp* (*Unit of Least Precision or Unit in the Last Place*) es la distancia entre dos números consecutivos representados mediante coma flotante y  $s_1$  el bit menos significativo del autovalor de mayor valor. La parte derecha de la ecuación (3.2) proporciona un umbral muchísimo más pequeño (del orden de  $10^{-55}$ ) que el menor autovalor mayor que cero. Esto garantiza que (3.1) sea del 99% o mayor.

Con la matriz inversa calculada y almacenada se puede calcular el contraste idealizado para cada curva ajustada multiplicando ésta por los valores del contraste ajustado resolviendo el sistema (2.10).

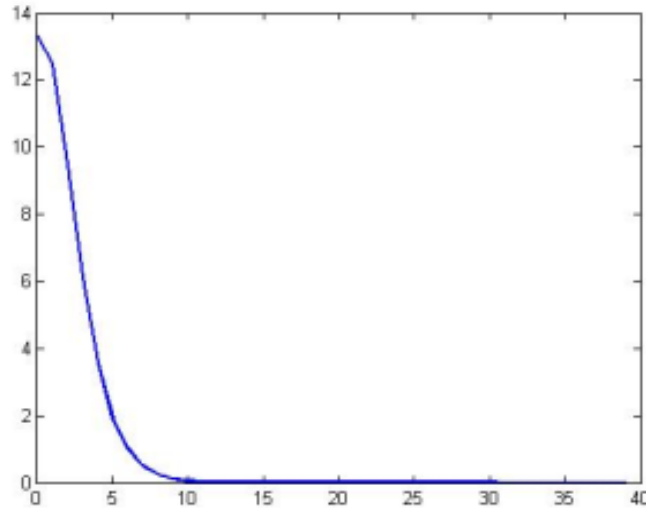


Figura 3.9.1 Concentración de contraste idealizado.

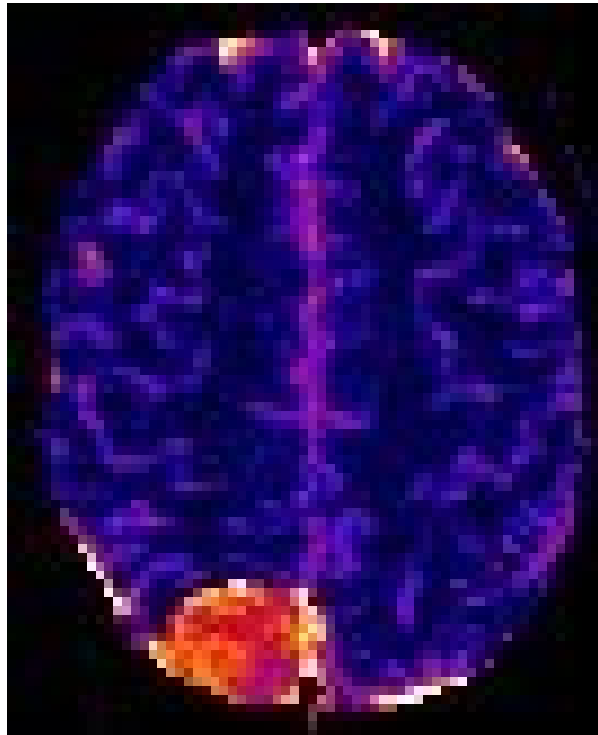
Las curvas como (fig. 3.9.1) corresponden con la curva de contraste sin los efectos introducidos por cada paciente, empleada para calcular otros parámetros de perfusión como el MTT.

Aunque en pasos anteriores se han realizado varias tareas de filtrado, como se ve en (fig.3.8.3), aún quedan curvas mal ajustadas que provocan resultados imprevistos en el cálculo del contraste idealizado. En la mayoría de los casos estas curvas son fácilmente reconocibles por tener valores máximos absolutos muy por encima de valores que cabe esperar, esto sucede de forma más que visible cuando se encuentran mínimos que están muy por debajo de cero y que superan con creces al valor máximo. Dado que esto no tiene coherencia física, el algoritmo busca los vóxeles donde esto sucede y los elimina del cálculo. En varias pruebas realizadas se ha comprobado que el número de vóxeles eliminados por esta razón nunca supera el 0,05%, lo que da una idea de que la implementación es correcta y la eliminación de estos vóxeles se debe a meras razones de inestabilidad con la computación numérica. Las ocasiones en que esto sucede es debido a que se han cogido un número de autovalores menor al óptimo o demasiado grande, introduciendo ceros que provocan la aparición en la inversa de la matriz con versiones desplazadas de la AIF valores anómalos y sin sentido físico.

### 3.10 Mapas Paramétricos

Con la curva de contraste obtenida en paso anterior finalmente se dispone de todos los datos necesarios para obtener los resultados de cuantificación para estudios de perfusión por susceptibilidad magnética con MRI: CBV (*Cerebral Blood Volume*), MTT (*Mean Transit Time*) y CBF (*Cerebral Blood Flow*) para cada vóxel.

En primer lugar a partir de la curva de contraste sin ajustar y la AIF como se expresa en (2.16) se calcula el CBV.

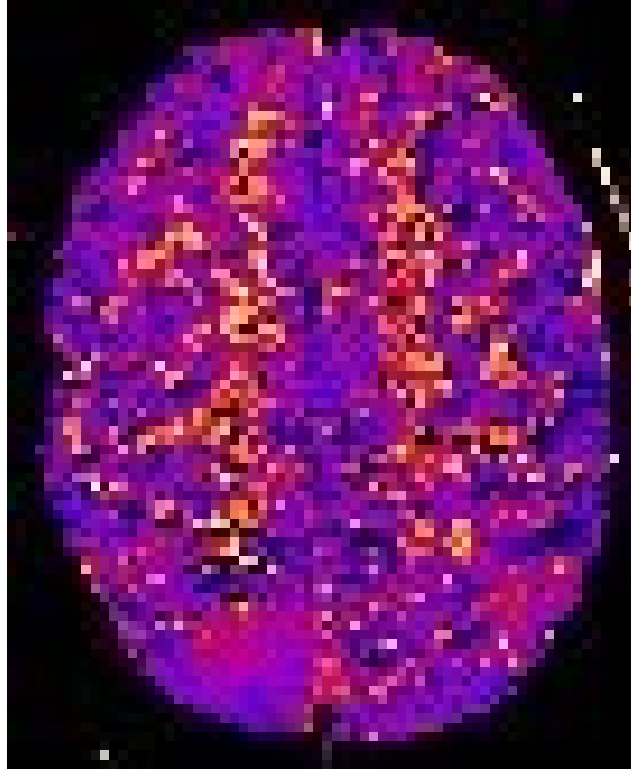


**Figura 3.10.1** Representación del parámetro correspondiente al CBV para cada vóxel.

Se observa que la zona con tejido afectado por el tumor es más brillante, el tumor crea nuevos vasos y al existir una microvasculatura más elevada que el resto del tejido el volumen de sangre en la zona es mayor.

El tiempo medio de tránsito, MTT, se calcula siguiendo la ecuación (2.17). Las imágenes de MTT tienen una apariencia más granulada, dado que el parámetro se distribuye de forma más heterogénea por el tejido, además de los puntos particulares que pueden surgir por el cálculo automático del contraste sin los efectos de función de entrada. Aún así se puede ver una distribución más homogénea en las partes

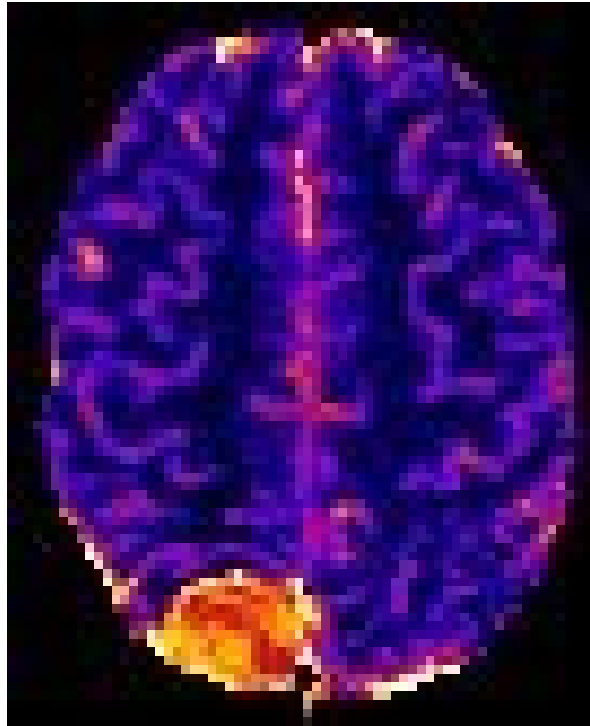
afectadas, cambiando ésta dependiendo del tipo de ajuste empleado, como se detalla en el apartado de resultados.



