



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



**Departamento de Teoría de la Señal y
Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE
INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**

TESIS DOCTORAL

**UNA CONTRIBUCIÓN AL REGISTRADO ARTICULADO.
APLICACIÓN A LA DETERMINACIÓN
DE LA MADURACIÓN ÓSEA MEDIANTE
ANÁLISIS DE IMÁGENES RADIOGRÁFICAS**

**AUTOR: Miguel Ángel Martín Fernández
DIRECTOR: Carlos Alberola López**

Marzo, 2012



Universidad de Valladolid

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE
INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**

**Departamento de Teoría de la Señal y
Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

TESIS DOCTORAL

**UNA CONTRIBUCIÓN AL REGISTRADO ARTICULADO.
APLICACIÓN A LA DETERMINACIÓN
DE LA MADURACIÓN ÓSEA MEDIANTE
ANÁLISIS DE IMÁGENES RADIOGRÁFICAS**

**Presentada por Miguel Ángel Martín Fernández para optar
al grado de
doctor por la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por:
Carlos Alberola López**

Tesis Doctoral: Una Contribución al Registrado Articulado.
Aplicación a la Determinación de la Maduración Ósea
Mediante Análisis de Imágenes Radiográficas

Autor: Miguel Ángel Martín Fernández

Director: Carlos Alberola López

El tribunal nombrado para juzgar la tesis doctoral arriba citada, compuesto por los doctores:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

acuerda otorgarle la calificación de

En Valladolid, a

Resumen

El registrado de imagen es de gran interés dentro del campo de la imagen médica. Consiste en la determinación de una transformación geométrica que alinea los puntos correspondientes en dos imágenes. En este trabajo se plantea un método inédito de registrado elástico. El método descrito se llamará “registrado articulado”. Dicho método es un procedimiento de registrado elástico basado en un modelo anatómico formado por puntos de control conectados entre sí en el que cada hueso es registrado de forma individual de forma afín y los tejidos blandos son registrados de forma elástica, de forma que las estructuras óseas largas se mantengan rectas mientras que la transformación a lo largo de toda la imagen es continua y suave. Para hacer el método completamente automático, los puntos de control anatómicos usados para el registrado se detectan usando un conjunto de algoritmos de procesado de imagen. Se incluye un proceso de optimización para el refinado de los puntos de control dentro del algoritmo de registrado. Finalmente se aplica un algoritmo de corrección en anchura para los huesos. Se aplica el método articulado en el registrado de radiografías de la mano y mostramos que nuestro algoritmo de registrado articulado es robusto y supera a otras alternativas basadas en el algoritmo TPS (thin-plate splines). Además hemos generalizado el marco de registrado poliafín Log-Euclídeo de forma que permita estructuras articuladas. Este marco tiene propiedades muy útiles ya que garantiza la invertibilidad de las transformaciones geométricas suaves. En este contexto, el diseño de las funciones de ponderación, que fusionan las transformaciones afines definidas para cada par de varillas del modelo, tiene un gran impacto no sólo en el resultado final del algoritmo de registrado, sino también en la invertibilidad de la transformación elástica global. Definimos varias funciones de ponderación y las comparamos usando tanto imágenes sintéticas como radiografías de la mano.

La edad ósea es el estado de maduración esquelética y su determinación es una tarea frecuentemente realizada en el campo de la radiología pediátrica, ya que muchas enfermedades y síndromes relacionados con el crecimiento dan lugar a discrepancias significativas entre la edad ósea y la edad cronológica. La determinación de la edad ósea es además útil para predecir la talla adulta. El método TW3 es el más exacto de los métodos existentes, pero al mismo tiempo más complejo y el que requiere de más tiempo. A día de hoy, es realizado por inspección visual lo que es claramente una tarea tediosa y lenta. Por tanto es deseable automatizar dicha evaluación. Los métodos computacionales existentes son soluciones parciales o no usan las mismas características que el método TW3. En esta tesis se propone una metodología inédita basada en registrado de imagen para determinar de forma automática la edad ósea siguiendo el método TW3. Este método lleva a cabo el registrado de la radiografía de la mano como un paso previo a la determinación de la edad ósea. Esto permite extraer las regiones de interés de una forma muy sencilla. Cada hueso se compara con un conjunto de modelos en cada estadio de desarrollo siguiendo el método TW3. El clasificador usa toda la información disponible en la imagen en lugar de hacer ningún tipo de segmentación o extracción de características y compara la similitud entre las imágenes mediante una medida llamada Información Mutua Focalizada que no ha sido previamente aplicada en este contexto. Proponemos dos clasificadores diferentes y comparamos sus resultados con los diagnósticos realizados por dos especialistas pediátricos; la metodología seguida nos lleva a la conclusión de que nuestro método automático obtiene resultados comparables a los diagnósticos inter-observador.

Abstract

Image registration is of particular interest in numerous medical imaging applications, in which a geometrical transformation that aligns corresponding points in two images is determined. In this thesis, a novel elastic registration method is proposed. The registration method we describe here will be referred to as “articulated registration”. The method is based on an anatomical model, consisting of interconnected landmark, elastic registration procedure in which individual bones are affinely registered and soft tissues are elastically registered so that long skeletal structures are maintained straight while a continuous and smooth transformation is obtained all over the image. In order for the method to be fully automatic, the anatomical landmarks used for the registration are detected using a number of image processing algorithms. An optimization step for the refinement of the landmarks location is included within the registration algorithm. A final procedure to correct bone widths has also been performed. We apply the articulated method to carry out registration of hands out of X-ray images. We show that the articulated registration described here is robust and outperforms alternatives based on the thin-plate splines (TPS) algorithm. We also generalize the Log-Euclidean polyaffine registration framework to deal with articulated structures. This framework has very useful properties as it guarantees the invertibility of smooth geometric transformations. In this context, the design of the weighting functions, which merge the affine transformations defined for each pair of wires, has a great impact not only on the final result of the registration algorithm, but also on the invertibility of the global elastic transformation. We define several weighting functions and compare them using both synthetic images and hand radiographs.

Bone age is a state of skeletal maturity and its assessment is a frequently employed procedure in pediatric radiology, as many diseases and syndromes affecting growth result in a significant discrepancy between bone age and chronological age. A quantitative assessment of skeletal maturity is also useful for predicting adult height. The TW3 method is the most exact, but at the same time the most complex and time consuming. As of today, it is carried out by visual inspection which, needless to say, is a tedious and time consuming action. Automated methods to carry out such a task are therefore desirable. Existing computational methods are partial solutions or do not use the same features as the TW3 method. In this thesis a novel registration-based methodology to automatically assess bone age following the TW3 method is proposed. It performs the articulated registration of the hand radiographs as a previous step. This allows for the extraction of regions of interest in a very simple way. Each individual bone is compared with a set of models in each state of development following the TW3 method. The classifier is based on a similarity measure called Focused Mutual Information which has not previously applied to this context. We propose two different classifiers and statistically compare results with the diagnosis of two pediatric specialists, concluding that our automatic results are similar to that of inter-subject diagnosis.

Agradecimientos

Por fin ha llegado el día de poner punto final a esta tesis y no quiero hacerlo sin antes dar las gracias a todas las personas que me han ayudado en este largo proceso.

En primer lugar, de forma muy especial expresar mi gratitud a mi director de tesis, el Dr. Carlos Alberola, sin cuya dirección, apoyo, ayuda y paciencia en este extenso camino, alcanzar la meta habría sido imposible. Asimismo quiero agradecerle el esfuerzo y tiempo dedicados a revisar mi trabajo durante la realización de esta tesis.

También quiero reconocer especialmente la dedicación durante meses de las doctoras Susana Alberola y Blanca Viñuela realizando el diagnóstico manual de todas las radiografías de la mano, sin cuyo esfuerzo y tiempo nunca podría haber realizado este trabajo.

De la misma forma quiero agradecer a mi familia por haber estado siempre ahí animándome y preguntándome por este momento. A mis padres, Antonio y Bernarda y a mi tía Matilde por su comprensión, cariño y ayuda. Me han dado todo lo que soy como persona, valores, principios y educación, todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio. A mis hermanos, Marcos y Diego, que han aprendido esas cosas tan importantes junto a mí, me han ayudado y animado siempre. También a mi cuñada Virginia y mis sobrinas Erika y Adriana.

Volviendo al ámbito universitario quiero agradecer a todos mis compañeros y amigos del LPI, tanto los que están como los que han tomado otras direcciones, por tantas cosas que hemos compartido juntos en Valladolid, Dartmouth, Las Palmas, San Diego, Londres, Linköping, Laussane, Estambul y otros sitios que seguramente olvido. Santiago, Rodrigo, Federico, Pablo, Antonio, Diego, Gonzalo, Rubén, Emma, Susana, Raúl, Daniel, Ariel, Nacho, Luismi, y alguno que seguramente se me olvida en estos momentos.

Cómo no, me acuerdo también de todos los amigos con los que he compartido tantas cosas, alegrías y penas, cafés y muses, parrafadas y silencios, viajes y paseos. Teniendo en cuenta que la amistad tiene estructura de grupo conmutativo: Manuel, Jesús, David, Rocío, Nacho, Abel, Rebeca, Arturo, Fátima, Silvia, Juan Carlos, Irene, Francisco, Manolo, Jose, Susana, Félix, Chema, Pili y todos los demás. Gracias por preguntarme de vez en cuando por la tesis, que ya ha dejado de ser tema tabú. Quiero agradecer especialmente a María sus consejos y empujoncitos ya que como ella dice, “era cuestión de ponerse”.

A todos ellos, y a los que mi cabeza no ha podido extraer de mi memoria esta noche,
Muchas gracias.

Miguel Ángel Martín Fernández,
13 de Marzo de 2012.

“Es evidente que existe la verdad. Porque el que niega que existe la verdad, conoce que la verdad existe. Si, pues, no existe la verdad, es verdad que la verdad no existe.”

(SANTO TOMÁS DE AQUINO)

“Si queréis estudiar a los hombres no dejéis de frecuentar la sociedad de los niños.”

(THOMAS HOBBS)

*A mis padres
y a mi tía*

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Planteamiento del problema	1
1.1.2. Registrado articulado	5
1.1.3. Aplicación práctica: análisis automático del estado de maduración ósea en la infancia	6
1.2. Objetivos	8
1.3. Plan de trabajo	8
1.4. Medios materiales	10
2. Estado del Arte en Registrado	13
2.1. Introducción	13
2.2. Dimensionalidad de la Imagen	14
2.2.1. Métodos de registrado espaciales	14
2.2.2. Registrado de series temporales	15
2.3. Naturaleza de la Transformación	15
2.3.1. Transformaciones rígidas	17
2.3.2. Transformaciones no rígidas lineales	18
2.3.3. Transformaciones curvas	22
2.4. Base del registrado	30
2.4.1. Métodos de registrado extrínsecos o prospectivos	30
2.4.2. Métodos de registrado intrínsecos o retrospectivos	31
2.5. Dominio de la Transformación	43
2.6. Grado de Interacción	44
2.7. Procedimiento de Optimización	45
2.7.1. Condiciones de optimalidad	46
2.7.2. Clasificación de los métodos de optimización	47

2.7.3. Métodos para problemas continuos, multidimensionales y no restringidos	48
2.7.4. Métodos para problemas continuos, multidimensionales y restringidos	57
2.7.5. Otros métodos	57
2.8. Modalidades Involucradas	60
2.9. Sujeto	62
2.10. Objeto	63
2.10.1. Registrado de imágenes de la cabeza	63
2.10.2. Registrado de imágenes del tórax	69
2.10.3. Registrado de imágenes abdominales	71
2.10.4. Registrado de imágenes pélvicas	72
2.10.5. Registrado de imágenes de extremidades	72
2.10.6. Registrado de imágenes de la columna vertebral	73
3. Registrado articulado	75
3.1. Introducción	75
3.2. Descripción general del método	77
3.3. Base del registrado: modelo de puntos, varillas y cables	79
3.3.1. Detección de los puntos de control	82
3.4. La transformación articulada	88
3.4.1. Transformaciones afines de las varillas	90
3.4.2. Transformación articulada de la imagen	93
3.4.3. Optimización de los puntos de control	96
3.4.4. Corrección en anchura de los huesos	98
3.5. Registrado articulado poliafín Log-Euclídeo	104
3.5.1. Registrado poliafín Log-Euclídeo	104
3.5.2. Definiciones de pesos	105
3.6. Experimentos y Resultados	106
3.6.1. Registrado articulado frente a registrado mediante TPS	106
3.6.2. Estudio de Validación	107
3.6.3. Registrado articulado poliafín Log-Euclídeo	111
3.7. Conclusiones	112

4. Determinación de la Edad Ósea en la Infancia	129
4.1. Introducción	129
4.2. Métodos de evaluación de la maduración ósea	130
4.2.1. El método de Greulich y Pyle	131
4.2.2. El método Tanner-Whitehouse	132
4.3. Descripción del método de Tanner-Whitehouse (TW3)	133
4.3.1. Anatomía de la mano	133
4.3.2. Estadios de crecimiento	135
4.3.3. Asignación de puntuaciones a cada estadio	136
4.3.4. Edad Ósea	138
4.4. Problemática asociada al método TW3	139
4.4.1. Generalidades	139
4.4.2. Comparación con el método GP	139
4.4.3. Conveniencia de la automatización del método TW3	140
4.5. Automatización del método TW3. Trabajos previos	141
4.6. Conclusiones	145
5. Automatización del método TW3	147
5.1. Introducción	147
5.2. Sistema propuesto	147
5.2.1. Registrado articulado	148
5.2.2. Extracción de ROIs	148
5.2.3. Obtención de las imágenes modelo en cada ROI	152
5.2.4. Clasificador de la ROI	154
5.3. Experimentos y resultados	156
5.3.1. Diagnósticos disponibles	156
5.3.2. Experimentos	157
5.3.3. Análisis de los resultados	158
5.3.4. Análisis estadístico de los resultados	160
5.4. Conclusiones	162
6. Conclusiones, aportaciones y líneas futuras	165
6.1. Conclusiones	165
6.1.1. Registrado articulado	165
6.1.2. Método automático de determinación de la edad ósea en la infancia	166
6.2. Aportaciones	168
6.3. Líneas futuras	169

Lista de Acrónimos	170
Bibliografía	171
A. Coeficientes Kappa	203
B. Imágenes modelo	205
C. Resultados	211
D. Matrices de contingencia de los clasificadores	219

Índice de figuras

2.1.	Ejemplos de diferentes tipos de transformaciones sobre un cuadrado. Entre paréntesis se indican el número de GDL de cada transformación en 2D/3D.	16
2.2.	Representación esquemática de la transformación perspectiva para la cámara de “agujero de alfiler” y el sistema de rayos-X. El punto \mathbf{x} se proyecta en \mathbf{x}' .	21
2.3.	Ejemplo de transformación no rígida usada para transformar un cuadrado en un círculo. La transformación se muestra como dos superficies que definen (a) el desplazamiento en dirección horizontal y (b) el desplazamiento en dirección vertical.	23
2.4.	Parte de una placa metálica fina (TPS) de tamaño infinito, sobre la que se han impuesto las condiciones de que en los puntos $(0, \pm 1)$ esté cierta distancia sobre $z = 0$ y en $(\pm 1, 0)$ cierta distancia por debajo de dicho plano, representado como un cuadrado rojo. Las estrellas rojas representan los puntos por los que se impone que pase la placa.	25
2.5.	Ejemplos de histogramas para (a) imágenes idénticas de RM de la cabeza, (b) imágenes de RM y TC de la cabeza. Izquierda: imágenes alineadas, centro: imágenes trasladadas lateralmente 2 mm, derecha: imágenes trasladadas lateralmente 5 mm. La falta de alineamiento en el registrado se traduce en una dispersión del histograma.	39
2.6.	Ejemplos de transformaciones 2D locales y globales. (a) Imagen original. (b) Transformación global elástica. (c) Transformación local en la que las distintas transformaciones no conservan la continuidad, produciéndose grietas (líneas negras) y solapamientos (líneas blancas).	44
2.7.	Ejemplo de evolución del método SD. Maximización de la función $f(x, y) = \sin\left(\frac{1}{2}x^2 - \frac{1}{4}y^2 + 3\right) \cos(2x + 1 - e^y)$. El algoritmo evoluciona perpendicularmente a las curvas de nivel. Se observa que el algoritmo evoluciona de forma muy lenta cerca de la solución.	51
2.8.	(a) Ejemplo de evolución del método CG. (b) Comparación de la velocidad de convergencia hacia el mínimo local en una función cuadrática para los métodos SD (verde) y CG (rojo).	52
2.9.	Ejemplo de evolución del método CG no lineal. (a) Función bidimensional en la que se busca el mínimo local. (b) Evolución del método. (c) Función objetivo en la dirección de búsqueda en una cierta iteración del método.	53

2.10. Evolución del método de Newton "clásico" hacia la solución final en una cierta iteración del algoritmo.	54
2.11. Ejemplo comparativo de la evolución de los métodos SD (verde) y Newton (rojo). El método de Newton usa información de curvatura para obtener un camino más recto hacia el óptimo local.	55
2.12. Probabilidad de aceptación de un cambio en la función objetivo en el algoritmo SA.	58
3.1. (a) Puntos de control anatómicos superpuestos en una radiografía de la mano. (b) Esquema del modelo de varillas junto con las etiquetas de los puntos de control, varillas y cables.	80
3.2. Puntos de control y modelo de cables y varillas superpuesto sobre radiografía antero-posterior de la región lumbar de la columna vertebral.	82
3.3. (a) Radiografía de la mano para un paciente de edad temprana (los huesos del carpo no han aparecido aún y las epífisis son pequeñas y separadas de las metáfisis), (b) radiografía de la mano de un paciente con una edad intermedia (huesos del carpo ya presentes y epífisis y metáfisis comienzan a fusionar), (c) radiografía de la mano de un paciente de mayor edad (huesos del carpo superpuestos y epífisis y metáfisis fusionadas).	83
3.4. (a) Perfil de intensidad a lo largo del eje de un dedo, (b) Imagen de ejemplo usada para la detección de puntos de control.	84
3.5. Diagrama de bloques en el que se muestra la extracción de los puntos de control necesarios para el registrado articulado de imágenes de la mano.	85
3.6. Contornos extraídos mediante el algoritmo de Canny y una dilatación posterior del contorno.	86
3.7. (a) Imagen resultante de aplicar el filtrado <i>watershed</i> (cada color representa una región), (b) imagen con los huesos segmentados después de umbralizar la imagen anterior.	86
3.8. (a) Ejes de los dedos sobre la imagen original, (b) ejes de los dedos sobre la imagen segmentada.	87
3.9. (a) Puntos de cambio de intensidad a lo largo de los ejes de los dedos, (b) puntos de control detectados en la primera etapa a partir de los ejes de los huesos, (c) todos los puntos de control detectados.	88
3.10. Dominio de la transformación articulada. (a) Las transformaciones son afines sobre las varillas y curvas lejos de ellas. (b) En un pixel entre dos varillas, la transformación depende de la distancia a cada una de ellas. (c) Una varilla cercana aísla a un pixel del efecto de varillas más alejadas en la misma dirección.	89
3.11. Mapeo directo: correspondencia entre espacio de entrada y espacio de salida. La transformación no es biyectiva, por lo que aparecen solapamientos y agujeros.	91
3.12. Mapeo inverso: correspondencia entre espacio de salida y espacio de entrada. Se solucionan los problemas del mapeo directo, pero es necesario interpolar.	92

3.13. Transformaciones geométricas para el cálculo de la transformación afín de una varilla. En Azul se representa la imagen móvil, I^M , junto con su varilla R_i y en rojo con trazos punteados la imagen fija, I^F , junto con la varilla correspondiente R_i	94
3.14. (a) Mapa de pesos inicial $w_i^0(x, y)$ para $i = 11$ (R_{11} , ver Figura 3.1(b)) en escala logarítmica. Las etiquetas de los ejes son las coordenadas de la imagen en una versión diezmada de la misma, con un factor de diezmado de $L = 16$; (b) mapa final de pesos $w_i^b(x, y)$ después del proceso iterativo descrito, en escala logarítmica.	96
3.15. La medida de similitud se obtiene en la posición actual del punto de control (pequeño cuadrado negro) y en sus ocho vecinos (pequeños cuadrados blancos) a una distancia igual al paso de optimización. Los cuadrados grises representan la región en la que se calcula la medida de similitud.	97
3.16. Esquema de componentes del registrado articulado incluyendo el procedimiento iterativo de optimización de los puntos de control.	98
3.17. Detalle de la imagen de error ($ \mathcal{T}_a(I^M) - I^F $) mostrando el error de registrado en anchura de los huesos producido por el registrado articulado.	99
3.18. ROIs empleadas para realizar la corrección en anchura de los huesos superpuestas sobre la imagen fija. Se seleccionan manualmente para la imagen fija sólo una vez.	100
3.19. De izquierda a derecha, extracción de las tres subfiguras, transformaciones geométricas y proceso de optimización involucrados en la corrección en anchura del hueso.	101
3.20. (a) Puntos de control extraídos automáticamente superpuestos sobre la imagen móvil antes de ser registrada, (b) imagen registrada mediante el algoritmo TPS con respecto a la imagen fija mostrada en (d), imagen fija o patrón de oro para el registrado, (c) imagen de error para el registrado TPS, (e) imagen móvil obtenida mediante registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$ y (f) imagen de error para el registrado articulado.	114
3.21. (a) Puntos de control extraídos de forma automática (verde) y colocados manualmente (rojo) superpuestos sobre la imagen móvil antes de ser registrada, (b) imagen móvil transformada mediante registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$, usando puntos de control automáticos y (c) usando puntos de control manuales, (d) imagen fija, (e) y (f) imágenes de error entre cada imagen móvil registrada y la imagen fija.	115
3.22. (a) Radiografía de la mano con los puntos de control detectados automáticamente (rojo) y después del proceso de optimización (verde), (b) registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$, mediante estos landmarks sin optimización y (c) con optimización, (d) y (e) imágenes respectivas con el valor absoluto de la diferencia.	116
3.23. Imágenes diferencia entre las segmentaciones de los huesos de la imagen móvil registrada con respecto a la imagen fija, (a) sin corrección en anchura de los huesos y (b) usándola.	117

3.24. Registrado articulado aplicado a tres radiografías, con respecto a la imagen fija mostrada en la Figura 3.21(e), usando puntos de control detectados automáticamente y un factor de diezmado $L = 8$ para el mapa de pesos $w_i^b(x, y)$. (a) Imágenes móviles antes de ser registradas, (b) imágenes móviles registradas, (c) diferencia en valor absoluto entre la imagen fija y las imágenes móviles registradas.	118
3.25. Imágenes sintéticas con los modelos de varillas superpuestos en rojo y los puntos de control en azul.	119
3.26. Mapas de pesos normalizados correspondientes a la varilla horizontal R_2 en la imagen de la Figura 3.25(a).	120
3.27. Transformación articulada poliafín Log-Euclídea directa e inversa de las imágenes sintéticas mostradas en la Figura 3.25. Transformación directa de la imagen móvil (izquierda), transformación inversa (centro) y diferencia entre la transformación inversa y la imagen fija.	121
3.28. Imágenes usadas en los experimentos realizados para el registrado articulado poliafín Log-Euclídeo.	122
3.29. Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^a(x, y)$. . .	123
3.30. Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^b(x, y)$. . .	124
3.31. Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^c(x, y)$. . .	125
3.32. Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^d(x, y)$. . .	126
3.33. Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^e(x, y)$. . .	127
4.1. Anatomía de la mano humana. (a) Descripción de los huesos de la mano. (b) Posicionamiento correcto de los huesos de la mano para el método TW3.	134
4.2. Nomenclatura de las áreas epifisarias.	135
4.3. Nomenclatura de los estadios de crecimiento para radio, tercer y quinto metacarpianos y falange proximal del tercer y quinto dedos en el método Tanner-Whitehouse (TW)3.	136
4.4. Regiones analizadas en el método RUS.	138
5.1. Esquema general del proceso de automatización del método TW3.	149
5.2. Radiografía Patrón. Todas las imágenes se registran con ella.	150
5.3. Regiones de interés marcadas en la radiografía patrón para el método TW3 RUS.	151
5.4. Proceso esquemático de obtención de una ROI modelo a partir de una radiografía registrada previamente. Se muestra la ROI 5 (ver Figura 5.4). . .	152
5.5. Proceso esquemático de obtención de una ROI para una radiografía bajo análisis registrada previamente. La imagen se desplaza (t_x, t_{xy}) antes de obtenerse la ROI. Se muestra la ROI 5 (ver Figura 5.4).	153
5.6. Imágenes modelo empleadas para la ROI 4 (metacarpiano III).	154

5.7. (a) Función $w(x, y)$ de peso Gaussiano para la ROI 4. (b) Uno de los modelos correspondientes a esta ROI.	155
5.8. Ejemplo de radiografía con niveles no adecuados de exposición.	157
5.9. Distribución de radiografías por estadio según el Esp1.	158
5.10. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la Region of Interest —en castellano, Región de Interés— (ROI) 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).	160
5.11. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).	161
B.1. Imágenes modelo empleadas para la ROI 2 (cúbito).	206
B.2. Imágenes modelo empleadas para la ROI 4 (metacarpiano III).	207
B.3. Imágenes modelo empleadas para la ROI 7 (falange proximal III).	208
B.4. Imágenes modelo empleadas para la ROI 10 (falange media V).	209
C.1. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 2. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).	212
C.2. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 2. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).	212
C.3. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).	213
C.4. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).	214
C.5. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 7. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).	215
C.6. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 7. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).	215
C.7. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 10. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).	216
C.8. Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 10. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).	217

Índice de tablas

2.1. Clasificaciones de los problemas de optimización	47
3.1. Media y desviación estándar de las medidas de similitud IM y JC obtenidas a partir de 20 radiografías registradas, para los algoritmos de registrado articulado y TPS. RA= Registrado Articulado, Manual = puntos de control colocados manualmente, Opt. = con el procedimiento de optimización de los puntos de control, Corr. = con corrección en anchura de los huesos. . . .	108
3.2. Resultados para el test de hipótesis pareado de igualdad de las medias. La medida de similitud empleada es IM sobre 20 radiografías registradas. Se ha realizado un test de significancia bilateral con $\alpha = 0,05$. Para cada par de métodos de registrado, se muestra el resultado del test, así como el valor de p . Se muestran los valores en negrita cuando son significativos.	109
3.3. Resultados para el test de hipótesis pareado de igualdad de las medias. La medida de similitud empleada es JC sobre 20 radiografías registradas. Se ha realizado un test de significancia bilateral con $\alpha = 0,05$. Para cada par de métodos de registrado, se muestra el resultado del test, así como el valor de p . Se muestran los valores en negrita cuando son significativos.	110
3.4. Media y desviación estándar de la IM obtenida para 5 radiografías para la transformación directa e inversa, cuando se usan los distintos mapas de pesos.	112
4.1. Principales métodos para la evaluación de la maduración ósea.	131
4.2. Descripción de los estadios para el radio en el método TW3.	137
5.1. Radiografías y diagnósticos disponibles. Diagnósticos D_1 - D_3 realizados por el Esp1 y D_4 llevado a cabo por el Esp2.	157
5.2. ROIs analizadas. Consultar la Figura 4.4.	158
5.3. Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 4 (metacarpiano III).	159
5.4. Comparación entre los diagnósticos de los expertos para cada una de las ROIs. D_1 - D_3 realizadas por el Esp1 y D_4 por el Esp2.	159
5.5. Valores del coeficiente Kappa ponderado para los dos clasificadores, E_1 y E_2 en cada una de las ROIs analizadas con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$.	162

5.6. Valores del coeficiente Kappa ponderado para los diagnósticos médicos, D_1 (intra-observador) y D_4 (inter-observador) en cada una de las ROIs analizadas con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$	162
A.1. Interpretación habitual de los valores del coeficiente Kappa.	203
C.1. Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 2 (cúbito).	211
C.2. Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 4 (metacarpiano III).	213
C.3. Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 7 (falange proximal III).	214
C.4. Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 10 (falange media V).	216
D.1. Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2.	219
D.2. Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2.	220
D.3. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2. (Coincidencia intra-observador) . . .	220
D.4. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2. (Coincidencia inter-observador) . . .	220
D.5. Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4.	221
D.6. Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4.	221
D.7. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4. (Coincidencia intra-observador) . . .	221
D.8. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4. (Coincidencia inter-observador) . . .	222
D.9. Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7.	222
D.10. Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7.	222
D.11. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7. (Coincidencia intra-observador) . . .	223

D.12. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7. (Coincidencia inter-observador) . . .	223
D.13. Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10.	223
D.14. Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10.	224
D.15. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10. (Coincidencia intra-observador) . .	224
D.16. Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10. (Coincidencia inter-observador) . .	224

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

1.1.1. Planteamiento del problema

Durante los últimos 30 años se han desarrollado de forma muy importante las tecnologías de adquisición de imágenes médicas. Universidades e industria han hecho grandes inversiones en I+D, permitiendo el uso cada vez más generalizado de las distintas modalidades de imagen médica tanto en sanidad como en investigación biomédica.

Actualmente están disponibles una gran variedad de modalidades de imagen médica. En los rayos-X y su versión tridimensional, la Tomografía Computerizada (TC), las imágenes son sensibles a la densidad de los tejidos y al coeficiente de atenuación de los rayos-X. En la Resonancia Magnética (RM), las imágenes están relacionadas con la densidad de protones, los tiempos de relajación, y otros parámetros. La introducción de agentes de contraste proporciona, en el caso de las angiografías, información acerca de la oclusión y el funcionamiento de estructuras tubulares, tales como venas, arterias o intestino. En la medicina nuclear, se introducen en el cuerpo radiofármacos para proporcionar información funcional de los tejidos y cuantificar los procesos metabólicos y cancerosos. Los Ultrasonidos (US) detectan pequeños cambios en la impedancia acústica así como patrones de difracción en distintos medios, permitiendo distinguir diferentes tejidos. Los ultrasonidos Doppler proporcionan imágenes del flujo sanguíneo. La endoscopia y la microscopía quirúrgica proporcionan imágenes visibles de superficies internas del cuerpo. Éstas y otras tecnologías de adquisición de imágenes médicas proporcionan a los especialistas fuentes muy importantes de datos con información de las propiedades físicas y las funciones biológicas de los tejidos, con resoluciones espaciales que van desde los 5 mm para medicina nuclear hasta de 1.0 a 5.0 mm para RM y TC, y de 20 a 10 μm para sistemas ópticos. Cada generación sucesiva de sistemas de adquisición de imágenes médicas proporciona imágenes de forma más rápida, con mayor resolución y de mayor calidad.

Todas las imágenes que se quieren procesar de cualquier forma en un ordenador necesitan estar disponibles en formato digital. Dicho formato puede ser obtenido mediante la digitalización de imágenes originalmente analógicas, o bien es directamente el formato nativo de adquisición, algo que ocurre cada vez más a menudo, incluso en las modalidades de imagen tradicionalmente analógicas como los rayos-X. Esto significa que las imágenes

médicas están formadas por una matriz rectangular de pequeños elementos cuadrados o rectangulares llamados *pixels*¹; cada pixel tiene un valor de intensidad asociado. Esta matriz proporciona el sistema de coordenadas de la imagen y un elemento de la imagen puede ser accedido por su posición bidimensional dentro de la matriz. Una radiografía en formato digital suele estar formada por una matriz rectangular de varios cientos, o incluso miles de pixels en cada dimensión, y cada uno de ellos corresponde a un elemento de la proyección coronal de un paciente. En el caso de las modalidades tomográficas, como TC, una sección suele estar formada por una matriz de 512×512 pixels y cada uno de ellos corresponderá a un elemento de un corte a través del paciente de aproximadamente $0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2$. Esta dimensión determina la resolución espacial de la imagen. En este último caso, las imágenes 2D a menudo se apilan juntas para formar un volumen 3D y muchas imágenes se obtienen hoy en día directamente en forma de volúmenes 3D. Cada pixel en este caso corresponderá a un pequeño elemento del volumen del tejido o *voxel*.

Actualmente, las imágenes médicas son de vital importancia en un gran número de aplicaciones en el campo de la medicina. Tales aplicaciones no sólo están referidas al diagnóstico médico, sino también, y cada vez más, a la planificación, desarrollo y posterior evaluación de procesos quirúrgicos y radioterapéuticos.

Para realizar dichas tareas, no suele ser suficiente una sola imagen, ya que muchas veces la información contenida en imágenes adquiridas mediante distintas modalidades (imágenes con información anatómica y funcional) o incluso mediante la misma modalidad (serie de imágenes con la evolución de un tumor a lo largo de un tratamiento de radioterapia o quirúrgico) contienen información complementaria, por lo que la integración de los datos útiles obtenidos a partir de distintas imágenes es muy deseable. Dicha integración la ha realizado tradicionalmente el especialista de forma manual, pero está claro que no es la mejor solución, dado que, como se ha dicho, cada vez es mayor el número de imágenes y modalidades involucradas, pudiéndose obviar muchos detalles en dicho proceso manual.

En otras ocasiones lo que se desea es realizar un diagnóstico automático o semiautomático de una imagen médica. En dicho caso una posible solución puede ser alinear la imagen bajo estudio con una imagen modelo o atlas, en la que se conoce la posición de cada objeto de interés. Tras dicho alineamiento, se puede llevar a cabo un análisis automatizado de la imagen bajo estudio.

Los procesos de integración de la información contenida en dos o más imágenes médicas se llevan a cabo en dos pasos [198]: el primero es el proceso de *registrado*², que consiste en el alineamiento espacial de las distintas imágenes. Después del registrado se lleva a cabo un proceso de *fusión*, en el que se combina o integra la información de ambas imágenes para su visualización o análisis.

El registrado de imágenes [96] es el proceso que determina la transformación geométrica entre puntos homólogos en dos o más imágenes, que representan el mismo objeto u objetos similares, de forma que se pueda relacionar las características correspondientes en ambas imágenes. El resultado del proceso es una función que permite establecer esta

¹Abreviatura de *picture elements* (elementos de la imagen).

²La palabra registrado puede no ser la más correcta en castellano, habida cuenta de la existencia de la palabra registro. No obstante, el término registro puede resultar confuso, pues se emplea en otros campos con otro significado. Asimismo el término “procesado” es comúnmente empleado dentro de la Teoría de la Señal; por ello, y por analogía a éste, usaremos registrado.

correspondencia entre las coordenadas de las distintas imágenes, comúnmente denominada “transformación”. El término también se usa para el alineamiento de las imágenes con un modelo por ordenador o atlas, o para alinear una imagen con posiciones del espacio físico.

La motivación para el desarrollo de algoritmos de alineamiento o registrado ha surgido desde campos de trabajo muy diferentes, entre los que podemos destacar la visión artificial (o visión por ordenador), el procesado de imágenes médicas y las aplicaciones de teledetección.

Desde mediados de los años 80 el registrado de imágenes médicas ha pasado de ser visto como un preprocesado menor en algunas aplicaciones de éstas a una subdisciplina importante por sí misma. En los congresos y revistas de procesado de imagen médica se dedican sesiones y números completos a dicha disciplina. Además, el registrado de imagen médica se ha convertido en una de las áreas de procesado en las que se han obtenido mayores éxitos, proporcionando algoritmos automáticos para un gran número de aplicaciones.

La razón de esta importancia creciente es que para el diagnóstico médico basado en imagen es fundamental establecer la forma, tamaño, estructura y relaciones espaciales de los distintos tejidos dentro del paciente. Por lo tanto tiene una importancia muy grande establecer la correspondencia entre la información espacial de las estructuras equivalentes del cuerpo en las imágenes médicas, lo que permitirá comparar dos imágenes de una misma región anatómica o identificar alguna característica física. De esta forma, el registrado se suele incluir como un subsistema dentro de otro sistema mayor. Por ejemplo, puede formar parte de sistemas de guía en operaciones quirúrgicas o herramientas de segmentación o clasificación.

Actualmente es común que se obtengan múltiples imágenes médicas del paciente, bien sea repitiendo una misma modalidad de imagen a lo largo del tiempo para observar su evolución, u obtener imágenes de distintas modalidades. También es común en algunas aplicaciones la obtención de imágenes de forma dinámica, esto es, obtener secuencias, a menudo, de varias imágenes por segundo. El registrado de imagen puede ayudar a esta tarea: el registrado intermodal permite combinar información complementaria a partir de distintas modalidades y el registrado intramodal permite comparaciones precisas entre imágenes de la misma modalidad. En ambos casos las imágenes pueden ser del mismo paciente (registrado intrasujeto) o de distinto paciente (registrado intersujeto).

Un criterio de clasificación de registrado de imagen es la base del registrado, es decir, el conjunto de características de las dos imágenes usado para realizar la propia operación de registrado. Con respecto a este criterio, los métodos de registrado se pueden clasificar en basados en marcos extrínsecos, basados en puntos de control (*landmarks*), basados en superficies y basados en intensidad. Los métodos del primer tipo son los más antiguos, y usan algún tipo de objeto externo al paciente (como marcos estereotácticos [190]) para facilitar el registrado. Las otras tres categorías son intrínsecas, y usan exclusivamente características anatómicas, tales como puntos de control [8, 157, 160, 283, 317], líneas o superficies [341], o directamente las intensidades de los pixels o voxels [53, 55, 191, 288, 366]. Algunos métodos extrínsecos usan una combinación de estas características, especialmente puntos de control e intensidad de la imagen [95, 202].

Con respecto a la transformación geométrica, los métodos pueden ser rígidos o no rígidos. En los primeros sólo se usan rotaciones y translaciones [191]. Estos métodos

son sencillos, ya que permiten pocos grados de libertad y se han convertido en habituales en la práctica clínica [286], pero podrían no ser satisfactorios para un gran número de aplicaciones en las que la estructura a registrar pueda haber sufrido deformaciones con respecto al patrón almacenado. Las transformaciones no rígidas incluyen: escalado, transformaciones afines, proyectivas, perspectivas [366] y transformaciones elásticas [8, 53, 55, 70, 95, 157, 235, 283, 288] (cada una permitiendo más grados de libertad que la anterior³). Estas últimas se han usado ampliamente en los últimos años, ya que se puede obtener la correspondencia de características locales manteniendo la continuidad y suavidad de la transformación. Los métodos de registrado rígido se suelen emplear para el registrado de imágenes intrasujeto de regiones anatómicas con pocos grados de libertad, como los huesos de la cabeza. Por otro lado, para registrado de imágenes intersujeto, e incluso para el registrado de imágenes intrasujeto de regiones anatómicas flexibles o articuladas, es necesario emplear registrado elástico. Algunos ejemplos de ese tipo de regiones son los huesos de la mano y los tejidos blandos.

Existen varios algoritmos de registrado de imagen elásticos basados en la correspondencia exacta de puntos de control correspondientes en las dos imágenes a registrar. Normalmente la transformación geométrica se elige de forma que sea continua y derivable, especialmente cuando se desconocen los cambios morfológicos entre ambas imágenes. Algunos ejemplos de este tipo de transformaciones son los polinomios, splines y Thin-Plate Splines (TPS) [96]. TPS se basa en el modelo físico de deformación de una placa fina de metal, y ha sido la transformación más comúnmente empleada en la literatura [37, 157, 283]. Algunos otros tipos de transformaciones elásticas son las Volumetric Splines —en castellano, *Splines* Volumétricos— (VS) las Elastic-Body Splines —en castellano, *Splines* de Cuerpo Elástico— (EBS), basadas en el modelo mecánico de un material elástico 3D [70]. Sin embargo, estas transformaciones no parecen muy adecuadas para regiones del cuerpo con un esqueleto interno articulado y tejidos blandos a su alrededor, como por ejemplo, radiografías de la mano y RM de la rodilla.

Por otro lado, estas transformaciones no tienen soporte compacto, es decir, la transformación debida a cada par de puntos de control correspondientes afecta a toda la imagen. Esto es una desventaja en el caso de que las imágenes estén previamente alineadas de forma global (por medio de un registrado previo o por el método de captación de las mismas), y sólo se requiera un registrado local, ya que la posición de un punto de control afecta a pixels lejanos en la imagen. Este problema se puede solucionar empleando funciones con soporte compacto [9, 102, 234], que debido a esta característica, además tienen un coste computacional menor.

Las transformaciones geométricas comúnmente utilizadas en la literatura, se basan en el modelo de deformación de medios isótropos, más o menos elásticos, con determinadas propiedades físicas, como puedan ser placas finas de metal, o gomas más o menos elásticas. Sin embargo, no son adecuadas para estructuras con anisotropías, tales como las que presentan partes del cuerpo con un esqueleto óseo interno, en las que dicho esqueleto se articula (no se deforma), manteniendo los huesos rígidos, mientras que los tejidos blandos que rodean a esta estructura se deforman elásticamente. Por otro lado, estas estructuras, para el caso de registrado intersujeto, tienen un patrón de variabilidad muy grande, por lo que no son adecuadas las transformaciones con soporte compacto, salvo que se realice

³Cuanto más grados de libertad se permitan en una transformación, mayor será el coste computacional para su cálculo.

un registrado previo global. Tampoco son adecuadas transformaciones con soporte no compacto, ya que un punto de la imagen afectaría a todos los demás. Por todo ello, en esta tesis planteamos un nuevo método de registrado basado en puntos de control, para el caso de imágenes de estructuras del cuerpo con esqueletos óseos internos, cuya transformación geométrica tenga soporte semicompacto.

1.1.2. Registrado articulado

El nuevo tipo de registrado está pensado para su aplicación en regiones anatómicas que contienen una estructura ósea interna. La base de registrado serán puntos de control colocados en las posiciones anatómicas donde se articula el esqueleto interno. A partir de estos puntos de control se formará un modelo de varillas, obtenido mediante la interconexión de los puntos de control anatómicos, siguiendo los huesos largos⁴; de esta forma se replicará la estructura de los huesos que forman el esqueleto.

La principal característica del método de registrado articulado es que en los ejes de los huesos, se garantiza un registrado exacto, mientras que en el resto de puntos de la imagen se realiza un registrado elástico basado en una transformación de distancia con respecto a las varillas del modelo. Esto tiene varias consecuencias ventajosas para el registrado de este tipo de imágenes:

- El registrado de los huesos largos es prácticamente afín, garantizando que los huesos largos permanezcan rectos tras el proceso de registrado.
- El registrado de los tejidos blandos (alejados del modelo de varillas) es elástico.
- La transformación tiene soporte semicompacto. Esto quiere decir que en principio el registrado de cada varilla afecta de forma global a toda la imagen, lo que permite transformaciones globales en el caso de que las imágenes no estén alineadas previamente de forma global; sin embargo cada varilla ejerce de barrera para la influencia de la transformación del resto de varillas, lo que da soporte compacto a las transformaciones.

El registrado articulado consta de tres etapas principales:

- En la primera, se calcula una transformación geométrica afín para cada varilla del modelo.
- A continuación, se obtiene la correspondencia elástica entre cada pixel de la imagen original y el pixel correspondiente de la imagen registrada. Dicha correspondencia elástica se obtiene mediante una regularización basada en una transformación de distancias para cada varilla del modelo.
- Por último, debido a que se está considerando un modelo formado por varillas, carentes de anchura, es necesario realizar posteriormente un registrado fino que considere las diferencias de anchura de los huesos del esqueleto, lo cual se hace usando como base el nivel de gris de los pixels de las imágenes.

⁴Aunque en la descripción del método se hable de huesos, el lector debe ser consciente que todo lo que se propone en términos de registrado es válido para cualquier otro problema en el que existan cuerpos articulados recubiertos por agentes elásticos.

1.1.3. Aplicación práctica: análisis automático del estado de maduración ósea en la infancia

Como se ha dicho, los métodos de registrado de imágenes médicas tienen un gran número de aplicaciones. Aquí nos ocuparemos de la evaluación del estado de maduración ósea en la infancia. Ésta es una aplicación adecuada al método de registrado articulado y que no se ha realizado anteriormente, hasta donde llega nuestro conocimiento, empleando dicha metodología.

La valoración del grado de maduración ósea es un proceso usado con mucha frecuencia dentro del campo de la radiología pediátrica. Basado en la inspección visual de radiografías de los huesos de la mano y la muñeca no dominante del paciente (la mano izquierda para pacientes diestros y viceversa), podemos así obtener la edad ósea del paciente y compararla con la edad cronológica. Una discrepancia entre estos dos valores indica anomalías en el desarrollo óseo del paciente. En pediatría se emplean dos métodos distintos de evaluación de la edad ósea:

- El primero, llamado método de Greulich-Pyle (GP) [121] es un método basado en atlas y consiste en la comparación visual de la radiografía del paciente con un número de radiografías patrón de imágenes representativas de cada edad. La edad ósea se obtiene a partir del patrón más parecido a la radiografía del paciente según la percepción del especialista.
- El segundo, llamado método de TW3 [328], está basado en un análisis detallado de la forma de ciertos huesos de interés, clasificando cada uno de ellos en un estadio de desarrollo. De este modo, cada hueso obtiene unas puntuaciones, que debidamente ponderadas, permiten obtener la edad ósea total del paciente.

Si bien el primer método es más sencillo, depende más del criterio del especialista, mientras que el segundo es más complejo, pero más objetivo [232]. Independientemente del método usado, el análisis del estado de maduración ósea es una tarea tediosa y subjetiva [134, 310]; por este motivo, está justificado el intento de automatización del mismo. Este método bien podría ser una implementación práctica del método TW3 o un nuevo planteamiento basado en reconocimiento de patrones a partir de las características de cada radiografía.

En los últimos años se han llevado a cabo varios intentos para desarrollar un sistema total o parcialmente automático para la determinación de la edad ósea. Pietka [246] describió un método basado en el análisis independiente de los huesos de las falanges y del carpo (aunque los huesos del carpo no son útiles para niños mayores de 10 años). Para el caso de las falanges obtenía medidas de similitud entre el diámetro de las epífisis y metáfisis de los huesos; para los huesos del carpo, obtenía medidas de área y perímetro. Por último empleaba un clasificador borroso, obteniendo una evaluación para cada una de las dos zonas estudiadas. Si se compara con el método TW3, se descarta gran cantidad de información útil, afectando de forma negativa al resultado. Por su parte, Efford [79] propuso directamente una automatización del método TW2, dedicando la mayor parte de sus esfuerzos a conseguir una segmentación basada en modelo de cada uno de los huesos de interés. Otras contribuciones a este campo incluyen la utilización de un clasificador jerárquico usando gramáticas borrosas [241], el uso de redes neuronales con un algoritmo de propagación

hacia atrás en la fase de entrenamiento [123], y una arquitectura llamada Generalized Softmax Perceptron —en castellano, Perceptrón Softmax Generalizado— (GSP) adecuada para estimar las probabilidades de la estimación de la edad ósea a la salida de la red neuronal [186].

Volviendo a los dos métodos médicos descritos anteriormente, es interesante darse cuenta de que el método GP podría ser considerado como un proceso de registrado entre la radiografía del paciente y el conjunto de imágenes prototipo del atlas. Este proceso es llevado a cabo mentalmente por el especialista. Por otro lado, el método TW3 requiere identificar varias ROI, que son las que se clasifican en un determinado estadio. Si se definen estas ROIs en una imagen patrón, y se registran otras radiografías (radiografías a ser analizadas) con respecto a dicha imagen patrón, las ROIs quedan identificadas en las radiografías bajo análisis. Por tanto, el registrado de las imágenes radiográficas de la mano puede constituir el núcleo de un sistema automático de evaluación de la edad ósea.

Ésta es la base del método de determinación de la maduración ósea que se desarrollará en esta tesis. Se trata de automatizar la fase del método TW3 en la que se clasifica cada hueso de interés en un estadio de desarrollo, de forma que una vez realizada esta clasificación se pueda aplicar directamente la ponderación del método TW3, lo que supone usar directamente las 6000 muestras empleadas por los autores para obtener este sistema de ponderaciones. En entornos clínicos reales, es prácticamente imposible conseguir tal cantidad de muestras etiquetadas, y que dichas muestras cubran uniformemente todos los posibles casos a estudiar. La construcción de un clasificador directamente sobre las conclusiones del TW3 nos ofrece la posibilidad real de llegar a una solución aceptable con los datos de que disponemos.

El método desarrollado consiste en comparar cada ROI de la radiografía bajo estudio (ROIs objetivo) con una serie de imágenes de dichas ROIs previamente clasificadas por un especialista médico en los distintos estadios de desarrollo (ROIs modelo). Para llevar a cabo dicha comparación, es necesario identificar las ROIs, tanto en las radiografías de muestra como en las radiografías bajo estudio. Además, es interesante que las ROIs que se van a comparar estén alineadas, de forma que se puedan comparar pixel a pixel, sin necesidad de realizar ningún tipo de segmentación ni extracción de características de las mismas, procesos en los que se puede perder parte de la información presente en las imágenes. De todo lo dicho, surge como solución natural llevar a cabo un registrado de todas las radiografías (tanto las de muestra como las analizadas) con respecto a una única radiografía, considerada como patrón oro para el registrado, en la que se definirán las ROIs. Dada la estructura interna de la mano, el registrado articulado desarrollado para esta tesis se presenta como el más adecuado para nuestros propósitos.

Para realizar la comparación entre la ROI objetivo y las ROIs modelo, como se acaba de decir, hemos considerado adecuado emplear una medida que calcule el parecido entre las estructuras presentes en ambas imágenes. Se ha considerado la información mutua [191, 366] como la medida más adecuada, ya que es bastante inmune a que las imágenes comparadas tengan distintos niveles de gris y a los distintos grados de solapamiento entre ambas imágenes.

Una vez comparada la ROI objetivo con todas las ROIs modelo, se elige como estadio de desarrollo para la ROI objetivo el de aquella ROI modelo para la que la información mutua es mayor.

1.2. Objetivos

Los objetivos de la presente tesis doctoral serán dos. Por un lado el desarrollo de un método de registrado y por otro, la aplicación del método de registrado desarrollado para la determinación automática del estado de maduración ósea. A continuación se concretan estos objetivos:

1. Desarrollo de un método de registrado articulado adecuado para estructuras del cuerpo con esqueletos internos:
 - a) Desarrollo de un método de registrado afín por partes basado en puntos de control, para el modelo de varillas articulado, aunque las transformaciones no sean continuas.
 - b) Desarrollo, a partir del anterior, de un método de registrado articulado usando como base puntos de control y una transformación geométrica elástica para los tejidos blandos y afín para los duros, y con soporte relativamente compacto.
 - c) Desarrollo de un método de registrado fino en anchura, tomando como base para el registrado los niveles de intensidad de las imágenes a registrar.
 - d) Comparación de los resultados obtenidos con otros métodos de registrado basados en puntos de control y refinado del método de registrado.
2. Aplicación del método de registrado a la determinación del estado de maduración ósea en la infancia:
 - a) Definición de las posiciones de los puntos de control en posiciones de la mano anatómicamente invariantes con el estado de maduración ósea y cercanos a las articulaciones de los huesos.
 - b) Definición de un modelo de varillas que replique el esqueleto interno de la mano, adecuado para llevar a cabo el registrado articulado de la misma.
 - c) Elección de las imágenes previamente clasificadas por especialistas usadas como ROIs modelo y realización de la base de datos con las mismas.
 - d) Desarrollo de un clasificador de los estadios de desarrollo de cada ROI basado en la información mutua entre la ROI objetivo y las ROI modelo.
 - e) Validación de los resultados y refinado del clasificador.

1.3. Plan de trabajo

Para lograr los objetivos expuestos anteriormente el plan de trabajo es el siguiente:

1. Análisis del estado del arte:
 - Estudio de los fundamentos del registrado de imagen así como de las distintas técnicas existentes en la literatura [85,96,118,126,198,217] (y las referencias en los mismos), dando mayor énfasis a los métodos elásticos basados en puntos de control [8,9,37,70,95,102,103,157,160,202,204,282,283,286,335,336] y en los niveles de intensidad de la imagen [53,55,157,180,191,192,213,230,256,257,287,305,305,350,366].

- Estudio de las distintas técnicas usadas para la automatización del análisis de la maduración ósea [44, 45, 79, 115, 121, 186, 202, 241, 246, 247, 249, 250, 316, 319, 328, 349, 361].
 - Para el registrado fino en anchura y para el clasificador de las ROIs será necesario emplear métodos de optimización de funciones [99, 154, 166].
 - Estudio de los distintos métodos de validación existentes [1, 59, 60, 97, 98, 125, 128, 171, 233, 259, 262, 284, 353–355].
2. Desarrollo de un método de registrado articulado:
- Definición de modelos de varillas a partir de los puntos de control, que repliquen de forma adecuada las articulaciones del esqueleto interno presente en la imagen.
 - Obtención de mapas de pesos basados en una transformación de distancias que permitan realizar transformaciones geométricas continuas y derivables a partir de las transformaciones afines por partes. Dichas funciones deben tener soporte compacto, pero permitir al mismo tiempo realizar transformaciones globales sobre la imagen.
 - Obtención de funciones de transformación geométrica elásticas a partir de varias transformaciones afines ponderadas mediante los mapas de pesos.
 - Definición de las máscaras sobre las que se calcula la información mutua para el registrado fino en anchura.
 - Comparación de distintas opciones respecto al método de optimización para realizar el registrado fino en anchura.
3. Aplicación del registrado a radiografías de la mano en niños:
- Definición de puntos de control en posiciones anatómicas invariantes con el estado de maduración ósea.
 - Obtención automática o posicionamiento manual de los puntos de control sobre las radiografías disponibles.
 - Elección de una imagen radiográfica como patrón de oro sobre la que llevar a cabo el registrado.
 - Definición sobre la imagen patrón de oro de las máscaras empleadas para el cálculo de la información mutua en el registrado fino en anchura.
 - Ajuste de los parámetros del mapa de pesos para el registrado de radiografías de la mano y para el patrón oro elegido.
 - Obtención de resultados estadísticos de la comparación entre distintos métodos de registrado aplicados a imágenes de este tipo.
4. Automatización del método TW3:
- Elección de las ROIs modelo y creación de la base de datos con las mismas. Se elegirán varias imágenes para cada ROI y para cada estadio de desarrollo, según la clasificación de los especialistas.
 - Estudio de distintas opciones para realizar el clasificador, tratando de corregir pequeños errores en el registrado.

- Aplicación del esquema propuesto y comparación estadística de los resultados obtenidos con las distintas opciones desarrolladas.
 - Análisis estadístico de los resultados del clasificador automático con los diagnósticos médicos disponibles, comparando dichos resultados con los obtenidos para el caso inter-observador como intra-observador.
5. Implementación práctica de los esquemas de registrado articulado y determinación de la edad ósea mediante MATLAB.
 6. Planteamiento de nuevas posibilidades de mejora y líneas futuras.

1.4. Medios materiales

Para la realización del trabajo expuesto se hará uso de los siguientes medios:

1. Bibliográficos:

- Hemerotecas de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.
- Bases de datos electrónicas del *Institute for Scientific Information (ISI)*, *IEEE Xplore*, *Science Direct* y *CiteSeer*, suscritas por la Universidad de Valladolid.

2. Hardware:

- Ordenador portátil con procesador Pentium 4 de 1.7 GHz, con 2 GB de memoria RAM DDR de 266 MHz.
- Ordenador 4 procesadores Opteron 885 de doble núcleo a 2,6 GHz, con 32 GB de memoria RAM.
- Ordenador 4 procesadores Opteron 8350 de cuádruple núcleo a 2 GHz, con 32 GB de memoria RAM.
- Ordenador 2 procesadores Xeon X5355 de cuádruple núcleo a 2,67 GHz, con 16 GB de memoria RAM.
- Impresora HP Color LaserJet CM 3530-MFP.
- Scanner HP con adaptador para transparencias.

3. Software:

- MATLAB. Versiones 2007a para Linux.
- ITK Versión 3.2.
- Linux Ubuntu 11.10, Fedora Core 1, 2, 3 y 4. Red Hat Enterprise 4 (AS) update 2.
- Windows XP Pro.
- Excel 2007.
- \LaTeX versión 3.1415926-1.40.10.

-
4. Imágenes radiográficas de la mano en niños y niñas facilitadas por el Hospital Río Carrión de Palencia, así como evaluaciones del estadio de desarrollo de cada hueso para el método [TW3](#).
 - 71 radiografías analógicas evaluadas dos veces por la Dra. Susana Alberola López.
 - 51 radiografías digitales de baja resolución evaluadas dos veces por la Dra. Susana Alberola López.
 - 220 radiografías digitales de alta resolución evaluadas por la Dra. Susana Alberola López, 64 de las cuales evaluadas por también por la Dra. Blanca Viñuela Rueda.

Capítulo 2

Estado del Arte en Registrado

2.1. Introducción

Actualmente las imágenes¹ médicas son de vital importancia en un gran número de aplicaciones en el campo de la medicina. Tales aplicaciones no sólo están referidas al diagnóstico médico, sino también, y cada vez más, a la planificación, desarrollo y posterior evaluación de procesos quirúrgicos y radioterapéuticos.

Para realizar dichas tareas, no suele ser suficiente una sola imagen, ya que muchas veces la información contenida en imágenes adquiridas mediante distintas modalidades —imágenes con información anatómica, como la tomografía computerizada (TC), la RM, los rayos-X o los US y con información funcional, como Positron Emission Tomography (en castellano, Tomografía por Emisión de Positrones) (PET) o Single-Photon Emission Computed Tomography (en castellano, Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único) (SPECT)— o incluso mediante la misma modalidad —serie de imágenes con la evolución de un tumor a lo largo de un tratamiento de radioterapia o quirúrgico— contienen información complementaria, por lo que la integración de los datos útiles obtenidos a partir de imágenes separadas es muy deseable. Dicha integración la ha realizado tradicionalmente el especialista mentalmente, pero está claro que no es la mejor solución, dado que cada vez es mayor el número de imágenes y modalidades involucradas y que se pueden obviar muchos detalles en dicho proceso mental.

En otras ocasiones lo que se desea es realizar un diagnóstico automático o semiautomático de una imagen médica. En dicho caso, una posible solución puede ser alinear la imagen bajo estudio con una imagen modelo o atlas, en la que se conoce la posición en la imagen de cada objeto de interés. Tras dicho alineamiento, se puede llevar a cabo un análisis automatizado de la imagen bajo estudio.

En todos estos procesos de integración de la información contenida en dos o más imágenes médicas, se llevan a cabo dos pasos [198]: el primero es el proceso de *registrado*, que consiste en el alineamiento espacial de las distintas imágenes. Después del registrado

¹Emplearemos el término genérico “imagen” para referirnos a datos tanto en dos como en tres dimensiones, y en general N-dimensionales. Para referirnos a cada uno de sus elementos emplearemos también de forma genérica el término pixel, aunque para datos tridimensionales sea más adecuado el término voxel.

se lleva a cabo un proceso de *fusión*, en el que se combina o integra la información de ambas imágenes para su visualización o análisis.

El registrado de imágenes [96] es el proceso que determina la transformación geométrica entre puntos homólogos en dos o más imágenes, que representan el mismo objeto u objetos similares. El resultado del proceso es una función que permite establecer esta correspondencia entre las coordenadas de las distintas imágenes, comúnmente denominada “transformación”.

La motivación para el desarrollo de algoritmos de alineamiento o registrado ha surgido desde campos de trabajo muy diferentes, entre los que podemos destacar la visión artificial (o visión por ordenador), el procesado de imágenes médicas y las aplicaciones de teledetección.

El registrado puede utilizarse para corregir errores en la adquisición de las imágenes. Sin embargo, en la mayoría de las aplicaciones se incluye como un subsistema dentro de otro sistema mayor. Por ejemplo, puede formar parte de sistemas de guía en operaciones quirúrgicas o herramientas de segmentación o clasificación. Mediante el registrado se obtiene una relación entre dos imágenes que será utilizada posteriormente para el fin deseado. Es frecuente su empleo en aplicaciones médicas, dado que suele ser necesario comparar dos imágenes de una misma región anatómica o identificar alguna característica física.

Existen multitud de algoritmos de registrado en la literatura y en este capítulo se hará una descripción de los principales. Los métodos de registrado se han clasificado en la literatura siguiendo distintos criterios [96, 118, 198]. Nosotros usaremos el esquema enea-dimensional propuesto por van den Elsen y otros [85], completado en el artículo de revisión de Maintz y Viergever [198] y con pequeñas variaciones en el capítulo de Fitzpatrick y otros [96]. Las nueve categorías de clasificación son: dimensionalidad de la imagen, base del registrado o espacio de características, naturaleza de la transformación, dominio de la transformación, grado de interacción, procedimiento de optimización, modalidades involucradas, sujeto y objeto. A continuación se trata cada uno de estos criterios de clasificación.

2.2. Dimensionalidad de la Imagen

La dimensionalidad de la imagen se refiere al número de dimensiones a tratar en el registrado, ya sean sólo espaciales o espaciales y temporales.

2.2.1. Métodos de registrado espaciales

Dado que las imágenes médicas suelen tener dos (2D) o tres (3D) dimensiones, los métodos de registrado se pueden clasificar según todas las combinaciones posibles, es decir 2D–2D, 2D–3D y 3D–3D.

La mayor parte de los artículos de la literatura tratan el problema del registrado de volúmenes tridimensionales (3D–3D), como pueden ser por ejemplo el registrado de dos volúmenes tomográficos del cerebro, o un volumen con respecto a un atlas de dicha región anatómica.

El registrado de imágenes bidimensionales (2D–2D) es en principio más sencillo comparado con el anterior, dado que el número de parámetros y el tamaño de los datos suele

ser considerablemente menor, por lo que el registrado en muchos casos es más sencillo y rápido. El problema ocurre cuando las imágenes bidimensionales son el resultado de la proyección de estructuras anatómicas, intrínsecamente tridimensionales, como en el caso de los rayos-X, en las que se pierde la información contenida en la tercera dimensión, complicando muchas veces el proceso y comprometiendo los resultados. Algunos ejemplos son el registrado de secciones tomográficas y el registrado de radiografías o ecografías bidimensionales.

Por último, el caso 2D–3D se refiere al alineamiento de volúmenes de datos con imágenes proyectivas (como por ejemplo el registrado de imágenes rayos-X o US intraoperatorios con respecto a volúmenes tomográficos preoperatorios), o el registrado de una sección tomográfica con respecto a un volumen. Dado que la mayoría de aplicaciones de registrado 2D–3D se encuadran dentro de aplicaciones intraoperatorias, tienen muchas restricciones de tiempo, por lo que será muy importante en estos casos la optimización (ver sección 2.7).

2.2.2. Registrado de series temporales

En muchas aplicaciones médicas es necesario adquirir y comparar series de imágenes temporales. Para llevar a cabo dicha comparación es necesario en la mayoría de los casos realizar un registrado de las mismas (excepto en el caso de series de imágenes separadas muy poco tiempo en las que el paciente no abandona el escáner durante todo el proceso de adquisición). Ejemplos de este tipo de aplicaciones en distintos periodos de tiempo son la monitorización del crecimiento óseo en los niños (intervalo de tiempo largo), monitorización del crecimiento de tumores (intervalo de tiempo medio o largo), monitorización de cicatrización de heridas (intervalo de tiempo corto).

2.3. Naturaleza de la Transformación

La naturaleza de la transformación se refiere a la transformación geométrica usada para alinear los puntos en el espacio de una imagen con los de la otra, de forma que los pixels que corresponden a las mismas zonas anatómicas en ambas imágenes se encuentren en las mismas coordenadas geométricas.

Cada imagen involucrada en el proceso de registrado estará referida a un sistema de coordenadas, que define su posición en el espacio para esa imagen. Una transformación geométrica consiste en un *mapeado*² desde el espacio \mathbf{X} en el que está representada una imagen al espacio \mathbf{Y} de la otra imagen. La transformación \mathcal{T} aplicada sobre un punto en \mathbf{X} , representado por el vector columna \mathbf{x} —de tantos elementos como dimensiones tengan las imágenes— produce un punto transformado \mathbf{x}' ,

$$\mathbf{x}' = \mathcal{T}(\mathbf{x}). \quad (2.1)$$

Si el punto \mathbf{y} en \mathbf{Y} corresponde (anatómicamente) al punto \mathbf{x} , entonces un registrado correcto producirá \mathbf{x}' igual, o aproximadamente igual, a \mathbf{y} . Cualquier desplazamiento $\mathcal{T}(\mathbf{x}) - \mathbf{y}$ es un error en el registrado.

²Usamos el anglicismo *mapeado*, en lugar de su traducción aproximada, proyección, debido a que es una palabra de uso común en el campo de procesado de imagen, cuya traducción al castellano puede dar lugar a equívocos.

Las transformaciones de coordenadas, \mathcal{T} , pueden ser rígidas, afines, proyectivas y curvas o elásticas. Una transformación de coordenadas se llama *rígida* cuando sólo se permiten traslaciones y rotaciones³ En una transformación *afín* se transforman líneas paralelas en líneas paralelas. Si se transforman líneas rectas en líneas rectas, la transformación se llama *proyectiva*, y si se transforman líneas rectas en curvas, se llama *curva o elástica*. Cada tipo de transformación contiene como casos especiales a las descritas anteriormente; así por ejemplo, una transformación rígida es un caso especial de todas las demás y todas son a su vez casos particulares de transformación elástica. Una composición —aplicación sucesiva— de varias transformaciones se puede ver como una única transformación del tipo más complejo incluido en la composición; así por ejemplo, una composición de una transformación rígida y una proyectiva es una transformación proyectiva y la composición de transformaciones rígidas se puede expresar como una única transformación rígida.

Cuanto más compleja sea una transformación geométrica, mayor número de parámetros serán necesarios para representarla y por tanto tendrá más Grados de Libertad (**GDL**), lo que hace que su utilización en un problema de registrado de imagen sea más costosa. La evolución de los sistemas informáticos ha permitido la aplicación práctica de transformaciones geométricas más complejas, adecuadas a un conjunto de problemas médicos cada vez más amplio. En la Figura 2.1 se muestran distintos tipos de transformaciones geométricas, indicando el número de **GDL**.

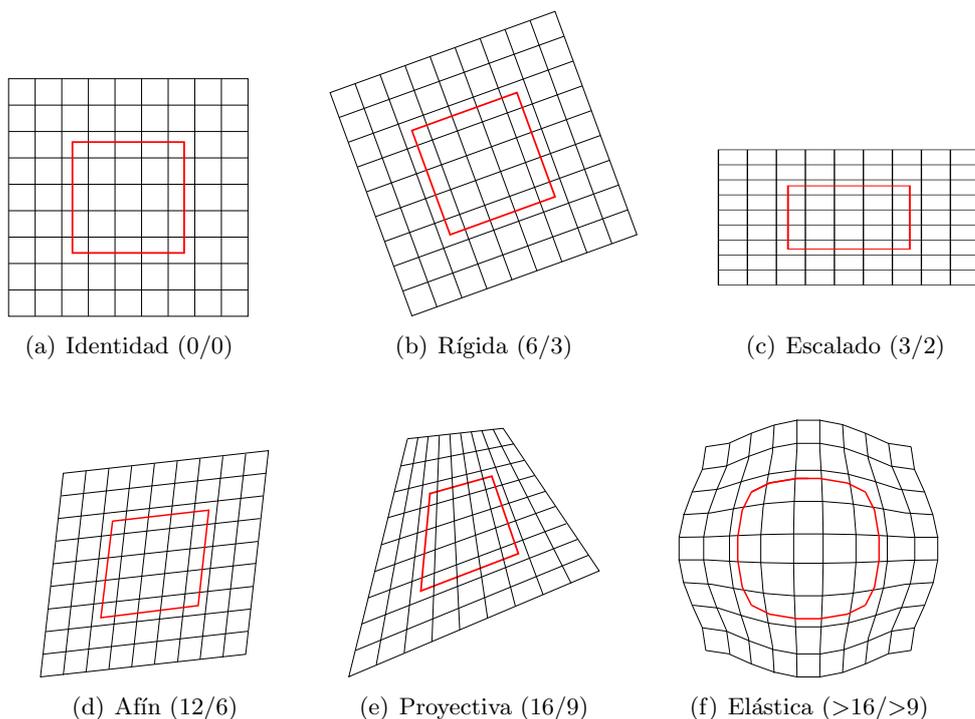


Figura 2.1: Ejemplos de diferentes tipos de transformaciones sobre un cuadrado. Entre paréntesis se indican el número de GDL de cada transformación en 2D/3D.

A continuación se describen de forma más detallada los distintos tipos de transforma-

³En general también se permiten reflexiones, pero esta operación no tiene sentido en el registrado de imágenes médicas.

ciones geométricas empleadas en registrado de imagen.

2.3.1. Transformaciones rígidas

Las transformaciones rígidas se definen como aquellas transformaciones geométricas que conservan todas las distancias. Este tipo de transformación también preserva la rectitud de las líneas rectas (y la *planaridad* de las superficies), así como los ángulos entre las rectas.

Las transformaciones rígidas para registrado son sencillas de especificar, ya que sólo permiten operaciones de traslación y rotación. Este tipo de transformaciones permiten seis **GDL** en 3D (tres rotaciones y tres traslaciones) y 3 **GDL** en 2D (una rotación y dos traslaciones). Existen muchas formas de especificar las operaciones de rotación, como ángulos de Euler, cuaternios, matrices ortogonales y parámetros de Cayley-Klein [96]; sin embargo, por su simplicidad y para tener una notación común con las transformaciones afines, optamos por emplear **coordenadas homogéneas**.

La forma normal de representar un punto en el espacio 3D⁴ es mediante vectores Cartesianos de tres elementos, $\mathbf{x} = (x, y, z)$. En coordenadas homogéneas [299] los puntos se representan mediante un vector de cuatro elementos, $\mathbf{x} = (x_h, y_h, z_h, w_h)$. La conversión entre coordenadas Cartesianas y coordenadas homogéneas está dada por:

$$x = \frac{x_h}{w_h}, \quad y = \frac{y_h}{w_h}, \quad z = \frac{z_h}{w_h}. \quad (2.2)$$

Para el caso del registrado, lo habitual es hacer que w_h valga uno⁵, de forma que representamos el punto como $\mathbf{x} = (x, y, z, 1)$.

Las transformaciones geométricas se representan en coordenadas homogéneas mediante matrices de transformación 4×4 :

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} & a_{03} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.3)$$

de forma que las coordenadas homogéneas de un punto, $\mathbf{x} = (x, y, z, 1)$, se transforman geoméricamente en el punto $\mathbf{x}' = (x', y', z', 1)$ mediante la premultiplicación por la matriz de transformación \mathbf{T} :

$$\mathbf{x}' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{T}\mathbf{x} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} & a_{03} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (2.4)$$

Para el caso de la traslación, la matriz de transformación es:

$$\mathbf{T}_T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.5)$$

⁴La representación para el caso bidimensional se presenta en la sección 3.4.1.

⁵Mediante el uso de coordenadas homogéneas se puede representar, por ejemplo, un punto de fuga en una transformación de perspectiva, igualando w_h a cero.

De forma similar, para aplicar una rotación de un ángulo θ sobre el eje x , se usa la matriz:

$$\mathbf{T}_{\mathbf{R}_x} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta & -\text{sen } \theta & 0 \\ 0 & \text{sen } \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (2.6a)$$

sobre el eje y :

$$\mathbf{T}_{\mathbf{R}_y} = \begin{pmatrix} \cos \theta & 0 & \text{sen } \theta & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\text{sen } \theta & 0 & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (2.6b)$$

y sobre el eje z :

$$\mathbf{T}_{\mathbf{R}_z} = \begin{pmatrix} \cos \theta & -\text{sen } \theta & 0 & 0 \\ \text{sen } \theta & \cos \theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.6c)$$

Existe otra forma de dar la matriz de rotación en coordenadas homogéneas para transformar los ejes de coordenadas $x - y - z$ a otros ejes de coordenadas $x' - y' - z'$. Para ello consideramos que el eje unitario x' forma los ángulos $(\theta_{x'x}, \theta_{x'y}, \theta_{x'z})$ respecto a los ejes $x - y - z$ (ángulos llamados cosenos directores). De forma similar, el eje unitario y' forma los ángulos $(\theta_{y'x}, \theta_{y'y}, \theta_{y'z})$ y el eje unitario z' forma los ángulos $(\theta_{z'x}, \theta_{z'y}, \theta_{z'z})$. La matriz de rotación resultante se forma colocando los cosenos directores en las filas de la matriz de transformación:

$$\mathbf{T}_{\mathbf{R}} = \begin{pmatrix} \cos \theta_{x'x} & \cos \theta_{x'y} & \cos \theta_{x'z} & 0 \\ \cos \theta_{y'x} & \cos \theta_{y'y} & \cos \theta_{y'z} & 0 \\ \cos \theta_{z'x} & \cos \theta_{z'y} & \cos \theta_{z'z} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.7)$$

Es importante tener en cuenta que las rotaciones ocurren sobre el origen de coordenadas, $\mathbf{o} = (0, 0, 0, 1)$. En caso de querer realizar rotaciones respecto a otro punto, \mathbf{o}' , es necesario, en primer lugar trasladar ese punto al origen de coordenadas, a continuación aplicar la rotación y por último, trasladar de nuevo al punto \mathbf{o} .

Las matrices de transformación se pueden combinar mediante multiplicación matricial, de forma que una sola matriz de transformación (resultado de sucesivas multiplicaciones matriciales) represente varias transformaciones geométricas. En este caso, el orden de multiplicación es importante, ya que no es lo mismo aplicar, por ejemplo, una traslación seguida de una rotación, que dichas operaciones realizadas en orden inverso⁶.

2.3.2. Transformaciones no rígidas lineales

En esta sección consideramos las transformaciones no rígidas más sencillas, que son aquellas que se pueden representar mediante un modelo de transformación lineal en coordenadas homogéneas, dejando para la siguiente sección las transformaciones curvas o elásticas, que no se pueden representar mediante modelos tan sencillos.

⁶Lo cual es coherente con el hecho de que la multiplicación matricial carezca de la propiedad conmutativa.

Las transformaciones no rígidas no sólo son importantes para aplicaciones de registrado sobre partes anatómicas no rígidas, sino también para el registrado de anatomía rígida entre imágenes de distintos pacientes (ver apartado 2.9), o para el caso en que se producen distorsiones de naturaleza no rígida en el proceso de adquisición. En todos los casos, es preferible escoger transformaciones que tengan significado físico para la región anatómica considerada o para la distorsión producida; sin embargo, en muchas ocasiones se eligen las transformaciones por sus propiedades matemáticas más o menos sencillas.

A continuación se describen las distintas transformaciones no rígidas, empezando por las más sencillas. Cuanto más complejas sean las transformaciones, permitirán mayor número de GDL y por tanto, su aplicación en registrado de imagen será más costosa computacionalmente.

2.3.2.1. Transformaciones de escalado

Es la transformación no rígida más sencilla; es rígida excepto por el escalado. En coordenadas homogéneas la operación de escalado se puede representar por la matriz de transformación:

$$\mathbf{T}_s = \begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.8)$$

donde s_x , s_y y s_z son los factores de escala a lo largo de los ejes x , y y z , respectivamente. La transformación de escalado permite 3 GDL (2 GDL en 2D) y si se incluye además una transformación rígida, 9 GDL (5 GDL en 2D). Conserva la rectitud de las líneas rectas pero no las distancias. Este tipo de transformaciones son útiles para registrar datos de RM con errores en los gradientes aplicados durante la captación.

En el caso de que los factores de escala sean iguales entre sí, el escalado se denomina isótropo y se conservan además los ángulos entre las rectas. Este tipo de transformación es útil, junto con transformaciones rígidas, cuando se realiza el registrado de imágenes con escalas desconocidas o erróneas.

2.3.2.2. Transformaciones afines

En este tipo de transformaciones se conserva la rectitud de las rectas (y la planaridad de las superficies planas), así como el paralelismo, pero no los ángulos entre las líneas. Las transformaciones de escalado, así como las rígidas, son casos particulares de transformaciones afines. Las transformaciones afines permiten 12 GDL (6 GDL en 2D).

En este tipo de transformaciones no se imponen restricciones sobre los elementos a_{ij} de la matriz de transformación en coordenadas homogéneas, \mathbf{T} , en la Ecuación (2.3), obteniendo:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} & t_x \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} & t_y \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.9)$$

Las transformaciones afines son útiles, por ejemplo, para corregir errores en TC cuando en el proceso de adquisición los datos han sufrido una deformación oblicua, o cuando el ángulo del sistema de adquisición no se obtiene de forma correcta.

2.3.2.3. Transformaciones proyectivas

Hasta ahora las transformaciones vistas preservan el paralelismo de las rectas. Sin embargo, las transformaciones proyectivas sólo conservan la rectitud de las líneas rectas y la planaridad de las superficies, pero no su paralelismo. Las transformaciones proyectivas permiten 16 GDL (9 GDL en 2D), lo que indica que es la transformación más compleja que se puede obtener mediante transformaciones lineales en coordenadas homogéneas.

Este tipo de transformaciones se pueden representar en coordenadas homogéneas de la siguiente forma:

$$\mathbf{x}' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ w' \end{pmatrix} = \mathbf{P}\mathbf{x} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} & t_x \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} & t_y \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} & t_z \\ p_0 & p_1 & p_2 & \alpha \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

Como se puede ver, en este caso, tras aplicar la transformación proyectiva, la cuarta coordenada varía, lo que permite, como ya se ha indicado representar puntos de fuga y que no se conserve el paralelismo entre rectas.

Otra forma de representar este tipo de transformación, sin emplear coordenadas homogéneas es:

$$\mathbf{x}' = (\mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{t})/(\mathbf{p} \cdot \mathbf{x} + \alpha), \quad (2.11)$$

siendo \mathbf{A} , la matriz de elementos a_{ij} que representa la parte afín de la transformación; $\mathbf{t} = (t_x, t_y, t_z)$, el vector que representa la traslación; y $\mathbf{p} = (p_0, p_1, p_2)$, el vector que representa al eje de proyección.

2.3.2.4. Transformaciones de perspectiva

Las transformaciones de perspectiva o proyecciones perspectivas son un tipo particular de transformaciones proyectivas que se producen cuando se obtienen vistas bidimensionales de objetos tridimensionales mediante la proyección de rayos luminosos o rayos-X de una escena tridimensional sobre un plano bidimensional. La transformación geométrica es similar a la que se produce en una cámara fotográfica. En aplicaciones médicas dicha situación se presenta en imágenes proyectivas, como por ejemplo en rayos-X, endoscopia, laparoscopia, microscopia o adquisición directa de vídeo.

En este tipo de transformaciones, la parte afín de las ecuaciones (2.10) y (2.11) se suele asumir igual a la identidad. Además, si denotamos $f = 1/|\mathbf{p}|$ y $\hat{\mathbf{p}}$ al módulo del vector eje de proyección y vector unitario en esa dirección, respectivamente, obtenemos:

$$\mathbf{x}' = f\mathbf{x}/(\mathbf{x} \cdot \hat{\mathbf{p}} + \alpha f). \quad (2.12)$$

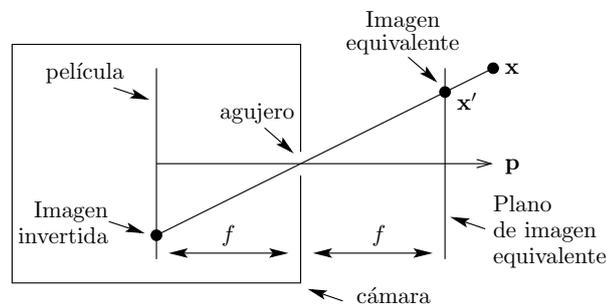
Para las transformaciones de perspectiva es necesario que se transforme \mathbf{x}' en un plano, algo que no siempre ocurre en las proyectivas. Para que esto ocurra, es necesario hacer

cero la componente de \mathbf{x}' en la dirección de \mathbf{p} :

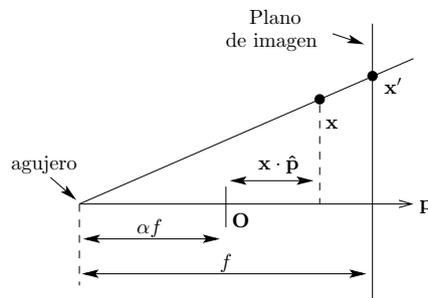
$$\mathbf{x}' \longrightarrow \mathbf{x}' - (\mathbf{x}' \cdot \hat{\mathbf{p}})\hat{\mathbf{p}}. \quad (2.13)$$

Las ecuaciones (2.12) y (2.13) representan la forma general de la transformación geométrica que se produce cuando se toma una fotografía de una escena tridimensional mediante una cámara de “agujero de alfiler”. La transformación de perspectiva permite solamente 3 GDL (los del eje de proyección), si se consideran f y α fijos. Un rayo procedente de un punto \mathbf{x} de la escena se proyecta a través del agujero sobre la película, que es perpendicular al eje de proyección \mathbf{p} y colocada a una distancia f del agujero, como puede verse en la Figura 2.2(a).

