

Registro de imágenes PET, RM y CSI en una aplicación de espectroscopia multivoxel para la detección de enfermedades cerebrales.

J.J. Fuertes Cebrián¹, V. Naranjo Ornedo¹, R. Verdú-Monedero², Á. Bernabéu Sanz⁴, P. González Pérez¹, J. Larrey-Ruiz², J. Morales-Sánchez², J. Sánchez González⁵, M. Alcañiz Raya^{1,3}

¹ Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, I3BH/LabHuman, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain

² Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, 30202, Spain

³ Ciber, Fisiopatología de Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Spain

⁴ Inscanner S.L., Unidad de Resonancia Magnética

⁵ Philips Healthcare España, María de Portugal 1, 28050 Madrid, Spain

Resumen

Este trabajo describe los conceptos de registro rígido y no rígido (registro variacional) 3D en el marco de un proyecto de espectroscopia multivoxel cuyo objetivo es la detección de enfermedades en el cerebro. A través de la combinación de imágenes anatómicas (Imagen de Resonancia Magnética, IRM), funcionales (Tomografía por Emisión de Positrones, PET) y moleculares (espectroscopia multivoxel, ERM o CSI) el personal clínico puede definir la mejor estrategia terapéutica a seguir en la detección de enfermedades cerebrales. Inicialmente, se registran las imágenes anatómicas de RM con los mapas de colores creados tras el análisis de los espectros multivoxel, con el objetivo de conocer la concentración de metabolitos del cerebro. Posteriormente, se realiza un registro no rígido entre el PET y la RM que permite observar su funcionalidad metabólica. Se muestra la mejora del Ratio de Correlación (RC), la Similitud Estructural (SE) y la Información Mutua (IM) entre el PET y la RM una vez se ha aplicado el algoritmo de registro variacional. El objetivo es proporcionar la mayor información posible al clínico para realizar biopsias y operaciones gracias a la incorporación del registro no rígido.

1. Motivación

Las imágenes de Resonancia Magnética del cerebro proporcionan información sobre su estructura anatómica y las lesiones que éste puede sufrir, siendo este procedimiento médico habitualmente elegido para la detección de enfermedades cerebrales. La IRM proporciona una alta resolución anatómica y es menos perjudicial si la comparamos con otras técnicas como el TAC (Tomografía Axial Computarizada). Sin embargo, en algunas ocasiones, el personal clínico no sabe si una determinada zona está dañada o no. Es aquí cuando entra en juego la espectroscopia multivoxel [1], que aporta información adicional sobre el estado metabólico del tejido cerebral en la caracterización de una patología. Los datos adquiridos consisten en un conjunto de gráficas que muestran la relación entre la intensidad de la señal y la frecuencia de resonancia de los protones. Una vez los espectros son procesados, se puede calcular la amplitud entre los diferentes metabolitos que se observan o el área bajo ellos creando un mapa de color que es superpuesto

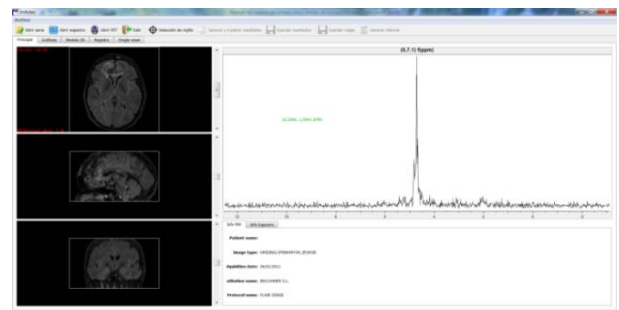


Figura 1. Ventana inicial de la herramienta software IMFUTEC [2].

gracias al registro rígido sobre la imagen anatómica del cerebro. De este modo se proporciona información bioquímica adicional en la caracterización y diagnóstico de enfermedades cerebrales. Con el objetivo de incrementar la funcionalidad de la herramienta software IMFUTEC (Figura 1) presentada en [2], se incorpora un algoritmo de registro no rígido que permite registrar el PET con la IRM, y a su vez con los espectros multivoxel (CSI), ya que el PET es capaz de mostrar cambios en el tejido cerebral antes de que éstos puedan ser vistos en su estructura, gracias al uso de un isótopo radioactivo de corta duración que es insertado en el cuerpo. Por ello, el objetivo de este trabajo es presentar el funcionamiento del registro no rígido entre las imágenes PET y RM en IMFUTEC que facilitará el trabajo al personal médico.