**Figura 3.10.2** Representación del parámetro correspondiente al MTT  
Para cada vóxel.

Por último se obtiene el flujo, (2.19), mediante la división de las imágenes anteriores.





**Figura 3.10.3** Representación del parámetro correspondiente al CBF para cada vóxel.

Para todos los cálculos se debe tener en cuenta la aparición de vóxeles aislados que presenten valores atípicos (demasiado oscuros o demasiado brillantes) en la región en la que se encuentran debido a los cálculos automáticos, pero como ya se ha hablado anteriormente dichos cálculos funcionan con la enorme mayoría de las curvas por lo que el efecto no es significativo.

Hay que tener en cuenta que los resultados finales reducen el número de dimensiones original de 4D (ancho, alto, rodaja y tiempo) a 3D (ancho, alto y rodaja) dada la integración en el tiempo necesaria para la obtención de los parámetros.

### **3.11 Extensiones complementarias para la visualización de características**

Como se apunta en secciones anteriores (3.6 y 3.7), la herramienta se complementa con la implementación de funcionalidades que no son esenciales para el funcionamiento de la misma, pero que son de gran utilidad para el usuario a la hora de analizar las imágenes.

Como parte de estas herramientas extras, se implementa la ya mencionada posibilidad de ver los vóxeles no ajustados, en caso de usar ajuste, con puntos rojos (fig. 3.8.4) y la posibilidad de ver los vóxeles utilizados en el cálculo de la AIF, tanto de forma automática como manualmente.

Durante el desarrollo de la herramienta apareció varias veces la necesidad de visualizar las diferentes curvas de contraste pertenecientes a cada vóxel. Conocer la evolución de los datos de forma directa facilita la labor de implementación y de análisis. Por esto se ha dotado a la herramienta con la capacidad de inspeccionar gráficamente las curvas de contraste de un determinado vóxel con tan solo seleccionarlo o si el usuario lo requiere pasando el ratón por encima, viendo de una pasada todas las curvas pertenecientes a una zona y compararlos con otras.

En general, es muy útil para un gran número de aplicaciones poder ver de forma rápida como es la evolución de una imagen dinámica de forma cuantitativa. Por ello esta última extensión ha propiciado la creación de un *plugin* de ImageJ independiente a la herramienta. Dicho *plugin* tiene un carácter generalista y por ello las gráficas que muestra son las de la intensidad de la imagen a lo largo de los distintos *frames* para cada vóxel al pasar el puntero del ratón por cada uno de éstos.

Dada la enorme utilidad del *plugin* ha sido publicado en la web principal de imageJ <http://rsbweb.nih.gov/ij/plugins/index.html>, bajo el nombre *Dynamic Pixel Inspector* y además esta incluido dentro del repositorio *git* del LIM (Laboratorio de Imagen Médica) del Hospital Gregorio Marañón, <https://github.com/HGGM-LIM/limtools>, junto al resto de proyectos de código abierto desarrollados en el laboratorio.

### 3.12 Diagrama de clases

A continuación se muestra la arquitectura del software mostrando sus clases y las relaciones entre estas.

En el diagrama se puede ver cómo los diferentes tipos de ajuste heredan de una clase base abstracta (*fitter*) con los métodos a implementar en caso de querer ampliar la aplicación con un nuevo tipo de ajuste.

Por otra parte se ha implementado una clase *Voxel* genérica que determina las coordenadas de éstos, de la cual se extiende la clase *VoxelT2* que implementa el análisis para los estudios ponderados en T2 y sus parámetros, como es el caso que aborda el proyecto. En el caso de querer implementar nuevos modelos como por ejemplo T1 habría que implementar una nueva clase para éste que herede de la clase madre (*Voxel*), de nuevo.

Estas características facilitan el desarrollo de nuevas extensiones para la herramienta que permitan ampliar su funcionalidad.

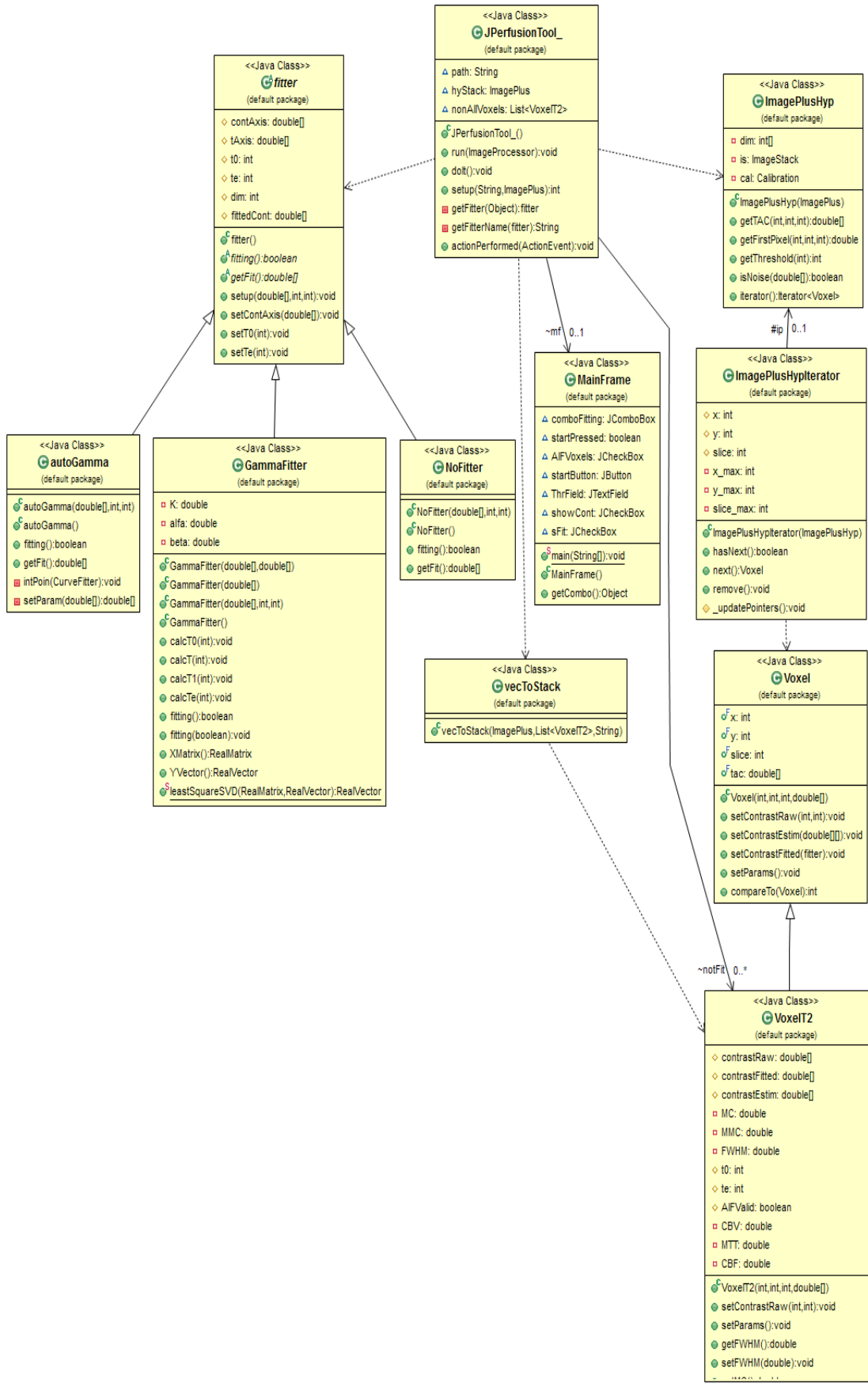
El diagrama de clases no muestra la relación de las diferentes clases con las aportadas por *ImageJ* y *MathCommons*. Como se ha comentado (sección 1.5) *ImageJ* proporciona una gran variedad de herramientas para el análisis de las imágenes. Las clases *ImagePlus*, *ImageProcessor*, *ROI*, *ROIManager*, *ImageStack*, etc. son usadas extensivamente durante toda la implementación. Esto permite recurrir a buenas prácticas de programación al reutilizar código ya existente.