En los casos reales, como los indicados arriba, esta transformación es una aproximación si se identifica la posición del agujero de alfiler con la del punto a través del cual pasan todos los rayos luminosos tras atravesar la lente, o el punto del que parten los rayos-X. Dicho punto se conoce como centro de perspectiva, mientras que el parámetro f es la distancia focal. El valor de α en la Ecuación (2.12) se determina a partir de la posición del origen. Si el origen está en la posición del agujero, $\alpha = 0$, y si se encuentra en la intersección de \mathbf{p} y el plano de imagen, $\alpha = 1$. En la Figura 2.2(b) se muestra el esquema de la proyección perspectiva para un sistema de rayos-X.



(a) Cámara de “agujero de alfiler”.



(b) Sistema de proyección de rayos-X.

Figura 2.2: Representación esquemática de la transformación perspectiva para la cámara de “agujero de alfiler” y el sistema de rayos-X. El punto \mathbf{x} se proyecta en \mathbf{x}' .

2.3.3. Transformaciones curvas

Las transformaciones curvas son transformaciones no rígidas, pero dada su importancia creciente en aplicaciones de registrado, las consideramos aparte. Este tipo de transformaciones siguen siendo objeto de estudio hoy en día, dado que la capacidad, cada día mayor de los sistemas informáticos, permite el registrado con transformaciones geométricas cada vez más complejas (con más GDL) [217]. Mientras que el registrado rígido se ha convertido en habitual en la práctica clínica, el registrado curvo no ha llegado al mismo nivel de aceptación [286].

El modelo lineal en coordenadas homogéneas de la transformación afín (ver Ecuación (2.9)) puede ser extendido a modelos de transformación no lineal añadiendo más GDL. Por ejemplo, el modelo de transformación cuadrático se define mediante polinomios de segundo orden:

$$\mathbf{x}' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{00} & \dots & a_{08} & a_{09} \\ a_{10} & \dots & a_{18} & a_{19} \\ a_{20} & \dots & a_{28} & a_{29} \\ 0 & \dots & 0 & 1 \end{pmatrix} (x^2 \ y^2 \ z^2 \ xy \ xz \ yz \ x \ y \ z \ 1)^T, \quad (2.14)$$

donde los coeficientes a_{ij} determinan los 30 GDL (12 en 2D) de la transformación. De forma similar, este modelo se puede extender a polinomios de orden mayor: tercero, con 60 GDL (20 en 2D), cuarto, con 105 GDL (30 en 2D) y quinto orden, con 168 GDL (42 en 2D). Sin embargo los modelos polinómicos no son muy adecuados para modelar variaciones anatómicas, ya que sólo permiten reproducir cambios de forma globales y no locales. Además los polinomios de mayor orden, si bien permiten mayor variabilidad, producen artefactos como oscilaciones. Por todo ello, son raramente usados como transformación geométrica para registrado elástico de imagen.

A continuación se describen otras transformaciones curvas más empleadas en registrado de imagen:

2.3.3.1. Funciones base

En lugar de usar polinomios obtenidos como combinación de términos de determinados órdenes, se puede usar una combinación lineal de funciones base, θ_i , para describir el campo de deformación:

$$\mathbf{x}' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{00} & \dots & a_{0n} \\ a_{10} & \dots & a_{1n} \\ a_{20} & \dots & a_{2n} \\ 0 & \dots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \theta_1(x, y, z) \\ \vdots \\ \theta_n(x, y, z) \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (2.15)$$

Normalmente el campo de deformación se suele representar mediante un conjunto de funciones base ortonormales, como por ejemplo funciones base de Fourier (trigonométricas) [15, 16] o Wavelets [6]. En el caso de funciones base trigonométricas, corresponde a una representación espectral de la deformación, en la que cada función base describe una determinada frecuencia de la deformación.

2.3.3.2. Splines

Las oscilaciones producidas al emplear transformaciones polinómicas se pueden reducir empleando *splines*⁷, o polinomios definidos por tramos.

El término *spline* surge en su origen del uso de tiras largas de madera o metal para modelar las superficies de barcos y aviones. Estas *splines* se doblaban colocando diferentes pesos a lo largo de su longitud. Un concepto análogo se puede emplear para modelar transformaciones geométricas [39, 306]. Por ejemplo, una transformación 2D se puede representar mediante dos superficies cuya altura corresponde al desplazamiento de cada pixel en las direcciones horizontal y vertical de forma separada, como se muestra en la Figura 2.3.

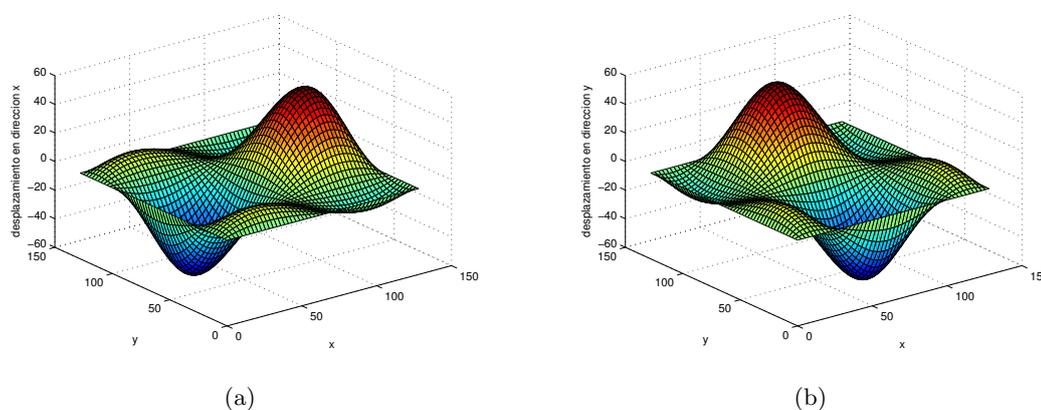


Figura 2.3: Ejemplo de transformación no rígida usada para transformar un cuadrado en un círculo. La transformación se muestra como dos superficies que definen (a) el desplazamiento en dirección horizontal y (b) el desplazamiento en dirección vertical.

La idea es dividir el espacio en diferentes zonas mediante planos paralelos a los ejes cartesianos y en cada zona i se define un polinomio:

$$\mathcal{T} = P_i^{(x)}(x)P_i^{(y)}(y)P_i^{(z)}(z), \quad (2.16)$$

donde cada $P_i(\cdot)$ es un polinomio en una sola variable de grado m definido en la zona i . (También se pueden emplear polinomios más complejos que simples productos de polinomios en una sola variable.) Mediante la selección adecuada de los coeficientes de cada polinomio se puede asegurar que una *splines* de orden m posee $m - 1$ derivadas continuas. La elección más habitual de m es 3, produciendo la *spline* cúbica, para la que la transformación, así como su primera y segunda derivada son continuas.

Las técnicas de registrado que usan *splines* como transformación geométrica suelen emplear puntos de control como base del registrado (ver sección 2.4). Las *splines* interpolan los desplazamientos necesarios para transformar las posiciones de dichos puntos de control en la imagen original en las posiciones de los mismos en la imagen objetivo, de forma que en el resto de puntos de la imagen, proporcionan un campo de desplazamiento con

⁷Empleamos el término *spline* en lugar de su traducción, tira o lengüeta, dado que es el comúnmente empleado.

variaciones suaves (con las mismas características que la *spline* utilizada). Las condiciones de interpolación se pueden escribir como:

$$\mathcal{T}(\phi_i) = \phi'_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (2.17)$$

donde ϕ_i denota la posición de cada punto de control en la imagen original y ϕ'_i , la posición del punto de control correspondiente en la imagen objetivo.

2.3.3.3. Splines de base radial y Thin-plate splines

Los Radial Base Splines —en castellano, *Splines* de Base Radial— (RBS) son una familia de *splines* que fueron formulados para la interpolación de datos dispersos [77, 216] y han sido ampliamente utilizados en los últimos años para el registrado elástico de imágenes [9, 37, 70, 102, 283, 317]. Los RBS se pueden definir como una combinación lineal de N funciones base radiales $\theta(s)$, junto con términos lineales, de la forma:

$$t(x, y, z) = a_1 + a_2x + a_3y + a_4z + \sum_{j=1}^N b_j \theta(|\phi_j - (x, y, z)|), \quad (2.18)$$

siendo ϕ_j los puntos de control, tal como aparecen en la Ecuación (2.17). Definiendo la transformación como tres RBS separados, uno para cada coordenada, obtenemos finalmente la transformación $\mathcal{T} = (t_x, t_y, t_z)^T$. Los coeficientes a caracterizan la parte afín de la transformación, mientras que los coeficientes b caracterizan la parte no afín. Las condiciones de interpolación de la Ecuación (2.17) forman un conjunto de $3N$ ecuaciones lineales. Para determinar los $3(N + 4)$ coeficientes de forma única, son necesarias 12 ecuaciones adicionales, que se obtienen haciendo que los coeficientes b en cada coordenada sumen 0 y que sus productos escalares con las coordenadas x , y y z de los puntos de control sean también cero. En forma matricial, este sistema de ecuaciones lineales se expresa:

$$\begin{pmatrix} \Theta & \Phi \\ \Phi^T & \mathbf{0} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ \mathbf{a} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Phi' \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad (2.19)$$

donde \mathbf{a} es una matriz de tamaño 4×3 con los coeficientes lineales a ; \mathbf{b} es una matriz de tamaño $n \times 3$ con los coeficientes no afines b , Θ es una matriz con elementos $\Theta_{ij} = \theta(|\phi_i - \phi_j|)$ y, por último, Φ y Φ' son matrices con las coordenadas de los puntos de control antes ($\phi_i = (x_i, y_i, z_i)$) y después ($\phi'_i = (x'_i, y'_i, z'_i)$) de la transformación, respectivamente, colocados de la forma:

$$\Phi = \begin{pmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_N & y_N & z_N \end{pmatrix}. \quad (2.20)$$

Resolviendo este sistema de ecuaciones lineales se obtienen los coeficientes de la transformación que permite interpolar los desplazamientos realizados sobre los puntos de control.

Frente a los *splines* genéricos, vistos arriba, para los que los puntos de control definían la porción rectangular del espacio en la que actúa cada *spline*, en los RBS los puntos de control pueden estar en posiciones arbitrarias y cada función base afecta a todo el espacio,

lo cual aporta flexibilidad en las posiciones de los puntos de control pero, como veremos abajo, puede ser una desventaja en determinados casos.

Los Thin-Plate Splines (TPS)⁸ son los RBS más empleadas en la práctica y se definen como:

$$\phi(s) = \begin{cases} |s|^2 \ln(|s|) & \text{en 2D} \\ |s| & \text{en 3D} \end{cases}, \quad (2.21)$$

que corresponde a la solución de la ecuación biarmónica:

$$\Delta^2 \phi = 0,^9$$

y es la ecuación de una placa de metal elevada como función de $z(x, y)$ sobre el plano (x, y) , de donde toma su nombre. En la Figura 2.4 se muestra un ejemplo de TPS, que representa una placa fina de metal en la que se han fijado dos vértices opuestos de un cuadrado (representados con estrellas de color rojo) cierta distancia sobre el plano $z = 0$ (representado mediante el cuadrado rojo) y los otros dos vértices opuestos cierta distancia sobre dicho plano.

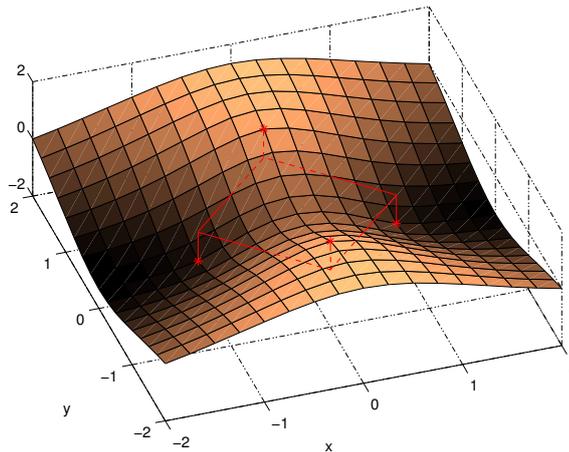


Figura 2.4: Parte de una placa metálica fina (TPS) de tamaño infinito, sobre la que se han impuesto las condiciones de que en los puntos $(0, \pm 1)$ esté cierta distancia sobre $z = 0$ y en $(\pm 1, 0)$ cierta distancia por debajo de dicho plano, representado como un cuadrado rojo. Las estrellas rojas representan los puntos por los que se impone que pase la placa.

Existen otras muchos RBS, como los multicuadráticos, los Gaussianos [9,102], VS [228] o EBS [70], desarrolladas estas dos últimas para transformar cuerpos elásticos volumétricos. Existen además modificaciones de TPS, que permiten imponer más restricciones sobre la transformación, tales como cuerpos rígidos o restricciones direccionales [38], o emplear TPS aproximados, en los que las posiciones de los puntos de control pueden variarse según su nivel de confianza [283].

La principal desventaja de los TPS, y en general de los RBS, es que tienen soporte infinito; es decir, cada *spline* y cada par de puntos de control afectan a la transformación

⁸Empleamos el término *Thin-Plate Spline* o su abreviatura TPS, dado que son los términos comúnmente usados. En cualquier caso, se podría traducir por plancha fina de metal.

⁹El operador Δ denota al laplaciano, ∇^2 .

de todos los puntos de la imagen, como se puede observar en la Figura 2.4. En muchos casos la influencia global de los puntos de control no es deseable, ya que no se pueden modelar deformaciones locales. Además cuando el número de puntos de control es grande, la carga computacional es muy elevada. Por todo ello, se han desarrollado las Compact Support Radial Basis Functions —en castellano, Funciones de Base Radial con Soporte Compacto— (CSRBF), con las ventajas de localidad en la transformación y menor coste computacional [102, 367, 372]. Estas transformaciones son puramente elásticas, de forma que se elimina la parte afín de la transformación.

2.3.3.4. B-Splines

Otra alternativa a las CSRBF, también con soporte compacto, son las Freeform Deformations —en castellano, Deformaciones Libres— (FFD) que han sido usados ampliamente en animación y gráficos por ordenador. Las FFD basadas en funciones locales como los B-splines [100] permiten modelar objetos deformables y han sido usadas satisfactoriamente para el registrado de imágenes médicas [91, 288].

La idea básica de las FFD consiste en deformar un objeto manipulando una malla de puntos de control. Al contrario que los RBS, las FFD basadas en B-splines requieren una malla regular de puntos de control uniformemente espaciados.

Una FFD basada en *splines* se define a partir de una malla Φ de puntos de control $\phi_{i,j,k}$ de tamaño $N_x \times N_y \times N_z$, con espaciado uniforme, δ . El campo de desplazamiento, \mathbf{u} , se puede expresar como el producto tensorial 3D de los B-splines cúbicas 1D [100]:

$$\mathbf{u}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \theta_l(u) \theta_m(v) \theta_n(w) \phi_{i+l, j+m, k+n}, \quad (2.22)$$

donde $i = \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor - 1$, $j = \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor - 1$, $k = \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor - 1$, $u = \frac{x}{\delta} - \lfloor \frac{x}{\delta} \rfloor$, $v = \frac{y}{\delta} - \lfloor \frac{y}{\delta} \rfloor$, $w = \frac{z}{\delta} - \lfloor \frac{z}{\delta} \rfloor$ y θ_l es la función base l -ésima de los B-splines:

$$\begin{aligned} \theta_0 &= (1-s)^3/6 \\ \theta_1 &= (3s^3 - 6s^2 + 4)/6 \\ \theta_2 &= (-3s^3 + 3s^2 + 3s + 1)/6 \\ \theta_3 &= s^3/6 \end{aligned} \quad (2.23)$$

Como hemos dicho, las FFD se controlan de forma local, lo que significa que los B-splines cúbicos tienen soporte compacto: un cambio en el punto de control $\phi_{i,j,k}$ afecta a la transformación sólo en un cierto vecindario de dicho punto.

2.3.3.5. Registrado elástico

Las técnicas de registrado elástico propiamente dicho [20] consiste en modelar la deformación que sufre una imagen al ser registrada como el proceso físico de estiramiento de un material elástico tipo goma. Por ello este tipo de transformación es adecuada para partes del cuerpo con estas características físicas, especialmente el cerebro, cuando sufre deformaciones en operaciones de neurocirugía. Dicho proceso está gobernado por dos fuerzas:

- Fuerza interna, producida por la deformación del material elástico y se opone a cualquier fuerza que deforme el cuerpo elástico de su forma de equilibrio.
- Fuerza externa, actuando sobre el material elástico.

La deformación del material termina cuando ambas fuerzas llegan a una situación de equilibrio. El comportamiento del cuerpo elástico está dado por la Ecuación en Derivadas Parciales (EDP) lineal de Navier:

$$\mu \nabla^2 \mathbf{u}(x, y, z) + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{u}(x, y, z)) + \mathbf{f}(x, y, z) = 0, \quad (2.24)$$

donde \mathbf{u} es el campo de desplazamiento, \mathbf{f} es la fuerza externa que actúa sobre el cuerpo elástico y μ y λ son las constantes de elasticidad de Lamé que describen el comportamiento del cuerpo elástico.

El proceso de registrado se controla mediante la fuerza externa, \mathbf{f} . Dicha fuerza es el gradiente de alguna medida de similitud, que normalmente está basada en la intensidad de la imagen, por lo que se suelen emplear las medidas de similitud presentadas en la sección 2.4.2.3.

La EDP de la Ecuación (2.24) se suele resolver mediante diferencias finitas y sucesiva relajación, obteniendo un campo de desplazamiento para cada pixel de la imagen [264]. También se puede resolver sólo para una serie de puntos de control de un modelo de elementos finitos, para los que se conocen las fuerzas externas aplicadas. Para el resto de puntos de la imagen, la transformación se obtiene mediante interpolación [110].

2.3.3.6. Registrado basado en fluidos

El registrado basado en transformaciones elásticas está limitado por el hecho de que no se pueden modelar deformaciones muy locales, ya que la energía producida por la tensión del material aumenta proporcionalmente con la fuerza de la deformación. En el registrado basado en fluidos se relajan estas restricciones con el tiempo, lo que permite modelar deformaciones muy locales, incluyendo esquinas. Esto hace este tipo de transformación especialmente atractivo para registrado intersujeto y registrado con atlas (ver sección 2.9), que tienen que soportar grandes deformaciones y muchos GDL. Por ello, este tipo de transformación, puede provocar mayores errores en la imagen registrada.

Las deformaciones elásticas suelen tomar como punto de referencia su posición inicial (marco de referencia *Lagrangiano*); sin embargo, las deformaciones basadas en fluidos suelen tomar como punto de referencia su posición final (marco de referencia *Euleriano*). En el marco de referencia Euleriano, el campo de deformación en el registrado basado en fluidos está caracterizado por la EDP de Navier-Stokes:

$$\mu \nabla^2 \mathbf{v}(x, y, z) + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{v}(x, y, z)) + \mathbf{f}(x, y, z) = 0, \quad (2.25)$$

muy similar a la Ecuación (2.24), excepto que emplea el campo de velocidad, \mathbf{v} , en lugar del campo de desplazamiento, \mathbf{u} y se resuelve para cada incremento del tiempo. El campo de velocidad es la derivada sustancial del de desplazamiento:

$$\mathbf{v}(x, y, z, t) = \frac{\partial \mathbf{u}(x, y, z, t)}{\partial t} + \mathbf{v}(x, y, z, t) \cdot \nabla \mathbf{u}(x, y, z, t). \quad (2.26)$$

La EDP (2.25) se puede resolver usando relajación sucesiva [55]. Sin embargo, dicha resolución requiere elevados tiempos de cálculo, por lo que se han desarrollado otros métodos de resolución basados en convolución espacial. [126].

2.3.3.7. Registrado mediante métodos de elementos finitos y modelos mecánicos

Como se dijo en la sección 2.3.3.5, la EDP para deformaciones elásticas se puede resolver mediante Método de Elementos Finitos (MEF). Se ha propuesto una versión simplificada de un MEF para simular las deformaciones que sufren los tejidos en cirugía guiada por imagen [78]. El modelo tiene tres componentes para tener en cuenta las propiedades mecánicas de los tejidos rígidos, elásticos y fluidos. Para ello, la imagen se divide en una malla triangular de nodos ϕ_i , de forma que cada nodo se etiqueta de acuerdo con las propiedades de la estructura anatómica sobre la que se encuentra. Por ejemplo, el cráneo se etiqueta como rígido, los tejidos blandos como elástico y el fluido cerebro-espinal como líquido o fluido. Sobre los nodos considerados rígidos sólo se realizan transformaciones rígidas, mientras que sobre los nodos considerados fluidos no se impone ninguna restricción en la transformación y los considerados elásticos se deforman minimizando una función energética, pudiéndose utilizar distintos términos energéticos.

Por ejemplo, para los nodos elásticos se pueden usar términos energéticos basados en la tensión:

$$E_{\text{tensión}}(\phi_i, \phi_j) = |\phi_j - \phi_i - \phi_{i,j}^0|^2, \quad (2.27)$$

donde $\phi_{i,j}^0$ es la distancia de reposo entre dos nodos. Por otro lado, los nodos etiquetados como fluido, sólo tienen energía asociada al doblado, que evita singularidades en los triángulos de la malla:

$$E_{\text{doblado}}(\phi_i, \phi_j, \phi_k) = \begin{cases} \frac{A^2}{\lambda^2 A_0^2} + \frac{\lambda^2 A_0^2}{A^2}, & \text{si } \frac{A}{A_0} \leq \lambda \\ 2, & \text{en otro caso} \end{cases}, \quad (2.28)$$

donde A_0 y A son el área del triángulo en reposo y deformado, respectivamente, y λ es un umbral para la relación de áreas a partir del cual la contribución de energía es constante.

2.3.3.8. Registrado mediante flujo óptico

El flujo óptico se puede definir como el movimiento aparente de los patrones de brillo en una secuencia de imágenes. Dicho concepto fue introducido en visión artificial para considerar el movimiento relativo entre un objeto y la cámara en una secuencia temporal de imágenes [145].

La hipótesis principal de los métodos basados en flujo óptico consiste en suponer que el brillo de cada punto en la escena permanece constante con el tiempo:

$$I(x, y, z, t) = I(x + \delta x, y + \delta y, z + \delta z, t + \delta t). \quad (2.29)$$

Haciendo una expansión de Taylor de la parte derecha de la ecuación, e ignorando términos de orden superior, el flujo óptico se puede reescribir como:

$$\frac{\partial I}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial I}{\partial y} \frac{dy}{dt} + \frac{\partial I}{\partial z} \frac{dz}{dt} + \frac{\partial I}{\partial t} = 0, \quad (2.30)$$

que puede ser reescrito de forma más compacta:

$$\Delta I + \nabla I \cdot \mathbf{u} = 0, \quad (2.31)$$

donde ΔI es la diferencia temporal entre dos imágenes, ∇I es el gradiente espacial de la imagen y \mathbf{u} describe el movimiento entre las dos imágenes. En general, sobre el campo de movimiento, \mathbf{u} , se imponen restricciones adicionales de suavidad, para obtener una estimación fiable del flujo óptico.

2.3.3.9. Registrado como un problema de optimización

Al igual que en muchos otros problemas de análisis de imagen, el registrado de imagen se puede plantear como un problema de optimización, en el que se trata de minimizar una energía o función de coste. En su forma más general, dicha función de coste se puede expresar como:

$$C = -C_{\text{similitud}} + C_{\text{deformación}}, \quad (2.32)$$

donde el primer término caracteriza el parecido entre la imagen origen y destino y el segundo término corresponde al coste asociado con cada deformación aplicada. La mayoría de las técnicas de registrado no rígidas se pueden plantear de esta forma. En la sección 2.7 se tratarán los métodos más comúnmente utilizados para realizar la optimización de dicha función de coste.

Desde un punto de vista probabilístico, la función de coste de la Ecuación (2.32) puede ser explicada dentro de un marco Bayesiano [109]. Desde este punto de vista, el coste de similitud se puede ver como un término de verosimilitud, representando la probabilidad de ajuste entre la imagen origen y destino. El segundo término se puede interpretar como el conocimiento a priori sobre la deformación.

El primer término es la fuerza que guía el proceso de registrado y trata de maximizar el parecido entre ambas imágenes. Las medidas de similitud se pueden dividir en dos categorías principales: basadas en puntos (ver sección 2.4.2.1) y basadas en la intensidad de la imagen (ver sección 2.4.2.3). Las medidas de similitud basadas en puntos minimizan la distancia entre determinadas características, tales como puntos, bordes o superficies de estructuras anatómicas correspondientes y tienen la desventaja de que requieren una extracción de dichas características antes de realizar el registrado. Por otro lado, las medidas basadas en la intensidad de la imagen, tales como el Correlation Coefficient —en castellano, Coeficiente de Correlación— (CC), la uniformidad de la imagen cociente, o la información mutua, son cada vez más usadas, dado que no requieren del proceso previo de extracción de características.

El segundo término se suele llamar término de regularización que se usa para penalizar las transformaciones menos probables entre las imágenes origen y destino y normalmente sólo se considera en registrado curvo. Así por ejemplo, en el registrado elástico o en el basado en fluidos, dicho término corresponde al término de elasticidad del material. Otros modelos de regularización empleados en la práctica son el modelo Laplaciano o de membrana [7]:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \left[\left(\frac{\partial \mathcal{T}}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \mathcal{T}}{\partial y} \right)^2 + \left(\frac{\partial \mathcal{T}}{\partial z} \right)^2 \right] dx dy dz \quad (2.33)$$

y el modelo biarmónico o modelo de placa fina (*thin-plate*) [37]:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \left[\left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial x^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial y^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial z^2} \right)^2 + 2 \left[\left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial x \partial y} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial x \partial z} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \mathcal{T}}{\partial y \partial z} \right)^2 \right] \right] dx dy dz, \quad (2.34)$$

siendo \mathcal{T} la transformación geométrica, siguiendo la notación empleada. El modelo Laplaciano aproxima la energía de una membrana, en la que existe deformación elástica, mientras que el modelo biarmónico aproxima la energía de una placa fina de metal sujeta a deformaciones de doblado. Por ejemplo, en [288] se combina regularización *thin-plate* junto con una función de similitud basada en información mutua.

2.4. Base del registrado

La base del registrado se refiere al aspecto de las dos imágenes usado para realizar el registrado. Respecto a este criterio el registrado puede ser extrínseco, intrínseco y no basado en la imagen.

2.4.1. Métodos de registrado extrínsecos o prospectivos

Se basan en objetos artificiales que son colocados en el paciente, diseñados para ser bien visibles en las imágenes obtenidas y cuya posición sea fija y estándar. La principal ventaja de este tipo de métodos, que fueron los primeros en ser empleados en registrado de imagen, es la sencillez de los algoritmos de registrado, su rapidez y su fácil automatización; además, dado que los parámetros del registrado se pueden calcular normalmente de forma explícita, no requieren de complejos procedimientos de optimización. Las desventajas, sin embargo, son claras: son métodos prospectivos, es decir, requieren una planificación previa a la adquisición de las imágenes (algo que no siempre es posible) y por otra parte, suelen basarse en objetos invasivos atornillados a los huesos del paciente, algo que actualmente no se puede asumir con el solo objeto de realizar el registrado de las imágenes.

Este tipo de métodos que emplean objetos “implantados” superficialmente en el paciente se denominan invasivos. El más empleado de ellos es el llamado *marco estereotáctico*, que consiste en una estructura rígida atornillada al cráneo del paciente. Hasta hace poco era el “estándar patrón” en registrado del cerebro [190].

Otro tipo de métodos extrínsecos lo constituyen los no invasivos, que consisten en simples marcadores pegados sobre la piel u objetos más complejos, tales como moldes de espuma adaptados a cada paciente, adaptadores dentales, etc. Estos métodos son menos exactos que los anteriores, lo que puede ser una de las razones de que no han sido muy empleados en los últimos años en la literatura.

La mayor parte de los métodos emplean transformaciones exclusivamente rígidas (ver sección 2.3), debido a que estos métodos se han empleado sobre todo para registrado de imágenes de la cabeza de un mismo paciente (ver sección 2.9) y que la naturaleza de los objetos empleados es normalmente rígida en sí misma, por lo que su utilidad queda

reducida, salvo excepciones, al cerebro y ortopedia (ver la sección 2.10). Estos métodos de registrado suelen estar basadas en puntos de control obtenidos de forma automática a partir de los objetos extrínsecos. A estos puntos de control se les llama fiduciales, debido a la fiabilidad de su localización.

2.4.2. Métodos de registrado intrínsecos o retrospectivos

Los métodos intrínsecos se basan sólo en el contenido de las imágenes a registrar. Hay métodos de registrado que emplean un conjunto limitado de puntos importantes (basados en puntos de control o *landmarks*); otros realizan el alineamiento de estructuras segmentadas, como por ejemplo superficies (basado en segmentación); y otros se basan directamente en la intensidad de los pixels de la imagen.

2.4.2.1. Métodos basados en puntos de control

Si se pueden identificar una serie de puntos en cada una de las dos imágenes, el registrado se puede realizar mediante una transformación que alinee dichos puntos en ambas imágenes y permita obtener la relación entre todos los pixels de ambas imágenes mediante interpolación [96]. Los puntos de control pueden clasificarse en geométricos o anatómicos. En el primer caso, los puntos de control se colocan en los extremos locales de alguna propiedad geométrica, como por ejemplo, curvatura local, gradiente, etc; por lo que se suelen localizar de forma automática [8, 101, 144, 335, 336]. Por otro lado, los puntos de control anatómicos, se colocan de forma precisa sobre determinados puntos relevantes e invariantes anatómicamente en las imágenes. Debido a que su localización es más fiable que en el caso de los puntos de control geométricos, al igual que en el caso del registrado extrínseco, también se les llama fiduciales. Dado que la relevancia anatómica no siempre corresponde a una relevancia geométrica, en la mayor parte de los casos, estos puntos tienen que ser colocados de forma interactiva por el usuario [33, 103, 106, 137, 139, 140, 252]. En otros casos, con el objetivo de automatizar la colocación de puntos de control anatómicos, se trata de buscar características geométricas que permitan su obtención automática [8, 189]. Una última opción consiste en emplear puntos de control situados de forma equidistante sobre la imagen, formando una malla regular [70]; en este caso, los puntos de control son sólo una parametrización de la transformación y se les llama pseudo- o quasi-puntos de control.

El registrado basado en puntos de control es versátil en el sentido de que en principio puede aplicarse a cualquier tipo de imagen, independientemente del sujeto u objeto (ver secciones 2.9 y 2.10). Estos métodos se han empleado sobre todo para buscar transformaciones rígidas o afines mediante el algoritmo de Procrustes, descrito más abajo. Si el número de puntos de control es grande, se pueden obtener transformaciones más complejas [9, 37, 204, 317]. En estos métodos, el conjunto de características empleado es pequeño con respecto a otros métodos de registrado, por lo que permite métodos de optimización sencillos y rápidos (ver sección 2.7), como la búsqueda quasi-exhaustiva, ajuste de grafos y programación dinámica. Un método de optimización muy empleado en este caso es el algoritmo Iterative Closest Point —en castellano, Puntos más Cercanos Iterativos— (ICP) [29], que emplea como medida las distancias mínimas entre puntos de control iteradas. A veces se emplean puntos de control anatómicos para restringir el espacio de búsqueda en otros

métodos de registrado y de esa forma, evitar que el algoritmo de optimización se quede “atrapado” en mínimos locales alejados de la solución correcta; además permite acelerar la búsqueda de la solución de forma considerable. El problema es la posible interacción por parte del usuario en la identificación de los puntos de control.

Algoritmo de Procrustes para el registrado rígido: es un problema de ajuste óptimo en el sentido de mínimos cuadrados dados dos conjuntos de N puntos de control en D dimensiones [120,126].

Aunque existen variantes para registrado no rígido [96], al algoritmo básico se aplica en registrado rígido y consiste en encontrar la matriz de rotación \mathbf{T}_R y el vector de traslación $\mathbf{t} = (t_x, t_y, t_z)^T$ que minimicen el Error Cuadrático Medio (ECM) del desalineamiento de los puntos de control homólogos, dado por:

$$\text{ECM} = \frac{1}{N} \sum_i^N w_i^2 |\mathbf{T}_R \mathbf{x}_i + \mathbf{t} - \mathbf{y}_i|^2, \quad (2.35)$$

donde \mathbf{x}_i e \mathbf{y}_i son los puntos de control homólogos en las imágenes X e Y y w_i son pesos no negativos que se pueden usar para indicar la fiabilidad de los puntos de control.

El método de Procrustes para el registrado rígido 3D se muestra en el Algoritmo 1.

2.4.2.2. Métodos basados en segmentación

Los métodos basados en segmentación pueden a su vez ser divididos en métodos *basados en modelos rígidos*¹⁰, en los que el registrado se basa en la segmentación de la misma estructura (normalmente superficies) en ambas imágenes y métodos *basados en modelos deformables*, en los que una estructura segmentada (también superficies normalmente) en una de las imágenes se deforma de forma progresiva y elástica hasta encajar en la segunda imagen. Estos métodos de registrado suelen ser automáticos, excepto la segmentación inicial que suele ser manual o semiautomática.

La superficie de la piel (interfaz aire-piel) y la superficie exterior del cráneo son las superficies más comúnmente usadas como base del registrado, tanto en registrado modalidad-modalidad (imagen a imagen, como por ejemplo, TC-RM o RM-RM), como modalidad-paciente (ver la sección 2.8), debido a la facilidad de segmentación en imágenes de distintas modalidades, como TC y RM. La representación de la superficie puede consistir en una serie de puntos pertenecientes a la superficie, una superficie poliédrica (por ejemplo, una malla triangular), una superficie implícita, o una superficie paramétrica (dada, por ejemplo, por una *spline*). En las imágenes, las superficies se pueden obtener mediante métodos de segmentación tradicionales en 2D ó 3D [96]. En el espacio físico, los puntos sobre la piel del paciente se pueden obtener con sistemas láser, sistemas de vídeo estéreo, mecanismos articulados, magnéticos, ópticos y basados en US. Los puntos sobre la superficie del hueso se pueden obtener, por ejemplo, mediante agujas fiduciales o sondas de US de modo-A [211] y modo-B [175].

¹⁰El término rígido se refiere únicamente a la segmentación y no a la transformación empleada en el registrado.

Algoritmo 1 Algoritmo de Procrustes para el registrado rígido

Calcular los centroides ponderados de los puntos de control en cada imagen:

$$\bar{\mathbf{x}} = \frac{\sum_i^N w_i^N \mathbf{x}_i}{\sum_i^N w_i^N} \quad (2.36a)$$

$$\bar{\mathbf{y}} = \frac{\sum_i^N w_i^N \mathbf{y}_i}{\sum_i^N w_i^N}. \quad (2.36b)$$

Obtener los desplazamientos respecto al centroide en cada imagen:

$$\bar{\mathbf{x}}_i = \mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}} \quad (2.37a)$$

$$\bar{\mathbf{y}}_i = \mathbf{y}_i - \bar{\mathbf{y}}. \quad (2.37b)$$

Calcular la matriz de covarianza de los puntos de control ponderados:

$$\mathbf{H} = \sum_i^N w_i^2 \bar{\mathbf{x}}_i \bar{\mathbf{y}}_i^t. \quad (2.38)$$

Realizar la descomposición en valores singulares de \mathbf{H} :

$$\mathbf{H} = \mathbf{U} \mathbf{\Lambda} \mathbf{V}^t, \quad (2.39)$$

siendo \mathbf{U} y \mathbf{V} matrices ortogonales con los autovectores izquierdos y derechos por columnas, respectivamente, donde $\mathbf{U}^t \mathbf{U} = \mathbf{V}^t \mathbf{V} = \mathbf{I}$ y $\mathbf{\Lambda}$ la matriz diagonal de autovalores, $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ y $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$.

Calcular la matriz de rotación:

$$\mathbf{T}_R = \mathbf{V} \mathbf{\Delta} \mathbf{U}^t, \quad (2.40)$$

donde $\mathbf{\Delta} = \text{diag}(1, 1, \det(\mathbf{V}\mathbf{U}))$ permite asegurar que la rotación no incluye reflexión.

Calcular el vector de traslación:

$$\mathbf{t} = \bar{\mathbf{y}} - \mathbf{T}_R \bar{\mathbf{x}}. \quad (2.41)$$

De los métodos de registrado basados en modelos rígidos, los más empleados son los que usan transformaciones rígidas, especialmente en el cerebro, debido a la facilidad de realizar la segmentación de la piel de la cabeza [242]. La principal desventaja de este tipo de métodos es que su precisión está limitada por la precisión del método de segmentación. Aunque en principio este tipo de registrado se puede emplear en cualquier tipo de imágenes, las áreas de aplicación se han restringido tradicionalmente a imágenes del cerebro y ortopédicas [17, 63, 64, 90, 107, 122, 153, 156, 173, 320, 351] (ver las secciones 2.10.1 y 2.10.5).

En los métodos que emplean modelos deformables se usa un criterio de optimización definido y calculado de forma local y la deformación del modelo se limita por un término de regularización, que está dado por las características de elasticidad del modelo deformable de la curva o superficie. Como modelos deformables se emplean contornos activos [162] en el caso de curvas y redes o *nets* [352] en el caso de superficies. El proceso de deformación se realiza siempre de forma iterativa, aplicando pequeñas deformaciones en cada iteración. El registrado mediante modelos deformables suele ser más adecuado para buscar transformaciones locales curvas y no para transformaciones globales rígidas o afines, por lo que se suele realizar un pre-registrado rígido basado en otro método. El mayor problema que tienen los métodos basados en modelos deformables es en el caso de que dicho modelo no se adapte perfectamente a la anatomía, como ocurre por ejemplo con la presencia de tumores o fracturas en huesos. Se pueden usar para el registrado de cualquier tipo de imagen médica; por ejemplo para el registrado de contornos de huesos en volúmenes de TC, en registrado del córtex en RM, o en registrado de angiografías o Digital Subtraction Angiography —en castellano, Angiografías por Sustracción Digital— (DSA) [21, 55, 69, 231, 293, 337, 347, 364].

A continuación se describen de forma breve los principales algoritmos de registrado basados en superficie:

Algoritmo de la “cabeza y el sombrero” (*Head and Hat*): Este fue el primer algoritmo que empleó técnicas de registrado basadas en superficies para imagen médica [242]. Fue propuesto para el registrado de imágenes de TC, RM y PET de la cabeza, de ahí su nombre. El “sombrero” se representa como un conjunto de puntos inconexos en 3D, $\{\mathbf{x}_j\}$, sobre la superficie en la imagen de menor resolución, X . La “cabeza” se obtiene a partir de la imagen de mayor resolución, Y y consiste en una pila de contornos obtenidos en las distintas secciones transversales de la imagen 3D. La transformación geométrica, \mathcal{T} , se determina mediante la transformación iterativa de la superficie (rígida) del sombrero con respecto a la superficie de la cabeza, hasta que se encuentra el ajuste más cercano del sombrero sobre la cabeza. La medida empleada para la cercanía del ajuste es la distancia al cuadrado entre un punto del sombrero y el punto más cercano de la cabeza, en la dirección del centroide de la misma. A partir de dichas distancias se obtiene una medida de disparidad d o función de coste, definida como:

$$d(\mathcal{T}(X), Y) = \sqrt{\sum_{j=1}^{N_x} w_j^2 d^2(\mathcal{T}(\mathbf{x}_j), Y)} = \sqrt{\sum_{j=1}^{N_x} w_j^2 \|\mathcal{T}(\mathbf{x}_j), \mathbf{y}_j\|^2}, \quad (2.42)$$

donde

$$\mathbf{y}_j = \mathcal{C}(\mathcal{T}(\mathbf{x}_j), Y) \quad (2.43)$$

es el punto sobre la superficie de Y “correspondiente” al punto \mathbf{x}_j , \mathcal{C} es la función de “correspondencia” que obtiene el punto \mathbf{y}_j de la “cabeza” que intersecta con el segmento

que une el centroide de la cabeza y el punto \mathbf{x}_j ; $\{w_j\}$ es un conjunto de pesos asociados con los puntos $\{\mathbf{x}_j\}$, indicando, por ejemplo, la fidelidad de cada punto. La técnica de optimización empleada suele ser el método de Powell o un método de gradiente (ver la sección 2.7.3).

El algoritmo de la “cabeza y el sombrero” ha sido aplicado con considerable éxito al registrado de imágenes de la cabeza [302] (las superficies más comúnmente usadas son la piel y el cerebro) y el corazón [89]. Las mayores limitaciones de este método son debidas a la medida de distancia empleada, que requiere que la superficie sea aproximadamente esférica. También es necesaria una transformación inicial buena para iniciar la búsqueda. Por último, es muy habitual la aparición de mínimos locales, lo que los convierte en métodos semiautomáticos o dirigidos.

Transformación de distancias: El algoritmo de la “cabeza y el sombrero” fue mejorado mediante un preprocesado consistente en la obtención de una transformación de distancias sobre las imágenes de la cabeza. Una transformación de distancias se aplica sobre una imagen binaria, en la que los pixels interiores a la superficie tienen el valor 1 y el resto 0. Consiste en una imagen, D , en la que cada pixel se etiqueta con la distancia desde su centro a la superficie del objeto. Mediante este preprocesado, se reduce de forma sustancial el coste de cada iteración del algoritmo de la “cabeza y el sombrero”. Una transformación de distancias muy usada es el filtro de Chamfer [40], que ha sido muy empleado en registrado rígido [132, 156]. Más recientemente, se ha utilizado la transformación de distancias Euclídea exacta en lugar de la de Chamfer [146].

Durante la iteración, se aplica la transformación obtenida sobre los puntos del “sombrero” y las distancias se obtienen a partir de la imagen D , obteniendo la función de coste dada por la Ecuación (2.42). El riesgo de encontrar mínimos locales se puede reducir empleando un algoritmo multiresolución, en el que se comience el registrado a resolución baja y se va aumentando de forma progresiva para aumentar la precisión del registrado [156].

Puntos más cercanos iterativos (*Iterative Closest Point*) (ICP): Todos los algoritmos de registrado basados en superficies deben buscar la transformación \mathcal{T} que minimice la función de disparidad de la Ecuación (2.42) o alguna variante de la misma. Éste es un problema de minimización no lineal que se suele resolver mediante un método de gradiente (ver la sección 2.7.3).

El algoritmo ICP reduce el problema general de minimización no lineal a un problema iterativo de registrado basado en puntos [29] (ver la sección 2.4.2.1) y es probablemente el algoritmo de registrado basado en superficies más usado en imagen médica [73, 107, 136, 176, 209, 239, 307, 374]. Es un algoritmo de propósito general, independiente de la representación, de registrado basado en formas, que se puede usar con una variedad de primitivas geométricas, como conjuntos de puntos, conjuntos de segmentos, conjuntos de triángulos (superficies poliédricas) y curvas y superficies implícitas y paramétricas. Una de las formas se identifica como “datos” y la otra como “modelo”. La forma correspondiente a los datos se descompone en un conjunto de puntos (si originalmente no tiene esta forma). Para registrado basado en superficie, las formas son superficies.

En el campo de la imagen médica las superficies suelen representarse mediante conjuntos de puntos y triángulos. Ambas superficies deben ser obtenidas a partir de las imágenes

(en registrado modalidad-modalidad), o bien el modelo a partir de la imagen y los datos a partir del paciente (en registrado modalidad-paciente).

El algoritmo tiene dos etapas y se itera sobre ellas. La primera consiste en identificar el punto del modelo más cercano a cada punto de los datos y la segunda consiste en encontrar la transformación rígida mejor en el sentido de mínimos cuadrados entre los dos conjuntos de puntos, empleando para ello el algoritmo de Procrustes (Algoritmo 1). A continuación se repite el proceso hasta que se encuentre un mínimo local entre las dos superficies. De forma más concreta el método ICP se muestra en el Algoritmo 2.

Algoritmo 2 Algoritmo ICP para el registrado rígido

Independientemente de su representación inicial, la superficie de los datos \mathcal{P} se convierte en un conjunto de puntos $\{\mathbf{p}_i\}$. La superficie modelo, \mathcal{X} , permanece en su representación original

repeat

Identificar para cada \mathbf{p}_i de la superficie \mathcal{P} , el punto más cercano en la superficie \mathcal{X} , \mathbf{q}_i , que es el punto \mathbf{x} de \mathcal{X} cuya distancia d entre \mathbf{p}_i y \mathbf{x} es mínima:

$$d(\mathbf{p}_i, \mathcal{X}) = \min_{\mathbf{x} \in \mathcal{X}} \|\mathbf{x} - \mathbf{p}_i\| \quad (2.44)$$

Aplicar el método de registrado rígido de Procrustes (Algoritmo 1) entre los puntos $\{\mathbf{p}_i\}$ y $\{\mathbf{q}_i\}$.

Transformar los puntos $\{\mathbf{p}_i\}$ a $\{\mathbf{p}'_i\}$ con la transformación calculada.

until ECM entre iteraciones menor que umbral

2.4.2.3. Métodos basados en la intensidad

Los métodos **basados en la intensidad** o niveles de gris de la imagen se diferencian del resto de métodos intrínsecos (a excepción de los métodos basados en puntos de control geométricos) en que usan directamente los valores escalares de la imagen, sin una previa reducción de los datos por el usuario o mediante segmentación.

Existen dos posibles aproximaciones en los métodos de registrado basados en las propiedades de los pixels. La primera reduce la gran cantidad de información existente en la imagen a un conjunto representativo de escalares y orientaciones. Ejemplos de este tipo de métodos son los métodos basados en extracción de ejes principales y basados en momentos, en los que se calculan los momentos de orden cero (centro de gravedad), de orden uno (orientaciones o ejes principales), o incluso de orden superior. Los resultados no son muy precisos, dado el pequeño número de características empleadas y se suele usar el resultado como un pre-registrado aproximado [5, 23, 75].

La segunda aproximación emplea toda la información contenida en los niveles de gris de la imagen. Este tipo de métodos es en los que más se está investigando actualmente, dado que teóricamente son los más flexibles y exactos, al hacer uso en principio de toda la información contenida en la imagen (o una transformación de la misma, como puede ser el gradiente) para el proceso de registrado si bien en la práctica, debido a su gran coste computacional, muchos métodos emplean sólo un subconjunto de pixels. En este caso, dicho subconjunto puede ser elegido de forma aleatoria o bien mediante un diezmado,

en cuyo caso es necesario realizar un filtrado paso-bajo de los datos para evitar que se produzca *aliasing*. Si bien existen métodos de este tipo desde hace tiempo, debido a su gran carga computacional, su uso clínico, sobre todo en el caso 3D-3D y especialmente en el 2D-3D intraoperatorio (ver sección 2.2), es reciente. Este tipo de métodos se pueden emplear con casi cualquier tipo de imagen médica, siendo la mayor parte de los métodos automáticos o semiautomáticos (incluyendo un pre-registrado basado en puntos de control anatómicos colocados por el usuario) y pueden obtener transformaciones rígidas, afines o elásticas, si bien las últimas son menos habituales debido a su mayor carga computacional asociada al número de parámetros empleados en la transformación.

La transformación geométrica se calcula de forma iterativa mediante la optimización de una medida de similitud calculada sobre los pixels de las imágenes. A continuación se describen algunas medidas de similitud usadas en la literatura. Para ello es necesario introducir alguna notación nueva:

- Las imágenes a ser registradas se denotarán por A y B . Denotamos por A a la imagen fija o de referencia y B a la imagen móvil, que se transforma iterativamente a $B' = \mathcal{T}(B)$, mediante la estimación sucesiva de la transformación \mathcal{T} .
- Los conjuntos de pixels en estas imágenes son $\{A(i)\}$ y $\{B(i)\}$, respectivamente.
- Las medidas de similitud se calculan sobre un conjunto de pixels en la región de solapamiento de ambas imágenes, es decir, en $A \cap B'$, que es función de \mathcal{T} y por tanto cambia al iterar el algoritmo.
- En algunos casos es necesario calcular el histograma de la imagen. Para ello, dado que las imágenes médicas pueden tener hasta 16 bits (65536 valores de intensidad), los niveles de intensidad de las imágenes A y B' se agrupan en un número menor de particiones (64, 128 o 256). A dichas particiones se las denota por $\{a\}$ y $\{b\}$, respectivamente, y al número de particiones empleado como N_a y N_b .

Las medidas de similitud más empleadas son las siguientes:

- **Diferencia de intensidad:** se asume que las imágenes A y B son idénticas salvo por el desalineamiento que se pretende corregir con el registrado. En este caso, la medida más obvia es la Suma de Diferencias de intensidad al Cuadrado (SDC):

Para las imágenes A y B con pixels i , buscamos la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que minimiza la SDC,

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \min_{\mathcal{T}} \frac{1}{N} \sum_i^N |A(i) - \mathcal{T}(B(i))|^2 = \arg \min_{\mathcal{T}} \frac{1}{N} \sum_i^N |A(i) - B'(i)|^2, \quad \forall i \in A \cap B'. \quad (2.45)$$

En el caso algo más realista en el que A y B difieren sólo por ruido Gaussiano, se puede demostrar que la SDC es una medida óptima [362]. Asimismo es una medida adecuada en el caso de registrado de imágenes que difieren en un número pequeño de pixels, como ocurre en el caso de registrado de series temporales [104, 127] (ver sección 2.2.2). Sin embargo, no es adecuada para el caso de registrado de imágenes

que divergen mucho del caso ideal presentado, o en el caso de registrado multimodal, en el que los niveles de gris del mismo objeto en ambas imágenes difieren de forma importante (ver sección 2.8). Además, la suposición de ruido Gaussiano no es correcta para muchos tipos de imágenes médicas, como por ejemplo en el caso de RM, en donde el ruido es Rician [124], que es aproximadamente Gaussiano para los voxels con intensidades altas ($\text{SNR} \geq 3$), pero difiere mucho de dicha distribución para las regiones de baja intensidad ($\text{SNR} \leq 1$).

- **Coefficiente de correlación:** en el caso de que las intensidades de las imágenes A y B estén relacionadas de forma lineal, la medida de similitud óptima es el CC [362]. Esto ocurre así en muy pocos casos, si bien, en muchas aplicaciones de registrado intermodal ocurre de forma suficientemente aproximada como para que esta medida sea útil.

Para las imágenes A y B con pixels i , buscamos la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que maximiza el CC, definido como el cociente entre la covarianza y el producto de las desviaciones típicas,

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \max_{\mathcal{T}} \frac{\sum_i (A(i) - \bar{A})(B'(i) - \bar{B}')} {\left\{ \sum_i (A(i) - \bar{A})^2 \sum_i (B'(i) - \bar{B}')^2 \right\}^{1/2}}, \quad \forall i \in A \cap B', \quad (2.46)$$

donde \bar{A} y \bar{B}' son los valores medios de los pixels de las imágenes A y $\mathcal{T}(B)$, respectivamente¹¹.

- **Uniformidad de la imagen cociente:** es una medida de similitud que es también útil para el registrado intramodal [371]. La Radio-Image Uniformity —en castellano, Uniformidad de la Imagen Cociente— (RIU) consiste básicamente en calcular una imagen cociente C dividiendo los pixels de las imágenes A y B' . El algoritmo trata de obtener la transformación que minimice la desviación estándar de C , que es equivalente a maximizar la uniformidad de la imagen C .

De forma más concreta, para las imágenes A y B con pixels i , buscamos la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que minimiza la RIU:

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \min_{\mathcal{T}} \frac{\sigma_C}{\mu_C} = \arg \min_{\mathcal{T}} \frac{\frac{1}{N} \sum_i (C(i) - \mu_C)^2}{\frac{1}{N} \sum_i C(i)}, \quad \forall i \in A \cap B', \quad (2.47)$$

siendo μ_C y σ_C la media y desviación estándar de C , respectivamente y N el número de pixels en $A \cap B'$.

En algunos casos es necesario para que los resultados sean satisfactorios realizar cierto preprocesado, segmentando la anatomía a registrar del resto de las imágenes, para que el histograma sea unimodal.

- **Histograma conjunto y función de densidad de probabilidad conjunta:** las medidas estadísticas han sido empleadas tanto para segmentación, como para registrado de imágenes multimodales o multispectrales.

El Histograma Conjunto (HIST) es una función n -dimensional (en el caso del registrado de dos imágenes, $n = 2$), donde n es el número de imágenes usadas para

¹¹Recordar que el CC es nulo cuando la intensidad de las dos imágenes no tiene relación lineal y tiene módulo unitario cuando la relación es perfectamente lineal.

generarlo. Los ejes del histograma son las particiones de intensidad de cada imagen, $\{a\}$ y $\{b\}$, y el valor en cada punto (a, b) del histograma es el número de pixels i de $A \cap B'$ con las combinaciones de intensidad que corresponden a las coordenadas de dicho punto en cada componente espectral. En la Figura 2.5 se muestran ejemplos de histograma entre imágenes idénticas alineadas y con desplazamientos laterales.

Si el histograma se normaliza se obtiene una estimación de la función de densidad de probabilidad conjunta, $p_{AB}(a, b)$, de las intensidades de las dos imágenes:

$$p_{AB}(a, b) = \frac{\text{HIST}(a, b)}{\sum_{a, b} \text{HIST}(a, b)}. \quad (2.48)$$

El histograma conjunto y su versión normalizada, la función de densidad conjunta, no son directamente aplicables como medida de similitud, dado que son funciones y no valores escalares. Sin embargo, se ha observado que estas funciones presentan agrupamientos (*clusters*) de valores cuando las imágenes están correctamente registradas y formas suaves en el caso contrario [256], como puede verse en la Figura 2.5, por lo que se han empleado varias medidas de similitud estadísticas, derivadas de la función de densidad de probabilidad conjunta, como la entropía conjunta y la información mutua, que se describen a continuación.

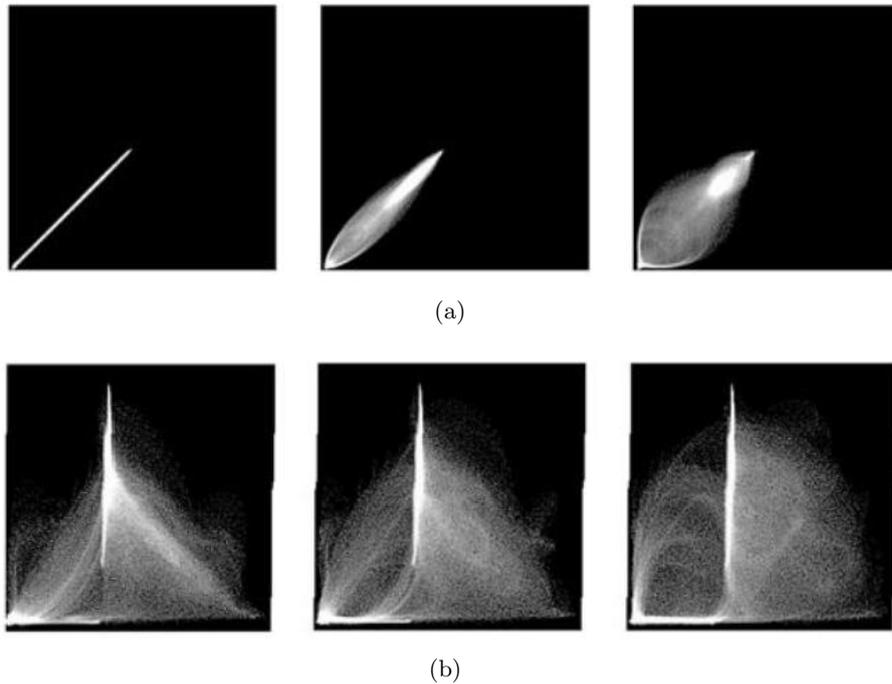


Figura 2.5: Ejemplos de histogramas para (a) imágenes idénticas de RM de la cabeza, (b) imágenes de RM y TC de la cabeza. Izquierda: imágenes alineadas, centro: imágenes trasladadas lateralmente 2 mm, derecha: imágenes trasladadas lateralmente 5 mm. La falta de alineamiento en el registrado se traduce en una dispersión del histograma.

- **Entropía conjunta:** La Entropía de Shannon (H) [303] es una medida de información, desarrollada inicialmente para cuantificar la información media de un conjunto

de símbolos $\{s_i\}$ cuyas probabilidades están dadas por $\{p(s_i)\}$:

$$H = - \sum_i p(s_i) \log p(s_i). \quad (2.49)$$

Dicha entropía es mayor cuanto más equiprobables sean los símbolos y es mínima en el caso de que uno de los símbolos tenga probabilidad unitaria y el resto nula.

El uso de la entropía como medida de similitud en el proceso de registrado surge del hecho mostrado en la Figura 2.5. Cuanto mejor alineadas están las imágenes, aparecen más agrupamientos en el histograma conjunto (pocas particiones del histograma con probabilidades altas) y grandes zonas negras (muchas particiones con probabilidades nulas), lo que equivale, como acabamos de decir, a que la entropía del histograma sea menor; en el caso contrario, estos agrupamientos tienden a dispersarse, lo que hace que dicha entropía aumente. Como consecuencia de ello, se propuso la minimización de la entropía de la Función de Densidad de Probabilidad (FDP) como medida de similitud para el registrado.

Para definir la entropía conjunta de dos imágenes, consideramos el histograma conjunto normalizado de ambas imágenes calculado en la región de solapamiento de ambas, $A \cap B$:

$$H(A, B) = - \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b). \quad (2.50)$$

El algoritmo de minimización de la entropía conjunta, a partir de la $p_{AB}(a, b)$ calculada para las imágenes A y B' , busca la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que minimiza dicha entropía conjunta¹², $H(A, B')$:

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \min_{\mathcal{T}} \left\{ - \sum_{a,b} p_{AB'}(a, b) \log p_{AB'}(a, b) \right\}. \quad (2.51)$$

La entropía es una medida útil especialmente en el registrado de imágenes multimodales, en las que los niveles de intensidad de zonas correspondientes en ambas imágenes no tienen por que ser iguales, pero sí haber una cierta correspondencia en el histograma (mayor cuanto mejor sea el registrado). Además, tiene la ventaja frente a la RIU que no es necesario realizar ninguna segmentación previa, ya que no es necesario que el histograma de las imágenes sea unimodal. Sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones es necesario modificar ligeramente esta medida, como se muestra a continuación.

- **Información mutua:** es una modificación de la entropía conjunta, surgida debido a la falta de robustez de esta última en algunas aplicaciones de registrado. El problema es que la función de densidad de probabilidad se estima en $A \cap B'$, que depende de la transformación \mathcal{T} , por lo que un cambio en \mathcal{T} puede producir cambios en la función de densidad que enmascaren el efecto de agrupamiento buscado. La solución a esta dificultad consiste en usar Información Mutua (IM) en lugar de la entropía [191,366].

¹²Para el registrado, la base del algoritmo empleada para calcular la entropía es irrelevante, dado que el cambio de base simplemente es un cambio de escala que no influye en la minimización.

La **IM** normaliza la entropía conjunta con respecto a las entropías marginales de cada una de las imágenes. De esta forma se tiene en cuenta el cambio en los histogramas de las imágenes A y B' con \mathcal{T} .

De forma más concreta, la información mutua, $IM(A, B)$, de dos imágenes, A y B , consiste en la distancia Kullback-Leibler [167] entre la función de densidad de probabilidad conjunta, $p_{AB}(a, b)$, sin suposiciones adicionales y la misma función de densidad en el caso extremo de independencia entre las dos imágenes, es decir, $p_A(a)p_B(b)$:

$$IM(A, B) = \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a)p_B(b)}, \quad (2.52)$$

siendo a y b los niveles de gris de las imágenes A y B respectivamente. $p_A(a)$ y $p_B(b)$ son las funciones de densidad marginales de cada una de las imágenes:

$$p_A(a) = \sum_B p_{AB}(a, b), \quad p_B(b) = \sum_A p_{AB}(a, b). \quad (2.53)$$

La **IM** se relaciona con la entropía mediante las siguientes expresiones:

$$IM(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) = H(A) - H(A|B) = H(B) - H(B|A), \quad (2.54)$$

siendo $H(A, B)$, la entropía conjunta de las imágenes A y B , $H(A)$ y $H(B)$ sus entropías marginales y $H(A|B)$ y $H(B|A)$, sus entropías condicionadas, cuyas expresiones son¹³:

$$H(A) = - \sum_a p_A(a) \log p_A(a) = - \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log \sum_b p_{AB}(a, b), \quad (2.55)$$

$$H(A|B) = \sum_a p_A(a|b) \log p_A(a|b) = - \sum_a \frac{p_{AB}(a, b)}{p_B(b)} \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_B(b)}. \quad (2.56)$$

Las entropías son calculadas en la región de solapamiento de ambas imágenes, $A \cap B'$.

Los algoritmos de registrado que usan la **IM** como medida de similitud, para las imágenes A y B , tratan de buscar la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que maximice la $IM(A, B')$:

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \max_{\mathcal{T}} \{IM(A, B')\} = \arg \max_{\mathcal{T}} \{H(A) + H(B') - H(A, B')\}. \quad (2.57)$$

- Información mutua normalizada:** aunque la información mutua soluciona muchos de los problemas de la entropía conjunta, presenta problemas para algunos tipos de imágenes médicas, especialmente en las que tienen gran cantidad de ruido (representado como ruido en las imágenes) alrededor de la anatomía de interés. En estos casos se han realizado diversas normalizaciones sobre la información mutua, obtenidas de forma heurística a partir de experimentos y no de la teoría de la información. Sin embargo, algunas de ellas, como la que se muestra a continuación se comporta en la práctica tan bien como la información mutua y en algunos casos mejor.

¹³Las expresiones de $H(B)$ y $H(B|A)$ son obtenidas cambiando A por B en las expresiones de $H(A)$ y $H(A|B)$, respectivamente.

La Información Mutua Normalizada (**IMN**) se define para dos imágenes A y B , como:

$$\text{IMN}(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}. \quad (2.58)$$

Además, presenta la ventaja de que, al contrario que la versión sin normalizar, dado que las entropías son siempre positivas, está acotada entre $[0, 2]$.

Los algoritmos de registrado que usan la **IMN** como medida de similitud, para las imágenes A y B , tratan de buscar la transformación \hat{T} que maximice la $\text{IMN}(A, B')$:

$$\hat{T} = \arg \max_T \{ \text{IMN}(A, B') \} = \arg \max_T \left\{ \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)} \right\}. \quad (2.59)$$

- **Información mutua focalizada:** en algunos casos puede interesar dar más importancia a ciertas regiones de la imagen frente a otras, e incluso poder ponderar la importancia de cada pixel de la imagen en función de su posición.

La Información Mutua Focalizada (**IMF**) [150] da más peso a los pixels correspondientes a ciertas zonas de la imagen mediante una función espacial de pesos, $w(i)$, que toma valores en el intervalo $[0, 1]$, donde los pixels con mayor importancia tienen valores cercanos a 1 y los menos importantes toman valores cercanos a 0.

Sea $C(a, b)$ el conjunto de pixels i con valor a en la imagen A y valor b en la imagen B . El histograma conjunto de ambas imágenes $H(a, b)$ se puede obtener mediante la simple cuenta de los elementos de cada $C(a, b)$:

$$\text{HIST}(a, b) = \sum_{i \in C(a, b)} 1. \quad (2.60)$$

El Histograma Focalizado (**HIST_f**) se puede definir, de forma similar, como la suma de los pesos correspondientes a las posiciones de cada elemento de $C(a, b)$:

$$\text{HIST}_f(a, b) = \sum_{i \in C(a, b)} w(i). \quad (2.61)$$

De la misma forma que la función de densidad de probabilidad conjunta se obtiene normalizando el histograma (ver Ecuación (2.48)), la función de densidad de probabilidad focalizada se define normalizando el histograma focalizado:

$$\pi_{AB}(a, b) = \frac{\text{HIST}_f(a, b)}{\sum_{a, b} \text{HIST}_f(a, b)}. \quad (2.62)$$

La **IMF** se define de forma similar a la **IM**:

$$\text{IMF}(A, B) = H_f(A) + H_f(B) - H_f(A, B), \quad (2.63)$$

siendo $H_f(A, B)$, la entropía focalizada conjunta de las imágenes A y B y $H_f(A)$ y $H_f(B)$ sus entropías focalizadas marginales, cuyas expresiones son¹⁴:

$$H_f(A, B) = - \sum_{a, b} \pi_{AB}(a, b) \log \pi_{AB}(a, b), \quad (2.64)$$

$$H_f(A) = - \sum_a \pi_A(a) \log \pi_A(a) = - \sum_{a, b} \pi_{AB}(a, b) \log \sum_b \pi_{AB}(a, b). \quad (2.65)$$

$$(2.66)$$

¹⁴La expresión de $H_f(B)$ se obtiene cambiando A por B en la expresión de $H_f(A)$.

Los algoritmos de registrado que usan la **IMF** como medida de similitud, para las imágenes A y B , tratan de buscar la transformación $\hat{\mathcal{T}}$ que maximice la $\text{IMF}(A, B')$:

$$\hat{\mathcal{T}} = \arg \max_{\mathcal{T}} \{\text{IMF}(A, B')\} = \arg \max_{\mathcal{T}} \{H_f(A) + H_f(B') - H_f(A, B')\}. \quad (2.67)$$

2.4.2.4. Métodos no basados en el contenido de la imagen

Aunque no es muy habitual, hay determinados casos en los que se puede realizar registrado de imágenes multimodales (ver sección 2.8) no basado en el contenido de la imagen. Esto es posible cuando los sistemas de coordenadas de los dos aparatos de adquisición están calibrados mutuamente, para lo cual suele ser necesario que ambos aparatos se encuentren en la misma sala y que el paciente no se mueva entre ambas adquisiciones.

Estas restricciones suelen ser prohibitivas en la mayoría de los casos y sólo ocurre de forma aproximada cuando una de las imágenes involucradas es ultrasónica, para la que la sonda de adquisición es suficientemente pequeña como para meterla dentro de un aparato de adquisición de RM o TC sin que el paciente se mueva [129]. El posicionamiento de la sonda de US se lleva a cabo por medio de un posicionador óptico o magnético.

2.5. Dominio de la Transformación

Los métodos de registrado se clasifican con este criterio según la transformación geométrica aplicada (ver sección 2.3) sea global o local. Una transformación geométrica se dice que es global si se aplica sobre la imagen completa. Si por el contrario se aplican distintas transformaciones geométricas sobre diferentes partes de la imagen, la transformación se dice que es local.

El dominio de la transformación está muy asociado al tipo de soporte que tenga la transformación; así las transformaciones con soporte infinito, producen transformaciones globales, mientras que las transformaciones con soporte compacto, producen transformaciones locales. Sin embargo, a partir de funciones de transformación con soporte infinito, se pueden obtener transformaciones locales si se limita de forma artificial su soporte, en cuyo caso interesa imponer condiciones en los puntos de cambio de transformación para que las transformaciones tengan propiedades adecuadas de suavidad, como ocurre en el caso de las *splines* (ver sección 2.3.3.2).

Ejemplos de transformaciones globales son las transformaciones rígidas (ver sección 2.3.1), afines (ver sección 2.3.2.2), proyectivas (ver sección 2.3.2.3), **RBS** y **TPS** (ver sección 2.3.3.3). Las **CSRBF** (ver sección 2.3.3.3) y las *B-splines* (ver sección 2.3.3.4) son ejemplos de transformaciones locales.

Normalmente el registrado local no se aplica directamente, ya que pueden violar condiciones deseables como la continuidad y la invertibilidad de las transformaciones. Lo que se suele hacer en la práctica es realizar en primer lugar una transformación global y una vez que las imágenes están suficientemente alineadas en términos globales se aplican pequeñas transformaciones locales para tener en cuenta deformaciones muy localizadas espacialmente, de forma que se minimiza el riesgo de graves desalineamientos globales en el proceso de registrado.

En la Figura 2.6 se muestran ejemplos esquemáticos de transformaciones globales y locales.

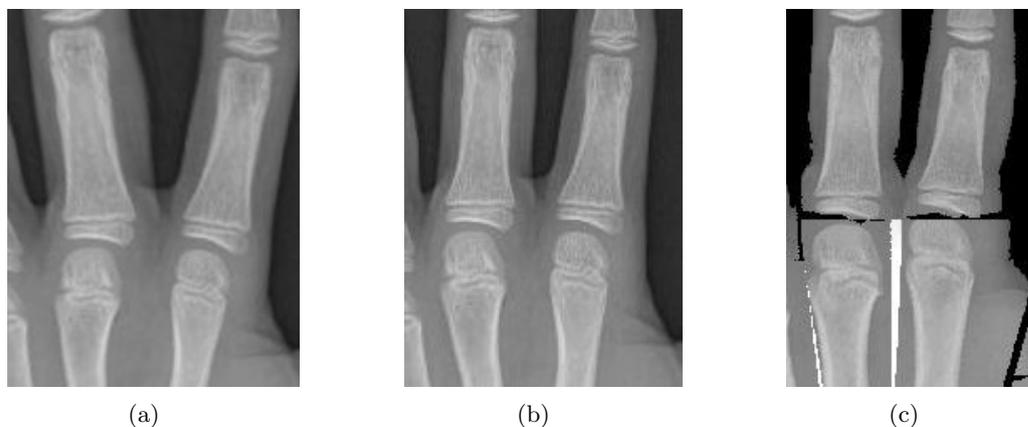


Figura 2.6: Ejemplos de transformaciones 2D locales y globales. (a) Imagen original. (b) Transformación global elástica. (c) Transformación local en la que las distintas transformaciones no conservan la continuidad, produciéndose grietas (líneas negras) y solapamientos (líneas blancas).

2.6. Grado de Interacción

El grado de interacción se refiere al nivel de control ejercido por un operador humano sobre el proceso de registrado [96, 198]. Podemos distinguir los siguientes tipos de interacción:

- Automático: el usuario únicamente proporciona al algoritmo las imágenes y en algunos casos, información del proceso de adquisición de las mismas, no interviniendo durante el propio proceso de registrado.
- Interactivo: es el usuario el que realiza el registrado con la ayuda del programa informático que proporciona cierta información visual o numérica sobre las transformaciones realizadas. En algunos casos, el programa también le puede proporcionar una posible transformación inicial.
- Semiautomático: el usuario puede actuar de dos posibles formas: inicializando el algoritmo mediante la realización de cierto preprocesado, como segmentación de los datos o colocación de puntos de control, o bien supervisando el proceso de registrado, guiando las transformaciones hasta la solución final.

La mayor capacidad de procesamiento de los sistemas informáticos y los algoritmos y modelos, cada vez más sofisticados, hacen que se tienda en los últimos años hacia algoritmos que requieran menor intervención por parte del usuario. Sin embargo, muchos métodos y aplicaciones clínicas en las que la completa automatización es compleja, requieren un compromiso entre mínima interacción del usuario por un lado y velocidad, precisión

y robustez del resultado por otro. Por tanto, los factores que determinan el grado de interacción óptimo son el método de registrado empleado y el tipo de imágenes y la aplicación médica involucradas.

Ciertos métodos se pueden beneficiar, obviamente, de un cierto nivel de interacción, permitiendo limitar el espacio de búsqueda para los parámetros de las transformaciones geométricas y evitando graves errores de registrado. Por otro lado, muchos métodos consumen una gran parte de tiempo de procesamiento en un nivel de resolución en el que la intervención por parte del usuario sería inútil, por lo que si se comportan de forma robusta, es mejor que se realicen de forma automática en esos niveles de resolución.

Respecto a la base del registrado (ver sección 2.4), los métodos extrínsecos son, en general, fácilmente automatizables, ya que los objetos marcadores están diseñados con el objetivo de que sean bien visibles. De los métodos intrínsecos, los basados en puntos de control anatómicos y los basados en segmentación, suelen ser semiautomáticos (inicializados por el usuario), mientras que los basados en puntos de control geométricos y en la intensidad de la imagen, suelen ser automáticos. Los métodos interactivos se suelen considerar triviales desde el punto de vista ingenieril, aunque en ciertas aplicaciones se siguen empleando [111].

2.7. Procedimiento de Optimización

La tarea de determinar la mejor transformación espacial para el registrado se puede dividir en tres partes diferentes [118]:

- Espacio de características o base del registrado: son los elementos de las imágenes empleados para realizar el registrado (sección 2.4). Pueden ser desde algunos puntos de control sobre la imagen hasta toda la imagen.
- Métrica de similitud: está muy unido al paso anterior, ya que mide el parecido entre las características empleadas para realizar el registrado (sección 2.4.2.3).
- Espacio de búsqueda y estrategia de optimización: debido al gran coste computacional de muchas técnicas de registrado, es importante limitar el espacio de búsqueda y usar métodos de optimización.

La medida de similitud se emplea para encontrar los parámetros de la transformación geométrica final dentro del espacio de búsqueda, para lo que se empleará una determinada estrategia de optimización.

Los parámetros de la transformación se pueden calcular directamente, o a partir de un procedimiento de búsqueda mediante optimización. En el primer caso, la forma de calcularlos depende del método concreto de registrado y el número de características suele ser reducido, para que dicho cálculo directo sea posible.

En el caso de búsqueda mediante procedimientos de optimización, el paradigma del registrado se suele poner en forma de función de coste dependiente de los parámetros de la transformación, como se mostró en la sección 2.3.3.9. Dicha función de coste tratará de ser minimizada para obtener los parámetros que proporcionan la transformación óptima [198].

El objetivo de un problema matemático de optimización [99, 166] se puede formular de la siguiente forma: encontrar el conjunto de parámetros $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ (variables independientes) que optimicen (maximicen o minimicen) la función objetivo $f(\mathbf{x})$, posiblemente sujeta a ciertas restricciones sobre el rango de los parámetros (espacio de búsqueda). A los parámetros \mathbf{x} se les llama variables de control.

Un máximo de f es un mínimo de $-f$, por lo que cualquier problema de optimización se puede plantear matemáticamente como un problema de minimización:

$$\begin{aligned} & \underset{\mathbf{x}}{\text{minimizar}} \quad f(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T \\ & \text{sueto a} \quad \begin{cases} c_i(\mathbf{x}) = 0, & i = 1, 2, \dots, m' \\ c_i(\mathbf{x}) \geq 0, & i = m' + 1, \dots, m \end{cases} \end{aligned} \quad (2.68)$$

donde $c_i(\mathbf{x})$ es el conjunto de funciones de restricción, que pueden ser de igualdad ($c_i(\mathbf{x}) = 0$) o de desigualdad ($c_i(\mathbf{x}) \geq 0$). Las funciones de restricción, junto con la función objetivo, constituyen las funciones del problema.

Los máximos y mínimos de una función pueden ser tanto locales como globales. Normalmente estamos interesados en encontrar el óptimo global, pero en muchas ocasiones puede ser una tarea difícil; por ejemplo, pueden existir gran cantidad de mínimos locales debido al ruido o a la textura de las imágenes. En otras ocasiones, puede ser suficiente con buscar el mínimo local más cercano, que en el caso de que ya tengamos una buena estimación de la región en la que se encuentra el mínimo global, coincidirá con el mínimo global con una probabilidad elevada.

2.7.1. Condiciones de optimalidad

Antes de continuar, se presentan las condiciones que tienen que ocurrir en el mínimo buscado. El mínimo global \mathbf{x}^* de la función $f(\mathbf{x})$ es tal que:

$$f(\mathbf{x}^*) < f(\mathbf{y}) \quad \forall \mathbf{y} \in V(\mathbf{x}), \quad \mathbf{y} \neq \mathbf{x}^*, \quad (2.69)$$

donde $V(\mathbf{x})$ es el conjunto de posibles valores de las variables de control \mathbf{x} . Para un problema no restringido, $V(\mathbf{x})$ es ilimitado.

Un punto \mathbf{x}^* se dice que es un mínimo local fuerte de $f(\mathbf{x})$ si:

$$f(\mathbf{x}^*) < f(\mathbf{y}) \quad \forall \mathbf{y} \in N(\mathbf{x}^*, \eta), \quad \mathbf{y} \neq \mathbf{x}^*, \quad (2.70)$$

siendo $N(\mathbf{x}^*, \eta)$ el conjunto de puntos posibles en el vecindario de \mathbf{x}^* , es decir, a una distancia de \mathbf{x}^* menor que un valor arbitrariamente pequeño η . Para un mínimo local débil, la condición es la misma, pero sin necesidad de que la desigualdad sea estricta.

Se pueden encontrar condiciones de optimalidad más fácilmente identificables en el caso de que $f(\mathbf{x})$ posea en todo su dominio la primera y segunda derivadas continuas. Un punto \mathbf{x}^* se dice que es un punto estacionario de $f(\mathbf{x})$ si:

$$\mathbf{g}(\mathbf{x}^*) = \nabla f(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}, \quad (2.71)$$

donde $\mathbf{g}(\mathbf{x})$ es el gradiente de $f(\mathbf{x})$.

El punto \mathbf{x}^* es un mínimo local fuerte de $f(\mathbf{x})$ si la matriz Hessiana $\mathbf{H}(\mathbf{x})$ es definida positiva en \mathbf{x}^* , es decir:

$$\mathbf{u}^T \mathbf{H}(\mathbf{x}^*) \mathbf{u} > 0, \quad \forall \mathbf{u} \neq \mathbf{0}, \quad (2.72)$$

siendo la matriz Hessiana $\mathbf{H}(\mathbf{x})$, la matriz simétrica positiva de derivadas segundas, con componentes:

$$H_{i,j} = \frac{\partial^2 f(\mathbf{x})}{\partial x_i \partial x_j}. \quad (2.73)$$

Esta condición es la generalización de convexidad, o curvatura positiva, para más de una dimensión.

A continuación se plantea el problema matemático de optimización de funciones y se presentan algunos métodos comúnmente usados en registrado de imagen.

2.7.2. Clasificación de los métodos de optimización

Existen muchos métodos distintos de optimización, siendo cada uno adecuado para cierto tipo de problemas; por ello, es importante determinar las características del problema de optimización a la hora de elegir el método más adecuado. Además, los métodos de optimización se diferencian entre sí por elementos tales como los requisitos computacionales, las propiedades de convergencia, etc. Aquí se presenta sólo una visión general de algunos de los métodos empleados en registrado de imagen, sin entrar en demasiados detalles propios de cada algoritmo. En la Tabla 2.1 se muestran distintas clasificaciones del problema general de optimización planteado en la Ecuación (2.68), según las variables de control, las funciones del problema y su formulación.

Característica	Propiedad	Clasificación
Número de variables de control	Una	Unidimensional
	Más de una	Multidimensional
Tipo de variables de control	Números reales	Continuo
	Números enteros	Discreto
	Tanto reales como enteros	Mixto
	Enteros con permutaciones	Combinatorio
Funciones del problema	Funciones lineales de las variables de control	Lineal
	Funciones cuadráticas de las variables de control	Cuadrático
	Otras funciones no lineales de las variables de control	No lineal
Formulación del problema	Sujeto a restricciones	Restringido
	No sujeto a restricciones	No restringido

Tabla 2.1: Clasificaciones de los problemas de optimización

Probablemente la característica más importante es la naturaleza de la función objetivo. Una función es lineal si la relación entre f y las variables de control es de la forma:

$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{b}^T \mathbf{x} + c, \quad (2.74)$$

donde \mathbf{b} y c son un vector y un escalar de valores constantes, respectivamente; una función es cuadrática si:

$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{b}^T \mathbf{x} + c, \quad (2.75)$$

donde \mathbf{A} es una matriz de elementos constantes.

Existen métodos muy eficientes para funciones objetivo lineales y cuadráticas; sin embargo, en los problemas de registrado, es raro que se den funciones de coste tan sencillas, siendo normalmente problemas de optimización no lineales.

En cuanto al número de variables de control, hasta los problemas más sencillos suelen tener más de una variable. Por ejemplo, un problema que busque una traslación óptima tiene dos variables de control en 2D y tres en 3D. Respecto al tipo de variables de control, pueden darse casos con variables reales (por ejemplo, ángulos de rotación), variables discretas (por ejemplo, desplazamiento de un número entero de pixels), o mixtas; sin embargo problemas combinatorios, en los que hay que encontrar la permutación óptima de ciertas variables de control¹⁵, no se suelen dar en registrado de imagen.

Muchas veces, se usan técnicas de optimización más sofisticadas, adecuadas para determinados problemas, como optimización multirresolución y multiescala, para acelerar la convergencia, reducir el número de transformaciones geométricas que son examinadas y evitar en algunos casos mínimos locales [198]. En otras ocasiones se emplean métodos de optimización no estándar, diseñados especialmente para la función de similitud usada, como el algoritmo ICP, desarrollado para el registrado rígido con modelos, que se ha descrito en la sección 2.4.2.2. Por último, muchas aplicaciones usan varias técnicas de optimización, normalmente una técnica rápida y poco exacta, seguida de otra más exacta aunque más lenta.

