

**DETECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES, A PARTIR DE NEUROIMÁGENES,
UTILIZANDO UNA TÉCNICA COMPUTACIONAL HÍBRIDA**

DIEGO FERNANDO HOYOS CHACON

YENI SULAY ARIAS GARCIA



UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

FACULTAD DE INGENIERÍA

PROGRAMA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS

2018

**DETECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES, A PARTIR DE NEUROIMÁGENES,
UTILIZANDO UNA TÉCNICA COMPUTACIONAL HÍBRIDA**

DIEGO FERNANDO HOYOS CHACON

YENI SULAY ARIAS GARCIA

Trabajo de investigación presentado en la asignatura de Formación Investigativa III

Prof. Frank Hernando Sáenz Peña

Docente Formación Investigativa III

UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR

FACULTAD DE INGENIERÍA

PROGRAMA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS

2018

Tabla de contenido

| | Pág. |
|--|-------------|
| TITULO | 9 |
| Introducción | 9 |
| CAPÍTULO I | 11 |
| El problema..... | 11 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 11 |
| 1.2 Formulación del Problema | 15 |
| 1.3 Delimitación | 15 |
| 1.3.1 Espacial..... | 15 |
| 1.3.2 Temporal..... | 16 |
| 1.4 Justificación..... | 16 |
| 1.5 Objetivos | 17 |
| 1.5.1 Objetivo general. | 17 |
| 1.5.2 Objetivos específicos..... | 17 |
| CAPÍTULO II..... | 18 |
| Marco teórico | 18 |
| 2.1 Estado del arte | 18 |
| 2.2 Bases teóricas | 22 |
| 2.2.1 Generalidades acerca del cerebro. | 22 |
| 2.2.2 Modalidades de Imageneologia | 29 |
| 2.2.3 Técnicas vinculadas con el procesamiento digital de imágenes..... | 32 |
| 2.2.4 Métricas para evaluar la calidad de las técnicas vinculadas con el procesamiento digital de imágenes. | 61 |
| CAPÍTULO III..... | 65 |
| Marco Metodológico..... | 65 |
| 3.1 Modelo de la investigación | 65 |
| 3.3 Diseño de la investigación | 69 |
| CAPÍTULO IV..... | 75 |

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 4.1 Fase de Filtrado | 77 |
| 4.2 Fase de Segmentación | 80 |
| RESULTADOS | 81 |
| CAPÍTULO V | ¡Error! Marcador no definido. |
| Anexos | ¡Error! Marcador no definido. |
| BIBLIOGRAFÍA | 83 |

Lista de Figuras

| | Pág. |
|--|-------------|
| Figura 1. Vista axiales de imágenes cerebrales de CT en las que se observan claramente: a) Ruido Poisson b) Artefacto (ver flecha roja). c) Bajo contraste entre estructuras lobulares. Tomado Huérfano (2016) | 13 |
| Figura 2. Diagrama de bloques de las modalidades de Imageneologia médica..... | 30 |
| Figura 3. Diagrama de bloques de la etapa de la estrategia E1..... | 33 |
| Figura 4. Diagrama de bloques de la etapa de preprocesamiento de la estrategia E1. | 34 |
| Figura 5. Caso 6 de similaridad. a) Vóxeles en I_Th. b) Vóxeles en I_P. Tomado de (Huérfano, 2017) | 44 |
| Figura 6. Función de transformación | 48 |
| Figura 7. Diagrama de bloques correspondiente a la etapa de segmentación..... | 58 |
| Figura 8. Imagen ilustrativa del Coeficiente de Dice. La región de color rojo corresponde a RD, la azul representa RP y la verde es $RD \cap RP$. Tomado de (HUÉRFANO, 2017)..... | 64 |
| Figura 9. Imagen ilustrativa del diagrama de bloques de los métodos seleccionados. | 76 |
| Figura 10. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) original, b) dilatada. | 77 |
| Figura 11. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) umbralizada..... | 78 |
| Figura 12. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) erosionada. | 79 |

| | |
|--|----|
| Figura 13. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) suavizada con gauss..... | 79 |
| Figura 14. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) segmentada con crecimiento de regiones, b) representación 3-d. | 80 |
| Figura 15. Imagen ilustrativa del diagrama de clases..... | 82 |
| Figura 16. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Carga de BD. ¡Error! Marcador no definido. | |
| Figura 17. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Filtrado de BD..... | 82 |
| Figura 18. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Segmentacion de BD..... | 83 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|------|---|
| MRI | Resonancia Magnética |
| CT | Tomografía Computarizada |
| 2-D | Espacio Bidimensional |
| 3-D | Espacio Tridimensional |
| ICV | Volumen Intracraneal |
| RBM | Reverse Brain Mask |
| CSF | Fluido Cerebroespinal |
| T | Teslas |
| FAST | FMRIB's Automated Segmentation Tool |
| SPM5 | Statistical Parametric Mapping |
| N3 | Nonparametric Nonuniformity Normalization |
| GM | Materia Gris |
| WM | Materia Blanca |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MAPS | Multi-Atlas Propagation and Segmentation |
| GC | Graph Cut |
| BA | Método Basado en Atlas |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| VIH | Virus de Inmunodeficiencia Humana |

| | |
|-------|--|
| PET | Tomografía por Emisión de Positrones |
| SPECT | Tomografía por Emisión de Fotones Simples |
| US | Ultrasonido |
| HU | Unidades Hounsfield |
| MSCT | Tomografía Computarizada Multi-capa |
| NG | Niveles de Gris |
| ROI | Región de Interés |
| WT | Transformada Wavelet |
| LSSVM | Máquinas de Soporte Vectorial de Mínimos Cuadrados |
| SVM | Máquinas de Soporte Vectorial |
| RBF | Función de Base Radial |
| NN | Redes Neurales Artificiales |
| RG | Crecimiento de Regiones |
| PSNR | Métrica Pico de la Relación Señal a Ruido |
| Dc | Coefficiente de Dice |
| RD | Segmentación Manual |
| RP | Segmentación Automática |
| ITK | Insight Toolkit |
| VTK | Visualization Toolkit |

TITULO

**DETECCIÓN DE TUMORES CEREBRALES, A PARTIR DE NEUROIMÁGENES,
UTILIZANDO UNA TÉCNICA COMPUTACIONAL HÍBRIDA**

Introducción

Mediante el presente trabajo se pretende desarrollar una interface gráfica de usuario (GUI) que puede ser útil en la detección automática de tumores cerebrales considerando imágenes tridimensionales de tomografía computarizada. Para ello, se efectúa un proceso de diseño, implementación, entonación y validación de algoritmos computacionales que permiten abordar los problemas de ruido, artefactos y bajo contraste que exhiben las mencionadas imágenes.

La estructura del trabajo a desarrollar es la siguiente:

En el capítulo uno se presenta el problema, estructurado mediante el planteamiento y la formulación del problema. En el segundo capítulo se desarrolla el marco teórico el cual contempla los antecedentes que se registran en la literatura especializada y las bases teóricas relativas a: generalidades acerca del cerebro, patologías cerebrales quirúrgicas, técnicas de filtrado y métodos de segmentación.

Por otra parte, mediante el capítulo tres se aborda el proceso metodológico que se tiene previsto desarrollar en el contexto de las asignaturas Investigación Formativa II y III. En ese

marco metodológico se incluye la descripción del uso de ciertas métricas las cuales permitirán establecer la calidad de desempeño de la técnica computacional híbrida propuesta mediante la presente investigación.

CAPÍTULO I

El problema

1.1 Planteamiento del problema

El cerebro humano es la estructura más compleja del universo, tanto, que se propone el desafío de entenderse a sí mismo. El cerebro dicta toda la actividad mental desde procesos inconscientes, como respirar, hasta los pensamientos filosóficos más elaborados y contiene más neuronas que las estrellas existentes en la vía láctea (*Manes y Niro, 2014*).

El cerebro es una masa blanda de tejido conectivo y neuronas conectada a la médula espinal. Los nervios en el cerebro y la médula espinal transmiten mensajes a todo el organismo. El cerebro y la médula espinal juntos conforman el sistema nervioso central (*American Brain Tumor Association, 2012*).

Medlineplus, 2016 El cerebro, la medula espinal y los nervios conforman el sistema nervioso. En conjunto controlan las funciones del cuerpo. Cuando algo funciona mal en una parte del sistema nervioso, es posible que se tenga dificultad al moverse, hablar, tragar, respirar o aprender. También puede haber problemas con la memoria, los sentidos o el estado de ánimo.

Existen más de 6000 enfermedades neurológicas. Los tipos más reconocidos incluyen:

- Enfermedades causadas por genes defectuosos, tales como la enfermedad de Huntington y la distrofia muscular.
- Problemas con el desarrollo del sistema nervioso, tales como la espina bífida.

- Enfermedades degenerativas, en las cuales las células nerviosas están dañadas o mueren, tales como el Parkinson o el mal de Alzheimer.
- Enfermedades de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro, tales como derrames cerebrales.
- Lesiones en la medula espinal o cerebro.
- Trastornos convulsivos, tales como la epilepsia.
- Cáncer, tales como los tumores cerebrales.
- Infecciones como la Meningitis.

La observación de posibles síntomas de las enfermedades del sistema nervioso forma parte del día de la mayoría de la población normal. Lapsus de habla, cefaleas, dolor de espalda y otros dolores, mareo, debilidad, parestesias, sacudidas musculares, movimientos, calambres y temblores aparecen todos ellos en personas absolutamente normales (*Robert, Griggs, Ralph, Jozefowicz y Aminoff, 2013*).

En el contexto Clínico, la detección de tumores cerebrales y su diagnóstico se lleva a cabo con el apoyo de estudios por imágenes. Estos estudios utilizan rayos X, imanes potentes o sustancias radioactivas para crear imágenes del encéfalo y de la medula espinal.

Las imágenes por resonancia magnética (MRI) y las tomografías computarizadas (CT) son utilizadas con más frecuencia para las enfermedades del encéfalo. Estos exámenes mostrarán un tumor cerebral, si hay uno presente, en casi todos los casos. A menudo, los médicos también obtienen una idea sobre el tipo de tumor que podría ser, basándose en como luce y donde está localizado en el encéfalo (*American Cancer Society, 2014*).

Los neurólogos que consideran las CT deben analizar un número considerable de imágenes y, para ello, realizan un proceso de segmentación manual que les permite identificar las estructuras anatómicas de interés. Entre las dificultades que exhibe este trabajo se puede mencionar: La realización de estas segmentación se hace aún más difícil debido a que las imágenes provenientes de un estudio clínico, generadas mediante cualquier modalidad, poseen imperfecciones tales como ruido, artefactos y bajo contraste, que afectan la calidad de la información presente en las imágenes tridimensionales (Huérfano, 2017).

Como ejemplo, en la figura 1.1 se muestran imágenes correspondientes a un paciente masculino, en la que se aprecia la presencia del ruido poisson, el artefacto escalera y la ausencia de contraste entre las estructuras anatómicas del cerebro.

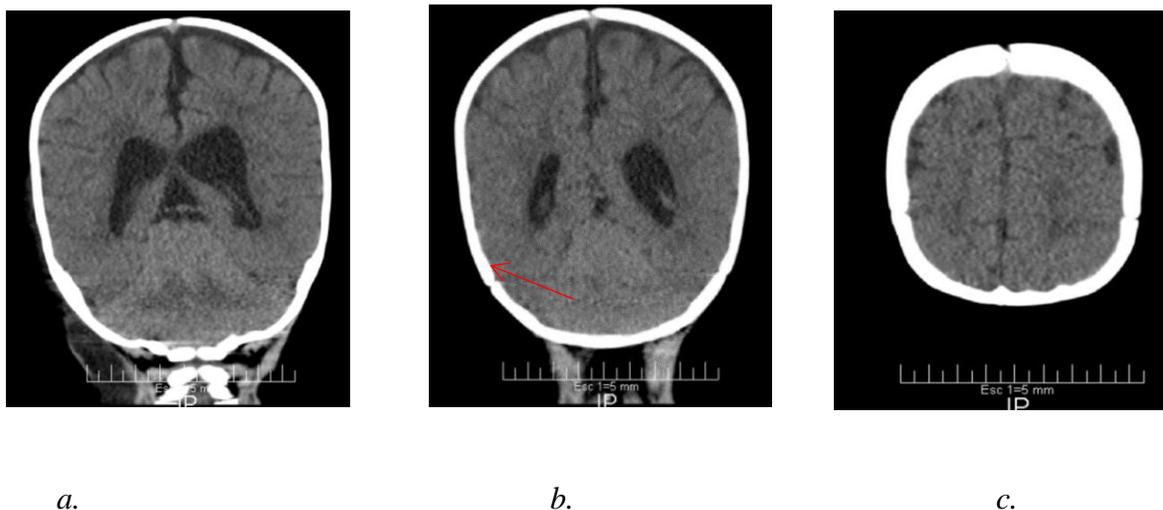


Figura 1. Vista axiales de imágenes cerebrales de CT en las que se observan claramente: a) Ruido Poisson b) Artefacto (ver flecha roja). c) Bajo contraste entre estructuras lobulares. Tomado Huérfano (2016)

.En la presente investigación, para abordar los problemas mostrados en las figuras anteriores. Se propone una técnica computarizada mediante la cual se pretende minimizar el efecto de tales problemas en la calidad de las imágenes presentes en imágenes cerebrales de CT.

A fin de abordar el mencionado problema, las imágenes de CT deben ser tratadas considerando etapas de pre-procesamiento y segmentación. Las mencionadas etapas deben someterse a un proceso de validación que permita estimar su desempeño. Primero, se debe implementar una etapa de pre-procesamiento la cual debería incluir, por una parte, técnicas de filtrado que permitan disminuir el impacto de las imperfecciones que poseen las imágenes consideradas y, por la otra, definir regiones de interés asociadas con las estructuras cerebrales.

Luego, se considera una etapa de segmentación mediante la cual se haga uso de algoritmos de agrupamiento que permitan generar la morfología de las estructuras cerebrales, más relevantes, pertenecientes al cerebro. Finalmente, para determinar la calidad de los resultados, se desarrollara una etapa de validación que considera las métricas más reportadas en la literatura especializada. Con base en esto se propone un interrogante para guiar el proceso de investigación: ¿Las Etapas de Pre-Procesamiento y segmentación que se desarrollaran, serán efectivas o no, para segmentar con precisión las estructuras cerebrales? (*Huérfino, 2017*).

1.2 Formulación del Problema

Con base en el planteamiento anterior se proponen las interrogantes que guiarán el proceso de investigación:

¿Las etapas de preprocesamiento y segmentación que se desarrollarán, serán efectivas o no, para segmentar con precisión tumores cerebrales?

¿En qué medida la técnica computacional, que se pretende desarrollar, ayudará al neurocirujano durante la identificación y caracterización de los tumores presentes en las imágenes cerebrales consideradas?

1.3 Delimitación

1.3.1 Espacial.

Debido a que las bases de datos, constituidas por imágenes de CT, que contienen los tumores son suministradas por un centro médico del país de Venezuela, la delimitación espacial para este trabajo de investigación será en el contexto del mencionado país.

