

Validación de método de registración CT-MR aplicado a pacientes epilépticos.

Bustos J., Graffigna J.P., Isoardi R., Valdez A., Pérez A.
Gabinete de Tecnología Médica, Fac. de Ingeniería, Univ. Nac. de San Juan

Resumen

El objetivo de este trabajo es la validación de un método de registración que permite cuantificar su eficacia para determinar la transformación espacial que mejor ajusta la conversión de coordenadas desde el espacio de la Tomografía Computada (CT) al espacio de Resonancia Magnética (MR) para su aplicación en pacientes epilépticos. Los resultados obtenidos del Error de Registración (TRE del inglés Target Registration Error) y los resultados obtenidos del error en cada punto marcado presentan una marcada variación entre ellos. Esta variación también es observada entre los valores de los distintos sujetos. Los resultados obtenidos en la validación de este método son aceptables desde el punto de vista de la registración de imágenes. Para la determinación de la posición espacial del foco epileptógeno se encuentra en el límite superior de lo tolerable. Los valores de error de registración en los tres casos analizados son superiores, aunque en el mismo orden de magnitud del máximo error permisible.

Palabras Clave

Epilepsia. Registración de Imágenes. Error de posición

Introducción

Según la OMS^[1], entre un 0,5 al 1,5 % de la población mundial padece epilepsia (aproximadamente unas 50 millones de personas). En nuestro país, con una población estimada de 40 millones de habitantes, se puede considerar que existen alrededor de 360.000 pacientes epilépticos.

Los métodos para el tratamiento de esta enfermedad más comunes son la terapia farmacológica y la cirugía resección del foco epileptógeno. Del total de pacientes con esta patología, alrededor del 20 % (unos 72.000 pacientes en nuestro país), son refractarios a la medicación y de este grupo entre el 20 al 40% (14.000 a 29.000 pacientes) son candidatos a la cirugía.

La realización del tratamiento quirúrgico, oportuno, adecuado y preciso, representa una posibilidad de curación o mejoría significativa para alrededor del 70 al 80 % de los pacientes.

Para realizar esta cirugía se debe determinar en forma precisa el foco eléctrico de descarga. El método clásico consiste en realizar un registro invasivo de EEG intracraneal utilizando una grilla de electrodos implantable de alto costo (\$40.000 aproximadamente). Este procedimiento implica la realización de dos cirugías al paciente (implante de la grilla de electrodos y extracción del foco epiléptico), con el riesgo que ello implica para el paciente. En el Gabinete de Tecnología Médica (GATEME) se encuentra en desarrollo un método no invasivo para la delimitación del foco epiléptico a partir de imágenes de Tomografía Axial Computada (CT) y Resonancia Magnética Nuclear (MR) y la adquisición no invasiva de señales de electroencefalograma (EEG) de superficie a través de un gorro de EEG con 128 electrodos. Las imágenes de CT son procesadas para obtener las coordenadas espaciales de los electrodos del gorro de EEG y la determinación del foco epiléptico se resuelve usando modelos inversos como método de elemento límite (BEM: Boundary Element Method), clasificación de señales múltiples (MUSIC: Multiple Signal Classification) y redes

neuronales recurrentes (RNN: Recurrent Neural Networks) ^[4,5]. Una vez obtenidas la posición espacial del foco epileptógeno, se debe vincular esta posición al sistema de coordenadas del estudio de MR, que es sobre el cuál el cirujano planifica la cirugía. Este problema se aborda mediante un método de registración de imágenes automático basado en información mutua^[6] que permite establecer la correspondencia espacial entre el sistema de coordenadas del estudio de TC y el sistema de coordenadas del estudio de MR. El objetivo de este trabajo es la validación del método de registración que permita cuantificar la bondad del método, en la determinación de la transformación espacial que mejor ajusta la conversión de coordenadas desde el espacio de CT al espacio de MR.

Elementos del trabajo y metodología

a) Registración de Imágenes.

