

Proyecto Integrador de la carrera de Ingeniería Biomédica

Universidad Nacional de Córdoba – Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

**SEGMENTACIÓN DE CARTÍLAGO
HIALINO EN IMÁGENES DE RESONANCIA
MAGNÉTICA DE RODILLA**

AUTOR

Andrés Damián Monsalvo

DIRECTORA

Dra. Ing. Laura Mónica Vargas

- 2017 -

Resumen

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular que se manifiesta con dolor y pérdida de movilidad. Cuando se presenta en la rodilla, resulta en una disminución significativa de la calidad de vida de los pacientes y es una de las causas más frecuentes para el reemplazo articular protésico. Por su elevada incidencia, se ha constituido como un campo de investigación sumamente activo dentro de las ciencias médicas, tanto para su prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Los avances en las técnicas de adquisición de imágenes médicas han posibilitado la incorporación de herramientas de análisis basadas en la morfología del cartílago, pero esto requiere la segmentación previa de las imágenes, es decir “separar” al cartílago del resto de los tejidos.

El presente trabajo tiene por objetivo el diseño e implementación de los algoritmos necesarios para la segmentación automática del cartílago articular de la rodilla en imágenes de resonancia magnética.

Para el desarrollo del trabajo se contó con un set de 176 imágenes de resonancia magnética de rodilla obtenidas con un resonador de 3T mediante una secuencia DESS (*Dual Echo Steady State*). Las imágenes fueron preprocesadas mediante difusión anisotrópica para la reducción de ruido y una transformación de mejora de contraste diseñada *ad-hoc*.

Sobre las imágenes preprocesadas se extrajeron 24 características relacionadas a intensidad, ubicación espacial y descriptores de la geometría local como la matriz Hessiana y el tensor de estructura.

Las características seleccionadas fueron utilizadas para entrenar redes neuronales que realizan la clasificación de vóxeles en dos etapas: una primera de cartílago vs. fondo y una segunda en la que se discrimina entre cartílago femoral, tibial y patelar.

La clasificación final de los vóxeles obtuvo valores de sensibilidad de $95,37 \pm 2,14\%$, $93,67 \pm 1,85\%$ y $94,05 \pm 1,97\%$ para el cartílago femoral, tibial y patelar respectivamente. La especificidad obtenida fue de $99,31 \pm 0,13\%$, $99,80 \pm 0,09\%$ y $99,74 \pm 0,07\%$ para el cartílago femoral, tibial y patelar respectivamente. El coeficiente de similitud de Dice obtenido fue de $0,666 \pm 0,042$, $0,674 \pm 0,039$ y $0,550 \pm 0,055$ para el cartílago femoral, tibial y patelar respectivamente.

El método desarrollado obtuvo un buen desempeño en la segmentación automática de cartílago. Se obtuvo una adecuada correspondencia a nivel morfológico en comparación con la segmentación manual, aunque se detectan zonas con errores por exceso, dando lugar a mejoras del sistema.

Palabras clave: *Segmentación automática, cartílago articular, osteoartritis de rodilla, redes neuronales.*

Agradecimientos

A Lucila, por acompañarme todos los días.

A mis padres, Mirta y Rubén, por el apoyo incondicional.

A la Dra. Laura Vargas, por incentivar me a realizar este proyecto.

Contenido

Resumen	2
Agradecimientos.....	3
Contenido.....	4
Índices	6
Índice de Figuras	6
Índice de Tablas	8
1. Introducción	9
1.1. Motivación	9
1.2. Objetivos	10
2. Marco Teórico	11
2.1. La rodilla.....	11
2.1.1. Anatomía	11
2.1.2. Fisiología.....	12
2.1.3. Histología.....	13
2.2. La osteoartritis.....	16
2.2.1. Diagnóstico y cuantificación.....	17
2.2.2. Incidencia y prevalencia.....	24
2.3. Resonancia Magnética.....	25
2.3.1. Principios físicos.....	25
2.3.2. Secuencias de resonancia magnética para la valoración del cartílago articular	30
2.4. Procesamiento de imágenes.....	32
2.4.1. Preprocesamiento.....	34
2.4.2. Segmentación.....	35
2.4.3. Evaluación del desempeño en segmentación.....	39
2.5. Trabajos previos.....	42
3. Materiales y métodos	46
3.1. Imágenes.....	46
3.1.1. Análisis del set de imágenes	47
3.1.2. Lotes	52
3.2. Preprocesamiento.....	52
3.2.1. Reducción de ruido	53