1.3.2 Temporal.

La delimitación temporal para el trabajo de investigación formativa y del problema, anteriormente, planteado será de tres semestres universitarios consecutivos los cuales deben cubrir el lapso comprendido entre enero de 2017 y junio de 2018.

1.4 Justificación

En el presente proyecto se pretende desarrollar una interface gráfica de usuario (GUI) que puede ser útil en la detección automática de tumores cerebrales considerando imágenes tridimensionales de tomografía computarizada.

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial es de 3 a 4 casos por cada 100.000 habitantes con una mortalidad de 2 a 3 casos por cada 100.000 habitantes, la incidencia de los tumores cerebrales oscila entre 10 y 17 casos por cada 100.000 habitantes/ año según estadísticas de los Estados Unidos de América, además se relaciona el aumento de su prevalencia con la edad en forma constante hasta los 75 -84 años, y representa la 3 causa de mortalidad por cáncer. (*Páez, Burbano, Merchancano, Erazo & Muñoz, 2013*).

Según el instituto nacional de cancerología de Bogotá, DC, Colombia, la incidencia de los tumores del sistema nervioso central en Colombia está entre 2 y 19 casos por 100.000 habitantes/año, con tres periodos de edad de mayor incidencia: 0-4 años, 15-24 años y 65-79 años. Según el instituto de cancerología de Medellín, Antioquia, Colombia, la proporción de tumores cerebrales es similar en hombres y mujeres; el 42% de los pacientes tienen 40 años o

menos y el 50% se encuentran en un grado de malignidad avanzada al diagnóstico (*Pardo, Cendales, 2015*).

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general.

Detectar tumores cerebrales a partir de neuroimágenes utilizando una técnica computacional híbrida.

1.5.2 Objetivos específicos.

- a) Estudiar el estado del arte y el estado de la cuestión tanto de las técnicas de pre - procesamiento como de las técnicas de segmentación de imágenes médicas.
- b) Analizar las imperfecciones que poseen las neuroimágenes cerebrales consideradas, para seleccionar los métodos a emplear en su procesamiento digital.
- c) Diseñar la técnica computacional híbrida para el procesamiento digital de las imágenes consideradas.

CAPÍTULO II

Marco teórico

El marco teórico o referencial está constituido por los apartados denominados estado del arte (antecedentes) y bases teóricas. Tales apartados se describen a continuación.

2.1 Estado del arte

El estado del arte está conformado por los antecedentes de la investigación y se refieren a los estudios previos relacionados con el problema planteado, es decir, investigaciones realizadas, anteriormente, y que tienen alguna vinculación con la presente investigación. En atención a ello, se presenta a continuación una síntesis de trabajos realizados por otros investigadores en los cuales se ha abordado directa o indirectamente la segmentación de estructuras cerebrales.

(Keihaninejad , y otros, 2010), se desarrolla un método robusto capaz de determinar el volumen intracraneal (ICV), considerando imágenes de MRI en sujetos sanos. El método lo denomina RBM (*reverse Brain mask*) y no es afectado por la variación de la fuerza del campo magnético del resonador magnético. El hecho de analizar la influencia de la intensidad del campo en la adquisición de imágenes viene a partir de la aparición de variaciones en la intensidad en el fluido cerebroespinal (CSF). Estas variaciones se refieren a diferencias sistemáticas en la intensidad de este tejido en la zona de los ventrículos y las cisternas, a tres

teslas (3T) y 1.5 T. Se intenta normalizar la falta de homogeneidad en la intensidad por medio de 3 métodos muy utilizados en MRI cerebral conocidos como: FAST (*FMRI's Automated Segmentation Tool*), SPM5 (*Statistical Parametric Mapping*) y N3 (*Nonparametric Nonuniformity Normalization*).

El método RBM usa la suma de los tres mapas de probabilidad obtenidos con SPM5 sin ningún umbral para estimar la máscara probabilística del ICV en el espacio estándar. En SPM5, los mapas de probabilidad son estimados usando una versión modificada de los mapas probabilísticos de tejidos, los cuales derivan de 452 imágenes T1-W, que han sido alineadas con atlas espaciales, corregidas las no-homogeneidades y clasificadas en materia gris (GM), blanca (WM) y CSF. Estos datos fueron registrados afínmente al espacio MNI (Montreal Neurological Institute) y muestreados a 2 mm de resolución.

La deformación invertida del espacio estándar al espacio del sujeto nativo, derivada de la segmentación unificada de SPM5, fue usada para deformar la máscara probabilística del ICV en el espacio estándar de cada imagen al espacio nativo a través de la interpolación del "vecino más cercano". La normalización inversa se hizo usando SPM5 y estableciendo el marco límite y el tamaño de los vóxeles a unos valores no finitos. La imagen resultante fue umbralizada al 90 % de probabilidad y el volumen del ICV fue medido como el número de vóxeles resultantes multiplicado por el volumen de un único vóxel. Estos investigadores reportan que el RBM logra

un Dc superior a 0.90 al momento de compararlo con el ICV obtenido a partir de segmentaciones manuales.

Adicionalmente, (Leung , y otros, 2011) se proponen un algoritmo denominado MAPS (“Multi-Atlas Propagation and Segmentation”) MAPS es una técnica de segmentación Multi-atlas en la cual se seleccionan diversos atlas de una biblioteca de imágenes etiquetada y propaga la etiqueta la imagen objetivo después del registro de la imagen, para después aplicar técnicas de fusión de etiquetas, dando lugar una segmentación óptima. La biblioteca de imágenes consiste en 682 imágenes a 1.5T y su correspondiente segmentación semi-automática.

Como lo que se pretende es relacionar y comparar la imagen objetivo con los atlas de la biblioteca, lo primero que se hace es pasar los atlas al mismo espacio de referencia, y para ello se realiza registro afín, en un sujeto, con un volumen cerebral cercano a la media del valor del volumen de referencia. El algoritmo de registro afín se basa en la maximización de la correlación cruzada normalizada entre la imagen fuente y el objetivo, usando un esquema de optimización descendente del gradiente conjugado. Desde que se usan las segmentaciones semi-automáticas como patrones, ha sido utilizado en todos los experimentos el método de validación cruzada el cual excluye la imagen que se está segmentando desde la biblioteca y por tanto esta consiste de 681 imágenes.

El algoritmo para realizar la extracción del cerebro consiste en: a) Registro afín de la imagen objetivo sobre la de referencia, la cual es una mezcla de todas las presentes en la biblioteca. b)

Las imágenes que presenten mayor coincidencia son clasificadas en cuanto a su similitud por medio de la correlación cruzada entre la imagen objetivo y las segmentaciones en la biblioteca.

Una vez clasificados del mejor al peor, se coge el mejor subconjunto para propagar las etiquetas de los cerebros segmentados no dilatados a la imagen objetivo por medio del registro afín y registro no rígido, basado en deformación libre de forma. c) El nivel de gris de todo el cerebro segmentado en la imagen objetivo es umbralizado entre 60% y 160% de la intensidad media de la segmentación, seguido de una dilatación condicional 2 vóxeles entre 60% y 160% de la misma. d) La fusión de etiquetas combina múltiples segmentaciones del cerebro objetivo para generar una segmentación más óptima, dando lugar a los “Cerebros MAPS no dilatados”. Tras una dilatación de 2 vóxeles para recuperar el tejido perdido, se obtienen los mapas cerebrales.

Por otra parte, mediante (Añón, 2015) se utilizan imágenes de MRI para desarrollar un método semi-automático para el cálculo del ICV de un paciente con el propósito de identificar el tipo de deterioro cognitivo que padece. Para efectos de esta investigación el ICV es la suma de las materias gris y blanca, excluyendo el fluido cerebroespinal el cual sufre cambios importantes cuando se modifica la intensidad de adquisición de las mencionadas imágenes. En este trabajo no se indica ninguna métrica que permita inferir la calidad de los resultados reportados.

Finalmente, (Lobato, 2013), propone segmentar estructuras subcorticales del cerebro en imágenes de MRI, utilizando tanto el método basado en atlas (BA) como el denominado corte

gráfico [*Graph Cut* (GC)]. La idea es segmentar primero con BA y luego refinar estas segmentaciones con GC y un banco de filtros morfológicos. Una vez definidas se procede a ejecutar GC teniendo en cuenta que cada semilla corresponde a una región, pudiendo ser “estructura a segmentar” o “resto del cerebro”. El GC se adapta a estructuras pequeñas y poco contrastadas, como el núcleo caudado para ayudar a detectar si los sujetos sufren del trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad o no. En esta investigación, se reporta un coeficiente de Dice cercano al 0.85 para el método que generó los mejores resultados que fue el BA.

2.2 Bases teóricas

En este apartado se presentan una serie de constructores teóricos que le dan fundamento al problema que se requiere abordar y permite guiar al investigador en la consecución de los fines propuestos. Los constructores a desarrollar son aquellos que están vinculados directa o indirectamente con las variables que se pueden identificar en el título del presente trabajo de la investigación.

2.2.1 Generalidades acerca del cerebro.

De acuerdo con (Termenón & Graña , 2011), existen 3 tipos de tejidos cerebrales: Materia gris (GM), materia blanca (WM) y fluido cerebro espinal (CSF).

La GM se asocia con la función del procesamiento de información, es decir a la función del razonamiento. Se localiza en la superficie del cerebro, formando la corteza cerebral (neuronas); mientras que la WM conecta las diferentes áreas del cerebro, transportando los impulsos nerviosos entre neuronas. Además, el CSF es un líquido de color transparente, que baña el encéfalo y la medula espinal, 3 funciones vitales que cumple son: Proteger el encéfalo, transportar los nutrientes al cerebro, eliminar los desechos y compensar los cambios en el volumen de sangre intracraneal, manteniendo una presión constante (Termenón & Graña , 2011).

De manera complementaria, se puede afirmar que el cerebro es un órgano responsable de la supervivencia del organismo por eso se encuentra, especialmente, protegido por una estructura ósea, que es el cráneo, y cubierto por unas membranas denominadas meninges. Está formado por billones de células nerviosas llamadas neuronas que dependen de la sangre del corazón que les aporta los nutrientes y el oxígeno necesario para su supervivencia (Bilbao, 2007).

El cerebro se divide en dos compartimientos o mitades denominadas hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, de modo que la mitad derecha del cerebro controla a parte izquierda del cuerpo y el lado izquierdo del cerebro la parte derecha. Estas dos mitades o hemisferios se dividen a su vez en cuatro grandes porciones denominados lóbulos

(frontales, temporales, parietales y occipitales) (Termenón & Graña , 2011), (Bilbao, 2007).

Por otra parte, el daño cerebral adquirido viene representado por las lesiones repentinas que se producen en el cerebro debido a causas externas mecánicas (traumatismos, agresiones, etc.) o internas (ictus, tumores, enfermedades, etc.)

Independientemente del origen del daño cerebral, cualquier lesión cerebral produce alteración de las funciones cerebrales que puede provocar dificultades físicas, cognitivas y emocionales, afectando no sólo las funciones en la región implicada, sino todo el cerebro el cual se ve perjudicado por la pérdida de comunicación con el área dañada (Bilbao, 2007).

De todas las lesiones mencionadas que producen daño cerebral revisten vital importancia, para el desarrollo de la presente investigación, los tumores. Por ello, se presenta a continuación una descripción detallada de los mismos.

En ese sentido, según (Thews , Mutschler, & Vaupel , 1983), los tumores benignos se caracterizan por su crecimiento lento, expansivo y se diferencian solo del tejido madre y pueden conservar la capacidad funciona original; mientras que los tumores malignos se caracterizan por crecimiento rápido con elevada cuota de división celular.

Citológicamente, se encuentra atipias celulares (células que se alejan del aspecto celular normal) y polimorfismo celular (diversificación del aspecto celular), y el citoplasma muestra un alto contenido de ácido ribonucleico. El grado de des diferenciación es indicativo de la malignidad: cuanto más des diferenciado es un tumor, probablemente, es más maligno.

2.2.1.1 Clasificación de los tumores.

- De acuerdo con su origen los tumores se clasifican en Mesenquimaticos, epiteliales y Neurògenos (Longo , Fauci , Kasper, Hauser , & Jameson , 2012). La descripción que se presenta a continuación es una síntesis de la información presente en las referencias (Longo , Fauci , Kasper, Hauser , & Jameson , 2012), (Fernández M., 2010), (Greenberg, 2013) y (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016), relativa a los mencionados tumores.

Así, los tumores Mesenquimaticos son tumores de tejidos conectivo, adiposo, cartilaginoso y óseo, así los de la musculatura. Se encuentran en pacientes de todas las edades, pero, no obstante, son especialmente frecuentes en las personas jóvenes (Longo , Fauci , Kasper, Hauser , & Jameson , 2012). Entre los tumores Mesenquimaticos benignos figuran: Fibromas, Lipomas, Condromas y Miomas (Fernández M., 2010).

Entre los tumores Mesenquimaticos malignos, se designan con el nombre de sarcomas. Cuyos subtipos son: Fibrosarcomas, Reticulosarcomas, linfosarcomas, Liposarcomas, Osteosarcomas,

Miosarcomas (Greenberg, 2013). Los sarcomas están casi siempre muy desdiferenciados, por lo que apenas se pueden establecer semejanzas con el tejido del origen.

Por otra parte, los tumores epiteliales experimentan una inhibición normal del crecimiento de las células hijas y por consiguiente se produce un crecimiento sin freno. Los tumores epiteliales benignos más frecuentes son los adenomas, derivados del epitelio glandular; mientras que los tumores epiteliales malignos reciben la denominación de carcinomas (Greenberg, 2013).

Además, los adenocarcinomas son muy desdiferenciados, se originan a partir de diversas glándulas tanto exocrinas como endocrinas y crecen, por una parte, hacia afuera y, por la otra, con desarrollo infiltrativo y destructor en profundidad produciendo rápidamente necrosis que se convierten en úlceras (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

Usualmente, los tumores del sistema nervioso se presentan en el sistema nervioso central y, dentro de él, específicamente, en la región encefálica. Debido a la imposibilidad de expansión, los tejidos son comprimidos y dañados por el tejido tumoral que ejerce efecto de masa, por ejemplo, lateralización de la línea media cerebral. Frecuentemente, los tumores elevan la presión intracraneal con los correspondientes signos de compresión cerebral tales como: cefaleas, obnubilación, trastornos respiratorios, limitación del campo visual, parálisis de la musculatura ocular, entre otros. Incluso los tumores cerebrales relativamente benignos, desde el punto de vista histológico, pueden poner en peligro la vida. En particular, se distinguen los siguientes tumores cerebrales importantes: gliomas, glioblastoma y meduloblastoma (Greenberg, 2013).

Los tumores cerebrales primarios representan el 85% de los tumores del sistema nervioso central y están representados mayoritariamente por los gliomas. El otro 15% lo constituye tumores de la medula espinal, con distribución histológica diferente, ya que en esta localización los subtipos más frecuentes son el schwannoma, el meningioma y el ependimoma (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

A continuación, se describirán los subtipos histológicos de tumores más frecuentes en el cerebro que han sido clasificados, en el 2016, por la Organización mundial de la salud (OMS) (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

Los gliomas representan entre el 65 y el 80% de todos los tumores cerebrales primarios. Pueden derivar de tres tipos de células gliales: astrocitos, células ependimarias y oligodendrocitos (Greenberg, 2013), (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016). El pronóstico de los pacientes con gliomas malignos empeora a medida que aumenta el grado de diferenciación histológica y la edad.