A continuación veremos algunos métodos de optimización, prestando especial atención a los métodos empleados en problemas sin restricciones en los que existen varias variables de control continuas (sección 2.7.4). Los métodos para problemas con restricciones están basados en los métodos para problemas sin restricciones y en la sección 2.7.4 se darán algunas ideas. Por último en la sección 2.7.5 se presentarán algunos métodos estocásticos que se pueden emplear para buscar mínimos globales.

2.7.3. Métodos para problemas continuos, multidimensionales y no restringidos

Se presentan aquí las ideas básicas de algunos algoritmos determinísticos para la búsqueda de mínimos locales de funciones multidimensionales con variables de control continua y sin restricciones [99, 166].

La estructura básica de estos métodos es un algoritmo iterativo en el que, partiendo de un punto inicial, se sigue una determinada dirección de movimiento de acuerdo con un cierto algoritmo y se obtiene el siguiente punto mediante un algoritmo de búsqueda lineal o de región de confianza. Este proceso continúa hasta que se obtiene un mínimo local. De forma esquemática el algoritmo es el siguiente:

¹⁵Problema típico de optimización combinatorio es el del viajante que tiene que buscar el camino cíclico más corto para visitar N ciudades.

Algoritmo 3 Minimizador Local Básico

Proporcionar valor inicial \mathbf{x}_0
for $k = 0, 1, 2, \dots$ hasta que converja **do**
 1. Comprobar convergencia para \mathbf{x}_k
 2. Calcular la dirección de búsqueda \mathbf{p}_k
 3. Determinar la longitud de salto λ_k
 4. Obtener nuevo punto $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{p}_k$
end for

Las direcciones de búsqueda estarán definidas por el vector \mathbf{p}_k , que estará orientado en sentido descendente, es decir, en una dirección que lleve a la reducción de la función. Una dirección descendente, \mathbf{p} , debe tener su derivada direccional negativa:

$$\mathbf{g}(\mathbf{x})^T \mathbf{p} < 0. \quad (2.76)$$

Los algoritmos se pueden clasificar en no derivativos, de gradiente y de segunda derivada o de Newton, según la forma en que eligen esta dirección de búsqueda.

En cuanto a la longitud de salto, se puede calcular mediante búsqueda lineal o mediante regiones de confianza. Se pueden aplicar ambas opciones ya que ninguna de ellas ha demostrado su superioridad frente a la otra [99].

- El algoritmo de búsqueda lineal trata de obtener una aproximación polinomial de la función objetivo, f , a lo largo de \mathbf{p} , a partir del valor de la función en dos puntos que encierren el mínimo y sus derivadas, de forma que λ_k se elige en el mínimo de este polinomio.
- El método de regiones de confianza trata de aproximar f mediante una función cuadrática. Cuando se encuentra una aproximación adecuada de dicha función, se expande la región de confianza; por el contrario, si la aproximación es pobre, la región se contrae.

Por último, en cuanto al criterio de convergencia o de parada, se pueden usar distintas condiciones, siendo la más sencilla:

$$\|\mathbf{g}_k\| \leq \epsilon(1 + |f(\mathbf{x}_k)|), \quad (2.77)$$

siendo ϵ un número pequeño relacionado con la precisión de la máquina.

2.7.3.1. Métodos no derivativos

Son métodos que sólo emplean evaluaciones de la función objetivo, por lo que usan algún método sistemático para obtener las direcciones de búsqueda \mathbf{p}_k . Son sencillos de implementar, pero sus propiedades de convergencia son pobres, sólo funcionando bien en casos especiales, como por ejemplo, cuando las variables de control están poco correladas. En general, el coste computacional, dominado por la evaluación de la función, puede ser muy alto para funciones de muchas variables, lo que elimina la ventaja de no tener que calcular derivadas. Por todo ello, son métodos no muy usados.

- **Descenso de coordenadas:** la dirección de búsqueda en cada paso del algoritmo se toman como uno de los vectores de la base estándar, realizando barridos repetidos por todos ellos. Es un método muy ineficiente.
- **Método de Powell:** en lugar de especificar los vectores de búsqueda a priori, se modifican estos vectores a medida que el algoritmo progresa, de forma que se minimiza el número de barridos.
- **Cálculo aproximado del gradiente:** en caso de que no se puedan obtener derivadas analíticas de la función, se puede aproximar el gradiente mediante diferencias finitas y aplicar métodos de gradiente (ver sección 2.7.3.2) o de Newton (ver sección 2.7.3.3). En general son mucho más eficientes y fiables que los métodos anteriores.

2.7.3.2. Métodos de gradiente

Los métodos de gradiente más comunes son el de Steepest Descent —en castellano, Descenso Más Pronunciado— (SD) y el de Conjugate Gradient —en castellano, Gradiente Conjugado— (CG).

Descenso más pronunciado Es uno de los métodos más antiguos y sencillos. Normalmente no se usa en la práctica, aunque sirve para comparar otros métodos.

En cada iteración, la dirección de búsqueda se toma $\mathbf{p}_k = -\mathbf{g}_k$, el gradiente negativo de la función objetivo en \mathbf{x}_k . Esta es la elección más simple de \mathbf{p}_k que garantiza que el producto interno $\mathbf{g}_k^T \mathbf{p}_k < 0$.

SD es sencillo de implementar y tiene requisitos de almacenamiento modestos, $\mathcal{O}(n)$. Sin embargo, el progreso hacia el mínimo puede ser muy lento, especialmente cerca de la solución.

En la Figura 2.7 se muestra un ejemplo de evolución del método SD hacia un máximo local de una función bidimensional.

Gradiente conjugado Este método fue diseñado originalmente para minimizar funciones cuadráticas convexas,

$$f(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{b}^T \mathbf{x}, \quad (2.78)$$

aunque ha sido extendido al caso general [99, 265]. Minimizar f ($\nabla f = 0$) es equivalente a resolver el sistema lineal,

$$\mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{b} = 0, \quad (2.79)$$

si \mathbf{A} es simétrica y definida positiva.

La primera iteración es igual que en el método SD, eligiendo $\mathbf{p}_0 = -\mathbf{g}_0 = -\mathbf{A} \mathbf{x}_0 - \mathbf{b}$. En las siguientes iteraciones, los \mathbf{p}_k se construyen formando un conjunto de vectores mutuamente conjugados con respecto a la matriz \mathbf{A} .

Dos vectores \mathbf{u} y \mathbf{v} se dice que son mutuamente conjugados si:

$$\mathbf{u}^T \mathbf{A} \mathbf{v} = 0. \quad (2.80)$$

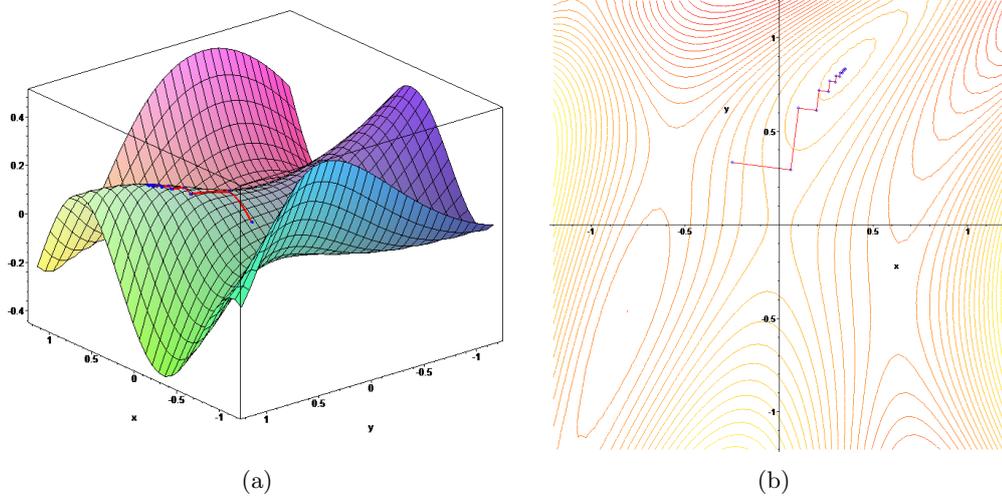


Figura 2.7: Ejemplo de evolución del método SD. Maximización de la función $f(x, y) = \sin\left(\frac{1}{2}x^2 - \frac{1}{4}y^2 + 3\right) \cos(2x + 1 - e^y)$. El algoritmo evoluciona perpendicularmente a las curvas de nivel. Se observa que el algoritmo evoluciona de forma muy lenta cerca de la solución.

Dado que \mathbf{A} es simétrica y definida positiva, la parte izquierda de la operación define un producto interno con respecto a dicha matriz:

$$\langle \mathbf{u}, \mathbf{v} \rangle_{\mathbf{A}} = \mathbf{u}^T \mathbf{A} \mathbf{v}. \quad (2.81)$$

Por tanto, dos vectores son conjugados si son ortogonales con respecto a este producto interno. La norma de un vector definida en este producto interno se obtiene:

$$\|\mathbf{u}\|_{\mathbf{A}} = (\mathbf{u}^T \mathbf{A} \mathbf{u})^{1/2}. \quad (2.82)$$

Mientras que la rapidez de convergencia para SD depende de la relación entre los autovalores extremos de \mathbf{A} , en el método CG depende de todos, obteniéndose convergencia más rápida cuando los autovalores presentan agrupaciones espaciales. En aritmética exacta, se obtiene la convergencia en un máximo de n pasos (siendo n el número de variables de control) y si \mathbf{A} tiene sólo m autovalores distintos, se obtiene en m iteraciones (en el caso cuadrático).

En la Figura 2.8(a) se muestra un ejemplo de evolución del método CG hacia un extremo local y en la Figura 2.8(b) se compara la velocidad de convergencia con el método SD para una función cuadrática, donde se ve que para aritmética exacta, el método CG proporciona la solución en dos pasos.

Gradiente conjugado precondicionado El funcionamiento del método CG es muy sensible a los redondeos en los cálculos, que pueden estropear la propiedad de conjugación mutua; por ello, el método CG se tardó mucho en utilizar, hasta que se empleó el Preconditioned Conjugate Gradient —en castellano, Gradiente Conjugado Preacondicionado— (PCG), desarrollado en el campo de las EDPs [99] y que acelera la convergencia del método CG de forma significativa.

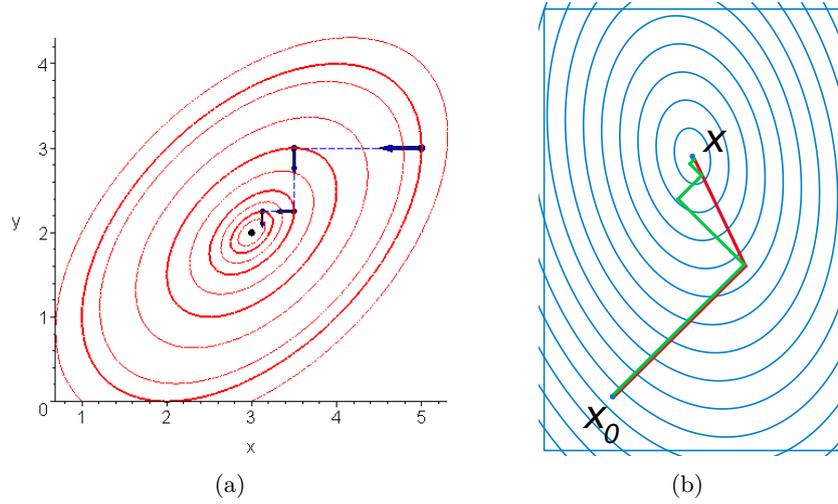


Figura 2.8: (a) Ejemplo de evolución del método CG. (b) Comparación de la velocidad de convergencia hacia el mínimo local en una función cuadrática para los métodos SD (verde) y CG (rojo).

El preconditionamiento consiste en modificar el sistema lineal, $\mathbf{Ax} = -\mathbf{b}$, mediante la aplicación de una matriz preconditionadora, \mathbf{M} , definida positiva, relacionada con \mathbf{A} . El sistema modificado es:

$$\mathbf{M}^{-1}\mathbf{Ax} = -\mathbf{M}^{-1}\mathbf{b}. \quad (2.83)$$

Esencialmente la nueva matriz del sistema es $\mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}$, que tiene una estructura de autovalores más agrupada espacialmente, lo que acelera la convergencia.

El problema del sistema modificado es que $\mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}$ no tiene que ser necesariamente definida positiva aunque lo sean \mathbf{M} y \mathbf{A} . Sin embargo, mediante factorización de Cholesky se puede encontrar una matriz \mathbf{E} con la propiedad $\mathbf{EE}^T = \mathbf{M}$ y tal que las matrices $\mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}$ y $\mathbf{E}^{-1}\mathbf{AE}^{-T}$ tengan los mismos autovalores.

El sistema modificado se puede escribir:

$$\mathbf{E}^{-1}\mathbf{AE}^{-T}\hat{\mathbf{x}} = -\mathbf{E}^{-1}\mathbf{b}, \quad (2.84a)$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{E}^T\hat{\mathbf{x}}. \quad (2.84b)$$

Se resuelve primero la Ecuación (2.84a) para $\hat{\mathbf{x}}$ y después la Ecuación (2.84b) para \mathbf{x} .

Gradiente conjugado no lineal Se han realizado extensiones del método CG lineal a problemas no cuadráticos. La idea básica es evitar las operaciones matriciales, expresando las direcciones de búsqueda de forma recursiva:

$$\mathbf{p}_k = -\mathbf{g}_k + \beta_k\mathbf{p}_{k-1}, \quad (2.85)$$

para $k = 1, 2, \dots$, con $\mathbf{p}_0 = -\mathbf{g}_0$. La nueva iteración del punto mínimo se puede expresar como:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k\mathbf{p}_k, \quad (2.86)$$

donde λ_k es la longitud del paso. Existen distintos métodos de obtención del parámetro β_k . Algunos de ellos son el de Fletcher-Reeves, Polak-Ribière y Hestenes-Stiefel [99]. También se puede emplear preconditionamiento, como en el caso lineal, para acelerar la convergencia.

En resumen, las mayores ventajas de los métodos CG son que poseen necesidades de almacenamiento y de procesamiento modestas (ambas de orden de n), con propiedades de convergencia mucho mejores que las de SD. Estas características los hace muy atractivos, especialmente para problemas muy grandes. En la Figura 2.9 se muestra un ejemplo de evolución del método CG no lineal hacia un mínimo local.

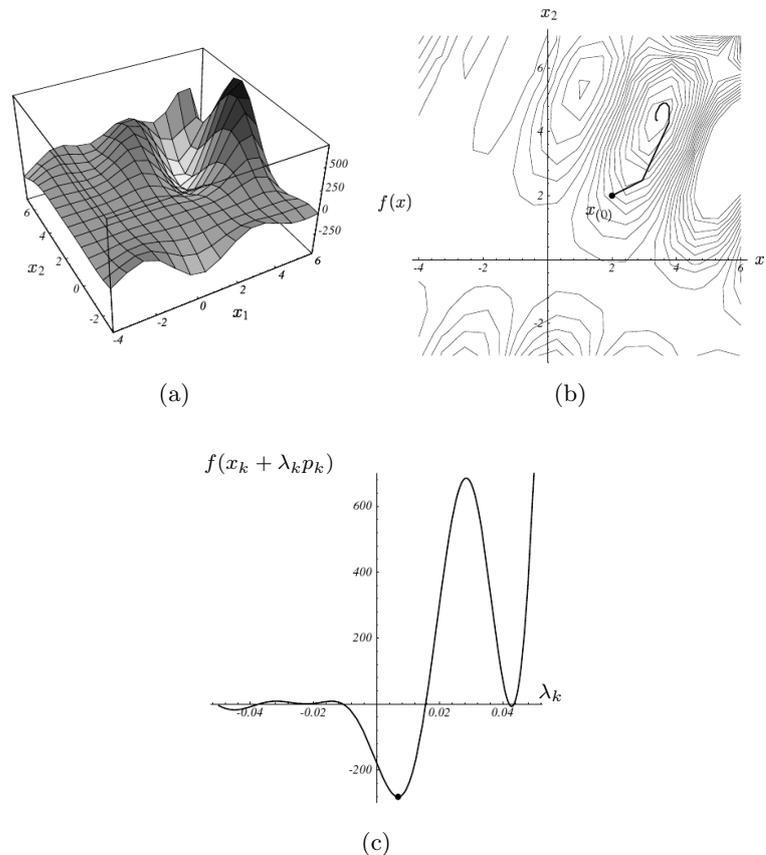


Figura 2.9: Ejemplo de evolución del método CG no lineal. (a) Función bidimensional en la que se busca el mínimo local. (b) Evolución del método. (c) Función objetivo en la dirección de búsqueda en una cierta iteración del método.

2.7.3.3. Métodos de Newton

Los métodos de Newton son algoritmos para encontrar raíces de ecuaciones en una o más dimensiones. La idea esencial del método de Newton "clásico" es la siguiente:

- Se elige punto inicial, x_0 , suficientemente cercano a solución, x^* .

- La función se aproxima con su recta tangente, mediante la expansión de Taylor de $f(x)$ truncada a una recta:

$$f(x + \Delta x) \simeq f(x) + f'(x)\Delta x. \quad (2.87)$$

- La intersección de la tangente con el eje x típicamente es mejor aproximación a la raíz de la función:

$$f(x + \Delta x) = 0 \Rightarrow \Delta x = -\frac{f(x)}{f'(x)}. \quad (2.88)$$

- El método se itera, obteniendo la aproximación a la solución en cada paso:

$$x_{k+1} = x_k - \frac{f(x)}{f'(x)}. \quad (2.89)$$

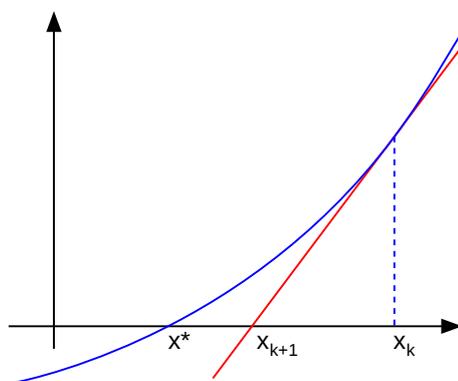


Figura 2.10: Evolución del método de Newton "clásico" hacia la solución final en una cierta iteración del algoritmo.

Los métodos de Newton también se pueden emplear para encontrar extremos locales de funciones, ya que un número real, x^* , es un punto estacionario de una función $f(x)$, cuando x^* es una raíz de la derivada $f'(x)$, como muestra la Ecuación (2.71) y por tanto se puede obtener x^* aplicando el método de Newton a $f'(x)$.

Por tanto, si $f(x)$ es dos veces diferenciable y el punto inicial x_0 se elige suficientemente cercano a x^* , el método de Newton "clásico" establece que la secuencia $\{x_k\}$ definida por:

$$x_{k+1} = x_k - \frac{f'(x_k)}{f''(x_k)}, \quad k \geq 0, \quad (2.90)$$

convergerá hacia x^* . En varias dimensiones, la primera derivada se transforma en el gradiente y la segunda en la matriz Hessiana, de forma que el escalar de búsqueda ($-f'(x_k)/f''(x_k)$) se reemplaza por la dirección de Newton $-\mathbf{H}_k^{-1}\mathbf{g}_k$, obteniéndose:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \mathbf{H}_k^{-1}\mathbf{g}_k, \quad k \geq 0. \quad (2.91)$$

Esta dirección se define para matrices \mathbf{H}_k no singulares, pero su solución puede ser inestable. Cuando \mathbf{x}_0 está suficientemente cerca de una solución, x^* , los métodos de Newton presentan convergencia cuadrática, mucho más rápida que la de los métodos anteriores,

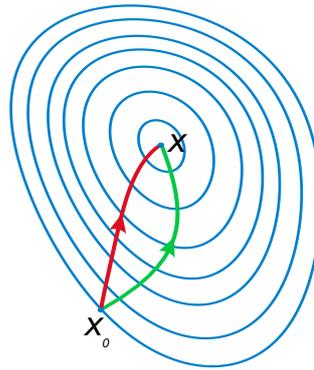


Figura 2.11: Ejemplo comparativo de la evolución de los métodos SD (verde) y Newton (rojo). El método de Newton usa información de curvatura para obtener un camino más recto hacia el óptimo local.

como se muestra en la Figura 2.11, en la que se compara la evolución del método de Newton con el método SD.

Tienen unos requisitos de memoria de $\mathcal{O}(n^2)$ y de cálculo de $\mathcal{O}(n^3)$, por lo que tradicionalmente se ha restringido su uso a problemas pequeños, problemas con matrices Hessianas muy dispersas, o cerca de la solución después de aplicar un método de gradiente. Afortunadamente, los avances en tecnología de computación están permitiendo su aplicación en un amplio rango de problemas [99].

En la práctica, se hacen necesarias ciertas modificaciones sobre las iteraciones de Newton clásicas para garantizar la convergencia de forma cuadrática cerca de la solución. En primer lugar, cuando \mathbf{H}_k no es definida positiva, la dirección de búsqueda puede no existir, o no ser una dirección descendente. Por tanto, son necesarias estrategias que permitan obtener una matriz definida positiva $\bar{\mathbf{H}}_k$, relacionada con la anterior, o direcciones de búsqueda alternativas. En segundo lugar, lejos de la solución, la aproximación cuadrática puede ser pobre y la dirección de Newton tiene que ser ajustada. En este caso, una posible solución consiste en escalar la dirección de búsqueda asegurando un decrecimiento suficiente y garantizando el progreso uniforme hacia la solución, mediante un algoritmo de búsqueda lineal. Estas modificaciones permiten obtener el algoritmo genérico para los métodos de Newton modificados mediante una búsqueda lineal, mostrado en el Algoritmo 4.

La Ecuación (2.93) constituye las condiciones de Wolfe, que permiten determinar la longitud de salto, λ_k . La Ecuación (2.93a) es la regla de Armijo, que permite asegurar que λ_k disminuye la función f suficientemente. Por su parte, la Ecuación (2.93b) es la condición de curvatura, que asegura que la pendiente de $f(\mathbf{x}_{k+1})$ para λ_k es $\geq \beta$ veces la pendiente de $f(\mathbf{x}_{k+1})$ para $\lambda_k = 0$.

Existen distintas variantes de los métodos de Newton obtenidas combinando varias estrategias para los elementos descritos arriba. Hay procedimientos para obtener \mathbf{H}_k ó $\bar{\mathbf{H}}_k$; por ejemplo, cuando \mathbf{H}_k se aproxima mediante diferencias finitas, se obtiene el método Discrete Newton —en castellano, Newton Discreto— (DN). Cuando \mathbf{H}_k , o su inversa se aproximan mediante alguna modificación de la matriz previamente construida, se obtienen los métodos Quasi-Newton (QN). Cuando η_k es no nulo, se obtienen los métodos Truncate

Algoritmo 4 Newton Modificado

Proporcionar valor inicial \mathbf{x}_0

for $k = 0, 1, 2, \dots$ hasta que converja **do**

1. Comprobar convergencia para \mathbf{x}_k
2. Calcular la dirección de búsqueda $\mathbf{p}_k = \mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k$ tal que:

$$\|\mathbf{H}_k \mathbf{p}_k + \mathbf{g}_k\| \leq \eta_k \|\mathbf{g}_k\|, \quad (2.92)$$

donde η_k controla la precisión de la solución

y alguna matriz simétrica $\overline{\mathbf{H}}_k$ puede aproximar \mathbf{H}_k .

3. Determinar la longitud de salto λ_k de forma que para $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{p}_k$,

$$f(\mathbf{x}_{k+1}) \leq f(\mathbf{x}_k) + \alpha \lambda_k \mathbf{g}_k^T \mathbf{p}_k, \quad (2.93a)$$

$$|\mathbf{g}_{k+1}^T \mathbf{p}_k| \leq \beta |\mathbf{g}_k^T \mathbf{p}_k|, \quad (2.93b)$$

con $0 < \alpha < \beta < 1$.

4. Obtener nuevo punto, $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{p}_k$.

end for

Newton —en castellano, Newton Truncado— (TN), ya que la solución del sistema de Newton se trunca antes de ser obtenida [72, 99, 161].

Los métodos QN forman una clase de algoritmos interesantes, que están relacionados teóricamente con los métodos CG no lineales y se comportan bien en la práctica, por lo que son los más empleados.

Como extensiones de los métodos CG no lineales, los métodos QN añaden información adicional de curvatura para acelerar la convergencia. Sin embargo, los requisitos de memoria y computación se mantienen bajos. En esencia, la información de curvatura se va obteniendo de forma progresiva. En cada paso del algoritmo, la aproximación al Hessiano (o a su inverso) se actualiza mediante la nueva información del gradiente.

Una de las fórmulas de actualización más ampliamente empleadas se conoce por sus autores, Broyden, Fletcher, Goldfarb y Shanno (BFGS) [99]:

$$\mathbf{H}_{k+1} = \mathbf{H}_k + \frac{\mathbf{q}_k \mathbf{q}_k^T}{\mathbf{q}_k^T \mathbf{p}_k} - \frac{\mathbf{H}_k^T \mathbf{p}_k \mathbf{p}_k^T \mathbf{H}_k}{\mathbf{p}_k^T \mathbf{H}_k \mathbf{p}_k}, \quad (2.94a)$$

donde

$$\mathbf{p}_k = \mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k, \quad (2.94b)$$

$$\mathbf{q}_k = \mathbf{g}_{k+1} - \mathbf{g}_k. \quad (2.94c)$$

Inicialmente \mathbf{H}_0 puede ser cualquier matriz simétrica definida positiva, como por ejemplo, la matriz identidad, \mathbf{I} . Para evitar la inversión del Hessiano se puede emplear un método de actualización que directamente aproxime \mathbf{H}_k^{-1} , como el método de Davidson, Fletcher y Powell (DFP), que usa la misma fórmula de BFGS de la Ecuación (2.94) excepto que \mathbf{q}_k es sustituido por \mathbf{p}_k , obteniéndose:

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + \frac{\mathbf{p}_k \mathbf{p}_k^T}{\mathbf{p}_k^T \mathbf{q}_k} - \frac{\mathbf{B}_k^T \mathbf{q}_k \mathbf{q}_k^T \mathbf{B}_k}{\mathbf{q}_k^T \mathbf{B}_k \mathbf{q}_k}, \quad (2.95)$$

donde $\mathbf{B}_k = \mathbf{H}_k^{-1}$.

2.7.4. Métodos para problemas continuos, multidimensionales y restringidos

Los problemas de minimización no lineales en varias dimensiones con restricciones son más complejos que los problemas análogos sin restricciones [67] y las mejores técnicas para resolverlos son aún objeto de estudio. Cuando las restricciones son lineales, los problemas son más sencillos de resolver.

En general, los algoritmos para resolver problemas de optimización con restricciones están basados en las técnicas sin restricciones presentadas en la sección 2.7.3. La idea básica consiste en simplificar el problema, reformulándolo mediante una serie de problemas relacionados, de forma que cada uno de ellos se pueda resolver mediante algún método de optimización sin restricciones. Por ejemplo, los métodos de Newton para problemas sin restricciones se pueden usar para problemas con restricciones, limitando la región en la que la aproximación cuadrática a la función objetivo es válida. Esta restricción es similar a los métodos de regiones de confianza mencionados en la sección 2.7.3. Un vector de búsqueda, \mathbf{p}_k , para la función objetivo se puede obtener de forma similar a cualquiera de los métodos no restringidos, pero la longitud de salto, λ_k , se puede restringir de forma que el siguiente punto en la iteración satisfaga las restricciones del problema.

Para un tratamiento más a fondo de la optimización con restricciones se puede consultar el libro de Fletcher [99] y el artículo de revisión de Conn y otros [67].

2.7.5. Otros métodos

Desafortunadamente existen muchos problemas de optimización que no pueden resolverse de forma satisfactoria mediante los métodos presentados anteriormente. Cuando los métodos anteriores de búsqueda de mínimos de forma sistemática (determinista) fallan, se debe hacer uso de técnicas no sistemáticas, o estocásticas. Los algoritmos presentados brevemente en esta sección emplean todos ellos alguna forma de búsqueda aleatoria. Se pueden considerar métodos del último recurso, ya que se emplean en caso de que fallen los anteriores, por ser más costosos computacionalmente y en algunos casos permiten obtener el mínimo global de una función.

A continuación se describen de forma breve los dos algoritmos estocásticos más empleados, Simulated Annealing —en castellano, Recocido Simulado— (SA) y los algoritmos genéticos.

2.7.5.1. *Simulated Annealing*

El algoritmo SA [164, 265] es un método estocástico de búsqueda de aproximaciones al mínimo global de una función. Debe su nombre del proceso de recocido en metalurgia; una técnica consistente en calentar y posteriormente enfriar de forma controlada un material para incrementar el tamaño de sus cristales y reducir sus defectos. El calor hace que sus átomos se muevan de su posición inicial (un mínimo local de su energía interna) y se muevan de forma aleatoria por estados de mayor energía. Gracias al enfriado lento, dichos

átomos tienen mayores posibilidades de encontrar una configuración con menor energía interna que la configuración inicial.

De forma análoga con este proceso físico, en cada paso del algoritmo SA se reemplaza la solución anterior por una solución aleatoria “cercana”, elegida con una probabilidad que depende de la diferencia entre los valores de las funciones y un parámetro T , llamado temperatura, que se disminuye gradualmente durante el proceso. La dependencia es tal que la solución cambia de forma casi aleatoria cuando T es grande (al principio del proceso), pero evoluciona en cada iteración hacia soluciones con valores menores a medida que T va hacia cero.

La mayor ventaja del algoritmo SA sobre otros métodos es su habilidad para evitar quedar atrapado en mínimos locales. Para ello, emplea una búsqueda aleatoria que no sólo acepta cambios que provocan una disminución en la función objetivo f , sino también cambios que la aumentan con probabilidad:

$$P(\Delta f, T) = \exp\left(-\frac{\Delta f}{T}\right), \quad (2.96)$$

donde Δf es el incremento en f y T es la temperatura. En el caso de un decremento en f , el nuevo estado se acepta con probabilidad $p = 1$, como se muestra en la Figura 2.12.

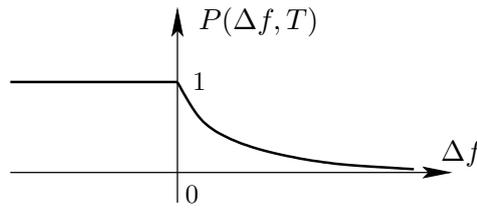


Figura 2.12: Probabilidad de aceptación de un cambio en la función objetivo en el algoritmo SA.

Otra cualidad del algoritmo SA es que la temperatura va disminuyendo gradualmente conforme avanza la simulación. Hay muchas maneras de disminuir la temperatura, siendo la más usual la exponencial, donde T disminuye por un factor $A < 1$ en cada paso.

El esquema básico del método SA se muestra en el Algoritmo 5, donde \mathbf{x}_0 es el estado inicial y continuando hasta que se realicen k_{max} iteraciones, o se obtenga un estado con energía menor o igual que e_{max} . La llamada a `vecino(s)` genera un vecino aleatorio de un estado dado, s ; la llamada a `random()` devuelve una realización de una variable uniforme en el rango $[0, 1)$. La función `temp(r)` obtiene la temperatura actual, que es función de la fracción r del algoritmo llevada a cabo hasta el momento; y, por último, la función $P(\cdot)$ está dada por la Ecuación (2.96).

2.7.5.2. Algoritmos Genéticos

Los Genetic Algorithms —en castellano, Algoritmos Genéticos (GAs) [116] forman parte de una familia denominada algoritmos evolutivos [80]. Estos algoritmos tratan de simular el fenómeno de la evolución natural observado por primera vez por Darwin [68].

Algoritmo 5 Algoritmo de *Simulated Annealing*

```

Proporcionar valor inicial  $\mathbf{x}_0$ 
Evaluar función en  $\mathbf{x}_0$ :  $e = f(\mathbf{x}_0)$ 
 $k = 0$ 
while  $k < k_{max}$  &  $e > e_{max}$  do
   $s_k = \text{vecino}(s)$ 
   $e_k = f(s_k)$ 
  if  $\text{random}() < P(e_k - e, \text{temp}(k/k_{max}))$  then
     $s = s_k$ 
     $e = e_k$ 
  end if
end while

```

En la evolución natural, cada especie busca adaptaciones beneficiosas en un entorno que cambia continuamente. A medida que la especie evoluciona, estos nuevos atributos son codificados en los cromosomas de sus individuos. Esta información cambia por mutación aleatoria, pero la verdadera fuerza motora del desarrollo evolutivo es la combinación y el intercambio de cromosomas durante la reproducción.

Los algoritmos genéticos son representados típicamente como una simulación por ordenador en la que existe una población de soluciones candidatas (llamadas individuos) al problema de optimización, que evoluciona hacia mejores soluciones. Cada individuo está representado mediante una lista de parámetros (llamado genoma o cromosomas). La evolución comienza a partir de una población completamente aleatoria de individuos y ocurre en generaciones. En cada iteración del algoritmo (generación), se evalúa la adaptación de la población en su conjunto, se seleccionan estocásticamente un subconjunto de los individuos de la población actual (basándose en su adaptación), se modifican (mediante mutaciones y recombinaciones) y se forma con ellos una nueva población, que pasa a ser la población actual en la siguiente generación del algoritmo.

En el Algoritmo 6 se muestra el esquema básico de los GAs.

Algoritmo 6 Algoritmo Genético Básico

```

Generar la población inicial
repeat
  Evaluar la adaptación de una cierta porción de la población
  Elegir pares dentro de los individuos con mayor puntuación
  para reproducirse (recombinación)
  Aplicar operador de recombinación
  Aplicar operador de mutación
until número máximo de generaciones o condición de terminación

```

Los GAs se diferencian de los algoritmos tradicionales de optimización en cuatro aspectos importantes:

- Emplean una codificación de las variables de control, en lugar de las variables directamente.

- Realizan la búsqueda de una población de soluciones a otra, en lugar de buscar de un individuo a otro.
- Emplean sólo la función objetivo y no sus derivadas.
- Usan reglas de transición probabilísticas, no deterministas.

Los dos últimos puntos los comparten con el algoritmo SA, por lo que ambos algoritmos tienen aplicación en muchas áreas comunes.

Tradicionalmente, las soluciones se codifican mediante cadenas binarias, aunque no es la única representación posible. Estas cadenas son adecuadas para representar variables de control enteras, pero no para variables de control continuas, para las que es necesario realizar un proceso de cuantificación, que produce errores de redondeo. Por ello, los algoritmos genéticos no suelen ser muy adecuados para problemas de optimización en los que las variables de control son continuas, siendo más adecuados otro tipo de algoritmos evolutivos [80].

2.8. Modalidades Involucradas

La modalidad de registrado es el método mediante el cual se adquieren las imágenes que se van a utilizar en el proceso de registrado. En registrado de imagen general se puede hablar de cuatro grandes grupos [380]:

1. Registrado multivista: cuando se toman imágenes de la misma escena pero desde puntos de vista diferentes. De esta forma se consigue obtener una representación más detallada de una imagen bidimensional o tridimensional.

Ejemplos de aplicaciones son la composición de imágenes por satélite y la identificación de formas a partir de imágenes estéreo en visión artificial.

2. Registrado multitemporal: en este caso se captan imágenes de la misma escena, pero en instantes de tiempo diferentes. El objetivo es evaluar los cambios que sufre la escena a lo largo de su evolución.

Ejemplos de este tipo de modalidad son el uso del terreno en imágenes por satélite, detectores de movimiento en visión artificial y evolución de tumores en imagen médica.

3. Registrado multimodal: cuando se captan imágenes de la misma escena pero con diferentes sensores. De esta forma se puede integrar información de diferentes modalidades de imagen para obtener mayor información y detalle en la representación de una escena.

Algunos ejemplos de aplicaciones son la composición de imágenes multiespectrales de satélite y la combinación de imágenes médicas con información anatómica (TC, RM, rayos-X, US) y funcional (PET, SPECT).

4. Registrado modelo-escena: en este caso el registrado se produce entre un modelo de una escena y la imagen de la escena misma. El modelo suele ser una representación

computerizada de dicha escena, como por ejemplo un modelo de un espécimen “medio”. El objetivo es obtener una correspondencia entre la imagen y el modelo y/o una comparación entre los mismos.

Ejemplos de aplicaciones modelo-escena son el registrado de imágenes de satélite con mapas de elevación del terreno, identificación de objetos en visión artificial y comparación de una imagen del paciente con un atlas anatómico digital en imagen médica.

Desde el punto de vista de la imagen médica, se puede hacer una clasificación bastante similar a la descrita previamente, pero con ligeros cambios [198]:

- Registrado monomodal: las imágenes pertenecen a la misma modalidad de imagen médica, como puede ser TC, RM, PET, SPECT, US, vídeo, rayos-X y DSA.

Algunos ejemplos de aplicaciones son los siguientes: evaluación del crecimiento [202], angiografía [139, 231, 347], análisis de los ciclos cardiacos [199], verificación post-operatoria y muchas otras.

- Registrado multimodal: se utilizan imágenes de dos modalidades distintas. Los ejemplos de aplicaciones de registrado multimodal son abundantes; la mayoría en diagnóstico. Este tipo de aplicaciones se pueden dividir en registrado anatómico-anatómico, en las que se fusionan imágenes con distinta información morfológica y registrado funcional-anatómico, en las que se relaciona el metabolismo de los tejidos con respecto a su localización espacial. Como ejemplos, cualquier combinación de las modalidades anteriores, como RM-TC [83, 169, 196, 370], RM-PET [51, 245], US-TC [379] RM-US [261, 275], TC-PET [48, 206], US-SPECT [244], rayos X-TC [183, 218, 348, 378], rayos X-RM [274, 348], imagen-espacio real [312, 377] ... [62, 197, 254, 256, 315]

Los ejemplos de aplicaciones de registrado multimodal son abundantes; la mayoría en diagnóstico. Este tipo de aplicaciones se pueden dividir en registrado anatómico-anatómico, en las que se fusionan imágenes con distinta información morfológica y registrado funcional-anatómico, en las que se relaciona el metabolismo de los tejidos con respecto a su localización espacial.

En las aplicaciones de registrado multimodal se suele emplear como base la información de la imagen y como medida de similitud la información mutua [191, 366], si bien también se emplean otras medidas, como la métrica robusta de similitud, propuesta por Nikou y otros [230]. Tsao [350] estudia los efectos debidos a los artefactos introducidos en la interpolación para el registrado multimodal basado en información mutua, llegando a la conclusión de que estos efectos son especialmente perjudiciales cuando las rejillas de los voxels están alineadas, en cuyo caso interesa remuestrear la imagen con una orientación rotada, o añadir *blur* a la imagen. Maes y otros [192], por su parte estudian distintas estrategias de optimización multirresolución para el registrado multimodal RM-TC del cerebro, consiguiendo los mejores resultados para los métodos simplex, CG y Levenberg-Marquardt.

- Registrado modalidad-modelo: en este caso se registra una imagen perteneciente a cualquier modalidad con respecto a un modelo matemático que defina la anatomía o fisiología de una determinada parte del cuerpo humano. Los modelos más comúnmente empleados son los del cerebro, aunque no son los únicos.

Los ejemplos más importantes de aplicaciones de este tipo de registrado son la segmentación de estructuras anatómicas mediante registrado y la obtención de estadísticas sobre la morfología de los tejidos que permite, por ejemplo, encontrar anomalías y tumores [8, 19, 21, 47, 54, 71, 91, 109, 153, 258, 293, 358, 363, 364]. Este tipo de registrado, si se considera respecto al criterio del sujeto registrado (ver sección 2.9), corresponde al registrado con atlas.

- Registrado modalidad-paciente: se realiza entre una imagen y el paciente mismo. Se emplea casi exclusivamente para tratamientos de radioterapia [24, 33, 58, 114, 148, 185, 304, 357] y en la sala de operaciones [66, 126, 131, 172, 177, 243, 271, 291, 307].

2.9. Sujeto

En esta clasificación se atiende a si las imágenes pertenecen al mismo paciente o bien a pacientes diferentes, distinguiéndose entre registrado intrasujeto, intersujeto y de atlas [126]:

- Intrasujeto (o intrapaciente): cuando todas las imágenes involucradas en el proceso de registrado son adquiridas a partir de un solo paciente. Este tipo de registrado es el más comúnmente empleado y se utiliza en tareas como:
 - Imágenes adquiridas a partir del mismo sujeto en momentos de tiempo diferentes (ver sección 2.2.2).
 - Compensación de diferencias en la posición del paciente, empleado por ejemplo en diagnóstico, tratamiento de radioterapia y en el quirófano (ver el registrado modalidad-modelo en la sección 2.8).
 - Las imágenes diferencia entre las imágenes registradas pueden ser utilizadas para visualización y cuantificación, como en el caso de la DSA [139, 231, 347].
- Intersujeto (o interpaciente): las imágenes empleadas en el proceso de registrado pertenecen a dos pacientes diferentes [8, 21, 65, 106, 109, 204, 223, 234, 279, 280, 320, 337, 338, 341].
- Atlas: cuando una imagen se adquiere a partir de un paciente y la otra imagen se obtiene a partir de un atlas, que es una imagen tipo, conseguida a partir de la información de muchos pacientes, considerada una imagen media o estándar [21, 47, 54, 55, 69, 71, 90, 109, 153, 293, 364]. Este tipo de registrado, si se considera respecto al criterio de la modalidad (ver sección 2.8), corresponde al registrado modalidad-modelo. Una descripción más amplia se puede encontrar en la sección 2.10.1.1.

Tanto el registrado intersujeto como el registrado con atlas aparecen normalmente en registrado 3D-3D de imágenes TC o RM del cerebro (ver sección 2.2). La naturaleza de la transformación es casi siempre curva (ver sección 2.3), para tener en cuenta la variabilidad entre ambas imágenes y la base es siempre intrínseca (puntos de control, segmentación o la intensidad de la imagen) (ver sección 2.4).

2.10. Objeto

Esta categoría se refiere a la región anatómica que va a ser utilizada en el proceso de registrado. Los problemas de registrado de imagen médica se pueden clasificar de la siguiente forma según la región del cuerpo humano registrada [198]:

- Cabeza:
 - Cerebro o cabeza
 - Ojo
 - Dentadura
- Tórax:
 - Completo
 - Corazón
 - Glándula mamaria
- Abdomen:
 - General
 - Hígado
 - Riñón
- Pelvis y perineo
- Extremidades
 - General
 - Fémur
 - Húmero
 - Mano

Sin tratar de ser exhaustivo, dada la gran cantidad de artículos sobre registrado de imagen médica (más de 1000 artículos publicados en los últimos 10 años [380]), se indican a continuación algunos ejemplos de aplicaciones de registrado, clasificados según este criterio.

2.10.1. Registrado de imágenes de la cabeza

Las imágenes de la cabeza son, sin lugar a dudas, las más empleadas en registrado de imagen. La causa de esta prevalencia es tanto médica como tecnológica. El cerebro es una de las zonas del cuerpo humano más desconocidas y complejas, por lo que puede ser muy útil realizar registrado de imágenes del mismo y poder, de esta forma analizar tanto su anatomía como su metabolismo con ayuda del ordenador. Además, los avances durante las últimas décadas en sistemas de captación de imagen (TC, RM, PET, **SPECT**, Functional Magnetic Resonance Imaging —en castellano, Resonancia Magnética Funcional— (fMRI), . . .), han permitido un estudio mucho más adecuado del cerebro. Por

otro lado, la cabeza, en aplicaciones de registrado intrasujeto, muchas veces puede considerarse un cuerpo rígido, por lo que un registrado rígido puede ser suficiente, lo que hizo esta aplicación más sencilla de abordar que otras en las que existen muchos más GDL. Por todo ello, la década de los 90 fue denominada “década del cerebro” [126], término, que sin lugar a dudas se puede hacer extensible a los años posteriores.

Hay aplicaciones de todos los tipos, monomodales, multimodales, con respecto a un modelo y al paciente mismo, con aplicaciones de tipo diagnóstico e intervencionista. A continuación se presentan algunos ejemplos recientes de registrado de imágenes de la cabeza según la modalidad¹⁶:

2.10.1.1. Aplicaciones monomodales

Normalmente se emplea una sola modalidad de imagen médica para registrar imágenes intersujeto, para estudiar la evolución de una cierta patología en un solo paciente, o analizar el resultado de una operación neuroquirúrgica. Se suelen emplear transformaciones no rígidas, para tener en cuenta la variabilidad de las estructuras entre los diferentes sujetos, o bien la evolución de los tejidos en los otros dos casos. Como consecuencia de ello, este tipo de registrado tiene un gran número de GDL (intersujeto), o debe permitir grandes deformaciones locales (intrasujeto).

Una aplicación importante del registrado intersujeto es la construcción de atlas anatómicos o funcionales del cerebro de un individuo normal [126,323]. Un atlas de ese tipo se puede adaptar a cada sujeto concreto, transformando su sistema de coordenadas y adaptándolo al mismo mediante un proceso de registrado de imagen. Esta transformación permite la subsiguiente comparación de estructura y funcionalidad entre los distintos individuos.

Para tener en cuenta la variabilidad existente en el cerebro de individuos considerados normales, se han desarrollado atlas probabilísticos, que incluyen información de un conjunto de individuos, haciéndolos más representativos de una cierta población. Estos atlas probabilísticos han sido empleados de forma satisfactoria para investigar las diferencias estructurales y funcionales del cerebro humano [54, 65, 109, 110, 212, 341, 346].

La transformación de imágenes a un espacio normalizado, como el de Talairach [323, 346], no sólo permite cuantificar las variaciones anatómicas y funcionales de cada individuo, sino que permite la comparación a lo largo del tiempo, entre sujetos, entre grupos de sujetos y entre distintos lugares [126]. Además, las características de la transformación geométrica empleada constituye una información importante que permite analizar las diferencias globales y locales de forma, permitiendo analizar y cuantificar anormalidades [71, 321, 342, 344] y la variabilidad morfométrica total [10, 65, 231]

Otro campo importante de aplicaciones que requieren el registrado con atlas es la segmentación automática de estructuras complejas del cerebro [19, 47, 258, 358, 363, 364]. Este método de segmentación mediante registrado se basa en el conocimiento de que sólo el uso de modelos estadísticos de forma e intensidad permiten la identificación de estructuras complejas como el cerebro humano. La ventaja fundamental de los atlas probabilísticos es que permiten obtener estadísticamente mapas de probabilidad anatómicos, que pueden ser

¹⁶Ejemplos anteriores se pueden encontrar en el artículo de revisión de Maintz y Viergever [198], clasificadas según la modalidad de la imagen.

usados para obtener conocimiento estadístico sobre la posición espacial y la variabilidad de las estructuras anatómicas.

Respecto a las aplicaciones intrapaciente, el registrado monomodal se puede emplear, como ya se ha indicado, para analizar la deformación y el movimiento con el tiempo o resultado de una operación quirúrgica (dentro de la sala de operaciones, o el resultado de la misma). En este caso, el registrado rígido, aunque de utilidad clínica reducida, se emplea para determinar y tener en cuenta la posición del paciente en tratamientos de radioterapia o en la sala de operaciones (ver el registrado modalidad-modelo en la sección 2.8).

Una de las aplicaciones más importantes de registrado monomodal rígido se emplea en series de RM de imágenes intrapaciente, normalmente de la cabeza, con el objetivo de observar la evolución de una enfermedad o la respuesta a un tratamiento [3, 5, 92, 127, 231, 268]. Se suele obtener la imagen diferencia tras el registrado para observar pequeños cambios entre las imágenes. Por ello, en las imágenes se debe corregir las diferencias de intensidad y corregir las deformaciones geométricas de las imágenes en el proceso de captación (ver sección 2.10.1.2). Este tipo de registrado requiere un alineamiento de las imágenes muy preciso (del orden de 10 a 100 μm), ya que desalineamientos superiores a un pixel pueden producir artefactos que enmascaren cambios de interés en el paciente.

También tiene interés clínico el registrado no rígido, cuya transformación geométrica puede ser empleada para cuantificar los cambios entre las imágenes. En este caso, el objetivo primordial no es sólo la transformación de los puntos de una imagen en los puntos correspondientes en la otra, sino también las características del movimiento y deformación de la transformación. Así, por ejemplo, el registrado no rígido puede ser empleado para cuantificar los cambios de volumen y forma que sufre el cerebro durante y tras una resección de una parte del mismo [57, 66, 92, 111, 129, 141, 271, 287, 288]. De forma similar, se puede emplear registrado no rígido para identificar la evolución temporal de patologías en un paciente [266, 268, 311, 338, 339] o bien, el desarrollo normal del cerebro durante el crecimiento, para el que se ha demostrado que los patrones de crecimiento normal del cerebro pueden ser analizados mediante registrado no rígido [311, 343]. Jia y otros [155] proponen un sistema de registrado de imágenes de la cabeza basado en árboles de decisión para conseguir resultados más rápidos y exactos. En una primera etapa de entrenamiento se crea el árbol, colocando la imagen modelo en la raíz y las imágenes de entrenamiento en hojas a lo largo de las ramas del árbol según el parecido entre las transformaciones realizadas. Cuando se registra una nueva imagen se inicializa la transformación con la de la imagen del árbol más parecida, de forma que la transformación residual final es más rápida y robusta.

2.10.1.2. Aplicaciones multimodales

Cuando se quiere realizar el registrado de imágenes intrasujeto de distintas modalidades, hay que tener en cuenta los posibles errores o artefactos presentes en cada modalidad debido a cada técnica de adquisición empleada, TC, RM, PET, SPECT y US [126]. El proceso de adquisición ideal da como resultado una imagen que representa al objeto capturado, libre de ruido y artefactos. Desde el punto de vista del registrado, los artefactos más importantes son aquellos que corresponden a distorsiones geométricas, si bien, también pueden ser importantes los debidos al ruido en la intensidad de la imagen, que puede afectar al proceso de registrado.

En cada modalidad se pueden dar distintos tipos de artefactos, debidos a los distintos mecanismos de captación empleados:

- En TC los problemas de distorsión son relativamente menores comparados con los que ocurren en RM y US-3D, por lo que la TC se suele considerar como el patrón de oro en el registrado multimodal y la intervención médica guiada por imagen.
- En RM ocurren tanto distorsiones geométricas debidas a las imperfecciones en los distintos campos magnéticos empleados, como distorsiones debidas a la interacción entre el objeto capturado y dichos campos [210]. La tecnología en RM está en continua evolución, permitiendo la adquisición de imágenes de cada vez más calidad. Sin embargo, continuamente aparecen nuevas tecnologías en escáners, protocolos de captación y aplicaciones, produciendo nuevos artefactos, o mayores requisitos en la calidad de las imágenes. Por ejemplo, en la RM interventiva, además de requerir mayor precisión geométrica, aparecen artefactos debidos a la presencia del instrumental quirúrgico dentro del campo magnético. Por todo ello, es de esperar que este campo de investigación permanecerá abierto y activo en el futuro.

Además, en RM hay un mayor esfuerzo que en otras modalidades para corregir los errores en la adquisición debido a la magnitud del problema, a la importancia clínica de esta modalidad de imagen médica y al deseo de que la RM sea una modalidad superior para visualizar y cuantificar estructuras.

Por último, indicar que incluso en aplicaciones de registrado monomodal de series de RM, hay que tener en cuenta que en las distintas capturas pueden producirse distintas distorsiones espaciales debidas a los campos magnéticos que tienen que ser tenidas en cuenta.

- En tomografía por emisión (PET y **SPECT**) las distorsiones son en general producto de las limitaciones físicas o electrónicas durante el proceso de formación de la imagen y a menudo de un compromiso entre sensibilidad y precisión. Este tipo de imágenes (con información funcional) carece prácticamente de información anatómica, por lo que es necesario reducir las distorsiones lo máximo posible si se quieren registrar con imágenes de modalidades con información anatómica.
- En US la gran complejidad de las interacciones entre las ondas ultrasónicas y los tejidos capturados limita muchas veces la fidelidad de la imagen reconstruida. Además en el caso de ultrasonidos 3D, es importante tener en cuenta el método de adquisición y la reconstrucción del volumen de datos (geometría fija o manos libres) [25, 108, 281, 292].

Si se considera la resolución espacial de las imágenes, TC y RM son, en general, muy superiores respecto a PET, **SPECT** y US, por lo que esta diferencia de resolución es una dificultad que debe ser tenida en cuenta en el proceso de registrado. Por otro lado, respecto a las distorsiones espaciales presentes, son más importantes en RM y US, mientras que TC, PET y **SPECT** se suelen considerar libres de distorsiones. En US se puede decir que la magnitud de las distorsiones está al mismo nivel que su resolución espacial. De todo ello se puede deducir que la calidad del registrado multimodal dependerá de las modalidades involucradas y el objetivo del registrado. Si se requiere la máxima precisión, las diferencias

relativas de distorsión entre ambas modalidades se pueden modelar e integrar dentro del proceso de registrado. Normalmente se corrige sólo la modalidad que sufre mayor distorsión; sin embargo, en aplicaciones que requieren un sistema externo de coordenadas es necesario aplicar un modelo de corrección a cada modalidad.

A continuación se enumeran algunos tipos de registrado multimodal, indicando sus aplicaciones médicas:

TC-RM: El registrado de imágenes de TC y RM se emplea mucho con imágenes de la cabeza, en los campos de planificación y tratamiento en radioterapia [138, 267] y neurocirugía [78, 111, 137, 138]. Tiene gran importancia clínica debido al contraste en los tejidos blandos proporcionado por la RM y a los detalles en los huesos de la TC, que combinados son de gran utilidad clínica. Como las imágenes son intrasujeto, la transformación normalmente es rígida, aunque en ocasiones es más adecuado un registrado afín que tenga en cuenta las posibles distorsiones geométricas de escalado u oblicuidad producidas durante el proceso de adquisición en RM. Cuando las imágenes se van a usar para cirugía o radioterapia guiada por imagen, no es aconsejable usar transformaciones afines a no ser que una de las modalidades (la TC) tenga propiedades geométricas satisfactorias, en cuyo caso se usa como imagen de referencia para el registrado. En otro caso, las imágenes pueden estar bien registradas, pero las medidas realizadas en las imágenes registradas pueden ser inexactas. En este caso, es preferible calibrar previamente los dispositivos de captación y realizar una corrección de las distorsiones geométricas previa al registrado.

En cirugía guiada por imagen, al abrir el cráneo se producen desplazamientos de los tejidos interiores de la cabeza, por lo que un registrado rígido no suele ser satisfactorio. En este caso una solución consiste en modelar la deformación sufrida por los distintos tipos de tejidos [78]. En el citado trabajo se realiza un modelo de deformación con tres componentes, para los tejidos rígidos, elásticos y fluidos, sobre los que se imponen distintas restricciones; así para los tejidos rígidos se imponen transformaciones rígidas, para los elásticos se imponen modelos basados en distintos términos energéticos (ver la sección 2.3.3.7) y para los fluidos no se impone ninguna restricción. El modelo así definido se deforma mediante los datos intraoperatorios mediante puntos de control.

Dado que las distribuciones de intensidad de las imágenes de TC y RM son muy diferentes, en caso de emplear dicha información para llevar a cabo el registrado, se suelen emplear medidas de similitud basadas en la teoría de la información, como la **IM** [191, 192, 255, 257, 366] (ver sección 2.4.2.3). En caso de emplear medidas de similitud de este tipo, si las imágenes no tienen artefactos de movimiento y se han corregido las distorsiones del proceso de adquisición, se puede conseguir una precisión en el registrado del orden de 1 mm, que es suficiente para los tratamientos de radioterapia y neurocirugía, que suelen tener una precisión de unos pocos milímetros [368].

También se pueden emplear otros elementos para realizar el registrado, como puntos de control [140, 283], superficies segmentadas [107, 156], o incluso objetos borrosos [64].

TC o RM-PET o SPECT: El registrado rígido de imágenes de RM o TC con PET de la cabeza fue una de las primeras aplicaciones de registrado de imagen médica [193]. Estas modalidades de imagen son útiles de forma conjunta dado que son complementarias; así la tomografía por emisión (PET o **SPECT**) muestra información funcional, como el consumo

de glucosa o el flujo sanguíneo cerebral, las otras modalidades (TC y RM) muestran detalles sobre las estructuras anatómicas, por lo que su fusión tiene muchas aplicaciones médicas. Además la resolución de PET y SPECT es relativamente baja y carece prácticamente de información anatómica, que puede proporcionar la RM, en caso de querer ver detalles en los tejidos blandos, o la TC, en caso de querer observar el tejido óseo.

La resolución de las imágenes tomográficas de emisión suele ser de 6-10 mm, por lo que una precisión en el registrado de 2-4 mm se suele considerar adecuada (aunque en algunas aplicaciones como radioterapia debe ser inferior), que como se puede ver es sensiblemente inferior al caso TC-RM visto anteriormente. La mayor dificultad de este tipo de registrado es que algunos tipos de lesiones producen anomalías en la intensidad muy grandes en las imágenes PET, siendo mucho menores en RM o TC; sin embargo, se ha visto que mediante medidas de similitud basadas en teoría de la información se pueden obtener resultados satisfactorios [368].

En general, los métodos de registrado empleados pueden ser métodos generales de registrado o especialmente diseñados para este tipo de imágenes [253]. Los métodos específicos suelen emplear elementos extrínsecos como base del registrado (ver la sección 2.4.1), tales como marcadores que puedan ser vistos en ambas modalidades [296]; en este caso habrá que tener en cuenta que los marcadores podrían influir en los campos magnéticos de la RM, produciendo distorsiones.

Respecto al uso de métodos de registrado genéricos, se pueden dividir, según su grado de interacción (ver la sección 2.6), en aquellos que usan puntos de control colocados de forma interactiva por el especialista [252], aquellos que son automáticos y usan el contenido de la imagen como base del registrado [214,230,242,255,257,314,350] y los métodos híbridos o semiautomáticos [253].

US o TMS-RM: En el caso más usual de emplear sistemas de captación “manos libres”, tanto en US como en estimulación transcraneal magnética (TMS), el registrado se obtiene mediante un sistema de coordenadas calibrado, bajo la suposición de que el paciente se mantiene inmóvil. Un sistema de registrado basado en un sistema de coordenadas calibrado es por definición rígido. Puede realizarse el registrado calibrando los dos sistemas de captación [87], o mediante la ayuda de algún elemento intrínseco, tal como puntos de control, contornos y superficies [129], o incluso IM de la fase [213].

Modalidad-modelo La distinción entre el registrado modalidad-modelo (ver la sección 2.8) y modalidad-atlas (ver la sección 2.9) es poco clara cuando los modelos se obtienen de forma estadísticas a partir de múltiples imágenes. Normalmente se habla de atlas cuando la información disponible se usa de forma conjunta, obteniendo conjuntos borrosos, mientras que se habla de modelo cuando toda la información se sustituye por su media o moda, obteniendo contornos y superficies bien localizados [198]. En ambos casos se emplea casi siempre registrado no rígido, para adaptar la anatomía de la imagen a la del modelo o a la del atlas.

Modalidad-paciente En este caso, en lugar de registrar distintas modalidades de imagen, el objetivo es alinear las imágenes preoperatorias con el espacio físico del paciente, de

forma que el procedimiento quirúrgico o radioterapéutico sea menos invasivo, más rápido y más seguro.

Se dispone de imágenes 3D preoperatorias con una descripción detallada de la anatomía y quizá también fisiología del paciente y se quieren alinear con el sistema de coordenadas de la sala de intervenciones, de forma que las imágenes se le presenten al médico alineadas con el paciente, realizando una intervención “guiada por imagen”.

Muchos autores emplean sondas para resolver el problema del registro modalidad-paciente, que son dispositivos cuya posición se controla mediante localizadores ópticos o magnéticos, o bien mediante un brazo robótico, de forma que la posición del extremo de la sonda se conozca en todo momento [111, 159, 298]. Mediante dicha sonda se pueden localizar marcadores pintados con tinta sobre la piel, sobre marcos estereotácticos o en moldes de espuma, que corresponden a las posiciones de puntos de control anatómicos o marcadores fiduciales en las imágenes preoperatorias [41, 88, 105, 208].

Aunque el registro basado en puntos de control es el más comúnmente usado [374], también existen otros métodos. Algunos están basados en el registro de la superficie de la piel, obtenida a partir de cámaras estéreo [32], o puntos marcados con una sonda láser sobre la piel [209]. Si hay disponible alguna modalidad de imagen intraoperatoria como RM [111] o US [211], se pueden emplear técnicas basadas en los niveles de gris de la imagen e **IM** como medida de similitud.

En este caso se emplea prácticamente siempre transformaciones rígidas en el registro, dado que es muy difícil obtener información del paciente más allá de la superficie de su piel.

2.10.2. Registro de imágenes del tórax

El registro de imágenes del tórax tiene tres áreas de aplicación principales: global, cardiaco y glándula mamaria. Tiene la dificultad añadida frente al registro de imágenes de la cabeza que en aplicaciones intrapaciente un registro rígido no suele ser suficiente.

2.10.2.1. Registro de imágenes globales del tórax

Los primeros trabajos en este campo emplearon registro rígido de imágenes monomodales, como PET o **SPECT** [81] o afín [220]. En este último trabajo se obtiene una transformación afín global mediante el promediado de varias transformaciones locales de traslación, obtenidas mediante la optimización de la correlación cruzada. En otros casos se realiza el registro de imágenes multimodalidad (**SPECT-TC**, **PET-TC**, ...) mediante la optimización de la **IM** u otras medidas de similitud entre las imágenes y transformaciones afines o incluso elásticas [206, 214]. En otros trabajos se realiza el registro de los pulmones en imágenes intrapaciente a partir de puntos de control anatómicos [30], la superficie de los pulmones [31], empleando registro rígido. En otro trabajo de registro rígido se emplea un registro previo basado en los ejes principales (ver la sección 2.10.2.2) y un registro fino mediante diferencia de intensidad o uniformidad de la imagen cociente (ver la sección 2.4.2.3) [74].

2.10.2.2. Registrado de imágenes cardíacas

El registrado de imágenes del corazón de múltiples modalidades tiene gran interés dentro de la comunidad médica para comprender el funcionamiento del corazón y para realizar diagnósticos. El problema es más complejo que el del cerebro, ya que el corazón es un órgano elástico en movimiento dentro de un cuerpo en movimiento; además es más complicado situar puntos de control anatómicos que en el cerebro y las imágenes suelen tener menor resolución.

En el artículo de revisión de Mäkela y otros [199], los métodos de registrado de imágenes del corazón se dividen según la base del registrado en aquellos que usan características geométricas y los que emplean medidas de similitud basadas en la intensidad de la imagen.

- Métodos basados en características geométricas: se dividen a su vez en los que usan puntos de control y los que usan bordes y superficies.
 - Métodos basados en puntos de control: tienen la ventaja de que se pueden aplicar a cualquier modalidad en la que se puedan identificar dichos puntos de control y son métodos de ejecución rápida. Estos métodos de registrado pueden basarse en marcadores externos o bien en puntos de control anatómicos colocados de forma manual por el especialista. Se puede emplear en registrado rígido o elástico.

Los marcadores externos suelen ser marcadores fiduciales colocados sobre la piel, que tienen la ventaja de que son independientes de las alteraciones que sufra el corazón. Las desventajas que tienen es que no pueden ser utilizados de forma retrospectiva (sobre imágenes previamente capturadas) y que la posición del corazón cambia con la postura del cuerpo, la respiración y el movimiento cardíaco.

Los puntos de control anatómicos tienen que ser visibles en ambas imágenes. Para las imágenes del corazón suele haber pocos puntos de control anatómicos con precisión espacial y con ciertas patologías, como isquemia, pueden desaparecer.
 - Métodos basados en bordes y superficies: En estos métodos se minimizan distancias entre los bordes o superficies de las dos imágenes, o bien puntos obtenidos a partir de ellas (métodos de la “cabeza, el sombrero”, Chamfer e ICP) (ver la sección 2.4.2.2). Se pueden emplear superficies del tórax o bien superficies del corazón directamente, más difíciles de extraer en ocasiones, pero el resultado del registrado suele ser mejor.
- Métodos basados en la intensidad de la imagen: Incluyen los métodos basados en momentos y ejes principales, los que emplean SDC, CC y por último IM.
 - Métodos basados en momentos y ejes principales: estos métodos se basan en estadísticos derivados del contenido de la imagen. Los momentos describen la distribución espacial de la masa (intensidad) de la imagen. Los métodos basados en los ejes principales registran las imágenes, haciendo coincidir los ejes principales de los tensores de inercia de los objetos correspondientes. Estos métodos se suelen emplear como un registrado previo para conseguir un registrado final más preciso, como se ha indicado en el caso de las imágenes del tórax.

- Métodos basados en medidas de similitud: estos métodos emplean distintas medidas de similitud adaptadas a las modalidades involucradas. Para imágenes intramodalidad se emplean medidas como la SDC y el CC (ver sección 2.4.2.3), mientras que para imágenes intramodalidad se suelen emplear la IM.

2.10.2.3. Registrado de imágenes de la glándula mamaria

El registrado de imágenes de la glándula mamaria es un ejemplo típico que requiere registrado elástico. Esta dificultad adicional hace que no sean muchos los artículos dedicados al registrado de esta parte del cuerpo. Normalmente se realiza el registrado entre dos imágenes de RM intrapaciente con y sin agentes de contraste.

En algún caso [381], se realiza un registrado rígido basado en la RIU. En otros trabajos se realiza un registrado elástico mediante puntos de control [27, 70], o funciones de coste y como SDC [93, 168]. Para superar los problemas asociados al cambio de intensidad debido al agente de contraste, se ha empleado un modelo farmacocinético [130] y la IM [288]. La transformaciones geométricas empleadas para el registrado elástico son entre otras: B-splines y EBS (ver secciones 2.3.3.3 y 2.3.3.4).

2.10.3. Registrado de imágenes abdominales

El registrado de imágenes abdominales aparece en la literatura aplicado a imágenes renales y hepáticas.

2.10.3.1. Registrado de imágenes renales

Se ha aplicado para el registrado automático de imágenes de DSA 2D del riñón, empleando transformaciones rígidas y afines, mediante la minimización del cruce por cero de la imagen diferencia y de la entropía de la imagen diferencia [42, 359].

Asimismo se ha aplicado para estudiar la perfusión renal sobre imágenes 3D de RM. Estos métodos tratan de corregir el movimiento de los riñones debido a la respiración mediante el registrado de una serie temporal de imágenes obtenidas mientras se inyecta un agente de contraste. El registrado se realiza de forma semiautomática a partir del contorno dibujado en la primera imagen temporal [376], o bien mediante un registrado inicial que detecta movimientos grandes seguido de una segmentación del riñón y registrado fino local que usa información de gradiente y la segmentación realizada [318].

2.10.3.2. Registrado de imágenes hepáticas

Al igual que en el caso del riñón, se ha realizado el registrado rígido mediante la minimización del cruce por cero de la imagen diferencia, en este caso sobre imágenes de SPECT [359].

Por otro lado se ha realizado el registrado de imágenes de TC o RM con SPECT mediante contornos dibujados a mano o el método de la “cabeza y el sombrero” [302], mediante contornos obtenidos de las imágenes de TC o bandas fiduciales externas de

las imágenes **SPECT** [301], mediante segmentación del hígado en ambas imágenes y la minimización de la diferencia de volúmenes mediante SA (ver la sección 2.7.5.1) [294].

También se ha llevado a cabo el registrado intrapaciente de series temporales de imágenes de TC para hacer un seguimiento de tumores hepáticos [49]. En este trabajo se realiza, en primer lugar el registrado de el sistema vascular previamente segmentado, seguido de una estimación de la deformación sufrida por el hígado a partir del resultado de la primera etapa.

Asimismo, en cirugía guiada por imagen, se ha realizado el registrado elástico de imágenes de TC preoperatorias con imágenes intraoperatorias de US o RM interventiva, usando como base del registrado la superficie del hígado [133]

2.10.4. Registrado de imágenes pélvicas

En la mayor parte de los casos se utiliza en el contexto de los tratamientos de radioterapia en tratamientos de cáncer de próstata o cérvix. Se emplea registrado no rígido de imagen para alinear series de imágenes de TC.

En [297] se realiza registrado de imágenes de TC en cáncer de próstata mediante **TPS** a partir de puntos de control homólogos obtenidos de forma manual y en [34] se realiza un registrado no rígido de imágenes de RM pre e intraoperatorias de la próstata mediante **IM**. En [52] se realiza el registrado de imágenes de pacientes con cáncer de cérvix sobre la base de las superficies de la vejiga, recto y vagina, segmentadas manualmente en ambas imágenes. La transformación geométrica empleada en este caso hace uso de un modelo basado en fluidos viscosos que permiten grandes deformaciones. En [363] se emplea un método similar al algoritmo de *demons* [338] guiado por flujo óptico, realizando la segmentación automática a partir del campo de deformación obtenido. En [184] se realiza el registrado elástico mediante la minimización de una función de coste que combina un término de ajuste entre las imágenes y un término de suavidad (ver la sección 2.3.3.9).

Fuera del campo de la radioterapia se emplea, por ejemplo, en el registrado de las arterias ilíacas de imágenes de DSA mediante la minimización del cruce por cero de la imagen diferencia [359], o el registrado rígido en RM-PET mediante la optimización de la **IM** [313]

2.10.5. Registrado de imágenes de extremidades

El registrado de imágenes de extremidades se realiza, principalmente, en el contexto de las intervenciones ortopédicas, especialmente en el fémur. Otras aplicaciones son la tibia, cadera, húmero y mano. Normalmente las transformaciones empleadas son rígidas, ya que principalmente se suele realizar el desplazamiento de huesos, aunque éste no es el caso cuando existen articulaciones. En cuanto a las modalidades, siempre incluyen rayos-X o TC, en las que el contraste del tejido óseo es grande. La mayoría de los métodos son automáticos.

El método tradicional de realizar el registrado modalidad-paciente es mediante marcadores fiduciales implantados en la superficie de los huesos [82, 225] o sobre la piel, aunque esto suele ser menos habitual, debido a que la piel se puede desplazar respecto al hueso,

especialmente durante una operación quirúrgica [290]. Debido a que la implantación de agujas fiduciales es algo molesto y puede llegar a causar lesiones, se están desarrollando métodos menos traumáticos, como el empleo de US modo-A (1D), para calcular de forma no invasiva la posición de la superficie ósea y realizar el registrado con respecto a las imágenes preoperatorias de TC [260]. Con respecto al método de registrado, normalmente se emplea el método ICP [29] o variantes del mismo [18], que permite registrar un conjunto de puntos 3D a un modelo 3D obteniendo la mejor transformación rígida mediante la minimización del error cuadrático medio entre los puntos y el modelo. Este método se ha empleado, por ejemplo, para el registrado del fémur [260, 307, 308], el codo [117], la rodilla [239] o la tibia [73].

El registrado entre imágenes monomodales o multimodales se suele realizar empleando métodos basados en la intensidad de las imágenes y transformaciones rígidas en casi todos los casos. Así en [119] se realiza el registrado entre imágenes de rayos-X (2D) y TC (3D) del fémur mediante el CC, en [221] se aplica el mismo método entre imágenes intrapaciente de TC del fémur y en [322] sobre imágenes intrapaciente de RM de la rodilla. En [178] se realiza el registrado rígido de imágenes de TC intrapaciente de la cadera usando IM. Existen excepciones, como en [151], donde se emplean transformaciones curvas y minimización de la SDC y en [82], donde se emplean agujas fiduciales implantadas como base del registrado y transformaciones rígidas.

El registrado de imágenes de la mano constituye un campo especialmente complicado si se compara con el resto de extremidades, dado que posee 26 huesos (14 falanges, 5 metacarpianos y 7 huesos en el carpo)¹⁷, todos ellos más o menos articulados. Por ello, no existen muchos trabajos en este campo. En [8] se realiza el registrado automático de imágenes de rayos-X de la mano con respecto a un modelo de la misma, consistente en un grafo con nodos situados en algunas articulaciones, empleando como base puntos de control geométricos. Existen asimismo estudios de la cinemática de los huesos del carpo y la muñeca mediante el registrado de imágenes de TC en estados de flexión y extensión in vitro [226] e in vivo [356, 369]. En [290] se analiza el movimiento de la piel con respecto a los huesos de la mano en distintas posturas, mediante imágenes de RM con marcadores colocados sobre la piel y un modelo de la superficie de los huesos obtenido mediante la segmentación de las imágenes. En [46] se estudia la evolución de la artritis reumática mediante el registrado de imágenes de RM intrapaciente. Se realiza el registrado rígido de volúmenes de interés de la articulación metacarpiano-falange proximal, empleando IM. Por último, en [113] proponen un método para el registrado de los huesos del carpo optimizando una función de coste relacionada con la distancia entre la superficie de los huesos. Finalmente en [201, 204] se propone el registrado articulado de los huesos largos de la mano.

2.10.6. Registrado de imágenes de la columna vertebral

El registrado multimodal o modalidad-paciente de imágenes de la columna tiene gran interés en el campo de la cirugía guiada por imagen [100].

Normalmente la base del registrado son superficies extraídas de las imágenes y puntos obtenidos sobre las vértebras del paciente. Sin embargo, en algún caso se realiza el registra-

¹⁷además de las epífisis de las falanges, metacarpianos y cúbito y radio, cuyo estado depende de la edad ósea [328]

do automático rígido mediante la información de la imagen y medidas de similitud como CC [84] o la IM [165, 178]. Los puntos de control sobre las vértebras del paciente se pueden conseguir mediante distintos métodos: puntos de control anatómicos obtenidos mediante marcadores fiduciales [165, 224] (tornillos colocados sobre las vértebras del paciente), puntos de control geométricos [36], o superficies obtenidas durante la operación mediante la marcación de una serie de puntos mediante una sonda [175] sobre las vértebras.

Lavallée y otros [173–175] contribuyeron a este campo del registrado de imagen con varios trabajos, en los que muestran que se puede conseguir un error de registrado inferior al milímetro mediante puntos obtenidos en la sala de operaciones y superficies extraídas en imágenes de TC preoperatorias. En estos estudios, los puntos intraoperatorios se obtienen mediante distintos métodos, como una sonda de US con un localizador óptico, un puntero 3D y imágenes de rayos-X. Las superficies preoperatorias se generan mediante técnicas basadas en *snakes* y *splines*. Los puntos se registran a las superficies minimizando la energía necesaria para hacer las líneas de proyección de los contornos 2D tangentes a las superficies 3D en el caso de los rayos-X y mediante métodos tradicionales de registrado basado en superficies cuando se usan puntos. Las transformaciones empleadas son rígidas o curvas, mediante *splines*, logrando registrar de forma automática o semiautomática vértebras aisladas.

En [136] se identifica a qué vértebra de la imagen de TC corresponde mejor cada punto marcado en la sala de operaciones. Para ello emplea el método ICP de registrado basado en superficies, que son obtenidas en la imagen de TC mediante el método *marching cubes* [299].

En otros casos se realiza registrado 2D-3D, como en [28], donde se registran de forma automática un par de imágenes de rayos-X con respecto a un modelo estadístico 3D en pacientes con escoliosis; el registrado se realiza en primer lugar de toda la columna mediante un registrado rígido, seguido del registrado curvo de cada vértebra por separado, mediante la minimización de una función de coste. Por su parte, en [289] se consigue el registrado automático de imágenes de rayos-X intraoperatorias y TC mediante el uso combinado de información mutua y un marcador fiducial que aumenta la precisión del registrado.

Por último, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, se puede realizar el registrado de imágenes multimodales intrapaciente 3D-3D, como en [50], donde se realiza el registrado de TC-RM. En primer lugar se obtiene un modelo 3D de la columna mediante la segmentación de la imagen de TC y a continuación se realiza el registrado mediante la optimización de la información de gradiente en los contornos de los huesos de la imagen de RM con respecto al modelo.

Capítulo 3

Registrado articulado

3.1. Introducción

En el capítulo 2 se analizaron de una forma general los aspectos que conciernen al registrado de imágenes médicas, clasificándolos según distintos criterios comúnmente empleados en la literatura. Asimismo, se describieron los algoritmos más empleados, así como sus principales aplicaciones en el campo de la medicina guiada por imagen.

Nos centramos aquí en los métodos de registrado clasificados según el objeto presente en la imagen (ver la sección 2.10) y dentro de esta clasificación, la de aquellas estructuras anatómicas que soportan un esqueleto interno, como es la columna vertebral y las extremidades.

Ninguna de las transformaciones descritas en la sección 2.3 son adecuadas para imágenes de regiones anatómicas que soporten un esqueleto interno articulado, como la rodilla, el codo, el tobillo, la columna vertebral o la mano¹, ya que no imponen restricciones respecto a la estructura y cinemática de los tejidos presentes en estas regiones anatómicas. Algunas de estas restricciones son las siguientes:

- Los tejidos óseos largos tienen que mantenerse rectos, por lo que de forma local las transformaciones deben ser rígidas (en el caso del registrado intrasujeto y monomodalidad) o afines (en el de registrado intersujeto y/o multimodalidad).
- Los tejidos blandos que rodean a los huesos pueden sufrir deformaciones elásticas, pero deben moverse de forma solidaria con el esqueleto interno que los soporta.
- Las transformaciones geométricas deben soportar las articulaciones del esqueleto óseo, por lo que deben permitir flexiones y giros, pero imponiendo al mismo tiempo la continuidad y derivabilidad de dicha transformación, para asegurar que no se produzcan artefactos indeseados sobre la imagen resultante.

La mayor parte de los algoritmos encontrados en la literatura para este tipo de imágenes emplean transformaciones rígidas o afines [18, 46, 73, 94, 117, 119, 178, 221, 308, 322, 333], que

¹En el caso de que las imágenes a ser registradas presenten distintas posiciones en las articulaciones presentes.

son adecuadas para los tejidos óseos, pero no lo son en el caso de que existan varios huesos junto con sus articulaciones, ni en el de tejidos blandos que rodean a dichos tejidos óseos, especialmente en el caso articulado. Ryu y otros [290] analizan el movimiento de la piel con respecto al de los huesos articulados de la mano, empleando imágenes de RM y marcadores sobre la superficie de la piel. Para ello realizan el registrado rígido de cada hueso de la mano en distintas posturas, definiendo un sistema de coordenadas para cada hueso y obteniendo el desplazamiento de la piel tras el proceso de registrado. Dicho proceso de registrado consiste en dos etapas: la primera de ellas emplea tres puntos de control anatómicos en cada hueso y la segunda el algoritmo ICP [29], tomando como base la isosuperficie de cada hueso segmentado previamente.

En un trabajo previo [202] realizamos el registrado de radiografías de la mano intersujeto. Se registra cada hueso largo (metacarpianos y falanges) por separado de forma afín, tomando como base puntos de control anatómicos colocados en las articulaciones de los huesos y definiendo una ROI para cada hueso. La transformación resultante no posee propiedades de continuidad, dado que se emplean distintas transformaciones afines con dominio local (ver la sección 2.5 y la Figura 2.6(c)).