Un caso de uso de éstas se da con las clases *ImagePlusHyp* y *ImagePlusHypertator*, (a su vez no implementadas específicamente para este proyecto sino reutilizadas de un proyecto existente en el LIM) que es de vital importancia y permite la lectura inicial del valor de intensidad de cada uno de los vóxeles. Esta clase utiliza la clase *ImagePlus* e *ImageStack* y sus métodos para obtener el valor de intensidad inicial de cada uno de los vóxeles no enmascarados. Igualmente ocurre con la clase *vecToStack* que permite conformar pilas de imágenes tomando como valores de intensidad el valor de los diferentes parámetros calculados para cada vóxel.

En el caso de *CommonsMath* se usan multitud de funciones matemáticas básicas, la clase *CurveFitting* es utilizada en la clase *GammaFitterACM* para el ajuste y las funciones de álgebra lineal de forma recurrente durante toda la implementación.

Además de las clases mostradas, se han implementado una serie de funciones utilizadas frecuentemente para el cálculo matemático, englobadas en las clases *MathUtils*, *MathAIF*. Éstas no se muestran en el diagrama dado que no interfieren con la arquitectura, simplemente aportan utilidades.

Implementación e Interfaz



## 4. Validación de la herramienta

---

### 4.1 Muestras

Se han adquirido estudios de siete pacientes con algún tipo de tumor cerebral, para medir la similitud entre los resultados obtenidos por la herramienta desarrollada para este proyecto y por una herramienta de uso clínico habitual.

### 4.2 Procesamiento de Imágenes

#### 4.2.1 Adquisición de datos

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 = 1692 ms y TE = 30 ms). Se realizaron 28 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 (14 ml de Gadovist 1,0 mmol/ml, Schering) por medio de un inyector automático (Tennessee™; Ulrich Medical, MRI Contrast Agent Injectors) a un ritmo de 3 ml/s. Tras la administración de contraste se administraron 61 ml de suero fisiológico también a un ritmo de 3 ml/s.

La máquina de resonancia utilizada en el hospital Gregorio Marañón es una Intera 1.5T de Philips.

#### 4.2.2 Procesado de imágenes

Las imágenes adquiridas como se describe en el paso anterior son analizadas siguiendo la metodología y los fundamentos de los capítulos anteriores, pero es necesario tener en cuenta que:

- Los estudios habían sido previamente analizados por un radiólogo experto del Hospital Gregorio Marañón, conocedor del historial del paciente y por tanto de la localización exacta del tejido afectado por un tumor, necrosis o edemas. Así el análisis no ha sido utilizado para la localización de zonas lesionadas sino

para evaluar la agresividad de la enfermedad en función de los diferentes parámetros que caracterizan la hemodinámica en la zona.

- Si en el proceso de adquisición de imágenes el paciente se mueve, el radiólogo desecha el estudio y lo repite, no hay ruido por efectos de movimiento de la muestra.
- Se calculan y presentan análisis comparativos para los tres parámetros calculados, CBV, MTT y CBF, tanto para el caso en el que se ajustan las curvas a una gamma como para el que no. El parámetro de referencia en este tipo de estudios comparativos suele ser el CBV, así se realiza en el Gregorio Marañón por lo que el valor de este parámetro resulta de importancia.
- La AIF ha sido calculada automáticamente en todos los casos, sin necesidad de establecer una ROI específica, así como el umbral relativo para eliminar *background* fijado a uno.

#### 4.3 Descripción herramienta Phillips

Para el análisis de las imágenes proporcionadas por el equipo de resonancia Philips proporciona la herramienta *Intellispace Portal*, que presenta varias limitaciones.

- La herramienta no permite guardar independientemente las imágenes paramétricas que son el resultado del análisis, ni máscaras de las ROIs donde está la zona afectada.
- Proporciona los valores de CBV, MTT y CBF, pero no almacena las imágenes del resultado.
- Intellispace Portal no calcula la AIF de forma automática, el radiólogo selecciona mediante inspección de las curvas de contraste, vóxeles que pueden representar la función de entrada.
- Se desconoce cuáles son las operaciones o métodos para el cálculo de los parámetros. A todos los efectos, funciona como una caja negra a la que se le pasan unas determinadas entradas y ofrece unas determinadas salidas, pero no puede consultarse cómo realiza los cálculos.

#### 4.4 Análisis y Comparación

Los estudio mencionados anteriormente son analizados con la herramienta, tanto utilizando el ajuste de las curvas de contraste, mediante el método que utiliza las librerías de MathCommons, como sin él, de forma que los mapas calculados (CBV,

MTT, CBF) en ambos casos puedan ser comparados por los obtenidos por la herramienta de Philips, dándonos una idea de cómo se equiparan nuestros resultados a los obtenidos por una herramienta validada para uso clínico.

El procedimiento una vez obtenidos los mapas paramétricos consiste en trazar una ROI sobre la zona afectada, previamente marcada por el radiólogo para el estudio con la herramienta de Philips, y obtener el valor medio de los píxeles en dicha zona. Este procedimiento se realiza en los tres mapas paramétricos resultantes del procesamiento. De la misma forma se traza otra ROI en una zona no afectada por la lesión, generalmente en la sustancia blanca contralateral (simétricamente) a la zona con tejido tumoral, idealmente de la misma superficie que la primera ROI. En los estudios facilitados por el radiólogo no siempre se realiza una sola comparación de tejidos sano contra el tumor, sino que en ocasiones se compara el tejido lesionado con varias zonas sanas. Además existen pacientes con más de una porción del cerebro afectada (varios tumores), lo que también da lugar a más de una comparación por paciente, el resultado de esto es que se tienen siete pacientes pero finalmente trece conjuntos de comparación a ser medidas por las herramientas a comparar.

Es importante destacar que debido a las limitaciones dadas por la herramienta de Philips, es imposible utilizar la misma ROI de forma exacta en ambos estudios, la herramienta del fabricante no permite extraer ningún tipo de máscara o de coordenadas de la misma, al contrario de como si ocurre con la herramienta objeto de este proyecto. Sin embargo gracias al gran parecido de los resultados de ambas herramientas, se han escogido ROI's muy similares.

## **4.3 Resultados**

### **4.3.1 Resultados comparativos entre los métodos de ajuste.**

Se han analizado ambos métodos, comparando los ratios tumor/sano obtenidos con ambos ajustes para los mapas paramétricos de MTT y CBF, en los cuales el ajuste cobra mayor importancia.

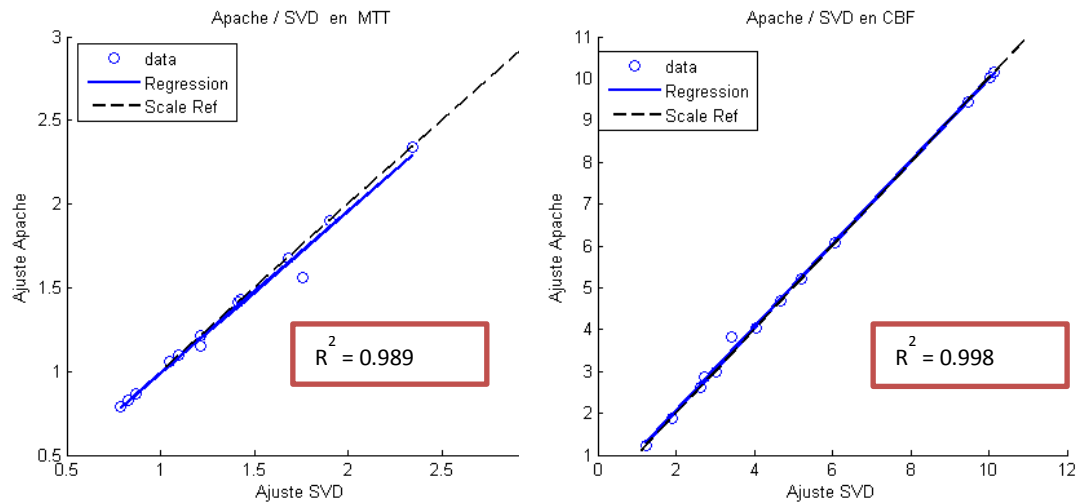


Figura 3.8.2 Regresión para ambos ajustes, en MTT y CBF

Ambos métodos proporcionan resultados prácticamente iguales como se observa (fig.3.8.2) y además no existen diferencias sustanciales en cuanto tiempo de computación.

Para la validación se usa el método de ajuste que utiliza las librerías de *Commons Math* por una cuestión de robustez. Las librerías de la fundación de software están ampliamente testadas.