2. Introducción al registro en imagen médica.

Se denomina registro de imagen al proceso mediante el cual se obtiene la mejor estimación de la transformación geométrica que relaciona puntos correspondientes entre dos conjuntos de datos (imágenes o volúmenes), que habitualmente representan la misma o similar escena, tomada en diferentes instantes, desde distintos puntos de vista, y/o captada por diferentes sensores [3]. Geométricamente, el registro de imagen supone "alinearse" uno de los conjuntos de datos, conocido como imagen objetivo o plantilla, T , con el otro conjunto de datos,

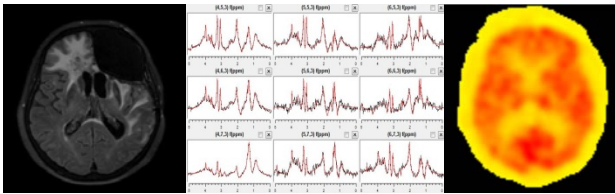


Figura 2. Izda: Imagen anatómica del cerebro, IRM; centro: Señales obtenidas por espectroscopía multivoxel, CSI; dcha: Imagen PET.

denominado imagen de referencia, R . Es habitual hacer uso del registro de imagen en Medicina [4] para combinar imágenes captadas por distintos sensores, comparar datos del paciente con atlas anatómicos, etc. En el ámbito de la imagen médica, el denominado registro multimodal [5] permite combinar y fusionar la información procedente de al menos dos de las siguientes fuentes o modalidades: TAC, ultrasonido (US), RM, CSI, PET, o tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) (Figura 2). Algunas de estas fuentes, muestran información anatómica, mientras que otras, como PET o SPECT muestran información funcional o metabólica, resultando crucial para el facultativo contar con ambos tipos de imágenes en el proceso de diagnóstico y tratamiento de ciertas patologías.

El registro de imagen es un problema mal condicionado, puesto que no satisface los criterios de Hadamard [6], i.e., la unicidad de la solución (suponiendo que la solución exista) no está garantizada. Una solución común para solucionar este inconveniente es imponer un modelo de deformación al algoritmo de registro, ya que en caso contrario se estimaría el desplazamiento de cada punto (pixel o voxel) independientemente del desplazamiento de los puntos vecinos, de modo que el proceso de registro proporcionaría un campo de vectores de movimiento que resultaría inverosímil para la aplicación subyacente, y que con una alta probabilidad presentaría numerosas discontinuidades, así como agujeros o pliegues de la imagen. En la literatura encontramos tres modelos de deformación principales: modelos paramétricos, los cuales consiguen, mediante la minimización de una distancia geométrica (definida entre los conjuntos de datos que se desea registrar), que la estimación de la transformación pertenezca a un espacio (de pocas dimensiones) de soluciones verosímiles [7]; modelos competitivos, los cuales se basan en el uso de un término de regularización que depende de los vectores de movimiento (a los que se les impone ciertas condiciones de contorno), de modo que se penalizan las transformaciones de forma proporcional a la irregularidad de éstas (que mediremos mediante la energía de regularización) [8]; y modelos incrementales, los cuales también hacen uso de una energía de regularización, que en este caso no dependerá de la transformación en sí misma, sino de su evolución temporal (e.g., aproximación viscoelástica presentada en [8]). Los métodos de registro de imagen se pueden clasificar según diversos criterios [3]: si clasificamos los algoritmos de registro en base a qué características de los conjuntos de datos se emplean para estimar la transformación que los relaciona geoméricamente, podemos dividirlos en tres grupos