En otros trabajos publicados se describen algoritmos de registrado que emplean transformaciones curvas. Jacq y Roux [151] realizan el registrado 2D-3D y 3D-3D de imágenes de un fémur, empleando para ello transformaciones polinómicas. Amit y Kong [8], por su parte, desarrollan un método de registrado de radiografías de la mano basándose en puntos de control, que son obtenidos de forma automática a partir de operadores locales y programación dinámica, empleando un modelo de grafos. Como transformación geométrica usan un método espectral [6], en el que los parámetros de la deformación son los coeficientes de su expansión en una cierta base ortonormal (Fourier o wavelet). Muñoz [222] observa que el ajuste de grafos falla en muchas ocasiones, especialmente cuando los operadores locales no localizan puntos candidatos adecuados, por lo que propone nuevos operadores locales; asimismo utilizan TPS como transformación geométrica. Little y otros [182] presentaron una técnica de registrado intrasujeto para imágenes de la cabeza y el cuello. Obtienen una transformación rígida para cada vértebra, interpolándolas para producir una transformación para todo el volumen. El uso de transformaciones rígidas permite exclusivamente el registrado intrasujeto. Arsigny y otros [13] proponen un método en el que se combinan transformaciones rígidas o afines, de forma que la transformación obtenida sea invertible. Aplican su método al registrado de imágenes histológicas, indicando que se podría aplicar también para estructuras articuladas, pero no muestran ejemplos. Modersitzki [217] usa una radiografía de la mano para ejemplificar distintos tipos de registrado, empleando distintos elementos como base del registrado (puntos de control, ejes principales, contenido de la imagen) y distintas transformaciones geométricas (rígida, afín, *splines*, TPS, elástica, basada en fluidos, basada en difusión y de curvatura). Papademetris y otros [240] combinan varias transformaciones rígidas, obteniendo una transformación global continua. Aplican este método al registrado de series de imágenes de extremidades inferiores de ratones, identificando cada articulación y los planos en los que cae el eje de rotación de cada una. Los autores combinan rotaciones parciales por trozos (*piecewise*) para formar una transformación global que sea continua en las articulaciones. Li y otros [179] usan un algoritmo de dos etapas para el registrado intersujeto de volúmenes del cuerpo completo. En la primera etapa realizan el registrado de las estructuras óseas y las superficies externas del cuerpo, usando un algoritmo de registrado basado en puntos; en una segunda etapa, esta trans-

formación inicial se refina mediante un algoritmo de registrado basado en la intensidad de la imagen. Aplican su técnica al registrado de volúmenes de TC de ratones y de la parte superior del cuerpo humano. Esta técnica es completamente automática, pero a partir de los resultados mostrados no parece suficientemente precisa como para servir para nuestro propósito de la evaluación de la edad ósea a partir de las imágenes registradas. En otro trabajo reciente, du Bois y otros [35] presentan un método de registrado articulado para la columna vertebral basado en un método de elementos finitos para la deformación elástica fuera de las estructuras rígidas. Por su parte, Le y otros [176] desarrollan un algoritmo automático de registrado articulado 3D-2D para alinear la geometría del cuerpo humano completo con imágenes radiográficas 2D haciendo uso de un modelo cinemático del cuerpo y el algoritmo ICP. Rhee y otros [272] realizan el registrado articulado de volúmenes de RM de la rodilla; para ello realizan primero una transformación llamada Volume Skeleton Deformation —en castellano, Deformación Volumétrica con Esqueletos— (VSD), que da una transformación aproximada que es refinada realizando un registrado elástico local mediante RBS. Giessen y otros [113] proponen un método para el registrado de los huesos del carpo; para ello plantean su algoritmo como un problema de optimización con dos términos, uno que minimiza la distancia entre los huesos correspondientes y otro que restringe la transformación minimizando la distancia entre superficies de huesos adyacentes. Horaud y otros [144] obtienen el ajuste entre formas rígidas y articuladas mediante el registrado probabilístico de puntos, planteándolo como un problema de máxima verosimilitud con variables ocultas en el que las correspondencias desconocidas se tratan como una mezcla de Gaussianas en cada punto. Aplican su algoritmo al seguimiento de objetos en imágenes estereoscópicas.

En el campo de la neurocirugía guiada por imagen, Edwards y otros [78] desarrollaron un método de registrado en el que implementan un modelo de deformación para tres tipos de tejidos: rígido (hueso), en el que sólo se permiten transformaciones rígidas; fluido, en el que no se impone ninguna restricción sobre la transformación; y blando o elástico, donde se imponen modelos basados en distintos términos energéticos (ver la sección 2.3.3.7). El modelo se deforma mediante puntos de control definidos sobre las imágenes intraoperatorias. Aunque este modelo contempla distintos tipos de tejidos, considera que el tejido óseo es rígido en su conjunto. Rhee y otros [273] realizan el registrado articulado de volúmenes *in vivo* con respecto a modelos anatómicos mediante Volume Blend Deformations —en castellano, Transformaciones Elásticas Volumétricas— (VBD) junto con un algoritmo adaptativo local.

En este capítulo se describirá un nuevo método de registrado que emplea transformaciones curvas y que será adecuado para imágenes cuyo objeto sea una estructura anatómica que soporten un esqueleto interno, como la rodilla, la mano o la columna vertebral. A este método de registrado le llamaremos registrado articulado.

3.2. Descripción general del método

Se presenta aquí un nuevo método de registrado basado en puntos de control para estructuras anatómicas [204] que incluyen un esqueleto interno, tales como los huesos de la mano. Dicho método tiene que soportar muchos grados de variabilidad, ya que las estructuras consideradas poseen multitud de articulaciones. Los métodos de registrado

rígido son claramente inapropiados para este problema y los métodos elásticos conocidos no suelen incorporar la restricción de mantener rectas las estructuras esqueléticas largas. Este nuevo método, al que llamaremos registrado articulado, será adecuado para tratar con dicha situación. El esqueleto óseo interno se modela mediante un modelo de varillas, en el que se dibujan cables que unen los puntos de control localizados en las principales articulaciones de la estructura esquelética que se va a registrar.

La principal característica de nuestro método de registrado es que dentro de los ejes de los huesos (para ser más específicos, donde están localizados los cables), se garantiza un registrado exacto, mientras que en el resto de puntos de la imagen se realiza un registrado elástico basado en una transformación de distancia (con respecto a los cables del modelo); esto produce un registrado afín de los huesos largos en términos prácticos, mientras que el registrado de los tejidos blandos —lejos de los huesos— es elástico.

El método de registrado articulado se realiza en dos etapas principales. La primera es una etapa basada en puntos de control anatómicos y un modelo de varillas obtenido a partir de los mismos, en la que se realiza el cálculo directo de las transformaciones geométricas, mientras que la segunda realizará un registrado de los huesos largos en anchura, no tenido en cuenta en la etapa anterior, ya que el modelo no considera la anchura de los huesos.

Para comenzar a describir el método de registrado articulado se va a caracterizar, de forma breve, con respecto a los criterios de clasificación analizados en el capítulo 2:

- Desde el punto de vista de la dimensionalidad, estamos ante un método de registrado espacial del tipo 2D–2D.
- Respecto a la naturaleza de la transformación, el método emplea transformaciones curvas. La particularidad de la transformación utilizada es que las transformaciones son cuasi-afines para algunas zonas de la imagen, mientras que para otras zonas el tipo de transformación es elástica. Además se asegura que las transiciones entre las distintas transformaciones es suave.
- La base del registrado es intrínseca y basada en puntos de control anatómicos en la primera etapa y en el contenido de la imagen y una medida de similitud en la segunda. A partir de los puntos de control se creará un modelo de varillas que define la estructura del esqueleto óseo.
- La naturaleza de la transformación articulada hace que el dominio de la transformación sea semilocal, de forma que las varillas del modelo empleado ejercen de barreras para la transformación geométrica.
- Con respecto al grado de interacción del usuario, se ha realizado con distintos grados de interacción del usuario, comparando posteriormente los resultados obtenidos con cada uno de ellos. En el caso semiautomático, el usuario inicializa el algoritmo mediante la colocación de los puntos de control anatómicos. Se ha realizado asimismo la automatización de este proceso, mediante el análisis automático de la imagen [223] y mediante programación dinámica [222].
- Si analizamos la optimización, los parámetros son obtenidos de forma explícita en un primer paso, mientras que se emplea búsqueda exhaustiva y optimización basada en métodos de Newton en el segundo.

- Desde el punto de vista de las modalidades involucradas, se puede considerar tanto método monomodal como método modalidad-modelo. En el primer caso se considera que se realiza el registrado de dos imágenes de rayos-X, mientras que en el segundo se considera el registrado de una imagen de rayos-X con respecto al modelo de varillas.
- De la misma forma, para el criterio del sujeto se puede considerar como un método intersujeto, o bien un método de atlas. En el primer caso se realiza el registrado con respecto a otra imagen de rayos-X, mientras que en el segundo se realiza con respecto a una imagen o modelo considerado medio o estándar.
- Por último, con respecto al objeto, el método será útil, como ya se ha dicho, en regiones anatómicas en las que existe un esqueleto interno articulado, como en el caso de la columna vertebral. Sin embargo, las mayores ventajas frente a otros métodos aparecen cuando se emplea sobre regiones con articulaciones formadas por huesos largos, como es el caso del hombro, codo, rodilla, cadera y mano.

Por lo tanto, una descripción general del método de registrado articulado lo definiría como un método de registrado de radiografías bidimensionales intersujeto, representando regiones anatómicas con estructuras óseas articuladas. Se emplea un modelo de varillas creado a partir de diferentes puntos de control anatómicos, que permitirá combinar distintas transformaciones afines locales, obteniendo una transformación curva continua a lo largo de la imagen.

En la siguiente sección se describirá el modelo de varillas, empleando para ello, radiografías de la mano, sin quitar por ello generalidad al método. Se emplean dichas imágenes por constituir una de las regiones anatómicas con estructuras óseas articuladas más complejas del cuerpo humano. Para automatizar completamente el método de registrado, los puntos de control anatómicos se deberán obtener de forma automática. Este problema no será ni mucho menos sencillo, debido especialmente a la gran variabilidad entre los huesos en las diferentes etapas de crecimiento. Por esta razón la primera etapa del método consistirá en un algoritmo para la detección automática de los puntos de control [223], usando para ello varias técnicas de procesado de imagen.

3.3. Base del registrado: modelo de puntos, varillas y cables

El método de registrado articulado se basa en un modelo de varillas que describe la estructura de la región anatómica considerada [204]. Para la creación de este modelo es necesario definir previamente una serie de puntos de control anatómicos sobre el esqueleto óseo, que incluyan los extremos de los huesos y las articulaciones de los mismos. Definiremos aquí dicho modelo sobre radiografías de la mano humana, sin que ello implique una pérdida de generalidad. Emplearemos radiografías de la mano, dado que sobre dicha región anatómica se aplican los métodos médicos de evaluación de la edad ósea (ver el capítulo 4), cuya automatización mediante registrado se presenta en el capítulo 5. En la Figura 3.1(a) se muestra una imagen radiográfica de la mano sobre la que se han marcado los puntos de control anatómicos del modelo utilizado y en la Figura 3.1(b) se puede ver el modelo de varillas y cables obtenido a partir de los puntos de control. Para imágenes correspondientes a las primeras etapas del desarrollo óseo, los puntos de control pueden

ser difíciles de posicionar ya que las epífisis son pequeñas o incluso no existentes, haciendo que el proceso de extracción automática de dichos puntos de control sea una tarea muy compleja.

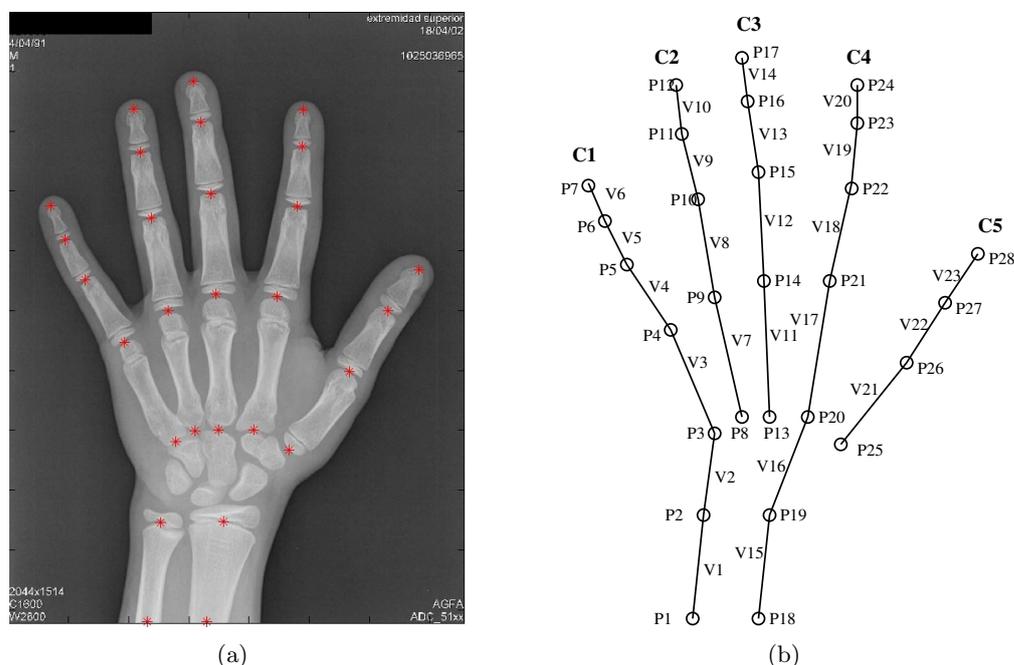


Figura 3.1: (a) Puntos de control anatómicos superpuestos en una radiografía de la mano. (b) Esquema del modelo de varillas junto con las etiquetas de los puntos de control, varillas y cables.

En el caso de la mano, el modelo empleado se basa en 28 puntos de control anatómicos distribuidos de la siguiente manera: cuatro puntos para cada uno de los dedos de la mano situados en cada una de las articulaciones y en el extremo de los dedos (excepto en el dedo pulgar que hay tres), uno en la parte inferior de cada metacarpiano, dos para el cúbito y otros dos para el radio. De forma más exacta, la posición de cada uno de los puntos de control será la siguiente (consultar la Figura 4.1 para ver la anatomía de la mano):

- Extremo superior de la tercera falange de cada uno de los dedos (falange distal). Dentro del modelo, estos puntos de control se etiquetan como P_7 , P_{12} , P_{17} , P_{24} y P_{28} .
- Extremo superior de la segunda falange de cada dedo, a excepción del pulgar (falange media). Corresponden a los puntos de control P_6 , P_{11} , P_{16} y P_{23} .
- Extremo superior de la primera falange de cada dedo (falange proximal). Estos puntos de control se etiquetan como P_5 , P_{10} , P_{15} , P_{22} y P_{27} .
- Espacio entre la parte inferior de la epífisis de la falange proximal y epífisis del metacarpiano de cada dedo. Estos puntos de control tienen la dificultad que para las primeras etapas del desarrollo óseo las epífisis están ausentes o son muy pequeñas. En el modelo aparecen etiquetados como P_4 , P_9 , P_{14} , P_{21} y P_{26} .

- Extremo inferior de los metacarpianos de cada dedo. Estos puntos de control son normalmente difíciles de localizar, ya que los metacarpianos y los huesos del carpo suelen aparecer solapados, especialmente en las últimas etapas de desarrollo. Puntos de control P_3 , P_8 , P_{13} , P_{20} y P_{25} .
- El espacio existente entre el cúbito y su epífisis y el radio y su epífisis también son tomados como puntos de control, siendo respectivamente etiquetados como P_2 y P_{19} .
- Por último, dentro del cúbito y radio se toman otros dos puntos, a una distancia de P_2 y P_{19} igual a la longitud de la falange proximal del dedo corazón. Estos puntos de control se etiquetan como P_1 y P_{18} para el cúbito y el radio, respectivamente.

Todos los puntos de control se centran horizontalmente en los huesos sobre los que están colocados. A partir de estos puntos se construye un modelo de varillas y cables mediante la unión, por medio de segmentos, de cada par de puntos de control consecutivos en cada dedo, siguiendo los ejes de los huesos. La unión de dos puntos de control consecutivos forma una varilla y la unión de las varillas apropiadas constituye un cable. Para el caso de la mano, el modelo está formado por un total de 23 varillas (V_1 - V_{23}) y 5 cables (C_1 - C_5), como se muestra en la Figura 3.1(b).

Cada uno de los cables del modelo representa la estructura anatómica de todos los huesos articulados conectados entre sí; en este caso de un dedo de la mano. El registrado en los cables del modelo (ejes de los huesos) será afín, mientras que en el resto de pixels de la imagen será elástico, dependiendo de la distancia relativa desde cada pixel a cada cable del modelo, de forma que el registrado de los pixels correspondientes a los huesos será *quasi*-afín. Las varillas que representan la estructura de los dedos meñique e índice se prolongan siguiendo los puntos de control del cúbito y radio, respectivamente, para dar de esta forma cierta consistencia a los huesos del carpo, pero permitiendo al mismo tiempo que se produzca un registrado curvo. Esto se ha hecho así debido a la dificultad de usar un modelo de varillas para los huesos cortos del carpo, cuya cinemática sigue siendo objeto de estudio [226,356,369], así como encontrar puntos de control anatómicamente significativos independientes de la edad ósea.

Como ya se ha dicho, en el caso de la mano humana, el estado de las epífisis de los huesos varía de forma muy importante durante el desarrollo óseo², lo que representa una dificultad añadida en el proceso de colocación de los puntos de control, incluso aunque se realice de forma manual por un especialista. En la siguiente sección mostraremos el método empleado para obtener de forma automática los puntos de control a partir de los cuales se realiza el modelo de cables.

El modelo descrito en esta sección concierne al registrado de imágenes de la mano humana. Sin embargo, para la aplicación del método de registrado sobre otras regiones de la anatomía humana la metodología a seguir es prácticamente idéntica. En cada caso será necesario, a partir del conocimiento de la región a registrar, elegir los puntos de control anatómicos adecuados y a partir de ellos el modelo de varillas y cables que describa la estructura anatómica y cinemática de la región a registrar. Por ejemplo, en la Figura 3.2 se muestran los puntos de control y el modelo de varillas empleado para registrar una radiografía antero-posterior de la columna vertebral en su región lumbar.

²Esta es la razón de que se emplee esta parte del cuerpo en los métodos modernos de evaluación del estado de maduración ósea en la infancia.

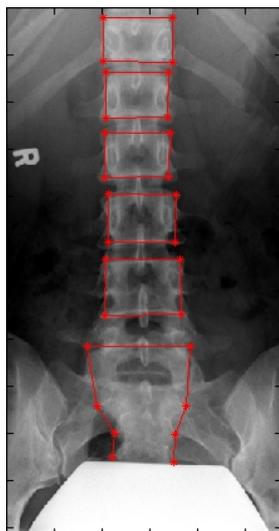


Figura 3.2: Puntos de control y modelo de cables y varillas superpuesto sobre radiografía antero-posterior de la región lumbar de la columna vertebral.

3.3.1. Detección de los puntos de control

En esta sección se describen los pasos necesarios para identificar de forma automática los puntos de control anatómicos definidos en la sección 3.3 para la radiografía de una mano. Este paso es necesario si se desea automatizar totalmente el proceso de registrado. El procedimiento presentado se describe en [223] para los puntos de control de los dedos y aquí se extiende para los situados en los metacarpianos y en el cúbito y radio.

El problema planteado no es ni mucho menos sencillo debido, no sólo a las características de las radiografías relacionadas con el proceso de captación y la tecnología usada para tenerlas en formato digital, sino sobre todo a la alta variabilidad entre las estructuras óseas en las distintas etapas del crecimiento. Esto se puede observar en la Figura 3.3, donde se muestra la mano correspondiente a un paciente en edad muy temprana (a), a uno intermedio (b) y a uno de mayor edad (c). En edades tempranas las epífisis (extremos de los huesos largos) no están presentes; durante el proceso de crecimiento aparecen separadas de la metáfisis (el resto del hueso) y finalmente se fusionan a la misma. Con el objetivo de obtener la identificación de los puntos de control anatómicos independientes de la edad, se deben tener en cuenta estas diferencias.

Otro problema que se encuentra es la diferente postura de las manos en las distintas imágenes, así como el ángulo entre los dedos. Por tanto, puede ser difícil de emplear un algoritmo genérico. Otra razón que complica la extracción automática de los puntos de control son los valores de intensidad desiguales según el área de la radiografía. Para dar un ejemplo, en la Figura 3.4 se muestra el perfil de intensidad a lo largo del eje de un dedo.

Vamos a describir el procedimiento de extracción de los puntos de control, ilustrando dicha descripción mediante la imagen mostrada en la Figura 3.4(b). En primer lugar, se reduce el ruido mediante un filtrado Gaussiano. A continuación, se extraen los bordes de los huesos para segmentar las estructuras de interés tras la aplicación de un algoritmo de *watershed*. En paralelo, se obtienen los ejes de los dedos. Finalmente, se detectan los puntos

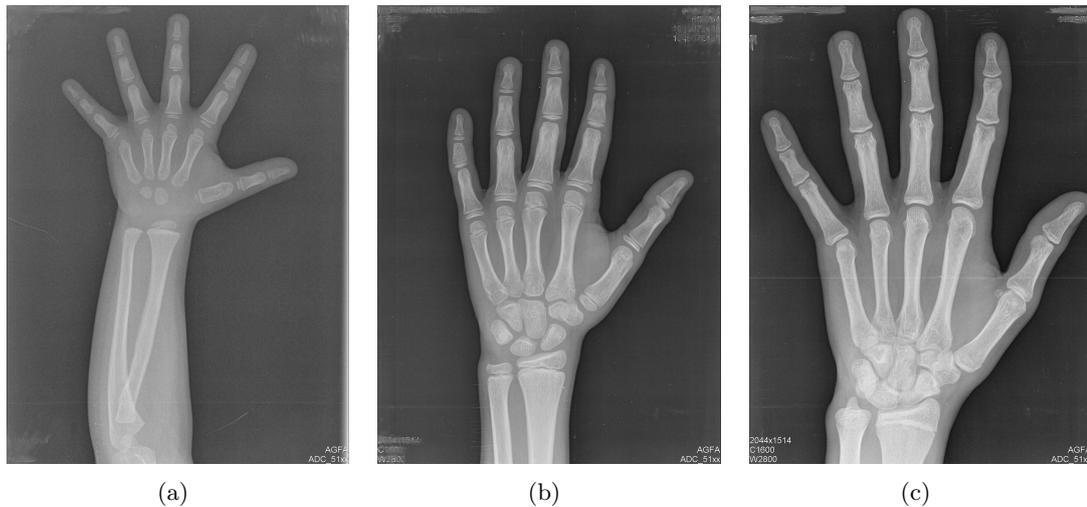


Figura 3.3: (a) Radiografía de la mano para un paciente de edad temprana (los huesos del carpo no han aparecido aún y las epífisis son pequeñas y separadas de las metáfisis), (b) radiografía de la mano de un paciente con una edad intermedia (huesos del carpo ya presentes y epífisis y metáfisis comienzan a fusionar), (c) radiografía de la mano de un paciente de mayor edad (huesos del carpo superpuestos y epífisis y metáfisis fusionadas).

de control a partir de la imagen segmentada. En la Figura 3.5 se muestra el diagrama de bloques de todo el proceso. A continuación se describe cada paso indicado aquí con mayor detalle.

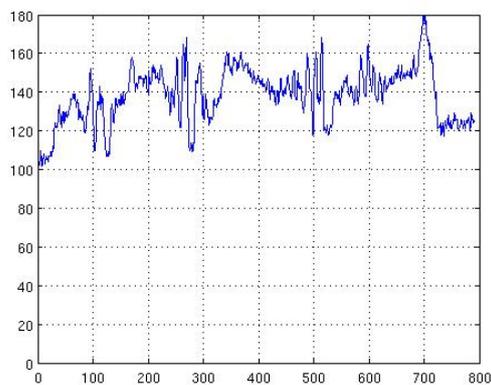
3.3.1.1. Detección de bordes

Con el objetivo de identificar los huesos de interés, en primer lugar se extraen los bordes de las estructuras de la imagen. La detección de bordes se realiza mediante la aplicación del algoritmo de Canny [43]. A partir del gradiente de la imagen y su dirección, obtiene los bordes de los huesos. Para tratar de obtener contornos cerrados, el algoritmo de Canny emplea un operador de histéresis.

En el paso de segmentación mediante el algoritmo *watershed* es más importante obtener un contorno cerrado que uno fino. Por ello, se realiza también una dilatación del borde para asegurar que los bordes sean líneas cerradas. El resultado de este paso se muestra en la Figura 3.6, donde se pueden observar los bordes resultantes de los huesos, así como los contornos de otras estructuras existentes en la imagen. Por tanto, esta es una buena imagen candidata para aplicar el filtro *watershed* y segmentar los huesos, como se describirá a continuación.

3.3.1.2. Segmentación

Para segmentar los huesos de interés aplicamos un algoritmo de *watershed* (inundación) [360] sobre la imagen obtenida en el paso anterior. El nombre *watershed* es debido al hecho de que la imagen se considera como un terreno inundado. De esta forma, los niveles de



(a)



(b)

Figura 3.4: (a) Perfil de intensidad a lo largo del eje de un dedo, (b) Imagen de ejemplo usada para la detección de puntos de control.

gris mayores corresponden a mayores elevaciones y viceversa. Mediante la inmersión de la imagen en agua, las regiones de menor altitud se inundarán antes. Las líneas donde el nivel de agua de regiones adyacentes se junta definen los contornos de las regiones.

Como resultado del filtro *watershed* se obtiene una imagen etiquetada, como se puede observar en la Figura 3.7(a), en la que cada color identifica la etiqueta de la región correspondiente. Se puede observar que existe un gran número de regiones, debido a que en la imagen de bordes existían gran cantidad de contornos cerrados. Esta sobre-segmentación es un problema del algoritmo *watershed* cuando existe un gran número de mínimos locales. Dado que sólo nos interesa distinguir dos regiones (hueso y no hueso), aplicamos un criterio de unión a las regiones resultantes, considerando como hueso aquellas regiones cuya área esté por encima de un cierto umbral. El umbral se define como una proporción del área total de la imagen.

En la Figura 3.7(b) se muestra la imagen binaria obtenida; se puede observar que pequeñas regiones del fondo son consideradas como hueso. Esto no será un problema para la detección automática de los puntos de control, ya que también se tendrán en cuenta los ejes de los dedos, por lo que las ROIs serán las regiones segmentadas cruzadas por estos ejes. La forma de extraer los ejes se explicará a continuación.

3.3.1.3. Extracción de los ejes de los huesos

La determinación de los ejes de los dedos se realiza siguiendo el método propuesto en [188]. A partir de la imagen radiográfica original, en primer lugar se elimina el fondo mediante la aplicación de un umbral adaptativo que varía con la posición en la imagen de

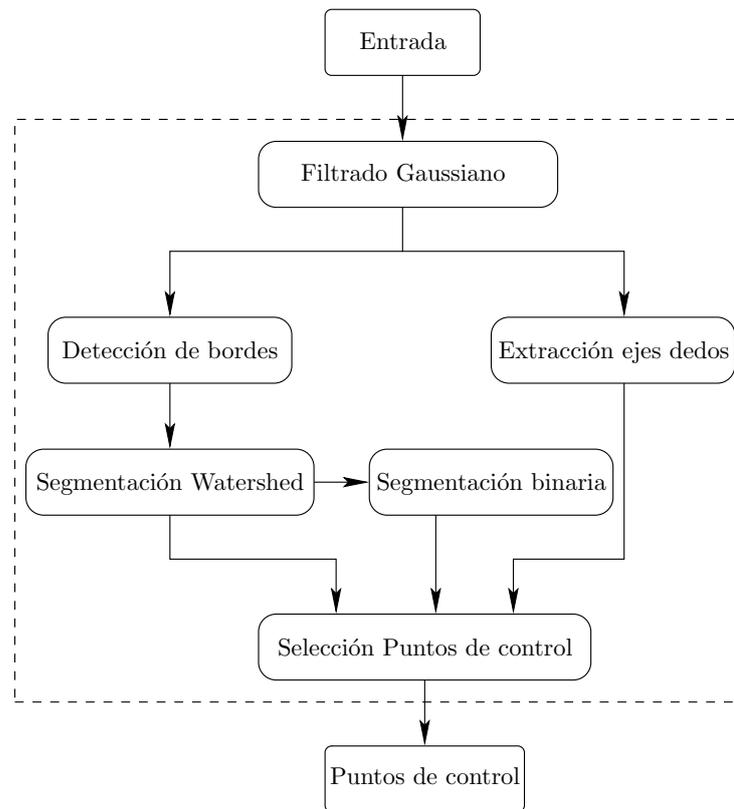


Figura 3.5: Diagrama de bloques en el que se muestra la extracción de los puntos de control necesarios para el registrado articulado de imágenes de la mano.

acuerdo con estadísticos locales. A continuación, se aplica un algoritmo de adelgazamiento para obtener un esqueleto aproximado de la mano. Las ramas correspondientes a cada dedo forman ejes longitudinales aproximados, que sin embargo necesitan ser refinados. Para ello, se aproximan estas ramas mediante líneas rectas que se reposicionan en el centro de cada dedo analizando secciones transversales sucesivas de los mismos. En la Figura 3.8 se pueden ver los ejes extraídos sobre la imagen original (a) y sobre la imagen segmentada (b).

La extensión de los ejes calculados no es adecuada para los metacarpianos, ya que no están necesariamente alineados con las falanges, como se puede observar en el metacarpiano del dedo corazón en la Figura 3.8. Por tanto, será necesario emplear un método más complejo para obtener los puntos de control correspondientes a estos huesos, como se describirá a continuación.

3.3.1.4. Extracción de puntos de control

Hasta el momento disponemos de la imagen segmentada y los ejes de los dedos. A partir de estos datos podemos determinar los 20 puntos de control correspondientes a los dedos [223]. Para ello, buscamos los cambios de intensidad en la imagen segmentada a lo largo de los ejes de los dedos. Estos puntos, mostrados en la Figura 3.9(a), nos permitirán identificar los veinte puntos de control deseados.

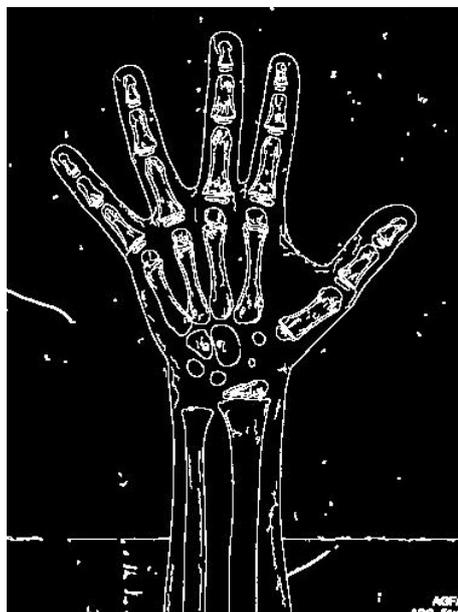


Figura 3.6: Contornos extraídos mediante el algoritmo de Canny y una dilatación posterior del contorno.



(a)



(b)

Figura 3.7: (a) Imagen resultante de aplicar el filtrado *watershed* (cada color representa una región), (b) imagen con los huesos segmentados después de umbralizar la imagen anterior.

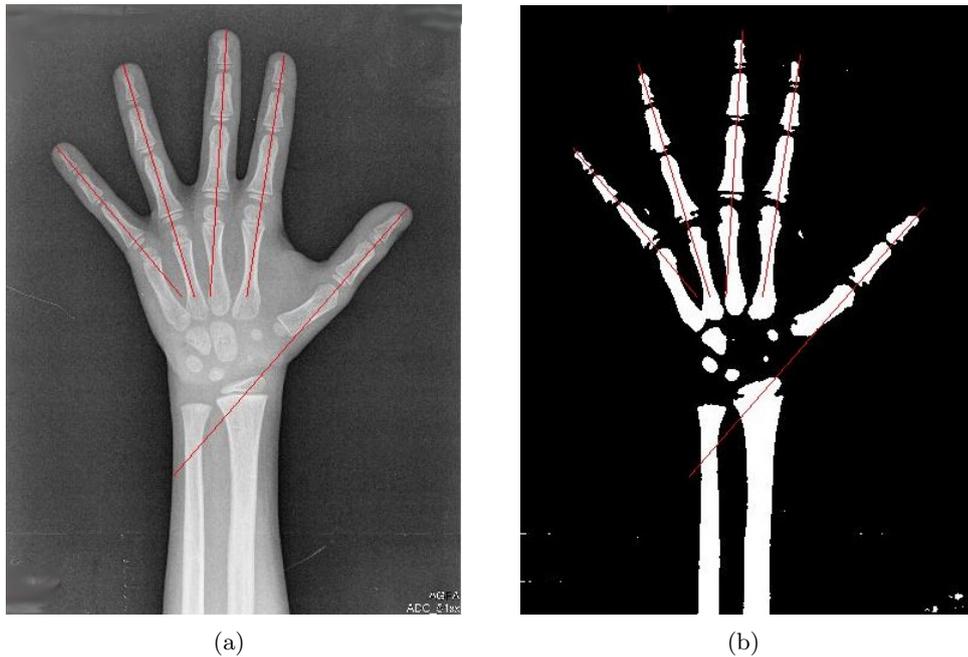


Figura 3.8: (a) Ejes de los dedos sobre la imagen original, (b) ejes de los dedos sobre la imagen segmentada.

Lo primero, identificamos los puntos de control en los extremos de las falanges distales de los dedos como el primer cambio de intensidad a lo largo de los ejes. Los restantes puntos de control se detectan calculando el punto medio entre cambios de intensidad cercanos. De esta forma, los puntos de control entre las falanges se colocan correctamente independientemente del estado de maduración de las epífisis.

Los puntos de control resultantes se muestran en la Figura 3.9(b). Aquí se puede ver que el punto de control inferior del pulgar no se ha colocado de forma muy exacta, como consecuencia de la aproximación de este dedo como una línea recta (aproximación que para el caso del pulgar falla en ocasiones). Estos errores en la colocación de los puntos de control se tratarán de corregir mediante la aplicación del algoritmo de optimización de los mismos, descrito en la sección 3.4.3.

Los puntos de control situados en el cúbito y el radio se pueden encontrar de forma sencilla a partir de la imagen etiquetada obtenida mediante el filtrado *watershed*, mostrada en la Figura 3.7(a) y la imagen segmentada mostrada en la Figura 3.7(b). Los puntos de control P_1 y P_{18} se extraen trazando una línea horizontal en la parte inferior de la imagen y seleccionando los centros de las dos líneas formadas por la segmentación del cúbito y el radio. A continuación, se extraen el cúbito y el radio como las regiones *watershed* conectadas a los dos puntos de control anteriores y los puntos de control P_2 y P_{19} se obtienen a partir de los extremos superiores de estas regiones. Los puntos de control P_1 y P_{18} se mueven hacia arriba o hacia abajo en la dirección del hueso para que estén situados a una distancia de P_2 y P_{19} equivalente a la longitud de la falange proximal del dedo corazón, tal como se definieron en la sección 3.3.

Los restantes cuatro puntos de control son los correspondientes a la parte inferior de

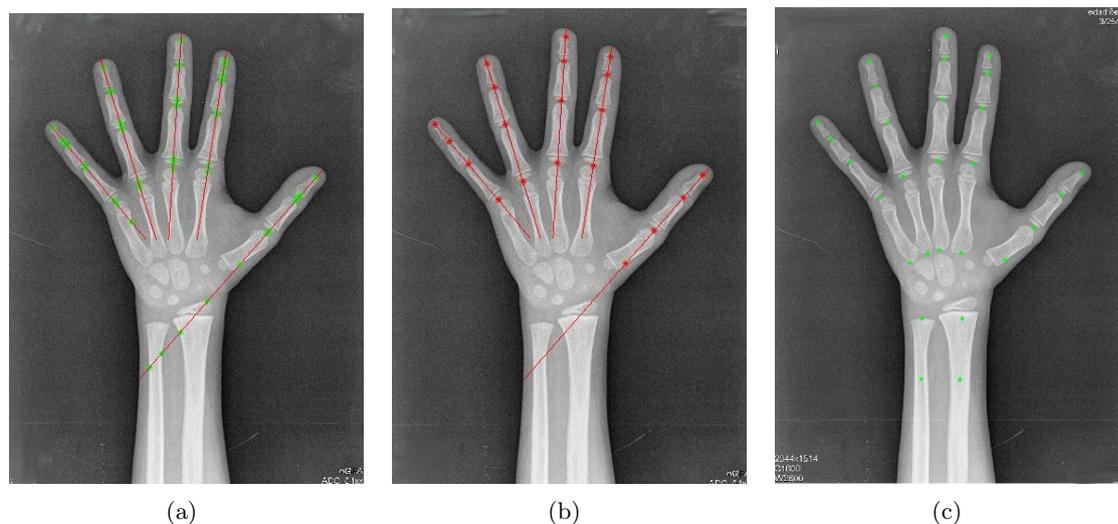


Figura 3.9: (a) Puntos de cambio de intensidad a lo largo de los ejes de los dedos, (b) puntos de control detectados en la primera etapa a partir de los ejes de los huesos, (c) todos los puntos de control detectados.

los cuatro metacarpianos excepto el del pulgar. Como se dijo anteriormente, la extensión de los ejes extraídos no es adecuada para detectar estos puntos, ya que no tienen por qué estar alineados con las falanges. Para extraerlos, trazamos una línea horizontal a una distancia equivalente a la de la falange media del meñique (distancia entre los puntos de control P_5 y P_6) por debajo del punto de control P_4 y seleccionamos las regiones de la imagen *watershed* cruzadas por esta línea. Estas regiones corresponderán a los cuatro metacarpianos de interés. Los puntos de control se obtendrán como los extremos inferiores de los metacarpianos. En la Figura 3.9(c).

Usando estos 28 puntos de control, se puede llevar a cabo el registrado, como se explicará en la siguiente sección.

3.4. La transformación articulada

En esta sección se va a describir la transformación geométrica empleada en el registrado articulado, que es la que define de una forma más significativa este método de registrado. El registrado articulado ajusta el modelo (y la imagen subyacente) de la imagen móvil (imagen a registrar), denotada como I^M , sobre el modelo de la imagen fija (imagen de referencia), I^F . El resultado del registrado es una transformación elástica de I^M mediante la transformación obtenida, denotada como $\mathcal{T}_a(I^M)$, (donde el subíndice “a” indica “articulado”) en la que los modelos y los pixels subyacentes (ejes de los huesos) en ambas imágenes coinciden.

La principal peculiaridad de esta transformación geométrica es que permite realizar de forma simultánea transformaciones afines y curvas sobre una misma imagen. De esta forma, se puede conseguir que los puntos correspondientes a las varillas del modelo, es decir, los ejes principales de los huesos, sean transformados mediante transformaciones

estrictamente afines, mientras que el resto de puntos sufran transformaciones curvas, de forma que se mantenga la continuidad de la transformación a lo largo de toda la imagen (ver Figura 3.10(a)). El grado de elasticidad en la transformación depende de la distancia relativa de cada uno de los pixels de la imagen a cada una de las varillas del modelo. Mientras que los puntos cercanos a las varillas sufrirán transformaciones casi afines, los puntos más alejados sufrirán transformaciones con grados de elasticidad mayor, por lo que de forma práctica, los pixels correspondientes a los huesos finos son transformados de forma afín, consiguiendo el objetivo de mantener la rigidez de los huesos.

Si analizamos esta transformación respecto al criterio del dominio (ver la sección 2.5), la transformación tiene las siguientes características deseables:

- En los pixels de la imagen que se encuentran sobre cada varilla del modelo sólo debe influir la transformación afín correspondiente a dicha varilla, como se muestra en la Figura 3.10(a).
- En los pixels de la imagen que se encuentran entre dos varillas del modelo deben influir ambas transformaciones en función de la distancia del pixel a cada una de las varillas, como se muestra en la Figura 3.10(b), dando como resultado una transformación curva.
- Sobre un pixel sólo deben afectar las varillas más cercanas en cada dirección, no debiendo afectar las transformaciones correspondientes a varillas más alejadas en la misma dirección, de forma que las varillas del modelo ejercen de “aislantes” para las transformaciones correspondientes a varillas más alejadas de dicho pixel, como aparece reflejado en la Figura 3.10(c).

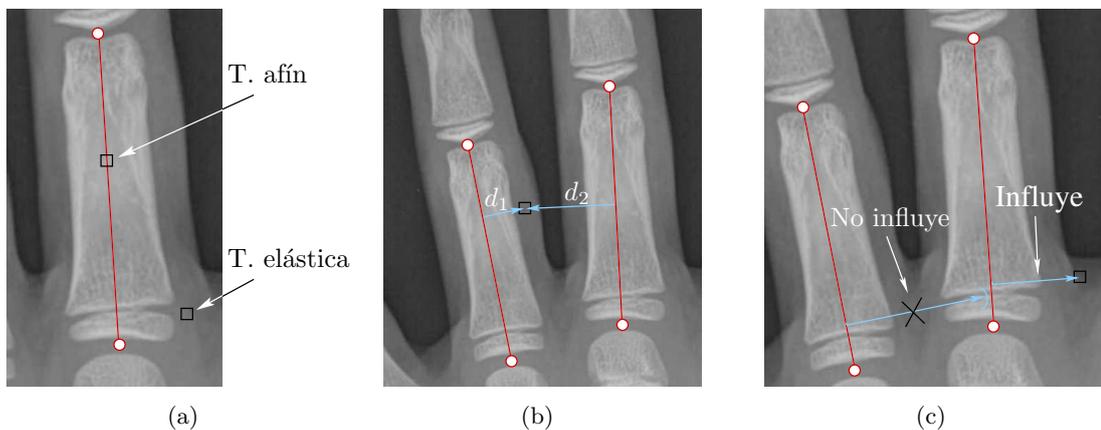


Figura 3.10: Dominio de la transformación articulada. (a) Las transformaciones son afines sobre las varillas y curvas lejos de ellas. (b) En un pixel entre dos varillas, la transformación depende de la distancia a cada una de ellas. (c) Una varilla cercana aísla a un pixel del efecto de varillas más alejadas en la misma dirección.

Por tanto, el método de registro que emplea esta transformación geométrica no es global, ya que no se aplica la misma transformación sobre toda la imagen, pero tampoco es estrictamente local, ya que la distancia sobre la que tiene influencia cada una de las transformaciones depende de la configuración del modelo de puntos y varillas. Podemos decir

que es una transformación semilocal. Cada una de las transformaciones afines empleadas tienen soporte infinito, pero las características descritas hacen que la transformación final tenga un soporte semicompacto, ya que dependiendo de la configuración del modelo y de la posición de cada pixel en la imagen, van a influir sobre el mismo unas determinadas varillas y transformaciones.

Para obtener la transformación correspondiente a cada punto, se necesita disponer de dos conjuntos de parámetros fundamentales: el primero de ellos es el conjunto de transformaciones afines correspondientes a cada una de las varillas del modelo, mientras que el segundo son los mapas de pesos o transformaciones de distancias, que van a determinar la elasticidad de la transformación en cada uno de los puntos. El registrado tendrá por tanto dos etapas principales; en la primera de ellas, se calculará el conjunto de transformaciones afines, mientras que en la segunda se obtendrá la correspondencia elástica entre cada pixel de la imagen original con los pixels de la imagen registrada mediante un proceso de regularización basado en una transformación de distancias con cada cable del modelo.

3.4.1. Transformaciones afines de las varillas

Tal y como se ha explicado previamente, los puntos correspondientes a las varillas sufren transformaciones afines, ya que sobre dichas varillas se pueden realizar transformaciones de traslación, rotación y escalado³, pero no transformaciones curvas. Para ello, se calcula la transformación afín que alinea cada una de las varillas de la imagen móvil, I^M , con su varilla correspondiente en la imagen fija, I^F .

La transformación afín se puede expresar mediante una versión en dos dimensiones de la matriz de transformación dada por la Ecuación (2.9), que utiliza las posiciones de los pixels dadas en coordenadas homogéneas. Si representamos por $\mathbf{x} = (x, y)$ un punto en coordenadas cartesianas en el espacio de entrada (imagen móvil antes de ser transformada) y por $\mathbf{x}' = (x', y')$, el mismo punto en el espacio de salida (imagen móvil tras su transformación), la operación de transformación afín se puede expresar como:

$$\mathbf{x}' = \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{A}\mathbf{x} = \begin{pmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.1)$$

Al aplicar las matrices de transformación de forma directa, o mapeo directo —recorriendo de forma secuencial los pixels en la imagen de entrada y obteniendo las coordenadas de cada pixel correspondiente en el espacio de salida— sobre una imagen digital, surgen dos posibles problemas asociados a la falta de biyectividad⁴ en la transformación [263], tal como aparece representado en la Figura 3.11:

1. Si la transformación no es inyectiva⁵, pueden existir pixels en el espacio de salida que correspondan a más de un pixel en el espacio de entrada, de forma que se produce un solapamiento.

³Se considera aquí exclusivamente el escalado de las varillas en longitud, considerando que no tienen anchura. En la sección 3.4.4 se realizará el registrado de los huesos en anchura.

⁴Recuérdese que una función es biyectiva si es inyectiva y suprayectiva.

⁵Una transformación $\mathcal{T}: X \rightarrow U$ es inyectiva si y solo si se cumple que: $\mathcal{T}(\mathbf{x}) = \mathcal{T}(\mathbf{y}) \Rightarrow \mathbf{x} = \mathbf{y}, \forall \mathbf{x}, \mathbf{y} \in X$.

2. Si la transformación no es suprayectiva⁶, pueden existir pixels o zonas de pixels en el espacio de salida que no correspondan a ningún pixel en el espacio de entrada, dando lugar a agujeros en la imagen transformada.

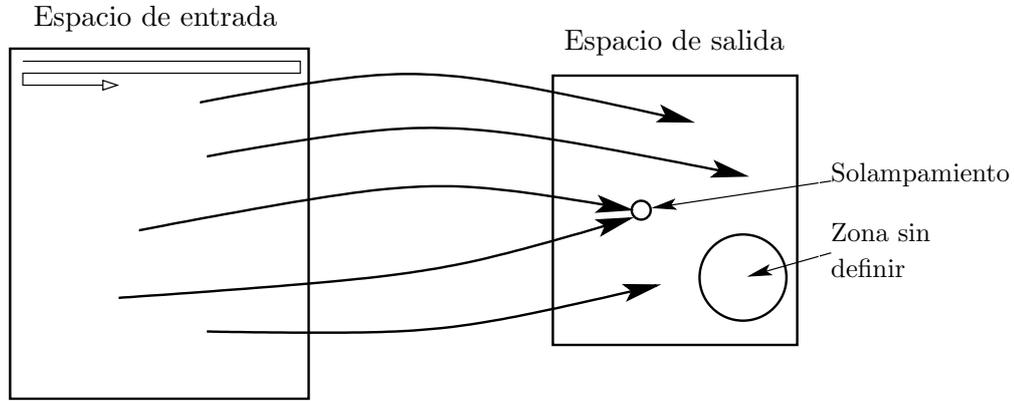


Figura 3.11: Mapeo directo: correspondencia entre espacio de entrada y espacio de salida. La transformación no es biyectiva, por lo que aparecen solapamientos y agujeros.

Para solucionar los problemas que presenta el mapeo directo se emplea el cálculo de posiciones inverso, o mapeo inverso, consistente en recorrer de forma secuencial los pixels de la imagen de salida y obtener, para la posición de cada pixel en el espacio de salida, $\mathbf{x}' = (x', y')$, la posición del pixel correspondiente en el espacio de entrada, $\mathbf{x} = (x, y)$, tal como aparece representado en la Figura 3.12. Hay que tener en cuenta que las coordenadas de entrada (x, y) que corresponden a la transformación inversa de las coordenadas de salida (x', y') no corresponderán en general al centro de los pixels, por lo que será necesario realizar interpolación. La matriz de transformación en el mapeo inverso es la inversa de la correspondiente al mapeo directo:

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}' = \mathbf{B} \mathbf{x}' = \begin{pmatrix} b_{00} & b_{01} & b_{02} \\ b_{10} & b_{11} & b_{12} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.2)$$

Para la traslación, la matriz correspondiente al mapeo inverso es:

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -t_x \\ 0 & 1 & -t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (3.3a)$$

para la rotación:

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos \theta & \text{sen } \theta & 0 \\ -\text{sen } \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (3.3b)$$

siendo θ el ángulo de rotación en el sentido levógiro con respecto al eje horizontal en la imagen origen; y para el escalado:

$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} 1/s_x & 0 & 0 \\ 0 & 1/s_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.3c)$$

⁶Una transformación $\mathcal{T} : X \rightarrow U$ es suprayectiva si $\text{Im} \mathcal{T} = U$.

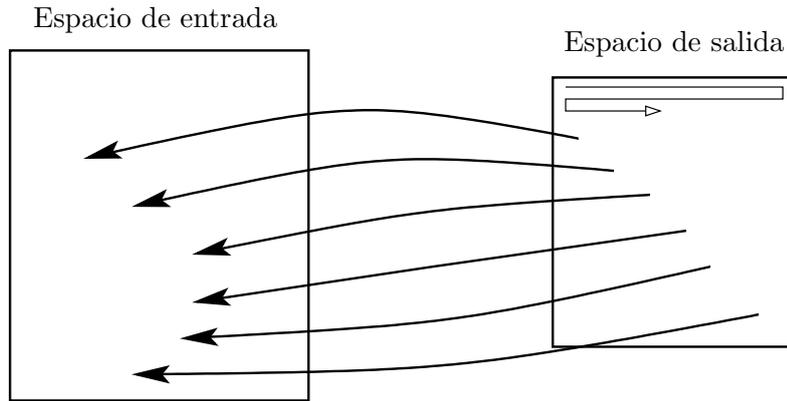


Figura 3.12: Mapeo inverso: correspondencia entre espacio de salida y espacio de entrada. Se solucionan los problemas del mapeo directo, pero es necesario interpolar.

Si bien, como se ha dicho, el cálculo de la matriz de transformación correspondiente a cada varilla se puede obtener a partir de los dos puntos de control que la definen, de forma independiente del resto de varillas que forman cada cable, el procedimiento de cálculo de las matrices de transformación se realiza mediante la composición de varias transformaciones afines. Así, se comienza calculando la transformación de la varilla proximal⁷ y se aplica dicha transformación a esa varilla y al resto de varillas del cable en dirección proximal-distal. Posteriormente, se calcula la transformación de la varilla siguiente en dirección proximal-distal, aplicándose a esa y a las siguientes en dicha dirección, siguiendo el mismo procedimiento hasta llegar a la varilla distal⁸. El cálculo de las transformaciones se realiza así para que sea útil, no sólo para el registrado de imágenes, sino para otras aplicaciones, como por ejemplo, simulación de movimientos, animación por ordenador, etc., asegurando de esta forma que los huesos modelados por un cable, aparecen siempre interconectados entre sí.

Para el cable C_j , compuesto por las varillas $V_i \in [i_1, i_2]$, con índices ordenados según la dirección proximal-distal (como se indica en la Figura 3.1b), la matriz de transformación para la varilla i -ésima, \mathbf{M}_i , se calcula como el producto matricial:

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{M}_i^0 \cdot \mathbf{M}_{i-1}^0 \cdot \mathbf{M}_{i-2}^0 \cdot \dots \cdot \mathbf{M}_{i_1}^0, \quad (3.4)$$

siendo \mathbf{M}_i^0 cada una de las matrices de transformación obtenidas de la forma indicada en el párrafo anterior y \mathbf{M}_i la matriz compuesta de todas esas transformaciones desde la varilla V_i hasta la varilla proximal del cable al que pertenece, V_{i_1} .

Para calcular la matriz de transformación \mathbf{M}_i^0 , correspondiente a la varilla V_i , sólo es necesario obtener la transformación geométrica que alinea los dos puntos de control de la imagen origen con los puntos de control correspondientes en la imagen destino. La transformación geométrica afín se puede descomponer en operaciones de traslación, escalado y rotación en coordenadas homogéneas, tal como aparece en la Ecuación (3.3). El escalado será igual en ambas dimensiones, ya que sólo se está considerando como base del registrado los puntos de control de las varillas⁹. Para ser más específicos, sean $\mathbf{u}_1 = (u_1, v_1)$

⁷En cada cable, aquella varilla que está sobre el hueso más próximo a la línea media del cuerpo.

⁸En cada cable, aquella varilla que está sobre el hueso más alejado de la línea media del cuerpo.

⁹En la sección 3.4.4 se considerará el registrado de los huesos largos en anchura.

y $\mathbf{u}_2 = (u_2, v_2)$ las coordenadas cartesianas de los dos puntos de control de la varilla V_i en I^M (espacio de entrada) y $\mathbf{x}_1 = (x_1, y_1)$ y $\mathbf{x}_2 = (x_2, y_2)$ las coordenadas de los nodos correspondientes en I^F (espacio de salida). El procedimiento es, tal como aparece representado en la Figura 3.13, el siguiente:

1. Trasladar I^M de tal forma que el nodo \mathbf{u}_1 coincida con el origen de coordenadas $(u_1, v_1) = (0, 0)$. La matriz de traslación de esta operación geométrica es \mathbf{T}_1 , dada por la Ecuación (3.3a), con parámetros $t_x = -u_1$, $t_y = -v_1$.
2. Rotar I^M sobre el nodo \mathbf{u}_1 (origen de coordenadas) de forma que la varilla R_i en I^M tenga orientación vertical. La matriz de rotación será \mathbf{R}_1 , dada por la Ecuación (3.3b), con ángulo de rotación:

$$\theta = \frac{\pi}{2} - \arctan\left(\frac{v_2 - v_1}{u_2 - u_1}\right). \quad (3.5)$$

3. Escalar I^M de tal forma que la varilla R_i tenga la misma longitud en ambas imágenes. El factor de escala para la matriz \mathbf{S} , dada por la Ecuación (3.3c), es:

$$s = \frac{\sqrt{(y_2 - y_1)^2 + (x_2 - x_1)^2}}{\sqrt{(v_2 - v_1)^2 + (u_2 - u_1)^2}}. \quad (3.6)$$

4. Rotar I^M sobre el nodo \mathbf{u}_1 de forma que R_i en I^M tenga la misma orientación que en I^F . La matriz de rotación será \mathbf{R}_2 , dada por la Ecuación (3.3b), con ángulo de rotación:

$$\theta = \arctan\frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} - \frac{\pi}{2}. \quad (3.7)$$

5. Trasladar I^M de forma que la varilla R_i coincida en ambas imágenes. La matriz de traslación la llamaremos \mathbf{T}_2 , dada por la Ecuación (3.3a), con parámetros $t_x = x_1$, $t_y = y_1$.

La operación geométrica global será, por tanto:

$$\mathbf{M}_i^0 = \mathbf{T}_1 \cdot \mathbf{R}_1 \cdot \mathbf{S} \cdot \mathbf{R}_2 \cdot \mathbf{T}_2 \quad (3.8)$$

y se muestra en la Figura 3.13.

3.4.2. Transformación articulada de la imagen

Una vez tenemos la matriz de transformación afín \mathbf{M}_i para cada varilla, R_i , del modelo, para calcular la transformación final articulada se realiza una ponderación de todas las transformaciones [201], con pesos $w_i(x, y)$, que son una medida de como afecta la transformación de R_i al pixel (x, y) de la imagen. Estos pesos serán función de la distancia de cada pixel de la imagen a la varilla. Esta operación puede expresarse en coordenadas homogéneas como:

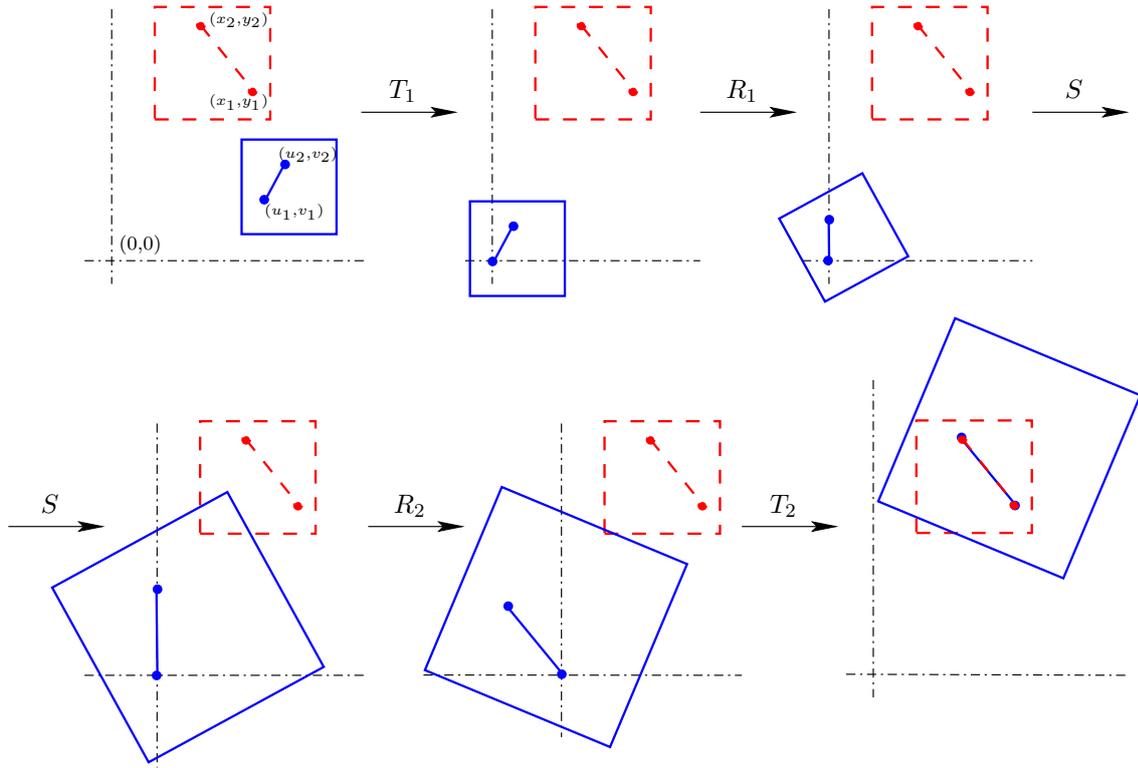


Figura 3.13: Transformaciones geométricas para el cálculo de la transformación afín de una varilla. En Azul se representa la imagen móvil, I^M , junto con su varilla R_i y en rojo con trazos punteados la imagen fija, I^F , junto con la varilla correspondiente R_i .

$$\begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} = \left[\sum_{i=1}^N w_i(x, y) \mathbf{M}_i \right] \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (3.9)$$

donde (u, v) y (x, y) son las coordenadas cartesianas de cada pixel en la imagen móvil antes (espacio de entrada) y después (espacio de salida) de la transformación.

Para obtener la transformación elástica —articulada— se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. La transformación debe ser afín para los pixels cercanos a los cables; por tanto, el peso $w_i(x, y)$ correspondiente a la transformación de la varilla R_i debe tener un valor cercano a 1 en los pixels situados sobre la varilla R_i .

$$w_i(x, y) \simeq 1, \quad (x, y) \in R_i. \quad (3.10a)$$

2. En los pixels situados sobre la varilla R_i , los otros pesos, $w_j(x, y)$, $j \neq i$, deben tener valores cercanos a 0.

$$w_j(x, y) \gtrsim 0, \quad (x, y) \in R_j, \quad j \neq i. \quad (3.10b)$$

3. Para obtener una transformación suave en los puntos (x, y) alejados de las varillas, el peso $w_i(x, y)$ deberá ser inversamente proporcional con la distancia $d_i(x, y)$ desde ese pixel a la varilla R_i .

$$w_i(x, y) \propto \frac{1}{d_i(x, y)}. \quad (3.10c)$$

4. La suma de todos los pesos en cada pixel (x, y) debe ser unitaria.

$$\sum_{j=1}^N w_j(x, y) = 1, \quad \forall(x, y). \quad (3.10d)$$

Para satisfacer esta última condición, es suficiente normalizar cada peso con la suma de todos los demás, en cada uno de los pixels.

$$w'_i(x, y) = \frac{w_i(x, y)}{\sum_j w_j(x, y)}. \quad (3.10e)$$

Para calcular los mapas de pesos, $w_i(x, y)$, empleamos una técnica iterativa. Los pesos iniciales $w_i^0(x, y)$ se calculan mediante una transformación de distancias, con un valor de 1 en la varilla y 0 a una distancia infinita de la misma, por medio de la función:

$$w_i^0(x, y) = \text{sigm} \left(\frac{1}{1 + d_i(x, y)} \right), \quad (3.11)$$

donde $d_i(x, y)$ es la distancia desde el pixel (x, y) de la imagen a la varilla R_i y $\text{sigm}(\cdot)$ es una función sigmoide, que suaviza la pendiente del mapa de pesos cerca del cable, de forma que se satisfaga la condición 3, dada por la Ecuación (3.10c). A continuación, se realiza un proceso iterativo, en el cual cada peso hace disminuir el valor de los demás cuando tiene un valor alto (cercano a 1), satisfaciendo de forma aproximada las condiciones 1 y 2 definida en las Ecuaciones (3.10a) y (3.10b), dominando por tanto la transformación global. Para ello, en cada iteración del algoritmo, n , los nuevos pesos se calculan como:

$$w_i^n(x, y) = w_i^{n-1}(x, y) \cdot (1 - k \text{sigm}(r_i^n(x, y))), \quad (3.12)$$

donde k es un valor cercano a 0 que controla la velocidad de cambio en cada iteración y $r_i(x, y)$ es la suma del resto de pesos en la iteración interior:

$$r_i^n(x, y) = \sum_{j=1, j \neq i}^N w_j^{n-1}(x, y). \quad (3.13)$$

Finalmente, los pesos se normalizan de forma que la suma de todos ellos en cada pixel sea unitaria, satisfaciendo de esta forma la condición 4, dada por la Ecuación (3.10d)¹⁰.

$$w_i^b(x, y) = \frac{w_i^M(x, y)}{\sum_j w_j^M(x, y)} \quad (3.14)$$

¹⁰El superíndice b es debido a que en la sección 3.5 se propondrán varias definiciones distintas de pesos, una de las cuales es ésta [201].

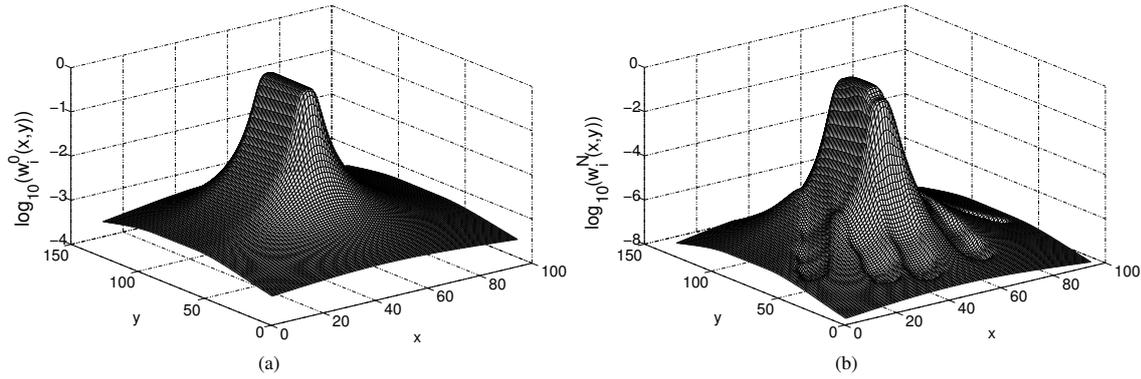


Figura 3.14: (a) Mapa de pesos inicial $w_i^0(x, y)$ para $i = 11$ (R_{11} , ver Figura 3.1(b)) en escala logarítmica. Las etiquetas de los ejes son las coordenadas de la imagen en una versión diezmada de la misma, con un factor de diezmado de $L = 16$; (b) mapa final de pesos $w_i^b(x, y)$ después del proceso iterativo descrito, en escala logarítmica.

donde M es el número de iteraciones. La Figura 3.14(a) muestra uno de los mapas de pesos inicial $w_i^0(x, y)$, donde se puede ver el efecto suavizante de la sigmoide. En la Figura 3.14(b) se muestra el mapa final de pesos correspondiente a la misma varilla, $w_i^b(x, y)$ tras el proceso iterativo, donde cada mapa de pesos interactúa con los otros. $w_i^b(x, y)$ tiene valores menores en los puntos en los que los otros mapas tienen valores altos, de forma que se satisfacen de forma aproximada las condiciones dadas por la Ecuación (3.10).

Para disminuir la carga computacional, los mapas de pesos no se obtienen para todos los pixels de la imagen transformada, (x, y) , sino en una versión diezmada de la misma — con un factor de diezmado L —, (x_L, y_L) , obteniendo de esa forma un mapa de pesos diezmado, $w_i(x_L, y_L)$, como se muestra en la Figura 3.14, que finalmente es interpolado. Además, es interesante resaltar que los mapas de pesos, $w_i^b(x_L, y_L)$, dependen exclusivamente de la disposición del modelo de varillas en la imagen fija, I^F , (siendo por tanto independiente de la imagen móvil a ser registrada, I^M); como consecuencia, es necesario calcularlos únicamente una vez para cada imagen fija¹¹.

Finalmente, el proceso de cálculo de posiciones inverso permite obtener las coordenadas (u, v) que caen entre los valores de los pixels conocidos en la imagen I^M de entrada. Por tanto, es necesario estimar los valores desconocidos en dichas posiciones a partir del valor de los pixels vecinos. Este proceso se realiza mediante el método conocido de interpolación bilineal [263]. Para futuras referencias, el resultado del registrado articulado obtenido se denotará como:

$$(I^M)' = \mathcal{T}_a(I^M). \quad (3.15)$$

3.4.3. Optimización de los puntos de control

La posición original de los puntos de control detectada mediante el algoritmo descrito en la sección 3.3.1 puede tener cierto grado de inexactitud debido especialmente a los pro-

¹¹Para la evaluación de la edad ósea usamos sólo una imagen fija, registrando todas las demás a esa única imagen, que se usa como patrón de oro.

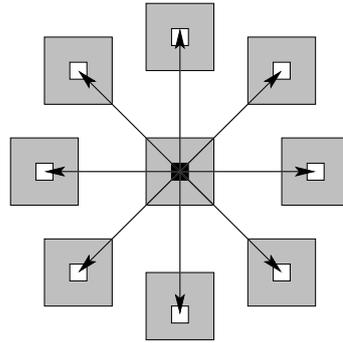


Figura 3.15: La medida de similitud se obtiene en la posición actual del punto de control (pequeño cuadrado negro) y en sus ocho vecinos (pequeños cuadrados blancos) a una distancia igual al paso de optimización. Los cuadrados grises representan la región en la que se calcula la medida de similitud.

blemas asociados con la edad ósea ya comentados en dicha sección. Después del registrado articulado inicial descrito en la sección anterior, los puntos de control se pueden recolocar mediante un procedimiento de optimización [201] a una posición tal que en el vecindario que rodea a cada punto de control exista máxima similitud entre $\mathcal{T}_a(I^M)$ y I^F , usando para ello una cierta medida de similitud. Este procedimiento se realiza de forma independiente para cada punto de control de forma que se maximice la medida de similitud en un vecindario local. La independencia de los puntos de control es posible debido al dominio parcialmente local de la transformación, como se indicó en la Figura 3.10.

El procedimiento de optimización en cada punto de control se lleva a cabo mediante una operación iterativa. Comenzado a partir de la posición original de los puntos de control, dada una medida de similitud y un paso de optimización (simbolizado por las flechas en la Figura 3.15), se mira el valor de la medida de similitud en las ocho posibles posiciones a una distancia igual al paso de optimización, como se muestra en la Figura 3.15. Dada una medida de similitud en la posición actual del punto de control y en estos ocho vecinos, se pueden dar tres posibles situaciones:

1. Cuando la mejor medida es en la posición actual (cuadrado pequeño negro en la Figura 3.15) y el paso de optimización es mayor que uno, el paso de optimización se reduce a la mitad de su valor y el proceso se repite para obtener una recolocación del punto de control más precisa.
2. Cuando la mejor medida ocurre en la posición actual y el paso de optimización es igual a uno, el proceso de optimización de ese punto de control termina.
3. Cuando la mejor medida no ocurre en la posición actual, se mueve el punto de control a la posición con la mejor medida y se comienza el procedimiento de nuevo desde allí.

La medida de similitud usada en nuestros experimentos ha sido la **IM**, ya descrita en la sección 2.4.2.3 y dada por la Ecuación (2.52), concretamente la implementación de Mattes [207].

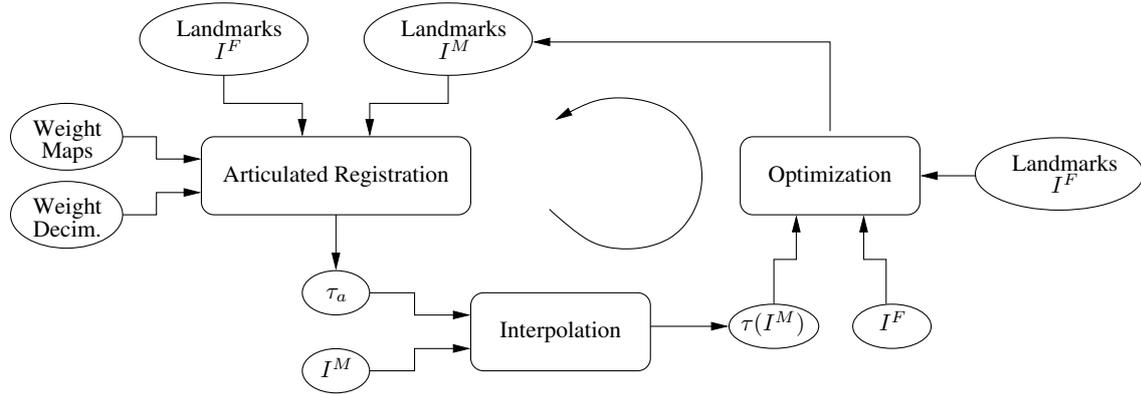


Figura 3.16: Esquema de componentes del registrado articulado incluyendo el procedimiento iterativo de optimización de los puntos de control.

El proceso completo de optimización es computacionalmente caro, ya que se necesitan varias iteraciones para obtener soluciones óptimas. Para reducir la carga computacional, el algoritmo tiene en cuenta varias consideraciones. En primer lugar, se calcula la medida de similitud sólo dentro de la ROI, previamente definida para cada punto de control, lo cual es razonable, ya que cada punto de control se ve afectado exclusivamente por un vecindario local, como se muestra en la Figura 3.15. En segundo lugar, la medida se calcula únicamente en un cierto porcentaje de puntos de la ROI dada. Finalmente, se reutilizan las medidas calculadas en posiciones repetidas cuando se mueve el punto de control.

Este esquema de optimización es muy ventajoso para el proceso global de registrado, ya que la posición inicial de los mismos no tiene por qué ser exacta, lo cual ocurre normalmente para los puntos de control detectados automáticamente. El procedimiento de optimización se conecta al proceso de registrado articulado como se muestra en la Figura 3.16. En este esquema se comienza con el registrado articulado. Los puntos de control de la imagen móvil (I^M) usados para el registrado inicial son los obtenidos automáticamente mediante el procedimiento descrito en la sección 3.3.1 o bien colocados manualmente por el usuario. Después del registrado, la transformación obtenida junto con la imagen móvil se usan para obtener la nueva imagen móvil, $(I^M)' = \mathcal{T}_a(I^M)$. Esta nueva imagen móvil, $(I^M)'$, la imagen fija, I^F , junto a los puntos de control se emplean para obtener los nuevos puntos de control correspondientes a I^M , que se introducirán en el esquema de registrado de nuevo, para la siguiente iteración del proceso.

3.4.4. Corrección en anchura de los huesos

Como se ha dicho en la sección 3.4.1, los factores de escala correspondientes a cada varilla, s_x y s_y en la Ecuación (3.3c) se hacen iguales en la matriz \mathbf{S} de la Ecuación (3.8), ya que se ajustan los nodos del modelo de varillas —que no tiene anchura—. Por tanto, se calcula sólo un factor de escala, s , para la transformación afín de cada varilla, cuya expresión está dada en la Ecuación (3.6). De esta forma, el factor de escala para cada hueso es isótropo, produciendo errores en anchura en el registrado de los huesos, tal como se puede ver en la Figura 3.17. En esta figura se puede ver que es necesario ajustar no sólo la

anchura de los huesos (como en el hueso de la izquierda), sino también el desplazamiento axial (como en los otros dos huesos). Para resolver este problema y mejorar el resultado del registrado, realizamos un registrado más fino de la anchura de cada hueso [201]. Este procedimiento podría incluirse también dentro de la transformación articulada descrita en la sección 3.4.2, pero esto incrementaría dramáticamente la carga computacional de todo el proceso, ya que la transformación articulada se realiza durante el proceso de optimización de los puntos de control en cada iteración y sin embargo, los resultados no mejorarían significativamente.



Figura 3.17: Detalle de la imagen de error ($|\mathcal{T}_a(I^M) - I^F|$) mostrando el error de registrado en anchura de los huesos producido por el registrado articulado.

Para realizar la corrección en anchura de cada hueso con el mínimo coste computacional, los cálculos destinados a obtener el escalado en anchura óptimo se realizan exclusivamente dentro de una cierta ROI. Estas ROIs se han etiquetado de forma manual en la imagen fija¹², tal como se muestra en la Figura 3.18.

En lugar de usar directamente las imágenes radiográficas para esta corrección, emplearemos las imágenes segmentadas obtenidas mediante el método descrito en la sección 3.3.1, como la mostrada en la Figura 3.7(b). Para ser más específicos, usamos las siguientes imágenes:

- Imagen segmentada fija; se denotará como S^F .
- Imagen móvil segmentada, sobre la que se aplica la transformación geométrica del registrado articulado; denotada como $(S^M)' = \mathcal{T}_a(S^M)$.
- Imagen con las ROIs etiquetadas, mostrada en la Figura 3.18, que se denotará como S^{ROI} .

Realizamos el registrado axial de cada hueso de forma separada; para ello, obtenemos una matriz de transformación para cada varilla (hueso) del modelo. Para la varilla R_i , se colocará con orientación vertical con uno de sus nodos en el origen de coordenadas,

¹²Recordar que la imagen fija es única para nuestros propósitos, por lo que este etiquetado se realiza exclusivamente una vez.



Figura 3.18: ROIs empleadas para realizar la corrección en anchura de los huesos superpuestas sobre la imagen fija. Se seleccionan manualmente para la imagen fija sólo una vez.

lo cual facilita la determinación de la matriz de escalado, tal como se ha realizado en la sección 3.4. A continuación, se realiza el escalado horizontal del hueso, acompañado por un desplazamiento en la misma dirección, solventando el posible desalineamiento de la varilla con respecto al eje longitudinal del hueso, tal como se mostró en la Figura 3.17. Los dos parámetros involucrados en estas dos transformaciones se obtendrán mediante un procedimiento de optimización. Finalmente, se invertirá el desplazamiento inicial, recolocando la varilla a su posición y orientación iniciales (posiblemente con un desplazamiento axial).

Dado que los problemas de optimización son computacionalmente caros, teniendo en cuenta que I^F y su modelo son fijos, las transformaciones inicial y final pueden ser precalculadas y almacenadas y el cálculo de posiciones inverso de todas las transformaciones geométricas se calcularán exclusivamente en el *bounding box* o cuadro delimitador de la ROI correspondiente, una vez orientada la varilla verticalmente. Por tanto, para el problema de optimización se usarán las siguiente tres subimágenes, que se muestran en la parte izquierda de la Figura 3.19:

- Subimagen con la ROI en el *bounding box* correspondiente a la varilla R_i del modelo; se denotará como S_i^{ROI} . Todas estas imágenes son fijas, por lo que se pueden precalcular y almacenar.
- Imagen fija segmentada en el *bounding box* correspondiente a la varilla R_i en el modelo; denotada como S_i^F . Todas estas imágenes son también fijas, por lo que

pueden asimismo precalcularse y almacenarse.

- Subimagen móvil segmentada, una vez registrada, en el *bounding box* o cuadro delimitador correspondiente a la varilla R_i del modelo; denotada como $(S_i^M)' = \mathcal{T}_a(S_i^M)$. Esta subimagen depende de los parámetros del problema de optimización, por lo que debe ser calculada de forma repetida durante el proceso de optimización, pero exclusivamente dentro del *bounding box* correspondiente a la varilla R_i .

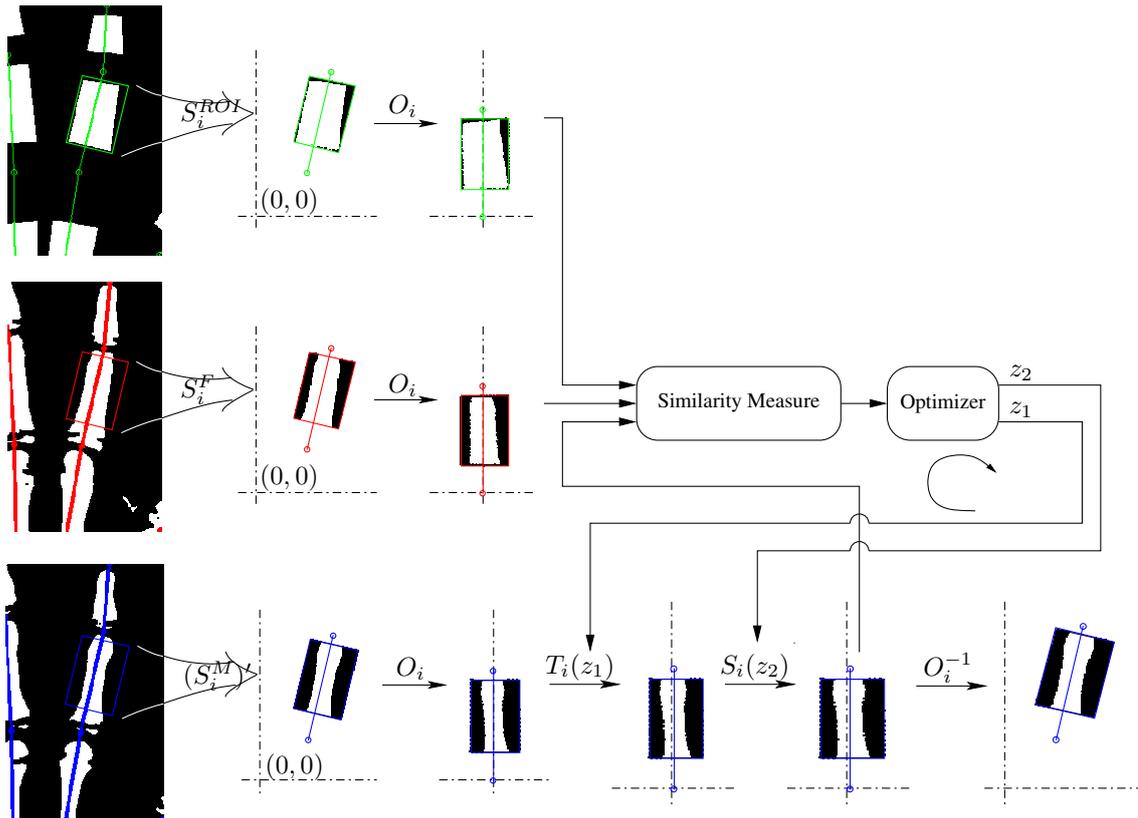


Figura 3.19: De izquierda a derecha, extracción de las tres subfiguras, transformaciones geométricas y proceso de optimización involucrados en la corrección en anchura del hueso.

Sean $\mathbf{x}_1 = (x_1, y_1)$ y $\mathbf{x}_2 = (x_2, y_2)$ las coordenadas de los dos puntos de control de la varilla R_i respectivamente en $\mathcal{T}_a(I^M)$ ¹³. A continuación se describe el procedimiento de optimización:

1. Traslación $(S_i^M)'$ de forma que el nodo \mathbf{x}_1 esté situado sobre el origen de coordenadas. La matriz de translación la denotamos por \mathbf{T}_2 y está dada por la Ecuación (3.3a) con parámetros $t_x = -x_1$, $t_y = -y_1$.
2. Rotación sobre el nodo \mathbf{x}_1 (origen de coordenadas) de forma que la varilla R_i caiga sobre la orientación vertical. La matriz de rotación denotada como \mathbf{R}_2 , dada por la

¹³Recordar que una vez realizado el registro articulado sobre I^M , su modelo coincide con el de I^F .

Ecuación (3.3b), con ángulo de rotación

$$\theta = \arctan \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}. \quad (3.16)$$

Por conveniencia, estas dos transformaciones geométricas se denotan por medio de una sola matriz resultado de la composición de las dos transformaciones, que como se ha dicho es precalculada, obtenida mediante el producto de las dos matrices:

$$\mathbf{O}_i = \mathbf{T}_2 \cdot \mathbf{R}_2. \quad (3.17)$$

3. Desplazamiento horizontal del hueso: es necesario, como se ha indicado anteriormente, debido al posible desplazamiento del eje de simetría longitudinal del hueso con respecto a la varilla del modelo. Sin dicho desplazamiento, el escalado en anchura con centro en la varilla no dará buenos resultados. El parámetro involucrado en el desplazamiento se denotará como z_1 —cuyo valor se obtendrá durante el proceso de optimización—, correspondiente a un desplazamiento horizontal en el sentido positivo del eje. La matriz de traslación se denota como $\mathbf{T}_i(z_1)$ con parámetros $t_x = z_1$, $t_y = 0$.
4. Escalado en anchura del hueso: en lugar de usar como parámetro el factor de escala, para evitar un problema de optimización mal condicionado, empleamos otro parámetro, z_2 , definido como el ensanchamiento horizontal y estará relacionado con el escalado horizontal mediante la expresión

$$z_2 = D_i(s_x - 1). \quad (3.18)$$

donde D_i es la anchura en pixels de las subimágenes. La matriz de escalado se denotará como $\mathbf{S}_i(z_2)$, dada por la Ecuación (3.3c), con parámetros

$$s_x = \frac{D_i + z_2}{D_i}, \quad s_y = 1, \quad (3.19)$$

5. Rotación y traslación inversas a las realizadas en los pasos 1 y 2. La matriz de transformación será \mathbf{O}_i^{-1} .