#### 4.3.2 Tablas

A continuación se presentan los datos de cuantificación para los tres mapas paramétricos obtenidos mediante la herramienta de Philips.



		Philips					
		CBV		MTT		CBF	
		Tumor	Sano	Tumor	Sano	Tumor	Sano
1	Compara 1	8,52	3,32	5,38	5,92	95,06	33,59
2	Compara 1	6,58	3,76	5,23	7,18	75,47	31,45
	Compara 2	6,58	4,11	5,23	5,26	75,47	46,84
	Compara 3	6,58	1,73	5,23	4,72	75,47	21,91
3	Compara 1	7,31	2,44	5,36	3,17	81,83	46,2
	Compara 1	5,81	3,23	3,083	2,97	90,94	65,31
4	Compara 1	7,29	2,13	24,85	26,5	181,12	56,44
5	Compara 1	18,53	6,62	6,76	5,01	164,56	79,21
	Compara 2	18,53	2,82	6,76	6,48	164,56	26,1
6	Compara 1	75,76	7,53	13,31	4,72	341,62	95,69
	Compara 2	75,76	4,93	13,31	6,38	341,62	46,31
7	Compara 1	32,65	3,31	6,76	3,36	289,6	59,15
	Compara 2	32,65	2,31	6,76	3,61	289,6	38,4

Tabla 4.1 Datos de cuantificación obtenidos con la herramienta de Philips.

Estos datos serán comparados tanto con la cuantificación obtenida de la herramienta tanto de curvas sin ajuste como con ajuste.

A continuación se presentan los valores obtenidos por la herramienta sin emplear ningún tipo de ajuste en las curvas de contraste.

		Jperf					
		CBV		MTT		CBF	
		Tumor	Sano	Tumor	Sano	Tumor	Sano
1	Compara 1	0,188	0,093	12,511	13,795	0,015	0,007
2	Compara 1	0,263	0,102	9,274	11,915	0,028	0,009
	Compara 2	0,263	0,112	9,274	10,883	0,028	0,010
	Compara 3	0,263	0,087	9,274	7,873	0,028	0,011
3	Compara 1	0,162	0,106	8,703	7,626	0,019	0,014
	Compara 1	0,16	0,15	8,701	6,827	0,018	0,022
4	Compara 1	0,179	0,069	8,813	12,246	0,020	0,006
5	Compara 1	0,504	0,191	10,269	10,26	0,049	0,019
	Compara 2	0,504	0,063	10,269	11,532	0,049	0,005
6	Compara 1	0,726	0,098	16,538	9,524	0,044	0,010
	Compara 2	0,726	0,059	16,538	10,954	0,044	0,005
7	Compara 1	1,177	0,13	14,051	8,806	0,084	0,015
	Compara 2	1,177	0,091	14,051	9,769	0,084	0,009

Tabla 4.2: Parámetros obtenidos por la herramienta sin ajuste.

Como se discutió en la sección anterior, se utiliza la relación entre la zona afectada y la zona sana:

		CBV		MTT		CBF	
		Ratio Jperf	Ratio Phillips	Ratio Jperf	Ratio Philli	Ratio Jperf	Ratio Phillips
1	Compara 1	2,022	2,566	0,907	0,909	2,229	2,830
2	Compara 1	2,578	1,750	0,778	0,728	3,313	2,400
	Compara 2	2,348	1,601	0,852	0,994	2,756	1,611
	Compara 3	3,023	3,803	1,178	1,108	2,566	3,445
3	Compara 1	1,528	2,996	1,141	1,691	1,339	1,771
	Compara 1	1,067	1,799	1,274	1,038	0,837	1,392
4	Compara 1	2,594	3,423	0,720	0,938	3,605	3,209
5	Compara 1	2,639	2,799	1,001	1,349	2,636	2,078
	Compara 2	8,000	6,571	0,890	1,043	8,984	6,305
6	Compara 1	7,408	10,061	1,736	2,820	4,266	3,570
	Compara 2	12,305	15,367	1,510	2,086	8,150	7,377
7	Compara 1	9,054	9,864	1,596	2,012	5,674	4,896
	Compara 2	12,934	14,134	1,438	1,873	8,992	7,542
$R^2$		0,942		0,809		0,918	

Tabla 4.3: Comparación entre los resultados sin ajuste y los datos de Philips.

Se utiliza la  $R^2$  como medida de acuerdo entre medidas, muy cercana a uno en este caso para el CBV lo que indica gran parecido entre lo obtenido para nuestra herramienta y la herramienta de Philips. A continuación se presentan los resultados para el caso ajustado.

## Validación de la herramienta

		Jperf					
		CBV		MTT		CBF	
		Tumor	Sano	Tumor	Sano	Tumor	Sano
1	Compara 1	0,315	0,095	7,134	6,187	0,044	0,015
2	Compara 1	0,167	0,05	7,343	8,866	0,023	0,006
	Compara 2	0,167	0,039	7,343	5,145	0,023	0,008
	Compara 3	0,167	0,028	7,343	4,703	0,023	0,006
3	Compara 1	0,094	0,047	4,396	4,154	0,021	0,011
	Compara 1	0,133	0,064	6,268	3,741	0,021	0,017
4	Compara 1	0,262	0,071	6,139	7,798	0,043	0,009
5	Compara 1	0,521	0,18	5,995	5,456	0,087	0,033
	Compara 2	0,521	0,06	5,995	6,923	0,087	0,009
6	Compara 1	0,732	0,06	11,964	5,113	0,061	0,012
	Compara 2	0,732	0,038	11,964	6,3	0,061	0,006
7	Compara 1	1,089	0,127	7,798	5,519	0,140	0,023
	Compara 2	1,089	0,095	7,798	6,432	0,140	0,015

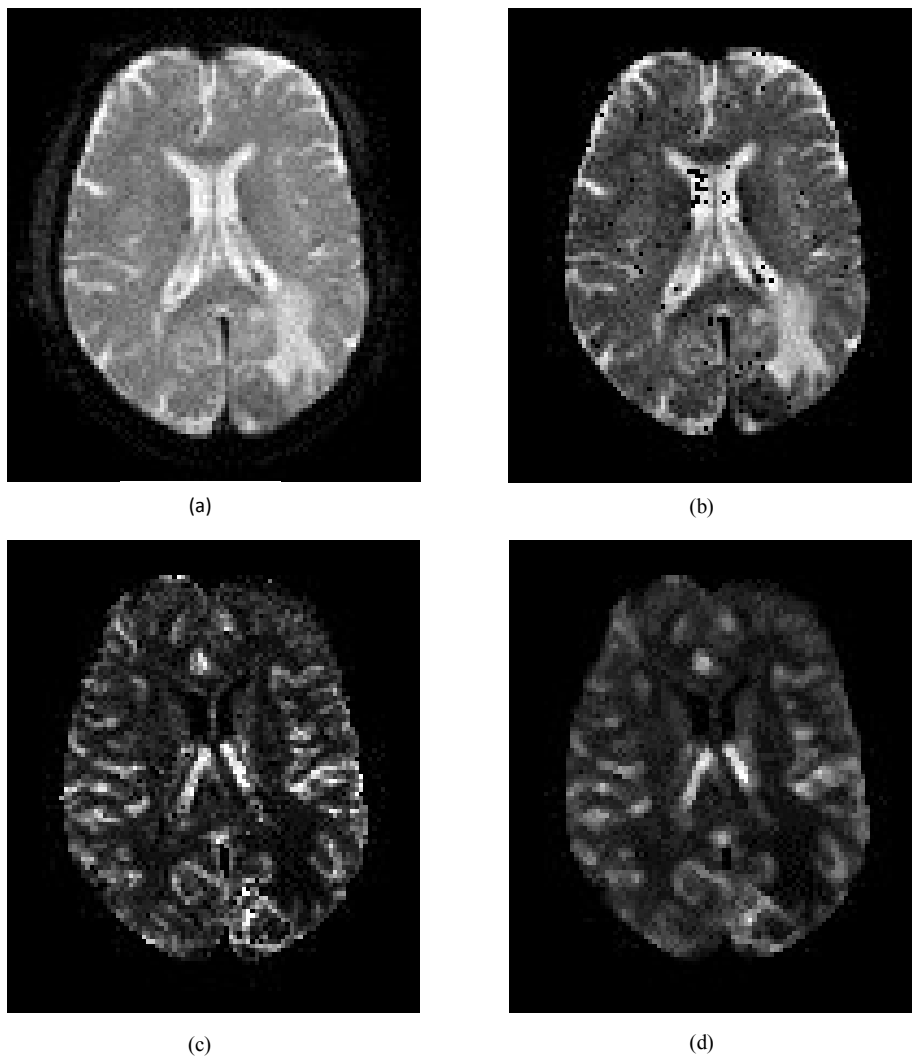
Tabla 4.4: Parámetros obtenidos por la herramienta con ajuste.