Por otra parte, los tumores astrocíticos son los gliomas más frecuentes. La clasificación actual de OMS reconoce tres niveles de tumores astrocíticos (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016):

1. Astrocitomas de bajo grado: representan del 5-10% de todos los gliomas y suelen aparecer entre los 30 y los 50 años. Tienen un grado histológico bajo (1 ó 2) y existen algunos subtipos histológicos característicos, como el Astrocitomas pilocítico o el difuso.

2. Astrocitomas anaplásicos: representan el 25-40% de los gliomas, con máxima incidencia en varones entre los 35 y 55 años. Presentan un grado histológico 3 (intermedio-alto).

3. Glioblastoma multiformes: son los más frecuentes; se diagnostican en el 45-60% de los casos, con una incidencia predominante en varones entre 45 y 65 años. Son tumores infiltrantes, indiferenciados (grado histológico 4), hipervascularizados y con una alta tasa de mitosis y necrosis.

Adicionalmente, los tumores oligodendrogiales comprenden entre el 5% y 25% de los tumores cerebral primario, según las series. Se han definido tres subtipos: oligodendroglioma de bajo grado, glioma mixto (con características histológicas de Astrocitomas y oligodendroglioma) y oligodendroglioma anaplásicos (Greenberg, 2013).

Por otra parte, los tumores ependimarios o los ependimomas son poco frecuentes; representan del 2% al 9 % de los tumores cerebrales. Se diagnostican sobre todo en los niños entre los 5 y los 15 años. En general se consideran tumores de bajo grado, aunque también se han descrito ependimomas anaplásicos (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

En cuanto a los meningiomas, se puede señalar que representan aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales. Aunque la gran mayoría son histológicamente benignos, pueden ocasionar

importante morbilidad si no son resecados completamente o en los casos de histologías atípicas más agresivas. Se diagnostican con más frecuencia en las mujeres entre los 50 y 80 años. Con frecuencia presenta crisis comiciales como única sintomatología, aunque hasta el 10% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico (Greenberg, 2013) (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

Finalmente, los linfomas cerebrales primarios son histológicamente indistinguibles del linfoma no Hodgkin y la mayoría de los casos se corresponden con linfomas B (CD 20+) de las células difusas, linfomas inmunoblásticos o linfomas linfoblásticos. La edad de representación habitual oscila entre los 50 y los 70 años y representan el 3.5% de los tumores cerebrales. Se asocian por la infección del VIH, pero en las últimas décadas ha aumentado la incidencia en pacientes inmunocompetentes (Greenberg, 2013), (Ellenbogen , Abduirauf , & Sekhar, 2016).

2.2.2 Modalidades de Imogeneologia

Es importante señalar que el diagnóstico, en la mayoría de las neuropatologías, se sospecha desde las manifestaciones clínicas, no obstante para su confirmación se requiere de la aplicación de ciertos estudios imagenológicos.

De acuerdo con (Huérfano , y otros, 2016), entre las modalidades de Imagenología médica se tienen Ultrasonido, Emisión Nuclear: Tomografía por emisión de positrones (PET) y Tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), Resonancia Magnética y Emisión de rayos X:

Tomografía Computarizada (CT). La figura 2.1, muestra una visión holística de las principales modalidades de Imagenología médica.

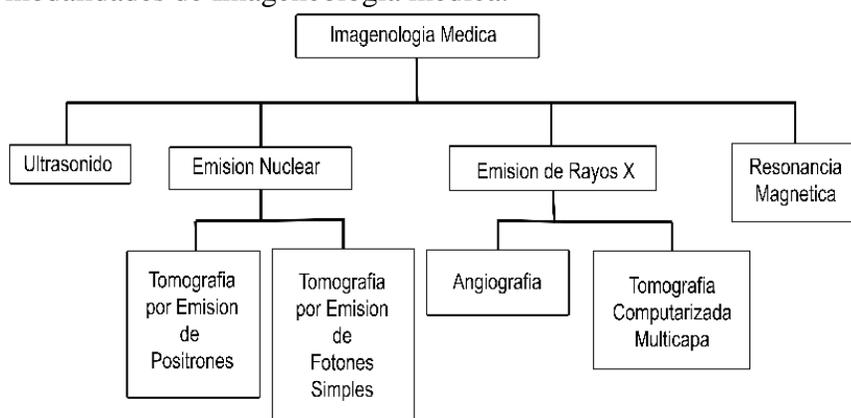


Figura 2. Diagrama de bloques de las modalidades de Imagenología médica.

Ultrasonido: Las imágenes obtenidas por ultrasonido (US) son, esencialmente, una medida de la respuesta acústica de un impulso a una señal con una frecuencia particular. Normalmente, un transductor ultrasónico es capaz de producir ondas acústicas mediante la conversión de la energía térmica, eléctrica y magnética, en energía mecánica; siendo el efecto piezoeléctrico el proceso más eficiente al momento de realizar este proceso de conversión, para obtener imágenes médicas usando US (Huérfano, Segmentación de estructuras del corazón derecho en imágenes de tomografía computarizada cardiaca, 2017), (Vera, 2014).

Emisión Nuclear: Se caracteriza por el uso de sustancias radioactivas (radio-isotopos) para trazar las rutas metabólicas del organismo. Esta técnica se basa en la visualización y cuantificación de los rayos gamma que marcan los trazadores radioactivos (Reba, 1993), esta modalidad se subdivide en dos técnicas: PET y SPECT (Garcia , Faber , Galt , Cooke, & Folks , 2000).

Resonancia Magnética: Proporciona imágenes morfológicas y funcionales con gran variedad de contrastes en tejidos blandos y buena resolución espacial, se destaca la resonancia magnética en imágenes para extraer información de las estructuras cerebrales. Esta técnica consiste en irradiar con pulsos de ondas de radiofrecuencias la materia que previamente ha sido sometida al efecto de un campo electromagnético, al interrumpir los pulsos de radiofrecuencias se libera energía y emiten señales de radio que son analizadas por un ordenador que transforma la información en imágenes (Macovski , y otros).

Tomografía Computarizada: Cuando se aplica la modalidad CT, en imágenes médicas, se produce el proceso de escaneo de secciones del órgano que se desea estudiar. Dicho proceso consiste en el paso, a través del referido órgano, de un estrecho haz de rayos x el cual es emitido por un tubo de rayos x que rota alrededor del paciente. La atenuación a lo largo de la trayectoria de tales rayos se mide mediante detectores (Vera, 2014).

Adicionalmente, los métodos empleados para la reconstrucción de las imágenes 3-D que componen los volúmenes explorados mediante CT, son clasificados en 3 grupos. Ellos son:

Métodos Directos (Gore & Orr, 1979), Métodos algebraicos iterativos (Gordon , Bender, & Herman, 1970) y Métodos estadísticos (Lange & Carson, 1984).

Los métodos de reconstrucción pueden usarse para calcular el valor del coeficiente de atenuación en cada punto de la sección del cuerpo escaneado. Los Valores de atenuación relativa son expresados en unidades Hounsfield (HU) y son representados como una imagen a escala de grises. La escala HU o posee límite superior. Sin embargo, en aplicaciones médicas el rango que, típicamente, se reporta va desde -1024 HU hasta +3071 HU. En consecuencia, se dispone de 4096 niveles de gris y por lo tanto se requiere de una tasa de muestreo mínima de 12 bits por Vóxel (Kalender , 2000).

2.2.3 Técnicas vinculadas con el procesamiento digital de imágenes.

En el contexto de la presente investigación las técnicas de preprocesamiento de imágenes se analizan considerando las dos categorías siguientes:

1. Técnicas de Filtrado
2. Técnicas para la definición de regiones de interés

Normalmente, las técnicas de filtrado se caracterizan por realizar tareas tales como: atenuar distorsiones que afectan la calidad de la imagen considerada, realzar los contornos que delimitan los objetos que se desean segmentar, uniformar la información contenida en el interior de tales contornos (Serra, 1982); mientras que las técnicas para la definición de regiones de interés

permiten excluir objetos o estructuras no deseadas generando regiones claramente delimitadas que contienen el objeto de interés que se pretende segmentar (Mukhopadhyay & Chanda, 2000).

Es muy importante señalar que, con el firme propósito de determinar si la estrategia de segmentación del ventrículo izquierdo (LV), presentada en (Vera, 2014) y denominada E1, puede generar resultados satisfactorios en el contexto de las imágenes cerebrales de CT, se tiene previsto aplicarla en el desarrollo de la presente investigación. Por ello, E1 se describe detalladamente a continuación considerando como referencia la figura 2.

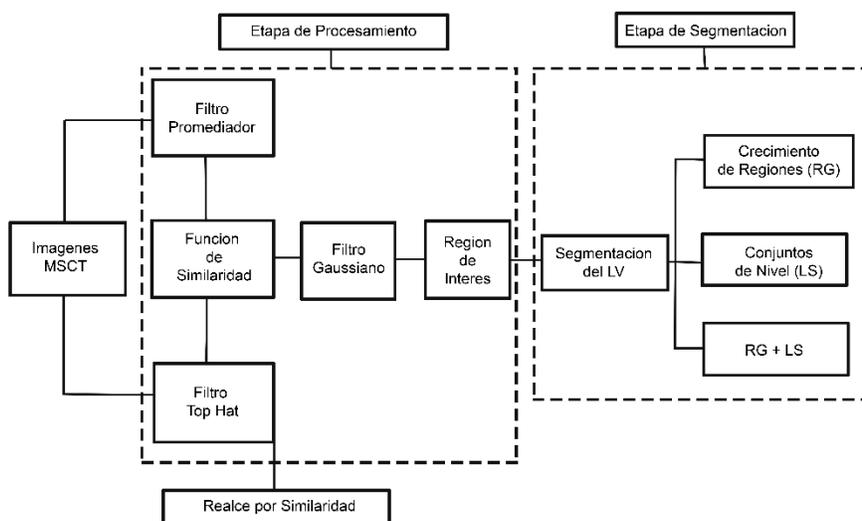


Figura 3. Diagrama de bloques de la etapa de la estrategia E1.

A) ETAPA DE PREPROCESAMIENTO DE E1

A continuación, se describen las técnicas que conforman la etapa de preprocesamiento de E1, la cual está conformada por dos fases: Fase de filtrado, denominada realce por similitud (ver recuadro gris en la figura 3) y fase para la definición de una región de interés. El objetivo de esta etapa es generar imágenes preprocesadas que faciliten la posterior segmentación de las estructuras anatómicas de interés.

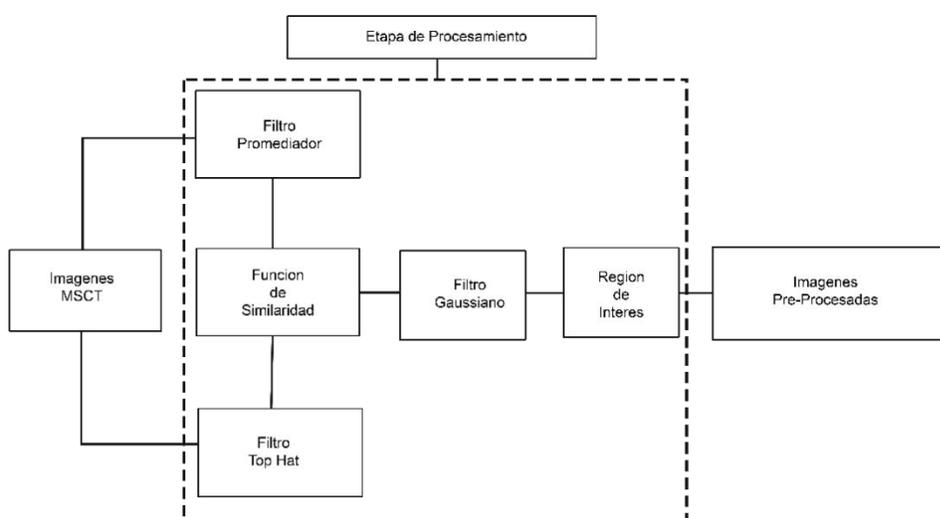


Figura 4. Diagrama de bloques de la etapa de preprocesamiento de la estrategia E1.

I. Fase de filtrado

Esta primera fase del preprocesamiento está constituida por las siguientes técnicas de filtraje:

- Filtro Promediador.

El filtro Promediador es una técnica de filtrado espacial no lineal que ha sido usada para atenuar ruido de tipo aleatorio. Este filtro requiere para su operacionalización de un cierto

umbral (ε). Mediante esta técnica se reemplaza el nivel de gris del elemento actual ($I(x)$) de una imagen de entrada por el nivel de gris promedio (μ) de una vecindad, de radio (R_p), del elemento actual si y solo si se cumple la condición expresada mediante la ecuación 1 (Lange & Carson, 1984).

$$|I(x) - \mu| > \varepsilon. \quad (1)$$

Es importante señalar que, el radio de la referida vecindad debe elegirse cuidadosamente pues si es muy pequeño el efecto del filtro puede ser despreciable y si es muy grande puede introducir una borrosidad inadecuada en la imagen suavizada. Este filtro requiere de 2 parámetros para su implementación (R_p y ε).

- Filtro Gaussiano.

El filtro gaussiano está caracterizado como una técnica espacial lineal que se ha utilizado clásicamente para minimizar el ruido presente en imágenes. Existe una relación entre la cantidad de ruido que se atenúa mediante la aplicación de este filtro y el desenfoque de la imagen (Vera, 2014).

Este tipo de filtro emplea una distribución gaussiana discreta la cual puede expresarse mediante una máscara o *kernel* gaussiano, de tamaño arbitrario. Si se pretende suavizar, por ejemplo, una imagen 3-D los escalares que conforman el referido *kernel* pueden obtenerse de acuerdo con ecuación 2.

$$G(i, j, k) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi})^3 \sigma_i \sigma_j \sigma_k} e^{-\left(\frac{i^2}{2\sigma_i^2} + \frac{j^2}{2\sigma_j^2} + \frac{k^2}{2\sigma_k^2}\right)} \quad (2)$$

Siendo $0 \leq i, j, k \leq (n - 1)$, n el tamaño del *kernel* gaussiano, σ_i , σ_j y σ_k las desviaciones estándar para cada dimensión espacial.

En la práctica, el filtrado gaussiano se implementa mediante la convolución de la imagen original con el referido *kernel* gaussiano (Meijering, 2000). Los parámetros de este filtro son: la desviación estándar de cada una de las dimensiones espaciales y el radio (r) que define el tamaño (n) de la máscara, dado por la ecuación 3.

$$n = 2r + 1, \quad (3)$$

Siendo r un escalar arbitrario.

Una variante del filtrado gaussiano básico es el filtro gaussiano multi-escala (G_{me}). Este tipo de variante ya ha sido considerada en el procesamiento de imágenes médicas. En (Vera, 2014) se establece que para generar un volumen suavizado mediante el filtro G_{me} , se pueden considerar los siguientes pasos:

1. El volumen original es filtrado, de manera independiente, con un *kernel* gaussiano de tamaño fijo pero con desviación estándar variable, es decir, se obtienen varias versiones suavizadas del volumen original.