Se denomina registración de imágenes al proceso de alineación espacial entre imágenes del mismo o de diferentes sujetos, adquiridas con la misma o con diferentes modalidades, así como también entre una imagen y un espacio físico como puede ser un dispositivo de tratamiento bajo un mismo sistema de coordenadas.

Este proceso implica la determinación de una transformación T que pueda relacionar la posición de características de una imagen B con la posición de la correspondiente característica en la otra imagen o espacio físico A . Este tipo de transformación se conoce como un mapeo espacial.

En notación matemática, se define al mapeo T , como:

$$T: x_B \rightarrow x_A \Leftrightarrow T(x_B) = x_A$$

Donde T transformará cada coordenada de la imagen flotante B a una nueva coordenada en el sistema de coordenadas de la imagen de referencia A .

Existen una gran variedad de técnicas para la determinación de esta transformación. La clasificación dada por ^[7], brinda un esquema que permite elegir la técnica más apropiada según los requerimientos del problema a resolver. A partir de ello las características para el proceso de registración implementado son las siguientes: registración intrapaciente e intermodalidad (CT-MR) de dimensionalidad 3D-3D; de características intrínsecas utilizando el método de información mutua, que trabaja con la intensidad de los voxeles; mediante una transformación rígida por tratarse de imágenes cerebrales tomadas en lapsos de tiempo reducidos; y se emplea un algoritmo automático.

b) Registración Basada en Información Mutua.

La Información Mutua se define como la cantidad de información (niveles de grises) que comparten dos imágenes en el proceso de alineación, es decir se basa en la hipótesis donde regiones de tejido similar (y por tanto, valores similares de gris) en una imagen deberían corresponder con regiones en la otra imagen que también presentarían valores similares de gris (aunque probablemente diferentes de los de la primer imagen). Idealmente, la relación entre los valores de gris para todos los puntos correspondientes en una determinada región debe variar poco. Entonces, la variancia promedio de esta relación es minimizada para obtener la registración. Esta tarea es llevada a cabo por un algoritmo que optimiza los parámetros de la transformación espacial que vincula a ambas imágenes, buscando la menor “distancia” entre ambas. La hipótesis general consiste en la suposición de que la información mutua será máxima cuando las imágenes estén alineadas ^[10].

Para este problema en particular, se eligió utilizar un método automático para la determinación de una transformación de cuerpo rígido (solo traslaciones y rotaciones) de determinación optimizada, que maximiza la información mutua entre ambas imágenes^[9].

La técnica de registración utilizada fue implementada a través de la librería ITK (por las siglas en inglés de Insight Segmentation and Registration Toolkit)^[8]. En la Figura 1 se puede observar un esquema del proceso de registración

Los datos para el proceso de registro son dos imágenes (en este caso imágenes 3D), una se define como la imagen fija $f(x)$, la otra como imagen móvil $m(x)$, y x representa una posición en el espacio 3D. El registro es tratado como un problema de optimización con el objetivo de encontrar el mapeo espacial que mejor alinea la imagen móvil $m(x)$ con la imagen fija $f(x)$. La transformación $T(x)$ representa el mapeo espacial de los puntos del espacio de la imagen fija a los puntos en el espacio de la imagen móvil.

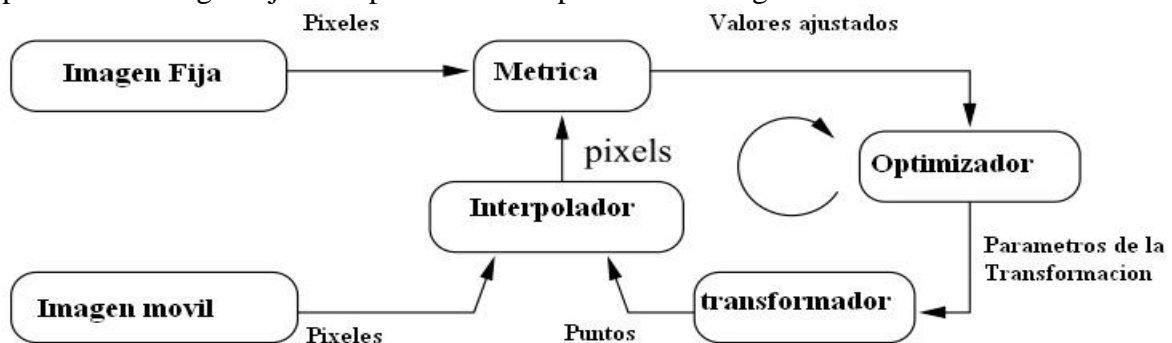


Figura 1: Esquema del Método de Registración (Basado en la propuesta de ITK[8])