		CBV		MTT		CBF	
		Ratio Jperf	Ratio Phil	Ratio Jper	Ratio Phil	Ratio Jper	Ratio Phillips
1	Compara 1	3,316	2,566	1,153	0,909	2,876	2,830
2	Compara 1	3,340	1,750	0,828	0,728	4,033	2,400
	Compara 2	4,282	1,601	1,427	0,994	3,000	1,611
	Compara 3	5,964	3,803	1,561	1,108	3,820	3,445
3	Compara 1	2,000	2,996	1,058	1,691	1,890	1,771
	Compara 1	2,078	1,799	1,675	1,038	1,240	1,392
4	Compara 1	3,690	3,423	0,787	0,938	4,687	3,209
5	Compara 1	2,894	2,799	1,099	1,349	2,634	2,078
	Compara 2	8,683	6,571	0,866	1,043	10,027	6,305
6	Compara 1	12,200	10,061	2,340	2,820	5,214	3,570
	Compara 2	19,263	15,367	1,899	2,086	10,144	7,377
7	Compara 1	8,575	9,864	1,413	2,012	6,069	4,896
	Compara 2	11,463	14,134	1,212	1,873	9,455	7,542
R <sup>2</sup>		0,874		0,493		0,939	

Tabla 4.5: Comparación entre los resultados con ajuste y los datos de Philips..

Los resultados anteriores están tomados sobre imágenes que presentan puntos no ajustados como se muestra en (fig. 3.8.4). Esto supone un ruido conocido como sal y pimienta que puede resultar significativo en el estudio, dado que las ROIs

seleccionadas por el radiólogo son ocasiones muy pequeñas, y un pixel con una intensidad muy diferente a la de sus vecinos puede introducir grandes cambios en el cálculo de la media, por eso se ha realizado también un estudio cuantitativo aplicando a las imágenes un filtro de mediana que elimine el efecto del ruido producido por puntos no ajustados (fig. 4.6.) y poder comprobar si los resultados son más o menos parecidos a los de la herramienta de Philips. Cabe recordar que desconocemos como funciona está y por lo tanto no sabemos si se realiza algún tipo de filtrado como el de mediana.



**Figura 4.6:** Filtrado de mediana (a) Imagen original. (b) Imagen con ruido debido a puntos no ajustados. (c) CBV de la imagen con ruido. (d) CBV tras aplicar filtro de mediana

Resultados obtenidos con el filtro de mediana:

		Jperf					
		CBV		MTT		CBF	
		Tumor	Sano	Tumor	Sano	Tumor	Sano
1	Compara 1	0,273	0,081	6,673	5,08	0,04	0,014
2	Compara 1	0,12	0,05	6,301	7,5	0,019	0,007
	Compara 2	0,12	0,045	6,301	5,385	0,019	0,008
	Compara 3	0,12	0,028	6,301	5,91	0,019	0,005
3	Compara 1	0,087	0,039	4,46	3,801	0,018	0,009
	Compara 1	0,117	0,062	4,72	4,035	0,019	0,015
4	Compara 1	0,211	0,079	5,987	7,423	0,035	0,01
5	Compara 1	0,452	0,181	5,753	5,207	0,077	0,033
	Compara 2	0,452	0,062	5,753	5,936	0,077	0,009
6	Compara 1	0,604	0,06	10,909	5,069	0,05	0,012
	Compara 2	0,604	0,037	10,909	6,064	0,05	0,006
7	Compara 1	1,006	0,135	7,337	5,266	0,13	0,025
	Compara 2	1,006	0,096	7,337	5,513	0,13	0,016

Tabla 4.7: Parámetros obtenidos por la herramienta con ajuste tras un filtro de mediana.

Comparando con Philips.

		CBV		MTT		CBF	
		Ratio Jper	Ratio Phil	Ratio Jper	Ratio Phil	Ratio Jper	Ratio Phillips
1	Compara 1	3,370	2,566	1,314	0,909	2,857	2,830
2	Compara 1	2,400	1,750	0,840	0,728	2,714	2,400
	Compara 2	2,667	1,601	1,170	0,994	2,375	1,611
	Compara 3	4,286	3,803	1,066	1,108	3,800	3,445
3	Compara 1	2,231	2,996	1,173	1,691	2,000	1,771
	Compara 1	1,887	1,799	1,170	1,038	1,267	1,392
4	Compara 1	2,671	3,423	0,807	0,938	3,500	3,209
5	Compara 1	2,497	2,799	1,105	1,349	2,333	2,078
	Compara 2	7,290	6,571	0,969	1,043	8,556	6,305
6	Compara 1	10,067	10,061	2,152	2,820	4,167	3,570
	Compara 2	16,324	15,367	1,799	2,086	8,333	7,377
7	Compara 1	7,452	9,864	1,393	2,012	5,200	4,896
	Compara 2	10,479	14,134	1,331	1,873	8,125	7,542
R <sup>2</sup>		0,919		0,777		0,964	

Tabla 4.8: Comparación entre los resultados con ajuste y filtro de mediana y los datos de Philips..

#### 4.3.3 Análisis de los resultados.

En primer lugar es conveniente definir al menos de forma intuitiva el estadístico utilizado para comparar los resultados vertidos por ambas herramientas,  $R^2$  o coeficiente de determinación. De forma general para el caso de este proyecto  $R^2$  es un coeficiente de correlación, es decir, una medida de la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, así  $R^2$  proporciona un índice que mide el grado de relación entre dos variables, que queda definido  $0 \leq R^2 \leq 1$ , donde 0 indica que no existe relación entre las variables y 1 que la correlación es total.

Analizando los datos queda claro que el mayor parecido se obtiene para el caso sin ajuste, lo que denota que la herramienta de Philips utilizada en el hospital posiblemente no realiza ajustes. Podemos ver gráficamente el parecido entre ambas herramientas mediante un sencillo modelo de regresión lineal (fig. 4.9).

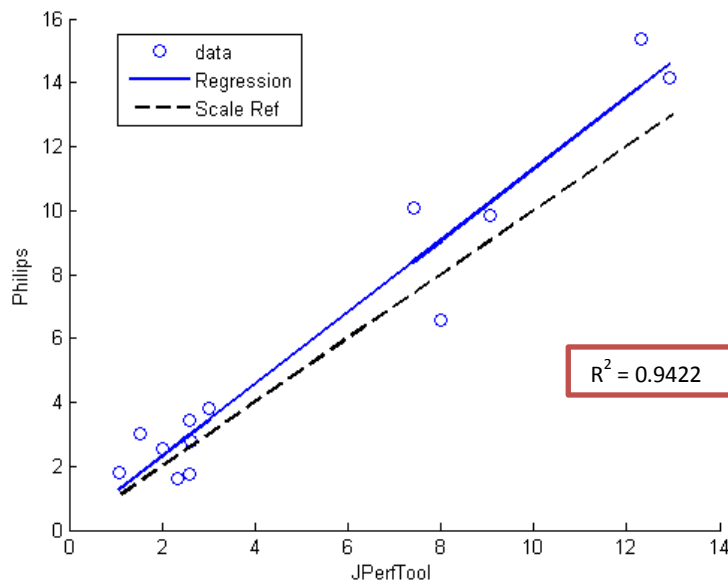


Figura 4.9: Regresión lineal. JperfTool/Philips. Para CBV

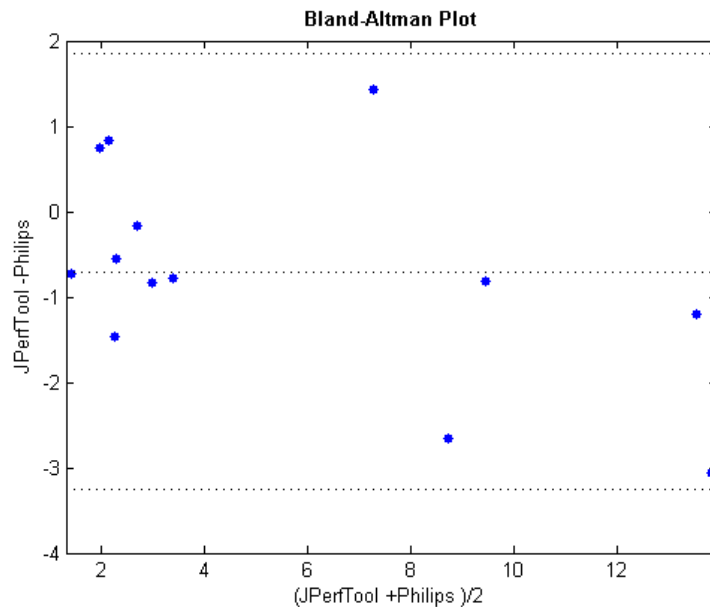


Figura 4.10: Bland – Altman. Medida de confianza entre los métodos. La línea horizontal a mitad de gráfica representa la diferencia media entre herramientas. La superior y la inferior, 1.96 desviaciones típicas.