2. Un único volumen filtrado se genera mediante la suma de los volúmenes suavizados.

3. El volumen obtenido en el paso anterior es re-escalado, aplicando la ecuación 4, de tal manera que la información en la imagen resultante conserve el rango de intensidad original. Este volumen re-escalado representa el volumen gaussiano multi-escala $G_{me}(i, j, k)$.

$$G_{me}(i, j, k) = max * \frac{[I(i,j,k)-min]}{(max-min)} \quad (4)$$

Siendo (i, j, k) el nivel de gris del voxel actual, min y max los niveles de gris mínimo y máximo determinados sobre toda la imagen, respectivamente.

Es importante señalar que los valores óptimos de los 2 parámetros correspondientes a la desviación estándar y el tamaño del *kernel* gaussiano, de ambos filtros, deben establecerse heurísticamente, ya que dependen de cada aplicación particular (Huérfano , y otros, 2016).

- Filtro basado en Morfología Matemática.

La morfología matemática se fundamenta en la teoría de conjuntos, debido a ello, los objetos presentes en una imagen pueden ser tratados como conjuntos de puntos. Generalmente, es posible definir operaciones entre dos conjuntos constituidos por elementos pertenecientes a los referidos objetos y a un conjunto denominado elemento estructurante (Serra, 1982).

Los elementos estructurantes pueden visualizarse como vecindades del elemento objeto de estudio las cuales poseen morfología (forma) y tamaño variable (Pratt, 2007). La morfología

matemática se implementa, en la práctica, mediante diversos filtros morfológicos cuyos operadores básicos son la dilatación y la erosión (Mukhopadhyay & Chanda, 2000). Estos operadores son filtros espaciales no lineales que pueden ser aplicados sobre imágenes binarias, en escala de grises o a color.

En el marco del presente trabajo, son de principal interés las imágenes en escala de grises puesto que las imágenes cerebrales de MSCT son de este tipo. Por esta razón, la descripción de los filtros morfológicos que se hace a continuación se presenta con base en imágenes en escala de grises. La dilatación (\oplus) de una imagen 2-D (I) utilizando un elemento estructurante bidimensional (B) se define mediante la ecuación 5 (Yu , Wei, Zhen , Jing , & Ling, 2005).

$$(I \oplus B)(x, y) = \max_{(s,t) \in B} [I(x - s, y - t) + B(s, t)]. \quad (5)$$

Dónde: s y t definen el tamaño del elemento estructurante, \max representa el nivel de gris máximo contenido en B y (x, y) representa la posición del píxel objeto de estudio.

La erosión (\ominus) de una imagen 2-D (I) utilizando un elemento estructurante bidimensional (B) se define mediante la ecuación 6 (Yu , Wei, Zhen , Jing , & Ling, 2005), (Wu, Rahmani , Hughes, & Chen, 2002).

$$(I \ominus B)(x, y) = \min_{(s,t) \in B} [I(x + s, y + t) - B(s, t)]. \quad (6)$$

Dónde: s y t definen el tamaño del elemento estructurante, \min representa el nivel de gris

mínimo contenido en B y (x, y) representa la posición del píxel objeto de estudio.

De acuerdo con la ecuación de la dilatación, para aplicar el operador de dilatación, se recorre la imagen de entrada con un elemento estructurante o vecindad de tamaño arbitrario, reemplazando el nivel de gris de cada uno de los elementos de tal imagen por el nivel de gris máximo contenido en la mencionada vecindad (Huérfano, 2017).

Por otra parte, el operador de erosión hace un proceso análogo al de dilatación sólo que considerando el nivel de gris mínimo.

Es importante indicar que la combinación adecuada de los operadores de dilatación y erosión permite generar una serie de filtros que se aplican, usualmente, en el procesamiento de imágenes algunos de los cuales se describen a continuación.

Una operación morfológica muy útil es la clausura morfológica (\bullet) o *closing* la cual resulta de la aplicación del operador de erosión (\ominus) a una imagen de entrada (I) que ha sido procesada con el operador de dilatación (\oplus). El *closing* se utiliza para cerrar canales estrechos y rellenar pequeños orificios dentro de una imagen. La ecuación 7 representa la formulación matemática del *closing* (Yu , Wei, Zhen , Jing , & Ling, 2005).

$$I \bullet B = (I \oplus B) \ominus B. \quad (7)$$

Siendo B el elemento estructurante.

La apertura morfológica (\circ) u *opening* se utiliza para suavizar los contornos, y suprimir pequeñas islas entre elementos de una imagen y picos dentro de ella. Se obtiene al aplicar un operador de dilatación a una imagen erosionada. La ecuación 8 representa la formulación matemática del *opening* (Yu , Wei, Zhen , Jing , & Ling, 2005).

$$I \circ B = (I \ominus B) \oplus B. \quad (8)$$

Otra técnica derivada de la combinación de las operaciones morfológicas consideradas anteriormente es la transformación *top hat*. En (Rivest , Soille , & Beucher, 1993), se afirma que la transformación *top hat* puede ser considerado como un filtro de gradiente morfológico, es decir, el filtro *top hat* detecta las variaciones de intensidad que se produce en una imagen considerando un elemento estructurante y operadores morfológicos. Lo anterior implica que la transformación *top hat* se comportan como un filtro pasó alto y, por tanto, es capaz de detectar los bordes de los objetos presentes en una imagen. Este tipo de filtro puede implementarse en las versiones que se describen a continuación:

- *Black top hat*. El calificativo *black* es debido a que la aplicación de este filtro tiende a oscurecer la imagen de entrada. El modelo matemático de este filtro viene dado por la ecuación 9 (Wu, Rahmani , Hughes, & Chen, 2002).

$$I_{bTh} = [(I \oplus B) \ominus B] - I \quad (9)$$

- *White top hat*. El calificativo *white* es debido a que la aplicación de este filtro tiende a tornar “más clara” la imagen de entrada. El modelo matemático de este filtro viene dado por la

ecuación 1 (Yu , Wei, Zhen , Jing , & Ling, 2005).

$$I_{wth} = I - [(I \ominus B) \oplus B] \quad (10)$$

Para implementar computacionalmente este filtro, en cualquiera de sus versiones, se requiere de 4 parámetros vinculados con la forma y el tamaño del elemento estructurante tanto para la dilatación como para la erosión.

- Filtro basado en realce por similaridad local.

Esta técnica se basa en la comparación de dos versiones pre-procesadas de una imagen original para establecer que tan similares son entre sí tales versiones. Normalmente, en una de las versiones pre-procesadas se realzan los bordes que delimitan las fronteras de los objetos que conforman la imagen original; mientras que en la otra versión se busca minimizar el efecto del ruido que caracteriza las imágenes cerebrales de MSCT y reforzar la información interna a los mencionados bordes (Vera, 2014).

A continuación se presentan los aspectos de tipo práctico que deben considerarse durante la aplicación de cada uno de los filtros que conforman el realce por similaridad local.

1. Imagen resultante del filtro Promediador (I_p): al pre-procesar una imagen de entrada (I) mediante un filtro Promediador se genera una imagen suavizada (I_p). El propósito de considerar este tipo de filtro es proporcionar un medio para disminuir el efecto del ruido Poisson

en las imágenes cardíacas de MSCT. En este sentido, el umbral ε previsto en este filtro, se hace coincidir con la desviación estándar (σ) de la imagen de entrada contaminada con ruido. Esta elección se apoya en el hecho de que tal desviación constituye una medida del nivel de ruido que posee I .

2. Imagen *top hat* (I_{Th}): el propósito al considerar el filtro *top hat* es realzar los bordes de los objetos presentes en las imágenes cardíacas de MSCT. Para generar esta imagen, se introduce una variante en las ecuaciones 2.10 y 2.11. La variante consiste en obtener una imagen filtrada (I_{Th}), reemplazando la imagen original I por una imagen suavizada usando un filtro gaussiano multi-escala (I_{Gme}). Las consideraciones hechas para los filtros de dilatación y erosión 3-D consiste en elegir, elementos estructurantes de forma arbitraria. En [21], por ejemplo, se utilizaron elementos estructurantes de forma elipsoidal con eje mayor orientado en la dirección del eje z y con los ejes menores de igual tamaño entre sí.

3. Imagen de similaridad (I_s): en su formulación más común una función de similaridad pretende establecer que tan semejantes son entre sí dos imágenes de entrada. Normalmente, tales imágenes de entrada se hacen coincidir con dos versiones suavizadas de la imagen original. En este sentido, se eligen como imágenes de entrada para la función de similaridad las imágenes provenientes de los filtros: a) *Top hat* y b) Promediador.

La información proveniente de los niveles de gris, tanto del elemento actual como de sus

vecinos directos en ambas imágenes de entrada, es considerada para generar la imagen I_S , de acuerdo con una función de similaridad que puede modelarse, matemáticamente, mediante la ecuación 11.

$$I_S = \sum_{l=1}^n [(a_0 - a_l)^2 + (a_0 - b_l)^2 + (b_0 - a_l)^2]. \quad (11)$$

Dónde: a_l y b_l (con $l = 1, 2, \dots, 6$) son los niveles de gris de los 6 vecinos de a_0 y b_0 , respectivamente, n es el número de vecinos directos de tales elementos centrales, a_0 y b_0 son las intensidades de los elementos centrales de una vecindad de forma arbitraria considerada sobre I_{bTh} y I_p , respectivamente.

La ecuación 11, representa una suma no ponderada de los cuadrados de las diferencias de los mencionados niveles de gris. En la mencionada ecuación, se respeta el conjunto de diferencias y el orden peculiar de los elementos que conforman dichas diferencias, tal y como fue reportado en (Haralick & Shapiro, 1992).

Adicionalmente, es importante indicar que la aplicación de tal ecuación genera una imagen de similaridad, por cada número particular de vecinos considerados, es decir, se generan en total 6 casos, ya que se considera la incorporación sistemática de cada uno de los 6 vecinos directos del elemento actual. Para determinar cuál de las imágenes de similaridad representa el caso óptimo, se recurre a un proceso de entonación de parámetros (Vera, 2014).

Para ilustrar la aplicación de la ecuación 11, en la imagen I_{Th} , la expresión a_0 representa el nivel de gris de un vóxel ubicado, en una vecindad en forma de cruz, en la posición (i, j, k) ; mientras que sus vecinos a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 y a_6 en la mencionada vecindad, representan los niveles de gris de los vóxeles $(i, j + 1, k), (i, j, k + 1), (i, j - 1, k), (i, j, k - 1), (i + 1, j, k), (i - 1, j, k)$, respectivamente. De igual forma, los vóxeles en la imagen I_P son denotados con b y sus respectivos sub-índices los cuales representan la misma posición dentro de la vecindad considerada. Para efectos de la presente investigación solo se describirá el caso 6, el cual, es el más completo de todos los casos. Los demás casos se explican detalladamente en (Vera, 2014). La imagen de similaridad, se obtiene considerando los 6 vecinos directos del vóxel central que se presentan mediante la figura 2.4.

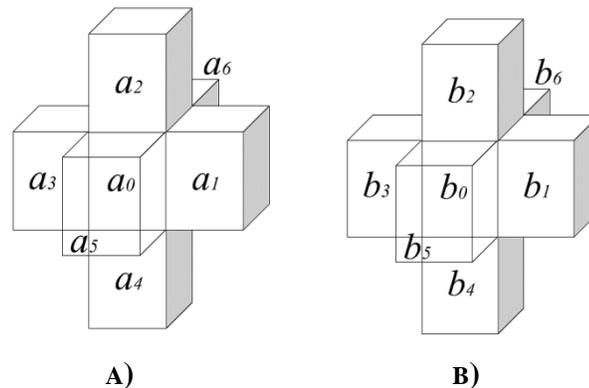


Figura 5. Caso 6 de similaridad. a) Vóxeles en I_{Th} . b) Vóxeles en I_P . Tomado de (Huérfano, 2017)

4. Imagen de similaridad suavizada: cada imagen I_S generada mediante la función de

similaridad es procesada con un filtro gaussiano simple para obtener, finalmente, una imagen de similaridad suavizada (I_{Sg}). De manera análoga a como se hizo para el filtro Promediador, la desviación estándar requerida por el filtro gaussiano se hace coincidir con la desviación estándar de I_S , debido a que este estadístico es un indicador del nivel de ruido de la imagen que se pretende suavizar. La razón por la cual, se aplica este filtro es debido a que el filtro *top hat*, utilizado preliminarmente, al comportarse como un detector de bordes podría amplificar el ruido presente en las imágenes de entrada (Mukhopadhyay & Chanda, 2000).

Por tanto, el filtro gaussiano es usado para minimizar el efecto del referido tipo de ruido, mientras que, eligiendo apropiadamente su desviación estándar (σ), puede preservar los bordes más fuertes.

II. Fase de definición de una región de interés (ROI)

La definición de región de interés es importante en las imágenes cerebrales ya que las mismas tienen bajo contraste como se explicó anteriormente. El bajo contraste significa que existe alta similitud de la intensidad de los niveles de gris de los vóxeles que conforman las estructuras cardiacas próximas entre sí. Ello requiere la elección de ciertos puntos de referencia los cuales dependen de la estructura que se desee segmentar.

En (Vera, 2014), para la colocación automática de tales planos se lleva a cabo lo siguiente:

a. Las imágenes filtradas de tamaño 512×512 son llevadas al tamaño 64×64 , considerando una técnica basada en transformada wavelet (WT) (Huérfino, 2017).

b. Los puntos de referencia descritos anteriormente, son localizados por un cardiólogo en las imágenes de 64×64 . c) Se implementan máquinas de soporte vectorial de mínimos cuadrados (LSSVM) (Vera , y otros, 2017) para identificar, de manera automática, dichos puntos de referencia en imágenes no utilizadas durante el entrenamiento.

Como se aprecia la colocación de planos en (Vera, 2014), requirió de la combinación de dos técnicas: Transformada *wavelet* + LSSVM. Por ello, tales técnicas se presentan a continuación

- Métodos basados en aprendizaje estadístico

La teoría de aprendizaje estadístico creada por (Vapnik , 1998) ha permitido la creación de métodos, basados en operadores inteligentes, para desarrollar procesos de clasificación de patrones y de aproximación funcional basados en la construcción de funciones discriminantes que explotan las ventajas de los principios de minimización tanto del riesgo empírico como del riesgo estructural (Vapnik , 1998). Son diversos los operadores de inteligencia artificial que se utilizan en la práctica para la implementación de los mencionados procesos. Entre ellos se pueden mencionar redes neurales artificiales, arboles de decisión, transformadas de Hough y máquinas de soporte vectorial.

De todos los mencionados operadores inteligentes es de vital importancia para el desarrollo del presente trabajo las máquinas de soporte vectorial razón por la cual se presentan sus fundamentos teóricos a continuación.

- Máquinas de Soporte Vectorial

Las máquinas de soporte vectorial (SVM) son paradigmas que se someten a procesos de entrenamiento y detección, y están basados tanto en la teoría de aprendizaje de Vapnik-Chervonenkis como en el principio de minimización que considera el riesgo estructural (Rivest , Soille , & Beucher, 1993). Las SVM pueden ser consideradas como herramientas de clasificación y de aproximación funcional (Osuna , Freund , & Girosi, 1997).