El interpolador se utiliza para determinar la intensidad de los píxeles de $m(x)$ durante el mapeo espacial, a causa de la naturaleza discreta del grillado espacial de las imágenes digitales.

La métrica (en este caso información mutua entre las imágenes de CT y de MR) proporciona una medida de cuán bien la imagen fija se corresponde con la imagen en movimiento después de aplicada la transformación. Los parámetros de la transformación se van modificando sucesivamente hasta alcanzar un máximo en la métrica a optimizar.

c) Validación mediante errores de registración.

El grado de éxito en la registración de imágenes será una estimación estadística de alguna medida geométrica de error de alineación. En la literatura pueden encontrarse diversas medidas que se han utilizado para medir la calidad de la registración^[11], pero se debe seleccionar aquella que pueda aplicarse al problema y que brinde una estimación realista del error con el que se está trabajando.

El error de registración del blanco (TRE por las siglas en inglés de Target Registration Error), es la diferencia de posición entre puntos correspondientes después de que se aplica la transformación de registración. p es un punto en la primera imagen que se corresponde a una posición anatómica determinada y q un punto en la segunda imagen (ver figura 2). Aplicando la transformación de registración T sobre el punto p , el valor del TRE se obtiene como la diferencia entre el punto transformado y el punto correspondiente.

$$TRE = T(p) - q$$

La determinación de la posición espacial del blanco presenta incertidumbres, ya sea si esta es determinada por un médico especialista o por un método automático, lo que da origen al denominado error de localización del blanco (TLE. por las siglas en inglés de Target Localization Error). La existencia de este error provoca que el TRE medido (TREm) en la práctica difiera del valor de TRE verdadero, incrementando su valor dependiendo del grado de incertidumbre en la localización de la posición espacial del blanco.

Para la obtención del TREm se determinaron las coordenadas espaciales del blanco, que para este caso en particular, corresponden a 10 estructuras anatómicas que podían visualizarse tanto en CT como en MR.

La determinación de las posiciones espaciales fue realizada por un médico especialista en imágenes médicas sobre tres conjuntos de imágenes de tres pacientes diferentes con ayuda del software ImageJ.

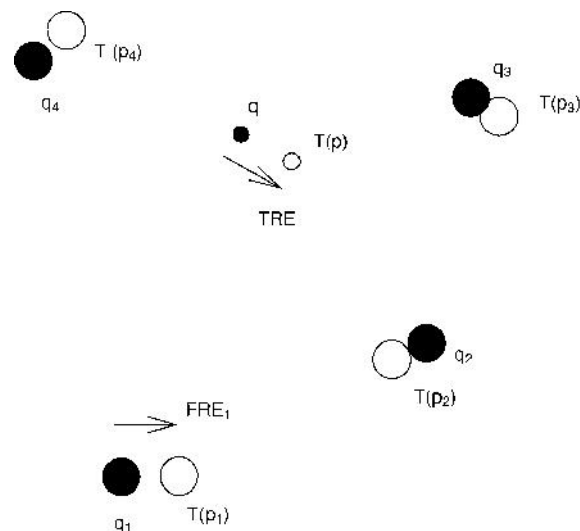


Figura 2: Esquema de la diferencia entre los puntos reales q y los registrados $T(p)$.

Al conjunto de coordenadas de CT se les aplica la transformación T y el resultado se compara con las coordenadas de los puntos correspondientes de MR, determinando el TREm.

El error global se calcula a través del valor medio y la mediana del conjunto de TREm para cada uno de los puntos anatómicos y así poder estimar la exactitud del proceso de registración. La precisión se estima a través del desvío estándar y el coeficiente de variación.