La recta de regresión obtenida (fig.4.9) queda muy cercana a la recta identidad como era de esperar por el valor de  $R^2$ . Ambas rectas no son completamente paralelas, caso en el cual se denotaría una correlación perfecta pero no necesariamente buena armonía entre ambos métodos dado que podría existir una gran diferencia entre los valores (rectas muy separadas) y que la correlación fuese debida a la elección de una muestra lo suficientemente amplia. Sin embargo ambas rectas son cercanas lo que

supone una buena concordancia entre ambos métodos; esto queda representado mediante de forma rigurosa con un gráfico de Bland - Altman (fig. 4.10).

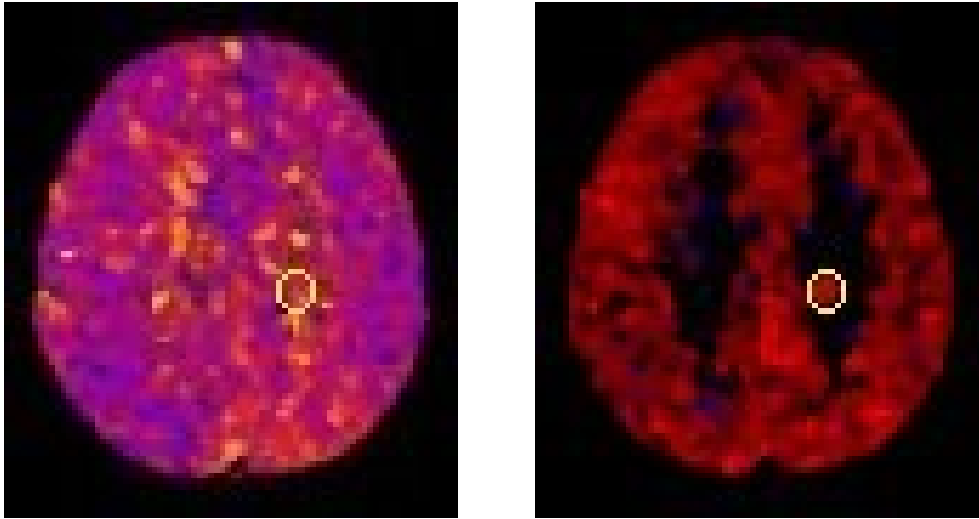
Los gráficos de Bland – Altman representan en un diagrama de dispersión la media de las dos mediciones frente a la diferencia de los mismos. De esta forma se evita que cambios de escala que no afectan a la correlación pero sí a la concordancia, o el efecto positivo del rango que la variable tiene en la muestra, nos den una idea equivocada; dado que se puede tener una correlación alta pero una concordancia pobre entre métodos. El gráfico incluye una línea horizontal que representa la diferencia media y otras dos a dos desviaciones típicas por arriba y por abajo de la primera, denominadas límites de concordancia, si los valores son estables se espera que al menos el 95,5 % de las diferencias caigan dentro de los límites de concordancia, como ocurre en este caso específico. Además en el eje de diferencia se observa que el 0 queda dentro de los límites de concordancia indicando el parecido entre los resultados. Con ambas representaciones (fig. 4.9 y 4.10) podemos asegurar alta correlación y concordancia, dado que con la primera representación queda clara la baja dispersión y con la segunda la inclusión de las muestras dentro de los límites de concordancia.

Cuando comparamos los resultados ajustados, se observa una bajada de  $R^2$  en todos los mapas paramétricos, especialmente pronunciada en el MTT; los mapas de cuantificación del tránsito sanguíneo son característicamente muy heterogéneos comparados con los de CBV y CBF, lo que unido al ruido de sal y pimienta cuando no se realiza filtrado de mediana, puede introducir grandes variaciones en la media de la intensidad de los píxeles contenidos en pequeñas ROIs como las de los estudios al aparecer valores muy anómalos a los de sus cercanías, lo que daría explicación a un valor bajo en comparación con otros para  $R^2$ . De esta forma al realizar el estudio aplicando un filtro de mediana se observa como el valor del coeficiente de determinación  $R^2$  vuelve a aumentar para los tres mapas paramétricos, especialmente para el más problemático, el MTT debido a la suavización de la naturaleza más granulada de la imagen, pasando de un  $R^2 = 0.493$  para el caso sin filtrado a  $R^2 = 0.777$ .

Por otro lado, se han detectado casos donde hay diferencia notables al aplicar ajuste a gamma o no hacerlo al analizar las imágenes visualmente, especialmente en el caso de mapas paramétricos de MTT, por las razones comentadas anteriormente. En los casos con ajuste la zona lesionada se hace más visible, lo que evidentemente tiene



consecuencias sobre los valores de intensidad de los píxeles promediados en las ROIs escogidas.



**Figura. 4.11.** MTT Misma porción ,misma ROI. (a) Sin Ajuste. (b) Con ajuste. La zona lesionada se distingue claramente en (b) mientras que la imagen (a) es homogénea.

#### 4.4 Resultados en pequeño animal

Aprovechando las sinergias que se producen al realizar el proyecto en un entorno de investigación como es el LIM en el Hospital Gregorio Marañón, se ha utilizado la herramienta para obtener los mapas paramétricos sobre estudios de perfusión por resonancia magnética en ratones.

Los ratones son parte de otro proyecto en el que uno de los objetivos es determinar el grado de vascularización en diferentes tipos de tumores pancreáticos implantados en los ratones.

La vascularización en zonas donde se encuentra el tumor es alta, es decir, aparecen más vasos sanguíneos, como se ha explicado con anterioridad, por lo tanto es interesante intentar aplicar la herramienta a este caso y examinar la coincidencia con la histología.

Se debe tener en cuenta que la herramienta está desarrollada para un modelo de cerebro humano y no para abdómenes de ratones como es este caso, lo que implica una serie de cambios que tienen consecuencias en los resultados:

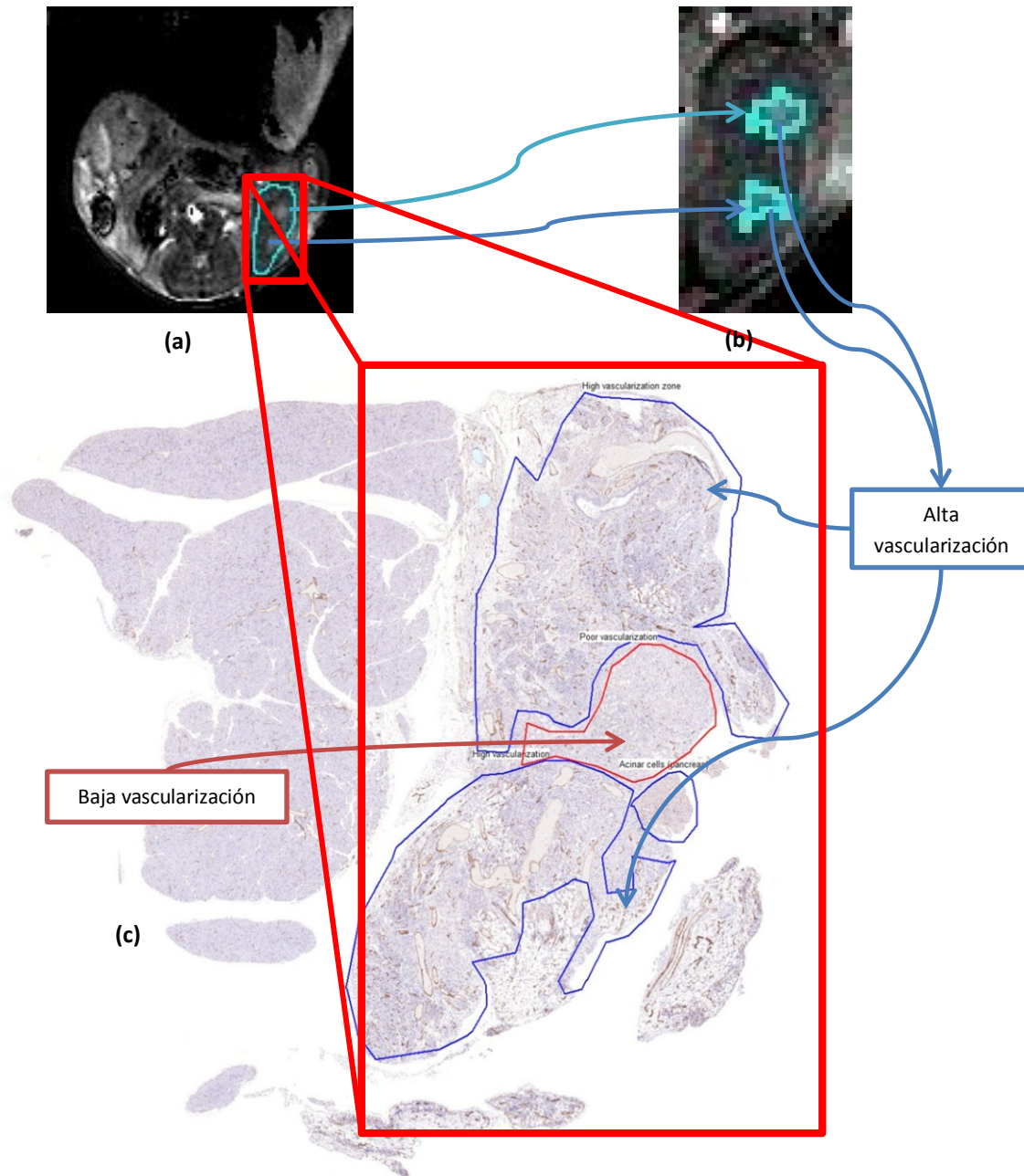
- El abdomen del ratón se encuentra en movimiento durante la resonancia, lo que supone que parte del tejido físico no puede ser siempre identificado

unívocamente durante todo el proceso con un vóxel. Este efecto provoca la aparición de ruido.

- Mediante la visualización de las imágenes y sus curvas de contraste (sección 3.11) se comprueba que en gran parte del tejido el contraste nunca abandona la zona, lo que imposibilita el cálculo del ancho a media altura y la determinación de la máxima concentración entre otra serie de parámetros importante para la obtención de los mapas paramétricos.
- Gran dificultad para calcular una AIF de forma automática debido a los efectos anteriores, e incluso de forma manual debido a las fugas de contraste.
- Al no existir un decaimiento del contraste hasta el nivel inicial como ocurre en humanos en una mayoría de vóxeles, el ajuste a gamma no es posible, de hecho las funciones de contraste no tienen forma de gamma.
- No existe ningún criterio para establecer medidas sobre la bondad de los resultados. No hay posibilidad de comparar con otras herramientas probadas.

Debido principalmente al último punto el análisis de los resultados ha sido cualitativo.

## Validación de la herramienta



**Figura 4.12** (a) CBF Abdomen ratón con ROI en la zona afectada. (b) ROIs de mayor intensidad. (c) Histología de ratón. Las zonas de alta vascularización coinciden con las zonas donde el flujo es mayor.

Como se puede ver al comparar con la histología del animal la herramienta muestra valores más altos en las zonas con alta vascularización, haciendo buena separación de los tejidos donde se implantó el tumor y donde no.



## 5. Trabajos Futuros y Conclusiones

---

### 5.1 Líneas Futuras

A continuación se presentan una serie de posibles líneas de trabajo que mejorarían o ampliarían la utilidad de la herramienta implementada, bien mediante el uso de nuevas aproximaciones y modelados matemáticos, o con la inclusión de nuevos métodos que permitan analizar un conjunto de imágenes mayor, como es el caso del estudio en ratones de la sección 4.4

#### 5.1.1 Ajuste de las curvas de contraste.

En el caso con ajuste del proyecto se ha buscado ajustar cada una de las curvas a una función gamma (2.3). Sin embargo existen casos en los que no se puede realizar este ajuste, debido al efecto de las fugas de contraste o la recirculación; podría resultar interesante introducir la posibilidad de realizar más de un tipo de ajuste para que estos vóxeles no fuesen ignorados. En esta línea, se podría incluir un modelo basado en una ampliación del actual [17], donde la función gamma se complementa con un segundo factor que cuantifica la recirculación y permite un ajuste más robusto de la curva de contraste. Por otra parte el algoritmo de ajuste se ha modificado con respecto a [8] y otros documentos debido a los resultados obtenidos, pero aún podría optimizarse.

#### 5.1.2 Fugas y recirculación

Las fugas provocan que en ocasiones el contraste abandone los vasos durante el periodo de adquisición de imágenes, lo que provoca que las curvas no sean las esperadas como se mencionó anteriormente, igual ocurre con el efecto de la recirculación; un segundo pico de contraste en la curva demasiado cercano al primero provoca una curva inesperada.

Aunque se ha introducido un pequeño control sobre casos específicos a los atañen estos problemas, no se ha realizado ningún tipo de estudio y valoración sobre la información que podrían verter estos parámetros, es decir, la existencia de fugas en ciertas zonas puede significar cómo de lesionado está un tejido o la aparición de varios picos de una intensidad parecida y significativa podría denotar información importante para el estudio médico.

Por lo tanto, ya que se obtiene bastante información sobre las curvas de contraste, podría resultar interesante trabajar sobre la información que estas ofrecen para encontrar patrones que puedan delatar síntomas de alguna patología.

### 5.1.3 Cálculo de la AIF

Este es esencial para un buen cálculo de los parámetros de MTT y CBF así como para poder comparar estudios como se indicó en (2.4). Si bien en el caso de proyecto se ha comprobado que el cálculo automático es satisfactorio, también se ha comprobado que no se puede generalizar a casos como los experimentos preclínicos. Cabe la posibilidad de que utilizando nuevos métodos y algoritmos que explotan los desarrollos de los últimos años de tratamiento de datos el cálculo de la AIF pueda resultar satisfactorio en un mayor número de sistemas.

### 5.1.4 Eliminación del ruido

En el proyecto se eliminan vóxeles demasiado ruidosos, pero no se realiza ningún estudio pormenorizado del ruido de la imagen. Si se conoce con exactitud la naturaleza del ruido es posible que se pueda eliminar mayor parte de este de lo que se hace actualmente mediante software.

### 5.1.5 Ampliación del tipo de estudios

La herramienta ha sido diseñada para estudios de perfusión cerebral y como se ha comprobado se obtienen buenos resultados en estos casos. También se ha aplicado a estudios en abdomen de ratones obteniendo resultado que son al menos esperanzadores para pensar que parametrizando la herramienta para casos concretos e incluyendo una serie de ampliaciones y mejoras se podría utilizar la herramienta para una gama variada de estudios de perfusión.

En el proyecto se ha trabajado con estudios ponderados en T2 y el modelo matemático correspondiente, pero la arquitectura está pensada para que se puedan incluir nuevos modelos. De especial interés sería la implementación para analizar estudios ponderados en T1, los cuales se ajustan a un modelo compartimental.


## 5.2 Conclusión

Se ha desarrollado una herramienta para estudios de perfusión mediante resonancia magnética capaz de obtener de forma rápida los mapas paramétricos de CBV, MTT y CBF y se han obtenido resultados comparables a los de la herramienta utilizado por los radiólogos del HGUGM, *Intellispace Portal* de Philips, obteniéndose un mayor parecido cuando el análisis se realiza sin ajuste de las curvas de contraste.

La herramienta proporciona de forma sencilla la posibilidad de realizar diferentes aproximaciones matemáticas, como es el caso de no ajustar las curvas de contraste a ningún modelado o hacerlo a una función gamma. Además cuenta con la opción de

cambiar una serie de parámetros del estudio. Ambas opciones no existen para la herramienta de Philips.