El propósito de una SVM es trasladar los datos originales (configurados como arreglos vectoriales que contienen atributos) desde el espacio de características original (espacio de entrada) hasta un nuevo espacio de características transformado, de mayor orden e incluso de orden infinito, en el cual el problema de clasificación puede ser abordado de una manera más sencilla. Así, se puede afirmar que las SVM operan sobre vectores, de características, que han sido transformados a un espacio de dimensión mayor a la del espacio de características original (Gunn, 1998).

Cuando las SVM son consideradas en el contexto de la clasificación binaria supervisada, los vectores de entrenamiento (que contienen los atributos que caracterizan la data original ($x_i \in \mathbb{R}^m$) y un conjunto de etiquetas ($y_i \in \{-1, 1\}$), son usados para encontrar el hiper-plano de separación óptimo que permite clasificar datos de prueba. Concretamente, las SVM transforman el vector m -dimensional x desde el espacio de entrada \mathbb{R}^m hasta el espacio de características n -dimensional, con $m < n$, usando una función de transformación, que puede ser

o no lineal, dada por: $\Phi(\cdot): \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ (ver figura 4).

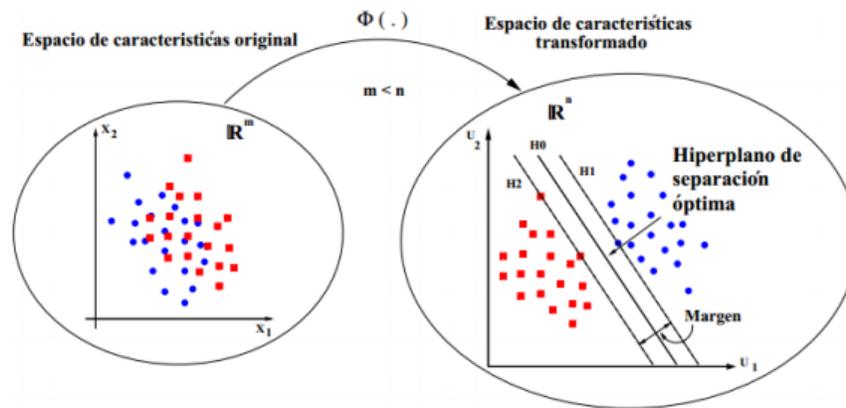


Figura 6. Función de transformación

Figura 4: Transformación de los datos del espacio de características original al espacio de características. Tomado de (Vera, Segmentación de estructuras cardiacas en imágenes de tomografía computarizada multi-corte, 2014).

El hiper-plano separación o superficie de decisión, se define mediante la ecuación 12.

$$w^T \Phi(x) + b = 0, \quad (12)$$

Siendo w un vector desconocido en base al cual se formula la función a optimizar y b (denominado valor de *off-set*) un parámetro, también desconocido, cuyo valor determina si el hiper-plano contiene o no el origen del sistema de coordenadas considerado.

La utilidad del hiper-plano, definido mediante la ecuación 12, es la asignación automática de una etiqueta (signo), negativa o positiva, a cada vector que se presenta a la entrada de la SVM, para su clasificación. Ello puede hacerse mediante la ecuación 13.

$$f(x) = \text{signo}[w^T \Phi(x) + b]. \quad (13)$$

La ecuación 13, permite la clasificación de los vectores de entrada a la SVM, como se indica a continuación. Si x es un vector de entrada, entonces:

1. x es asignado a la clase 1, si se cumple que:

$$f(x) = \text{signo}(+1).$$

2. x es asignado a la clase 2, si se cumple que:

$$f(x) = \text{signo}(-1).$$

Un aspecto crucial para la referida clasificación es determinar tanto el parámetro b como el vector w . Este aspecto se desarrolla en el resto de la presente sección.

De acuerdo con (Mitchell , 1997), las SVM consideran el principio de margen máximo para construir un hiper-plano con máxima distancia entre las dos clases mencionadas. Adicionalmente, el problema de optimización que se genera al considerar máquinas de soporte de vectorial puede formularse como un problema de optimización cuadrática tal y como lo indican las ecuaciones 14 y 15. En la ecuación 14, $\zeta_1(w, \xi)$ representa la función a optimizar, en este caso, tal función sería sometida a un proceso de minimización. Además, la ecuación 15

representa el conjunto de restricciones que condicionan el mencionado proceso de optimización.

$$\min_{w, \xi, b} \zeta_1(w, \xi) = \frac{1}{2} w^T w + C \sum_{i=1}^N \xi_i \quad (14)$$

$$y_i [w^T \Phi(x) + b] \geq 1 - \xi_i, \quad \xi_i \geq 0, \quad i = 1, 2, \dots, N., \quad (15)$$

Siendo N el número de vectores de entrenamiento, C una constante de regularización positiva que establece el equilibrio entre un margen de clasificación amplio y el error de clasificación. Además, y_i es el conjunto de etiquetas dado por: $y_i \in \{-1, 1\}$.

En las ecuaciones 14 y 15, el parámetro ξ_i permite establecer, durante el entrenamiento, la distancia de x_i con respecto al hiper-plano o superficie de decisión. Pudiéndose presentar los siguientes casos:

- Si $\xi_i = 0$, entonces x_i se clasifica correctamente y se encuentra fuera del margen ó en el límite del margen de clasificación.
- Si $0 < \xi_i < 1$ entonces x_i es clasificado correctamente y se encuentra dentro del margen.

Si $\xi_j \geq 1$, entonces x_j se clasifica incorrectamente debido a que el signo de la superficie de decisión y el signo (etiqueta) de x_j son distintos.

Por otra parte, debido a que las ecuaciones 14 y 15 plantean un problema de optimización cuadrática, tiene sentido formular tal problema considerando un método que combina multiplicadores de LaGrange (Mitchell , 1997) y las condiciones de Karush- Kuhn-Tucker. Tal método, permite generar un sistema de ecuaciones cuya solución resuelve el mencionado problema de optimización. Para ello, se introducen ciertos escalares positivos, denominados multiplicadores de LaGrange. La cantidad de multiplicadores de LaGrange introducida, es igual al número de restricciones que posea el problema de optimización considerado. Además, la implementación del mencionado método puede llevarse a cabo de la siguiente manera:

- Generación del lagrangiano en el espacio primal (LP).

En términos sencillos, el lagrangiano es un funcional que representa una formulación equivalente a la que plantea el problema de optimización original. Para obtenerlo, se resta aritméticamente la función a optimizar y el producto aritmético de los multiplicadores de LaGrange con aquellas restricciones, presentes en la formulación original, basadas en inecuaciones. De esta manera, considerando las ecuaciones 14 y 15, el LP viene dado por la ecuación 16.

$$L_P(w, \alpha, \mu, b) = \frac{1}{2} w^T w + C \sum_{i=1}^N \xi_i - \alpha_i \{y_i [w^T \Phi(x) + b] - 1 + \xi_i\} - \sum_{i=1}^N \mu_i \xi_i \quad (16)$$

Siendo α_j y μ_j multiplicadores de LaGrange.

- Condiciones de optimalidad vinculadas con LP.

Las condiciones de optimalidad pueden establecerse en función de los puntos críticos de LP. Para obtener tales puntos críticos, se calculan y se igualan a cero las derivadas parciales de LP, respecto a las variables que aparecen en la formulación original. Una descripción detallada del proceso matemático que se sigue para calcular tales puntos críticos puede consultarse en (Vera , y otros, 2017), (Mitchell , 1997). Como resultado final de tal proceso se genera un hiper-plano que le permite a la SVM clasificar los vectores de entrada a ella. El mencionado hiper-plano, viene dado por la ecuación 17.

$$f(\mathbf{x}) = \text{signo} \left(\sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i y_i \Phi(\mathbf{x}_i)^T \cdot \Phi(\mathbf{x}) + b \right) \quad (17)$$

Siendo N_s el número de vectores de soporte.

Es importante señalar que, el cálculo explícito de las transformaciones $\Phi(\mathbf{x}_i)^T$ y $\Phi(\mathbf{x})$, que se aprecian en la ecuación 17, puede resultar ineficiente si se está en presencia en espacios de dimensión elevada (Scholkopf & Smola, 2002). Debido a ello, se implementan alternativas para evitar la realización del mencionado cálculo. Una de esas alternativas, es el uso de las denominadas funciones *kernels* ($K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x})$). Estos *kernels* permiten calcular productos escalares de la forma $\Phi(\mathbf{x}_i)^T \cdot \Phi(\mathbf{x})$, mediante la ecuación 18 la cual se genera de las condiciones del teorema de Mercer.

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) \equiv \Phi(\mathbf{x}_i)^T \cdot \Phi(\mathbf{x}). \quad (18)$$

Usando las ecuaciones 17 y 18 la solución general por la SVM se expresa mediante la ecuación 19:

$$f(\mathbf{x}) = \text{signo} \left(\sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i y_i K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) + b \right) \quad (19)$$

Adicionalmente, es conocido que existe una amplia variedad de funciones tipo núcleo o *Kernel*. Una de ellas, cuyo uso se ha popularizado, es la denominada función de base radial (RBF). A manera de ejemplo, la expresión matemática de una RBF se presenta mediante la ecuación 20.

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) = \exp \frac{-\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}\|_2^2}{2\sigma^2}. \quad (20)$$

Siendo $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x})$ un *kernel* de base radial gaussiana, cuya selectividad es controlado por el escalar positivo σ .

Finalmente, para implementar la fase de validación se consideran vectores de entrada no utilizados durante el entrenamiento y se verifica el desempeño de la SVM entrenada, la cual clasifica tales vectores considerando la ecuación 19. Lógicamente que, en ambas fases, el $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x})$ se podría hacer coincidir con el *kernel* gaussiano presentado mediante la ecuación 20.

- Máquinas de Soporte Vectorial de mínimos cuadrados (LSSVM)

Una variante de las SVM, denominada máquina de soporte vectorial de mínimos Cuadrados

(LSSVM), puede obtenerse utilizando estadística robusta, análisis discriminante de Fisher y reemplazando el sistema de inecuaciones que rigen a las SVM, dado por la ecuación 15, por un sistema equivalente de ecuaciones lineales, que puede ser resuelto más eficientemente (Scholkopf & Smola, 2002). Adicionalmente, a diferencia de otros sistemas de clasificación basados en aprendizaje como las redes neurales artificiales (NN), las LSSVM utilizan el criterio de minimización del riesgo estructural, que eleva a niveles óptimos la capacidad de generalización de las referidas máquinas, haciendo posible que las LSSVM se desempeñen adecuadamente en el proceso de validación superando en este aspecto a las NN, las cuales utilizan el riesgo empírico (Whitaker, 1998).

A continuación se presentan los fundamentos matemáticos de las LSSVM los cuales son análogos a los descritos para las SVM.

El problema de optimización que se genera al implementar una LSSVM, puede plantearse inicialmente así:

$$\min_{w, \xi, b} \zeta_1(w, \xi) = \frac{1}{2} w^T w + \gamma \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \xi_i^2 \quad (21)$$

Sujeto a las siguientes restricciones:

$$y_i [w^T \Phi(x) + b] = 1 - \xi_i, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (22)$$

El lagrangiano, en el espacio primal, tiene la expresión matemática dada por la ecuación 23.

$$\mathbf{L}_P(w, b, \xi, \alpha) = \frac{1}{2} w^T w + \gamma \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \xi_i^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \{y_i [w^T \Phi(x) + b] - 1 + \xi_i\}. \quad (23)$$

Siendo α_i multiplicadores de Lagrange.

Las condiciones de optimalidad vienen dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbf{L}_P}{\partial w_v} &= w_v - \sum_i \alpha_i y_i \Phi(x_{iv}) = 0 \\ \frac{\partial \mathbf{L}_P}{\partial b} &= - \sum_i \alpha_i y_i = 0 \\ \frac{\partial \mathbf{L}_P}{\partial \xi_i} &= -\alpha_i + \gamma \xi_i = 0 \\ \frac{\partial \mathbf{L}_P}{\partial \alpha_i} &= y_i [w^T \Phi(x_i) + b] - 1 + \xi_i = 0, \end{aligned} \quad (24)$$

Siendo $v = 1, 2, \dots, l$, l el número de componentes ó dimensión de los vectores de entrenamiento, $i = 1, 2, \dots, N$, y N el número de los mencionados vectores.

De tal forma que el problema de optimización puede formularse en el espacio primal así:

Minimizar: $\mathbf{L}_P(w, b, \xi, \alpha)$.

Sujeto a: El conjunto de restricciones establecidas en la ecuación 24

En [47], se establece que, el anterior problema de minimización puede abordarse mediante un

sistema de ecuaciones lineales dado por:

$$\begin{bmatrix} I & 0 & 0 & -Z^T \\ 0 & 0 & 0 & -Y^T \\ 0 & 0 & \gamma I & -I^T \\ Z & Y & I & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w \\ b \\ \xi \\ \alpha \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \vec{1} \end{bmatrix} \quad (25)$$

Siendo \mathbf{I} una matriz identidad; mientras que \mathbf{Z} , \mathbf{Y} , ξ , α y $\vec{1}$ viene dados por las expresiones que se presentan en la ecuación 26.

$$\begin{aligned} \mathbf{Z} &= [\Phi(x_1)^T y_1, \dots, \Phi(x_N)^T y_N] \\ \mathbf{Y} &= [y_1, \dots, y_N] \\ \alpha &= [\alpha_1, \dots, \alpha_N] \\ \xi &= [\xi_1, \dots, \xi_N] \\ \vec{1} &= [1, \dots, 1] \end{aligned} \quad (26)$$

Los valores óptimos para las variables w , b , ξ , y α , pueden obtenerse mediante validación cruzada (Zhu & Rohwer, 1996). Sin embargo, en lugar de resolver el sistema de ecuaciones lineales, presentado mediante la ecuación 27, usualmente se eliminan algebraicamente w y ξ para generar el sistema de ecuaciones, menos complejo y equivalente al original, dado por:

$$\begin{bmatrix} 0 & Y^T \\ Y & \Omega + \gamma^{-1} I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b \\ \alpha \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \vec{1} \end{bmatrix} \quad (27)$$

Siendo $\Omega = \mathbf{Z}\mathbf{Z}^T$.

Ahora, recurriendo al teorema de Mercer, se tiene que:

$$\Omega_{i,v} = y_i y_v \Phi(x_i)^T \cdot \Phi(x_v) = y_i y_v K(X_i, X_v). \quad (28)$$

Si $K(X_i, X_v)$ se reemplaza por una RBF gaussiana se obtiene una formulación para las LSSVM que depende entonces de variables γ y σ a las cuales usualmente se les denomina hiper-parámetros.

Debido a ello, las LSSVM ameritan de un proceso de entonación de tales hiper-parámetros los cuales están asociados con: a) el factor de penalización del error (γ) propio de los paradigmas de aprendizaje; b) la selectividad de la LSSVM, la cual depende del *kernel* considerado para construir la superficie de decisión y que en este caso se está haciendo coincidir con una RBF gaussiana con parámetro σ . Teóricamente, ambos parámetros pueden asumir valores pertenecientes al intervalo de números reales comprendidos en 0 e infinito (Mitchell, Van Gestel, & De Brabanter, 2002), (Scholkopf & Smola, 2002) y (Whitaker, 1998).