3.2.2.	Mejora del contraste	58
3.3.	Extracción de características	60
3.3.1.	Coordenadas espaciales	60
3.3.2.	Valores propios de la matriz Hessiana	60
3.3.3.	Valores propios del tensor de estructura	62
3.3.4.	Intensidades.....	62
3.3.5.	Selección	62
3.3.6.	Normalización	66
3.3.7.	Desafíos en el cómputo	68
3.4.	Clasificación.....	69
3.4.2.	k-vecinos cercanos	70
3.4.3.	Redes neuronales.....	70
3.5.	Resumen del sistema	73
4.	Resultados y discusión	75
4.1.	Clasificadores preliminares	75
4.2.	Redes neuronales definitivas.....	76
4.2.1.	Primera instancia de clasificación	76
4.2.2.	Segunda instancia de clasificación	77
5.	Conclusiones y trabajo futuro.....	81
5.1.	Trabajo futuro.....	81
6.	Bibliografía	82

Índices

Índice de Figuras

Figura 1. Anatomía de la rodilla. Extraída de [1].	11
Figura 2. Flexión de la rodilla. Adaptada de [1].	13
Figura 3. Ilustración de la matriz extracelular conformada por fibras de colágeno y PG's, que son producidos por los condrocitos. Extraída de [2].	14
Figura 4. Esquema de la histología del cartílago. Extraída de [2].	15
Figura 5. Fotografía microscópica de un preparado histológico de cartílago articular humano mediante tinción tricrómica de Mason. 1: espacio articular; 2: capa superficial; 3: capa intermedia; 4: capa profunda; 5: línea de flujo; 6: capa calcificada; 7: hueso subcondral. Extraída de [3].	15
Figura 6. Ilustración de la osteoartritis de rodilla. Extraída de [7].	16
Figura 7. Grados de OA de rodilla según la escala KL [15].	18
Figura 8. Correlación entre el espesor de cartílago y el espacio articular medido en Rx. Las mediciones del espesor se realizaron sobre radiografías de doble contraste en el tercio interno, medio y externo de cada compartimiento [25].	21
Figura 9. Divisiones regionales de WORMS (a y c) y BLOKS (b y c). A = anterior; C = central; P = posterior; SS = región de las espinas tibiales [31].	22
Figura 10. Tasas de prevalencia de osteoartritis de rodilla estimada por sexo y franja etaria para las regiones epidemiológicas en el año 2000 según la OMS [35].	24
Figura 11. Precesión de una partícula con momento magnético μ , inmersa en un campo B_0 .	27
Figura 12. Esquemización del fenómeno de resonancia. A: el espín recibe un torque en un instante dado debido al campo B_1 . B: torque aplicado al espín por el campo B_1 al cabo de media órbita de precesión. C: torque resultante.	28
Figura 13. Rotación del vector M tras la aplicación de un pulso de RF en la frecuencia de Larmor. Adaptado de [38].	28
Figura 14. Relajación longitudinal.	29
Figura 15. Construcción de una imagen ponderada en T1.	29
Figura 16. Relajación transversal.	30
Figura 17. Construcción de una imagen ponderada en T2.	30
Figura 18. Ejemplos de resonancia magnética cuantitativa. Arriba, mapeo de T2, adaptada de [45]. Abajo a la izquierda, mapeo de T1 con la técnica de dGEMRIC, adaptada de [44]. Abajo a la derecha, mapeo de T1 ρ , adaptada de [41]. En las imágenes de abajo, el mapeo es realizado en una región de interés (segmentación) marcada manualmente.	32
Figura 19. Representación de una imagen digital como una matriz. Extraída de [47].	33
Figura 20. Esquemización de la segmentación por valor umbral para tres compartimientos.	35
Figura 21. Esquemización del proceso de crecimiento de regiones.	36