Resultados

Se evalúa el TREm en tres sujetos, utilizando TC y MR en cada caso. En la Tabla 1 pueden observarse las coordenadas de los 10 puntos marcados por el médico especialista sobre los estudios de CT y MR en uno de los pacientes.

CT			MR		
x	y	Z	x	y	z
119.23	112.86	30.60	128.00	126.00	9.90
116.96	25.48	34.20	126.00	37.00	24.20
87.38	46.42	49.50	96.00	64.00	35.20
145.62	46.42	49.50	154.00	64.00	35.20
116.96	26.39	49.50	124.00	44.00	35.20
119.23	31.86	62.55	126.00	52.00	51.70
142.00	49.00	50.85	153.00	67.00	36.60
117.41	86.46	58.95	126.00	105.00	47.30
118.78	80.55	31.05	126.00	97.00	12.10
118.78	96.93	51.30	128.00	116.00	35.20

Tabla 1: Coordenadas de los puntos en diferentes modalidades.

Obtenidas estas coordenadas se procede a determinar el TREm procediendo como se muestra en el diagrama de bloques de la Figura 3.

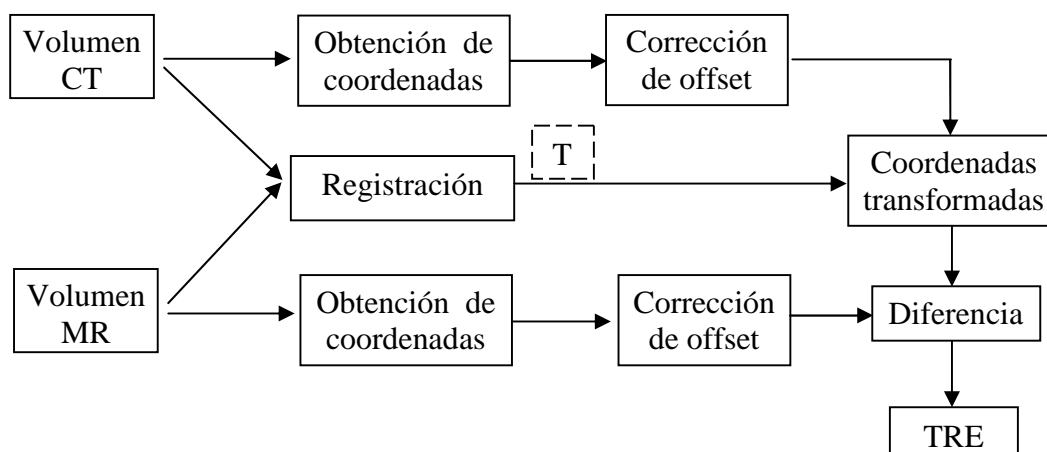


Figura 3: Diagrama en Bloques de los Procesos de medición de TRE.

En las coordenadas obtenidas por el software imageJ, no se tiene en cuenta la posición del punto respecto del eje de coordenadas real proporcionado por el equipo, por lo tanto aparece un offset que debe ser corregido. Para ello se obtiene de las imágenes DICOM correspondientes, el elemento (0020, 0032) llamado Image Position y se corrigen por este valor (offset) cada una de las coordenadas de la MR y CT mediante la siguiente ecuación.

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = [v_x] * x + [v_y] * y + [v_z] * z + offset[x, y, z]$$

Donde x, y, z son las coordenadas del punto, v_x, v_y, v_z son los correspondientes versores directores y offset es la corrección por posición.

Los valores de TREm obtenidos de los tres pares de estudios, junto con las medidas estadísticas se pueden observar en la Tabla 2.