El referido proceso de entonación se hace necesario debido a que es muy difícil conocer de ante-mano la combinación de valores que generará resultados óptimos cuando las LSSVM realicen los procesos para los cuales fueron concebidas (clasificación o aproximación).

Los valores óptimos para b y a se obtienen luego de aplicar validación cruzada. A partir de tales valores y considerando las condiciones de optimalidad correspondientes (ver ecuación 15) se puede obtener ξ y w . Finalmente, el proceso de validación se hace de manera análoga al descrito para la SVM.

B) ETAPA DE SEGMENTACIÓN DE E1

La segmentación es un proceso que se basa en el agrupamiento de un conjunto de formas, considerando la proximidad y similitud entre ellas. Particularmente, la segmentación de estructuras anatómicas es uno de los procesos que mayor importancia ha cobrado en la actualidad debido, entre otras razones, a la presencia de una sociedad altamente tecnificada. A nivel mundial, el uso de técnicas de segmentación cada vez más complejas ha permitido la generación automática de cada una de las estructuras anatómicas que conforman el cuerpo humano. Mediante la figura 2.6 se presenta el diagrama de bloques de la etapa de segmentación de la estrategia E1.

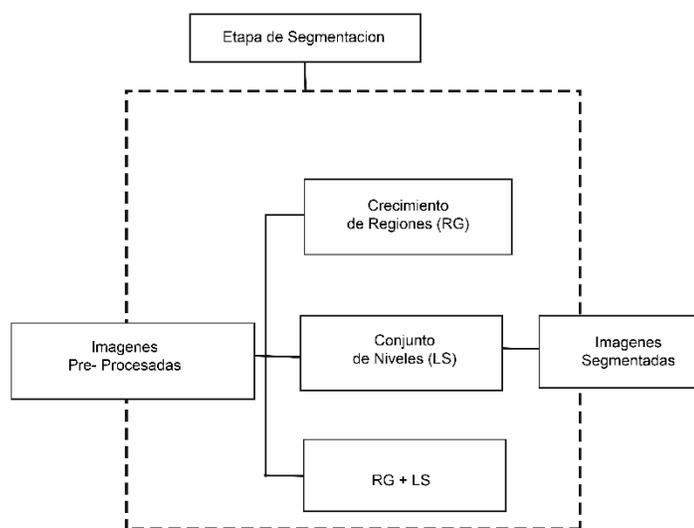


Figura 7. Diagrama de bloques correspondiente a la etapa de segmentación.

La segmentación de imágenes se puede definir como la descomposición de la imagen en regiones homogéneas, que comparten ciertas características de proximidad y similitud (Pratt,

2007). En la etapa de segmentación 3D considerada en E1, se consideran 3 técnicas de manera independiente, denominadas: a) Crecimiento de regiones (RG) la cual está tipificada como un algoritmo de agrupamiento no supervisado. b) Conjuntos de nivel (o *level set*) cuya operatividad está basada en técnicas variacionales de tipo computacional. c) Técnica híbrida mediante la cual se inicializan los conjuntos de nivel con segmentaciones preliminares generadas por RG.

Para efectos de la presente investigación solo se hará una breve revisión de los métodos de segmentación vinculados con RG y *level set*.

○ ***Método basado en crecimiento de regiones (RG)***

Este método está vinculado con algoritmos de agrupamiento no supervisados, que realizan un proceso iterativo para caracterizar la información, en una imagen, de acuerdo a la similitud existente entre los píxeles que integran cada uno de los objetos presentes y de esta forma realizar la segmentación siguiendo un criterio predefinido (Passarielo & Mora , 1995).

Requieren un punto de arranque inicial o semilla, el cual puede ser seleccionado, manual o de forma automática, para extraer todos los píxeles conectados con dicha semilla (Vera, 2014).

Para aplicar el método de RG 3-D, se debe seleccionar:

- a) La forma y el tamaño óptimo de la vecindad inicial que se construye a partir de la *semilla*.

A tal vecindad se le asignará una forma cúbica y su tamaño dependerá de un escalar arbitrario r , suministrado usualmente por el usuario, que determina el lado del cubo.

- b) Un criterio predefinido que permita evaluar si un elemento de la imagen, que se está analizando, es agregado o no a una región.

Como se aprecia en los literales a) y b), el desempeño del RG depende, operativamente, de 2 parámetros. Ellos son: aquel que controla el tamaño de la vecindad inicial (r) y el parámetro (m) que controla la amplitud del rango de intensidades considerado para aceptar o rechazar un vóxel en una región. En esta sección, para r y m se considera el rango de valores establecido en (Huérfano, 2017), para aplicaciones prácticas que consideran imágenes médicas.

- ***Método level set con inicialización sintética***

El *level set* es un método variacional que mediante la evolución de un modelo deformable, controlado mediante parámetros de suavidad y curvatura, puede extraer la morfología de los objetos presentes en una escena o imagen (Whitaker, 1998). La segmentación de estructuras anatómicas, considerando las imágenes 3-D pre-procesadas, se realiza siguiendo el procedimiento que se describe a continuación según (Huérfano, 2017):

1. Inicialización del *level set* mediante una iso-superficie.
2. Generación de una imagen de atributos basada en regiones, usando una técnica de umbralización.
3. Proceso de evolución.
4. Criterio de parada.

- ***Técnica híbrida de segmentación: level set con inicialización generada por RG***

Es posible diseñar una técnica híbrida de segmentación que utiliza segmentaciones de la estructura anatómica de interés generadas, preliminarmente, por RG para inicializar el método de *level set* considerado. Este enfoque tiene la ventaja de disminuir el tiempo de cómputo del proceso de segmentación ya que las mencionadas segmentaciones preliminares sólo requieren de un proceso de optimización el cual, usualmente, requiere de un menor esfuerzo computacional (Vera, 2014).

2.2.4 Métricas para evaluar la calidad de las técnicas vinculadas con el procesamiento digital de imágenes.

El desempeño tanto de las técnicas de preprocesamiento como de las de segmentación puede determinarse mediante la aplicación de algoritmos que determinan con precisión si una técnica:

- a) Eleva o no la calidad de una imagen (filtrado),
- b) Aísla adecuadamente o no una estructura anatómica particular (ROI) y
- c) Genera o no una adecuada coincidencia entre la morfología de una estructura, generada por un método de automático, y modelos de referencia generados manualmente (segmentación).

Para evaluar la etapa de filtrado será considerada la métrica denominada Pico de la relación señal a ruido (PSNR) y un conjunto de imágenes sintéticas. Para emitir juicios de valor acerca de la fase de definición de una ROI se utilizará la técnica de validación cruzada (Zhu & Rohwer, 1996); mientras que la etapa de segmentación será valorada mediante el Coeficiente de Dice.

- Pico de la relación señal a ruido (PSNR):

El PSNR permite establecer la calidad de una imagen luego de ser sometida a procesos de filtrado (Coupé , y otros, 2008). Existen diversos modelos matemáticos que permite calcular el PSNR. En este trabajo, se considera el modelo matemático presentado en (Dice , 1945) el cual puede representarse mediante la ecuación 29.

$$PSNR = 20 \log \frac{2^{n-1} - 1}{RMSE} \quad (29)$$

Siendo: n el número de bits que define la resolución de intensidad de las imágenes consideradas, y RMSE la raíz cuadrada del error cuadrático medio estimado entre una imagen de referencia (*ground truth*) la cual no está contaminada con ningún tipo de ruido y una imagen que, normalmente, está contaminada con cierto nivel de ruido.

El PSNR de referencia, es aquel que se obtiene de comparar la imagen de referencia con la imagen contaminada antes de ser sometida a cualquier proceso de filtrado. Es importante señalar que para la obtención de resultados correctos mediante la aplicación de la ecuación 30, se exige que ambas imágenes posean una resolución espacial idéntica. Además, para establecer que tan efectiva es una técnica de filtrado, para minimizar el efecto de un tipo de ruido particular, usualmente, se compara la imagen de referencia con versiones filtradas de la imagen contaminada con ruido y se aplica el siguiente criterio: a mayor PSNR mayor es la efectividad de la técnica empleada para reducir el impacto, en la calidad de la imagen, del ruido considerado (Coupé , y otros, 2008).

Coefficiente de Dice

Es importante señalar que para determinar la calidad de desempeño de las técnicas de segmentación descritas se considerará la métrica denominada Coeficiente de Dice (Dice , 1945). El coeficiente de Dice (Dc) es una métrica que permite comparar las segmentaciones de una misma imagen 3D obtenida por diversas metodologías. En el contexto cardiaco, usualmente, el Dc es considerado para establecer que tan similares son, espacialmente, la segmentación manual (RD) y la segmentación automática (RP) que genera computacionalmente la morfología de cualquier estructura anatómica (Vera, 2014) (Dice , 1945).

Adicionalmente, el Dc es máximo cuando se alcanza un perfecto solapamiento entre RD y RP pero es mínimo cuando RD y RP no se solapan en absoluto. El máximo valor del mencionado coeficiente es 1 y su mínimo valor es 0. Además, los valores esperados para el coeficiente de Dice son números reales comprendidos entre 0 y 1. Entre más cercano a 1 se encuentre el valor del mencionado coeficiente, mejor será el desempeño de un procedimiento que no es manual (Vera, 2014). El modelo matemático que define el Dc , viene dado por la ecuación 30:

$$Dc = \frac{2|RD \cap RP|}{|RD| + |RP|} \quad (30)$$

Mediante la figura 2.7, se pretende representar el modelo matemático que rige el coeficiente de Dice.



Figura 8. Imagen ilustrativa del Coeficiente de Dice. La región de color rojo corresponde a RD, la azul representa RP y la verde es $RD \cap RP$. Tomado de (HUÉRFANO, 2017).

En el presente trabajo, la importancia de este coeficiente recae en el hecho que la mayoría de investigaciones sobre segmentación de imágenes médicas, reportadas en la literatura, el uso de este coeficiente. Por tanto, en el contexto cuantitativo, se puede establecer si los resultados de varias investigaciones son o no comparables entre sí.

CAPÍTULO III

Marco Metodológico

3.1 Modelo de la investigación

La presente investigación se enmarca en las ciencias formales en particular en la matemática aplicada al procesamiento de imágenes médicas ya que, se hace uso de una gran cantidad de modelos matemáticos en los que se basan las técnicas de preprocesamiento y segmentación que se prevé utilizar.

Además, para el desarrollo del aplicativo, constituido por la interfaz gráfica de usuario (GUI), se utilizó una metodología de desarrollo de software denominada Programación Extrema. Tal metodología fue formulada por Beck (2000) y, en síntesis, constituye un enfoque de ingeniería de software enmarcado en procesos ágiles de desarrollo por prototipos, implementado de manera interactiva e incremental. La principal característica de la programación extrema es que permite adaptarse a los cambios de requisitos en cualquier punto del proyecto y aplicarlos de manera dinámica durante el ciclo de vida del software. La programación extrema permite la materialización de un proceso de retroalimentación basado en los siguientes aspectos: comunicación constante con el cliente, sencillez en el desarrollo y adaptabilidad.

Basándose en la metodología de programación extrema XP planteada por

Beck (2000), se toman como referentes las etapas y tareas propias de cada una de ellas como los son:

Fase de Planificación del proyecto:

Historias de usuario: A través de entrevistas no estructuradas usuario programador se definen las características necesarias para el desarrollo de la interfaz.

Interacciones: En esta etapa se plantean las diferentes reuniones con el usuario en las cuales se seleccionan las herramientas de desarrollo y las librerías ITK, VTK y FLTK.

Programación en pareja: La metodología X.P. aconseja la programación en parejas pues incrementa la productividad y la calidad del software desarrollado en el cual se plantea un acuerdo de programación en pareja con el fin de mejorar la productividad de la interfaz y la calidad del el aplicativo.

Reuniones Diarias: se establece un cronograma no estructurado en el cual cada uno de los integrantes programadores asignamos reuniones los días martes de cada semana, para identificar errores y mejoras en el aplicativo.

Fase de Diseño:

Diseños Simples: la metodología XP sugiere que hay que conseguir diseños

simples y sencillos. Con este fin se diseña un bosquejo de la interfaz en el cual se muestra cada una de sus pestañas y donde se visualizarían las imágenes.

Glosario de términos: A través de esta tarea se exponen las herramientas a usar en la codificación del aplicativo en el cual se da a conocer características de cada una de estas como son el lenguaje de programación C++ orientado a objetos, el uso de librerías como VTK y FLTK, como también el entorno de desarrollo en el cual se va a codificar como lo es *Visual Studio* versión 10.0.

Fase de Codificación: la programación extrema propuesta por Beck (2000), tomo esta una de las fases en las cuales se debe tener como prioridad la presencia del usuario y/o cliente con el fin de poder cumplir con las necesidades de este tomadas a través de las historias de usuario con este fin se presenta la primera iteración con dichas imágenes médicas en la cual se incluye la pestaña de carga de bases de datos y la visualización de estas, y en la siguiente se incorpora la pestaña de filtrado y las iteraciones descritas en esta pestaña mediante esta fase con la presencia del usuario podemos agregar mejor funcionalidad y ergonomía en el aplicativo..

Fase de Pruebas: Ya que es uno de los pilares más importantes en la metodología XP en la cual a través del uso de test se comprueba el funcionamiento de los códigos implementados en cual se comienza cargar y visualizar cada una de las imágenes y la visualización uniforme de cada uno de sus cortes presentes en

ellas. Como también se realizan test en la pestaña de filtrado donde se definen diferentes valores en cada una de sus desviaciones y se realice el filtrado en cada uno de los cortes de las imágenes y además se pueda visualizar la imagen filtrada como también verificar que permita desplazarse en cada una de sus capas, como también luego se realizara un test de aceptación contando con la presencia usuario para que este pueda tener manipulación y verifique su funcionamiento correcta.

De acuerdo con Paul (2001), la referida metodología se plantea en tres fases fundamentales. Ellas son: exploración, planeamiento y producción. En el presente trabajo, cada una de las fases se aplicó de la siguiente manera:

- a) Exploración: a través de entrevistas no estructuradas (usuario-programador) se describieron las características generales del programa, se seleccionó la herramienta de desarrollo C++ y las librerías ITK, VTK, FLTK, además se diseñó el primer bosquejo de la interfaz.
- b) Planeamiento: se estableció el cronograma de trabajo y se realizaron varias iteraciones para cubrir las expectativas del usuario. En la primera iteración se diseñó la pestaña de carga y visualización 2D de los cortes de las imágenes consideradas o bases de datos (DB). En la segunda se incorporó la pestaña de filtrado. Las iteraciones descritas fueron supervisadas por el usuario.

- c) Producción: esta fase se desarrolló, recibiendo información por parte del usuario, y aplicando mejoras en la funcionalidad, ergonomía y sencillez de la aplicación.

El paradigma de la investigación se considera positivista, ya que, un elevado porcentaje de la investigación que se pretende desarrollar responde a una estructura algorítmica que va a manejar y arrojar datos cuantitativos, lo cual justifica que la metodología de la investigación sea cuantitativa.