El proceso de corrección en anchura del hueso se muestra esquemáticamente en la Figura 3.19 y la transformación geométrica global se calcula mediante la matriz

$$\mathbf{F}_i(z_1, z_2) = \mathbf{O}_i \cdot \mathbf{T}_i(z_1) \cdot \mathbf{S}_i(z_2) \cdot \mathbf{O}_i^{-1}. \quad (3.20)$$

La operación que obtiene la transformación afín con desplazamiento y escalado axiales centrados en la varilla R_i de la imagen I la denotamos como

$$I' = \mathcal{T}_{w,i}(I; z_1, z_2). \quad (3.21)$$

La mejor transformación para cada hueso se obtiene, tal como se ha dicho, resolviendo un problema de optimización, en el que se tratará de maximizar una función de similitud.

Emplearemos el Coeficiente de Jaccard (**JC**) [149] como medida de similitud. El **JC** entre dos regiones segmentadas X e Y se define como:

$$\text{JC}(X, Y) = \frac{|X \cap Y|}{|X \cup Y|}, \quad (3.22)$$

donde el operador $|\cdot|$ denota el número de pixels con valor 1. En nuestro caso lo calculamos dentro de S_i^{ROI} , la **ROI** correspondiente a la varilla R_i como máscara. Definiremos en **JC** entre dos imágenes segmentadas X e Y dentro de una región definida mediante una máscara M como

$$\text{JC}(X, Y, M) = \frac{|X \cap Y \cap M|}{|(X \cup Y) \cap M|}, \quad (3.23)$$

donde X denota la región del hueso segmentado en S_i^M e Y denota la región del hueso segmentado en S_i^F . El valor máximo del **JC** será 1, cuando la diferencia entre las dos segmentaciones del hueso dentro de S_i^{ROI} sea nula (registrado perfecto) y 0 en caso de que no exista solapamiento entre X e Y dentro de S_i^{ROI} .

Una vez definida la función de similitud, podemos definir el problema de la corrección en anchura del hueso como un problema de optimización con dos parámetros desconocidos, (z_1, z_2) , como

$$(z_1^*, z_2^*) = \arg \max_{(z_1, z_2)} \text{JC}(S_i^F, \mathcal{T}_{w,i}(S_i^M; z_1, z_2), S_i^{\text{ROI}}). \quad (3.24)$$

y por tanto la matriz de transformación optimizada para la varilla R_i estará dada por

$$\hat{\mathbf{F}}_i = \mathbf{F}_i(z_1^*, z_2^*) \quad (3.25)$$

Para acotar el problema, las soluciones para z_1 se buscan en el rango $x_1 \in [-D_i/4, D_i/4]$; y para z_2 en el rango de escalas $s_x \in [0,75, 1,5]$, que corresponde a $z_2 \in [-D_i/4, D_i/2]$. La técnica de optimización empleada es un método Quasi-Newton implementado en Matlab [99] (ver sección 2.7.3.3).

Finalmente las matrices $\hat{\mathbf{F}}_i$ obtenidas como resultado del proceso de optimización para cada varilla, R_i , se postmultiplican con las matrices del registrado articulado correspondientes a la misma varilla, calculadas como se indicó en la sección 3.4.1, obteniendo la matriz final de transformación:

$$\mathbf{A}_i = \mathbf{M}_i \cdot \hat{\mathbf{F}}_i. \quad (3.26)$$

Las matrices \mathbf{A}_i se usarán para realizar la transformación final del registrado articulado con corrección en anchura de los huesos, usando para ello la Ecuación (3.9), tal como se describió en la sección 3.4.2, repetida aquí para la mejor comprensión.

$$\begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} = \left[\sum_{i=1}^N w_i(x, y) \mathbf{A}_i \right] \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (3.27)$$

En la sección 3.6 se muestran varios ejemplos de registrado articulado con corrección en anchura.

3.5. Registrado articulado poliafín Log-Euclídeo

En la sección 3.4.2 se definieron mapas de pesos que garantizan de forma aproximada y mediante un proceso iterativo las condiciones necesarias para el registrado articulado, dadas por la Ecuación (3.10). Sin embargo, no se tuvo en cuenta una condición importante que debe tener una transformación geométrica que es la invertibilidad, que evitará faltas de biyectividad en la transformación, e imágenes dobles, como se muestra en la Figura 3.11. En esta sección se generaliza el marco de registrado poliafín Log-Euclídeo de Arsigny y otros [12], de forma que soporte estructuras articuladas [203]. Este marco de registrado tiene propiedades muy útiles, ya que garantiza la invertibilidad de transformaciones geométricas suaves. Sin embargo, no puede ser aplicado directamente al problema del registrado articulado, ya que las transformaciones afines deben ser definidas en pares de puntos de control y no en puntos de control aislados.

3.5.1. Registrado poliafín Log-Euclídeo

En [12], los autores extienden algunos trabajos previos [13, 14] que trataban sobre la transformación poliafín, una mezcla de transformaciones localmente afines que se fusionan para formar una transformación globalmente elástica, proponiendo un marco de registrado poliafín Log-Euclídeo. En particular, en [12], los autores prueban que la transformación posee dos propiedades interesantes:

- La transformación es invertible, siendo esta transformación inversa una nueva transformación poliafín.
- La transformación es invariante con respecto al sistema de coordenadas.

Estas dos propiedades son muy deseables en general para el registrado de imágenes médicas.

La transformación poliafín Log-Euclídea se propone como la solución a la ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{d}{dt}(x \ y \ 1)^T = V(x, y) = \sum_{i=1}^M w_i(x, y) \log(\mathbf{M}_i) (x \ y \ 1)^T. \quad (3.28)$$

La solución a esta ecuación está siempre bien definida. Las coordenadas transformadas se obtienen integrando esta ecuación entre 0 y 1, tomando como condición inicial el punto de partida. En caso de que los pesos sean constantes, la solución es

$$\exp \sum_i \log(\mathbf{M}_i), \quad (3.29)$$

es decir, la media Log-Euclídea de las componentes. La solución a esta ecuación tiene propiedades muy remarcables [12].

La implementación está dada por la transformación poliafín rápida. La velocidad $V(x)$ se escala por 2^M (deformación infinitesimal) y a continuación se realiza una exponencial

(aproximación) y la solución está dada por medio de M cuadrados (M composiciones de la solución infinitesimal). La solución de la ecuación infinitesimal se aproxima mediante

$$\mathbf{T}(x, y) = \sum_{i=1}^M w_i(x, y) \exp\left(\frac{1}{2^M} \log(\mathbf{M}_i)\right) \quad (3.30)$$

y a continuación M composiciones (cuadrados) de esta transformación es la solución aproximada para la transformación poliafín Log-Euclídea.

3.5.2. Definiciones de pesos

Proponemos aquí diferentes definiciones para los pesos adecuadas para registrado articulado que pueden ser usadas dentro del marco Log-Euclídeo presentado en la sección 3.5.1. Todas las funciones de pesado dependen de la distancia $d_i(x, y)$ de cada pixel (x, y) a cada varilla R_i . Volvemos a emplear las cuatro condiciones que deben satisfacer los pesos, definidas en la sección 3.4.2 y dadas en la Ecuación 3.10.

Arsigny y otros [14] modelaron sus pesos como mezcla de Gaussianas, colocándolos en varios puntos de anclaje, considerados como representativos de cada región. En nuestro caso, los puntos representativos de cada región son los puntos extremos de la varilla, por lo que generalizamos el modelo Gaussiano para que la dependencia se con el mapa de distancias a cada varilla, $d_i(x, y)$ con media 0 y desviación estándar σ_i , de tal forma que el peso sea máximo en los pixels situados en la varilla y decaiga con la distancia a la misma. Estos pesos se definen como:

$$w_i^a(x, y) = G_{(0, \sigma_i)}(d_i(x, y)), \quad (3.31)$$

donde $G_{(\eta, \sigma)}$ es una función Gaussiana con media η y desviación estándar σ . Estos pesos satisfacen las condiciones 3 y 4, dadas por las Ecuaciones (3.10c) y (3.10d), tras realizar la normalización de los mismos, como se indica en la Ecuación (3.10e). Sin embargo, las condiciones 1 y 2, dadas por las Ecuaciones (3.10a) y (3.10b) no se satisfacen, ya que una Gaussiana es sólo cero a una distancia infinita.

Por otra parte, en la sección 3.4.2 propusimos un conjunto de pesos [204], $w_i^b(x, y)$, que después de un proceso iterativo, satisfacen de forma aproximada todas las condiciones 1-4. Estos pesos se definieron inicialmente como

$$w_{i,0}^b(x, y) = \text{sigm}\left(\frac{1}{1 + d_i(x, y)}\right), \quad (3.32)$$

donde $\text{sigm}(\cdot)$ es una función sigmoide, que suaviza la pendiente del mapa de pesos cerca del cable. A continuación, se realiza un proceso iterativo, donde cada peso disminuye a los otros cuando tiene un valor alto (cercano a 1). Finalmente se realiza la normalización de los mismos, usando $w_{i,M}^b(x, y)$, donde M es el número total de iteraciones.

Presentamos a continuación [203] tres nuevos modelos de pesos que satisfacen las condiciones 1-4 por definición y de forma exacta, sin la necesidad de un proceso iterativo:

$$w_i^c(x, y) = \exp\left(-\frac{d_i(x, y)}{\prod_{j \neq i} d_j(x, y)^{\frac{1}{N-1}}}\right), \quad (3.33)$$

$$w_i^d(x, y) = \exp \left(- \frac{d_i(x, y)}{\min_{j \neq i} d_j(x, y)} \right), \quad (3.34)$$

$$w_i^e(x, y) = G_{(0,1)} \left(\frac{d_i(x, y)}{\min_{j \neq i} d_j(x, y)} \right). \quad (3.35)$$

con N el número de varillas. Estos tres pesos, w_i^c , w_i^d , w_i^e , son inversamente proporcionales a $d_i(x, y)$ (distancia a su varilla) y directamente proporcionales al resto de distancias. Tienen la ventaja sobre $w_i^b(x, y)$ de que no necesitan de un proceso iterativo para ser, en estos casos, exactamente 1 en la varilla R_i y 0 en el resto de varillas. Además no requieren de ningún parámetro, mientras que $w_i^b(x, y)$ y $w_i^a(x, y)$ sí.

Comparando $w_i^c(x, y)$ and $w_i^d(x, y)$, el primero es proporcional a la media geométrica del resto de distancias, mientras el segundo es proporcional sólo a la distancia dominante, es decir, la mínima, que ha demostrado ser más robusto. Finalmente, $w_i^e(x, y)$ tiene menor gradiente para los píxeles cercanos a la varilla, de la misma forma que la función sigmoide empleada en el peso $w_i^b(x, y)$.

3.6. Experimentos y Resultados

En esta sección se describen los experimentos realizados para mostrar el funcionamiento y validar nuestro método. En primer lugar se compara visualmente el registrado articulado con el registrado **TPS**, para a continuación realizar un estudio de validación llevado a cabo con 20 sujetos distintos, mostrando resultados numéricos y visuales para el registrado mediante puntos de control colocados manual y automáticamente, para el procedimiento de optimización de los puntos de control y la corrección en anchura de los huesos. Finalmente, se compararán los distintos pesos descritos en la sección anterior, comparando los resultados de la transformación directa e inversa, tanto con imágenes sintéticas, como con radiografías reales.

3.6.1. Registrado articulado frente a registrado mediante TPS

En esta sección se compara nuestro algoritmo de registrado articulado, empleando los pesos $w_i^b(x, y)$, con un método de registrado basado en puntos de control bien conocida, como es el registrado mediante **TPS** descrito en la sección 2.3.3.3. Esta clase de transformación geométrica curva se fundamenta en el uso de funciones base llamadas *splines*. Son transformaciones elásticas que realizan la correspondencia entre una imagen fija y una imagen móvil, de acuerdo con algunas condiciones de suavidad. Se parte de la correspondencia entre los puntos de control de dos imágenes [198]. **TPS** es una clase particular de *splines* muy empleada en registrado, que pueden verse como una interpolación bidimensional a partir de un conjunto de puntos de control [37, 96].

Como se mostró en la sección 2.3.3.3, la implementación del algoritmo TPS se reduce a resolver un sistema de ecuaciones lineal para determinar los coeficientes de la transformación [283]. Por ello, el algoritmo de registrado es eficiente computacionalmente. Las desventajas de este método son principalmente que no se garantiza que los huesos largos permanezcan rectos tras el registrado y que el error en áreas alejadas de los puntos de control es mayor que en las zonas más cercanas ya que se considera exclusivamente la información proveniente de dichos puntos. Sin embargo, colocando los puntos de control en la ROI, es posible obtener un registrado correcto de esta región, tal como se muestra en la Figura 3.20(b), donde la imagen móvil de ejemplo, mostrada en la Figura 3.20(a), junto con los puntos de control extraídos automáticamente, se registra con la imagen fija mostrada en la Figura 3.20(d). En la Figura 3.20(c) se muestra la imagen de error obtenida mediante el valor absoluto de la diferencia entre la imagen móvil registrada y la imagen fija, es decir

$$|(I^M)' - I^F|. \quad (3.36)$$

Con el objetivo de comparar con nuestro algoritmo de registrado, mostramos el registrado articulado de las mismas imágenes en la Figura 3.20(e) y la correspondiente imagen de error en la Figura 3.20(f). Los resultados numéricos para el registrado TPS se mostrarán en la siguiente sección y serán comparados con el método propuesto en sus distintas variantes.

3.6.2. Estudio de Validación

Hemos aplicado nuestro algoritmo de registrado, con los pesos $w_i^b(x, y)$, sobre 20 radiografías de la mano usando como imagen fija la mostrada en la Figura 3.21(d). Para las 20 radiografías registradas se han obtenido los valores medios y las desviaciones estándar de dos medidas de similitud, la IM y el JC, definidos anteriormente en las ecuaciones (2.52) y (3.22); calculados la imagen fija y cada una de las imágenes móviles registradas. Estos valores se muestran en la Tabla 3.1, en la que se compara nuestro método de registrado con el método TPS y los resultados del registrado usando como base los puntos de control extraídos automáticamente y usando como base los puntos de control situados manualmente por un experto, con el objetivo de validar nuestro método de detección de puntos de control. Asimismo se muestran resultados haciendo uso de los puntos de control con y sin optimización, mostrando de esta forma la mejora conseguida a través del proceso de optimización. Finalmente se muestra la influencia del procedimiento de corrección en anchura de los huesos.

Se puede ver que usando como medida de similitud la IM los resultados mejores en media se obtienen mediante el método de registrado articulado usando puntos de control colocados manualmente por un experto y recolocados mediante el algoritmo de optimización, seguido del mismo método pero empleando puntos de control obtenidos automáticamente. Tras estos dos métodos, se sitúan los correspondientes con corrección en anchura de los huesos, lo cual en principio indica que dicha corrección no ha mejorado el registrado, sino todo lo contrario. En el extremo opuesto se sitúa el método de registrado mediante TPS y puntos de control automáticos, para el que se obtienen los peores resultados de IM en media.

Método	IM		JC	
	Media	Desv. est.	Media	Desv. est.
RA Manual Opt. Corr.	1.55	0.14	0.795	0.04
RA Manual Opt.	1.60	0.12	0.747	0.06
RA Manual	1.52	0.13	0.716	0.04
RA Auto Opt. Corr.	1.53	0.13	0.775	0.03
RA Auto Opt.	1.56	0.10	0.729	0.04
RA Auto	1.36	0.10	0.604	0.03
TPS Auto	1.26	0.11	0.601	0.04

Tabla 3.1: Media y desviación estándar de las medidas de similitud IM y JC obtenidas a partir de 20 radiografías registradas, para los algoritmos de registrado articulado y TPS. RA= Registrado Articulado, Manual = puntos de control colocados manualmente, Opt. = con el procedimiento de optimización de los puntos de control, Corr. = con corrección en anchura de los huesos.

Si se estudian los resultados en media empleando como medida de similitud el **JC** se observa que el mejor resultado se obtiene igual que antes mediante el método de registrado articulado con puntos de control manuales optimizados y corrección en anchura, seguido del mismo método pero con puntos de control automáticos, que supera en media al método de registrado articulado mediante puntos de control manuales optimizados sin corrección en anchura, lo que parece indicar, al contrario que se ha dicho en el párrafo anterior, que la corrección en anchura sí mejora los resultados. También cabe destacar que para esta medida de similitud que el registrado articulado con puntos de control automáticos optimizados supera al mismo método empleando puntos de control manuales sin optimizar, lo que es un indicativo de la bondad del método de optimización de puntos de control.

Para obtener resultados más objetivos y significativos que los obtenidos exclusivamente a partir de la Tabla 3.1, se ha realizado un test de hipótesis sobre la igualdad de las medidas con el objetivo de comprobar si las diferencias en las medias son estadísticamente significativas y objetivar de esta forma los resultados apuntados en párrafos anteriores. El test de hipótesis empleado ha sido un test t pareado, ya que conocemos las medidas de similitud que corresponden a cada una de las radiografías para cada método de registrado. Se ha realizado un test de significancia bilateral con $\alpha = 0,05$ [285]. En las Tablas 3.2 y 3.3 se muestran los resultados para las medidas **IM** y **JC**, respectivamente.

Empleando **IM** como medida de similitud se puede observar a partir de las Tablas 3.2 y 3.2 que los métodos de registrado se pueden ordenar de mejor a peor de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \text{RA Manual Opt.} &> \text{RA Auto Opt.} \simeq \text{RA Manual Opt. Corr.} \simeq \\ &\text{RA Auto Opt. Corr.} \simeq \text{RA Manual} > \text{RA Auto} > \text{TPS Auto.} \end{aligned} \quad (3.37)$$

Sin optimización ni corrección en anchura de los huesos, el mejor método, empleando **IM** como medida de similitud, es el método de registrado articulado con puntos de control colocados manualmente, seguido por el registrado articulado con puntos de control automáticos y por el registrado mediante **TPS**, siendo estos significados extremadamen-

RA Man. Opt.	\neq $1,4 \cdot 10^{-3}$					
RA Man.	\neq $3,0 \cdot 10^{-2}$	\neq $1,6 \cdot 10^{-12}$				
RA Auto Opt. Corr.	$=$ $7,0 \cdot 10^{-2}$	\neq $9,8 \cdot 10^{-4}$	$=$ $5,4 \cdot 10^{-1}$			
RA Auto Opt.	$=$ $5,0 \cdot 10^{-1}$	\neq $2,5 \cdot 10^{-2}$	\neq $1,2 \cdot 10^{-2}$	$=$ $7,8 \cdot 10^{-2}$		
RA Auto	\neq $2,8 \cdot 10^{-7}$	\neq $4,8 \cdot 10^{-11}$	\neq $2,2 \cdot 10^{-8}$	\neq $6,6 \cdot 10^{-7}$	\neq $4,0 \cdot 10^{-13}$	
TPS Auto	\neq $6,9 \cdot 10^{-11}$	\neq $1,3 \cdot 10^{-13}$	\neq $8,4 \cdot 10^{-12}$	\neq $5,7 \cdot 10^{-11}$	\neq $6,3 \cdot 10^{-15}$	\neq $4,9 \cdot 10^{-7}$
	RA Man. Opt. Corr.	RA Man. Opt.	RA Man.	RA Auto Opt. Corr.	RA Auto Opt.	TPS Auto

Tabla 3.2: Resultados para el test de hipótesis pareado de igualdad de las medias. La medida de similitud empleada es IM sobre 20 radiografías registradas. Se ha realizado un test de significancia bilateral con $\alpha = 0,05$. Para cada par de métodos de registrado, se muestra el resultado del test, así como el valor de p . Se muestran los valores en negrita cuando son significativos.

te significativos¹⁴. El procedimiento de optimización de los puntos de control mejora los resultados en todos los casos (con valores similares de significancia), mientras que la corrección en anchura de los huesos no mejora los resultados correspondientes a la IM, sino que los empeora, resultado ya apuntado anteriormente.

Por otro lado, empleando el JC como medida de similitud, si se comparan las Tablas 3.2 y 3.3, el orden de mejor a peor método es el siguiente:

$$\begin{aligned} \text{RA Manual Opt. Corr.} &> \text{RA Auto Opt. Corr.} > \text{RA Manual Opt.} > \\ &\text{RA Auto Opt.} \simeq \text{RA Manual} > \text{RA Auto} \simeq \text{TPS Auto.} \end{aligned} \quad (3.38)$$

Se puede observar que el registrado mediante TPS y el registrado articulado con puntos de control automáticos proporcionan resultados similares en media, aunque este resultado no es estadísticamente significativo. El registrado articulado con puntos de control manuales y el registrado articulado con puntos de control automáticos optimizados producen mejores resultados que los dos métodos previamente mencionados (resultado extremadamente significativo), siendo mejor el segundo (resultado no significativo), lo que indica que los puntos de control automáticos optimizados son, al menos, tan buenos como los manuales, cuando se emplea el JC como medida de similitud. Los mejores resultados se obtienen empleando tanto optimización de los puntos de control como corrección en anchura de los huesos, siendo el mejor método de todos el de registrado articulado con puntos de control manuales y corrección en anchura de los huesos (resultado extremadamente significativo).

A partir de estos resultados es importante hacer notar que la corrección en anchura tiene una influencia negativa sobre los valores de IM, pero no sobre los valores de JC.

¹⁴Los valores de significancia tan altos se obtienen debido a que el test empleado es pareado y que se ha realizado sobre un número suficientemente alto de imágenes

RA Man. Opt.	\neq $3,8 \cdot 10^{-6}$					
RA Man.	\neq $1,6 \cdot 10^{-11}$	\neq $1,4 \cdot 10^{-4}$				
RA Auto Opt. Corr.	\neq $9,0 \cdot 10^{-4}$	\neq $6,8 \cdot 10^{-3}$	\neq $4,0 \cdot 10^{-7}$			
RA Auto Opt.	\neq $2,7 \cdot 10^{-8}$	\neq $4,4 \cdot 10^{-2}$	= $1,8 \cdot 10^{-1}$	\neq $3,9 \cdot 10^{-8}$		
RA Auto	\neq $7,8 \cdot 10^{-16}$	\neq $3,9 \cdot 10^{-10}$	\neq $2,0 \cdot 10^{-9}$	\neq $1,3 \cdot 10^{-16}$	\neq $1,1 \cdot 10^{-12}$	
TPS Auto	\neq $2,4 \cdot 10^{-16}$	\neq $1,6 \cdot 10^{-10}$	\neq $2,0 \cdot 10^{-9}$	\neq $3,6 \cdot 10^{-15}$	\neq $6,7 \cdot 10^{-12}$	= $6,6 \cdot 10^{-1}$
	RA Man. Opt. Corr.	RA Man. Opt.	RA Man.	RA Auto Opt. Corr.	RA Auto Opt.	TPS Auto

Tabla 3.3: Resultados para el test de hipótesis pareado de igualdad de las medias. La medida de similitud empleada es JC sobre 20 radiografías registradas. Se ha realizado un test de significancia bilateral con $\alpha = 0,05$. Para cada par de métodos de registrado, se muestra el resultado del test, así como el valor de p . Se muestran los valores en negrita cuando son significativos.

Esto ocurre debido a que la anchura de los huesos pero también la anchura de los dedos. Esta modificación en la anchura de los dedos modifica también el contorno de las manos, lo que influye de forma negativa en los resultados de **IM**, ya que dicha medida se calcula en toda la imagen. Sin embargo, esta modificación en el contorno de la mano no afecta a los valores del **JC**, ya que esta medida se calcula únicamente sobre los huesos. Esto no es un inconveniente ya que los huesos son las únicas estructuras de interés para nuestros propósitos.

Para comparar visualmente el método de detección de puntos de control automáticos y su influencia en el método de registrado, se muestra en la Figura 3.21(a) una radiografía con los puntos de control automáticos y manuales superpuestos, en verde y rojo respectivamente y en la Figura 3.21(b) and Figura 3.21(c) se muestran los resultados correspondientes a usar los puntos de control extraídos automáticamente y colocados de forma manual, respectivamente. Es interesante observar la pequeña diferencia en la posición de los puntos de control detectados automáticamente frente a los colocados manualmente y que las imágenes registradas son muy similares, diferenciándose más en el área del pulgar, donde los puntos de control automáticos son en general más difíciles de detectar de forma correcta.

El error de registrado para este ejemplo, mostrado como el valor absoluto de la diferencia entre la imagen fija y la imagen móvil registrada, se muestra en la Figura 3.21(e), para los puntos de control detectados automáticamente y en la Figura 3.21(f) para los puntos de control colocados de forma manual. Se puede ver que los errores en ambos casos son bajos y se observa que se consigue mayor similitud mediante los puntos de control manuales.

Para mostrar el funcionamiento del algoritmo de optimización de los puntos de control,

en la Figura 3.22 se muestran los puntos de control detectados automáticamente sobre una mano antes y después del proceso de optimización. Asimismo, se muestra en esa misma figura el registrado articulado para la misma imagen sin incluir e incluyendo dicho proceso de optimización. Se puede observar con facilidad que se obtienen mejores resultados si se incluye la optimización, viéndose la mejora especialmente en la zona del pulgar, (ver Figura 3.22(d) y (e)).

También se muestra en la Figura 3.23 el efecto de la corrección en anchura de los huesos, donde se observa la diferencia entre la segmentación de los husos de dos imágenes registradas con la segmentación de los huesos en la imagen fija. Los pixels erróneos (pixels en los que ambas imágenes difieren) se representan en negro. La Figura 3.23(a) se obtiene mediante registrado articulado pero sin corrección en anchura, mientras que la Figura 3.23(b) se ha conseguido mediante registrado incluyendo corrección en anchura de los huesos. Se observa claramente que esta última imagen presenta menos pixels erróneos, especialmente en el cúbito y el radio.

Finalmente, en la Figura 3.24 se muestra el registrado articulado de tres radiografías usando optimización de los puntos de control y corrección en anchura de los huesos; esta figura ilustra que el modelo de varillas se adapta bien a las articulaciones de los huesos, permitiendo el registrado de manos colocadas en posiciones muy diferentes.

Todos los resultados se han obtenido con un factor de diezmado de $L = 8$ para el mapa de pesos $w_i^e(x, y)$ (ver sección 3.4.2), que reduce significativamente la carga computacional manteniendo al mismo tiempo la alta calidad del registrado. La optimización se ha realizado usando un paso de optimización de 2 y usando el 3% de los puntos de la ROI para calcular la medida de similitud. Estos parámetros se han elegido de forma empírica y en su selección se ha tratado de conseguir un buen compromiso entre carga computacional y precisión en el registrado. En los experimentos realizados se ha comprobado que pasos de optimización mayores, factores de diezmado menores y porcentajes de puntos mayores para el cálculo de la medida de similitud no mejoran significativamente los resultados.

El algoritmo de optimización se ha implementado mediante la librería de clases ITK [147], la detección de puntos de control se ha implementado mediante MATLAB[®] 7 R14, mientras que para el algoritmo de registrado se han realizado versiones en ambos lenguajes de programación. Los tiempos de ejecución en un Intel[®] Xeon[™] Dual, 2.8 GHz con 4 GBytes RAM son 48.9 s. para la detección de puntos y 26 s., 236 s. y 4 s. para el cálculo del mapa de pesos, la optimización y el registrado respectivamente, para una imagen fija de tamaño 2044×1516 pixels. Es interesante observar que el cálculo del mapa de pesos es necesario realizarlo solamente una vez para una imagen fija y que los tiempos de ejecución para el algoritmo de detección de puntos se podrían reducir de una forma sustancial con una implementación en C o ITK. El cuello de botella real de nuestro método es el proceso de optimización, aunque puede acelerarse reduciendo el porcentaje de puntos en los que se calcula la medida de similitud, o reduciendo el número de iteraciones, si los puntos de control se detectaran de forma más precisa.

3.6.3. Registrado articulado poliafín Log-Euclídeo

Hemos aplicado el registrado articulado con el marco poliafín Log-Euclídeo a las imágenes sintéticas mostradas en la Figura 3.25, usando todos los pesos definidos en la sec-

ción 3.5.2. En la Figura 3.26 se muestran los mapas de pesos para la varilla horizontal, R_2 . Se puede observar que el peso $w_2^a(x, y)$ no satisface las condiciones 1 y 2, dadas por las Ecuaciones (3.10a) y (3.10b), mientras que el peso $w_2^b(x, y)$ las satisface de forma aproximada. El resto de pesos, $w_2^c(x, y)$, $w_2^d(x, y)$ y $w_2^e(x, y)$ las satisfacen de forma exacta. También se observa que después de la normalización, los pesos $w_2^d(x, y)$ y $w_2^e(x, y)$ son muy similares.

En la Figura 3.27 se muestra la transformación directa e inversa de la imagen móvil con respecto a la imagen fija de la Figura 3.25, junto con la diferencia entre la imagen móvil y la transformación inversa. Para el algoritmo poliafín Log-Euclídeo se han empleado $N = 6$ pasos. Se puede ver que el peso $w_i^a(x, y)$ no garantiza las transformaciones exactas de los píxeles cerca de las varillas, mientras que todos los otros sí. Por su parte, $w_i^b(x, y)$ produce la mayor deformación entre las varillas en la transformación directa, causando algunos errores residuales en la transformación inversa y $w_i^c(x, y)$ produce la transformación directa más abrupta cerca de las varillas. Por último, $w_i^d(x, y)$ y $w_i^e(x, y)$ dan resultados similares.

Finalmente hemos aplicado el método a cinco radiografías de la mano diferentes, que han sido registradas usando la imagen mostrada en la Figura 3.28(a) como imagen fija. Se emplean igualmente $N = 6$ pasos para el algoritmo poliafín Log-Euclídeo. En la Tabla 3.4 se muestran los resultados numéricos de IM obtenidos para el registrado directo e inverso. Con respecto al registrado directo, $w_i^e(x, y)$ y $w_i^d(x, y)$ producen los mejores resultados en términos de IM, mientras $w_i^c(x, y)$ muestra los peores resultados. Con respecto a la invertibilidad de la transformación, $w_i^e(x, y)$ produce los mejores resultados, mientras que el peso $w_i^a(x, y)$ tiene el peor comportamiento.

Mapa de pesos	Directo		Inverso	
	Media	Desv. std	Media	Desv. std
$w_i^a(x, y)$	1.32	0.11	2.65	0.32
$w_i^b(x, y)$	1.34	0.08	2.68	0.30
$w_i^c(x, y)$	1.06	0.10	2.96	0.21
$w_i^d(x, y)$	1.47	0.07	3.27	0.38
$w_i^e(x, y)$	1.49	0.07	3.41	0.39

Tabla 3.4: Media y desviación estándar de la IM obtenida para 5 radiografías para la transformación directa e inversa, cuando se usan los distintos mapas de pesos.

En las Figuras 3.29, 3.30, 3.31, 3.32 y 3.33 se muestran los resultados gráficos cuando la Figura 3.28(b) se usa como imagen móvil, con los pesos $w_i^a(x, y)$, $w_i^b(x, y)$, $w_i^c(x, y)$, $w_i^d(x, y)$ y $w_i^e(x, y)$, respectivamente, donde se puede observar el error de registrado directo producido por el peso $w_i^c(x, y)$, mientras que los mejores resultados se producen con los pesos $w_i^d(x, y)$ y $w_i^e(x, y)$. En cuanto a la invertibilidad de la transformación, los mejores resultados se consiguen mediante el peso $w_i^e(x, y)$. Estos resultados gráficos confirman que el registrado con el peso $w_i^e(x, y)$ bate al resto en ambas direcciones.

3.7. Conclusiones

Se ha desarrollado una metodología completamente automática para realizar el registrado de imágenes radiológicas que incluye un algoritmo de puntos de control y un

algoritmo para el registrado articulado de dichas imágenes. Este algoritmo de registrado puede ser aplicado a imágenes con regiones anatómicas con un esqueleto interno mediante el uso de un modelo de varillas y cables. Hemos llamado a este algoritmo *registrado articulado* porque mantiene los huesos largos rectos mientras que realiza transformaciones elásticas en pixels alejados de los mismos, manteniendo la continuidad a lo largo de toda la imagen.

Los resultados numéricos (ver Tabla 3.2) muestran que nuestro algoritmo es más adecuado para esta clase de imágenes que el TPS, el algoritmo de registrado basado en puntos de control más empleado, en términos de las medidas de similitud **IM** y **JC**. Asimismo los experimentos realizados muestran la mejora conseguida mediante el algoritmo de optimización, mediante el cual se recolocan los puntos de control. La mejora es observable tanto para imágenes registradas mediante puntos de control detectados automáticamente (**IM** se incrementa 0.20 en media) como para imágenes registradas con puntos de control colocados manualmente (**IM** se incrementa en 0.08 en media). Finalmente, la Tabla 3.2 muestra que la corrección en anchura de los huesos tiene una influencia negativa sobre los valores de **IM**, pero no así en los valores de **JC**; este comportamiento es debido a que el índice **JC** se calcula sólo sobre los huesos, mientras que el **IM** sobre toda la radiografía. Esto no es inconveniente para nuestros propósitos, para los que nos interesan exclusivamente los huesos.

Los resultados gráficos muestran asimismo que nuestro algoritmo es adecuado para imágenes en las que la postura de la mano puede ser muy diferente y para imágenes con edades óseas muy distintas, (ver Figura 3.24).

También se ha validado nuestro algoritmo de detección de puntos de control sobre un conjunto de 20 radiografías de la mano, obteniendo resultados visuales y numéricos muy cercanos a los obtenidos mediante puntos de control manuales, (ver también la Tabla 3.2). Se puede decir que los resultados del algoritmo de detección de puntos de control son muy buenos a excepción de la zona del pulgar (puntos de control P_{25} y P_{26}) donde el error suele ser más significativo debido a que el eje del dedo en muchos casos no se ajusta al pulgar de forma adecuada.

Asimismo hemos generalizado el marco de registrado poliafín Log-Euclídeo para soportar estructuras articuladas y hemos comparado distintas definiciones de pesos. A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que los pesos Gaussianos, $w_i^g(x, y)$, no garantizan la rigidez y precisión de la transformación en el esqueleto óseo, mientras que todos los demás sí. Los resultados numéricos y gráficos confirman que el peso $w_i^e(x, y)$ supera a todos los demás tanto en la transformación directa como en la inversa.

Esta metodología automática supone un primer paso muy importante para evaluar de forma automática la edad ósea en la infancia, tras el cual se debe emplear un método automático de clasificación de la edad ósea a partir de la forma de las epífisis óseas. De esta forma se puede reducir de manera muy importante el tiempo de procesado usado por los pediatras expertos para analizar la edad ósea de un paciente. En el capítulo 5 se desarrollará un sistema que permitirá automatizar dicho método, si bien otros algoritmos existentes (ver el capítulo 4) podrían aprovechar nuestro algoritmo de registrado para simplificar los cálculos posteriores y dotar a los métodos de menor intervención humana.

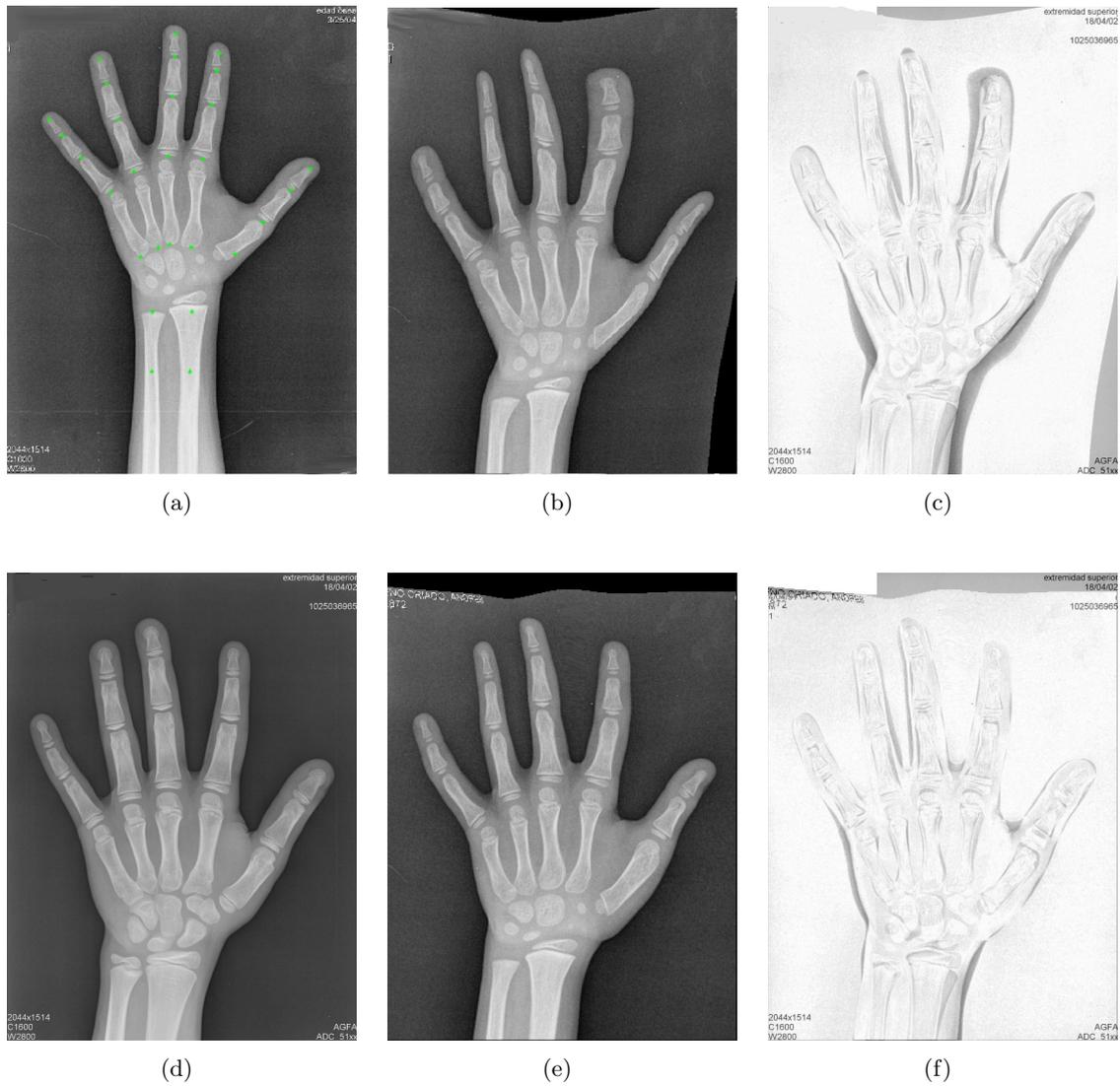


Figura 3.20: (a) Puntos de control extraídos automáticamente superpuestos sobre la imagen móvil antes de ser registrada, (b) imagen registrada mediante el algoritmo TPS con respecto a la imagen fija mostrada en (d), imagen fija o patrón de oro para el registrado, (c) imagen de error para el registrado TPS, (e) imagen móvil obtenida mediante registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$ y (f) imagen de error para el registrado articulado.

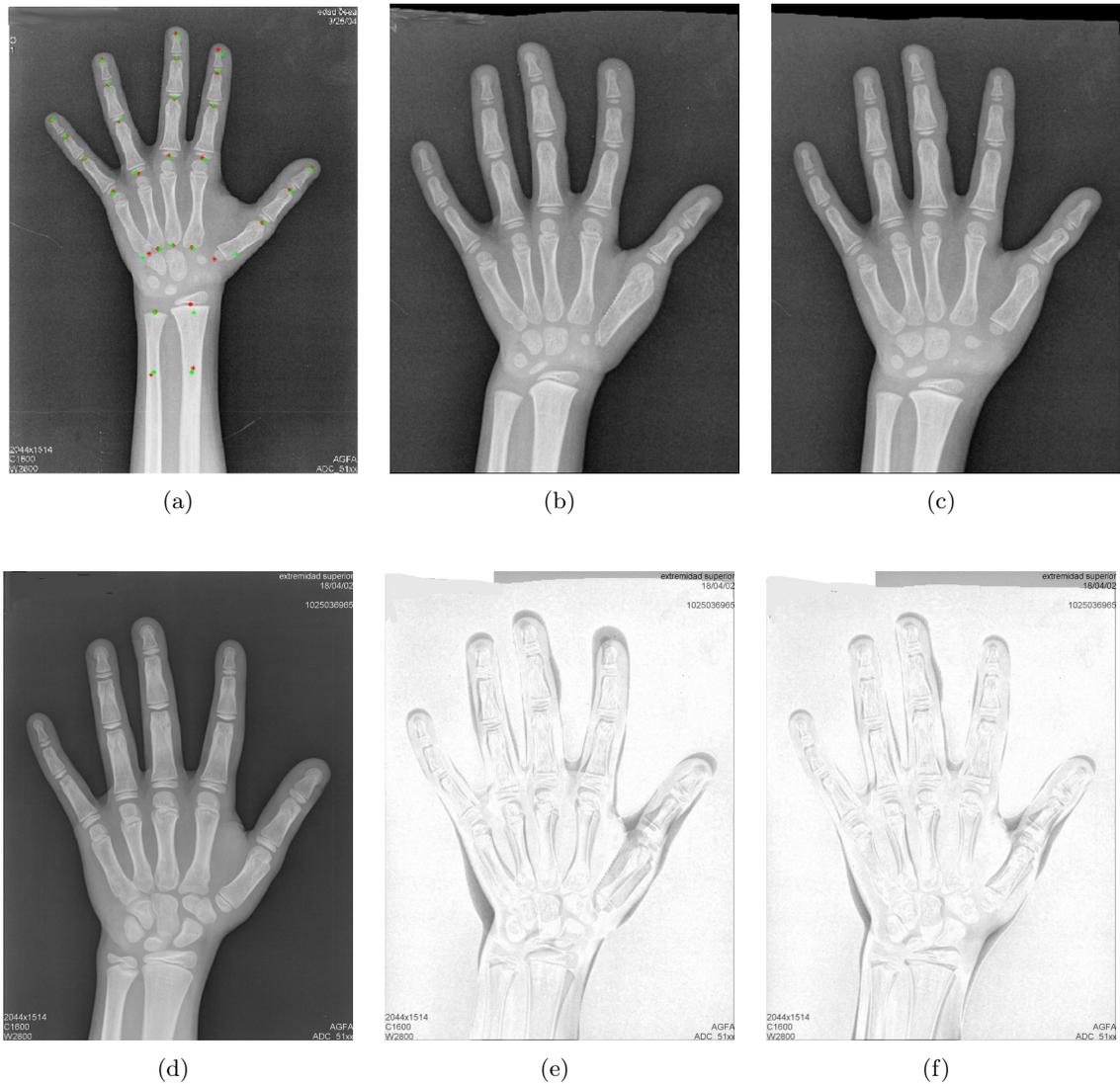


Figura 3.21: (a) Puntos de control extraídos de forma automática (verde) y colocados manualmente (rojo) superpuestos sobre la imagen móvil antes de ser registrada, (b) imagen móvil transformada mediante registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$, usando puntos de control automáticos y (c) usando puntos de control manuales, (d) imagen fija, (e) y (f) imágenes de error entre cada imagen móvil registrada y la imagen fija.

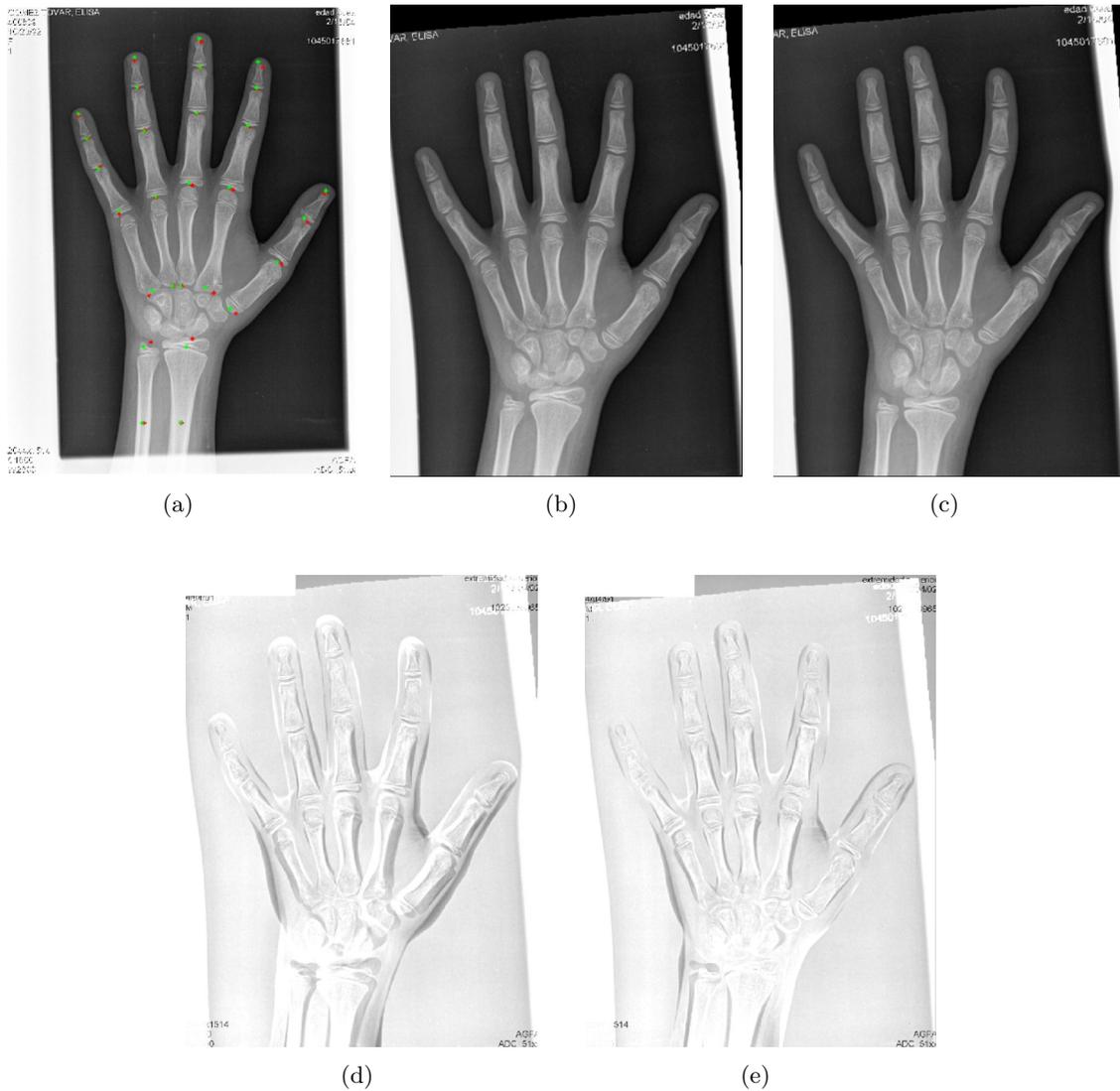


Figura 3.22: (a) Radiografía de la mano con los puntos de control detectados automáticamente (rojo) y después del proceso de optimización (verde), (b) registrado articulado con pesos $w_i^b(x, y)$, mediante estos landmarks sin optimización y (c) con optimización, (d) y (e) imágenes respectivas con el valor absoluto de la diferencia.

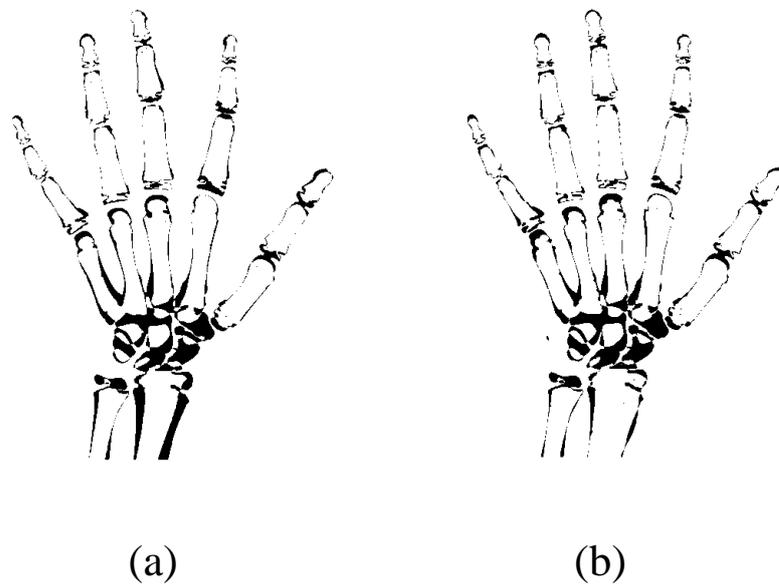


Figura 3.23: Imágenes diferencia entre las segmentaciones de los huesos de la imagen móvil registrada con respecto a la imagen fija, (a) sin corrección en anchura de los huesos y (b) usándola.

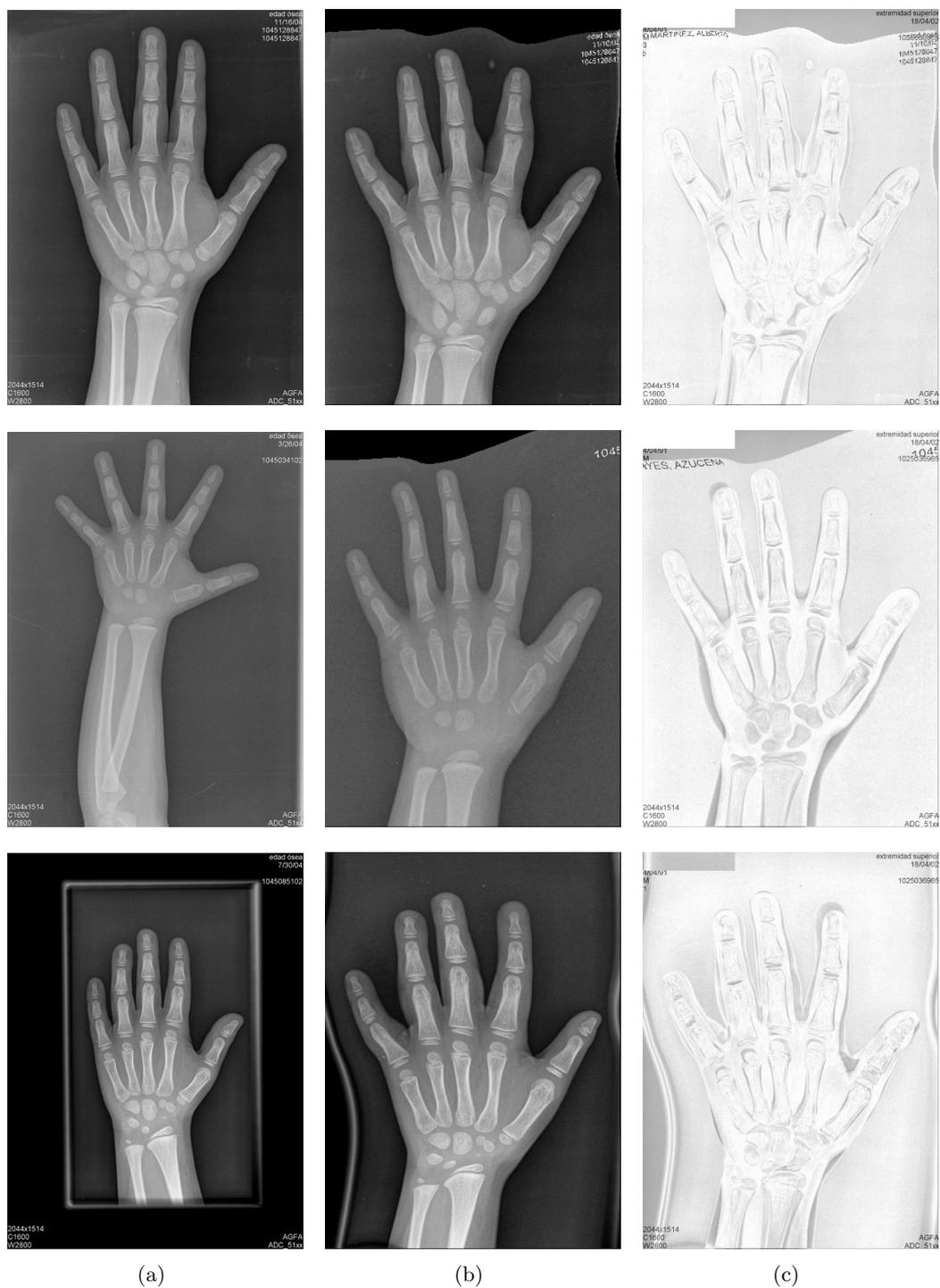


Figura 3.24: Registrado articulado aplicado a tres radiografías, con respecto a la imagen fija mostrada en la Figura 3.21(e), usando puntos de control detectados automáticamente y un factor de diezado $L = 8$ para el mapa de pesos $w_i^b(x, y)$. (a) Imágenes móviles antes de ser registradas, (b) imágenes móviles registradas, (c) diferencia en valor absoluto entre la imagen fija y las imágenes móviles registradas.

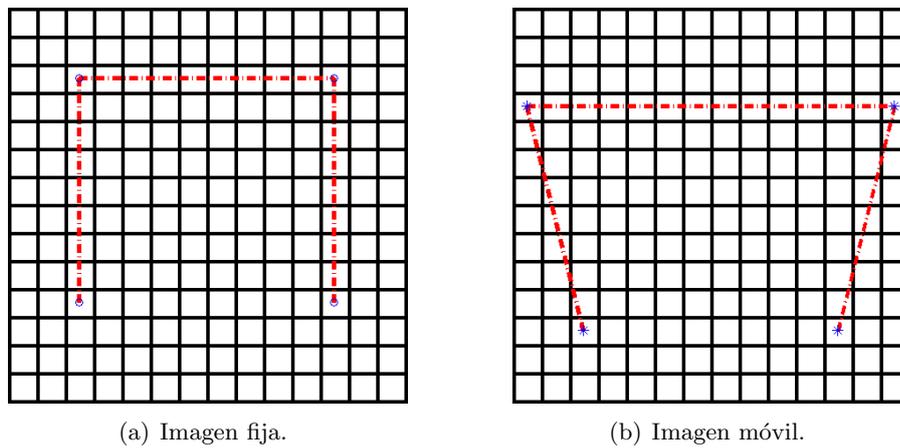


Figura 3.25: Imágenes sintéticas con los modelos de varillas superpuestos en rojo y los puntos de control en azul.

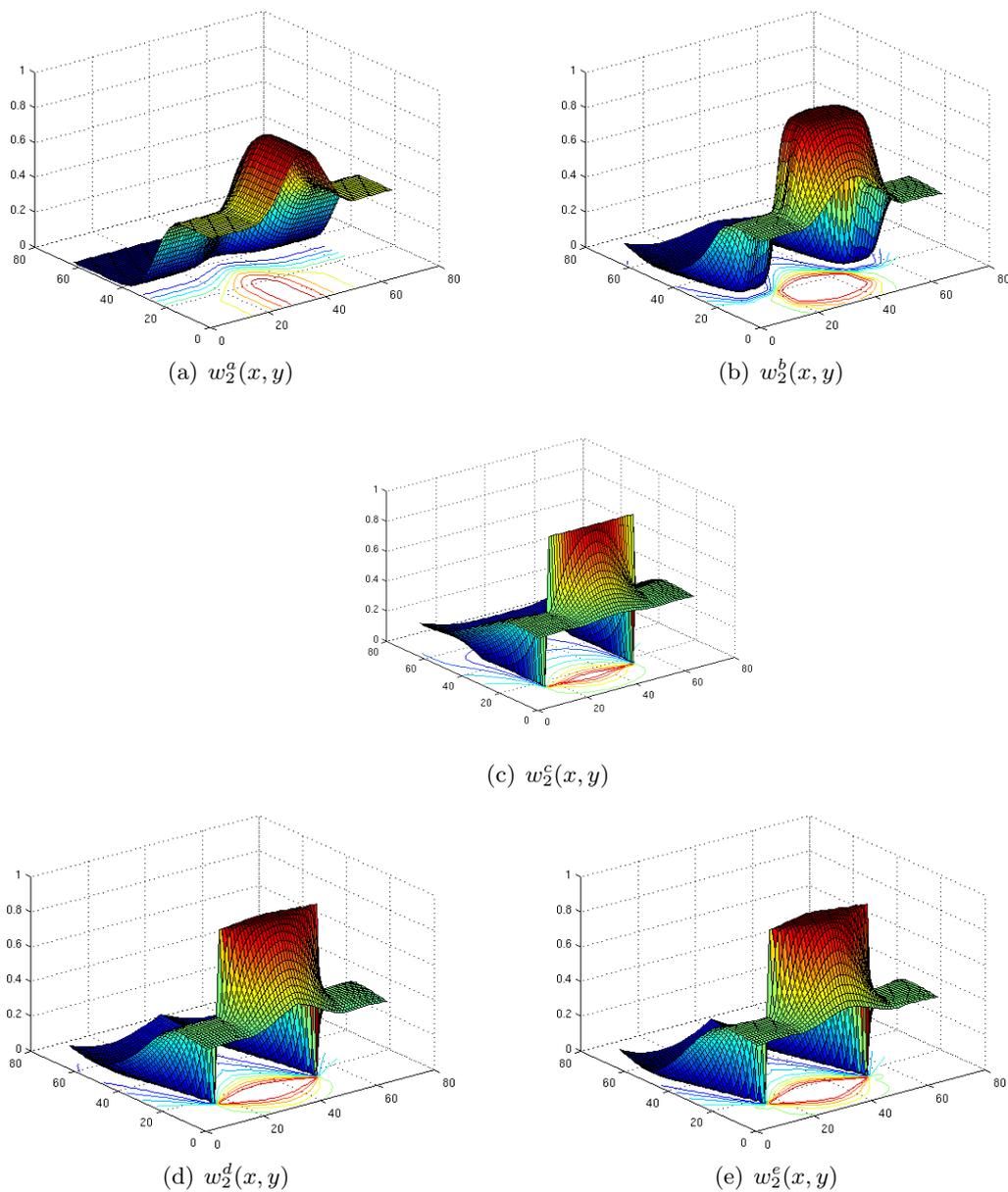


Figura 3.26: Mapas de pesos normalizados correspondientes a la varilla horizontal R_2 en la imagen de la Figura 3.25(a).

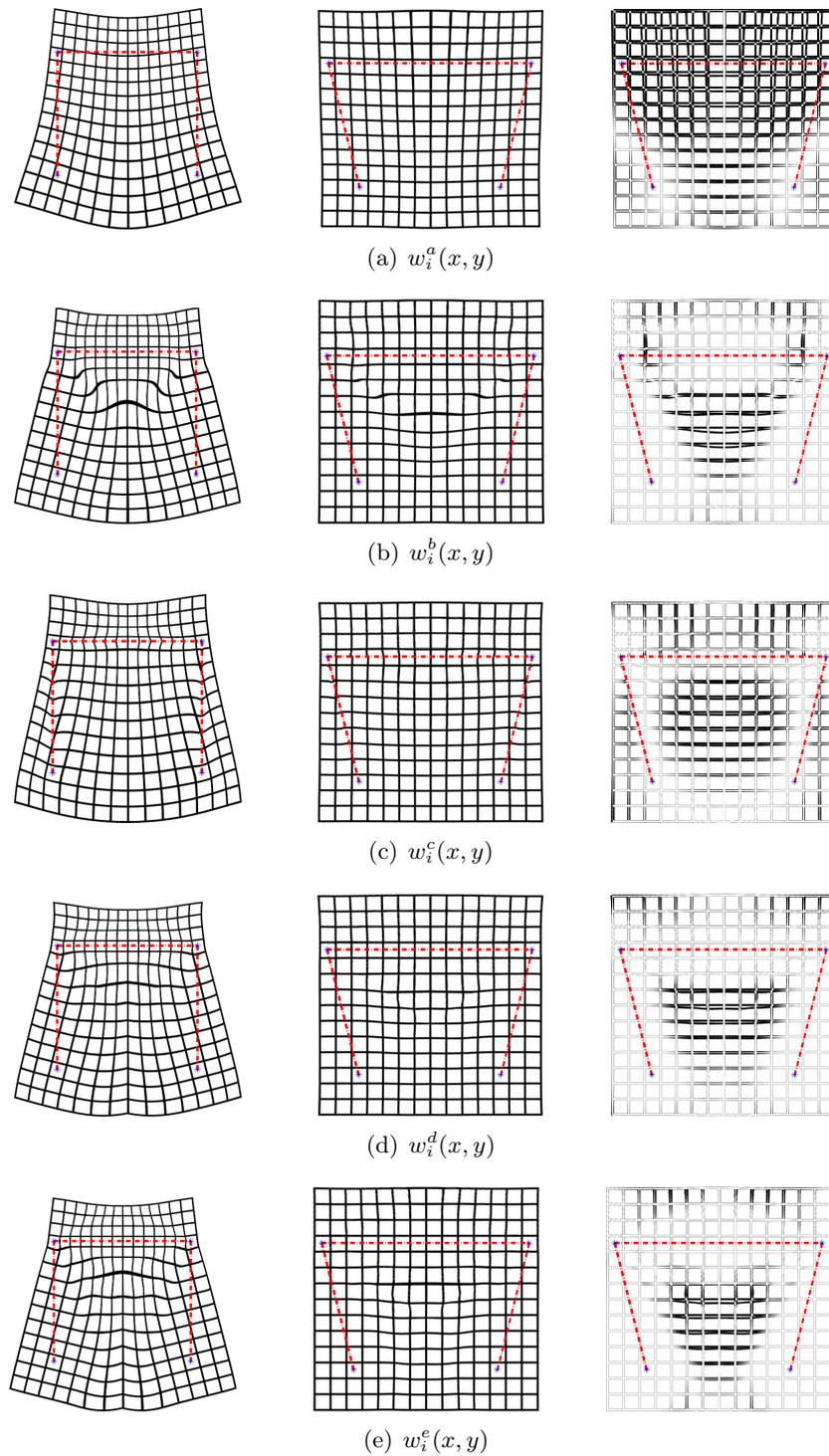


Figura 3.27: Transformación articulada poliafin Log-Euclídea directa e inversa de las imágenes sintéticas mostradas en la Figura 3.25. Transformación directa de la imagen móvil (izquierda), transformación inversa (centro) y diferencia entre la transformación inversa y la imagen fija.

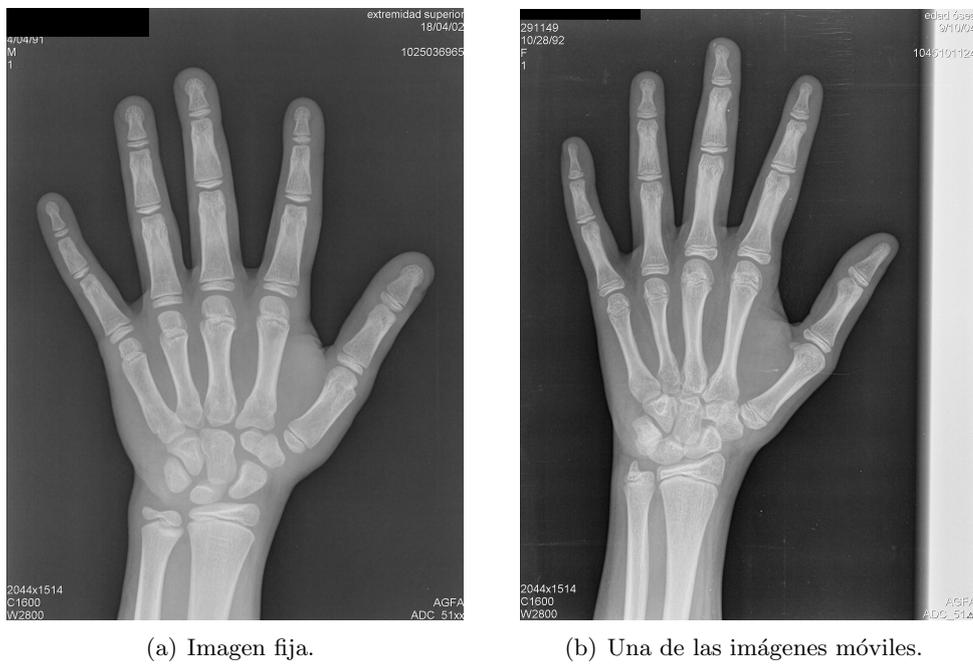


Figura 3.28: Imágenes usadas en los experimentos realizados para el registrado articulado poliafín Log-Euclídeo.

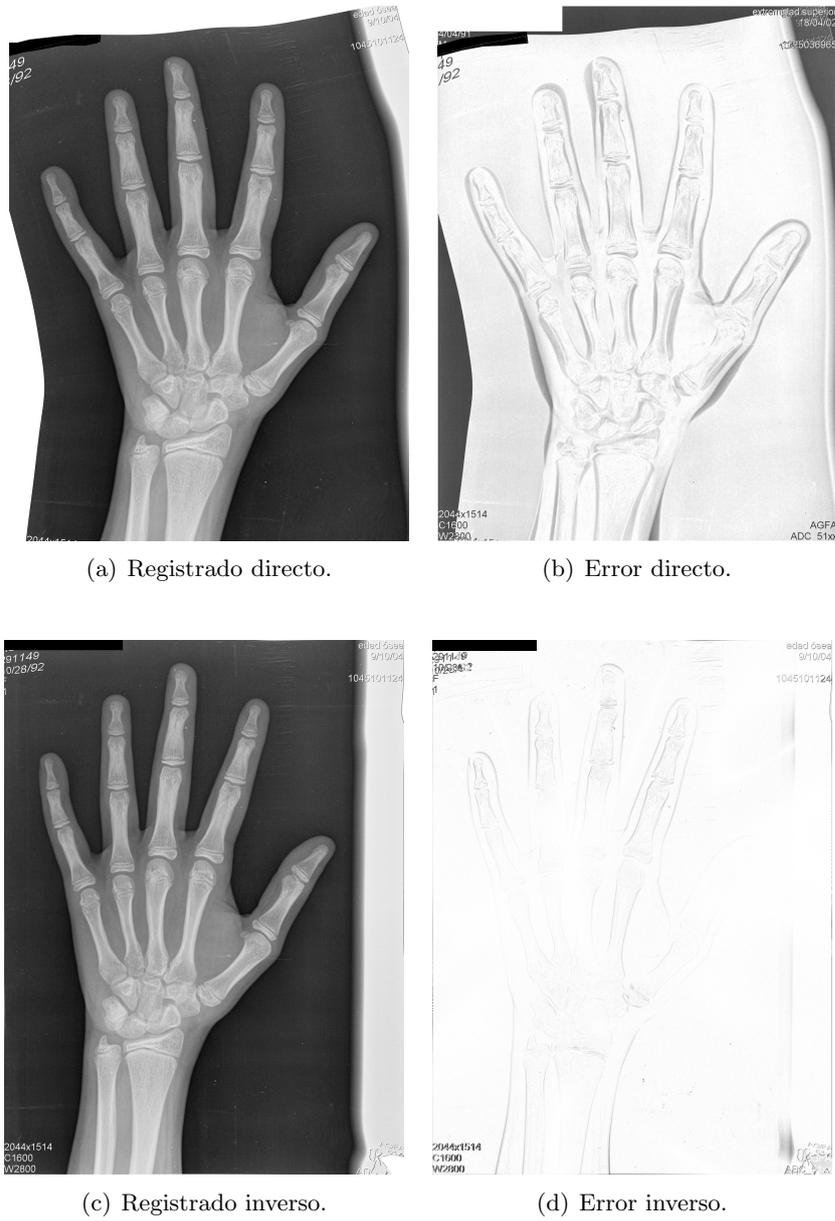


Figura 3.29: Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^a(x, y)$.

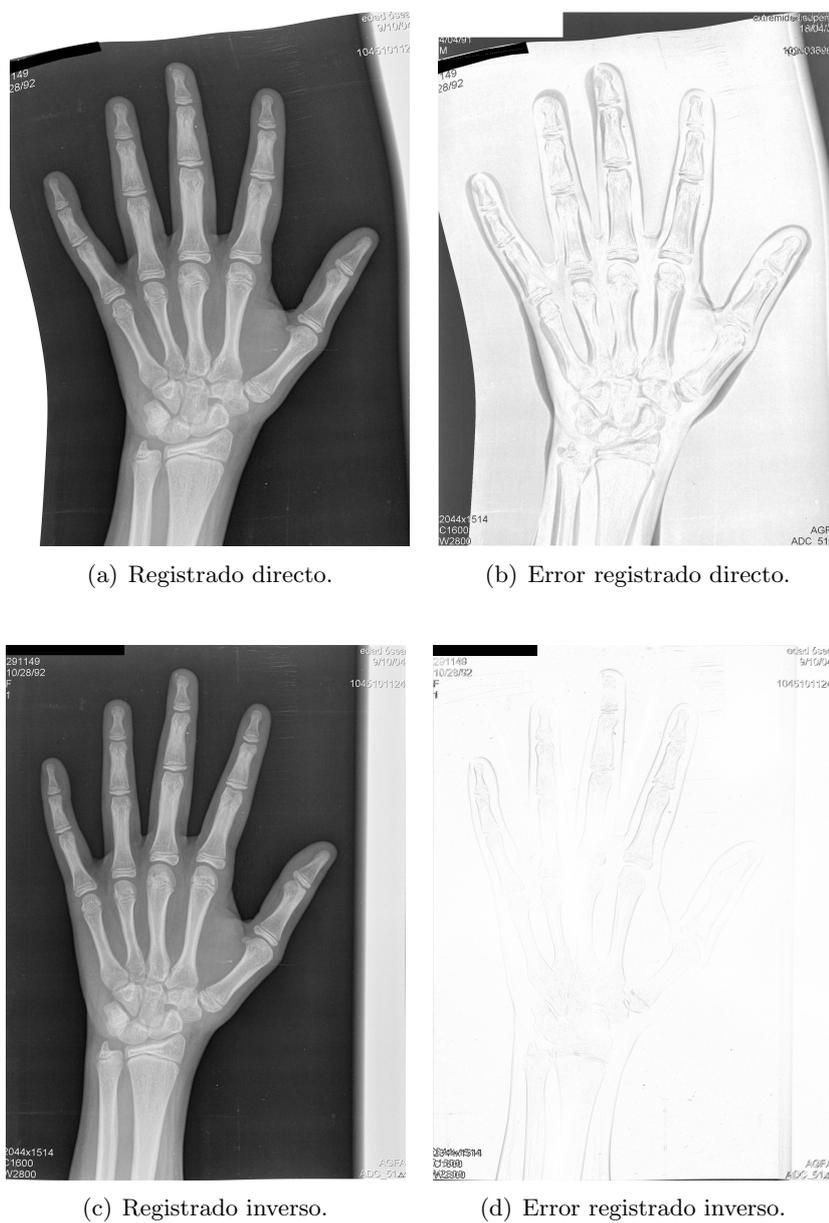


Figura 3.30: Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^b(x, y)$.

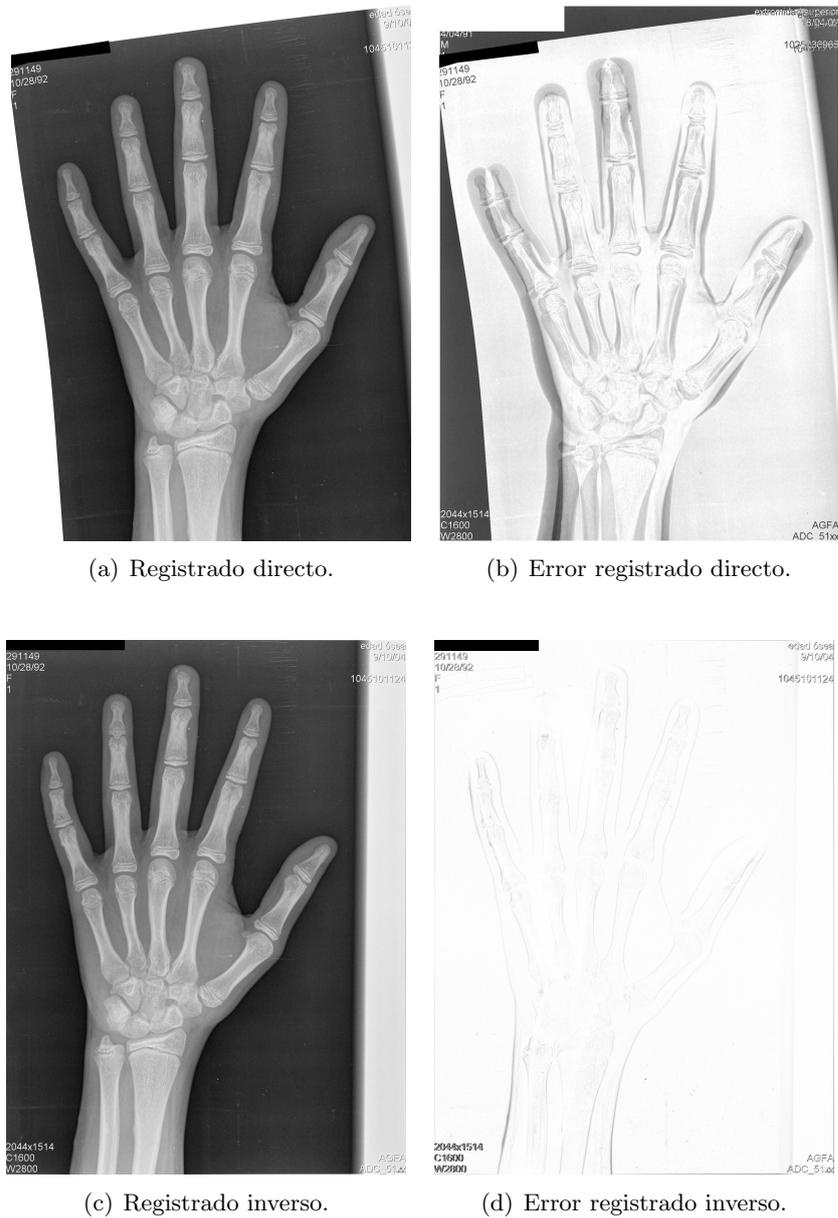


Figura 3.31: Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^c(x, y)$.

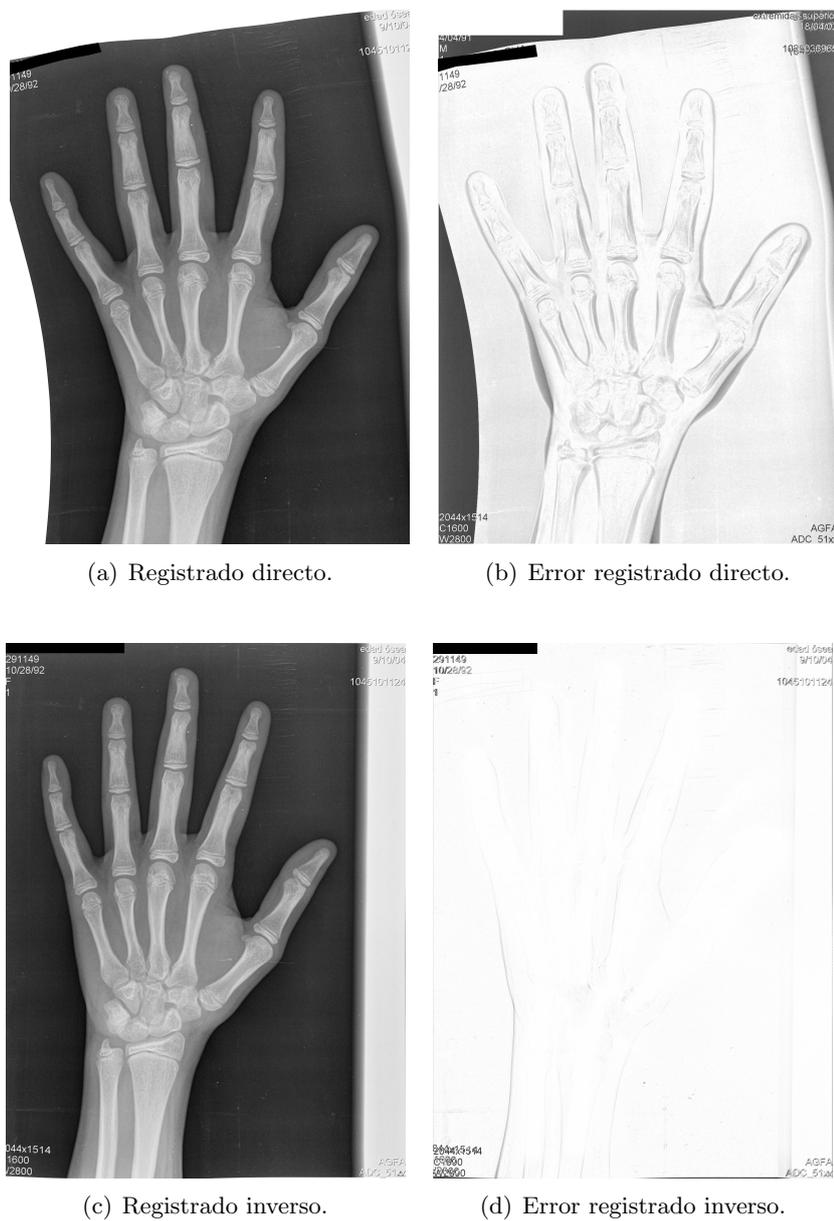


Figura 3.32: Resultados gráficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^d(x, y)$.

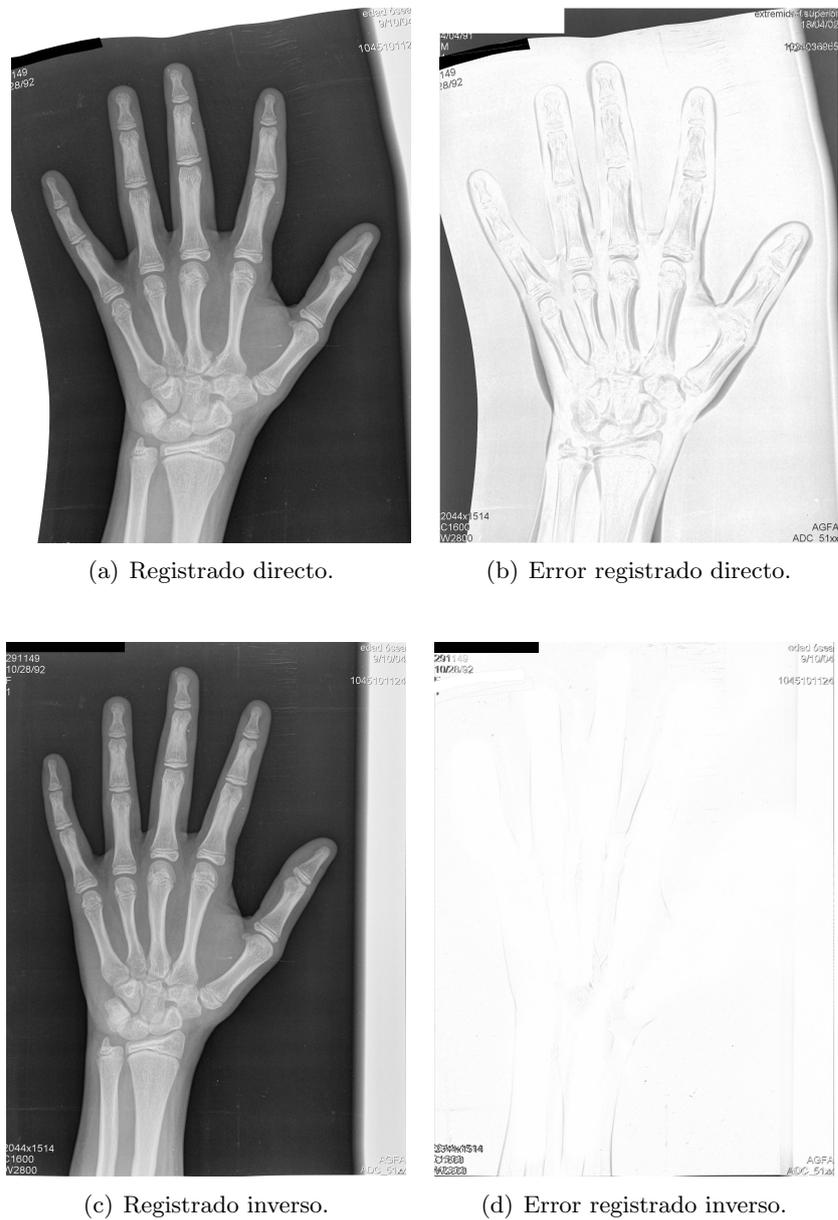


Figura 3.33: Resultados graficos del registrado directo e inverso para el peso $w_i^e(x, y)$.