Punto	TRE N°1	TRE N°2	TRE N°3
1	1.329	2.554	2.287
2	4.221	6.960	1.022
3	3.157	11.658	7.357
4	1.923	4.847	3.283
5	5.776	3.584	3.943
6	2.380	5.755	4.442
7	2.746	6.764	5.187
8	6.496	3.029	7.196
9	3.304	8.720	4.046
10	4.113	3.083	4.595
Media	3.544	5.695	4.335
Mediana	3.230	5.301	4.244
Desvío Std.	1.640	2.914	1.961
Coef. Variación	46,27%	51,17%	45,25%

Tabla N° 2: Error de registraci3n para cada punto y sujeto

En la Figura 4, se puede observar la variaci3n del TREm comparado con el valor medio obtenido para cada par de estudios de un sujeto.

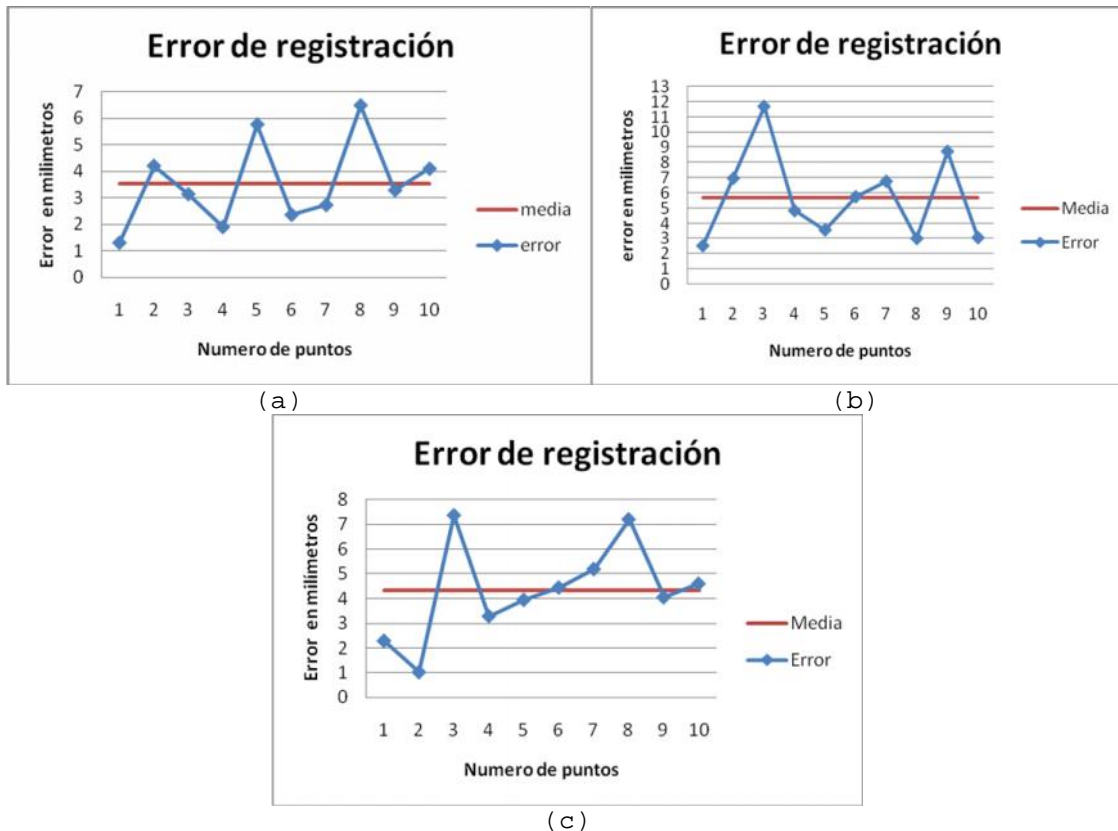


Figura 4: Visualizaci3n del Error y la media para cada sujeto.

Discusión.