## 6. Presupuesto

 <b>UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID</b> <b>Escuela Politécnica Superior</b>						
<b>PRESUPUESTO DE PROYECTO</b>						
<b>1.- Autor:</b>						
Pedro Macías Gordaliza						
<b>2.- Departamento:</b>						
Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial						
<b>3.- Descripción del Proyecto:</b>						
- Título	Implementación de una herramienta para medidas de perfusión cerebral en MRI bajo ImageJ					
- Duración (meses)	8					
Tasa de costes indirectos:	20%					
<b>4.- Presupuesto total del Proyecto (valores en Euros):</b>						
26.355,56 Euros						
<b>5.- Desglose presupuestario (costes directos)</b>						
<b>PERSONAL</b>						
Apellidos y nombre	N.I.F. (no rellenar - solo a título informativo)	Categoría	Dedicación (hombres /mes) <sup>a)</sup>	Coste hombre mes	Coste (Euro)	Firma de conformidad
Jose María Mateos Pérez		Ingeniero Senior	0,17	4.289,54	5.752,07	
Pedro Macías Gordaliza		Ingeniero	0,50	2.694,39	10.839,15	
					0,00	
					0,00	
<b>Hombres mes 0,67047619</b>				<b>Total</b>	<b>16.591,21</b>	
<sup>a)</sup> 1 Hombre mes = 131,25 horas. Máximo anual de dedicación de 12 hombres mes (1575 horas) Máximo anual para PDI de la Universidad Carlos III de Madrid de 8,8 hombres mes (1.155 horas)						
<b>EQUIPOS</b>						
Descripción	Coste (Euro)	% Uso dedicado proyecto	Dedicación (meses)	Periodo de depreciación	Coste imputable <sup>d)</sup>	
Laptop HP ProBook 4530s	900,00	100	8	60	120,00	
Dell Optiplex 745	1.500,00	100	8	60	200,00	
		100		60	0,00	
		100		60	0,00	
		100		60	0,00	
					0,00	
					<b>Total</b>	<b>320,00</b>
<sup>d)</sup> Fórmula de cálculo de la Amortización: $\frac{A}{B} \times C \times D$ <p> <b>A</b> = nº de meses desde la fecha de facturación en que el equipo es utilizado  <b>B</b> = periodo de depreciación (60 meses)  <b>C</b> = coste del equipo (sin IVA)  <b>D</b> = % del uso que se dedica al proyecto (habitualmente 100%) </p>						
<b>OTROS COSTES DIRECTOS DEL PROYECTO <sup>e)</sup></b>						
Descripción	Empresa	Costes imputable				
Internet	Telefónica	960,00				
Windows XP Professional x64	Microsoft	130,00				
Office 2003	Microsoft	100,00				
ImageJ	NIH Image	0,00				
Eclipse	Eclipse Foundation	0,00				
Apache Commons Math	Apache Software Foundation	0,00				
Material fungible		50,00				
		<b>Total</b>	<b>1.240,00</b>			
<sup>e)</sup> Este capítulo de gastos incluye todos los gastos no contemplados en los conceptos anteriores, por ejemplo: fungible, viajes y						
<b>6.- Resumen de costes</b>						
Presupuesto Costes Totales	<b>Presupuesto Costes Totales</b>					
Personal	16.591					
Amortización	320					
Costes de funcionamiento	1.240					
Costes Indirectos	3.630					
Total sin IVA	21.781					
<b>Total</b>	<b>26.356</b>					







## *Glosario*

---

**ACM:** Apache Commons Math

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

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

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

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

**DSC:** Dynamic Susceptibility Contrast (Contraste de Susceptibilidad Dinámica)

**EPI:** Echo Planar Imaging (Imagen Eco-Planar)

**FID:** Free Induction Decay (Decaimiento de Inducción Libre)

**FWHM:** Full Width Half Maximum (Ancho a Media Altura)

**GUI:** Graphical User Interface (Interfaz Gráfica de Usuario)

**JVM:** Java Virtual Machine (Máquina Virtual de Java)

**LIM:** Laboratorio de Imagen Médica

**MC:** Maximum Concentration (Concentración Máxima)

**MMC:** Moment Maximum Concentration (Momento de Máxima Concentración)

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

**MTT:** Mean Transit Time (Tiempo Medio de Transito)

**NIH:** National Institutes of Health (Instituto Nacional de Salud. EEUU)

**OSS:** Open Source Software (Software de Código Abierto)

**PET:** Positron Emission Tomography (Tomografía por emisión de positrones)

**RF:** Radio Frequency (Radio Frecuencia)

**ROI:** Region Of Interest (Región de Interes)

**SAR:** Specific Absorption Rate (Tasa de Absorción Específica)

**SNR:** Signal Noise Ratio (Relación Señal-Ruido)

**SPECT:** Single-Photon Emission Computed Tomography (Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica)

**SVD:** Singular Value Decomposition (Descomposición en Valores Singulares)

**TR:** Time Repetition (Tiempo de Repetición).

**TE:** Time Echo (Tiempo de Echo)

**ULP:** Unit in the Last Place (Unidad en la Última Posición)

## Referencias

---

- [1] M. Desco, "Técnicas avanzadas de imagen en Medicina," in *La ciencia y la tecnología ante el tercer milenio*, First Edit., José Manuel Sánchez Ron, Ed. Madrid: Sociedad Estatal España Nuevo Milenio, 2002, pp. 399–420.
- [2] R. Pedrosa, Cesar S.; Casanova Gómez, "Imágenes en Medicina," in *Diagnostico por imagen.*, Second edi., McGraw-Hill, 1999, pp. 58–78.
- [3] J. P. Hornak, "The Basics of MRI," 1996. [Online]. Available: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>.
- [4] "MRI step-by-step, interactive course on magnetic resonance imaging." [Online]. Available: <http://www.imaio.com/en/e-Courses/e-MRI>.
- [5] A. F. M. R. Matthes, J.H. Bernhardt, "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz)," *Health Physics*, vol. 74, no. 4, pp. 494–522, 1998.
- [6] A. M. Blamire, "The technology of MRI--the next 10 years?," *The British journal of radiology*, vol. 81, no. 968, pp. 601–17, Aug. 2008.
- [7] J. A. Guzmán-de-Villoria, P. Fernández-García, J. M. Mateos-Pérez, and M. Desco, "[Studying cerebral perfusion using magnetic susceptibility techniques: technique and applications].," *Radiología*, vol. 54, no. 3, pp. 208–20, 2013.
- [8] X. Li, J. Tian, E. Li, X. Wang, J. Dai, and L. Ai, "Adaptive total linear least square method for quantification of mean transit time in brain perfusion MRI," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, no. 5, pp. 503–510, Jun. 2003.
- [9] J. M. Mateos-Pérez, "Desarrollo de una herramienta de cuantificación de estudios de perfusión por resonancia magnética," Universidad politécnica de Madrid: Escuela técnica superior de ingenieros de telecomunicación., 2007.
- [10] R. R. Wilcox, *Fundamentals of Modern Statistical Methods*, Second Edi. Springer, 2010, p. 278.
- [11] H. K. Thompson, C. F. Starmer, R. E. Whalen, and H. D. McIntosh, "Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate," *Circulation Research*, vol. 14, no. 6, pp. 502–515, Jun. 1964.
- [12] W. Rempp, K;Brix, G;Wenz, F;Becker, C;Guckel, F;Lorenz, "Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging," *Radiology*, vol. 193, no. 3, pp. 637–641, 1994.
- [13] W. Kaplan, ' *Advanced Calculus*, Fifth edit. Pearson-Addison Wesley, 2002, p. 754.
- [14] K. Murase, K. Kikuchi, H. Miki, T. Shimizu, and J. Ikezoe, "Determination of arterial input function using fuzzy clustering for quantification of cerebral blood

- flow with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging.,” *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, vol. 13, no. 5, pp. 797–806, May 2001.
- [15] S. van Huffel, *Recent Advances in Total Least Squares Techniques and Errors-in-variables Modeling*, First Edit. 1997, p. 377.
- [16] A. NG, “Machine Learning-Dimensionality Reduction.” Stanford University by Coursera, Stanford, California, p. 30, 2013.
- [17] V. Patil and G. Johnson, “An improved model for describing the contrast bolus in perfusion MRI.,” *Medical physics*, vol. 38, no. 12, pp. 6380–3, Dec. 2011.
- [18] P. Montesinos Suárez de la Vega, “Técnicas avanzadas de adquisición de imágenes por resonancia magnética a 7 teslas,” Universidad de Oviedo.Escuela Politécnica Superior de Ingeniería de Gijón, 2009.
- [19] Á. N. V. Aníbal R. Figueiras Vidal, Jesús Cid Sueiro, “Estimación y regresión lineales.,” in *Tratamiento Digital de Señales. Ingeniería de Telecomunicación (4º)*, 2007, pp. 1–23.