principales: basados en características geométricas, los cuales se sirven de la segmentación (que típicamente se realiza antes del propio proceso de registro) de una parte o del total de los conjuntos de datos, obteniéndose así ciertos objetos que se registran mediante la minimización de una distancia geométrica definida entre ellos; basados en intensidades, en los cuales se minimiza una medida de la disimilitud entre las intensidades de puntos ubicados en la misma posición espacial en ambos conjuntos de datos, típicamente la suma de diferencias cuadráticas (SSD), la información mutua (IM) o el ratio de correlación (RC); y basados en características icónicas, los cuales se encuentran en un punto intermedio entre las dos categorías anteriores, puesto que adicionalmente a una medida de la disimilitud de intensidades, emplean de forma explícita una medida de distancia geométrica.

En este trabajo se mostrarán los resultados de aplicar registro no rígido basado en intensidades y con un modelo de regularización competitivo entre imágenes de RM y PET, ya que éste constituye, debido fundamentalmente a su alta fiabilidad y a su gran flexibilidad, uno de los escenarios más ampliamente estudiados en la literatura. Previamente, se mostrarán los resultados del registro rígido aplicado entre espectroscopía y RM.

3. Registro rígido entre IRM y CSI

La herramienta informática IMFUTEC consiste en la implementación de una aplicación software para ayudar al personal clínico en la detección de cáncer en el cerebro. Inicialmente, se realiza el registro entre la imagen anatómica (IRM) y la espectroscopía por resonancia magnética (CSI o ERM) (Figura 3), para posteriormente procesar las señales obtenidas con el objetivo de obtener la composición metabólica de las sustancias del cerebro. Estableciendo diversas relaciones entre los metabolitos, se crean los mapas de colores que son superpuestos sobre las imágenes de RM. Para ello, se considera la matriz de rotación de cada una de las series de imágenes de modo que es posible conocer la relación entre las imágenes anatómicas y el conjunto de espectros multivoxel, a través de la expresión:

$$e(x, y, z) = c(x, y, z) + t * M' \quad (1)$$

donde $e(x, y, z)$ es la posición absoluta de cada imagen espectroscópica, $c(x, y, z)$ es el centro del campo de visión (FOV, o rejilla roja de la Figura 3), t es el grosor de cada corte y M es la matriz de rotación del volumen de datos. De este modo, se tiene registrado en las 3 orientaciones del espacio las imágenes anatómicas y espectroscópicas.

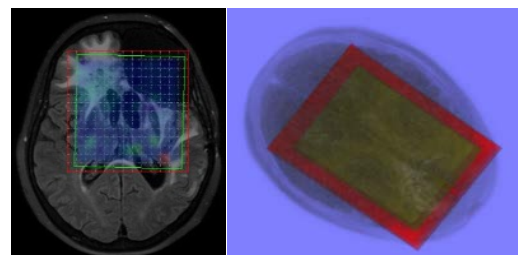


Figura 3. Izda: Registro entre el conjunto de espectros, ERM, y la imagen anatómica de RM; dcha: Vista 3D anatómica de la cabeza junto con el volumen de espectros registrados.

4. Registro no rígido entre IRM y PET

Como se ha explicado anteriormente, en este trabajo se ha aplicado un registro no rígido basado en intensidades y con un modelo de regularización competitivo debido a su alta fiabilidad. Partiendo de dos conjuntos de datos con tamaños cualesquiera (IRM y PET), para un correcto funcionamiento del algoritmo de registro, es necesario que las dimensiones de los conjuntos de datos a registrar sean las mismas, de modo que se remuestrean ambos volúmenes hasta un tamaño que viene limitado por el de menor resolución. Cabe destacar que el volumen de RM requiere de cierto pre-procesado adicional, puesto que previamente al proceso de registro se debe eliminar la información que la exploración PET no comparte (e.g. los cortes correspondientes al cuello del paciente), con objeto de minimizar el mal condicionamiento inherente a todo problema de registro de imagen.