Capítulo 4

Determinación de la Edad Ósea en la Infancia

4.1. Introducción

La determinación de la maduración esquelética o edad ósea ha llegado a cobrar un importante lugar dentro del campo de la pediatría, en especial en relación con problemas hormonales. como el hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita, así como en desórdenes del crecimiento. Asimismo tiene utilidad en edades escolares como método para la predicción de la talla adulta. También es de utilidad en la sanidad pública, para comparar el grado de maduración esquelética entre muestras de población, permitiendo estudiar la influencia negativa de ciertos factores ambientales sobre el crecimiento [328].

La evaluación del proceso de maduración difiere de forma importante con respecto a otras medidas de “tamaño” como por ejemplo la estatura o la longitud de cierto hueso. En el caso de la maduración, en el proceso normal de crecimiento, el individuo pasa desde un estado de inmadurez total (porcentualmente, madurez 0 %) a otro de madurez completa (madurez 100 %). Sin embargo, la estatura no tiene esos límites, ya que salvo en estudios retrospectivos, no se sabe en qué porcentaje de la talla adulta se encuentra un niño en un determinado momento, por lo que este tipo de medidas asociadas al tamaño no sirven para determinar el estado de maduración esquelética. Así, un niño “alto para su edad” puede serlo porque tiene más madurez ósea que los de su misma edad, pero también puede ser un niño con un estado de maduración medio pero que será un adulto alto.

Cualquier medida del estado de madurez de un individuo se basará en una secuencia de eventos que necesariamente han de sucederse siempre en el mismo orden en el proceso de crecimiento de todos los individuos normales. Ejemplos de este tipo de fenómenos son el crecimiento de un cierto diente, o el desarrollo del pecho en las mujeres. Se puede decir que un individuo que presenta un determinado fenómeno como los indicados anteriormente es más maduro con respecto al mismo que otro que aún no lo ha presentado. Para el ejemplo del diente, se pueden definir tres grados de desarrollo o estadios; un niño con un cierto diente totalmente desarrollado es más maduro que otro en el que éste se esté desarrollando y este último es a su vez más maduro que otro en el que el proceso de crecimiento del diente no haya empezado aún.

Es deseable que estos eventos se sucedan de la forma más rápida posible, ya que si están demasiado distanciados en el tiempo, producirán estimaciones demasiado groseras. En la práctica resulta imposible encontrar una secuencia de más de diez eventos que ocurran invariablemente siempre en el mismo orden en todos los individuos y que cubra uniforme y totalmente el período de edad del desarrollo. Por ejemplo, la aparición de la dentición primaria y secundaria proporciona 32 secuencias de uno o dos fenómenos cada una. En el caso del desarrollo del pecho en las mujeres, tendremos como mucho una única secuencia con tres eventos. Además, ninguno de los dos ejemplos cubre de forma completa el período de desarrollo infantil.

Sin embargo, la evolución de los huesos de la mano y la muñeca proporciona una serie de secuencias más largas. Dichos huesos se desarrollan de forma más o menos uniforme desde los últimos estadios fetales o los primeros años de vida, según cada hueso, hasta los últimos años de maduración, pudiéndose definir una secuencia de al menos siete estadios reconocibles a lo largo de su desarrollo [328]. Por tanto, los huesos de la mano parecen mucho más adecuados para definir los eventos relacionados con la maduración y de hecho son los fenómenos secuenciales que se utilizan en los distintos métodos médicos.

4.2. Métodos de evaluación de la maduración ósea

El primer investigador que habló de la noción general de maduración fisiológica fue Franz Boas a finales del S. XIX [331], acuñando la frase *tiempo de crecimiento* y clarificando por primera vez las importantes diferencias entre niños con respecto a la tasa de maduración. Sus ideas se aplicaron al desarrollo óseo poco después de la invención de la radiografía por Roentgen, aunque la primera guía práctica para el uso clínico fue el atlas de la mano y muñeca de T. Wingate Todd [345], cuyo sucesor, el atlas de Greulich y Pyle (1959) [121] se sigue usando mucho en la actualidad. Por su parte, Bayley y Pinneau (1952) [26] desarrollaron por primera vez un método de predicción de la talla adulta basándose para ello en el atlas de Greulich y Pyle.

De entre todos los métodos prácticos existentes para valorar el grado de maduración ósea a partir de radiografías de la mano, dos son los más empleados en la práctica clínica: el de Greulich-Pyle (GP), del que acabamos de hacer mención, y el de Tanner-Whitehouse (TW3) [328]. Este último es más preciso, pero también más laborioso, lo que limita su utilización por parte de los especialistas.

Tras el método Tanner-Whitehouse se han desarrollado otros métodos más sofisticados: Massé y Hunt (1963) [205], Taranger (1976) [332], Tanner (1976) y Nicoletti (1978) [227] son algunos ejemplos. Por su parte, Thiemann y Nitz [334] desarrollaron un atlas que combina algunas características de los métodos de Greulich-Pyle y Tanner-Whitehouse. No obstante, teniendo en cuenta que es precisamente la complejidad del método TW3 lo que frena su uso a favor principalmente del método GP, es difícil que se impongan estos métodos más sofisticados. En la Tabla 4.1 se citan diversos métodos de evaluación de la maduración ósea.

A pesar de ser la mano y la muñeca una zona conveniente, no tiene por qué ser representativa del estado de maduración ósea del esqueleto completo. En este sentido, existen comparativas, como la de Roche y French [277] entre los resultados obtenidos mediante los métodos GP y métodos como el de Pyle y Hoerr [270], basado en los huesos de

Zona anatómica	Método (Año)	Técnica	Método	Edad útil
Mano	Método GP [121] (1959)	Rx	Atlas	0-18 años (poco 0-1 año)
	Método TW [325, 328, 330] (1962, 1975, 1983, 2001)	Rx	Numérico	1-18 años (poco 0-2 años)
	Método FELS [56] (1989)	Rx	Numérico	0-18 años (poco 0-1 año)
	Método CASAS [324] (1994)	Rx	Numérico PC-video-cámara	0-18 años (poco 0-2 años)
	Sinclair et al. [309] (1960)	Rx	Índice metacarpiano	2-11 años
Codo	Sauvegrain et al. [295] (1962)	Rx	Atlas	Adolescencia
Rodilla	Pyle-Hoerr [269] (1955)	Rx	Atlas	0-18 años
	Método RWT [276] (1975)	Rx	Numérico PC	0-5 años
	Schunk et al. [300] (1987)	Ecografía	Planimétrico	Recién nacido
Tobillo y Pie	Hoerr-Pyle [143] (1962)	Rx	Atlas	0-5 años
	Erasmie-Ringertz [86] (1980)	Rx	Numérico Planimétrico	0-1 años
	SHS [135] (1988)	Rx	Numérico	0-2 años
	Argemi-Badia [11] (1997)	Rx	Planimétrico PC	Recién nacido

Tabla 4.1: Principales métodos para la evaluación de la maduración ósea.

la rodilla. La diferencia obtenida fue nula en promedio y el 50 % de las muestras obtuvieron una diferencia de $\pm 0,2$ años, con una diferencia máxima de un año. Sin embargo, en un estudio posterior más completo, Roche y otros [278] observaron correlaciones de tan sólo 0,5 entre las edades óseas de la mano (GP) y de la rodilla, para niños de una edad cronológica determinada, alcanzándose diferencias de un año y medio.

También se han hecho comparativas [373] entre los métodos FELS [56], basado en los huesos de la mano y muñeca y RWT [276], basado en los huesos de la rodilla. La diferencia obtenida en promedio entre los dos métodos variaba entre 0,34 y 0,87 años.

Estas consideraciones muestran que si bien el grado de desarrollo de los huesos de la muñeca y la mano no es una medida absoluta de la madurez de un individuo, su estudio sí constituye una herramienta suficientemente precisa para su estimación y por ello se han desarrollado a lo largo del tiempo diferentes métodos basados en él.

4.2.1. El método de Greulich y Pyle

Uno de los métodos más conocidos para determinar la maduración a partir de los huesos de la mano y la muñeca es el desarrollado por Greulich y Pyle en 1959 [121]. Su atlas contiene una serie de imágenes radiográficas “medias” de niños en unos 30 puntos de la escala de maduración. A la hora de utilizar su método se debe hacer corresponder con la mayor precisión posible la radiografía bajo estudio con la radiografía de la serie estándar con la que tenga mayor parecido. La determinación del estado de maduración se realiza por lo tanto a partir de la edad de la radiografía estándar elegida.

Cada radiografía estándar se asocia a una cierta edad y cuando se estudia una determinada radiografía de un niño, se le asigna la “edad ósea” como la edad etiquetada en la radiografía estándar elegida. Por tanto, en este método, la maduración se determina sobre una escala de edad. Desde un punto de vista más formal, la edad ósea es una edad estimada y corresponde a la edad cronológica más adecuada para el niño bajo estudio, a juzgar por la radiografía. A esta edad más adecuada se la denomina edad ósea¹.

Este método tiene algunos problemas obvios. En primer lugar es evidente la subjetividad que conlleva el proceso de comparación visual. Por otra parte, una radiografía determinada no suele corresponder exactamente con ninguna de la serie estándar, pudiendo haber huesos más desarrollados y otros menos desarrollados que cada una de las de la serie y se ofrecen muy pocas indicaciones sobre la forma de tratar estas discrepancias. Además del atlas con la serie de radiografías estándar, se describe una forma de asignar edades óseas a cada hueso individual, si bien esta técnica no se ha empleado apenas, salvo por Roche y sus colaboradores para comparar distintos métodos [277, 278].

4.2.2. El método Tanner-Whitehouse

El método Tanner-Whitehouse original (TW1) [325] fue desarrollado en 1962 por Tanner, Whitehouse y Healy. Este método trataba de ser más flexible que los métodos desarrollados anteriormente y su ventaja fundamental residía en una base matemática más sólida, basada en secuencias de ocho o nueve eventos (estadios) a los que se asignaban diferentes puntuaciones, sumadas después para dar la medida de la madurez del esqueleto. El método también ofrece una vía para predecir la estatura adulta a partir de una serie de ecuaciones. Para la estandarización se usaron 2600 niños y niñas normales del Reino Unido.

El método Tanner-Whitehouse 2 (TW2) [330], de 1988, supone una versión revisada y mejorada del TW1. No se modificaron las características de los estadios, aunque sí se eliminaron algunos difíciles de evaluar correctamente. Por ello, las radiografías evaluadas mediante el método TW1 no tienen que ser reevaluadas para el método TW2. Lo que sí se modificó fue las puntuaciones correspondientes a cada estadio.

Por otra parte, en el método TW2 se diferencia entre ambos sexos. Esto es debido a que las niñas son siempre más maduras esqueléticamente que los niños desde el momento del nacimiento y concluyen su crecimiento dos años antes por término medio [325, 330]. Para la estandarización se utilizó un grupo de población de 3000 niños y niñas normales del Reino Unido. Los diferentes estudios realizados han demostrado que los estadios son universales para todas las poblaciones y razas, no así las puntuaciones de cada uno. Para otros grupos de población se han desarrollado otras referencias [329], desarrollándose puntuaciones para Bélgica en los años 70, España en los 80 y Japón y Estados Unidos en los 90.

El método Tanner-Whitehouse 3 (TW3) [328], de 2001, introduce algunos cambios significativos. A pesar de no variar la descripción ni la ponderación de los diferentes huesos, en los veinte años que separan la publicación del TW2 de la nueva versión, la población ha cambiado en gran medida, lo que hace que la conversión a edad ósea se haya visto modificada de forma bastante drástica. Así, para edades óseas a partir de los diez u once

¹Este mismo tipo de procedimiento se emplea en otras medidas de maduración, como por ejemplo la utilización de la dentición para definir la “edad dental”.

años, las nuevas edades están un año por encima de las del TW2. En individuos más jóvenes la diferencia es menor. También cambian las ecuaciones de predicción de la talla adulta.

A continuación se describirá con mayor detalle el método de Tanner-Whitehouse (TW3), que será en el que basemos nuestro método automático descrito en el capítulo 5.

4.3. Descripción del método de Tanner-Whitehouse (TW3)

4.3.1. Anatomía de la mano

En la Figura 4.1(a) se muestra la nomenclatura de los huesos de la mano y muñeca. Se pueden distinguir tres zonas: la muñeca, la palma y los cinco dedos. El esqueleto óseo de estas tres partes está constituido por el carpo, el metacarpo y las falanges, respectivamente. Antes de describir cada una de estas zonas, es importante describir la anatomía de los huesos largos, formada por tres zonas, como muestra la Figura 4.2, diáfisis, metáfisis y epífisis, que se describen a continuación:

- Diáfisis: cuerpo o parte media de los huesos largos.
- Metáfisis: zona ensanchada intermedia de los huesos largos situada entre la diáfisis y la epífisis.
- Epífisis: extremo de los huesos largos, separado de la metáfisis durante los años de crecimiento por una zona cartilaginosa, cuya osificación progresiva produce el crecimiento del hueso en longitud.

La diáfisis no es de interés para la evaluación de la edad ósea. La metáfisis y la epífisis son de vital importancia para el método TW3, pues a medida que la persona crece, la epífisis comienza a aparecer y a desarrollarse, aumentando su ancho progresivamente con respecto a la metáfisis. Ambas partes del hueso se acercan, *coronando* la epífisis a la metáfisis, hasta que finalmente en las últimas etapas del crecimiento ambas partes acaban por fusionarse.

Una vez descrita la morfología de los huesos largos, se detalla la estructura ósea de cada una de las tres regiones anatómicas que forman la mano:

- En el carpo hay ocho huesos dispuestos en dos filas de cuatro huesos cada una. En sentido proximal-distal y lateral-medial (las direcciones de los huesos de la mano aparecen en la Figura 4.1(a)) los huesos son los siguientes: escafoides, semilunar, piramidal y pisiforme² (fila proximal), trapecio, trapecoide, grande y ganchoso (fila distal). Estos huesos no están situados todos en el mismo plano, sino que forman una superficie con forma de canal abierto en sentido distal. El espacio que se forma recibe el nombre de túnel carpiano.

²El hueso pisiforme se encuentra sobre el piramidal, por lo que de cara al método TW3 sólo se consideran siete huesos en el carpo.

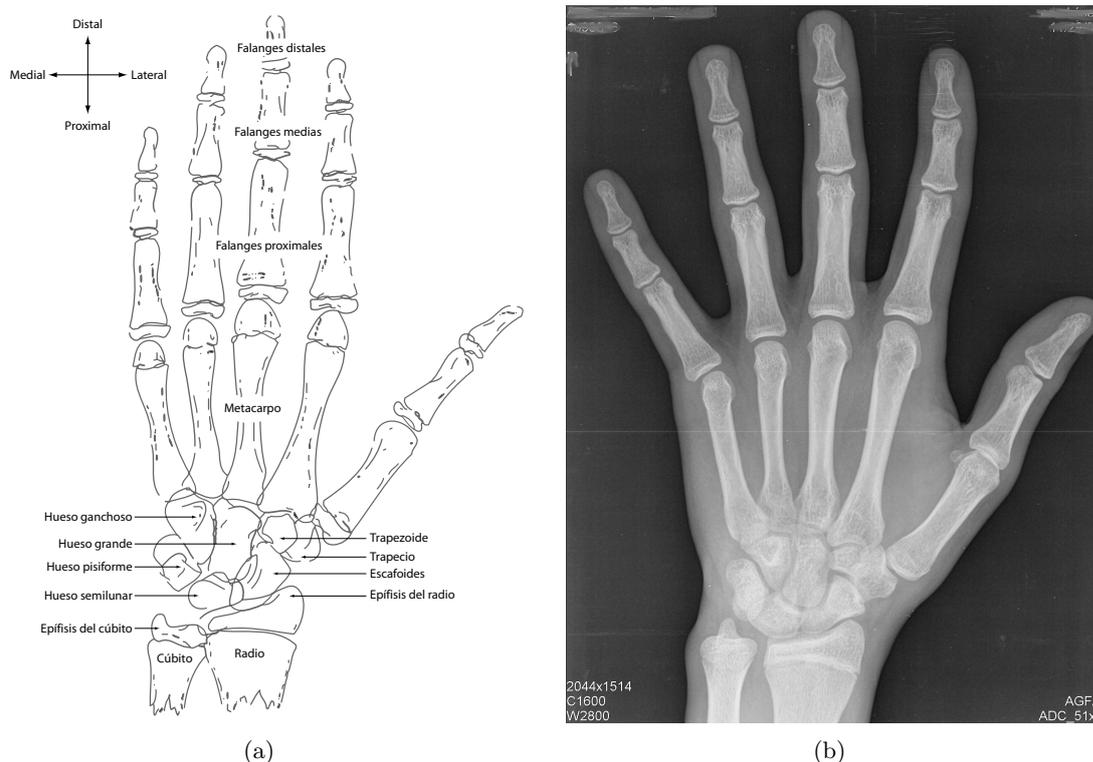


Figura 4.1: Anatomía de la mano humana. (a) Descripción de los huesos de la mano. (b) Posicionamiento correcto de los huesos de la mano para el método TW3.

- El metacarpo está formado por cinco metacarpianos que divergen en sentido distal desde el carpo. Todos ellos tienen la morfología de un hueso largo, con una epífisis proximal, una diáfisis casi cilíndrica y una epífisis distal o cabeza que sirve de articulación al esqueleto de cada uno de los dedos.
- Los dedos están formados por 14 huesos largos llamados falanges. Excepto el pulgar, que tiene dos, denominadas falange proximal y distal, los demás dedos tienen tres falanges cada uno, denominadas proximal, media y distal.

Es necesario, asimismo, mencionar los huesos del antebrazo, radio y cúbito, que también aparecen en las radiografías de la mano y son tenidos en cuenta en el estudio de la maduración ósea. En el extremo distal de ambos huesos, es decir, en la muñeca, ambos huesos presentan las llamadas apófisis estiloides del radio y del cúbito, que son dos salientes afilados.

Es muy importante para la correcta evaluación de la edad ósea que la radiografía de la mano sea realizada de forma correcta. En la Figura 4.1(b) se muestra una radiografía de la mano izquierda (en general la mano no dominante), colocada correctamente para ser analizada mediante el método TW3, algo que ha de ser tenido en cuenta de forma prospectiva, debido a que el correcto posicionamiento de la mano determina en gran medida los resultados de esta técnica, ya que la apariencia de ciertos huesos considerados por el método varía ostensiblemente al variar esta colocación. La palma de la mano ha de estar

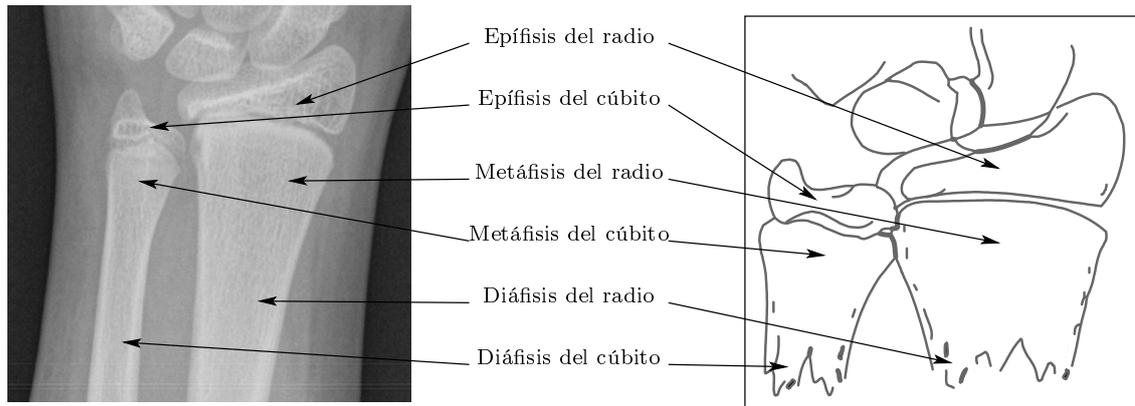


Figura 4.2: Nomenclatura de las áreas epifisarias.

hacia abajo, con el dedo corazón alineado con el antebrazo. Los dedos han de estar juntos pero sin tocarse y el pulgar en una posición y con una rotación naturales, formando un ángulo aproximado de 30° con el dedo índice. El sujeto debe presionar ligeramente la mano contra la superficie, o en caso de que sea demasiado pequeño, se fijará mediante un vendaje o similar [328].

4.3.2. Estadios de crecimiento

La evolución de un hueso desde su aparición a su completa maduración es un proceso continuo; sin embargo, se pueden encontrar varios eventos discretos que marcan los límites de los llamados estadios o etapas de la maduración ósea. Estos eventos, como se comentó en la sección 4.1 deben ser universales, en el sentido de que se produzcan en cualquier sujeto y además deben sucederse siempre en el mismo orden. El método se derivó originalmente a partir de la observación de un conjunto suficientemente amplio de personas³, lo que asegura que las observaciones se pueden considerar válidas con carácter general.

Otra exigencia es la descripción verbal no ambigua de las características de cada estadio. Esta no ambigüedad verbal no tiene por qué reflejarse en descripciones geométricas o matemáticas no ambiguas, siendo la traducción un importante obstáculo para la automatización del método TW3.

Para determinar el estadio de maduración de cada hueso, se proporcionan unas características típicas de cada una de las fases. La diferencia entre ellas es fundamentalmente morfológica, como puede apreciarse en la Figura 4.3, en la que se muestran esquemáticamente los diferentes estadios de maduración para el caso del radio, un metacarpiano y una de las falanges. Las puntuaciones para cada hueso van de la A a la I, indicando una puntuación A la ausencia de epífisis y una puntuación I el final del proceso de maduración.

Por otra parte, las descripciones deben evitar referencias a tamaños absolutos de los huesos. La necesidad de esta exigencia queda clara al tener en cuenta el uso del método TW3 para distinguir casos de anomalías en el crecimiento de casos normales. Por otra

³52 niños y 59 niñas con edades entre 5 y 21 años [325, 331].

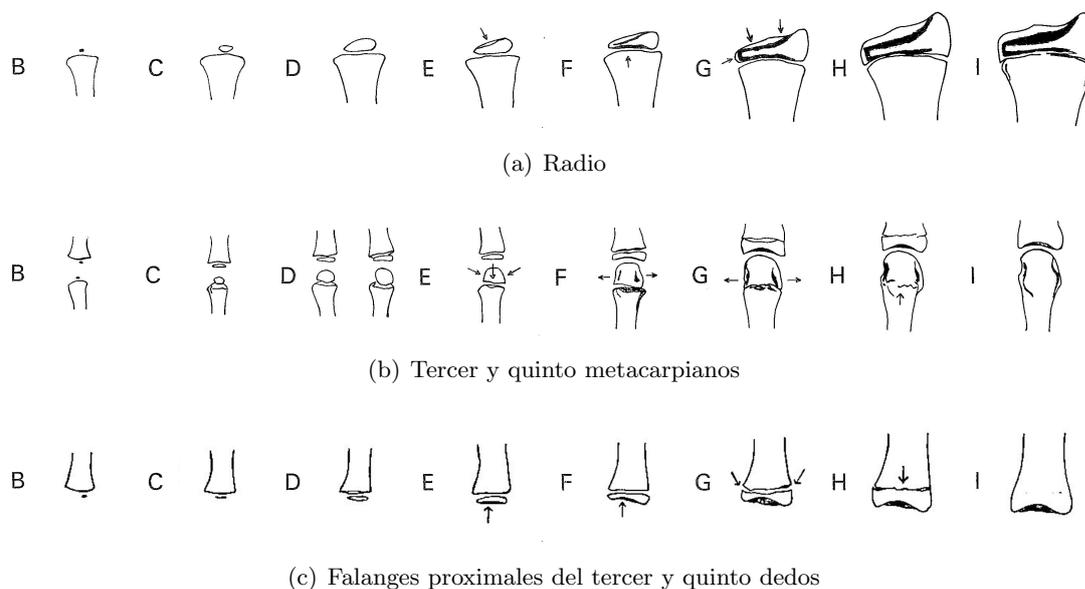


Figura 4.3: Nomenclatura de los estadios de crecimiento para radio, tercer y quinto metacarpianos y falange proximal del tercer y quinto dedos en el método TW3.

parte, de forma natural, habrá individuos de distinta estatura, pudiendo ser la diferencia muy importante; sin embargo, este hecho por sí solo no implica la existencia de ninguna patología.

Además de dibujos esquemáticos y radiografías de ejemplo, se proporcionan descripciones textuales de cada estadio. En la Tabla 4.2 se plasma, de forma resumida, la descripción de cada uno de los estadios para el caso del radio junto con las puntuaciones Radius-Ulna-Short bones —en castellano, Radio-Cúbito-Huesos Cortos— (RUS) y TW3 20, tanto para niños como para niñas. Para una descripción detallada de todos los huesos que intervienen, consúltese [328].

A la vista de estas descripciones, es evidente la dificultad de traducir y sistematizar la búsqueda de características como la coronación de la metáfisis por la epífisis, o la irregularidad o grosor de los bordes de la epífisis y mucho más teniendo en cuenta que en general, las radiografías disponibles serán ruidosas en gran medida, con problemas de iluminación y en un número reducido.

4.3.3. Asignación de puntuaciones a cada estadio

Una vez determinado el estadio de cada uno de los huesos que se analizan, surge la necesidad de asignar un peso a cada uno de ellos para obtener un resultado global. Es evidente que muchos de los huesos darán una información muy similar, como por ejemplo las falanges, ya que todas ellas en un caso normal se desarrollan al mismo tiempo. Teniendo en cuenta que las falanges están formadas por 19 huesos, un simple promediado de las puntuaciones hará que la zona de los dedos tenga mucha más importancia relativa que el radio y el cúbito (que por otra parte son los huesos a los que se da más importancia) y que

Estadio	Descripción	Puntuación			
		Varón		Mujer	
		TW3	RUS	TW3	RUS
B	Centro apenas visible como uno o varios depósitos de calcio.	15	16	17	23
C	Centro oval y con borde liso y continuo.	17	21	19	30
D	El diámetro de epífisis mayor que la mitad del ancho de la metáfisis. El lateral de la epífisis es más grueso y redondeado. La distancia a la metáfisis se reduce a 1 mm.	21	30	25	44
E	Aparece una línea blanca gruesa en el borde distal de la epífisis.	27	39	33	56
F	En el borde proximal de la epífisis aparece una línea gruesa e irregular debida al borde de la epífisis en el dorso de la mano. El borde proximal de la epífisis va adoptando la forma del borde superior de la metáfisis	48	52	54	78
G	El borde distal de la epífisis se une en el dorso de la mano al escafoides y al semilunar. El lado interno muestra dos bordes en la palma y el dorso, para articularse con la epífisis del cúbito. El borde proximal de la epífisis es cóncavo.	77	87	85	114
H	La epífisis corona a la metáfisis en uno o ambos lados.	96	138	99	160
I	Comienza la fusión de epífisis y metáfisis.	106	213	106	218

Tabla 4.2: Descripción de los estadios para el radio en el método TW3.

los siete huesos del carpo⁴. Esto pone de manifiesto la necesidad de un sistema adecuado de ponderación de las distintas puntuaciones.

El método TW2 define tres sistemas de puntuación distintos:

- **RUS**: tiene en cuenta el radio, el cúbito y los huesos de los dedos, utilizando en total 13 huesos correspondientes a los dedos I, III y V, como puede verse en la Figura 4.4.
- **Carpal Bones** —en castellano, Huesos del Carpo— (**CB**): se refiere a la zona del carpo, formado por los siete huesos del carpo (a excepción del pisiforme).
- **TW3 20**: utiliza los 20 huesos considerados en los dos métodos anteriores de forma conjunta.

Los autores consideran que la maduración **RUS** es preferible para muchos fines como la predicción de la talla adulta y además, es más fácil de puntuar, por lo que es la más usada en la práctica. Se ha comprobado que la edad ósea reflejada por el método **RUS** y por el **CB** tienen una diferente significación en el diagnóstico. Cuando se desarrolló el método TW2, las edades dadas por ambos eran iguales entre los dos y los trece años para niños y entre los dos a los once años para niñas. A partir de esas edades, la divergencia comienza a aumentar tanto más cuanto más avanza el desarrollo [219].

⁴Recordar que el pisiforme se encuentra sobre el piramidal por lo que en la radiografía no se distingue y no se considera en el método.

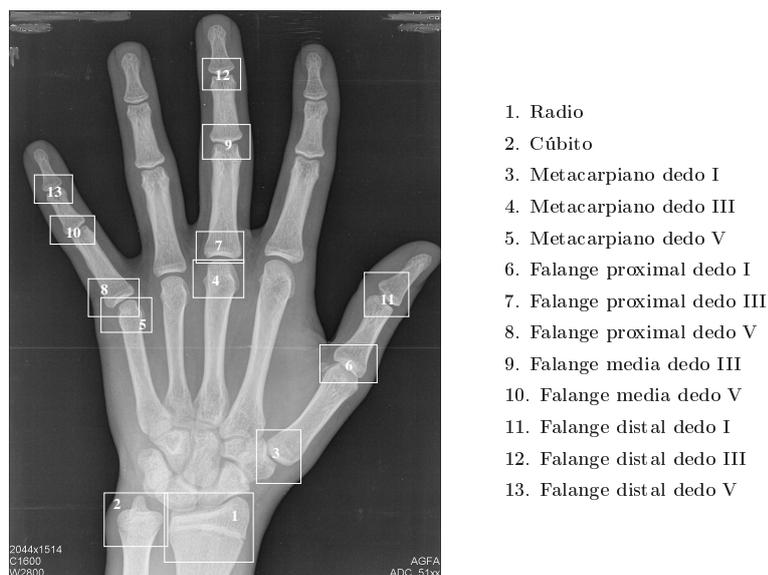


Figura 4.4: Regiones analizadas en el método RUS.

Además cabe destacar que en general el método **RUS** es fiable en toda la escala del método, mientras que el **CB**, debido a la naturaleza de la maduración de estos huesos, deja de ser relevante a partir de una edad que puede oscilar entre nueve y doce años [158]. El limitado rango de significancia de los huesos del carpo junto con la discrepancia entre ambas estimaciones hace que en la práctica se suele usar sólo el método **RUS**.

En cada uno de los métodos propuestos se asocia una puntuación numérica a cada uno de los estadios de maduración en cada hueso, como puede verse en la Tabla 4.2.

4.3.4. Edad Ósea

Sumando la puntuación de todos los huesos se obtiene un valor numérico de desarrollo óseo. Este valor se correla con la edad ósea de forma diferente para niños y niñas mediante consulta de la gráfica correspondiente al método empleado (**RUS**, **CB** o **TW3 20**). Esta edad ósea debe compararse entonces con la edad cronológica del paciente y una discrepancia grande indicará la posibilidad de la existencia de una determinada patología que el pediatra deberá determinar.

Por último, haremos una última consideración, ya introducida en la sección anterior, y es la diferencia entre hombres y mujeres y entre distintas razas y poblaciones, e incluso la diferencia entre distintas generaciones, que obliga a una continua revisión de las puntuaciones asociadas, dando lugar a las versiones de los métodos: **TW1**, **TW2**, **TW3**, junto con correcciones para distintos países, razas y grupos socioeconómicos ya que la tasa de maduración esquelética refleja la interacción de fuerzas genéticas y ambientales [328].

4.4. Problemática asociada al método TW3

4.4.1. Generalidades

Como ya se indicó en la sección 4.1 y a pesar de las claras ventajas del método TW3, existen también una serie de inconvenientes que trataremos de hacer patentes en la presente sección.

En general, el uso de una escala de edad para la medida de la madurez presenta dos inconvenientes:

- Dicha escala fallará en los extremos, especialmente en el extremo superior. Una vez completada la maduración, a pesar de ser inequívoco este hecho, no se puede asignar una edad ósea.
- La coincidencia entre la edad ósea dentro de la escala y la edad real, no tiene por qué ser la misma en distintas poblaciones, ni siquiera en una misma población para distintas épocas. Este problema ya se ha comentado en la sección anterior.

No obstante, estos dos inconvenientes son comunes a cualquier sistema de medida de la maduración, así que nos centraremos en los problemas específicos del TW3.

4.4.2. Comparación con el método GP

Los métodos GP y TW3 son los más empleados en la actualidad para la determinación de la edad ósea. A pesar de que no hay un método reconocido como estándar con carácter general, el GP tiene un uso más extendido, con un porcentaje del 76 % [249]. Los partidarios de cada uno de los dos métodos afirman que el suyo es más sencillo, más rápido y está más justificado científicamente que el otro. En general, los partidarios del método GP tienden a agruparse en los Estados Unidos, mientras que los que apuestan por el TW3 se sitúan principalmente en Europa [232]. Por todo ello, resulta interesante comparar ambos métodos.

A primera vista, son obvias ciertas desventajas en cada uno de estos dos métodos de determinación de la edad ósea. El GP tiene como principal desventaja la subjetividad inherente a la comparación visual de las radiografías con los patrones definidos en el atlas. Además, como la comparación se realiza entre radiografías completas, pequeños detalles pueden pasar desapercibidos, o incluso puede que una radiografía se parezca más a un determinado patrón en unos ciertos huesos y a otro en otros. Por su parte, el principal inconveniente que impide una utilización más extendida del método TW3 es su complejidad.

Para hacer una comparación rigurosa entre ambos métodos son dos las medidas que suelen utilizarse, además de la precisión propia del diagnóstico que puede conseguirse con cada uno de ellos y que puede medirse mediante la similitud de la edad ósea obtenida con la edad cronológica en niños sanos. Estas dos medidas son la variación inter-observador y la variación intra-observador. La primera de ellas consiste en analizar la discrepancia entre los diagnósticos de diferentes especialistas, mientras que la segunda trata de medir la

reproducibilidad del método cuando un mismo especialista realiza diagnósticos repetidos en diferentes momentos, siempre sobre las mismas radiografías.

Los resultados de las comparaciones entre ambos métodos no son en absoluto concluyentes en ninguno de los aspectos mencionados, e incluso hay estudios contradictorios [61, 163]. El método TW3 parece producir una estimación de la edad cronológica ligeramente más cercana a la edad cronológica en pacientes sanos [61]. El método TW3 parece presentar una menor variación inter-observador, pero los resultados son muy similares. Concretamente para el método GP diversos estudios han mostrado que la diferencia inter-observador oscila entre 0,37 y 0,6 años, mientras que la diferencia intra-observador oscila entre 0,25 y 0,47 años [247]. Usando el método TW3, se consiguen resultados más precisos, siempre y cuando el diagnóstico se lleve a cabo por un especialista entrenado [250]; sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos. La descripción detallada de los estadios, así como el hecho de que el método se basa en partes muy localizadas de la radiografía en lugar de en una comparación global, reduce en gran medida la subjetividad asociada a otros métodos como el GP. En [328] se habla de una coincidencia del diagnóstico del 90% en el caso intra-observador y de en torno al 80% para el caso inter-observador, lo que da un margen de error de entre 0,5 y 0,6 años en el 95% de los casos.

A pesar de la precisión del método TW3, su principal inconveniente, como ya se ha indicado, radica en su gran complejidad asociada. En lugar de una única comparación global, como en el caso del método GP, requiere de una comparación local por cada uno de los huesos que se estudian, además de la ponderación de las puntuaciones obtenidas. Unido a este problema está el del tiempo requerido para realizar cada diagnóstico, mucho mayor que en el caso del método TW3 (7.9 minutos de media frente a 1.4 minutos para GP [163]). A partir de todos estos estudios, podemos concluir que el método TW3 es más lento de llevar a cabo que el GP, pero ofrece una mayor precisión y una reproducibilidad similar.

4.4.3. Conveniencia de la automatización del método TW3

De lo expuesto arriba se derivan dos razones que aconsejan el esfuerzo de intentar automatizar el método TW3:

- En primer lugar, y a pesar de estar demostrado que es más preciso que el método GP, siguen existiendo discrepancias intra-observador e inter-observador. Una automatización del método reduciría la intervención humana y con ella la subjetividad inherente al proceso.
- En segundo lugar, el principal problema del TW3 es debido a su complejidad, que hace que un diagnóstico requiera la dedicación de una gran cantidad de tiempo por parte del pediatra. En este sentido, lo ideal sería el desarrollo de un sistema automático, que a partir de tan solo la radiografía, fuese capaz de dar un diagnóstico.

Naturalmente, éste no es un problema sencillo y la mayoría de los intentos hasta el momento son bastante parciales. Además, un problema en el que entran en juego tantas variables es de esperar que no tenga una solución cerrada, por lo que cualquier sistema

automático de diagnóstico debería verse como una ayuda para el especialista y no como una herramienta destinada a sustituirlo.

4.5. Automatización del método TW3. Trabajos previos

Ya se ha puesto de manifiesto la importancia de conseguir un alto grado de automatización en el proceso de estimación de la edad ósea para eliminar en lo posible la intervención de un operador humano y la consiguiente subjetividad en el resultado obtenido. Hasta el momento se han llevado a cabo bastantes esfuerzos en esta dirección.

A pesar de que la aproximación propuesta en [44] no está dirigida a la automatización del TW3, sino que simplemente propone un sistema de ayuda al diagnóstico con un atlas vía web, es ilustrativa del interés que despierta el TW3 como probable sustituto al método GP. También en [45] se propone una solución parecida, no basada en tecnologías web, pero que sigue proponiendo un atlas digital.

Fijando nuestra atención en sistemas más sofisticados, se pueden encontrar dos tipos de aproximaciones al problema: planteamientos basados en conocimiento y métodos basados en procesado de imagen y reconocimiento de patrones.

Desde el principio parecía razonable suponer que la determinación de la edad ósea era algo que un ordenador sería capaz de hacer mejor que un operador humano [328] empleando los principios de la inteligencia artificial [326]. Uno de los primeros esfuerzos fue llevado a cabo por Tanner junto con un ingeniero electrónico. La apariencia de los huesos se introducía a un ordenador y se trataban de aplicar directamente las reglas del método TW; este proceso era demasiado complejo y se abandonó.

A principios de los años 80, Pathak y sus colaboradores plantean el problema como un problema de clasificación basado en técnicas de lógica borrosa. Paralelamente desarrollan una serie de trabajos sobre análisis de radiografías [170, 236–238] y clasificadores borrosos y sintácticos aplicados al campo de la maduración ósea [241]. Parten de la hipótesis de que se ha realizado un preprocesado de las imágenes y existe un conjunto de primitivas ya extraídas (puntos, curvas y rectas). Como características de entrada al clasificador usan los contornos de las epífisis y metáfisis. Los huesos son clasificados en un estadio de desarrollo siguiendo la filosofía del método TW2.

En los últimos años de la década de los 80 se puso de manifiesto la debilidad de la inteligencia artificial, admitiendo que la mayor parte de la pericia humana no puede ser modelada mediante reglas y la investigación se trasladó al campo del reconocimiento de patrones. Las reglas juegan un papel importante en los niveles bajos de experiencia; sin embargo, a medida que la experiencia aumenta aparece algo intangible que podemos llamar intuición y que podíamos decir que es “saber cómo” más que “saber qué” [76]. De hecho Tanner se dio cuenta de que la evaluación de la edad ósea no está totalmente basada en reglas, sino también en la experiencia. Por ello, usó una serie de 113 radiografías llamada Serie Patrón para entrenar a los especialistas. De esta forma se trataba de reducir la variabilidad inter-observador en todo el mundo. Hoy en día los especialistas que emplean el método TW3 no son entrenados de forma centralizada, por lo que los expertos tienen riesgo de divergir en sus evaluaciones con el tiempo. A partir de entonces la mayor parte de los métodos siguen la filosofía clásica de reconocimiento de patrones.

Los primeros intentos parciales de hacer uso de técnicas de procesado de imagen en el campo de la evaluación de la edad ósea corresponde a Michael [215], que trató de hacer un sistema automático de segmentación de los huesos de la mano, pero pruebas posteriores demostraron que el sistema no era robusto. Manos [200] desarrolló un método de segmentación de la muñeca usando para ello crecimiento y fusión de regiones.

En cuanto a métodos de evaluación basados en técnicas de imagen en lugar de reglas, el primer intento data de 1992, el método Computer-Assisted Skeletal Age Scores —en castellano, Puntuaciones de Edad Ósea Asistidas por Ordenador— (CASAS) [324,327]. En el mismo se disponía de nueve imágenes prototipo para cada hueso, una por cada estadio de maduración. De esta forma el estadio de maduración se define mediante una imagen modelo en lugar de una regla verbal. El operario del sistema CASAS captaba con una cámara monocroma hueso por hueso la radiografía bajo estudio y lo alineaba con las dos o tres imágenes modelo más parecidas según su criterio. El sistema empleaba descriptores de Fourier y calculaba la correlación con cada uno de los modelos y de esta forma se obtenía un estadio de crecimiento fraccionario mediante interpolación.

La ventaja de este método es que se tiene una medida cuantitativa de lo que la radiografía se parece a la plantilla, pero no conviene perder de vista que la elección de la plantilla con la que se comparaba era manual.

Este primitivo procedimiento ha sido sustituido por el método CASAS digital. En este método, el equipo capta directamente imágenes digitales en lugar de digitalizar radiografías analógicas. No obstante, la filosofía es la misma y el operador sigue teniendo que escoger el patrón al que mejor se ajusta la radiografía. La principal ventaja respecto al anterior, es que una vez ajustada la posición, una diferencia de un estadio en la elección del patrón lleva a una diferencia casi insignificante en el resultado final. Si la elección es demasiado mala, el sistema proporciona además una advertencia.

Este sistema proporciona una mejor repetibilidad que los puramente manuales, debido en gran parte a las escalas de medida continuas. Al realizar redondeos a enteros más próximos para simular el comportamiento humano se observa cómo el funcionamiento se degrada considerablemente.

CASAS tiene principalmente dos limitaciones. En primer lugar, los huesos se deben localizar de forma automática, lo cual lleva más tiempo que la evaluación manual, por lo que no hay ganancia en eficiencia. En segundo lugar, las imágenes modelo son rígidas, pueden cambiar su tamaño, pero no su forma y densidad, por lo que un hueso bajo estudio puede no encajar bien con el modelo, lo que da lugar a resultados erróneos que el operador deberá descartar [340]. Todos los intentos de automatización posteriores han tratado de solventar estas dos limitaciones: cómo encontrar los huesos de forma automática y cómo acomodar la variabilidad biológica de los huesos.

Pietka y sus colaboradores han realizado una serie de trabajos en esta línea de reconocimiento de patrones, con las etapas clásicas de preprocesado, selección y extracción de características y por último clasificación [152]. Dada la naturaleza de la imagen a analizar dividen su trabajo en dos partes claramente diferenciadas: estudio de los huesos de las falanges y estudio de los huesos del carpo. Esta división se debe a las diferencias importantes entre las dos zonas y ha sido tenida en cuenta por la mayoría de los autores. Por otra parte, como se indicó en la sección 4.3.3, los métodos TW proponen tres sistemas de puntuación diferentes, el RUS, el CB y el TW3 20, de forma que también se emplea por

separado los huesos de los dedos y del carpo.

En el primer trabajo publicado [250], Pietka y sus colaboradores se centran en la extracción de características de los huesos de las falanges. En la etapa de preprocesado se elimina el fondo de la radiografía y se rotan a una posición estándar. Posteriormente se extraen las regiones de interés mediante una técnica sencilla y se extraen los bordes de los huesos mediante técnicas de procesado de imagen (gradiente de Sobel y umbrales). Las características extraídas son los cocientes entre las anchuras de epífisis y metáfisis, así como sus longitudes. Inicialmente se aplica al dedo corazón (falange III) y posteriormente [246] se completa para los dedos índice y anular (falanges II y IV).

En [247, 251] también se trabaja con las falanges, pero introduce una novedad importante: los huesos se segmentan completamente en lugar de la simple búsqueda de posiciones de los bordes. Esto permite medir distancias, áreas y otras características que antes quedaban fuera del estudio. Además se considera la posibilidad de que haya comenzado la fusión de epífisis y metáfisis, analizando en este caso el grado de fusión mediante descomposición *Wavelet*. (La misma autora desarrolla esta idea con mayor profundidad en [248]). La clasificación se lleva a cabo en este caso mediante lógica borrosa.

El análisis de la zona del carpo [249] es ligeramente más complejo. Además, como se indicó en la sección 4.3.3, sólo proporcionan información útil hasta los 9-12 años. La etapa de preprocesado es básicamente la misma que en el caso de las falanges (eliminación del fondo y giro de la radiografía). La complejidad aparece en la extracción de la región de interés. En primer lugar se obtiene un rectángulo, tras lo cual se realiza una segmentación por umbral (*thresholding*) para separar los huesos del tejido blando. A continuación se eliminan los huesos que no entran en el análisis (cúbito, radio y metacarpianos) mediante técnicas morfológicas. Finalmente se aplican de nuevo técnicas morfológicas (dilatación-intersección) para conseguir un conjunto de objetos independientes sobre fondo negro. Las características empleadas en la clasificación son una serie de medidas como perímetro, área, compactación, alargamiento, convexidad, . . . de las cuales se realiza una selección para elegir las más significativas (5) según un criterio estadístico, si bien finalmente se elige un subconjunto (3) de las mismas.

En [246] los autores parten de todo el trabajo previo para definir un clasificador basado en lógica borrosa. Se realiza un clasificador para cada una de las regiones de interés, uno para la zona de las falanges y otro para el carpo. De esta forma se obtienen dos medidas de la edad ósea. La edad final deberá ser decidida por un radiólogo.

Sun y sus colaboradores [319] realizaron una aproximación similar a la de Pietka. Basándose en sus trabajos, plantean un método de análisis basado en visión artificial (extracción de bordes mediante el gradiente de Sobel y posterior adelgazamiento). Se limitan a la zona de las falanges, eligiendo como conjunto de características la longitud, anchura, perímetro y área de cada hueso (aproximando los huesos por elipses). Finalmente la clasificación la realizan interpolando los valores obtenidos en unas tablas. Al-Taani y sus colaboradores [4] plantean un clasificador basado en modelos de distribución de puntos, mientras que Wastl y Dickhaus [365] desarrollan un sistema automatizado basado en prototipos de la representación espectral. Efford [79] propone una automatización directa del método TW2, centrándose especialmente en lograr una segmentación basada en modelos de cada uno de los huesos de interés.

De Luis-García y sus colaboradores [187] emplean Active Contour Models —en cas-

tellano, Modelos de Contornos Activos— (ACM) o *Snakes* [162] para detectar de forma automática los contornos de los huesos. Hacen uso de conocimiento a priori para posicionar inicialmente los *Snakes*. Los mismos autores en [186] realizan una extracción de características manual; una vez obtenidas éstas, se usa una red neuronal que permite la clasificación según la edad ósea. De nuevo se recurre a cocientes entre anchos de epífisis y metáfisis, pero en este caso se analizan también el cúbito y el radio. En la misma línea del uso de Contornos Activos, Niemeijer [229] desarrolló un método de estimación de la edad ósea basado en Active Shape Models —en castellano, Modelos de Formas Activas— (ASM), pero presenta el problema de las condiciones iniciales. Lin y sus colaboradores [181] segmentan los huesos del carpo mediante Gradient Vector Flow-Snakes —en castellano, *Snakes* de Flujo de Gradiente— (GVF-Snakes) [375]. Previamente realizan un preprocesado consistente en filtrado mediante difusión anisotrópica.

Los trabajos anteriores hacen uso de características calculadas por el método, pero hay otros métodos que emplean características ya calculadas (no abordándose su extracción) y técnicas basadas en conocimiento. Los métodos propuestos por Mahmoodi [194, 195] emplean teoría de decisión basada en Redes Bayesianas. Aja-Fernández [2] propone un clasificador basado en gramática borrosa obtenida a partir en el propio texto del método TW2. De esta forma se trata de aprovechar la información contenida en el propio método (las 6000 radiografías empleadas por los autores). Las características de entrada son lingüísticas.

Aparte de los trabajos mencionados de Pietka hay pocos métodos que empleen otras zonas diferentes a las falanges, debido a la dificultad de la segmentación automática del carpo, donde los huesos aparecen solapados entre sí tras las primeras etapas de desarrollo. Además debido a su mayor densidad en muchos casos no se distinguen de forma adecuada. Tristán-Vegas y Arribas [349] desarrollan un método de evaluación de la edad ósea a partir del radio y el cúbito basándose en el método TW3. Extraen multitud de características tanto de su textura como de su forma y emplean para el clasificador una red neuronal GSP cuya complejidad óptima es estimada mediante el algoritmo de Selección de Modelo basado en Probabilidad a Posteriori (PPMS – *Posterior Probability Model Selection*).

Thodberg y sus colaboradores [340] han propuesto recientemente el método BoneXpert, en el que se propone un método para la reconstrucción del hueso y un modelado unificado de los métodos TW y GP. Sin embargo, este método carece de capacidad de preprocesado de las radiografías, rechazando imágenes con poca calidad o estructura ósea anormal, haciendo el análisis en algunos casos manual.

Gertych y sus colaboradores [112] propusieron un método para integrar el análisis de las regiones RUS y CB, pero es un método en gran medida manual, ya que sólo algunas partes del sistema global están automatizadas.

Giordano y colaboradores [115] presentan un sistema automático de evaluación de la edad ósea basado en el método TW2 integrando dos sistemas, uno para las falanges y otro para la muñeca, consiguiendo resultados con un 90 % de precisión en niños entre 0-10 años y niñas entre 0-7 años. Para la zona del carpo la extracción de los huesos se lleva a cabo mediante la integración de conocimiento anatómico y conceptos trigonométricos, mientras que la clasificación de esta zona se realiza mediante GVF-Snakes y filtros de diferencia de Gaussianas derivadas (DrDoG). Para la región de las falanges se emplean técnicas de procesado de imagen y análisis geométrico basadas en diferencia de Gaussianas (DoG).

Por último indicar que existe también una corriente dentro de los especialistas médicos que pretende encontrar un método automatizado para el cálculo del estado de maduración ósea. El mismo método [CASAS \[327\]](#) puede ser englobado aquí. Otros intentos han sido los de Suanes y Cañete [\[316\]](#), que realizan una clasificación estadística basada en descriptores de Fourier. Hill y Pynsent [\[142\]](#) finalmente realizan un [TW2](#) automatizado con un rechazo del 25 %. El problema de todos estos métodos (además de usar aproximaciones muy simplistas) es que tienen una reproducibilidad baja y precisan de radiografías de muy buena calidad para poder funcionar.

4.6. Conclusiones

En este capítulo se ha puesto de manifiesto la importancia de disponer de un método que permita determinar el estado de maduración ósea de una persona, llegando a la conclusión de que el método [TW3](#) es el más preciso pero también el que necesita un mayor tiempo de dedicación por parte del especialista. Por otra parte se ha visto que, aunque basado en reglas lingüísticas claras, influye en gran medida la experiencia e intuición del pediatra. Por todo ello, especialmente por su complejidad, se ha puesto de manifiesto la necesidad de su automatización.

Muchos son los trabajos publicados que tratan de automatizar, al menos en cierta medida, el método [TW3](#). No obstante, un procedimiento global y automático de diagnóstico capaz de proporcionar un resultado fiable a partir de una radiografía en todo el rango de edades del desarrollo óseo es un objetivo muy ambicioso, que ninguno de los métodos anteriores ha logrado resolver de forma satisfactoria. Los estudios llevados a cabo hasta el momento han tratado de resolver parte del problema y en general adolecen de alguno de estos problemas:

- Métodos que parten de características previamente obtenidas, sin abordarse su extracción automática.
- Métodos centrados en características muy concretas de la mano, distancias, cocientes, longitudes, no claramente relacionadas con las reglas del método [TW3](#), en lugar de hacer uso de la segmentación completa del hueso en la región de interés, o bien de la imagen directamente sin segmentar.
- Métodos que abordan el problema sólo para parte del rango de edades del desarrollo óseo.

En el capítulo [5](#) describiremos un sistema automático de evaluación de la edad ósea basado en el método [TW3](#). Este sistema estará basado en el método de registrado articulado descrito en el capítulo [3](#). Su principal característica es que no se lleva a cabo una segmentación previa ni extracción de características a partir de las regiones de interés de cada uno de los huesos. Debido a que las reglas del método [TW3](#), como ya se ha puesto de manifiesto, no se basan en parámetros matemáticos o directamente medibles, es muy difícil elegir un conjunto de características que modelen estas reglas. Por ello se hace uso de la imagen completa y sin segmentar de cada uno de los huesos para su evaluación. Esta imagen será comparada de forma automática con una serie de modelos para cada uno

de los estadios previamente etiquetados por el especialista siguiendo en cierta forma la filosofía del método [CASAS \[324\]](#). De esta forma se tratará de aprovechar la experiencia e intuición del especialista en la evaluación de los modelos con los que se compara la imagen bajo estudio.

Capítulo 5

Automatización del método TW3

5.1. Introducción

En el capítulo 4 se han descrito los distintos métodos de evaluación de la edad ósea en la infancia y se ha llegado a la conclusión de que el método TW3 es el más exacto pero al mismo tiempo el más complejo y costoso de llevar a cabo. Por estos motivos es deseable su automatización, tarea que ha sido abordada por muchos investigadores, si bien aún no se ha llegado a una solución completa y satisfactoria, debido a la complejidad del problema en sí mismo y a la experiencia necesaria para la aplicación del método TW3 por parte del especialista.

En el capítulo 3 se propuso un método de registrado articulado adecuado para la alineación espacial de imágenes de la mano, el cual será útil como preprocesado para colocar correctamente las imágenes bajo estudio y resolver el problema de localizar espacialmente cada una de las regiones de interés a analizar.

En este capítulo vamos a proponer un nuevo método de evaluación de la edad ósea en la infancia siguiendo el método TW3 a partir de las imágenes bajo estudio previamente registradas. La idea será similar a la del método CASAS [324], pero la alineación de las imágenes será automática mediante el registrado articulado y en cada estadio de desarrollo dispondremos para cada hueso de una serie de imágenes previamente etiquetadas por el especialista, en lugar de una sola como ocurría en este método.

5.2. Sistema propuesto

Las soluciones técnicas propuestas en el capítulo 4 tienen en común que en primer lugar extraen un conjunto de características a partir de la radiografía segmentada de la mano, para luego crear un clasificador a partir de estas características. Los resultados del clasificador estarán limitados por las características elegidas, que por otra parte no siempre se corresponden a las reglas textuales del método TW3. La metodología aquí propuesta trata de evitar la limitación correspondiente a elegir un conjunto de características más o menos adecuadas que permitan modelar las reglas lingüísticas del método TW3. Para ello se hace uso de toda la información contenida en la región de interés o ROIs correspondiente a cada hueso.

Por otro lado, para lograr un correcto aprendizaje del clasificador se necesita disponer de una gran cantidad de datos de entrenamiento. En entornos clínicos reales no siempre es posible disponer de ellos para todas las edades. De hecho nosotros tampoco hemos dispuesto de un número significativo de muestras a ciertas edades, especialmente para las más tempranas. En el método propuesto se hará uso para cada ROI de una serie de modelos —previamente etiquetados por un especialista— correspondientes a cada uno de los estadios de maduración ósea del método TW3. De esta forma nuestro clasificador, una vez elegidos estos modelos, no requiere de entrenamiento.

El esquema general de la metodología propuesta se muestra en la Figura 5.1. La radiografía bajo análisis se registra con una radiografía patrón, usada también para registrar las radiografías de las que se han obtenido las ROIs modelo. A continuación se extraen las ROIs correspondientes al sistema de puntuación RUS (ver sección 4.3.3). Cada una de estas ROIs se clasifica en uno de los estadios del método TW3 mediante la comparación con imágenes modelo correspondientes a la misma ROI. Una vez clasificadas todas las ROIs correspondientes a la radiografía bajo estudio en un estadio de desarrollo, se aplica directamente el método TW3 descrito en la sección 4.3.

A continuación se describe de forma detallada cada una de las partes de este esquema:

5.2.1. Registrado articulado

El registrado será el primer paso a realizar tanto en las radiografías usadas como modelo como en las radiografías bajo estudio. Tiene como objetivo estandarizar la posición de la mano en todas las imágenes, pudiendo extraer de forma inmediata las ROIs correspondientes a cada hueso mediante un simple recorte de la imagen.

El método de registrado articulado se ha descrito de forma amplia en el capítulo 3; se ha hecho uso aquí del peso $w_i^e(x, y)$ allí descrito, que como se vio tanto para las imágenes sintéticas como para reales es el que mejores resultados daba.

Se ha realizado el registrado de todas las imágenes, tanto las usadas como modelo, como cada una de las que se analizarán, con respecto a una única imagen, que llamaremos radiografía patrón, mostrada en la Figura 5.2. La elección de dicha radiografía no tiene gran importancia en los resultados finales, pues lo único que define es una posición y una anchura estándar para los huesos.

5.2.2. Extracción de ROIs

Hasta ahora, y tras el proceso de registrado articulado, tenemos una serie de radiografías que, dentro de ciertos márgenes de error, encajan en un modelo que hemos denominado radiografía patrón. Dado que el método TW3 centra su atención en zonas muy concretas de la mano, no sería óptimo realizar las operaciones de procesado posteriores sobre todos los píxeles de cada una de las imágenes. Por ello se hace necesaria la extracción de las regiones de interés o ROIs de cada una de las radiografías.

Una ROI puede definirse como una serie de muestras pertenecientes a un conjunto de datos especialmente seleccionados para un propósito concreto. Por ejemplo:

- En una señal unidimensional: un intervalo de tiempo o de frecuencia.

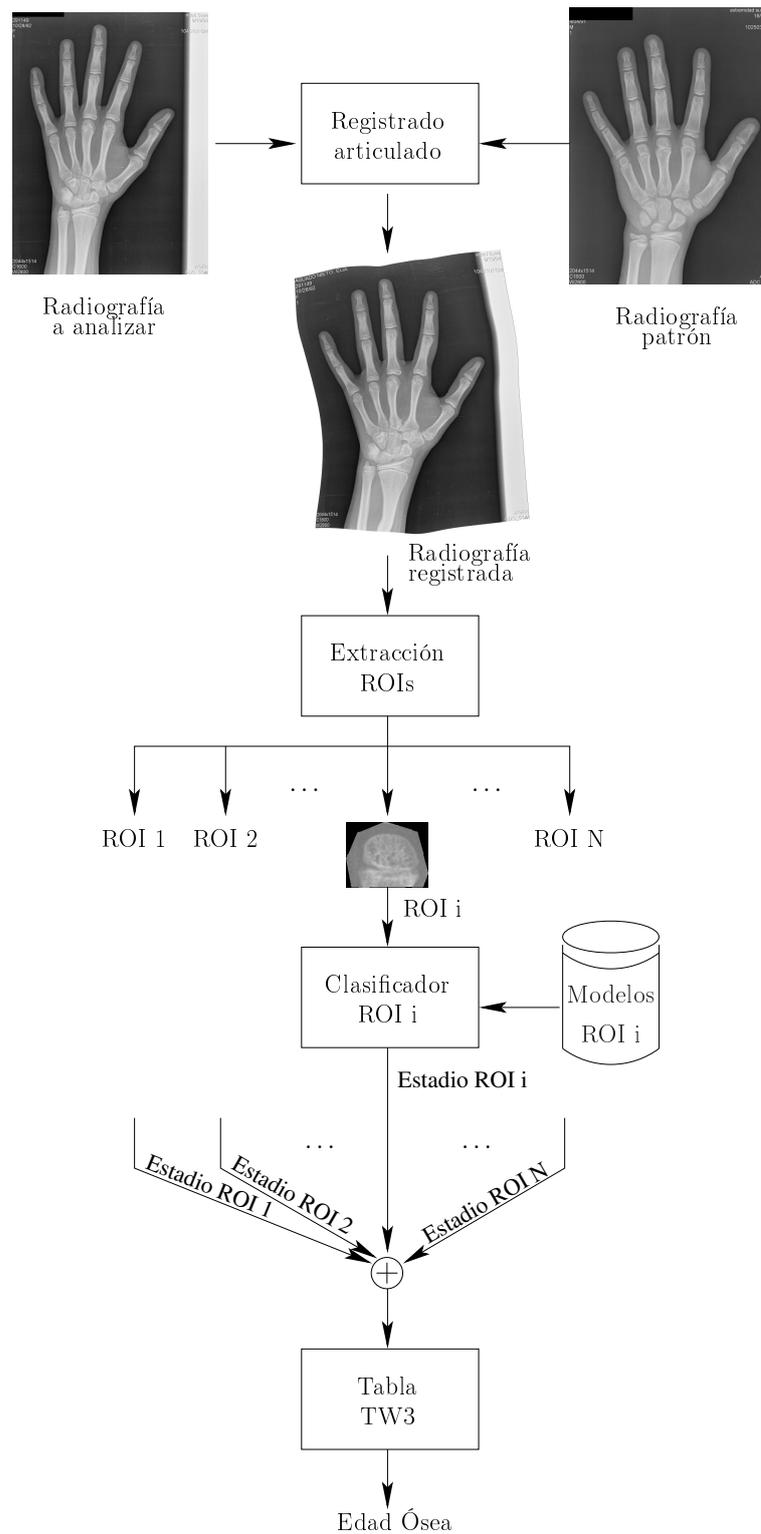


Figura 5.1: Esquema general del proceso de automatización del método TW3.



Figura 5.2: Radiografía Patrón. Todas las imágenes se registran con ella.

- En una imagen (señal bidimensional): los bordes de un objeto de interés.
- En un volumen (señal tridimensional): los contornos o superficies que delimitan un cuerpo tridimensional.

El concepto de **ROI** se usa muy frecuentemente en tratamiento de imagen médica. Por ejemplo, puede definirse el perímetro o volumen que delimita a un tumor en una imagen bidimensional o volumétrica para determinar su tamaño. En el caso que aquí nos ocupa, las **ROIs** delimitan las zonas donde se encuentran los huesos analizados en el método **TW3**. En la Figura 5.3 se muestran las **ROIs** correspondientes a cada uno de los huesos considerados en el método **TW3 RUS**. Emplearemos la notación numérica que se indica en la figura para referirnos a determinadas **ROIs** a analizar.

Estas **ROIs** son polígonos que han sido marcados de forma manual sobre la radiografía patrón y se representan simplemente mediante las coordenadas de sus vértices. Dado que todas las radiografías están registradas con respecto a dicha radiografía patrón, recortando cada radiografía en un rectángulo que contenga a dicho polígono (*bounding box*) y aplicando una máscara que elimine los pixels que quedan fuera de la **ROI**, se obtiene la zona de interés. Antes de recortar la **ROI** se ha optado por colocarlas en vertical; de esta forma se consigue minimizar el tamaño de los rectángulos que inscriben a la **ROI**. Además, de esta manera, podremos aplicar la comparación descrita en la sección 5.2.4 de forma más sencilla.

Para las imágenes modelo, el proceso de obtención de una cierta **ROI** para una radiografía, mostrado en la Figura 5.4, es el siguiente:

1. Aplicar una transformación rígida, M , sobre los vértices del polígono que define la



Figura 5.3: Regiones de interés marcadas en la radiografía patrón para el método TW3 RUS.

ROI, de forma que la varilla correspondiente al hueso considerado quede vertical.

2. Obtener los vértices del rectángulo que inscribe al polígono transformado.
3. Aplicar la transformación rígida M sobre la radiografía registrada, exclusivamente en el rectángulo obtenido.
4. Eliminar los pixels exteriores al polígono que define la **ROI**.

En el caso de las imágenes bajo análisis, la obtención de la **ROI** es ligeramente distinta. Tras el proceso de registrado puede que los huesos no queden totalmente alineados entre sí, debido a diversas causas, como pueden ser:

- Los huesos largos no tienen una anchura constante, por lo que el registrado en anchura en ciertos casos no ajusta de forma adecuada la anchura de las metáfisis.
- Pese al proceso de optimización en la posición de los puntos de control, sobre todo en los huesos más anchos, puede que no queden perfectamente centrados en el hueso.
- En los primeros estadios de crecimiento, debido a la ausencia de epífisis en los huesos, los puntos de control no tienen una referencia espacial clara para ser posicionados, tanto en vertical como en horizontal.

Para solventar estos problemas, se dota a las **ROIs** de las imágenes bajo análisis de dos grados de libertad, que tratan de solventar estos problemas, de forma que al compararlas

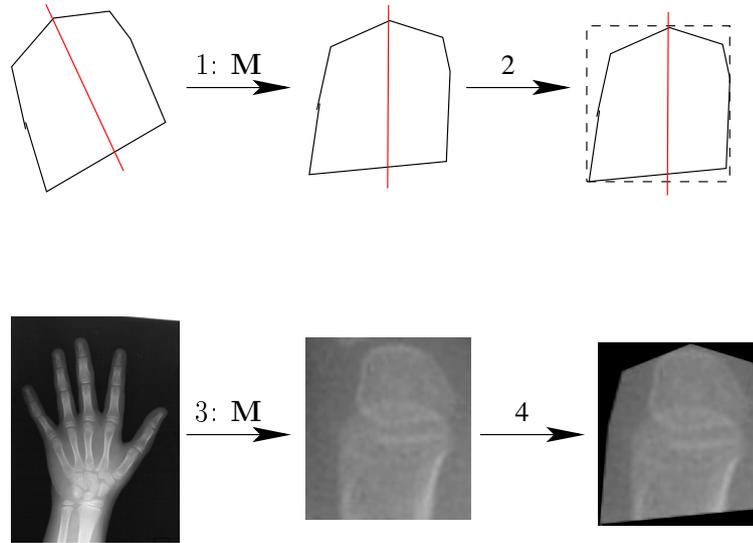


Figura 5.4: Proceso esquemático de obtención de una ROI modelo a partir de una radiografía registrada previamente. Se muestra la ROI 5 (ver Figura 5.4).

con las ROIs modelo se hará con el mejor ajuste posible. Los dos grados de libertad serán un desplazamiento horizontal y uno vertical del hueso. El proceso, mostrado en la Figura 5.5, es el siguiente:

1. Aplicar una transformación rígida, M , sobre los vértices del polígono que define la ROI, de forma que la varilla correspondiente al hueso considerado quede vertical.
2. Obtener los vértices del rectángulo que inscribe al polígono transformado.
3. Componer la transformación M , con una transformación rígida consistente en un desplazamiento (t_x, t_y) :

$$M' = T \cdot M, \quad (5.1)$$

siendo:

$$T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (5.2)$$

4. Aplicar la transformación afín M' sobre la radiografía registrada, exclusivamente en el rectángulo obtenido.
5. Eliminar los pixels exteriores al polígono que define la ROI.

El desplazamiento, (t_x, t_y) , se usará en el clasificador descrito en la sección 5.2.4.

5.2.3. Obtención de las imágenes modelo en cada ROI

Para cada uno de los huesos considerados en el método TW3 con puntuación RUS, que como ya se ha dicho, corresponden a las ROIs extraídas en la sección anterior, se han

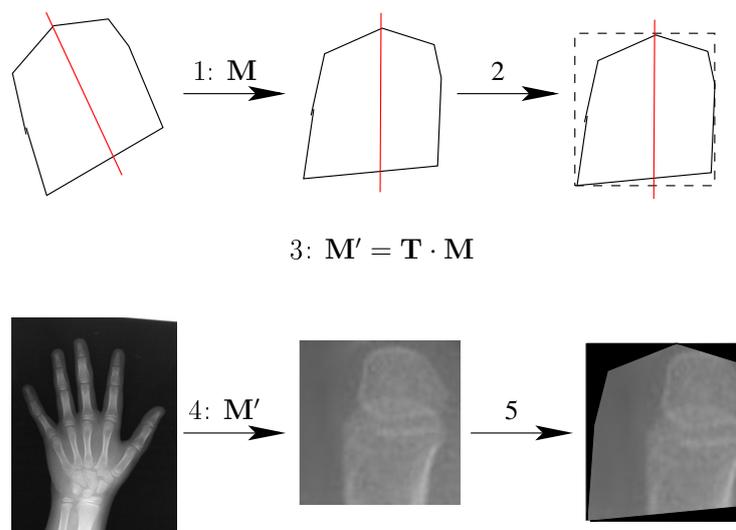


Figura 5.5: Proceso esquemático de obtención de una ROI para una radiografía bajo análisis registrada previamente. La imagen se desplaza (t_x, t_{xy}) antes de obtenerse la ROI. Se muestra la ROI 5 (ver Figura 5.4).

seleccionado una serie de modelos previamente clasificados por dos especialistas médicos en uno de los nueve estadios de desarrollo óseo del método TW3 (A-I). Uno de los especialistas realizó dos evaluaciones, por lo que para un conjunto de radiografías disponemos de tres evaluaciones distintas. Para una cierta ROI en cada estadio de desarrollo se han seleccionado varias (entre una y cinco) imágenes modelo siguiendo estos criterios:

- Para un cierto hueso se han elegido modelos en los cuales las tres evaluaciones de los especialistas coinciden.
- Se ha tratado de minimizar el número total de radiografías usadas en los modelos, para que el conjunto de test sea lo más amplio posible.
- Se ha buscado cubrir el mayor rango de variabilidad en los modelos elegidos dentro de cada etapa (imágenes digitales-analógicas, variabilidad en la forma de los huesos, . . .).
- El número de modelos en cada estadio de desarrollo para una cierta ROI depende del número de imágenes disponibles con el hueso en ese estadio.

En la Figura 5.6 se muestran las imágenes modelo empleadas en una de las ROIs, concretamente en la 4, correspondiente al metacarpiano III. Se puede observar cómo en los primeros estadios de crecimiento se han escogido muy pocos modelos, dada la escasez de radiografías disponibles en los estadios iniciales que cumplan los requisitos dados en el párrafo anterior y la necesidad dejar parte de las mismas para el conjunto de test. De hecho para la ROI 4 no disponemos de ninguna radiografía en el estadio A (epífisis ausente)¹.

¹Salvo excepciones, no se dispone de ninguna radiografías con huesos en estadio de desarrollo A, pocas para el resto de estadios iniciales (B-D) y muchas más para los estadios intermedios y finales (E-I).

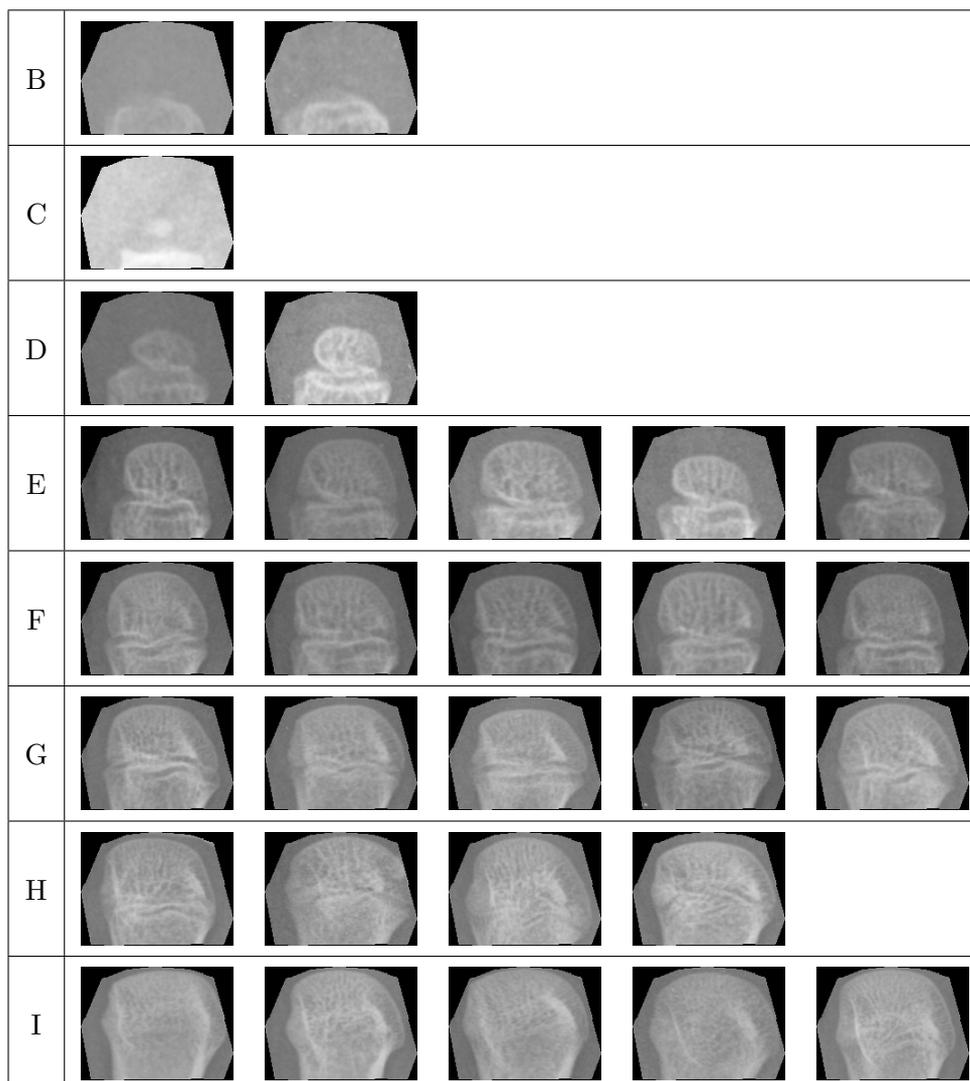


Figura 5.6: Imágenes modelo empleadas para la ROI 4 (metacarpiano III).

5.2.4. Clasificador de la ROI

El clasificador evaluará la ROI bajo análisis y asignará como estadio de desarrollo óseo aquel en el que la similitud con las imágenes modelo sea máxima.

Dado que las imágenes radiográficas pueden tener distinto nivel de brillo, las medidas de similitud más adecuadas para comparar la ROI bajo análisis con las ROIs modelo para un cierto hueso son aquellas relacionadas con la entropía, como se dijo en la sección 2.4.2.3. De ellas se vio que la más adecuada era la IM, más robusta que la entropía conjunta.

Está claro que dentro de la ROI no todos los pixels tienen la misma importancia en el método TW3 por lo que es deseable dar un mayor peso a los pixels correspondientes a la zona de la epífisis y un peso mucho menor o incluso nulo para los pixels del fondo de la imagen. Una primera posibilidad sería restringir la ROI a una zona que contenga

exclusivamente la zona de interés y no el fondo o la diáfisis del hueso. Sin embargo, esta solución que podemos llamar “dura” tiene algunos problemas básicos:

- En cada estadio de desarrollo la epífisis y la metáfisis del hueso tienen un tamaño distinto.
- Incluso dentro de un mismo estadio de desarrollo hay cierta variabilidad, como puede verse en la Tabla 5.6.

Por ello hemos adaptado una opción “blanda”, en la cual se hace uso de una modificación de la medida de similitud llamada Información Mutua Focalizada (IMF) [150], que ya se describió en la sección 2.4.2.3. Esta medida de similitud da más peso a los pixels correspondientes a ciertas zonas de la imagen mediante una función espacial de pesos, $w(x, y)$, que toma valores en el intervalo $[0, 1]$, donde los pixels con mayor importancia tienen valores cercanos a 1 y los menos importantes valores cercanos a 0.

Se han usado para las funciones $w(x, y)$ distribuciones Gaussianas bivariantes, de media (η_X, η_Y) el centro de la epífisis y desviaciones típicas (σ_X, σ_Y) ajustadas a los tamaños vertical y horizontal de la epífisis. Dado que el eje de los huesos se ha colocado en vertical, la función Gaussiana se coloca ortogonal a los ejes de coordenadas, lo que se consigue haciendo las componentes de la Gaussiana independientes entre sí. Esta función, además, se normaliza para que su máximo valor sea unitario:

$$w(x, y) = \exp\left(-\frac{1}{2}\left[\frac{(x - \eta_X)^2}{\sigma_X^2} + \frac{(y - \eta_Y)^2}{\sigma_Y^2}\right]\right). \quad (5.3)$$

En la Figura 5.7 se representa la función $w(x, y)$ para el caso de la ROI 4 junto con una imagen modelo.

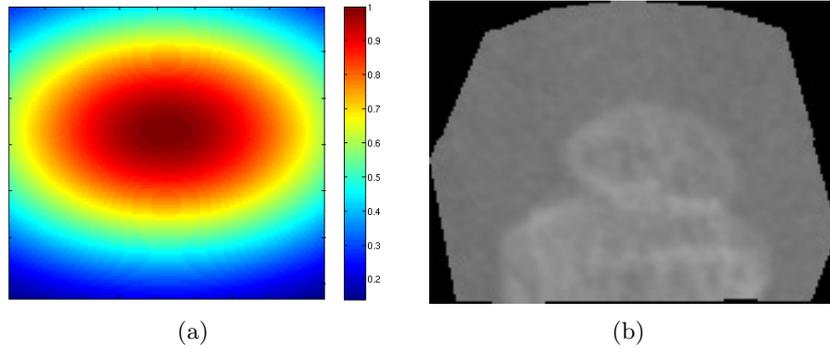


Figura 5.7: (a) Función $w(x, y)$ de peso Gaussiano para la ROI 4. (b) Uno de los modelos correspondientes a esta ROI.

Como se indicó en la sección 5.2.2, en las ROIs de la imagen bajo análisis hay dos parámetros libres, (t_x, t_y) , consistentes en un desplazamiento horizontal y un desplazamiento vertical de la imagen previo a la obtención de la ROI, de forma que finalmente la medida de similitud entre la ROI bajo análisis, A , y la ROI modelo i -ésima correspondiente al estadio j -ésimo, M_{ij} , se define como:

$$S_{ij} = \max_{t_x, t_y} \{\text{IMF}(A(t_x, t_y), M_{ij})\}, \quad (5.4)$$

siendo $A(t_x, t_y)$ la ROI de la imagen bajo análisis con una traslación de t_x pixels.

Una vez que tenemos calculada una medida de similitud entre la ROI bajo análisis y cada una de las ROIs modelo, sólo resta clasificar la ROI en uno de los estadios de desarrollo óseo. Se han usado dos posibles soluciones para ello:

- Elegir como estadio de desarrollo (E_1) el del modelo con un valor máximo de similitud con la ROI analizada:

$$E_1 = \{j \mid S_{i,j} \geq S_{k,l}, \forall k, l\}. \quad (5.5)$$

- Elegir como estadio de desarrollo (E_2) el máximo de las medias de similitud con los modelos de cada estadio de desarrollo.

$$E_2 = \{j \mid \bar{S}_j \geq \bar{S}_k, \forall k\}, \quad (5.6)$$

siendo \bar{S}_j la media aritmética de las medidas de similitud con los N_j modelos del estadio j -ésimo:

$$\bar{S}_j = \frac{1}{N_j} \sum_{i=1}^{N_j} S_{ij}. \quad (5.7)$$

5.3. Experimentos y resultados

Una vez descrito el sistema automático de evaluación de la edad ósea a partir de radiografías de la mano siguiendo el método TW3, presentamos los resultados obtenidos. Dado que la implementación del modelo TW3 a partir de la elección de los estadios de madurez es una operación cerrada, hemos obviado la parte final del procedimiento y nos hemos concentrado en la determinación del estadio.

5.3.1. Diagnósticos disponibles

Disponemos de un conjunto 71 radiografías analógicas escaneadas y de 220 radiografías digitales previamente evaluadas por especialistas médicos. Uno de los especialistas —Dra. Susana Alberola (en adelante, Esp1)— ha realizado dos evaluaciones distintas para las radiografías analógicas (D_1 y D_2) y una evaluación para las radiografías digitales (D_3); el otro —Dra. Blanca Viñuela (en adelante, Esp2)— ha realizado la evaluación de un subconjunto de 64 radiografías digitales (D_4). Por tanto, para todas las radiografías se dispone al menos de una evaluación por parte de los especialistas y, para algunas de ellas, se dispone de dos evaluaciones distintas realizadas, o bien por el mismo especialista, o bien por dos distintos. En la Tabla 5.1 se muestran estos datos. Hay que decir que un número importante de radiografías tienen características que las hace difíciles de analizar, como niveles no adecuados de exposición o posiciones no estándar de la mano. Sin embargo, no hemos descartado ninguna pese a que los resultados puedan ser peores que si se hubieran descartado estas radiografías. En la Figura 5.8 se muestra una radiografía con niveles de exposición no adecuados.