Los resultados obtenidos del TREm en cada punto marcado presentan una variación entre ellos (ver las cifras de desvío estándar y coeficiente de variación en Tabla N° 2). Esta variación también es observada entre los valores de los distintos sujetos. La misma puede deberse a la incertidumbre con la que el médico especialista ha determinado la posición espacial de los pares de puntos en ambas imágenes introduciendo una componente de TLE significativa en la determinación del TREm. La presencia del TLE puede deberse a varios motivos, las imágenes de TC son ruidosas debido a la presencia de los electrodos metálicos del gorro de EEG, lo que provoca mayores incertidumbres en la localización de puntos anatómicos cercanos a estos electrodos. Otra fuente de incertidumbre puede deberse al procesamiento que se vieron sometidas parte de los estudios de MR (pacientes 2 y 3), cuando estos se presentan en cortes sagitales. Estos cortes fueron procesados a fin de obtener los cortes axiales, para su comparación con los cortes de CT, perdiendo resolución en el procedimiento.

Dado que no se puede estimar el TLE, se puede establecer entonces que el error TREm representado por los valores medios calculados para cada sujeto, corresponden al límite superior que puede llegar a tener el TRE.

Conclusiones.

Los resultados obtenidos en la validación de este método son aceptables desde el punto de vista de la registración de imágenes. Para la determinación de la posición espacial del foco epileptógeno se encuentra en el límite superior de lo tolerable, dado que el valor aceptable por parte del neurocirujano ronda los 3 mm. Los valores de error de registración en los tres casos analizados son superiores, aunque en el mismo orden de magnitud del máximo error permisible.

Hay que tener en cuenta que el error de registración es sensible a la capacidad del médico especialista en definir exactamente los pares de puntos correspondientes en las imágenes de CT y MR y los errores encontrados pueden considerarse como la cota superior del error verdaderamente cometido.

Como trabajos futuros se pueden plantear mejoras en el procedimiento que permitan disminuir el error de registración, ya sea automatizando la detección de puntos, estableciendo un protocolo de adquisición de imágenes más conveniente, utilizando diferentes observadores (médicos especialistas) para la validación, etc.

Referencias.

- [1] World Health Organization. Programmes and projects. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>
- [2] Mirsattari, S. M., Lee, D. H., Jones, D, Frank, B, Ives, J. R.. MRI compatible EEG electrode system for routine use in the epilepsy monitoring unit and intensive care unit. Published by Elsevier Ireland Ltd, 2004.
- [3] Youxin Mao: Biomedical Imaging. 2010.
- [4] Ademoglu, A.; Demiralp, T.; Istefanopolus, Y.; Comu, S.; Baykan, B. "Epileptic source localization using wavelet prefiltering and MUSIC scanning", Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 17-21 Sept. 2003, vol. 3, pp: 2366 – 2369.
- [5] Wei W.; Wenyan J.; Hesheng L.; Xiaorong G.; Guojun Z.; Yuping W. "Localization of epileptic foci from preictal EEG data using standardized shrinking LORETA-FOCUSS algorithm", Proceedings of First International Conference on Neural Interface and Control, 26-28 May 2005, pp: 209–212.

- [6] Viola. Alignment by maximization of mutual information. Ph.D. thesis, Massachusetts Institute of Technology, Boston, MA, USA, 1995.
- [7] Maintz, Viergever. *A survey of medical image registration*. Medical Image Analysis ,vol.2,no.1,pp. 1–36, 1998.
- [8] Ibáñez L, Schroeder W, Ng L, Cates J: “The ITK Software Guide. Second Edition Updated for ITK version 2.4”. Insight Software Consortium. November 21, 2005
- [9] Graffigna JP, Gomez ME, Bustos JJ: Detection of EEG Electrodes in Brain Volumes. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2010), ISSN: 1557-170X, September 2010, pp. 5133-5136.
- [10] Isoardi, Roberto A.: Tesis doctoral “Optimización de Análisis y Registración de Imágenes Tomográficas”, Centro Atómico Bariloche, Instituto Balseiro, Abril de 2010, Bariloche, Argentina.
- [11] Hill, Derek L. G., Hajnal, Joseph V., Hawkes, David J. *Medical Image Registration*, CRC Press, New York, (2001).

Datos de Contacto:

Juan Pablo Graffigna. Gabinete de Tecnología Médica. Fac. de Ingeniería. Univ. Nac. de San Juan. Av. Libertador 1150 (o) San Juan. jgraffigan@gateme.unsj.edu.ar