El registro no paramétrico puede ser aproximado en términos de cálculo variacional a través de la definición de energía funcional conjunta:

$$J[u] = \mathcal{D}[R, T; u] + \alpha \mathcal{S}[u] \quad (2)$$

donde el término \mathcal{D} nos da la distancia entre la deformación del conjunto de datos de referencia y conjunto de datos objetivo y que debe ser minimizada; \mathcal{S} es un término de penalización que actúa como regularizador y determina la suavidad del desplazamiento. En este caso concreto (registro PET y RM, Figura 4) se mostrará la mejora que experimenta el ratio de correlación, la medida de similitud estructural y la información mutua como medidas estadísticas para evaluar el registro.

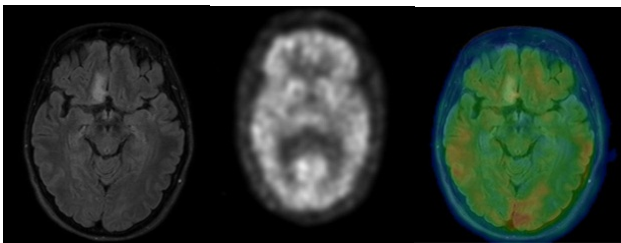


Figura 4. Izda: Imagen anatómica del cerebro, IRM; centro: Imagen PET; dcha: Imagen PET registrada y fusionada con la imagen de RM.

5. Resultados del registro no rígido

Esta sección muestra los resultados gráficos y numéricos de aplicar el registro no rígido entre varios conjuntos de datos de RM y un conjunto de PET del mismo paciente, que han sido obtenidos en dos máquinas diferentes. Los tipos de RM son FFE (Fast Field Echo), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) y TSE (Turbo Spin Echo), obtenidos con una Philips 3T Achieva scanner. El PET se ha obtenido con una máquina Siemens PET/TAC 16 scanner, bajo formato DICOM. Para todos los experimentos realizados se han utilizado los siguientes parámetros: $\eta=1$, $\alpha=200$ y el número máximo de iteraciones $\xi_{\max}=250$. Con estos parámetros se obtiene un funcionamiento óptimo obteniendo una suave transformación. Las figuras 5, 6 y 7 muestran el registro

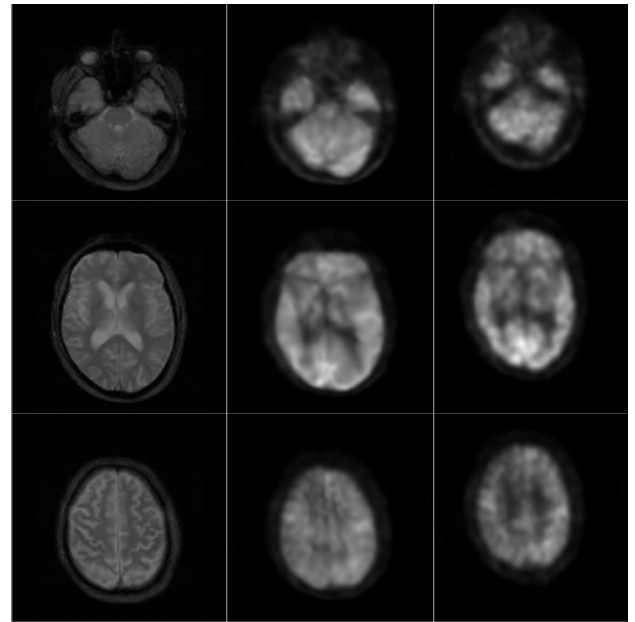


Figura 5. Registro de los volúmenes FFE y PET. Primera columna: conjunto referencia. Segunda columna: objetivo registrado. Tercera columna: conjunto objetivo. Primera fila: corte #16. Segunda fila: #32. Tercera fila: #48.

entre un volumen de RM tipo FFE, FLAIR y TSE y el PET respectivamente, mostrándose en las tablas 1, 2 y 3 las similitudes entre ambos conjuntos. Los resultados tanto visuales como numéricos son satisfactorios. Además, el registro ha sido validado por una radióloga experta para corroborar la validez real del registro.