Figura 5.8: Ejemplo de radiografía con niveles no adecuados de exposición.

	Digitales	Analógicas
Radiografías disponibles	220	71
Diagnóstico 1 (D_1)	0	71
Diagnóstico 2 (D_2)	0	71
Diagnóstico 3 (D_3)	220	0
Diagnóstico 4 (D_4)	64	0

Tabla 5.1: Radiografías y diagnósticos disponibles. Diagnósticos D_1 - D_3 realizados por el Esp1 y D_4 llevado a cabo por el Esp2.

5.3.2. Experimentos

Se ha realizado la evaluación de todas las radiografías disponibles usando los clasificadores E_1 y E_2 descritos en la sección 5.2.4 a excepción de las usadas como modelo en cada una de las ROIs. Concretamente se han analizado las ROIs mostradas en la Tabla 5.2, donde se ha tratado de analizar ROIs de huesos de distinto tipo (un hueso de la muñeca, una metacarpiano y dos falanges).

En el apéndice B se muestran los modelos usados por los clasificadores en cada una de las ROIs. Se han elegido a partir de los diagnósticos D_2 y D_3 realizados por el Esp1 cuando coinciden, respectivamente, con los diagnósticos D_1 también del Esp1 y con D_4 , realizados por el Esp2, en caso de que existan.

En la Figura 5.9 se muestra la distribución de radiografías por estadio según los diagnósticos D_2 y D_3 en las ROIs analizadas, descartando las empleadas para los modelos. Se puede ver que estas distribuciones no son uniformes, con moda en los estadios F-G y muy pocos casos (o incluso ninguno) en los primeros estadios. En algunos casos

ROI	Hueso
2	Cúbito
4	Metacarpiano dedo III
7	Falange proximal dedo III
10	Falange media dedo V

Tabla 5.2: ROIs analizadas. Consultar la Figura 4.4.

las únicas ROIs en los primeros estadios de crecimiento han sido empleadas como modelo. Hemos optado por esta vía en lugar de descartar estos estadios, lo cual si bien podría mejorar los resultados, no permitiría clasificar una nueva radiografía en ese estadio de desarrollo óseo. Hay que decir que los clasificadores no han tenido en cuenta en ningún momento la no uniformidad de las distribuciones, algo que los expertos médicos sí pueden incluir en su experiencia e intuición a la hora de diagnosticar.

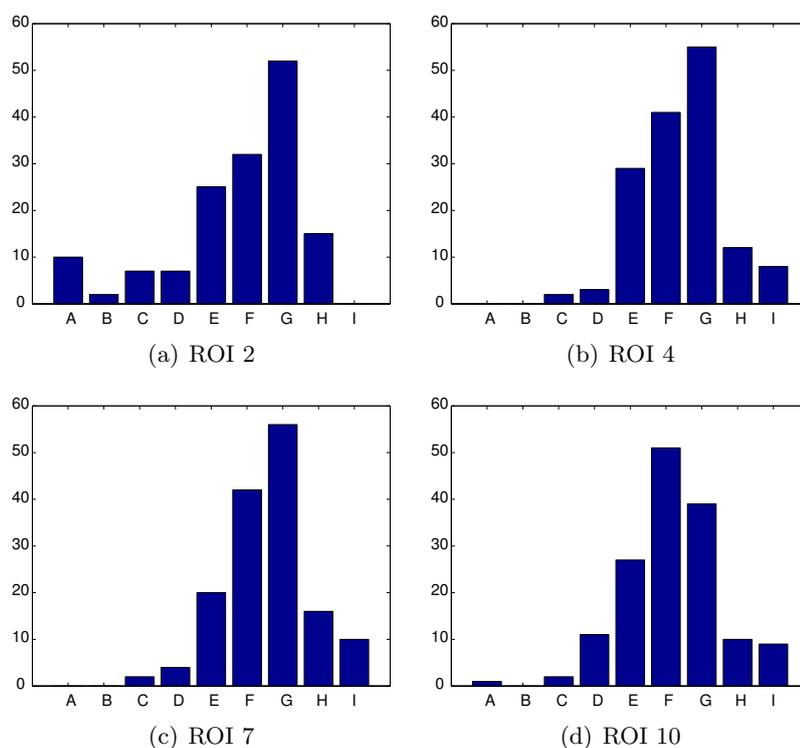


Figura 5.9: Distribución de radiografías por estadio según el Esp1.

5.3.3. Análisis de los resultados

En la Tabla 5.3 se muestran los resultados de los dos clasificadores, E_1 y E_2 , con respecto a cada uno de los diagnósticos médicos por separado. Se da el porcentaje de acierto y el porcentaje de coincidencia por un estadio o menos, algo que tiene una influencia muy limitada en la edad ósea final. También se muestran los resultados si se considera acierto el hecho de que el resultado coincida con alguno de los diagnósticos disponibles para esa

radiografía. Se puede observar cómo los resultados son mejores para el clasificador E_2 que para el E_1 . En el apéndice C se muestran los resultados correspondientes a las otras tres ROIs consideradas. De ellos cabe destacar que son algo peores para la ROI 2, debido probablemente a la mayor variabilidad en la epífisis dentro de un mismo estadio, como se observa en la Figura B.1 y para la ROI 10, probablemente en este caso por el menor tamaño de la imagen, en la que la resolución puede no ser suficiente.

Clasificador	Diagnósticos utilizados	% acierto	% coincidencia ± 1 estadio
E_1	D_1	58.46 %	93.85 %
	D_2	52.05 %	93.15 %
	$D_1 \cup D_2$	66.15 %	96.92 %
	D_3	53.12 %	95.31 %
	D_4	41.03 %	87.18 %
	$D_3 \cup D_4$	74.36 %	97.44 %
E_2	D_1	63.08 %	96.92 %
	D_2	57.53 %	94.52 %
	$D_1 \cup D_2$	72.31 %	98.46 %
	D_3	57.81 %	97.40 %
	D_4	33.33 %	92.31 %
	$D_3 \cup D_4$	74.36 %	100.00 %

Tabla 5.3: Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 4 (metacarpiano III).

En la Tabla 5.4 se muestra la comparación entre los distintos diagnósticos realizados por los expertos para cada una de las ROIs. Comparando D_1 con D_2 obtenemos la coincidencia intra-observador, mientras que comparando D_3 con D_4 tenemos la coincidencia inter-observador. Se puede ver que nuestros clasificadores son ligeramente inferiores a los resultados intra-observador para la ROI 4 y comparables con la coincidencia inter-observador para esta misma ROI.

ROI	Diagnósticos comparados	% coincidencia	% coincidencia ± 1 estadio
2	D_1 vs. D_2	64.29 %	100.00 %
	D_3 vs. D_4	43.18 %	97.73 %
4	D_1 vs. D_2	64.29 %	100.00 %
	D_3 vs. D_4	28.21 %	92.31 %
7	D_1 vs. D_2	81.43 %	100.00 %
	D_3 vs. D_4	66.67 %	100.00 %
10	D_1 vs. D_2	75.71 %	100.00 %
	D_3 vs. D_4	82.93 %	100.00 %

Tabla 5.4: Comparación entre los diagnósticos de los expertos para cada una de las ROIs. D_1 - D_3 realizadas por el Esp1 y D_4 por el Esp2.

En las Figuras 5.10 y 5.11 se muestran los resultados para la ROI 4 de forma gráfica, comparando cada uno de los clasificadores con respecto a cada uno de los diagnósticos médicos y también se comparan los diagnósticos médicos entre sí. Es interesante observar que la coincidencia en un alto porcentaje es de ± 1 estadios. También resulta de interés en la Figura 5.11 la comparación inter-observador, donde se puede ver que ambos expertos tienen un sesgo de un estadio para esta ROI.

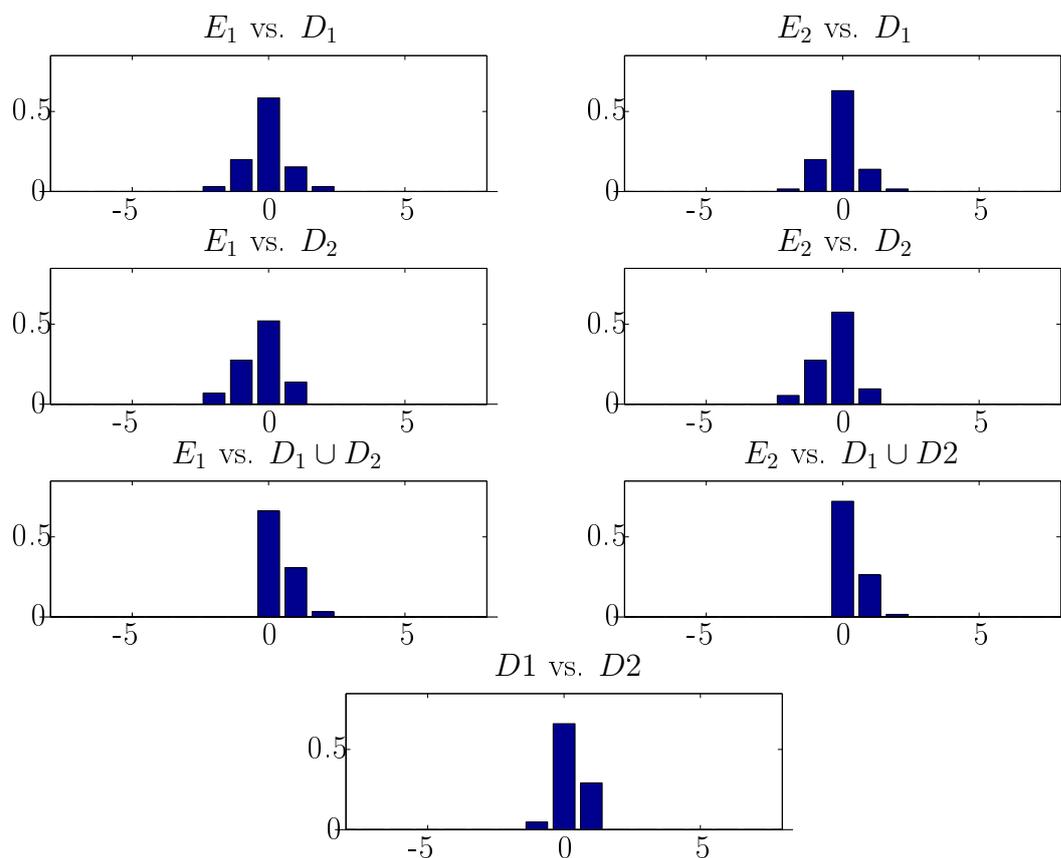


Figura 5.10: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).

En el apéndice C se muestran los resultados para el resto de ROIs consideradas. Estos resultados permiten obtener conclusiones similares a las del caso aquí mostrado.

5.3.4. Análisis estadístico de los resultados

Para hacer un análisis estadístico más riguroso de la concordancia entre los dos métodos de clasificación y los diagnósticos médicos, hemos optado por usar el test de Kappa [60], descrito en el apéndice A, que es una medida estadística de coincidencia inter-observador más robusta que el porcentaje de acierto mostrado anteriormente, ya que el coeficiente Kappa tiene en cuenta la coincidencia casual de las evaluaciones.

Para analizar estadísticamente la fiabilidad de nuestro método de evaluación automáti-

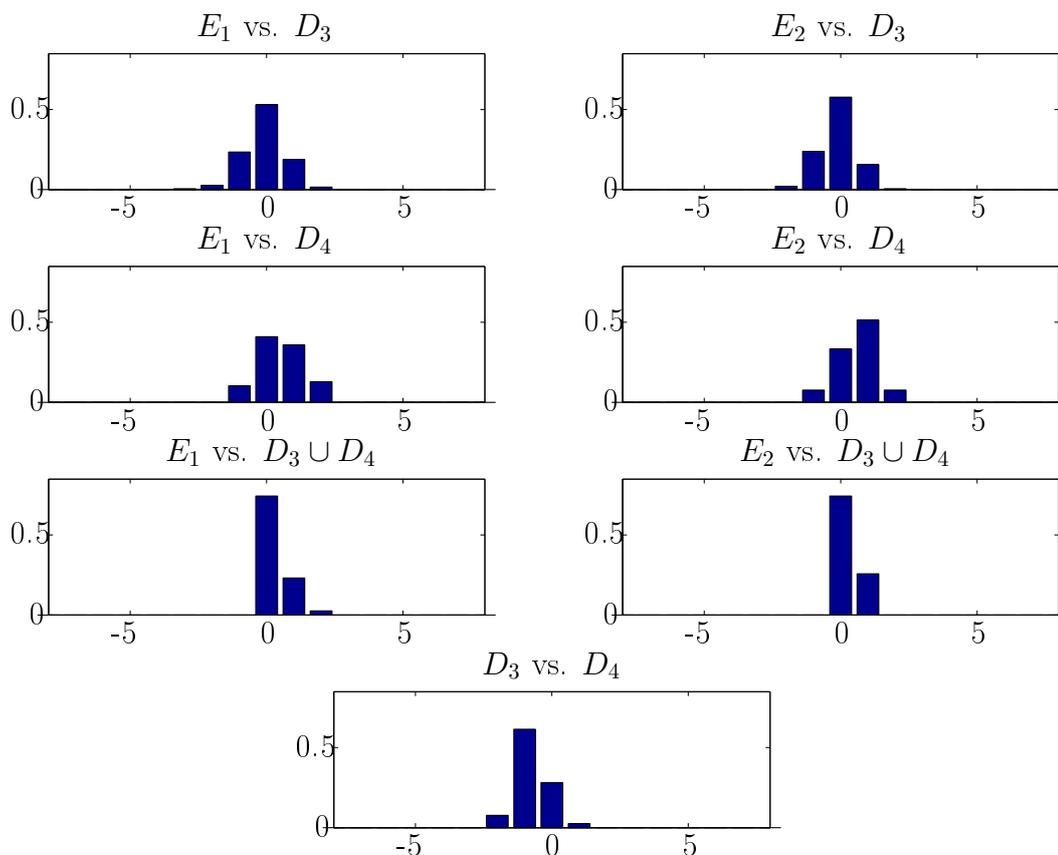


Figura 5.11: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).

ca de la edad ósea hemos calculado el coeficiente Kappa ponderado con ponderación lineal para los métodos E_1 y E_2 . Hemos comparado estos métodos con respecto a los diagnósticos D_2 y D_3 realizados por el Esp1, que conjuntamente contienen la evaluación de todas las radiografías disponibles (llamaremos a este diagnóstico en su conjunto $D_2 \cup D_3$). En la Tabla 5.5 se muestran los resultados obtenidos.

Comparando los valores de Kappa para nuestros clasificadores con los de los diagnósticos médicos podemos llegar a la conclusión de que nuestros clasificadores se comportan estadísticamente como lo haría un experto, ya que los valores de Kappa de los clasificadores automáticos E_1 y E_2 son comparables al caso inter-observador, D_4 . Comparando los dos clasificadores, aunque los resultados dependen de la ventana, el método E_1 muestra un comportamiento ligeramente más robusto que el E_2 .

Dado que como hemos dicho un valor del coeficiente Kappa no tiene un significado absoluto, hemos comparado estos resultados con los obtenidos entre los diagnósticos de los especialistas. Para ello hemos estudiado la fiabilidad intra-observador comparando el diagnóstico D_1 con el diagnóstico de referencia $D_2 \cup D_3$ y la fiabilidad inter-observador, comparando el diagnóstico D_4 con el diagnóstico de referencia $D_2 \cup D_3$. En la Tabla 5.6 se muestran los resultados obtenidos.

ROI	Clasificador	κ_p
2	E_1	0.6187
	E_2	0.5324
4	E_1	0.5879
	E_2	0.6271
7	E_1	0.5918
	E_2	0.6083
10	E_1	0.5248
	E_2	0.4590

Tabla 5.5: Valores del coeficiente Kappa ponderado para los dos clasificadores, E_1 y E_2 en cada una de las ROIs analizadas con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$.

ROI	Diagnóstico	κ_p
2	D_1	0.8294
	D_4	0.6040
4	D_1	0.7480
	D_4	0.2659
7	D_1	0.8747
	D_4	0.6067
10	D_1	0.8305
	D_4	0.8238

Tabla 5.6: Valores del coeficiente Kappa ponderado para los diagnósticos médicos, D_1 (intra-observador) y D_4 (inter-observador) en cada una de las ROIs analizadas con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$.

5.4. Conclusiones

En este capítulo se ha presentado una metodología completamente automática para realizar la evaluación ósea en la infancia a partir de imágenes radiológicas de la mano haciendo uso del método TW3. Para ello se ha partido de las imágenes previamente registradas mediante el algoritmo articulado descrito en el capítulo 3, lo que ha permitido extraer de forma inmediata y automática las ROIs con los huesos para ser evaluados por el clasificador.

La clasificación se ha realizado obteniendo la similitud de la ROI bajo análisis con una batería de imágenes correspondientes a la misma ROI, previamente clasificadas en estadios de desarrollo según el método TW3 por parte de dos especialistas médicos. Se ha empleado como medida de similitud una variante de la Información Mutua llamada Información Mutua Focalizada, descrita en la sección 2.4.2.3, que permite dar más importancia a la zona de la ROI de más interés para el método (epífisis y metáfisis).

Se han desarrollado dos clasificadores distintos, E_1 y E_2 . El primero elige como estadio de maduración para la ROI el del modelo con el que la medida de similitud es máxima, mientras que el segundo lo elige como el estadio donde la media de las medidas de similitud con los modelos es máxima.

Los resultados numéricos muestran también un acierto de los clasificadores con una tolerancia de ± 1 estadios en torno al 90 %, llegando en algunos casos al 100 %. Esta tolerancia es comparable con la obtenida para los diagnósticos de los especialistas, que en algunos casos tienen un sesgo en su diagnóstico de una etapa.

Se ha realizado asimismo un análisis mediante la obtención del coeficiente Kappa ponderado linealmente (ver Tablas 5.5 y 5.6), que mide la concordancia entre evaluadores para el caso de datos categóricos ordinales. Para ello se ha tomado como referencia los diagnósticos del Esp1 y se han comparado el resto con ellos. Los resultados obtenidos muestran de nuevo valores similares al diagnóstico inter-observador en términos del coeficiente Kappa ponderado, lo que demuestra la validez de la metodología presentada.

Capítulo 6

Conclusiones, aportaciones y líneas futuras

6.1. Conclusiones

En esta tesis se han abordado dos problemas relacionados con las imágenes médicas. Por un lado se ha desarrollado un nuevo método de registrado adecuado para estructuras del anatómicas con esqueletos internos y por otro se ha desarrollado una metodología automática de determinación de la edad ósea en la infancia.

6.1.1. Registrado articulado

Respecto al registrado de imagen, en el capítulo 2 se ha llevado a cabo un estudio del estado del arte en registrado de imagen, especialmente en el campo de la imagen médica. Se ha visto la enorme importancia que tiene el registrado de imagen como etapa previa al procesado automático de las imágenes o simplemente para fusionar la información contenida en distintas modalidades de imagen. Dicha importancia se manifiesta en el gran número de trabajos publicados y métodos disponibles. Se han clasificado los métodos de registrado según distintos criterios, concretamente nueve, describiendo las distintas opciones y métodos existentes en la literatura para cada uno de ellos.

Pese al gran número de trabajos en el campo de registrado de imágenes médicas, hay pocos que se centren en imágenes de regiones anatómicas que contengan esqueletos internos, en las cuales hay restricciones respecto a la estructura y cinemática de los tejidos presentes. La mayor parte de los algoritmos encontrados en la literatura para este tipo de imágenes emplean transformaciones rígidas o afines, que siendo adecuadas para los tejidos óseos, no lo son para el caso en que existan varios huesos junto con sus articulaciones y rodeados por tejidos blandos. Por otra parte hemos mostrado que los trabajos realizados para imágenes con estructuras óseas articuladas o bien no son adecuados para el caso de radiografías de la mano o no son suficientemente exactos para ser usados como etapa previa al sistema automático de determinación de la edad ósea en la infancia.

En el capítulo 3 se ha presentado una metodología novedosa de registrado adecuado para este caso. Hemos llamado a este algoritmo *registrado articulado* porque mantiene

los huesos largos rectos mientras que realiza transformaciones elásticas en pixels alejados de los mismos, manteniendo la continuidad a lo largo de toda la imagen. Este algoritmo de registro puede ser aplicado a imágenes con estructuras que posean un esqueleto interno mediante el uso de un modelo de varillas y cables. El algoritmo es completamente automático e incluye un algoritmo de deterioración de puntos de control y un algoritmo para el registro articulado de dichas imágenes.

Los resultados numéricos muestran que nuestro algoritmo de registro es más adecuado para esta clase de imágenes que el **TPS**, el algoritmo de registro basado en puntos de control más empleado, en términos de las medidas de similitud **IMs** y **JCs**. Asimismo los experimentos realizados muestran la mejora conseguida mediante el algoritmo de optimización, mediante el cual se recolocan los puntos de control. La mejora es observable tanto para imágenes registradas mediante puntos de control detectados automáticamente como para imágenes registradas con puntos de control colocados manualmente. Finalmente se muestra que la corrección en anchura de los huesos tiene una influencia negativa sobre los valores de **IMs**, pero no así en los valores de **JCs**. Este comportamiento es debido a que el índice **JCs** se calcula sólo sobre los huesos, mientras que el **IMs** sobre toda la radiografía. Esto no es inconveniente para nuestros propósitos, para los que nos interesan exclusivamente los huesos.

Los resultados gráficos del algoritmo de registro articulado muestran asimismo que nuestro algoritmo es adecuado para imágenes en las que la postura de la mano pueda ser muy diferente y para imágenes con edades óseas muy distintas, lo cual será de importancia crucial para su aplicación como preprocesado para la determinación automática de la edad ósea.

También se ha validado el algoritmo de detección de puntos de control sobre un conjunto de 20 radiografías de la mano, obteniendo resultados visuales y numéricos muy cercanos a los obtenidos mediante puntos de control manuales. Se puede decir que los resultados del algoritmo de detección de puntos de control son muy buenos a excepción de la zona del pulgar donde el error suele ser más significativo debido a que el eje del dedo en muchos casos no se ajusta al pulgar de forma adecuada.

Asimismo hemos generalizado el marco de registro poliafin Log-Euclídeo para soportar estructuras articuladas y hemos comparado distintas definiciones de pesos. A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que los pesos Gaussianos, $w_i^g(x, y)$, no garantizan la rigidez y precisión de la transformación en el esqueleto óseo, mientras que todos los demás sí. Los resultados numéricos y gráficos confirman que el peso $w_i^e(x, y)$ supera a todos los demás tanto en la transformación directa como en la inversa.

Este método de registro supone un primer paso muy importante para evaluar de forma automática la edad ósea en la infancia, pues permite identificar de forma automática cualquier región de interés.

6.1.2. Método automático de determinación de la edad ósea en la infancia

En el capítulo 4 se han descrito los distintos métodos médicos existentes para determinar la edad ósea en la infancia, llegando a la conclusión de que el método **TW3** es el más preciso pero también el que requiere un mayor tiempo de dedicación por parte del

especialista. Por otra parte se vio que, aunque basado en reglas lingüísticas claras, influye en gran medida la experiencia e intuición del pediatra. Por todo ello, especialmente por su complejidad, se puso de manifiesto la necesidad de ser automatizado.

En este mismo capítulo se realiza un estudio del estado del arte en la automatización del método TW3, observando que hay multitud de trabajos publicados que tratan de automatizar, al menos en cierta medida, el método TW3. No obstante, un procedimiento global y automático de diagnóstico capaz de proporcionar un resultado fiable a partir de una radiografía en todo el rango de edades del desarrollo óseo es un objetivo muy ambicioso, que ninguno de los métodos anteriores ha logrado resolver de forma satisfactoria. Los estudios llevados a cabo hasta el momento han tratado de resolver parte del problema y en general adolecen de algún tipo de deficiencia. En primer lugar parten de características previamente obtenidas, sin abordarse su extracción automática. Otros hacen uso de características que sí extraen de forma automática, y por este motivo son características sencillas (distancias, longitudes), no claramente relacionadas con las reglas del método TW3. Por último, hay métodos que sólo abordan el problema en un rango de edades del desarrollo óseo. Esto nos ha hecho ver la necesidad de desarrollar un nuevo método automático de determinación de la edad ósea.

En el capítulo 5 se ha descrito un sistema automático de evaluación de la edad ósea en la infancia a partir de imágenes radiológicas de la mano mediante la aplicación automática del método TW3.

Este sistema está basado en el método de registrado articulado descrito en el capítulo 3, que será la etapa de preprocesado que permitirá la correcta alineación de todas las imágenes. De esta forma se han podido extraer de forma inmediata y automática las ROIs con los huesos para ser evaluados por el clasificador.

Su principal característica es que no realiza una segmentación previa ni extracción de características a partir de las ROIs de cada uno de los huesos. Debido a que las reglas del método TW3, como ya se ha puesto de manifiesto, no se basan en parámetros matemáticos o directamente medibles, es muy difícil elegir un conjunto de características que modelen estas reglas. Por ello se hace uso de la imagen completa y sin segmentar de cada uno de los huesos para su evaluación.

La clasificación se ha realizado obteniendo la similitud de la ROI bajo análisis con una batería de imágenes correspondientes a la misma ROI, previamente clasificadas en estadios de desarrollo según el método TW3 por parte de dos especialistas médicos. De esta forma se trata de aprovechar la experiencia e intuición de los especialistas en los modelos. Se ha empleado como medida de similitud una variante de la Información Mutua llamada Información Mutua Focalizada, que permite dar más importancia a la zona de la ROI de más interés para el método (epífisis y metáfisis).

Se han desarrollado dos clasificadores distintos, E_1 y E_2 . El primero elige como estadio de maduración para la ROI el del modelo con el que la medida de similitud es máxima, mientras que el segundo lo elige como el estadio donde la media de las medidas de similitud con los modelos sea máxima.

Los resultados numéricos muestran un acierto con una tolerancia de ± 1 estadios entorno al 90 % de los casos, llegando en algunos de ellos al 100 % para las ROIs analizadas.

Con el objetivo de validar la metodología presentada se han comparado estos resultados

con la coincidencia de los diagnósticos inter-observador e intra-observador para los dos especialistas médicos. Los resultados obtenidos muestran que los métodos automáticos obtienen resultados comparables con los diagnósticos en el caso inter-observador.

Se ha realizado asimismo un análisis estadístico de la concordancia entre evaluadores mediante el coeficiente Kappa ponderado linealmente. Para ello se ha tomado como referencia los diagnósticos del Esp1 y se han comparado el resto con ellos. Los resultados obtenidos muestran de nuevo valores similares al diagnóstico inter-observador en términos del coeficiente Kappa ponderado, lo que demuestra la validez de la metodología presentada. Comparando los dos clasificadores, el método E_1 muestra un comportamiento ligeramente más robusto.

6.2. Aportaciones

Como hemos dicho en la sección anterior las dos contribuciones principales de la tesis han sido el desarrollo del método de registrado articulado y el desarrollo de una metodología automática de determinación de la edad ósea basada en el método TW3. Esta metodología se puede considerar asimismo como una aplicación práctica del método de registrado articulado.

A continuación enumeramos de forma más detallada las contribuciones más relevantes. Con respecto al método de registrado articulado:

- Se ha desarrollado una transformación articulada basada en un modelo de varillas anatómico que tiene las propiedades de mantener rectos los huesos largos y la continuidad de la transformación en los tejidos blandos.
- Se desarrolló como trabajo previo una versión no continua de la transformación, siendo afín por zonas. Este trabajo dio lugar a la publicación [202].
- La transformación articulada se puede considerar una contribución en sí misma y resultó en la publicación [204].
- La obtención automática de puntos de control anatómicos en radiografías de la mano también es una contribución y publicada en [223].
- El método de registrado articulado automático basado en puntos de control anatómicos ha dado lugar a la publicación [201], donde se describe el método completo de registrado, incluyendo la obtención automática de los puntos de control.
- La generalización del marco de registrado poliafín Log-Euclídeo que soporte estructuras articuladas es también contribución de esta tesis, y ha dado lugar a la publicación [203].
- Otra contribución ha sido la definición y comparación de distintos mapas de pesos adecuados para la transformación articulada, también publicado en [203].

En cuanto al método automático de determinación de la edad ósea en la infancia:

- La metodología de automatización del método **TW3** es la principal contribución de la tesis en esta parte, si bien está aún pendiente de ser publicada.
- La filosofía de usar el registrado como etapa previa al cálculo automático de la edad ósea en la infancia es una contribución novedosa de esta tesis y ha sido planteada en varias publicaciones [202, 223]. En particular, el uso de medidas de similitud que obvian la necesidad de segmentación, así como el empleo de la **IMFs** para este problema, han resultado de especial interés en la definición de la solución final.

6.3. Líneas futuras

Siguiendo el trabajo presentado en esta tesis, es necesario seguir investigando para mejorar las técnicas propuestas y obtener, en consecuencia, mejores resultados. Presentamos a continuación algunas líneas futuras posibles:

- Extensión del algoritmo de registrado articulado a mayor número de dimensiones, especialmente a tres dimensiones, donde habrá nueve grados de libertad en las transformaciones afines. Esto unido al mayor tamaño de los volúmenes de datos respecto a las imágenes bidimensionales, hará que el algoritmo sea más costoso computacionalmente. Por otra parte, habrá que definir modelos de varillas adecuados al caso tridimensional. Por último, si se quiere que el algoritmo siga siendo automático, habrá que desarrollar métodos para obtener puntos de control anatómicos adecuados al modelo y a los datos.
- Extensión del modelo de varillas a un modelo que pueda incluir elementos de otro tipo, como puntos inconexos, estructuras formadas por contornos curvos, etc. Este tipo de modelos tendrá aplicación por ejemplo al registrado más exacto de la zona del carpo.
- En esta tesis el algoritmo de registrado articulado se ha aplicado a radiografías de la mano. Esto ha sido así, como se ha dicho, porque este algoritmo se ha empleado como parte del método de evaluación automática de la edad ósea en la infancia a partir de este tipo de imágenes, pero también por ser la estructura ósea articulada más compleja del cuerpo humano, al ser la que mayor número de articulaciones tiene. Otra posible línea futura es la aplicación de este algoritmo de registrado a otras estructuras articuladas como la rodilla, la cadera, la columna vertebral o el pie.
- Aplicación del modelo de varillas junto con la transformación articulada al modelado y simulación de estructuras de estas características. Como ejemplo directo, se puede pensar en el modelado, simulación e incluso renderización de una mano sintética o cualquier estructura con esqueleto interno recubierto de tejidos blandos.
- Como líneas de mejora del algoritmo o de su validación, podemos mencionar:
 - La inclusión de información de contexto en la determinación de la edad ósea de cada hueso, esto es, hacer que las decisiones entre huesos no sean independientes.
 - La comparación directa de las prestaciones de nuestro clasificador con otros descritos en la literatura sobre el mismo banco de imágenes.

- La extracción de características más parecidas a las empleadas por el método [TW3 RUS](#). Para ello se podría emplear nuestro algoritmo de registrado como forma de facilitar tal extracción.

Lista de Acrónimos

- CASAS** Computer-Assisted Skeletal Age Scores —en castellano, Puntuaciones de Edad Ósea Asistidas por Ordenador—
- CB** Carpal Bones —en castellano, Huesos del Carpo—
- CSRBF** Compact Support Radial Basis Functions —en castellano, Funciones de Base Radial con Soporte Compacto—
- EBS** Elastic-Body Splines —en castellano, *Splines* de Cuerpo Elástico—
- GDL** Grados de Libertad
- GP** Greulich-Pyle
- HIST_f** Histograma Focalizado
- HIST** Histograma
- ICP** Iterative Closest Point —en castellano, Puntos más Cercanos Iterativos—
- IMF** Información Mutua Focalizada
- IMN** Información Mutua Normalizada
- IM** Información Mutua
- JC** Coeficiente de Jaccard
- RBS** Radial Base Splines —en castellano, *Splines* de Base Radial—
- ROI** Region of Interest —en castellano, Región de Interés—
- RUS** Radius-Ulna-Short bones —en castellano, Radio-Cúbito-Huesos Cortos—
- SPECT** Single-Photon Emission Computed Tomography (en castellano, Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único)
- TPS** Thin-Plate Splines
- TW** Tanner-Whitehouse

Bibliografía

- [1] A. Agresti. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. John Wiley & Sons, 1996.
- [2] S. Aja-Fernández, R. de Luis-García, M. A. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “A computational tw3 classifier for skeletal maturity assessment: A computing with words approach.” *Biomed. Informatics*, Vol. 37, n^o 2, págs. 99–107, 2004.
- [3] N. A. Al-Azzawi, H. A. M. Sakim y W. A. K. W. Abdullah. “MR image monomodal registration based on the nonsubsamped contourlet transform and mutual information.” En *Int. Conf. on Comp. Applications & Industrial Electronics (ICCAIE)*, págs. 481–485. 2010.
- [4] A. T. Al-Taani, I. W. Rickets y A. Y. Cairns. “Classification of hand bones for bone age assessment.” En *Proc. of the Third IEEE Int. Conf. on Electronics, Circuits, and Systems. ICECS’96*, págs. 1088–1091. octubre 1996.
- [5] N. M. Alpert, J. F. Bradshaw, D. Kennedy y J. A. Correia. “The principal axis transformation—a method for image registration.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 31, págs. 1717–1722, 1990.
- [6] Y. Amit. “A nonlinear variational problem for image matching.” *SIAM J. Scien. Comp.*, Vol. 15, n^o 1, págs. 207–224, 1994.
- [7] Y. Amit, U. Grenander y M. Piccioni. “Structural image restoration through deformable templates.” *J. Amer. Statis. Assoc.*, Vol. 86, n^o 414, págs. 376–387, 1991.
- [8] Y. Amit y A. Kong. “Graphical templates for model registration.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 18, n^o 3, págs. 225–236, 1996.
- [9] N. Arad y D. Reinfeld. “Image warping using few anchor points and radial functions.” *Comp. Graphics Forum*, Vol. 14, n^o 1, págs. 35–46, 1995.
- [10] B. A. Ardekani, A. H. Bachman, S. C. Strother, Y. Fujibayashi y Y. Yonekura. “Impact of inter-subject image registration on group analysis of fMRI data.” *Int. Congress Series*, Vol. 1265, págs. 49–59, 2004.
- [11] J. Argemi y J. Badía. “A new computerised method for assessment of skeletal maturity in the newborn infant.” *Pediatric Radiol.*, Vol. 27, n^o 4, págs. 309–314, 1997.

- [12] V. Arsigny, O. Commonwicz, X. Pennec y N. Ayache. “A Log-Euclidean polyaffine framework for locally rigid or affine registration.” En *3d Int. Workshop on Biomed. Image Registration, LNCS*, págs. 120–127. Utrecht, Holanda, 2006.
- [13] V. Arsigny, X. Pennec y N. Ayache. “Polyrigid and polyaffine transformations: A new class of diffeomorphisms for locally rigid or affine registration.” En *Med. Image Computing and Computerized-Assisted Intervention, Lecture Notes in Comp. Science*, págs. 829–837. Montréal, Canada, 2003.
- [14] ———. “Polyrigid and polyaffine transformations: a novel geometrical tool to deal with non-rigid deformations - application to the registration of histological slices.” *Med. Image Anal.*, Vol. 9, nº 6, págs. 507–523, 2005.
- [15] J. Ashburner y K. J. Friston. “Nonlinear spatial normalization using basis functions.” *Human Brain Mapping*, Vol. 7, nº 4, págs. 254–266, 1999.
- [16] ———. “High-dimensional image warping.” En R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K. Friston, C. Price, S. Zeki, J. Ashburner y W. D. Penny (editores), *Human Brain Function*, capítulo 4. Academic Press, New York, 2ª edición, 2003.
- [17] N. Ayache, A. Guéziec, J. Thirion, A. Gourdon y J. Knoploch. “Evaluating 3D registration of CT-scan images using crest lines.” En D. C. Wilson y J. Wilson (editores), *Mathematical Methods in Medical Imaging, Vol. 2035*, págs. 60–71. SPIE Press, Bellingham, WA, 1993.
- [18] B. M. B y R. E. Ellis. “Robust registration for computer-integrated orthopedic surgery: laboratory validation and clinical experience.” *Med. Image Anal.*, Vol. 7, nº 3, págs. 237–250, 2003.
- [19] C. Baillard, P. Hellier y C. Barillot. “Segmentation of brain 3D MR images using level sets and dense registration.” *Med. Image Anal.*, Vol. 5, págs. 185–194, 2001.
- [20] R. Bajcsy y S. Kovačić. “Multiresolution elastic matching.” *Comp. Vision Graph. Image Process.*, Vol. 46, nº 1, págs. 1–21, 1989.
- [21] R. Bajcsy, R. Lieberman y M. Reivich. “A computerized system for the elastic matching of deformed radiographic images to idealized atlas images.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 7, nº 4, págs. 618–625, 1983.
- [22] R. Bakeman, V. Quera, D. McArthur y B. F. Robinson. “Detecting sequential patterns and determining their reliability with fallible observers.” *Psychological Methods*, Vol. 2, págs. 357–370, 1997.
- [23] P. K. Banerjee y A. W. Toga. “Image alignment by integrated rotational and translational transformation matrix.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 39, nº 11, págs. 1969–1988, 1994.
- [24] R. Bansal, L. Staib, Z. Chen, A. Rangarajan, J. Knisely, R. N. R y J. Duncan. “A minimax entropy registration framework for patient setup verification in radiotherapy.” *J. Comp. Aided Surgery*, Vol. 4, nº 6, págs. 287–304, 1999.

- [25] C. D. Barry, C. P. Allott, N. W. John, P. M. Mellor, P. A. Arundel, D. S. Thompson y J. C. Waterton. “Three-dimensional freehand ultrasound: Image reconstruction and volume analysis.” *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 23, n^o 8, págs. 1209–1224, 1997.
- [26] N. Bayley y S. R. Pinneau. “Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with greulich-pyle hand standards.” *The J. Pediatrics*, Vol. 40, págs. 423–441, 1952.
- [27] C. Behrenbruch, K. Marias, P. Armitage, M. Yam, N. Moore, R. English, J. Clarke y M. Brady. “Fusion of contrast-enhanced breast MR and mammographic imaging data.” *Med. Image Anal.*, Vol. 7, págs. 311–340, 2003.
- [28] S. Benameur, M. Mignotte, H. Labelle y J. A. de Guise. “A hierarchical statistical modeling approach for the unsupervised 3-D biplanar reconstruction of the scoliotic spine.” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 51, págs. 2041–2057, 2005.
- [29] P. J. Besl y N. D. McKay. “A method for registration of 3-D shapes.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 14, págs. 239–256, 1992.
- [30] M. Betke, H. Hong y J. P. Ko. “Automatic 3D registration of lung surfaces in computed tomography scans.” En W. J. Niessen y M. A. Viergever (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 725–733. Springer-Verlag, 2001.
- [31] M. Betke, H. Hong, D. Thomas, C. Prince y J. P. Ko. “Landmark detection in the chest and registration of lung surfaces with an application to nodule registration.” *Med. Image Anal.*, Vol. 7, págs. 265–281, 2003.
- [32] F. Betting, J. Feldmar, N. Ayache y F. Devernay. “A new framework for fusing stereo images with volumetric medical images.” En N. Ayache (editor), *Comp. Vision, Virtual Reality & Robotics in Med.*, Vol. 905 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 30–39. Springer-Verlag, 1995.
- [33] J. Bijhold. “Three-dimensional verification of patient placement during radiotherapy using portal images.” *Med. Phys.*, Vol. 20, n^o 2 Pt 1, págs. 347–356, 1993.
- [34] A. du Bois d’Aische, M. de Craene, S. H. amd N. Weisenfeld, C. Tempany, B. Macq y S. K. Warfield. “Improved non-rigid registration of prostate mri.” En C. Barillot, D. R. Haynor y P. Hellier (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 3216 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 845–852. Springer-Verlag, 2004.
- [35] A. du Bois d’Aische, M. D. Craene, X. Geets, V. Gregoire, B. Macq y S. K. Warfield. “Estimation of the deformations induced by articulated bodies: Registration of the spinal column.” *Biomed. Signam Process. & Control*, Vol. 2, n^o 1, págs. 16–24, 2007.
- [36] C. Bolger, C. Wigfield, T. Melkent y K. Smith. “Frameless stereotaxy and anterior cervical surgery.” *J. Comp. Aided Surgery*, Vol. 4, n^o 6, págs. 322–327, 2000.

- [37] F. L. Bookstein. “Principal warps: Thin-plate splines and decomposition of deformations.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 11, nº 6, págs. 567–585, 1989.
- [38] F. L. Bookstein y W. D. k. Green. “A feature space for edgels in images with landmarks.” *J. Math. Imaging & Vision*, Vol. 3, nº 3, págs. 231–261, 1993.
- [39] C. de Boor. *A Practical Guide to Splines*. Applied Mathematical Sciences. Springer-Verlag, Nueva York, 1978.
- [40] G. Borgefors. “Distance transformations in arbitrary dimensions.” *Comp. Vision Graph. Image Process.*, Vol. 27, págs. 321–345, 1984.
- [41] R. D. Bucholz, K. R. Smith, J. Henderson y L. McDurmont. “Intraoperative localization using a three dimensional optical digitizer.” En *Med. Robotics & Comp. Assist. Surgery*, págs. 283–290. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1994.
- [42] T. Buzug y J. Weese. “Improving DSA images with an automatic algorithm based on template matching and an entropy measure.” En H. U. Lemke, M. W. Vannier, K. inamura y A. G. Farman (editores), *Comp. Assist. Radiol.*, Vol. 1124 de *Excerpta Medica-Int. Congress Series*, págs. 145–150. Elsevier, Amsterdam, Holanda, 1996.
- [43] J. Canny. “A computational approach to edge detection.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 8, nº 6, págs. 679–698, 1986.
- [44] F. E. I. Cao, H. K. Huang, E. Pietka y V. Gilsanz. “Digital atlas and web-based bone age assessment: System design and implementation.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 24, nº 5, págs. 297–307, 2000.
- [45] F. E. I. Cao, H. K. Huang, E. Pietka, V. Gilsanz y S. Omisky. “Diagnostic workstation for digital hand atlas in bone age assessment.” En Y. Kim y S. K. Mun (editores), *Medical Imaging 1998: Image Display*, Vol. 3335, págs. 608–614. SPIE Press, Bellingham, WA, 1998.
- [46] R. A. D. Carano, J. A. Lynch, J. Redei, S. Ostrowitzki, Y. Miaux, S. Zaim, D. L. White, C. G. Peterfy y H. K. Genant. “Multispectral analysis of bone lesions in the hands of patients with rheumatoid arthritis.” *Magn. Reson. Imaging*, Vol. 22, nº 4, págs. 505–514, 2004.
- [47] O. Carmichael, H. Aizenstein, S. Davis, J. Becker, P. Thompson, C. Meltzer y Y. Liu. “Atlas-based hippocampus segmentation in alzheimer’s disease mild cognitive impairment.” *Neuroimage*, Vol. 27, págs. 979–990, 2005.
- [48] S. Chambon, A. Moreno, A. Santhanam, J. Rolland, E. Angelini y I. Bloch. “CT-PET landmark-based lung registration using a dynamic breathing model.” En *Proc. of the 14th Int. Conf. on Image Anal. and Process., CIAP’07*, págs. 691–696. 2007.
- [49] A. Charnoz, V. Agnus, G. Malandain, C. Forest, M. Tajine y L. Soler. “Liver registration for the follow-up of hepatic tumors.” En J. S. Duncan y G. Gerig (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 3750 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 155–162. Springer-Verlag, 2005.

- [50] Y.-T. Chen y M.-S. Wang. “Three-dimensional reconstruction and fusion for multi-modality spinal images.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 28, págs. 21–31, 2004.
- [51] Z. Cho, Y. Son, H. Kim, K. Kim, S. Oh, J. Han, I. Hong y Y. Kim. “A hybrid PET-MRI: An integrated molecular-genetic imaging system with HRRT-PET and 7.0-T MRI.” *Int. J. of Imaging Sys. & Technol.*, Vol. 17, nº 4, págs. 252–265, 2007.
- [52] G. E. Christensen, B. Carlson, K. S. C. Chao, P. Yin, P. W. Grigsby, J. F. Dempsey, F. A. Lerma, K. T. Bae, M. W. Vannier y J. F. Williamson. “Image-based dose planning of intracavitary brachytherapy: registration of serial-imaging studies using deformable anatomic templates.” *Int. J. Radiation Oncology Biol.-Phys.*, Vol. 51, págs. 227–243, 2001.
- [53] G. E. Christensen y H. J. Johnson. “Consistent image registration.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, nº 7, págs. 568–582, 2001.
- [54] G. E. Christensen, S. C. Joshi y M. I. Miller. “Volumetric transformation of brain anatomy.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 16, nº 6, págs. 864–887, 1997.
- [55] G. E. Christensen, R. D. Rabbit y M. I. Miller. “Deformable templates using large deformation kinematics.” *IEEE Trans. Image Process.*, Vol. 5, nº 10, págs. 1435–1447, 1996.
- [56] W. Chumela, A. Roche y D. Thissen. “The FELS method of assessing the skeletal maturity of the hand-wrist.” *Amer. J. Human Biology*, Vol. 1, nº 2, págs. 175–183, 1989.
- [57] O. Clatz, H. Delinguette, I.-F. Talos, A. J. Golby, R. kikinis, F. A. Jolesz, N. Ayache y S. K. Warfield. “Robust non-rigid registration to capture brain shift from intra-operative MRI.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 24, nº 11, págs. 1417–1427, 2005.
- [58] S. Clippe, D. Sarrut, C. Malet, S. Miguet, C. Ginestet y C. Carrie. “Patient set-up error measurement using 3D intensity-based image registration techniques.” *Int. J. Radiation Oncology Biol.-Phys.*, Vol. 56, págs. 259–265, 2003.
- [59] J. Cohen. “A coefficient of agreement for nominal scales.” *Educat. & Psychological Measurement*, Vol. 20, págs. 37–46, 1960.
- [60] ———. “Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit.” *Psychological Bulletin*, Vol. 70, págs. 213–220, 1968.
- [61] A. Cole, L. Webb y T. Cole. “Bone age estimation: A comparison of methods.” *Brit. J. Radiol.*, Vol. 61, págs. 638–686, 1988.
- [62] A. collignon. *Multi-modality medical image registration by maximization of mutual information*. Tesis Doctoral, Catholic Univ. Leuven, 1998.
- [63] A. Collignon, T. Géraud, D. Vandermeulen, P. Suetens y G. Marchal. “New high-performance 3D registration algorithms for 3D medical images.” En M. H. Loew (editor), *Medical Imaging 1993: Image Processing*, Vol. 1898 de *Proc. of SPIE*, págs. 779–788. SPIE Press, Bellingham, WA, 1993.

- [64] A. Collignon, D. Vandermeulen, P. Suetens, G. Marchal, A. Baert y A. Oosterlinck. “Automatic registration of 3D images of the brain based on fuzzy objects.” En M. H. Loew (editor), *Medical Imaging 1994: Image Processing*, Vol. 2167 de *Proc. of SPIE*, págs. 162–175. SPIE Press, Bellingham, WA, 1994.
- [65] D. L. Collins, P. Neelin, T. M. Peters y A. C. Evans. “Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 18, nº 2, págs. 192–205, 1994.
- [66] R. M. Comeau, A. Fenster y T. M. Peters. “Intraoperative US in interactive image-guided neurosurgery.” *Radiographics*, Vol. 18, nº 4, págs. 1019–1027, 1998.
- [67] A. R. Conn, N. I. M. Gould y P. L. Toint. “Large-scale nonlinear constrained optimization: A current survey.” Informe Técnico TR/PA/94/03, CERFACS, Toulouse, France, 1994.
- [68] C. Darwin. *On The Origin of Species*. Harvard University Press, Harvard University Press, 1ª edición, 1859. (facsimil - 1975).
- [69] C. Davatzikos, J. L. Prince y R. N. Bryan. “Image registration based on boundary mapping.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 15, nº 1, págs. 112–115, 1996.
- [70] M. H. Davis, A. Khotanzad, D. P. Flaming y S. E. Harms. “A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 16, nº 3, págs. 317–328, 1997.
- [71] B. M. Dawant, S. L. Hartman, S. Pan y S. Gadamsetty. “Brain atlas deformation in the presence of small and large space-occupying tumors.” *Aided Surgery*, Vol. 7, nº 1, págs. 1–10, 2002.
- [72] R. S. Dembo y T. Steihaug. “Truncated-newton algorithms for large-scale unconstrained optimization.” *Math. Program.*, Vol. 26, nº 2, págs. 190–212, 1983.
- [73] K. Denis, G. van Ham, J. van der Sloten, R. van Audekercke, G. van der Perre, J. de Schutter, J. Bellemans y G. Fabry. “Registration of the tibia in robot-assisted total knee arthroplasty using surface matching.” *Int. Congress Series*, Vol. 1256, págs. 664–669, 2003.
- [74] D. Dey, P. J. Slomka, L. J. Hahn y R. Kloiber. “Automatic three-dimensional multimodality registration using radionuclide transmission CT attenuation maps: A phantom study.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 40, nº 3, págs. 448–455, 1999.
- [75] L. Dong y A. L. Boyer. “A portal image alignment and patient setup verification procedure using moments and correlation techniques.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 41, nº 4, págs. 697–723, 1996.
- [76] H. L. Dreyfuss y S. E. Dreyfuss. *Mind over Machine*. Free Press, Tampa, FL, 1986.
- [77] J. Duchon. “Interpolation des fonctions de deux variables suivant les principes de la flexion des plaques minces.” *RAIDO Analyse Numérique*, Vol. 10, págs. 5–12, 1976.

- [78] P. Edwards, D. L. G. Hill, J. A. Little y D. J. Hawkes. “A three-component deformation model for image-guided surgery.” *Med. Image Anal.*, Vol. 2, n^o 4, págs. 355–367, 1998.
- [79] N. D. Efford. “Knowledge-based segmentation and feature analysis of hand-wrist radiographs.” Report 94.31, School of Computer Studies, University of Leeds, 1994.
- [80] A. E. Eiben y J. E. Smith. *Introduction to Evolutionary Computation*. Springer-Verlag, Nueva York, 2003.
- [81] S. Elberl, I. Kanno, R. R. Fulton, A. Ryan, B. F. Hutton y M. J. Fulham. “Automated intensity image registration technique for SPECT and PET.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 37, págs. 137–145, 1996.
- [82] R. E. Ellis, S. Toksvig-Larsen, M. Marcacci, D. Caramella y M. Fadda. “A biocompatible fiducial marker for evaluating the accuracy of CT image registration.” En H. U. Lemke, M. W. Vannier, K. Inamura y A. G. Farman (editores), *Comp. Assist. Radiol.*, Vol. 1124 de *Excerpta Medica-Int. Congress Series*, págs. 693–698. Elsevier, Amsterdam, Holanda, 1996.
- [83] P. van den Elsen, L. van'tZelfde y M. Viergever. “Near-automatic detection of arrow-shaped markers for CT/MRI fusion.” En *11th IAPR Int. Conf. on Pattern Recognition. Vol. I. Conference A: Computer Vision and Applications*, págs. 755–759. 1992.
- [84] P. A. van den Elsen, E. J. D. Pol, T. S. Sumanaweera, P. f. Hemler, S. Napel y J. Adler. “Grey value correlation techniques used for automatic matching of CT and MR brain and spine images.” En R. A. Robb (editor), *Visualization in Biomedical Computing*, Vol. 2359 de *Proc. of SPIE*, págs. 227–237. SPIE Press, Bellingham, WA, 1994.
- [85] P. A. van den Elsen, E. J. D. Pol y M. A. Viergever. “Medical image matching—a review with classification.” *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, Vol. 12, n^o 1, págs. 26–39, enero 1993.
- [86] V. Erasmie y H. Ringertz. “A method for assessment of skeletal maturity in children below one year of age.” *Pediatric Radiol.*, Vol. 9, n^o 4, págs. 225–228, 1980.
- [87] G. J. Ettinger, W. E. L. Grimson, M. E. Leventon, R. Kikinis, V. Gugino, W. Cote, M. Karapelou, L. Aglio, M. Shenton, G. Potts y E. Alexander. “Non-invasive functional brain mapping using registered transcranial magnetic stimulation.” En *Math. Methods in Biomed. Image Anal.*, págs. 332–341. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1996.
- [88] ———. “Non-invasive functional brain mapping using registered transcranial magnetic stimulation.” En *Math. Methods in Biomed. Image Anal.*, págs. 332–341. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1996.
- [89] T. L. Faber, R. W. McColl, R. M. Opperman, J. R. Corbett y R. M. Peshock. “Spatial and temporal registration of cardiac SPECT and MR images: methods and evaluation.” *Radiology*, Vol. 179, págs. 857–861, 1991.

- [90] J. Feldmar y N. Ayache. “Rigid, affine and locally affine registration of free-form surfaces.” *Int. J. Comp. Vision*, Vol. 18, págs. 99–119, 1996.
- [91] J. Feldmar, J. Declerk, G. Malandain y N. Ayache. “Extension of the ICP algorithm to non-rigid intensity-based registration of 3D volumes.” *Comp. Vision Image Understand.*, Vol. 66, nº 2, págs. 193–206, 1997.
- [92] M. Ferrant, A. Nabavi, B. Macq, P. M. Black, F. A. Jolesz, R. Kikinis y S. K. Warfield. “Serial registration of intraoperative MR images of the brain.” *Med. Image Anal.*, Vol. 6, nº 4, págs. 337–360, 2002.
- [93] H. Fischer, M. Otte, C. Ehrhrit-Braun, S. Peschl y J. Henning. “Local elastic motion correction in MR mammography.” En *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med.*, Vol. 1, pág. 725. 1998.
- [94] K. J. Fischer, T. T. Manson, H. J. Pfaeffle, M. M. Tomaino y S. L.-Y. Woo. “A method for measuring joint kinematics designed for accurate registration of kinematic data to models constructed from CT data.” *J. Biomechanics*, Vol. 34, págs. 377–383, 2001.
- [95] B. Fisher y J. Modersitzski. “Combination of automatic non-rigid and landmark based registration: the best of both worlds.” En M. Sonka y J. M. Fitzpatrick (editores), *Medical Imaging 2003: Image Processing*, Vol. 5032 de *Proc. of SPIE*, págs. 1037–1048. SPIE Press, Bellingham, WA, 2003.
- [96] J. M. Fitzpatrick, D. L. G. Hill y C. R. Maurer, Jr. “Image registration.” En M. Sonka y J. M. Fitzpatrick (editores), *Handbook of Medical Imaging. Volume 2. Medical Image Processing and Analysis*, capítulo 8, págs. 447–513. SPIE Press, Bellingham, WA, 2000.
- [97] J. L. Fleiss. “Measuring nominal scale agreement among many raters.” *Psychological Bulletin*, Vol. 76, nº 5, págs. 378–382, 1971.
- [98] ———. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 2ª edición, 1981.
- [99] R. Fletcher. *Practical Methods of Optimization*. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 2ª edición, 1987.
- [100] J. D. Foley, A. van Dam, S. K. Feiner y J. F. Hughes. *Computer Graphics: Principles and Practice*. The System Programming Series. Addison-Wesley, Reading, MA, USA, 2ª edición, 1996.
- [101] F. Fontana, A. Crovetto, M. Bergognoni y A. M. Casali. “Multiresolution registration for volume reconstruction in microscopical applications.” En M. H. Loew (editor), *Medical Imaging 1993: Image Processing*, Vol. 1898 de *Proc. of SPIE*, págs. 55–60. SPIE Press, Bellingham, WA, 1993.
- [102] M. Fornefett, K. Rohr y H. S. Stiehl. “Radial basis functions with compact support for elastic registration of medical images.” *Image Vision Computing*, Vol. 19, págs. 87–96, 2001.

- [103] R. W. Fright y A. D. Linney. “Registration of 3-D head surfaces using multiple landmarks.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 12, págs. 515–520, 1993.
- [104] K. F. Friston, S. Williams, R. Howard, R. S. Frackowiak y R. Turner. “Movement-related effects in fMRI time-series.” *Magn. Reson. Med.*, Vol. 35, n^o 3, págs. 346–355, 1996.
- [105] M. Fuchs, H. A. Wischmann y A. Neumann. “Accuracy analysis for image-guided neurosurgery using fiducial skin markers, 3D CT imaging, and an optical localizer system.” En H. U. Lemke, M. W. Vannier, K. Inamura y A. G. Farman (editores), *Computer Assisted Radiology*, Vol. 1124 de *Excerpta Medica—Int. Congress Series*, págs. 770–775. Elsevier, 1996.
- [106] Y. Ge, J. M. Fitzpatrick, R. M. Kesler, M. Jeske-Janicka y R. A. Margolin. “Inter-subject brain image registration using both cortical and subcortical landmarks.” En M. Loew (editor), *Medical Imaging 1995: Image Processing*, Vol. 2434 de *Proc. of SPIE*, págs. 81–95. SPIE Press, Bellingham, WA, 1995.
- [107] Y. Ge, C. R. Maurer y J. M. Fitzpatrick. “Surface-based 3-D image registration using the iterative closest point algorithm with a closest point transform.” En M. H. Loew y K. M. Hanson (editores), *Medical Imaging 1996: Image Processing*, Vol. 2710, págs. 358–367. SPIE Press, Bellingham, WA, 1996.
- [108] A. H. Gee, G. M. Treece, R. W. Prager, C. J. C. Cash y L. Berman. “Rapid registration for wide field of view freehand three-dimensional ultrasound.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, n^o 11, págs. 1344–1357, 2003.
- [109] J. Gee, M. Reivich y R. Bajcsy. “Elastically deforming a 3D atlas to match anatomical brain images.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 17, n^o 2, págs. 225–236, 1993.
- [110] J. C. Gee, D. R. Haynor, M. Reikvich y R. Bajcsy. “Finite element approach to warping of brain images.” En M. H. Loew (editor), *Medical Imaging 1994: Image Processing*, Vol. 2167 de *Proc. of SPIE*, págs. 18–27. SPIE Press, Bellingham, WA, 1994.
- [111] D. T. Gering, A. Nabavi, R. Kikinis, W. E. L. Grimson, N. Hata, P. Everett, F. A. Jolesz y W. M. Wells III. “An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and interventional imaging.” En C. Taylor y A. Colchester (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 809–819. Springer-Verlag, 1999.
- [112] A. Gertych, A. Zhang, J. Sayre, S. Pospiech-Kurkowska y H. K. Huang. “Bone age assessment of children using a digital hand atlas.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 31, págs. 322–331, 2007.
- [113] M. van de Giessen, G. J. Streekstra, S. D. Strackee, M. Maas, K. A. Grimbergen, L. J. van Vliet y Vos. “Constrained registration of the wrist joint.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 28, n^o 12, págs. 1861–1869, 2009.

- [114] K. G. Gilhuijs, P. J. van de Ven y M. van Herk. “Automatic three-dimensional inspection of patient set-up in radiation therapy using portal images, simulator images, and computed tomography data.” *Med. Phys.*, Vol. 23, págs. 389–399, 1996.
- [115] D. Giordano, C. Spampinato, G. Scarciofalo y R. Leonardi. “An automatic system for skeletal bone age measurement by robust processing of carpal and epiphyseal/metaphyseal bones.” *IEEE Trans. Instrum. & Measurement.*, Vol. 59, n^o 10, págs. 2539–2553, 2010.
- [116] D. E. Goldberg. *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*. Kluwer Academic Publishers Group, 1989.
- [117] A. Goto, H. Moritomo, T. Murase, K. Oka, K. Sugamoto, T. Arimura, Y. Nakajima, T. Yamazaki, Y. Sato, S. Tamura, H. Yoshikawa y T. Ochi. “In vivo elbow biomechanical analysis during flexion: three-dimensional motion analysis using magnetic resonance imaging.” *J. Shoulder Elbow Surgery*, Vol. 13, n^o 4, págs. 441–447, 2004.
- [118] L. Gottesfeld Brown. “A survey of image registration techniques.” *ACM Computing Surveys*, Vol. 24, n^o 4, págs. 325–376, Dic. 1992.
- [119] L. Gottesfeld Brown y T. E. Boult. “Registration of planar film radiographs with computed tomography.” En *Math. Methods in Biomed. Image Anal.*, págs. 42–51. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1996.
- [120] B. F. Green. “The orthogonal approximation of an oblique structure in factor analysis.” *Psychometrika*, Vol. 17, págs. 429–440, 1952.
- [121] W. Greulich y S. I. Pyle. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand Wrist*. Stanford University Press, Stanford, CA, 2^a edición, 1959.
- [122] W. E. L. Grimson, G. J. Ettinger, S. J. White, T. Lozano-Pérez, W. M. Wells III y R. Kikinis. “An automatic registration method for frameless stereotaxy, image guided surgery and enhanced reality visualization.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 15, n^o 2, págs. 129–140, 1996.
- [123] G. W. Gross, J. M. Boon y D. M. Bishop. “Pediatric skeletal age: Determination with neural networks.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 14, n^o 3, págs. 689–695, 1995.
- [124] H. Gudbjartsson y S. Patz. “The rician distribution of noisy MRI data.” *Magn. Reson. Med.*, Vol. 34, n^o 6, págs. 910–914, 1995.
- [125] I. Guggenmoos-Holzmann. “How reliable are chance-corrected measures of disagreement?” *Statistics in Medicine*, Vol. 12, n^o 23, págs. 2191–2205, 1993.
- [126] J. V. Hajnal, D. L. G. Hill y D. J. H. (Eds.). *Medical Image Registration*. The Biomedical Engineering Series. CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.
- [127] J. V. Hajnal, N. Saeed, E. J. Soar, A. Oatridge, I. R. Young y G. M. Bydder. “A registration and interpolation procedure for subvoxel matching of serially acquired MR images.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 19, n^o 2, págs. 289–296, 1995.

- [128] S. M. Haley y J. S. Osberg. “Kappa coefficient calculation using mutiple ratings per subject: A special communication.” *Physical Therapy*, Vol. 69, nº 11, págs. 970–974, 1989.
- [129] N. Hata, M. Suzuki, T. Dohi, H. Iseki, K. Takakura y D. Hashimoto. “Registration of ultrasound echography for intraoperative use: A newly developed multiproperty method.” En R. A. Robb (editor), *Visualization in Biomedical Computing*, Vol. 2359 de *Proc. of SPIE*, págs. 251–259. SPIE Press, Bellingham, WA, 1994.
- [130] P. Hayton, M. Brady, L. Tarassenko y N. Moore. “Analysis of dynamic MR breast images using a model of contrast enhancement.” *Med. Image Anal.*, Vol. 1, nº 3, págs. 207–224, 1997.
- [131] J. M. Henderson, K. R. Smith y R. D. Bucholz. “And accurate and ergonomic method of registration for image-guided neurosurgery.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 18, págs. 273–277, 1994.
- [132] M. van Herk y H. M. Kooy. “Automated three-dimensional correlation of CT-CT, CT-MRI and CT-SPECT using chamfer matching.” *Med. Phys.*, Vol. 21, págs. 1163–1178, 1994.
- [133] A. J. Herline, J. L. Herring, J. D. Stefansic, W. c. Chapman, R. L. Galloway y B. M. Dawant. “Surface registration for use in interactive, image-guided liver surgery.” *J. Comp. Aideded Surgery*, Vol. 5, nº 1, págs. 11–17, 2000.
- [134] M. Hernández. “El patrón de crecimiento humano. Métodos de evaluación.” En *XXIX Congreso Nacional Ordinario de Pediatría de la Asociación Española de Pediatría*. junio 2000.
- [135] M. Hernández, E. Sánchez, B. Sobradillo, J. Rincón y J. Narvaiza. “A new method for assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life.” *Pediatric Radiol.*, Vol. 18, nº 6, págs. 484–489, 1988.
- [136] J. L. Herring y B. M. Dawant. “Automatic lumbar vertebral identification using surface-based registration.” *Biomed. Informatics*, Vol. 34, págs. 74–84, 2001.
- [137] D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, J. E. Crossman, M. J. Gleeson, T. C. S. Cox, E. E. C. M. L. Bracey, A. J. Strong y P. Graves. “Registration of MR and CT images of skull bone surgery using point-like anatomical features.” *Brit. J. Radiol.*, Vol. 64, nº 767, págs. 1030–1035, 1991.
- [138] D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, M. J. Gleeson, T. C. S. Cox, A. J. Strong, W.-L. Wong, C. F. Ruff, N. D. Kitchen, D. G. T. Thomas, J. E. Crossman, C. Studholme, A. J. Gandhe, S. E. M. Green y G. P. Robinson. “Accurate frameless registration of MR and CT images of the head: Applications in surgery and radiotherapy planning.” *Radiology*, Vol. 191, págs. 447–454, 1994.
- [139] D. L. G. Hill, D. J. Hawkes y C. R. Hardingham. “The use of anatomical knowledge to register 3D blood vessel data derived from DSA with MR images.” En *Medical Imaging 1991: Image Processing*, Vol. 1445 de *Proc. of SPIE*, págs. 348–357. SPIE Press, Bellingham, WA, 1991.

- [140] D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, Z. Hussain, S. E. M. Green, C. F. Ruff y G. P. Robinson. “Accurate combination of CT and MR data of the head: Validation and applications in surgical and therapy planning.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 17, págs. 357–363, 1993.
- [141] D. L. G. Hill, C. R. Maurer, Jr., A. J. Martin, S. Sabanathan, W. A. Hall, D. J. Hawkes, D. Rueckert y C. L. Truwit. “Assessment of intraoperative brain deformation using interventional MR imaging.” En C. Taylor y A. Colchester (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 910–919. Springer-Verlag, 1999.
- [142] K. Hill y P. Pynsent. “A fully automated bone-aging system.” *Acta Paediatr.*, Vol. 406, págs. 81–83, 1994.
- [143] N. Hoerr, S. Pyle y C. Francis. *Radiographic atlas of skeletal development of the foot and ankle*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, IL, 1962.
- [144] R. Horaud, F. Forbes, M. Yguel, G. Dewaele y J. Zhang. “Rigid and articulated point registration with expectation conditional maximization.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 33, n^o 3, págs. 587–602, 2011.
- [145] B. K. P. Horn y B. G. Schnuck. “Determining optical flow.” *Artif. Intell.*, Vol. 17, págs. 185–203, 1981.
- [146] C. T. Huang y O. R. Mitchell. “A euclidean distance transform using grayscale morphology decomposition.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 16, págs. 443–448, 1994.
- [147] L. Ibañez, W. Schroeder, L. Ng y J. Cates. *The ITK Software Guide*. Kitware, Inc. ISBN 1-930934-15-7, <http://www.itk.org/ItkSoftwareGuide.pdf>, 2^a edición, 2005.
- [148] G. Ionescu, S. Lavallée y J. Demongeot. “Automated registration of ultrasound with CT images: Application to computer assisted prostate radiotherapy and orthopedics.” En C. Taylor y A. Colchester (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 768–777. Springer-Verlag, 1999.
- [149] P. Jaccard. “étude comparative de la distribution florale dans une portion des alpes et de jura.” *Bulletin de la Société Voudoise des Sciences Naturelles*, Vol. 37, págs. 547–579, 1901.
- [150] W. Jacket, E. Nyssen, P. Bottenberg, B. Truyen y P. Groen. “2D image registration using focused mutual information for application in dentistry.” *Comp. in Biol. & Medicine*, Vol. 39, n^o 6, págs. 545–553, 2009.
- [151] J. Jacq y C. Roux. “Registration of 3-D images by genetic optimization.” *Pattern Recognition Letters*, Vol. 16, n^o 8, págs. 823–841, 1995.
- [152] A. Jain, R. P. W. Duin y J. Mao. “Statistical pattern recognition: A review.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 22, n^o 1, págs. 4–37, 2000.

- [153] A. K. Jain, Y. Zhong y S. Lakshmanan. “Object matching using deformable templates.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 18, págs. 267–277, 1996.
- [154] M. Jenkinson y S. Smith. “A global optimisation method for robust affine registration of brain images.” *Med. Image Anal.*, Vol. 5, págs. 143–156, 2001.
- [155] H. Jia, W. Guorong, Q. Wang, K. Minjeong y S. Dinggang. “iTree: Fast and accurate image registration based on the combinative and incremental tree.” En *IEEE Int. Symp. on Biomed. Imaging (ISBI): From Nano to Macro*, págs. 1243–1246. 2011.
- [156] H. Jiang, R. A. Robb y K. S. Holton. “A new approach to 3-D registration of multimodality medical images and surface matching.” En *Visualization in Biomedical Computing*, Vol. 1808 de *Proc. of SPIE*, págs. 196–213. SPIE Press, Bellingham, WA, 1992.
- [157] H. J. Johnson y G. E. Christensen. “Consistent landmark and intensity-based image registration.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 21, n^o 5, págs. 450–461, 2002.
- [158] F. E. Johnston y S. B. Jahina. “The contribution of the carpal bones to the assessment of skeletal age.” *Amer. J. Physical Anthropology*, Vol. 23, págs. 349–354, 1965.
- [159] F. A. Jolesz. “Image-guided procedures and the operating room of the future.” *Radiology*, Vol. 204, págs. 601–612, 1997.
- [160] S. C. Joshi y M. I. Miller. “Landmark matching via large deformation diffeomorphisms.” *IEEE Trans. Image Process.*, Vol. 9, n^o 8, págs. 1357–1370, 2000.
- [161] J. E. D. Jr. y R. B. Schnabel. *Numerical Methods for Unconstrained Optimization and Nonlinear Equations*. Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, 1983.
- [162] M. Kass, A. Witkins y D. Terzopoulos. “Snakes: active contour models.” *Int. J. Comp. Vision*, Vol. 1, n^o 4, págs. 321–331, 1988.
- [163] D. King, D. Steventon, M. O’Sullivan, A. Cook, V. H. ad I. Jefferson y P. King. “Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: An audit of tanner and whitehouse ii versus greulich and pyle methods.” *Brit. J. Radiol.*, Vol. 67, págs. 848–851, 1994.
- [164] S. Kirkpatrick, C. D. G. Jr. y M. P. Vecchi. “Optimization by simulated annealing.” *Science*, Vol. 220, n^o 4598, págs. 671–680, 1983.
- [165] E. B. van de Kraats, T. van Walsum, J. J. Verlaan, F. C. Oner, M. A. Viergever y W. J. Niessen. “Noninvasive magnetic resonance to three-dimensional rotational x-ray registration of vertebral bodies for image-guided spine surgery.” *Spine*, Vol. 29, n^o 3, págs. 293–297, 2004.
- [166] E. Kreyszig. *Matemáticas Avanzadas para Ingeniería*, Vol. II. Limusa Wiley, México, 2001.

- [167] S. Kullback y R. A. Leibler. “On information and sufficiency.” *Ann. of Math. Stats.*, Vol. 22, n^o 1, págs. 79–86, 1951.
- [168] R. Kumar, J. C. Asmuth, K. Hanna, J. Bergen, C. Hulka, D. B. Kopans, R. Weisskoff y R. Moore. “Application of 3D registration for detecting lesions on magnetic resonance breast scans.” En M. H. Loew y K. M. Hanson (editores), *Medical Imaging 1996: Image Processing*, Vol. 2710, págs. 646–656. SPIE Press, Bellingham, WA, 1996.
- [169] R. Kumar, K. Dana, P. Anandan, N. Okamoto, J. Bergen, P. Hemler, T. Sumanaweera, P. van den Elsen y J. Adler. “Frameless registration of MR and CT 3D volumetric data sets.” En *Proc. of the 2nd IEEE Workshop on Applications of Computer Vision, WACV'94*, págs. 240–248. 1994.
- [170] S. Kwabwe, S. K. Pal y R. A. King. “Recognition of bones from X-ray of the hand and wrist.” *Int. J. Syst. Scien.*, Vol. 16, n^o 4, págs. 403–413, 1985.
- [171] J. R. Landis y G. G. Koch. “A one-way components of variance model for categorical data.” *Biometrics*, Vol. 33, págs. 671–679, 1977.
- [172] T. Lange, S. Eulenstein, M. Hünerbein, H. Lamecker y P.-M. Schlag. “Augmenting intraoperative 3d ultrasound with preoperative models for navigation in liver surgery.” En C. Barillot, D. R. Haynor y P. Hellier (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 3217 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 534–541. Springer-Verlag, 2004.
- [173] S. Lavallée y R. Szeliski. “Recovering the position and orientation of free-form objects.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 17, n^o 4, págs. 378–390, 1995.
- [174] S. Lavallée, R. Szeliski y L. Brunie. “Anatomy-based registration of three-dimensional medical images, range images, X-ray projections and three-dimensional models using octree-splines.” En R. H. Taylor, S. Lavallée, G. C. Burdea y R. Mösges (editores), *Comp. Integrated Surgery, Technol. & Clinical Appl.*, págs. 115–143. MIT Press, Cambridge, MA, 1996.
- [175] S. Lavallée, J. Trocaz, P. Sautot, B. Mazier, P. Cinquin, P. Merloz y J. Chirossel. “Computer-assisted spinal surgery using anatomy-based registration.” En R. H. Taylor, S. Lavallée, G. C. Burdea y R. Mösges (editores), *Comp. Integrated Surgery, Technol. & Clinical Appl.*, págs. 425–449. MIT Press, Cambridge, MA, 1996.
- [176] S. N. Le, J. Karlekar y A. C. Fang. “Articulated registration of 3d human geometry to x-ray image.” En *ICIP'11. IEEE Int. Symp. Image Process.*, págs. 1108–1111. 2008.
- [177] L. Lemieux, R. Jagoe, D. R. Fish, N. D. Kitchen y D. G. T. Thomas. “A patient-to-computed-tomography image registration method based on digitally reconstructed radiographs.” *Med. Phys.*, Vol. 21, n^o 11, págs. 1749–1760, 1994.
- [178] W. Li, M. Sode, I. Saeed y T. Lang. “Automated registration of hip and spine for longitudinal QCT studies: Integration with 3D densitometric and structural analysis.” *Bone*, En prensa.

- [179] X. Li, T. E. Peterson, J. C. Gore y B. M. Dawant. “Automatic registration of whole body serial micro CT images with a combination of point-based and intensity-based registration techniques.” En *3rd IEEE Int. Symp. on Biomed. Imaging*, págs. 18–25. Arlington, VA, 2006.
- [180] B. Likar y F. Pernus. “A hierarchical approach to elastic registration based on mutual information.” *Image Vision Computing*, Vol. 19, págs. 33–44, 2001.
- [181] P. Lin, F. Zhang y Y. Yang. “Carpal-bone feature extraction analysis in skeletal age assessment based on deformable model.” *J. Comp. Science & Technol.*, Vol. 4, nº 3, págs. 152–156, 2004.
- [182] J. A. Little, D. L. G. Hill y D. J. Hawkes. “Deformations incorporating rigid structures.” *Comp. Vision Image Understand.*, Vol. 66, nº 2, págs. 223–232, 1997.
- [183] H. Livyatan, Z. Yaniv y L. Joskowicz. “Gradient-based 2-D/3-D rigid registration of fluoroscopic X-ray to CT.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, nº 11, págs. 1395–1406, 2003.
- [184] W. Lu, M. Chen, G. H. Olivera, K. J. Ruchala y T. R. Mackie. “Fast free-form deformable registration via calculus of variations.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 49, págs. 3067–3087, 2004.
- [185] W. Lu, E. E. Fitchard, G. H. Olivera, J. You, K. J. Ruchala, J. S. Aldridge y T. R. Mackie. “Image/patient registration from (partial) projection data by the Fourier phase matching method.” *Psychometrika*, Vol. 44, nº 8, págs. 2029–2048, 1999.
- [186] R. de Luis-García, J. I. Arribas-Sánchez, S. Aja-Fernández y C. Alberola-López. “A neural architecture for bone age assessment.” En *Proc. of IASTED Int. Conf. on Signal Proc., Pattern Recognition & Applications*, págs. 161–166. Creta, Grecia, junio 2002.
- [187] R. de Luis-García, M. Martín-Fernández, J. Arribas y C. Alberola-López. “A fully automated algorithm for contour detection of bones in hand radiographs using active contours.” En *Int. Conf. on Image Process.*, Vol. 2, págs. III–321–4. septiembre 2003.
- [188] R. de Luis-García, M. Martín-Fernández, J. Arribas y C. Alberola-López. “A fully automatic algorithm for contour detection of bones in hand radiographs using active contours.” En *Int. Conf. on Image Process.*, Vol. 3, págs. 421–424. Barcelona, España, 2003.
- [189] R. de Luis-García, M. Martín-Fernández, M. A. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “A model-based algorithm for the automatic segmentation of metacarpals in hand-wrist radiographs using active contours.” En *Third Annual Meeting of the Int. Society for Comp. Assist. Orthopaedic Surgery*, págs. 80–81. Marbella, España, 2003.
- [190] L. D. Lunsford. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Martinus Nijhoff, Boston, MA, 1988.

- [191] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal y P. Suetens. “Multimodality image registration by maximization of mutual information.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 16, nº 2, págs. 187–198, abril 1997.
- [192] F. Maes, D. Vandermeulen y P. Suetens. “Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information.” *Med. Image Anal.*, Vol. 3, nº 4, págs. 373–386, 1999.
- [193] G. Q. Maguire, Jr., M. E. Noz, E. M. Lee y J. H. Schimpf. “Correlation methods for tomographic images using two and three dimensional techniques.” En S. L. Bacharach (editor), *Int. Conf. Information Processing in Medical Imaging 1985*, págs. 266–279. Martinus Nijhoff, 1986.
- [194] S. Mahmoodi, B. Sharif, E. Chester, J. Owen y R. Lee. “Automated vision system for skeletal age assessment using knowledge based techniques.” En *6th Int. Conf. on Image Process. and Its Applications*, Vol. 2, págs. 809–813. 1997.
- [195] ———. “Skeletal growth estimation using radiographic image processing and analysis.” *IEEE Trans. Information Technol. in Biomed.*, Vol. 4, págs. 292–297, 2000.
- [196] J. Maintz, P. van den Elsen y M. Viergever. “Comparison of feature-based matching of CT and MR brain images.” En *Proc. of the First Int. Conf. on Comp. Vision, Virtual Reality and Robotics in Med.*, Vol. 905 de *Lecture Notes in Comp. Science*, págs. 219–228. 1995.
- [197] ———. “3D multimodality medical image registration using morphological tools.” *Image Vision Computing*, Vol. 19, nº 1-2, págs. 53–62, 2001.
- [198] J. B. A. Maintz y M. A. Viergever. “A survey of medical image registration.” *Med. Image Anal.*, Vol. 2, nº 1, págs. 1–36, 1998.
- [199] T. Mäkelä, P. Clarysse, O. Sipilä, N. Pauna, Q. C. Pham, T. Katila y I. E. Magnin. “A review of cardiac image registration methods.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 21, nº 9, págs. 1011–2021, 2002.
- [200] G. K. Manos, A. Y. Cairns, I. W. Rickets y D. Sinclair. “Segmenting radiographs of the hand and wrist.” *Comp. Methods & Programs in Biomed.*, Vol. 43, págs. 227–237, 1994.
- [201] M. A. Martín-Fernández, R. Cárdenes, E. M. noz Moreno, R. de Luis-García, M. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “Automatic articulated registration of hand radiographs.” *Image Vision Computing*, Vol. 27, págs. 1207–1222, 2009.
- [202] M. A. Martín-Fernández, M. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “Automatic bone age assessment: A registration approach.” En M. Sonka y J. M. Fitzpatrick (editores), *Medical Imaging 2003: Image Processing*, Vol. 5032 de *Proc. of SPIE*, págs. 1765–1776. SPIE Press, Bellingham, WA, 2003.
- [203] M. A. Martín-Fernández, M. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “A Log-Euclidean polyaffine registration for articulated structures.” En *Medical Image Computing & Computerized-Assisted Intervention, (LNCS)*, Vol. 5762, págs. 156–164. Palm Springs, CA, 2009.