3.2 Nivel de la investigación

La investigación a desarrollar, según la profundidad es de tipo aplicada exploratoria. De acuerdo con (Arias, 2012), se refiere a una investigación aplicada porque consiste en desarrollar una técnica para dar alternativa de solución a un problema real. Mientras que la investigación exploratoria se refiere a un tema u objeto desconocido o poco estudiado, por lo que sus resultados constituyen una visión aproximada de dicho objeto, es decir, un nivel superficial de conocimientos.

3.3 Diseño de la investigación

Las técnicas que conforman las etapas tanto de preprocesamiento como de segmentación se implementarán considerando las siguientes herramientas de software: Lenguaje C++ (Stroustrup,

2000), Matlab (Chapman, 2004), Insight toolkit (ITK) (Johnson , McCormick, & Ibáñez, 2009)y Visualization toolkit (VTK) (Schroeder, Martin, & Lorensen, 2001).

Se cuenta con 1 base de dato(DB) que contiene las imágenes de CT cerebral en formato DICOM, acompañadas del respectivo consentimiento informado, las cuales fueron suministradas por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Central de San Cristóbal-Venezuela. También, se dispone de bases de datos sintéticas que recrean el ruido Poisson las cuales serán consideradas durante la fase de validación que se describe posteriormente.

Además, están disponibles las segmentaciones manuales de referencia, realizada por neurocirujanos, de las estructuras cerebrales necesarias para validar el sistema que se propone en esta investigación.

Es importante señalar que, para el presente trabajo, los aspectos vinculados con población, muestra e instrumentos para la recolección de información no se manejan de la forma clásica, en la presente investigación Esta situación se produce debido a que el personal que labora en los centros médicos son muy cautelosos y poco receptivos al solicitársele que compartan las imágenes correspondientes a los pacientes que atienden alegando razones de diversa índole. Por esta misma razón no es necesaria, para la presente investigación, la construcción de la operacionalización de las variables del problema.

En este sentido, se tomó la decisión de hacer coincidir la población y la muestra las cuales quedan constituidas por 1 base de datos que fue el número de imágenes 3D suministradas por el mencionado centro de atención médica. Es decir, desde el punto de vista estadístico, se está haciendo uso de un Muestreo por Conveniencia.

Las imágenes de CT fueron adquiridas con tomógrafos General Electric Medical Systems Light Speed ambos de 64 cortes, correspondientes a 1 sujeto. La resolución espacial de cada imagen es de 512x512 con un número variable de capas que oscila entre los 25 y 140 cortes.

Por otra parte, es necesario informar que la elaboración y aplicación de instrumentos para la recolección de información no aplica, para la presente investigación, debido a que las bases de datos suministradas contienen toda la información relevante requerida para el desarrollo del trabajo previsto.

Adicionalmente, se tiene que el desarrollo de la investigación se estructura en tres fases:

A. Fase de diseño

Etapa de preprocesamiento: Con el propósito de acondicionar, adecuadamente, las neuro imágenes de CT que contienen las estructuras cerebrales, se diseñarán las siguientes fases de preprocesamiento:

- Con la finalidad de abordar los problemas de ruido y artefactos las DB originales se les aplica proceso de filtrado el cual estará constituida por la combinación de filtros suavizadores, detectores de bordes y de realce que generen el mejor desempeño. (Fase de filtrado).

Etapa de segmentación: Considerando las DB preprocesadas se aplican las técnicas variacionales y/o de agrupamiento para generar la morfología 3D de las estructuras anatómicas vinculadas con los tumores cerebrales presentes en las bases de datos consideradas.

A. **Fase experimental**

- Proceso de entonación de parámetros: se realizarán las pruebas experimentales que permitan identificar los parámetros que controlan el desempeño de las técnicas que conforman las etapas de filtrado, definición de una región de interés y segmentación de las principales estructuras anatómicas vinculadas con los tumores cerebrales presentes en las bases de datos consideradas.

A. **Fase de validación**

- La calidad de la técnica computacional híbrida que se pretende desarrollar será cuantificada mediante los siguientes procedimientos:

- Para establecer el desempeño de la fase de filtrado, y los valores óptimos de sus parámetros, se empleará la métrica denominada pico de la relación señal a ruido (PSNR) que mide el desempeño de las técnicas de filtrado ante el ruido. Las bases sintéticas serán

consideradas en este apartado. Luego de ejecutar el filtrado será seleccionada como mejor estrategia de filtrado aquella que genere el mayor PSNR.

- Para establecer la calidad de la fase de definición de una región de interés particular se tiene previsto utilizar la metodología de validación cruzada (Zhu & Rohwer, 1996). La combinación de parámetros que generan la mejor validación cruzada será seleccionada para implementar la LSSVM a utilizar.

- Para establecer el desempeño de la etapa de segmentación y los valores óptimos de los parámetros de las técnicas que la integran, se pretende comparar las segmentaciones manuales, generadas por especialistas neurocirujanos, y las obtenidas automáticamente mediante el sistema computarizado propuesto. Para ello se considerará como métrica el Coeficiente de Dice. Este coeficiente es uno de los que se reporta, con mayor frecuencia, en los trabajos de segmentación realizados por otros investigadores. La técnica de segmentación que generen el mejor Dc será seleccionada para implementar la etapa de segmentación definitiva.

Es muy importante informar que como resultado de esta fase de validación serán identificadas: a) La mejor técnica de filtrado, b) La ROI que arroje la mejor validación cruzada y c) La técnica de segmentación con mejor Dc. Todo ello permitirá generar, vía interface gráfica de usuario (GUI), la técnica computarizada híbrida propuesta en la presente investigación. El término híbrido se refiere al uso de técnicas de diversa naturaleza integradas en un solo

aplicativo de manera coherente y sistemática. Esta técnica podrá ser utilizada como apoyo clínico para el diagnóstico de tumores cerebrales en neuroimágenes de CT.

Finalmente, en el contexto de la Asignatura Formación Investigativa II se deberían abordar aspectos de forma y fondo vinculados tanto con el Marco Legal como con la revisión de las diversas metodologías de desarrollo de software (MDS), reportadas en la literatura, para su posterior escogencia. Se sugiere seleccionar una MDS actualizada como, por ejemplo, la métrica 3.0, cuyos fundamentos teóricos y aspectos prácticos deben ser estudiados detalladamente.

Lo anterior permitirá, por una parte, abordar los aspectos legales que deben ser respetados en el desarrollo de la investigación y, por la otra, desarrollar (desde la óptica disciplinar) una investigación siguiendo una metodología propia de la teoría de sistemas que debe regir el desarrollo de procesos de investigación en el contexto de la ingeniería de sistemas.

CAPÍTULO IV

En este apartado se presenta, los métodos de procesamiento digital con base en las imperfecciones presentes en las MSCT Cerebrales. Los métodos que se entonan en el contexto de la presente investigación, para poder segmentar estructuras anatómicas del cerebro. A continuación se realizará una descripción de los métodos seleccionados.

Los métodos de procesamiento digital seleccionados se dividen en dos etapas, una etapa de pre-procesamiento (fase de filtrado) y una etapa de segmentación.

La fase de filtrado, prevista como fase inicial del pre-procesamiento, combina un filtro que realza el brillo (Filtro de Dilatación), un detector de bordes (Umbralización por bandas), un filtro para opacar u oscurecer la imagen (filtro de Erosión) y una función de densidad (filtro gaussiano) para generar imágenes suavizadas.

La fase de pre-procesamiento denominada definición de una región de interés, basada en máquinas de soporte vectorial de mínimos cuadrados (LSSVM), aísla la masa o tumor de otras estructuras cerebrales, lo cual facilita la posterior segmentación del Tumor.

En la etapa de segmentación, se tiene una técnica de segmentación denominada Crecimiento de Regiones.

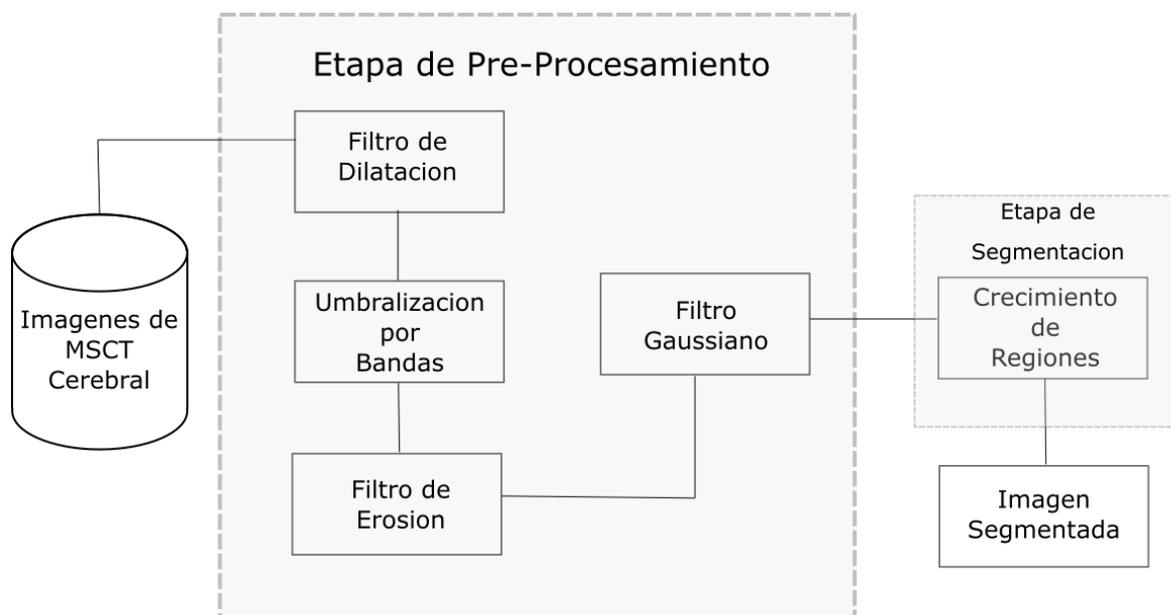


Figura 9. Imagen ilustrativa del diagrama de bloques de los métodos seleccionados.

Etapa de pre-procesamiento correspondiente

Teóricamente, se implementa la etapa de pre-procesamiento con la finalidad de a. Reducir el ruido Poisson, b. Disminuir el impacto de los artefactos (Sobre la calidad de las imágenes de tomografía), c. Abordar, adecuadamente, el problema de bajo contraste presente en las imágenes considerables.

Las técnicas que conforman esta etapa de pre-procesamiento se describen a continuación:

4.1 Fase de Filtrado

En el bloque denominado filtro de dilatación, como fue estudiado en nuestro marco teórico, se utilizara este filtro para dar un realce en los elementos que hacen parte de la imagen, en general, el efecto de realizar una dilatación en grises es: Los detalles oscuros se reducen o eliminan dependiendo de sus valores y la forma del elemento estructural, en palabras más comunes la imagen resultante tiene más brillo que la original.

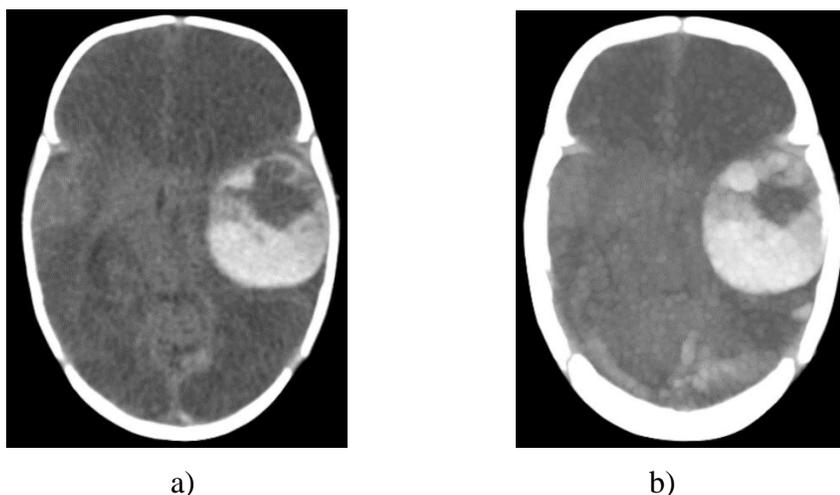
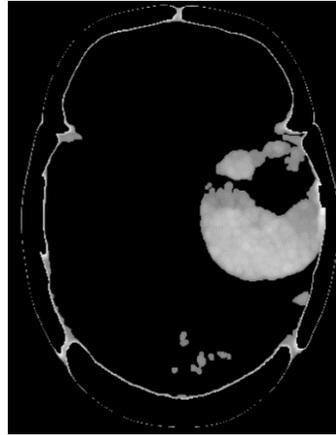


Figura 10. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) original, b) dilatada.

En el siguiente bloque encontramos el Filtro de Umbralización por bandas, este método sirve para la detección de bordes de los elementos que se encuentran en las imágenes en nuestro caso MSCT Cerebrales, la Umbralización es quizás el método de segmentación más utilizado por su simplicidad y su eficiencia. En este método, se escoge un intervalo umbral para cada escena de

entrada de modo que la estructura pueda ser especificada completamente por los vóxeles cuyas intensidades recaigan en este intervalo.



a)

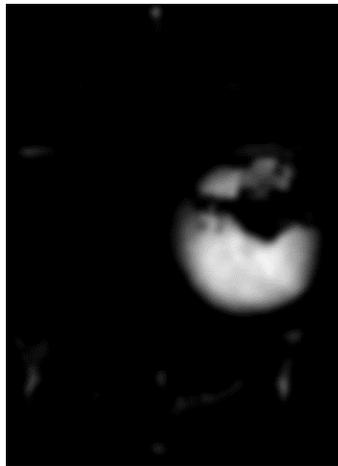
Figura 11. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) umbralizada.

Seguimos con el siguiente bloque, que es el filtro de Erosión, este filtro es utilizado, para que los detalles brillantes o claros se reduzcan o eliminen dependiendo de los valores y la forma del elemento estructural, se puede decir que es el filtro antónimo del Filtro de Dilatación y que este suele dar como resultado una imagen más oscura.



Figura 12. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) erosionada.

Para terminar nuestra etapa de pre-procesamiento, llegamos al recuadro del Filtro Gaussiano, este filtro ya estudiado en nuestro marco teórico, es un filtro de densidad, que en teoría tiene la propiedad de disminuir el impacto del ruido sobre la calidad de la imagen, la presencia de un filtro suavizador al final de la fase de filtrado se justifica por el hecho de que las imágenes de tomografía, consideradas en la presente investigación, son portadoras de ruido Poisson.



a)

Figura 13. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) suavizada con gauss.

La técnica que conforma esta etapa de Segmentación se describe a continuación:

4.2 Fase de Segmentación

En el bloque denominado Filtro de Crecimiento de regiones, La justificación de porque se decidió utilizar este filtro, y no los demás estudiados en el Marco teórico, es su bajo costo en tiempo de computo, ya que en su defecto el filtro *Level set* emplea un tiempo de computo muy elevado para segmentar la misma estructura, en el caso de la investigación el Tumor Cerebral.