PET- FFE	RC	SE	IM
Pre-Registro	51.83%	0.665	0.5436 bits
Post-registro	87.90%	0.819	1.0526 bits

Tabla 1. Medidas de similitud entre los volúmenes FFE-PET.

PET- FLAIR	RC	SE	IM
Pre-Registro	40.99%	0.405	0.4721 bits
Post-registro	72.21%	0.493	0.8749 bits

Tabla 2. Medidas de similitud entre los volúmenes FLAIR-PET.

PET- TSE	RC	SE	IM
Pre-Registro	41.69 %	0.560	0.4938 bits
Post-registro	76.18 %	0.771	1.0468 bits

Tabla 3. Medidas de similitud entre los volúmenes TSE-PET.

Las tablas 1, 2 y 3 muestran el funcionamiento del algoritmo de registro independientemente del tipo de imagen de RM que se ha utilizado. Los resultados del RC, SE e IM son prometedores ya que mejoran tras aplicar el registro. Éstos podrían ser más cercanos al 100%, pero entonces el registro no sería tan preciso como se requiere, pues deformaría la imagen a un aspecto no real, cuestión por la que también el personal clínico ha validado los experimentos visualmente, destacando el buen funcionamiento del algoritmo.

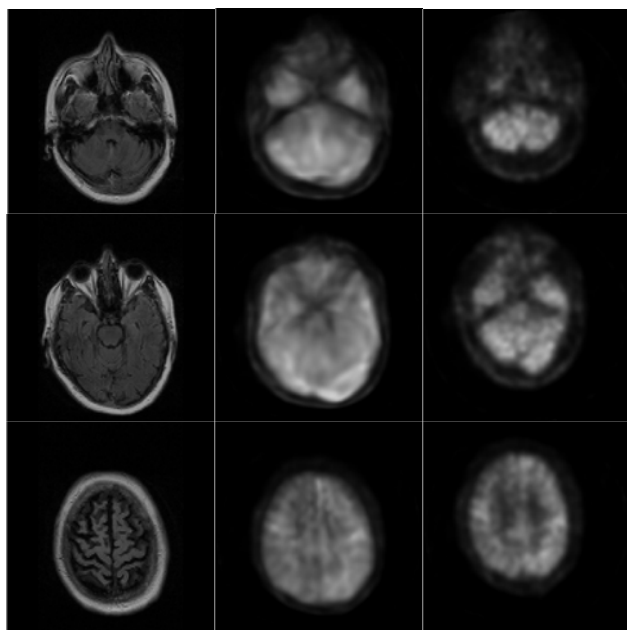


Figura 6. Registro de los volúmenes FLAIR y PET. Primera columna: conjunto referencia. Segunda columna: objetivo registrado. Tercera columna: conjunto objetivo. Primera fila: corte #12. Segunda fila: #18. Tercera fila: #48.

6. Conclusiones y trabajo futuro

Este trabajo describe el funcionamiento del algoritmo de registro no rígido incorporado en una herramienta software interactiva y los resultados de registro entre tres tipos de imágenes (IRM, PET y CSI) para facilitar el trabajo del personal médico a la hora de detectar enfermedades cerebrales y planificar su tratamiento. Los resultados visuales y numéricos muestran el funcionamiento del algoritmo, siendo este validado satisfactoriamente por una radióloga experta. Numerosas aplicaciones de espectroscopia han sido propuestas en los últimos años, pero pocas de ellas son utilizadas realmente: el software IMFUTEC añade la posibilidad de registrar distintos tipos de imágenes una vez se han analizado los espectros multivoxel para proporcionar mayor información al usuario. Además, se incorpora una vista anatómica 3D sobre la cual se puede superponer el 3D del volumen registrado así como el volumen de espectros multivoxel que han sido analizados.