- [204] M. A. Martín-Fernández, E. Muñoz-Moreno, M. Martín-Fernández y C. Alberola-López. “Articulated registration: Elastic registration based on a wire-model.” En J. M. Fitzpatrick y J. M. Reinhardt (editores), *Medical Imaging 2005: Image Processing*, Vol. 5747 de *Proc. of SPIE*, págs. 182–191. SPIE Press, Bellingham, WA, 2005.
- [205] G. Massé y E. E. Hunt. “Skeletal maturation of the hand and wrist in West African children.” *Human Biol.*, Vol. 35, págs. 3–25, 1963.
- [206] D. Mattes, D. R. Haynor, H. Veselle, T. K. Lewellen y W. Eubank. “PET-CT image registration in the chest using free-form deformations.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, n^o 1, págs. 120–128, 2003.
- [207] D. Mattes, D. R. Haynor, H. Veselle, T. Lewellen y W. Eubank. “Nonrigid multimodality image registration.” En *Medical Imaging 2001: Image Processing*, Vol. 4322, págs. 1609–1620. San Diego, CA, 2001.
- [208] C. Maurer, M. J. Fitzpatrick, M. Y. Wang, R. L. Galloway, R. J. Maciunas y G. S. Allen. “Registration of head volume images using implantable fiducial markers.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 16, n^o 4, págs. 447–461, 1997.
- [209] C. Maurer, R. J. Maciunas y M. J. Fitzpatrick. “Registration of head CT images to physical space using a weighted combination of points and surfaces.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 17, n^o 5, págs. 753–761, 1998.
- [210] C. R. Maurer, G. B. Aboutanos, B. M. Dawant, S. Gadamsetty, R. A. Margolin, R. J. Maciunas y J. M. Fitzpatrick. “Effect of geometrical distortion correction in MR on image registration accuracy.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 20, n^o 4, págs. 666–679, 1996.
- [211] C. R. Maurer, R. P. Gaston, D. L. G. Hill, M. J. Gleeson, M. G. Taylor, M. R. Fenlon, P. J. Edwards y D. J. Hawkes. “Acoustik: a tracked A-mode ultrasonography system for registration in image-guided surgery.” En C. Taylor y A. Colchester (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 953–962. Springer-Verlag, 1999.
- [212] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox y J. Lancaster. “A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. the international consortium for brain mapping.” *Neuroimage*, Vol. 2, n^o 2, págs. 89–101, 1995.
- [213] M. Mellor y M. Brady. “Phase mutual information as a similarity measure for registration.” *Med. Image Anal.*, Vol. 9, págs. 330–343, 2005.
- [214] C. R. Meyer, J. L. Boes, B. Kim, P. H. Bland, K. R. Zasadny, P. V. Kison, K. Koral, K. A. Frey y R. L. Wahl. “Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations.” *Med. Image Anal.*, Vol. 1, n^o 3, págs. 195–206, 1996/7.

- [215] D. Michael y A. Nelson. "HANDX: A model-based system for automatic segmentation of bones from digital hand radiographs." *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 8, págs. 64–69, 1989.
- [216] J. Minguet. "Multivariate interpolation at arbitrary points made simple." *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Physik*, Vol. 30, págs. 292–304, 1979.
- [217] J. Modersitzki. *Numerical Methods for Image Registration*. Numerical Mathematics and Scientific Computation. Oxford University Press, Nueva York, NY, 2004.
- [218] A. Mohammad Djafari. "Fusion of x ray radiographic data and anatomical data in computed tomography." En *ICIP'02. IEEE Int. Symp. Image Process.*, págs. II: 461–464. 2002.
- [219] L. Molinari, T. Gasser y R. H. Largo. "TW3 bone age: RUS/CB and gender differences of percentiles for score and score increments." *Ann. of Human Biology*, Vol. 31, nº 4, págs. 421–435, 2004.
- [220] J. Moseley y P. Munro. "A semiautomatic method for registration of portal images." *Med. Phys.*, Vol. 21, págs. 551–558, 1994.
- [221] B. Münch y P. Rügsegger. "3-D repositioning and differential images of volumetric CT measurements." *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 12, págs. 509–514, 1993.
- [222] E. Muñoz-Moreno. *Registrado Elástico de Radiografías de la Mano*. Proyecto fin de carrera, ETSIT Telecomunicación, Universidad de Valladolid, julio 2003.
- [223] E. Muñoz-Moreno, R. Cárdenes-Almeida, R. de Luis-García, M. A. Martín-Fernández y C. Alberola-López. "Image registration based on automatic detection of anatomical landmarks for bone age assessment." *WSEAS Trans. on Comp.*, Vol. 4, nº 11, págs. 1596–1603, 2005.
- [224] M. J. Murphy, J. R. Adler y M. Bodduluri. "Image-guided radiosurgery for the spine and pancreas." *J. Comp. Aided Surgery*, Vol. 5, págs. 278–288, 2000.
- [225] Y. Nakajima, T. Tashiro, T. Okada, Y. Sato, N. Sugano, M. Saito, K. Yonenobu, H. Yoshikawa, T. Ochi y S. Tamura. "Computer-assisted fracture reduction of proximal femur using preoperative ct data and intraoperative fluoroscopic images." En *Proc. of the 18th Int. Conf. on Comp. Assist. Radiol. Surgery*, Vol. 1268, págs. 620–625. Elsevier, 2004.
- [226] C. P. Neu, R. D. McGovern y J. J. Crisco. "Kinematic accuracy of three surface registration methods in a three-dimensional wrist bone study." *J. Biomech. Eng.*, Vol. 122, nº 5, págs. 528–533, 2000.
- [227] I. Nicoletti, D. Cheli, E. Cocco, A. Salvi y A. Socci. "Individual skeletal profile based on the percentiles of the bone stages: A method for estimating skeletal maturity." *Acta Medica Auxologica*, Vol. 10, págs. 19–57, 1978.
- [228] G. A. Nielson. "Scattered data modeling." *IEEE Comp. Graphics Appl.*, Vol. 13, nº 1, págs. 60–70, Ene 1993.

- [229] M. Niemeijer, B. van Ginneken, C. Maas, F. Beek y M. Viergever. “Assessing the skeletal age from a hand radiograph: Automating the Tanner-Whitehouse method.” En M. Sonka y J. Fitzpatrick (editores), *Medical Imaging 2003: Image Processing*, Vol. 5032, págs. 1197–1205. 2003.
- [230] C. Nikou, F. Heitz y J.-P. Armspach. “Robust voxel similarity metrics for the registration of dissimilar single and multimodal images.” *Pattern Recognition*, Vol. 32, págs. 1351–1368, 1999.
- [231] A. Oatridge. *The Use of Subvoxel Registration and Subtraction of Serial Magnetic Resonance Imaging for Detecting Small Changes to the Brain*. Tesis doctoral, Leeds Metropolitan University, 1999.
- [232] A. E. Oestreich. “Tanner-Whitehouse versus Greulich-Pyle in bone age determinations.” *The J. Pediatrics*, Vol. 131, págs. 5–6, julio 1997.
- [233] U. Olsson. “Maximum likelihood estimation of the polychoric correlation coefficient.” *Psychometrika*, Vol. 44, nº 4, págs. 443–460, 1979.
- [234] M. Ortega, M. C. Juan y M. Alcañiz. “Funciones de base radial con soporte compacto. Aplicación a cirugía plástica.” En *XIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, págs. 57–60. 2005.
- [235] M. Otte. “Elastic registration of fMRI data using Bezier-spline transformation.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, nº 3, págs. 193–206, 2001.
- [236] S. K. Pal y R. A. King. “On edge detection of X-ray images using fuzzy sets.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 5, nº 1, págs. 69–77, 1983.
- [237] S. K. Pal, R. A. King y A. A. Hashim. “Automatic grey level thresholding using index of fuzziness and entropy.” *Pattern Recognition Letters*, Vol. 1, págs. 141–146, 1983.
- [238] ———. “Image description and primitive extraction using fuzzy sets.” *IEEE Trans. Sys. Man Cybernet.*, Vol. 13, nº 1, págs. 94–100, 1983.
- [239] P. F. L. Palombara, M. Fadda, S. Martelli, L. Nofrini y M. Marcacci. “A minimally invasive 3-D data registration protocol for computer and robot assisted total knee arthroplasty.” En J. Troccaz, E. Grimson y R. Mösges (editores), *Comp. Vision, Virtual Reality & Robotics in Med.*, Vol. 1205 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 663–672. Springer-Verlag, 1997.
- [240] X. Papademetris, D. P. Dione, L. W. Dobrucki, L. H. Staib y A. J. Sinusas. “Articulated rigid registration for serial lower-limb mouse imaging.” En *Medical Image Computing & Computerized-Assisted Intervention, (LNCS)*, págs. 919–926. Palm Springs, CA, 2005.
- [241] A. Pathak y S. K. Pal. “Fuzzy grammars in syntactic recognition of skeletal maturity from X-rays.” *IEEE Trans. Sys. Man Cybernet.*, Vol. 16, nº 5, págs. 657–666, 1986.
- [242] C. A. Pelizzari, G. T. Y. Chen, D. R. Spelbring, R. R. Weichselbaum y C. T. Chen. “Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 13, págs. 20–26, 1989.

- [243] C. A. Pelizzari, K. K. Tan, D. N. Levin, G. T. Y. Chen y J. Balter. “Interactive 3-d patient-image registration.” En D. J. H. A. Colchester (editor), *Int. Conf. Information Processing in Medical Imaging*, págs. 132–141. Springer-Verlag, 1991.
- [244] O. Peria, L. Chevalier, A. Francois-Joubert, J. Caravel, S. Dalsoglio, S. Lavallee y P. Cinquin. “Using a 3D position sensor for registration of SPECT and US images of the kidney.” En *Proc. of the First Int. Conf. on Comp. Vision, Virtual Reality and Robotics in Med.*, Vol. 905 de *Lecture Notes in Comp. Science*, págs. 23–29. 1995.
- [245] P. J. Phillips, Y. Vardi, S. M. Dunn, M. S. Buchsbaum y J. Spiegel-Cohen. “Automatic MR-PET registration algorithm.” *Int. J. of Imaging Sys. & Technol.*, Vol. 9, nº 1, págs. 46–50, 1998.
- [246] E. Pietka. “Computer-assisted bone age assessment based on features automatically extracted from a hand radiograph.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 19, nº 3, págs. 251–259, 1995.
- [247] E. Pietka, A. Gertych, S. Pospiech, F. Cao, H. Huang y V. Gilsanz. “Computer-assisted bone age assessment: Image processing and epiphyseal/metaphyseal ROI extraction.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, nº 8, págs. 715–729, 2001.
- [248] E. Pietka y H. K. Huang. “Epiphyseal fusion assessment based on wavelets decomposition analysis.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 19, nº 6, págs. 465–472, 1995.
- [249] E. Pietka, L. Kaabi, M. L. Kuo y H. K. Huang. “Feature extraction in carpal-bone analysis.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 12, nº 1, págs. 44–49, 1993.
- [250] E. Pietka, M. F. McNitt-Gray, M. L. Kuo y H. K. Huang. “Computer-assisted phalangeal analysis in skeletal age assessment.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 10, nº 4, págs. 616–620, 1991.
- [251] E. Pietka, S. Pospiech-Kurkowska, A. Gertych y F. Cao. “Integration of computer assisted bone age assessment with clinical PACS.” *Comp. Med. Imaging & Graphics*, Vol. 27, págs. 217–228, 2003.
- [252] U. Pietrzyk, K. Herholz, G. Fink, A. Jacobs, R. Mielke, I. Slansky, M. Würker y W.-D. Heiss. “An interactive technique for three-dimensional image registration: Validation for PET, SPECT, MRI, and CT brain images.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 35, nº 12, págs. 2011–2018, 1994.
- [253] U. Pietrzyk, K. Herholz, A. Schuster, H.-M. von Stockhausen, H. Lucht y W.-D. Heiss. “Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT and MRI.” *Eur. J. Radiol.*, Vol. 21, págs. 174–182, 1996.
- [254] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz y M. A. Viergever. “Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2000.
- [255] ———. “Mutual information matching in multiresolution contexts.” *Image Vision Computing*, Vol. 19, págs. 45–52, 2001.

- [256] ———. “Mutual-information-based registration of medical images: A survey.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, n^o 8, págs. 986–1004, agosto 2003.
- [257] ———. “ f -Information measures in medical image registration.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 23, n^o 12, págs. 1508–1516, 2004.
- [258] K. M. Pohl, J. Fisher, J. J. Levitt, M. E. Shenton, R. Kikinis, W. E. L. Grimson y W. M. Wells. “A unifying approach to registration, segmentation, and intensity correction.” En J. S. Duncan y G. Gerig (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 3749 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 310–318. Springer-Verlag, 2005.
- [259] M. Polansky. “Agreement and accuracy mixture distribution analysis.” En J. Beutel, H. L. Kundel y R. L. van Metter (editores), *Handbook of Medical Imaging. Volume 1. Physics and Psychophysics*, capítulo 17, págs. 798–835. SPIE Press, Bellingham, WA, 2000.
- [260] F. C. Popescu, M. Viceconti, F. T. F y A. Toni. “Evaluation of achievable registration accuracy of the femur during minimally invasive total hip replacement.” *Med. Biol. Eng. Comp.*, Vol. 43, n^o 4, págs. 421–430, 2005.
- [261] B. Porter, D. Rubens, J. Strang, J. Smith, S. Totterman y K. Parker. “Three-dimensional registration and fusion of ultrasound and MRI using major vessels as fiducial markers.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, n^o 4, págs. 354–359, 2001.
- [262] K. L. Posner, P. D. Sampson, R. J. Ward y F. W. Cheney. “Measuring interrater reliability among multiple raters: an example of methods for nominal data.” *Statistics in Medicine*, Vol. 9, págs. 1103–1115, 1990.
- [263] W. K. Pratt. *Digital Image Processing*. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1991.
- [264] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky y W. T. Vetterling. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, Nueva York, NY, 2^a edición, 1989.
- [265] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling y B. P. Flannery. *Numerical Recipes in C++: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, Nueva York, NY, 2^a edición, 2002.
- [266] S. Prima, N. Ayache, A. Janke, S. Francis, D. Arnold y L. Collins. “Statistical analysis of longitudinal MRI data: Application for detection of disease activity in MS.” En T. Dohi y R. Kikinis (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 2488 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 363–371. Springer-Verlag, 2002.
- [267] J. A. Purdy. “3D treatment planning and intensity-modulated radioation therapy.” *J. Oncology*, Vol. 43, págs. 749–758, 1999.
- [268] B. K. Puri, S. B. Hutton, N. Saeed, A. Oatridge, J. V. Hajnal, L. Duncan, M. J. Chapman, T. R. Barnes, G. M. Bydder y E. M. Joyce. “A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image

- segmentation and subvoxel registration.” *Psychiatry Res.: Neuroimaging Sect.*, Vol. 106, págs. 141–150, 2001.
- [269] S. Pyle y N. Hoerr. *Radiographic atlas of skeletal development of the knee: a standard of reference*. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, IL, 1955.
- [270] S. I. Pyle y N. L. Hoerr. *A Radiographic Standard of Reference for the Growing Knee*. Thomas, Springfield, 2ª edición, 1969.
- [271] J. Rexilius, H. Handels, A. Nabavi, R. Kikinis y S. K. Warfield. “Automatic nonrigid registration for tracking brain shift during neurosurgery.” En *Workshop Bildverarbeitung fuer die Medizin*, págs. 135–138. Springer-Verlag, Heidelberg, Alemania, 2002.
- [272] T. Rhee, J. P. Lewis, K. Nayak y U. Neumann. “Adaptive non-rigid registration of 3D knee MRI in different pose spaces.” En *IEEE Int. Symp. on Biomed. Imaging (ISBI): From Nano to Macro*, págs. 1111–1114. 2008.
- [273] T. Rhee, J. P. Lewis, U. Neumann y K. Nayak. “Scan-based volume animation driven by locally adaptive articulated registrations.” *IEEE Trans. Visualization & Comp. Graphics*, Vol. 11, nº 3, págs. 368–379, 2011.
- [274] K. Rhode, D. Hill, P. Edwards, J. Hipwell, D. Rueckert, G. Sanchez Ortiz, S. Hegde, V. Rahunathan y R. Razavi. “Registration and tracking to integrate X-ray and MR images in an XMR facility.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, nº 11, págs. 1369–1378, 2003.
- [275] A. Roche, X. Pennec, G. Malandain y N. Ayache. “Rigid registration of 3-D ultrasound with MR images: A new approach combining intensity and gradient information.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, nº 10, págs. 1038–1049, 2001.
- [276] A. Roche, H. Wainer y D. Thissen. “The RWT method for the prediction of adult stature.” *The J. Pediatrics*, Vol. 56, nº 6, págs. 1026–1033, 1975.
- [277] A. F. Roche y N. Y. French. “Differences in skeletal maturation of the knee and hand.” *Amer. J. of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Med.*, Vol. 48, págs. 585–598, 1970.
- [278] A. F. Roche, H. Wainer y D. Thissen. *Skeletal Maturity: the Knee Joint as a Biological Indicator*. Plenum, Nueva York, NY, 1975.
- [279] P. Rogelj y S. Kovačić. “Symmetric image registration.” En M. Sonka y J. M. Fitzpatrick (editores), *Medical Imaging 2003: Image Processing*, Vol. 5032 de *Proc. of SPIE*, págs. 334–343. SPIE Press, Bellingham, WA, 2003.
- [280] G. Rohde, A. Aldroubi y B. M. Dawant. “Adaptive free-form deformation for interpatient medical image registration.” En M. Sonka y K. M. Hanson (editores), *Medical Imaging 2001: Image Processing*, Vol. 4322 de *Proc. of SPIE*, págs. 1578–1587. SPIE Press, Bellingham, WA, 2001.
- [281] R. N. Rohling, A. H. Gee y L. Berman. “Automatic registration of 3-D ultrasound images.” *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 24, nº 6, págs. 841–854, 1998.

- [282] K. Rohr. *Landmark-based Image Analysis*. Computational Imaging and Vision. Kluwer Academic Publishers Group, Dordrecht, The Netherlands, 2001.
- [283] K. Rohr, S. Stiehl, R. Sprengel, T. M. Buzug y M. H. Kuhn. “Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 20, nº 6, págs. 526–534, 2001.
- [284] B. Rosner. *Fundamentals of Biostatistics*. Duxbury Thomson Learning, 5ª edición, 2000.
- [285] ———. *Fundamentals of Biostatistics*. Brooks/Cole, Belmont, CA, 6ª edición, 2005.
- [286] D. Rueckert y P. Aljabar. “Nonrigid registration of medical images: Theory, methods, and applications.” *IEEE Signal Process. Magazine*, Vol. 27, nº 4, págs. 113–119, 2010.
- [287] D. Rueckert, M. J. Clarkson, D. L. G. Hill y D. J. Hawkes. “Non-rigid registration using higher-order mutual information.” En K. Hanson (editor), *Medical Imaging 2000: Image Processing*, Vol. 3979 de *Proc. of SPIE*, págs. 438–447. SPIE Press, Bellingham, WA, 2000.
- [288] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. G. Hill, M. O. Leach y D. J. Hawkes. “Non-rigid registration using free-form deformations: Application to breast me images.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 18, nº 8, págs. 712–721, 1999.
- [289] D. B. Russakoff, T. Rohlfing, J. R. Adler, Jr. y C. R. Maurer, Jr. “Intensity-based 2d-3d spine image registration incorporating a single fiducial marker.” *Acad. Radiol.*, Vol. 12, nº 1, págs. 37–50, 2005.
- [290] J. H. Ryu, N. Miyata, M. Kouchi, M. Mochimaru y K. H. Lee. “Analysis of skin movement with respect to flexional bone motion using MR images of a hand.” *J. Biomechanics*, En prensa.
- [291] R. J. Sadleir, R. A. Owens y P. E. Hartmann. “System for routine surface anthropometry using reprojection registration.” *Measurement Scien. & Technol.*, Vol. 14, págs. 1912–1926, 2003.
- [292] R. San-José, M. Martín-Fernández, C. Alberola-López, J. Ellsmere, R. Kikinis y C.-F. Westin. “Freehand ultrasound reconstruction based on ROI prior modeling and normalized convolution.” En R. E. Ellis y T. M. Peters (editores), *Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, Vol. 2879 de *Lecture Notes in Computer Science*, págs. 382–390. Springer-Verlag, 2003.
- [293] S. Sandor y R. Leahy. “Surface-based labeling of cortical anatomy using a deformable atlas.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 16, nº 1, págs. 41–54, 1997.
- [294] M. Sarfaraz, X. Wu, M. A. Lodge y C. X. Yu. “Automatic CT-SPECT registration of livers treated with radioactive microspheres.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 49, págs. 131–137, 2004.
- [295] J. Sauvegrain, H. Nahum y B. H. “Étude de la maturation osseuse du coude.” *Ann. Radiol.*, Vol. 5, pág. 542, 1962.

- [296] L. R. Schad, R. Boescke, W. Schlegel, G. H. Hartmann, V. Sturm, L. G. Strauss y W. J. Lorenz. “Three dimensional image correlation of CT, MR, and PET studies in radiotherapy treatment planning of brain tumours.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 11, págs. 948–954, 1987.
- [297] B. Schaly, J. A. Kempe, G. S. Bauman, J. J. Battista y J. V. Dyk. “Tracking the dose distribution in radiation therapy by accounting for variable anatomy.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 49, págs. 791–805, 2004.
- [298] M. Schijven y J. Jakimowicz. “Virtual reality surgical laparoscopic simulators: How to choose.” *Surgical Endoscopy*, Vol. 17, págs. 1943–1950, 2003.
- [299] W. Schroeder, K. Martin y B. Lorensen. *The Visualization Toolkit. An Object-Oriented Approach to 3D Graphics*. Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, 2ª edición, 1998.
- [300] K. Schunk, W. Kraus y R. Boor. “The sonographic examination of the distal femoral epiphysis as a method of determining maturity of the newborn.” *RöFo. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, Vol. 146, nº 6, págs. 623–627, 1987.
- [301] A. M. Scott, H. Macapinlac, J. Zhang, F. Daghighian, N. Montemayor, H. Kalaigian, G. Sgouros, M. C. Graham, K. Kolbert y S. D. Y. et al. “Image registration of SPECT and CT images using an external fiducial band and three-dimensional surface fitting in metastatic thyroid cancer.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 36, nº 1, págs. 100–103, 1995.
- [302] A. M. Scott, H. A. Macapinlac, C. R. Divgi, J. J. Zhang, H. Kalaigian, K. Pentlow, S. Hilton, M. C. Graham, G. S. G y C. P. et al. “Clinical validation of SPECT and CT/MRI image registration in radiolabeled monoclonal antibody studies of colorectal carcinoma.” *J. Nucl. Med.*, Vol. 35, nº 12, págs. 1976–1984, 1994.
- [303] C. E. Shannon. “A mathematical theory of communication (partes 1 y 2).” *Bell Sys. Tech. J.*, Vol. 27, págs. 379–423 y 623–656, 1948.
- [304] G. C. Sharp, S. Kollipara, T. Madden, S. B. Jiang y S. J. Rosenthal. “Anatomic feature-based registration for patient set-up in head and neck cancer radiotherapy.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 50, págs. 4667–4679, 2005.
- [305] R. Shekhar y V. Zagrodsky. “Mutual information-based rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 21, nº 1, págs. 9–22, 2002.
- [306] E. V. Shikin y A. I. Plis. *Handbook on Splines for the User*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.
- [307] D. A. Simon, M. Hebert y T. Kanade. “Techniques for fast and accurate intra-surgical registration.” *J. Image Guided Surgery*, Vol. 1, nº 1, págs. 17–29, 1995.
- [308] D. A. Simon, R. V. O’Toole, M. Blackwell, F. Morgan, A. M. DiGioia y T. Kanade. “Accuracy validation in image-guided orthopaedic surgery.” En *Med. Robotics & Comp. Assist. Surgery*, págs. 185–192. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1995.

- [309] R. Sinclair, A. Kitchin y T. R.W.D. “The Marfan syndrome.” *QJM: An Int. J. Med.*, Vol. 29, págs. 19–46, 1960.
- [310] B. Sobradillo. “Estudio de la maduración Ósea y predicción de la talla adulta.” En *XXIX Congreso Nacional Ordinario de Pediatría de la Asociación Española de Pediatría*. junio 2000.
- [311] E. R. Sowell, P. M. Thompson, C. M. Leonard, S. E. Welcome, E. Kan y A. W. Toga. “Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children.” *J. Neuroscience*, Vol. 24, nº 38, págs. 8223–8231, 2004.
- [312] J. Stefansic, A. Herline, Y. Shyr, W. Chapman, J. Fitzpatrick, B. Dawant y R. Galloway, Jr. “Registration of physical space to laparoscopic image space for use in minimally invasive hepatic surgery.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 19, nº 10, págs. 1012–1023, 2000.
- [313] C. Studholme, D. L. G. Hill y D. J. Hawkes. “Incorporating connected region labelling into automated image registration using mutual information.” En *Math. Methods in Biomed. Image Anal.*, págs. 23–31. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1996.
- [314] ———. “Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures.” *Med. Phys.*, Vol. 24, págs. 25–35, 1997.
- [315] ———. “An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment.” *Pattern Recognition*, 1999.
- [316] A. Suanes y R. Cañete. “Sistema automatizado de evaluación de la maduración ósea aplicado al método Tanner-Whitehouse 2.” *Anales Españoles de Pediatría*, Vol. 50, nº 2, págs. 134–139, 1999.
- [317] S. W. Sun, Z. Weidong y Y. Mingqiang. “Medical image registration using thin-plate spline for automatically detecting and matching of point sets.” En *5th Int. Conf. on Bioinformatics & Biomed. Eng. (iCBBE)*, págs. 1–4. 2011.
- [318] Y. Sun, M.-P. Jolly y J. M. F. Moura. “Integrated registration of dynamic renal perfusion MR images.” En *ICIP'04. IEEE Int. Symp. Image Process.* 2004.
- [319] Y. N. Sun, C. C. Ko, C. W. Mao y C. J. Lin. “A computer system for skeletal growth measurement.” *Comp. & Biomed. Research*, Vol. 27, nº 1, págs. 2–12, 1994.
- [320] R. Szeliski y S. Lavallée. “Matching 3-D anatomical surfaces with non-rigid deformations using octree-splines.” *Int. J. Comp. Vision*, Vol. 18, nº 2, págs. 171–186, 1996.
- [321] P. R. Szeszko, B. A. Ardekani, M. Ashtari, S. Kumra, D. G. Robinson, S. Sevy, H. Gunduz-Bruce, A. K. Malhotra, J. M. Kane, R. M. Bilder y K. O. Lim. “White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: A diffusion tensor imaging study.” *Amer. J. Psychiatry*, Vol. 162, págs. 602–605, 2005.

- [322] M. Takao, N. Sugano, T. Nishii, H. Miki, T. Koyama, J. Masumoto, Y. Sato, S. Tamura y H. Yoshikawa. "Application of 3D-MR image registration to monitor diseases around the knee joint." *Magn. Reson. Imaging*, Vol. 22, nº 5, págs. 656–660, 2005.
- [323] J. Talairach y P. Thournoux. *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Propotional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1988.
- [324] J. Tanner y G. R.D. "A computerized image analysis system for estimating Tanner-Whitehouse 2 bone age." *Hormone Research*, Vol. 42, nº 6, págs. 282–287, 1994.
- [325] J. M. Tanner. *A New System for Estimating Skeletal Maturity from the Hand and Wrist, with Standards Derived from Study of 2,600 Healthy British Children*. Cambridge University Press, Londres, 1962.
- [326] ———. "Review of "assessing the skeletal maturity of the hand-wrist: FELS method"." *Amer. J. Human Biology*, Vol. 1, págs. 493–494, 1989.
- [327] J. M. Tanner, R. D. Gibbons y R. D. Bock. "An image analysis system for TW skeletal maturity." *Hormone Research*, Vol. 37(Supl 4), pág. 11, 1992.
- [328] J. M. Tanner, M. J. R. Healy, H. Goldstein y N. Cameron. *Assessment Of Skeletal Maturity And Prediction Of Adult Height (TW3) Method*. Harcourt Publishers Ltd, Londres, 3ª edición, 2001.
- [329] J. M. Tanner, D. Oshman, F. Babbage y M. J. R. Healy. "Tanner-whitehouse bone age reference values for North American children." *The J. Pediatrics*, Vol. 131, nº 1, págs. 34–40, 1997.
- [330] J. M. Tanner, R. H. Whitehouse, N. Cameron, W. A. Marshall, M. J. R. Healy y H. Goldstein. *Valoración de la Maduración Esquelética y Predicción de la Talla Adulta (Método TW2)*. Ancora S.A., Barcelona, 2ª edición, 1988.
- [331] J. M. Tanner, R. H. Whitehouse y M. J. R. Healy. *A History of the Study of Human Growth*. Centre International de l'Enfance, Paris, 1981.
- [332] J. Taranger, B. Bruning, I. Claesson, P. Karlberg, T. Lanndström y B. Lindström. "A new method for the assessment of skeletal maturity – the MAT-method (mean appearance time of bone stage)." En J. Taranger (editor), *The Somatic Development of Children in a Swedish Urban Community*, Acta Paediatrica Scandinavica, Suppl. No. 258, págs. 109–120. 1976.
- [333] R. H. Taylor, L. Joskowitz, B. Williamson, A. Guéziec, A. Kalvin, P. Kazanzides, R. van Vorhis, J. Yao, R. Kumar, A. Bzostek, A. Sahay, M. Börner y A. Lahmer. "Computer-integrated revision total hip replacement surgery: concept and preliminary results." *Med. Image Anal.*, Vol. 3, nº 3, págs. 301–319, 1999.
- [334] H. H. Thiemann y I. Nitz. *Röntgenatlas del Normalen Hand im Kindesalter*. Georg Thieme, Leipzig y Stuttgart, Alemania, 2ª edición, 1991.

- [335] J.-P. Thirion. “Extremal points: Definition and application to 3D image registration.” En *IEEE Conf. on Comp. Vision & Pattern Recognition*, págs. 587–592. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1994.
- [336] ———. “New feature points based on geometric invariants for 3D image registration.” *Int. J. Comp. Vision*, Vol. 18, n^o 2, págs. 121–137, 1996.
- [337] ———. “Non-rigid matching using demons.” En *IEEE Conf. on Comp. Vision & Pattern Recognition*, págs. 245–251. IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, 1996.
- [338] ———. “Image matching as a diffusion process: An analogy with Maxwell’s demons.” *Med. Image Anal.*, Vol. 2, n^o 3, págs. 243–260, 1998.
- [339] J.-P. Thirion y G. Calmon. “Deformation analysis to detect and quantify active lesions in three-dimensional medical image sequences.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 18, n^o 5, págs. 429–441, 1999.
- [340] H. H. Thodberg. “An automated method for determination of bone age.” *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 94, n^o 7, págs. 2239–2244, 2009.
- [341] P. Thompson y A. W. Toga. “A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 15, n^o 4, págs. 402–416, 1996.
- [342] ———. “Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic atlas based on random vector field transformations.” *Med. Image Anal.*, Vol. 1, n^o 4, págs. 271–294, 1997.
- [343] P. M. Thompson, J. N. Giedd, R. P. Woods, D. MacDonald, A. C. Evans y A. W. Toga. “Growth patterns in the developing brain detected by continuum mechanical tensor maps.” *Nature*, Vol. 404, págs. 190–193, 2000.
- [344] P. M. Thompson y A. W. Toga. “Elastic image registration and pathology detection.” En I. Bankman, R. Rangayyan, A. Evans, R. Woods, E. Fishman y H. Huang (editores), *Handbook of Medical Image Processing*. Academic Press, New York, 2000.
- [345] T. W. Todd. *Atlas of Skeletal Maturation. Part I. Hand*. Kimpton, Londres, 1937.
- [346] A. W. Toga y P. M. Thompson. “The role of image registration in brain mapping.” *Image Vision Computing*, Vol. 19, págs. 3–24, 2001.
- [347] B. C. S. Tom, S. N. Efstratiadis y A. K. Katsaggelos. “Motion estimation of skeletonized angiographic images using elastic registration.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 13, n^o 3, págs. 450–460, 1994.
- [348] D. Tomazevic, B. Likar, T. Slivnik y F. Pernus. “3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, n^o 11, págs. 1407–1416, 2003.
- [349] A. Tristán-Vega y J. I. Arribas. “A radius and ulna TW3 bone age assessment system.” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 55, págs. 1463–1476, 2008.

- [350] J. Tsao. “Interpolation artifacts in multimodality image registration based on maximization of mutual information.” *IEEE Trans. Med. Imaging*, Vol. 22, nº 7, págs. 854–864, 2003.
- [351] W. Tsui, H. Rusinek, P. van Gelder y S. Lebedev. “Fast surface-fitting algorithm for 3-D image registration.” En M. H. Loew (editor), *Medical Imaging 1993: Image Processing*, Vol. 1898 de *Proc. of SPIE*, págs. 14–23. SPIE Press, Bellingham, WA, 1993.
- [352] Y. Tsumiyama, K. Sakaue y K. Yamamoto. “Active net : Active net model for region extraction.” *IPSI SIG Notes, CV 63-2*, Vol. 89, nº 96, págs. 1–8, 1989.
- [353] J. S. Uebersax. “A review of modeling approaches for the analysis of observer agreement.” *Investigative Radiol.*, Vol. 27, págs. 738–743, 1992.
- [354] ———. “Statistical modeling of expert ratings on medical treatment appropriateness.” *J. Amer. Statis. Assoc.*, Vol. 88, págs. 421–427, 1993.
- [355] J. S. Uebersax y W. M. Grove. “A latent trait finite mixture model for the analysis of rating agreement.” *Biometrics*, Vol. 49, págs. 823–835, 1993.
- [356] M. A. Upal. “Carpal bone kinematics in combined wrist joint motions may differ from the bone kinematics during simple wrist motions.” *Biomed Scien. Instrum.*, Vol. 39, págs. 272–277, 2003.
- [357] J. Vaarkamp, D. C. Barber, J. Conway y M. H. Robinson. “Automatic image registration of diagnostic and radiotherapy treatment planning CT head images.” *Int. J. Radiation Oncology Biol.-Phys.*, Vol. 47, nº 1, págs. 225–230, 2000.
- [358] B. C. Vemuri, J. Ye, Y. Chen y C. M. Leonard. “Image registration via level-set motion: Application to atlas-based segmentation.” *Med. Image Anal.*, Vol. 7, págs. 1–20, 2003.
- [359] A. Venot, J. F. Lebruchec y J. C. Roucayrol. “A new class of similarity measures for robust image registration.” *Comp. Vision Graph. Image Process.*, Vol. 28, págs. 176–184, 1984.
- [360] L. Vincent y P. Soille. “Watersheds in digital spaces: An efficient algorithm based on immersion simulations.” *IEEE Trans. on Pattern Anal. & Machine Intel.*, Vol. 13, nº 6, págs. 583–598, 1991.
- [361] B. Viñuela-Rueda y S. Alberola-López. “Variabilidad inter e intra-observador en el estudio de la edad ósea mediante el método TW2-RUS de Tanner.” En *Actas del 26 Congreso Nacional Soc Esp. Rad. Médica*. Maspalomas, Gran Canaria, España, mayo 2002.
- [362] P. A. Viola. *Alignment by Maximization of Mutual Information*. Tesis Doctoral, Massachusetts Institute of Technology, 1995.
- [363] H. Wang, L. Dong, J. O’Daniel, R. Mohan, A. S. Garden, K. K. Ang, D. A. Kuban, M. Bonnen, J. Y. Chang y R. Cheung. “Validation of an accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy.” *Phys. Med. Biol.*, Vol. 50, págs. 2887–2905, 2005.

- [364] S. Warfield, A. Robatino, J. Dengler, F. Jolesz y R. Kikinis. “Nonlinear registration and template-driven segmentation.” En *Brain Warping*, capítulo 4, págs. 67–84. Academic Press, New York, 1999.
- [365] S. Wastl y H. Dickhaus. “Computerized classification of maturity stages of hand bones of children and juveniles.” En H. Boom, C. Robinson, W. Rutten, M. Neuman y H. Wijkstra (editores), *Bridging Disciplines for Biomedicine, 18th Annual Int. Conf. IEEE*, Vol. 3 de *Engineering in Medicine and Biology Society*, págs. 1155–1156. 1996.
- [366] W. M. Wells III, P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima y R. Kikinis. “Multi-modal volume registration by maximization of mutual information.” *Med. Image Anal.*, Vol. 1, págs. 35–51, 1996.
- [367] H. Wendland. “Piecewise polynomial, positive definite and compactly supported radial functions of minimal degree.” *Adv. in Comp. Math.*, Vol. 19, n^o 4, págs. 87–96, 1995.
- [368] J. B. West, J. M. Fitzpatrick, M. Y. Yang, B. M. Dawant, C. R. Maurer, Jr., R. M. Kessler, R. J. Maciunas, C. Barillot, D. Lemoine, A. Collignon, F. Maes, P. Suetens, D. Vandermeulen, P. A. van den Elsen, S. Napel, T. S. Sumanaweera, B. Harkness, P. F. Hemler, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes, C. Studholme, J. B. A. Maintz, M. A. Viergever, G. Malandain, X. Pennec, M. E. Noz, G. Q. Maguire, Jr., M. Pollack, C. A. Pelizzari, R. A. Robb, D. Hanson y R. P. Woods. “Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 21, págs. 554–566, 1997.
- [369] S. W. Wolfe, C. Neu y J. J. Crisco. “In vivo scaphoid, lunate, and capitate kinematics in flexion and in extension.” *J. Hand Surgery*, Vol. 25, n^o 5, págs. 860–869, 2000.
- [370] A. Wong y W. Bishop. “Efficient least squares fusion of MRI and CT images using a phase congruency model.” *Pattern Recognition Letters*, Vol. 29, n^o 3, págs. 173–180, 2008.
- [371] R. P. Woods, S. R. Cherry y J. C. Mazziotta. “Rapid automated algorithm for aligning and reslicing pet images.” *J. Comp. Assist. Tomogr.*, Vol. 16, n^o 4, págs. 620–633, 1992.
- [372] Z. Wu. “Compactly supported positive definite radial functions.” *Adv. in Comp. Math.*, Vol. 4, n^o 4, págs. 283–292, 1995.
- [373] A. Xi y A. Roche. “Differences between the hand-wrist and the knee in assigned skeletal ages.” *Amer. J. Physical Anthropology*, Vol. 83, n^o 1, págs. 95–102, 1990.
- [374] G. Xiao-Jun, L. Han y Y. Ning. “Feature points based image registration between endoscope image and the CT image.” En *Int. Conf. Electric Inf. & Control Eng. (ICECE)*, págs. 2190–2193. 2011.
- [375] C. Xu y J. L. Prince. “Snakes, shapes, and gradient vector flow.” *IEEE Trans. Image Process.*, Vol. 7, n^o 3, págs. 359–369, 1998.

- [376] P. J. Yim, H. B. Marcos, M. McAuliffe, D. McGarry, I. Heaton y P. L. Choyke. “Registration of time-series contrast enhanced magnetic resonance images for renography.” En *Proc.IEEE Symp. Computer-Based Medical Systems*, págs. 516–520. 2001.
- [377] G. Zheng. “Incorporating spatial information into 3d-2d image registration.” En *Proc. of the Int. Conf. on Comp. Anal. of Images and Patterns, CAIP’07*, Vol. 4673 de *Lecture Notes in Comp. Science*, págs. 792–800. 2007.
- [378] G. Zheng, X. Zhang, S. Jonic, P. Thevenaz, M. Unser y L. Nolte. “Point similarity measures based on MRF modeling of difference images for spline-based 2D-3D rigid registration of X-ray fluoroscopy to CT images.” En *Proc. of the 3rd Int. Workshop on Biomed. Image Registration, WBIR’06*, págs. 186–194. 2006.
- [379] Z. Zhijun, S. Jerome, M. Soo, B. Yan y C. Yeung. “Multi-scale adaptive mask 3D rigid registration of ultrasound and CT images.” En *Proc. of the British Machine Vision Conf., BMVC’07*, págs. xx–yy. 2007.
- [380] B. Zitová y J. Flusser. “Image registration methods: A survey.” *Image Vision Computing*, Vol. 21, págs. 977–1000, 2003.
- [381] C. S. Zuo, A. P. Jiang, B. L. Buff, T. G. Mahon y T. Z. Wong. “Automatic motion correction for breast MR imaging.” *Radiology*, Vol. 198, nº 3, págs. 903–906, 1996.

Apéndice A

Coeficientes Kappa

El coeficiente Kappa [60] es una medida estadística de coincidencia inter-observador más robusta que el porcentaje de acierto ya que tiene en cuenta la coincidencia casual de las evaluaciones. Kappa mide el acuerdo entre dos evaluadores que clasifican de forma independiente D datos en N categorías mutuamente excluyentes:

$$\kappa = \frac{P(o) - P(e)}{1 - P(e)}, \quad (\text{A.1})$$

donde $P(o)$ es la frecuencia relativa de casos en los que los evaluadores están de acuerdo y $P(e)$ es la hipotética probabilidad de coincidencia casual en las evaluaciones, usando los datos observados para calcular las probabilidades de que cada evaluador elija aleatoriamente cada categoría. Teóricamente los valores de Kappa varían entre $[-1, 1]$; sin embargo, normalmente no se llega a los valores extremos debido a la reducida variabilidad de los datos. Un valor de $\kappa = 1$ indica acuerdo total entre los evaluadores, mientras que si no hay más acuerdo entre los evaluadores que el que se daría por azar, $\kappa = 0$. Valores negativos de κ se interpretan como peores que por azar. A pesar de que el valor de Kappa máximo depende de la variabilidad de los datos y que se ha demostrado que a mayor número de categorías los valores de Kappa crecen [22], es habitual en la literatura interpretar la coincidencia entre evaluadores a partir de la magnitud del coeficiente Kappa [171] según se muestra en la Tabla A.1.

Coeficiente Kappa	Nivel de concordancia
$< 0,00$	Pobre
$[0,0 - 0,2)$	Leve
$[0,2 - 0,4)$	Razonable
$[0,4 - 0,6)$	Moderado
$[0,6 - 0,8)$	Sustancial
$[0,8 - 1,00]$	Casi perfecto

Tabla A.1: Interpretación habitual de los valores del coeficiente Kappa.

El coeficiente Kappa tal como está definido en la Ecuación (A.1) tiene utilidad cuando las categorías en que se clasifican los datos son nominales, es decir sin orden alguno. Sin

embargo, cuando las categorías son ordinales, como es nuestro caso, es más adecuado el uso del coeficiente Kappa ponderado, en el que se tiene en cuenta que el error en la evaluación es mayor cuantas más categorías de discordancia haya entre las evaluaciones. En el coeficiente Kappa ponderado se hace uso de tres matrices, la matriz de evaluaciones observadas, \mathbf{O} , la matriz de evaluaciones esperadas por azar, \mathbf{E} , y la matriz de pesos, \mathbf{W} , que indica la penalización en cada error cometido en las evaluaciones. Esta matriz contiene ceros en la diagonal y valores crecientes al alejarse de la misma. Lo más habitual son los pesos lineales, en los que los elementos a distancia d de la diagonal tienen valor d :

$$w_{ij} = |i - j|. \quad (\text{A.2})$$

Otra posibilidad es definir pesos polinómicos de orden n :

$$w_{ij} = |i - j|^n, \quad (\text{A.3})$$

de forma que se penalicen más las desviaciones de la coincidencia exacta entre evaluadores. Dentro de los pesos polinómicos, los más empleados son los pesos cuadráticos ($n = 2$).

El coeficiente Kappa ponderado tiene la expresión:

$$\kappa_p = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} o_{ij}}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} e_{ij}}, \quad (\text{A.4})$$

donde o_{ij} , e_{ij} y w_{ij} , son los elementos de las matrices \mathbf{O} , \mathbf{E} y \mathbf{W} respectivamente.

Apéndice B

Imágenes modelo

En este apéndice se presentan las imágenes usadas como modelo por los clasificadores E_1 y E_2 en cada una de las ROIs consideradas (2, 4, 7 y 10) para cada estadio de desarrollo óseo considerado en el método TW3 (A-I).

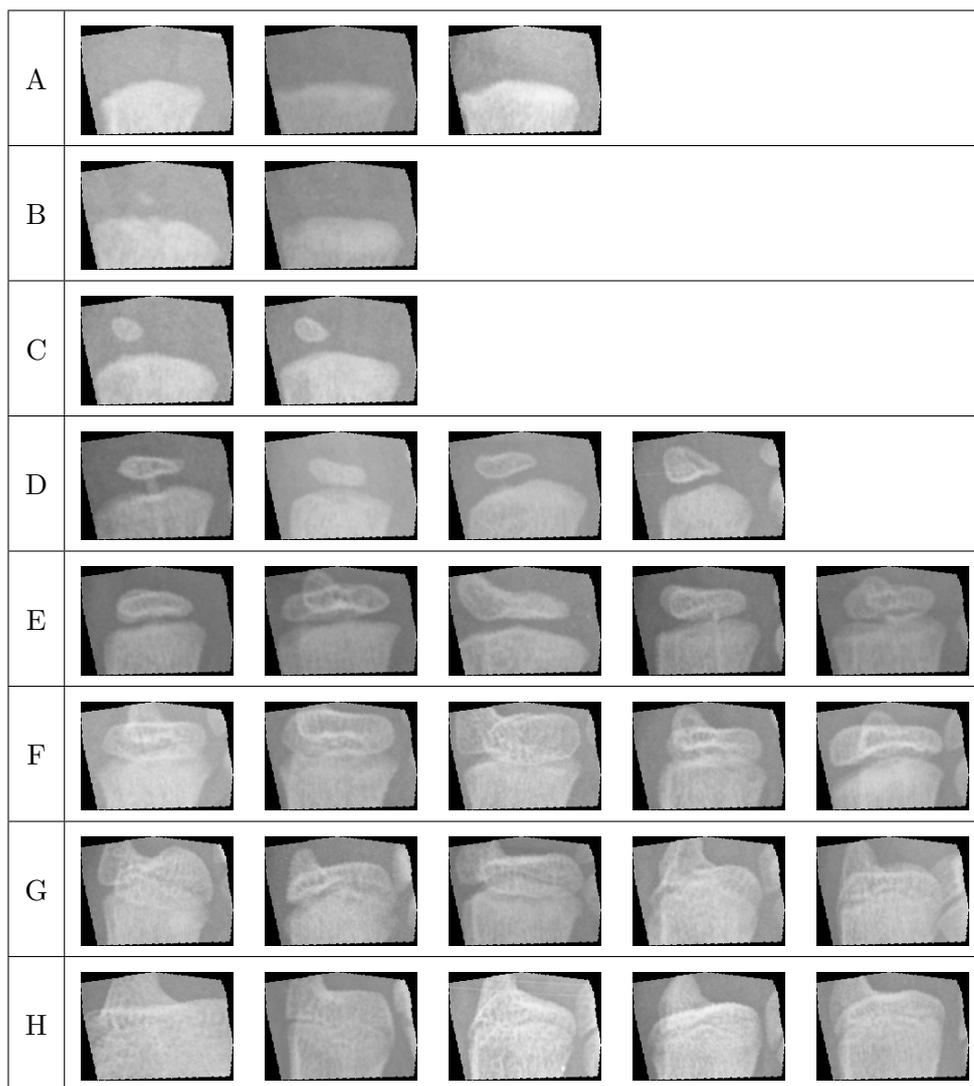


Figura B.1: Imágenes modelo empleadas para la ROI 2 (cúbito).

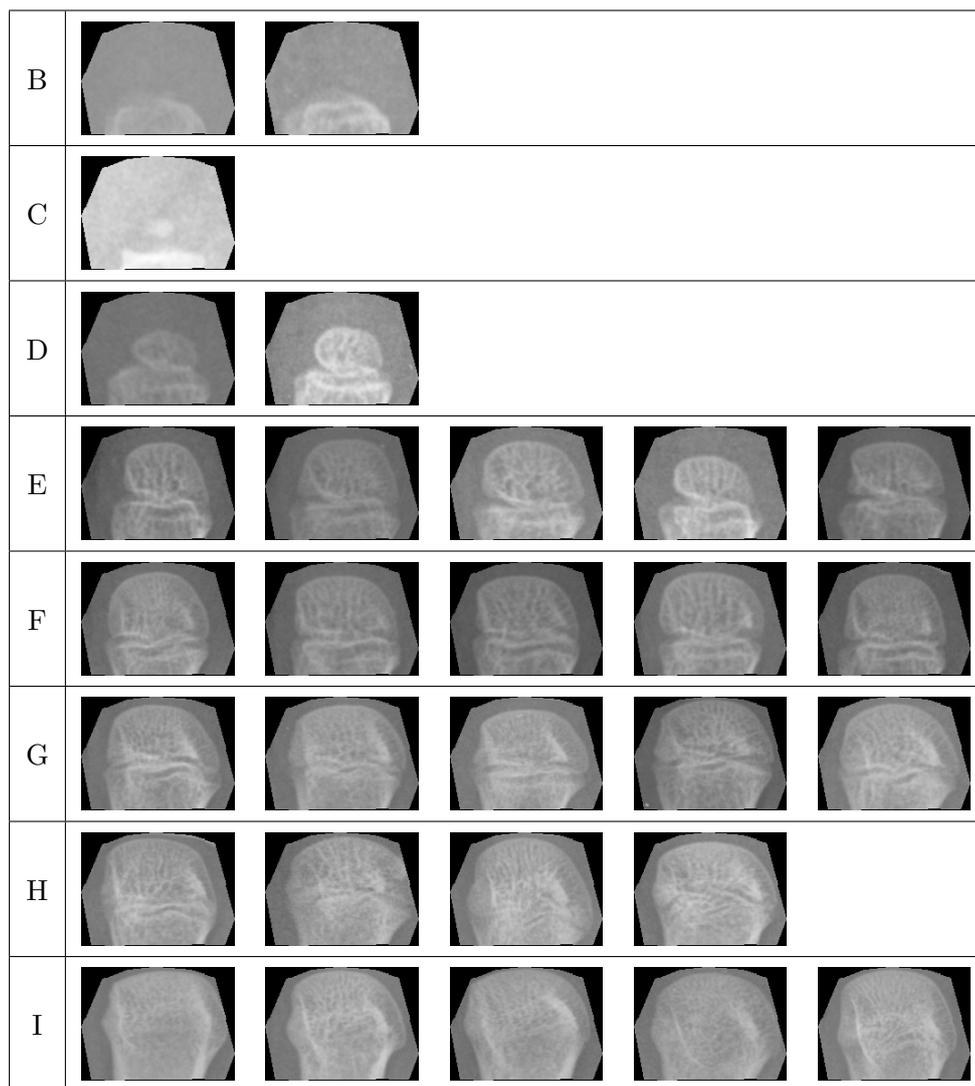


Figura B.2: Imágenes modelo empleadas para la ROI 4 (metacarpiano III).

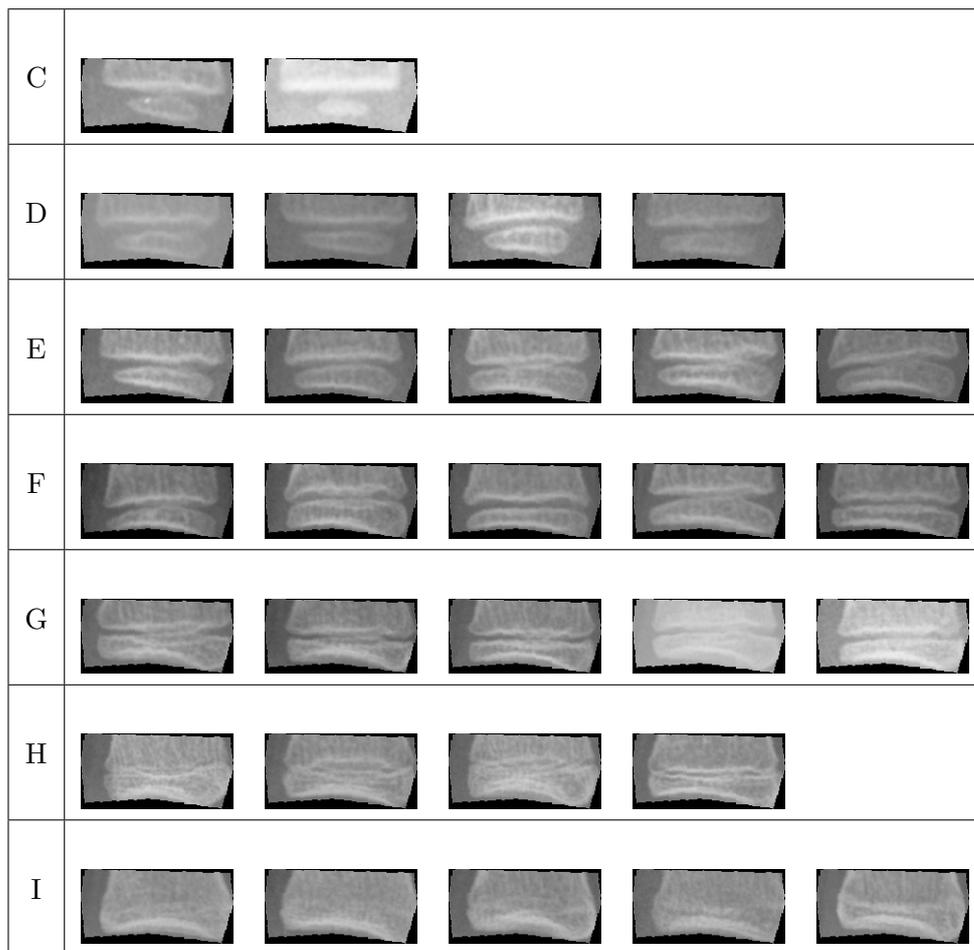


Figura B.3: Imágenes modelo empleadas para la ROI 7 (falange proximal III).

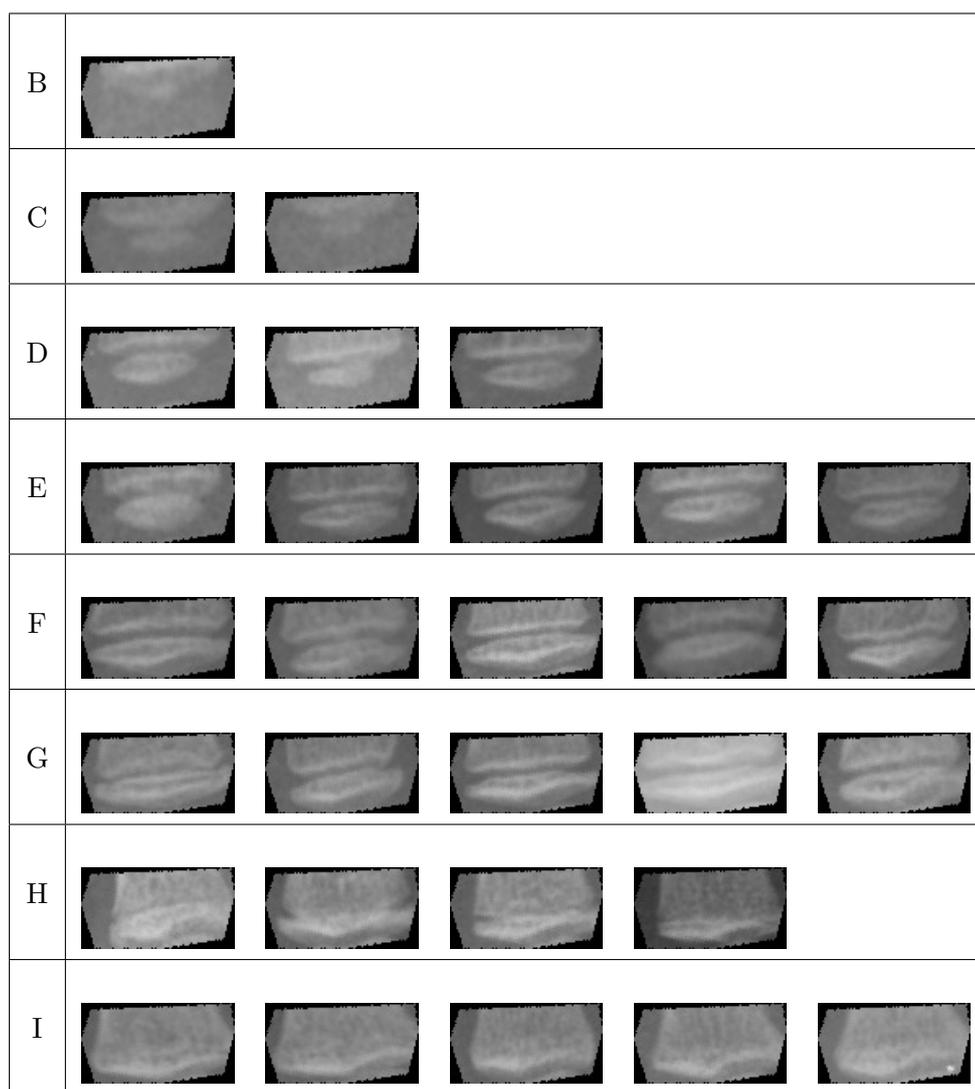


Figura B.4: Imágenes modelo empleadas para la ROI 10 (falange media V).

Apéndice C

Resultados

Mostramos aquí los resultados porcentuales de los clasificadores E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos, $D_1 - D_3$ realizado por la Dra. Susana Alberola y D_4 realizado por la Dra. Blanca Viñuela, para cada una de las ROIs.

Clasificador	Diagnósticos utilizados	% acierto	% coincidencia ± 1 estadio
E_1	D_1	46.15 %	76.92 %
	D_2	53.42 %	78.08 %
	$D_1 \cup D_2$	63.08 %	78.46 %
	D_3	47.16 %	90.91 %
	D_4	38.46 %	82.69 %
	$D_3 \cup D_4$	63.64 %	90.38 %
E_2	D_1	32.31 %	72.31 %
	D_2	31.51 %	72.60 %
	$D_1 \cup D_2$	43.08 %	73.85 %
	D_3	36.36 %	81.82 %
	D_4	34.62 %	80.77 %
	$D_3 \cup D_4$	53.85 %	92.31 %

Tabla C.1: Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 2 (cúbito).

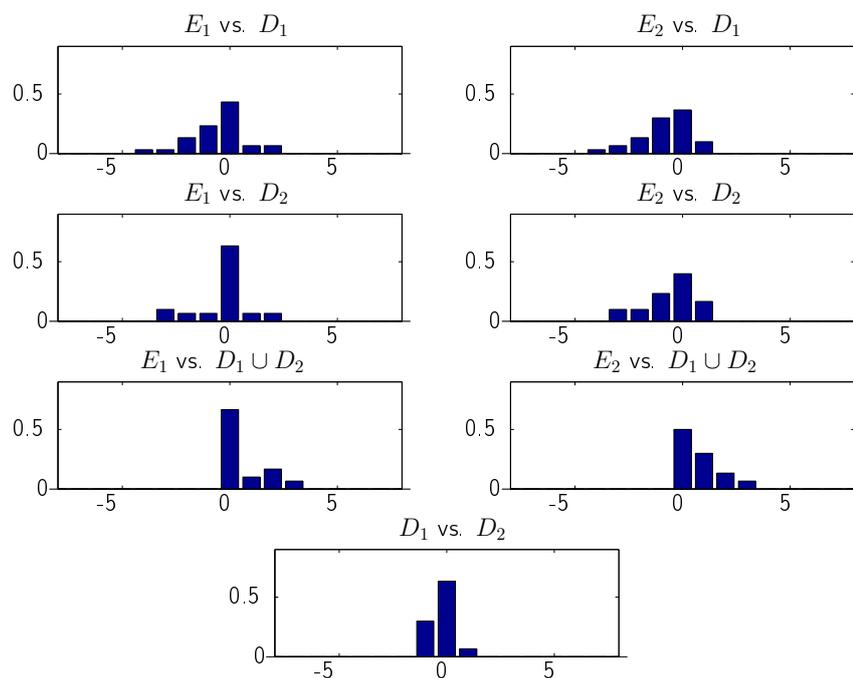


Figura C.1: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 2. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).

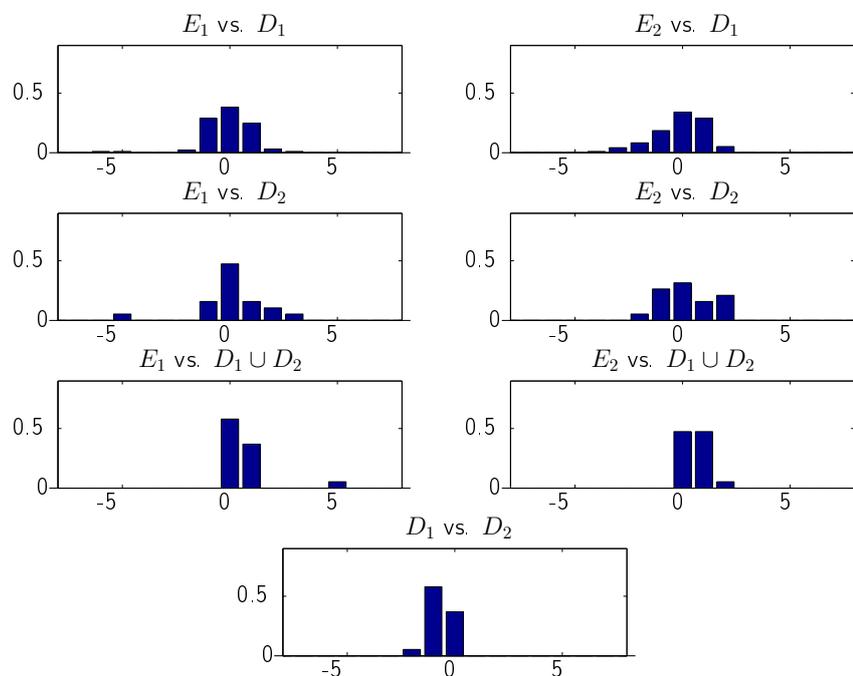


Figura C.2: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 2. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).

Clasificador	Diagnósticos utilizados	% acierto	% coincidencia ± 1 estadio
E_1	D_1	58.46 %	93.85 %
	D_2	52.05 %	93.15 %
	$D_1 \cup D_2$	66.15 %	96.92 %
	D_3	53.12 %	95.31 %
	D_4	41.03 %	87.18 %
	$D_3 \cup D_4$	74.36 %	97.44 %
E_2	D_1	63.08 %	96.92 %
	D_2	57.53 %	94.52 %
	$D_1 \cup D_2$	72.31 %	98.46 %
	D_3	57.81 %	97.40 %
	D_4	33.33 %	92.31 %
	$D_3 \cup D_4$	74.36 %	100.00 %

Tabla C.2: Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 4 (metacarpiano III).

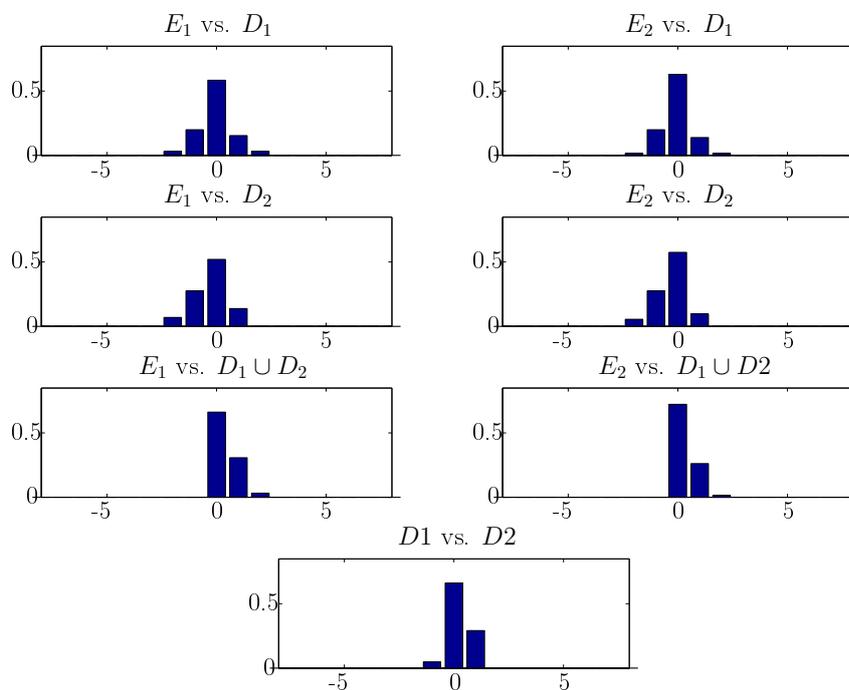


Figura C.3: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).

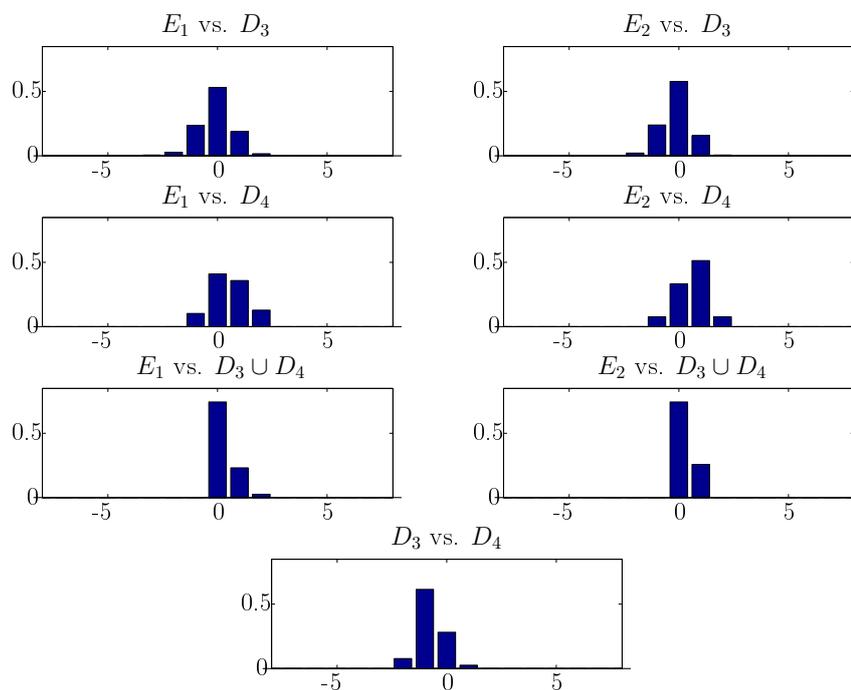


Figura C.4: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 4. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).

Clasificador	Diagnósticos utilizados	% acierto	% acierto ± 1 estadio
E_1	D_1	58.46 %	100.00 %
	D_2	57.53 %	100.00 %
	D_1 y D_2	67.69 %	100.00 %
	D_3	49.74 %	95.81 %
	D_4	30.77 %	92.31 %
	D_3 y D_4	48.72 %	94.87 %
E_2	D_1	60.00 %	100.00 %
	D_2	58.90 %	100.00 %
	D_1 y D_2	70.77 %	100.00 %
	D_3	49.21 %	95.29 %
	D_4	41.03 %	94.87 %
	D_3 y D_4	61.54 %	97.44 %

Tabla C.3: Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 7 (falange proximal III).

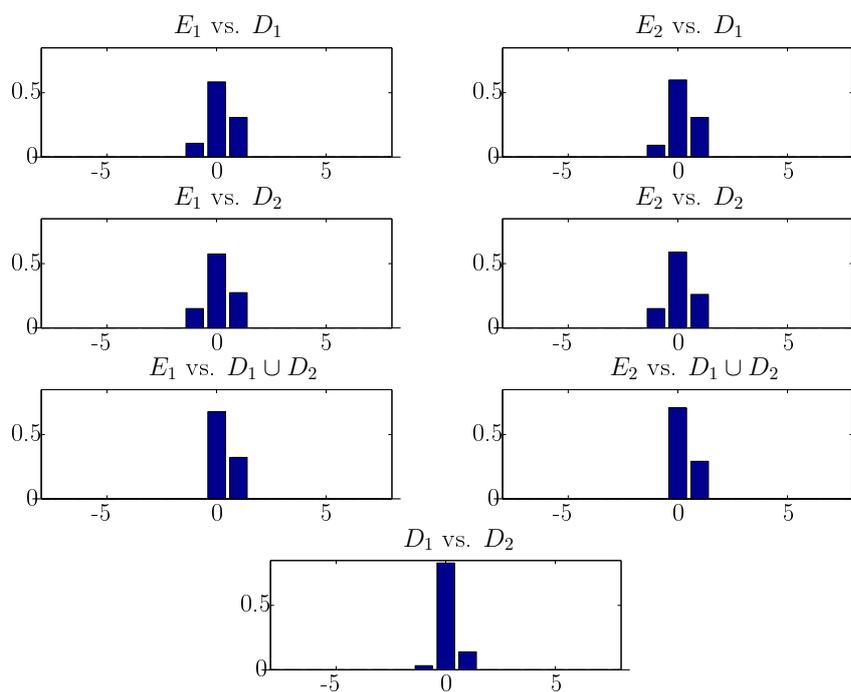


Figura C.5: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 7. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).

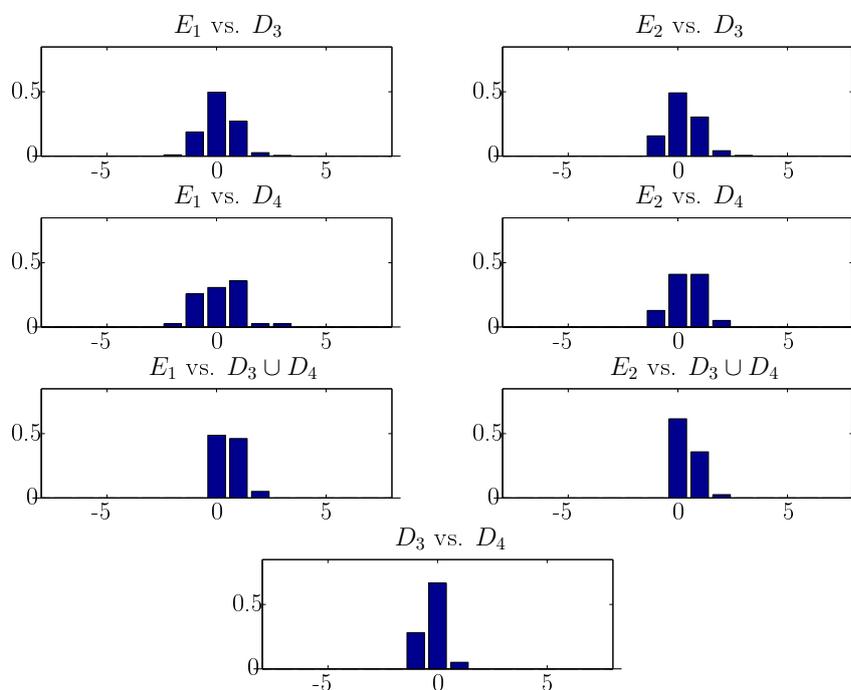


Figura C.6: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 7. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).

Clasificador	Diagnósticos utilizados	% acierto	% coincidencia ± 1 estadio
E_1	D_1	41.54 %	89.23 %
	D_2	49.32 %	89.04 %
	$D_1 \cup D_2$	56.92 %	90.77 %
	D_3	39.79 %	87.43 %
	D_4	31.71 %	95.12 %
	$D_3 \cup D_4$	36.59 %	95.12 %
E_2	D_1	27.69 %	75.38 %
	D_2	30.14 %	72.60 %
	$D_1 \cup D_2$	36.92 %	76.92 %
	D_3	36.59 %	85.37 %
	D_4	43.90 %	85.37 %
	$D_3 \cup D_4$	36.59 %	95.12 %

Tabla C.4: Resultados de los dos métodos de evaluación automática de la edad ósea, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos de los expertos correspondientes a la ROI 10 (falange media V).

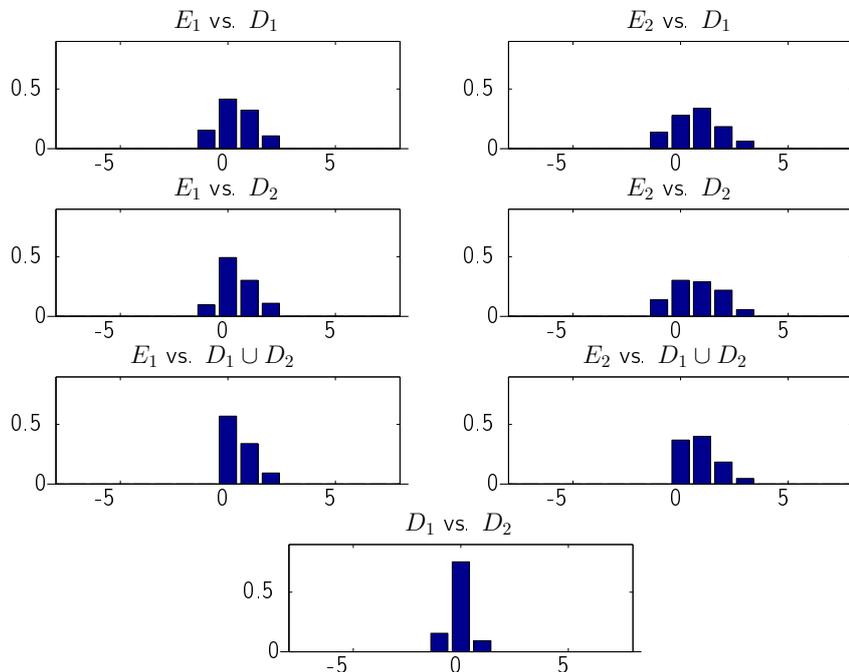


Figura C.7: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_1 y D_2 en la ROI 10. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia intra-observador).

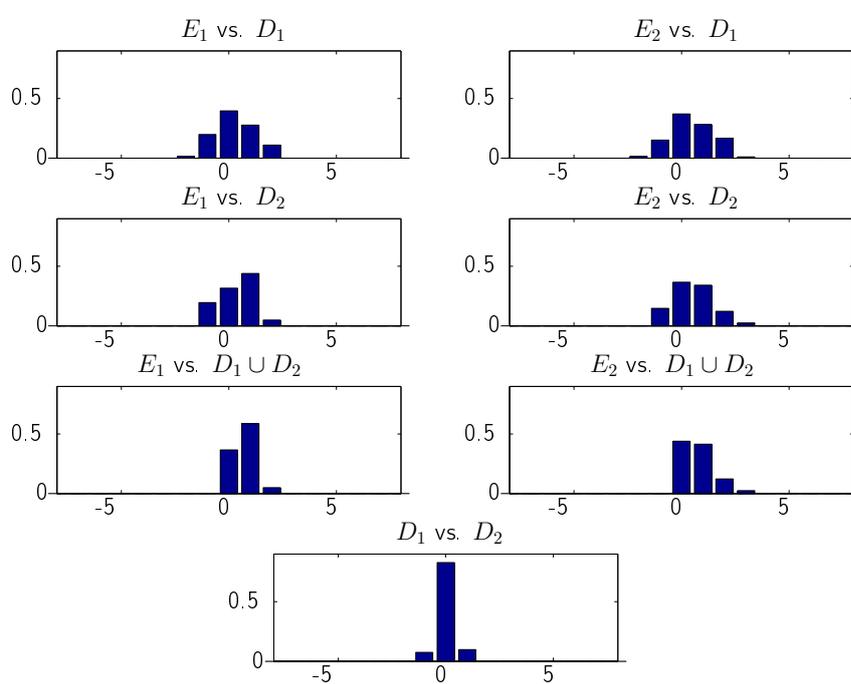


Figura C.8: Coincidencia en las evaluaciones automáticas, E_1 y E_2 con respecto a los diagnósticos D_3 y D_4 en la ROI 10. En la gráfica inferior se representa la coincidencia entre ambos diagnósticos (coincidencia inter-observador).

Apéndice D

Matrices de contingencia de los clasificadores

En este último apéndice mostramos las matrices de contingencia de los dos clasificadores, E_1 y E_2 , y de los diagnósticos médicos D_1 , realizado por el Esp1 y D_4 , realizado por el Esp2, con respecto al diagnóstico conjunto $D_2 \cup D_3$ realizado por el Esp1.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	10	8	0	0	0	0	0	0	0
B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	4	0	0	0	0	0	0	0	0
D	4	0	0	15	0	0	0	0	0
E	0	0	0	14	16	21	4	2	0
F	2	0	0	9	8	53	12	4	0
G	1	0	0	2	0	14	21	15	0
H	0	0	0	0	0	0	3	6	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla D.1: Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	8	10	0	0	0	0	0	0	0
B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	3	0	1	0	0	0	0	0	0
D	0	2	0	17	0	0	0	0	0
E	0	0	0	27	19	5	6	0	0
F	0	0	0	24	7	13	40	4	0
G	0	0	0	12	0	2	25	14	0
H	0	0	0	1	0	0	5	3	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla D.2: Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	5	1	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	1	0	0	0	0	0	0
D	0	0	4	4	1	0	0	0	0
E	0	0	0	0	11	1	0	0	0
F	0	0	0	0	1	11	7	0	0
G	0	0	0	0	0	2	9	5	0
H	0	0	0	0	0	0	0	2	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla D.3: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2. (Coincidencia intra-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	2	1	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	2	0	0	0	0
E	0	0	0	1	8	0	0	0	0
F	0	0	0	0	11	7	1	0	0
G	0	0	0	0	1	10	1	3	0
H	0	0	0	0	0	0	1	3	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla D.4: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 2. (Coincidencia inter-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	2	1	0	0	0	0
E	0	0	0	2	42	1	1	0	0
F	0	0	0	0	42	26	30	1	0
G	0	0	0	0	8	9	53	12	1
H	0	0	0	0	0	1	6	8	2
I	0	0	0	0	0	1	1	6	9

Tabla D.5: Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	3	0	0	0	0	0
E	0	0	0	2	41	2	1	0	0
F	0	0	0	0	38	33	28	0	0
G	0	0	0	0	5	10	62	6	0
H	0	0	0	0	0	0	12	4	1
I	0	0	0	0	0	0	3	4	10

Tabla D.6: Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	1	1	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	12	0	0	0	0
F	0	0	0	0	7	12	2	0	0
G	0	0	0	0	0	8	11	1	0
H	0	0	0	0	0	0	2	3	0
I	0	0	0	0	0	0	0	1	4

Tabla D.7: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4. (Coincidencia intra-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	4	2	1	0	0	0
F	0	0	0	0	10	8	0	0	0
G	0	0	0	0	2	8	1	0	0
H	0	0	0	0	0	1	1	0	0
I	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Tabla D.8: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 4. (Coincidencia inter-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	2	2	0	0	0	0
E	0	0	0	2	25	9	0	0	0
F	0	0	0	0	29	42	42	0	1
G	0	0	0	0	1	10	46	13	5
H	0	0	0	0	0	0	5	8	6
I	0	0	0	0	0	0	1	1	14

Tabla D.9: Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	2	2	0	0	0	0
E	0	0	0	1	35	0	0	0	0
F	0	0	0	0	33	20	59	1	1
G	0	0	0	0	0	2	59	7	7
H	0	0	0	0	0	0	5	5	9
I	0	0	0	0	0	0	0	0	16

Tabla D.10: Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	1	1	0	0	0	0	0
E	0	0	0	1	8	1	0	0	0
F	0	0	0	0	5	16	1	0	0
G	0	0	0	0	0	2	18	0	0
H	0	0	0	0	0	0	0	6	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	5

Tabla D.11: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7. (Coincidencia intra-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	4	0	0	0	0
F	0	0	0	0	5	15	1	0	0
G	0	0	0	0	0	4	7	1	0
H	0	0	0	0	0	0	1	0	0
I	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Tabla D.12: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 7. (Coincidencia inter-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	0	1	3	1	0	0	0	0	0
D	0	0	0	3	6	0	0	0	0
E	0	0	0	3	59	17	3	0	0
F	0	0	0	1	20	25	29	26	0
G	0	0	0	0	2	8	13	20	0
H	0	0	0	0	0	0	1	4	2
I	0	0	0	0	0	0	0	12	4

Tabla D.13: Matriz de contingencia para el clasificador E_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	0	3	1	1	0	0	0	0	0
D	0	0	0	2	7	0	0	0	0
E	0	0	0	5	56	13	2	6	0
F	0	0	0	1	19	9	26	46	0
G	0	0	0	0	2	2	12	27	0
H	0	0	0	0	0	0	0	6	1
I	0	0	0	0	0	0	0	10	6

Tabla D.14: Matriz de contingencia para el clasificador E_2 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	1	1	0	0	0	0	0
D	0	0	0	1	2	0	0	0	0
E	0	0	0	4	15	4	0	0	0
F	0	0	0	0	2	16	3	0	0
G	0	0	0	0	0	0	8	0	0
H	0	0	0	0	0	0	0	3	0
I	0	0	0	0	0	0	0	0	5

Tabla D.15: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_1 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10. (Coincidencia intra-observador)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0	1	0	0	0	0
E	0	0	0	1	8	3	0	0	0
F	0	0	0	0	1	18	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0	7	0	0
H	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Tabla D.16: Matriz de contingencia para el diagnóstico D_4 (filas) con respecto al diagnóstico $D_2 \cup D_3$ (columnas) para la ROI 10. (Coincidencia inter-observador)