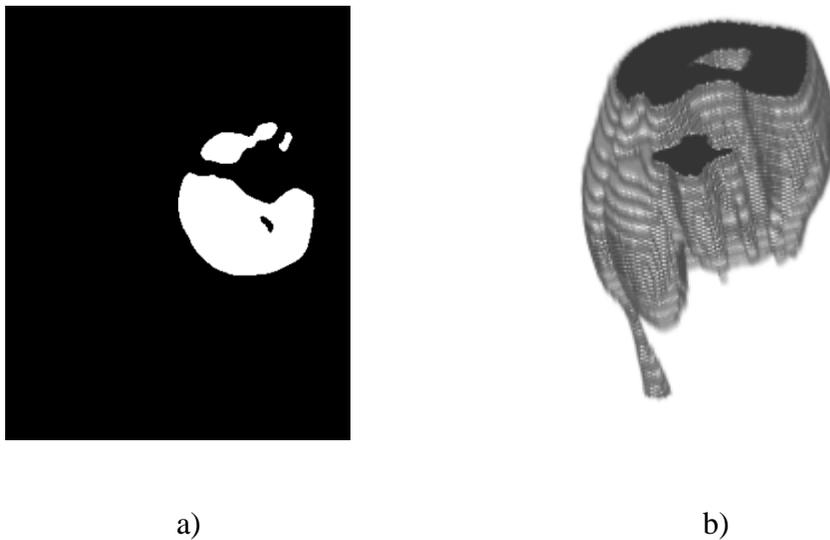


Figura 14. Vista transversal de imágenes pertenecientes a la base de datos identificada como db1: a) segmentada con crecimiento de regiones, b) representación 3-d.

Es importante destacar que a partir de la segmentación del Tumor Cerebral se puede estimar el Volumen y tamaño del mismo y determinar en qué condición se encuentra la función

cerebral del sujeto y/o apuntalar planes de acción, en la rutina clínica, para monitorear la mencionada función o para la planeación quirúrgica.

RESULTADOS

Resultados cuantitativos

Respecto a las LSSVM entrenadas se obtuvieron, como parámetros óptimos para γ y σ^2 los valores 2.50 y 0.25, respectivamente. La forma de obtener estos parámetros es mediante el error que se presenta al comparar las coordenadas manuales y las automáticas considerando el error relativo porcentual (Erp). Estos valores están asociados con un Erp mínimo de 2.35 %.

El máximo valor del Dc obtenido para la segmentación del EDH, es comparable con el reportado en las referencias [6] y [8], tal y como lo muestra la tabla 3.

Tabla 3. Comparación del Dc promedio generado tanto por la NLCT como por otras técnicas, reportadas en la literatura, para la segmentación 3D del EDH.

| Autores | Técnica | Modalidad | Dc promedio |
|--|--------------------------------|------------------|--------------------|
| Liao <i>et al.</i> (2010) | (MaxF + PF + MRGP + MRLS) | MSCT | 0.9140 |
| Kamnitsas <i>et al.</i> (2017) | Redes neurales convolucionales | MSCT | 0.9037 |
| Vera <i>et al.</i> (Técnica propuesta en la presente investigación) | NLCT | MSCT | 0.9023 |

ANEXOS

Figura 15. Imagen ilustrativa del diagrama de clases.

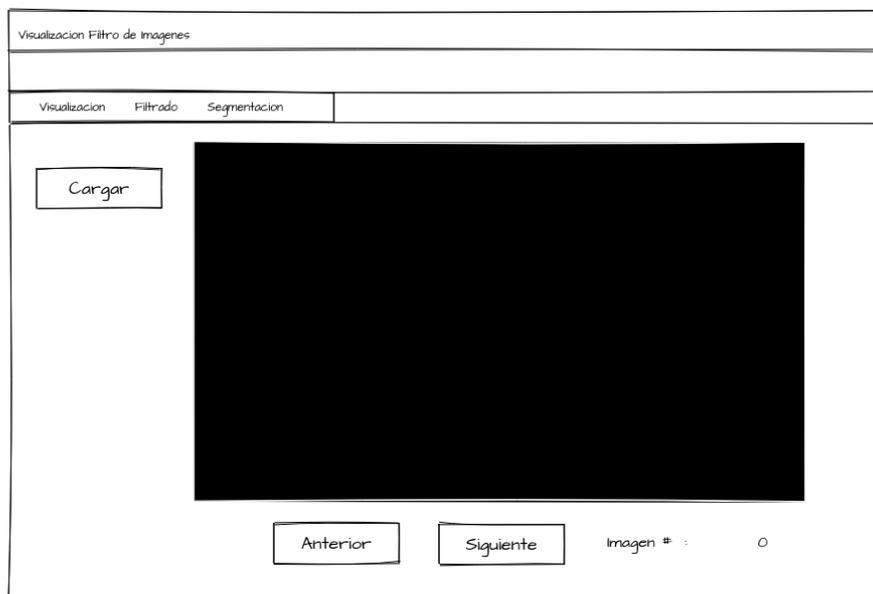


Figura 16. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Carga de BD.

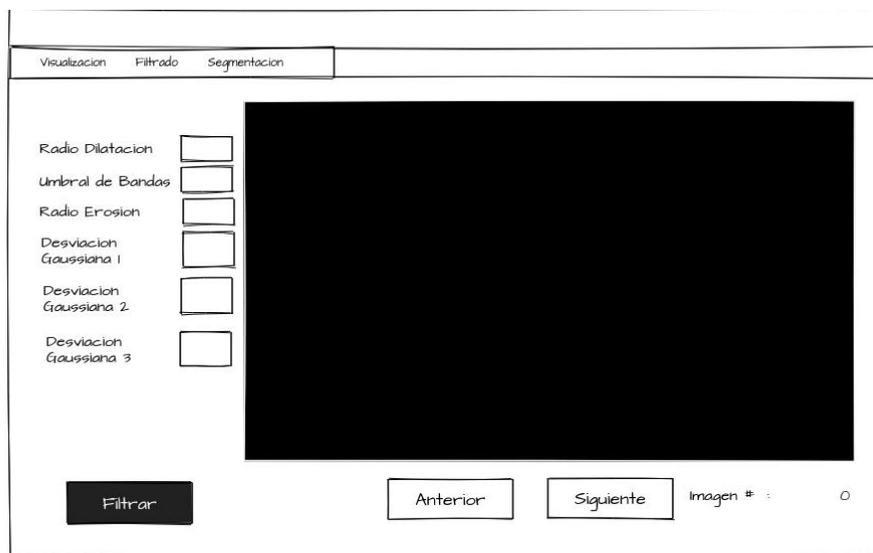


Figura 17. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Filtrado de BD.

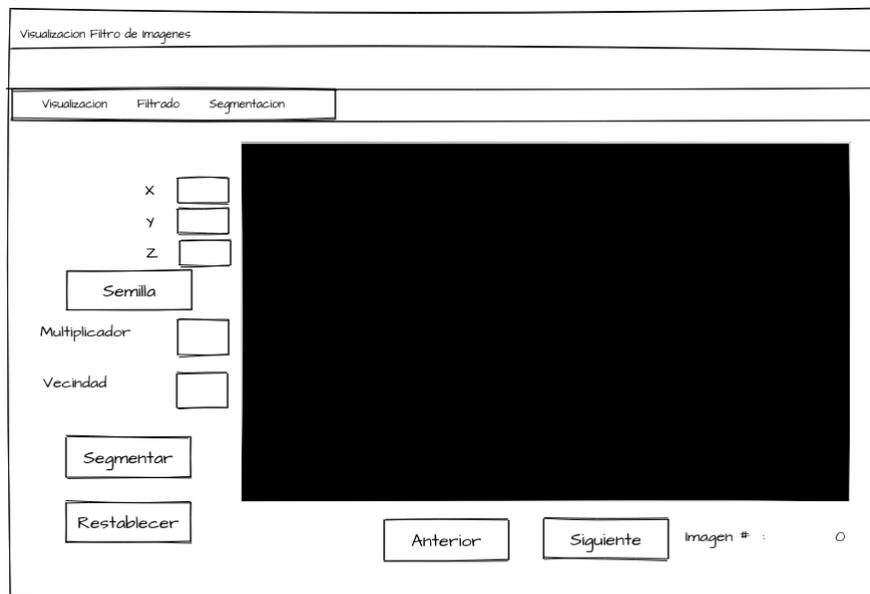


Figura 18. Imagen ilustrativa del Prototipo de la pestaña de Segmentación de BD.

BIBLIOGRAFÍA

- Arias, F. (2012). El proyecto de investigación. En *Introducción a la metodología científica*. Caracas: Episteme.
- Auñon, J. (2015). *Segmentación de subestructuras corticales del cerebro humano desde imágenes T1-MR*. . Tesis de Pregrado, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid- España.
- Bilbao, A. (2007). *Daño cerebral adquirido: guía práctica para familiares*. . Centro Estatal de Atención al Daño Cerebral - CEADAC , Federación Española de Daño Cerebral., Madrid, España.
- Chapman, S. (2004). *MATLAB Programming for Engineers*. Thomson.
- Coupé , P., Yger , P., Prima , S., Hellier, P., Kervrann , C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. . En *IEEE Transactions on Medical Imaging* (4 ed., Vol. 27, págs. 425-441).
- Dice , L. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. En *Ecology* (3 ed., Vol. 26, págs. 297-302).

Ellenbogen , R., Abdurauf , S., & Sekhar, L. (2016). Neurocirugia Fundamentos.

Fernández M., M. (2010). *Neuralgia. Médica Panamericana.* . México.

Garcia , E., Faber , T., Galt , J., Cooke, C., & Folks , R. (2000). Advances in nuclear emission pet and spect imaging. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* , 19(5), 21-33.

Gordon , R., Bender, R., & Herman, G. (1970). Algebraic reconstruction techniques (ART) for three dimensional electron microscopy and X-ray photography . *Journal of Theoretical Biology*, 9, págs. 471-482.

Gore, J., & Orr, J. (1979). Image formation by back–projection: A reappraisal. En *Physics in Medicine and Biology* (4 ed., Vol. 24, págs. 793-801).

Greenberg, M. (2013). Manual de Neurocirugia. *Ediciones Journal.*

Gunn, S. (1998). *Support vector machines for classification and regression.* Reporte Técnico Hampshire, Southampton University, England.

Haralick , R., & Shapiro, L. (1992). Computer and Robot Vision. En *Addison–Wesley.* USA.

Huérfino , Y., Vera , M., Del Mar, A., Chacón , J., Vera, M., Bautista, N., . . . Bravo, A. (2016).

Imagenología médica: Fundamentos y alcance. Archivos Venezolanos de Terapéutica y Farmacología.

Huérfino, Y. (2017). *Segmentación de estructuras del corazón derecho en imágenes de tomografía computarizada cardiaca*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Experimental del Táchira, Tachira- Venezuela.

Johnson , H., McCormick, M., & Ibáñez, L. (2009). Insight Software Consortium. Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK). Obtenido de <http://www.itk.org/>, 3 ed. Updated for ITK version 4.5.

Kalender , W. (2000). *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. Publicis MCD Verlag,.

Keihaninejad , S., Heckemann , R., Fagiolo , G., Symms , M., Hajnal , J., & Hammers, A. (2010). *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A robust method to estimate the intracranial volume across MRI field strengths (1.5t and 3t)*. (Vol. 50).

Lange, K., & Carson, R. (1984). EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *Journal of Computed Assisted Tomography* , 3, págs. 306–316.

Leung , K., Barnes , J., Modat , M., Ridgway , G., Bartlett , J., & Fox , N. (2011). *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brainmaps: An automated, accurate and robust brain extraction technique using a template library. NeuroImage* (Vol. 55).

Lobato, I. (2013). *Entorno para segmentación de imágenes por resonancia magnética cerebrales*. Tesis de Pregrado, Universidad de Barcelona, Barcelona-España. Obtenido de <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/48276/2/memoria.pdf>

Longo , D., Fauci , A., Kasper, D., Hauser , S., & Jameson , H. (2012). *Principios de Medicina Interna*. México: Mc Graw Hill.

Macovski , A., Pauly, J., Schenck , J., Kwong, K., Chesler , D., Hu, X., . . . Olly, S. (s.f.). Magnetic resonance imaging. En *In The Biomedical Engineering Handbook* (Second Edition ed., Vol. 1, págs. 1174-1215). Bronzino, CRC Press LLC: Ed. Boca Raton:.

Meijering, H. (2000). *Image enhancement in digital X ray angiography*. Tesis de Doctorado, Utrecht University, Netherlands.

Mitchell , J., Van Gestel , T., & De Brabanter, J. (2002). Least Squares Support Vector Machines. *World Scientific Publishing Co*.

Mitchell , T. (1997). *Machine Learning*. New York: McGraw-Hill.

Mukhopadhyay, S., & Chanda, B. (2000). A multiscale morphological approach to local contrast enhancement. *Signal Processing*, 80(4), 685-696.

Osuna , E., Freund , R., & Girosi, F. (1997). Training support vector machines: an application to face detection. *Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR '97)*, (págs. 130-136). San Juan, Puerto Rico.

Passarielo , G., & Mora , F. (1995). *Imágenes Médicas, Adquisición, Análisis, Procesamiento e Interpretación*. . Equinoccio Universidad Simón Bolívar, Venezuela.

Pratt, W. (2007). *Digital Image Processing*. USA: John Wiley & Sons Inc.

Reba, R. (1993). Nuclear medicine. *The Journal of the American Medical Association*, 270(2), 230-233.

Rivest , J., Soille , P., & Beucher, S. (1993). Morphological gradients. En *Electronic Imaging* (4 ed., Vol. 2, págs. 326-336).

Scholkopf , B., & Smola, A. (2002). *Learning with Kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond*. . Cambridge, MA., USA: The MIT Press.

Schroeder, W., Martin, K., & Lorensen, B. (2001). *The Visualization Toolkit, an Object-Oriented Approach to 3D Graphics*. USA: Prentice Hall.

Serra, J. (1982). *Image Analysis Using Mathematical Morphology*. *Academic Press*.

Stroustrup, B. (2000). *The C++ Programming Language*. Addison–Wesley.

Termenón, M., & Graña, M. (2011). A two stage sequential ensemble applied to the classification of Alzheimer's Disease based on MRI features. *Neural Processing Letters*, 35(1), 1-12.

Thews, G., Mutschler, E., & Vaupel, P. (1983). *Anatomía, fisiología y patofisiología del hombre*. Barcelona.

Vapnik, V. (1998). *Statistical Learning Theory*. En *John Wiley & Sons*. New York.

Vera, M., Huérfano, Y., Contreras, J., Del Mar, A., Rodriguez, J., Bautista, N., . . . Bermudez, V., V. (2017). Segmentación automática de la arteria aorta ascendente y la válvula aórtica en imágenes de tomografía computarizada cardiaca. En *Latinoamericana de hipertensión* (2 ed., Vol. 12, págs. 70-78).

Vera, M. (2014). *Segmentación de estructuras cardiacas en imágenes de tomografía computarizada multi-corte*. Tesis de Doctorado, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela.

Whitaker, R. (1998). A level-set approach to 3-D reconstruction from range data. En *Computer Vision* (3 ed., Vol. 29, págs. 203-231).

Yu , Z., Wei, G., Zhen , C., Jing , T., & Ling, L. (2005). *Medical images edge detection based on mathematical morphology*. 27th Annual Conference, Shanghai China.

Zhu, H., & Rohwer, R. (1996). No free lunch for cross-validation. En *Neural Computation* (Vol. 8, págs. 1421-1426).