Los próximos experimentos se centrarán en la posibilidad de incorporar nuevos tipos de imágenes como DTI y fMRI. Posteriormente, todos los datos serán puestos conjuntamente para tratar de crear un sistema automático de decisión que informe al personal médico de la enfermedad que se está analizando. Finalmente, se analizará la posibilidad de crear un nuevo tipo de imagen en formato DICOM que permita visualizar la zona dañada cuando el cirujano está realizando una biopsia dentro de quirófano.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) bajo el proyecto ONCOTIC (IDI-20101153), y parcialmente por los proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC),

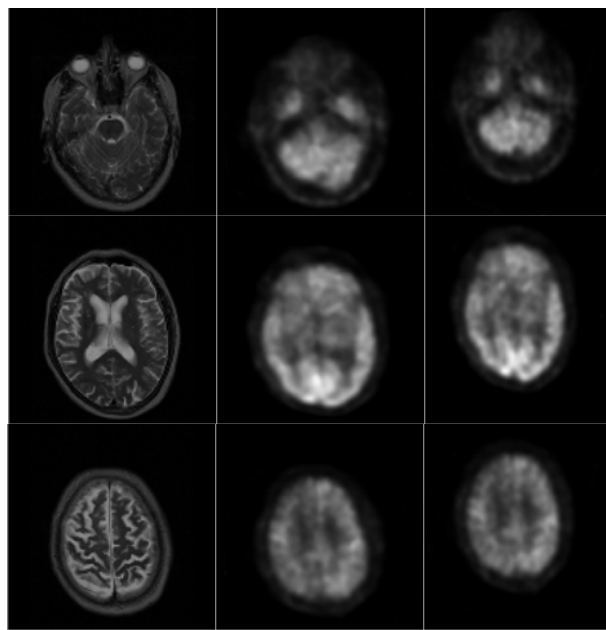


Figura 7. Registro de los volúmenes TSE y PET. Primera columna: conjunto referencia. Segunda columna: objetivo registrado. Tercera columna: conjunto objetivo. Primera fila: corte #14. Segunda fila: #30. Tercera fila: #48.

“CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition, an initiative of ISCIII” y el excelente programa de investigación PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157). Queremos agradecer al Hospital Clínica Benidorm su colaboración en este proyecto. La investigación de J. J. Fuertes ha sido subvencionada por una beca FPI del “Programa de Ayudas de Investigación y Desarrollo (PAID)” de la UPV.

Referencias

- [1] Pouillet JB, Sima DM, Van Huffel S. MRS signal quantitation: a review of time- and frequency-domain methods. *Journal of Magnetic Resonance*, vol 195, no. 2, pp 134-144.
- [2] Fuertes JJ, Naranjo V, González P, Bernabeu A, Raya M, Sánchez J. Multivoxel mr spectroscopy tool for brain cancer detection in neuronavigation performance. *In BIODEVICES*, 2012, pp 167-172.
- [3] Zitová B, Flusser J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, 2003, vol 21, pp 997-1000.
- [4] Hajnal J, Hill D, Hawkes D. *Medical Image Registration*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.
- [5] D’Agostino E, Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. A viscous fluid model for multimodal non-rigid image registration using mutual information. *Medical Image Analysis*, 2003, vol 7, pp 565-575.
- [6] Zheng Q, Chellapa R. A computational vision approach to image registration. *IEEE Transactions on Image Processing*, 1993, vol 2, pp 311-325.
- [7] Goshtasby A. Registration of images with geometric distortions. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 1998, vol 26, pp 60-64.
- [8] Christensen GE. *Deformable Shape Models for Anatomy. Tesis de Doctorado*, Washington University, 1994.