Figura 22. Esquematzación de la evolución de un contorno activo. Extraída de [57].
36

Figura 23. Esquematzación de adaptación de modelos estadísticos. Extraída de [58].
37

Figura 24. Esquematzación del proceso de segmentación mediante corte de grafos. Adaptada de [61].
38

Figura 25. Esquematzación de la aplicación de reconocimiento de patrones en la segmentación de imágenes.
39

Figura 26. Matriz de confusión detallando los indicadores representados.
41

Figura 27. Representación gráfica del espacio ROC. En verde se sombrea la zona de "buenos clasificadores" (mejores que el azar) y en rojo la de "malos clasificadores" (peores que el azar). El punto marcado con \blacklozenge representa un clasificador ideal.42

Figura 28. Ejemplo del set de imágenes con contornos superpuestos.46

Figura 29. Histograma del volumen de cartílago femoral.
47

Figura 30. Histograma del volumen de cartílago tibial.48

Figura 31. Histograma del volumen de cartílago patelar.
48

Figura 32. Diferencias de volumen de cartílago entre línea de base y seguimiento. Se resaltan en círculos de línea punteada los datos atípicos.49

Figura 33. Diferencias de volumen de cartílago con datos espurios filtrados.49

Figura 34. Histogramas de niveles de gris. A: profundidad de bits = 12. B: profundidad de bits = 9.
50

Figura 35. Histograma de niveles de gris en la región de interés.
51

Figura 36. Fracciones de nivel de gris por compartimiento "100% apiladas". Se superpone en línea de trazo la forma del histograma general.51

Figura 37. Distribución de las imágenes en lotes de entrenamiento, verificación y validación.52

Figura 38. Detalle de la región de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K.
54

Figura 39. Mapeo de la intensidad del gradiente en la zona de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K.55

Figura 40. Histogramas de la intensidad del gradiente en la región de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K.56

Figura 41. Análisis de convergencia del algoritmo de difusión anisotrópica.56

Figura 42. Resultados del filtro de difusión anisotrópica con distintas iteraciones. .57

Figura 43. Resultado de la aplicación del filtro de difusión anisotrópica.57

Figura 44. Histograma de niveles de gris en la región de interés. Las líneas verticales indican los límites de los intervalos.58

Figura 45. Transformación de mejora de contraste.59

Figura 46. Comparación del histograma de una imagen antes y después de la aplicación de la transformación T.
59

Figura 47. Resultado de la aplicación de la transformación de mejora de contraste.60

Figura 48. Efecto de la geometría local en los valores propios del Hessiano. Extraída de [86].61

Figura 49. Imágenes en falso color mapeando los valores propios del Hessiano (H) a distintas escalas.61

Figura 50. Mapeo de los valores propios del tensor de estructura (S) a distintas escalas.
62

Figura 51. Diagramas de caja de las características seleccionadas.64

Figura 52. Gráfico de la precisión obtenida en función del parámetro k para los distintos métodos de normalización analizados.	67
Figura 53. Aumento de la zona recuadrada en la figura anterior.	67
Figura 54. Comparación entre el tiempo de cómputo de valores propios y su ordenamiento con las funciones originales incluidas en Matlab y las desarrolladas para este proyecto.	69
Figura 55. Histograma de la distribución de valores de la salida de una de las redes neuronales entrenadas.	72
Figura 56. Curva ROC para la misma red neuronal.	72
Figura 57. Esquema del sistema desarrollado.	74
Figura 58. Mapeo en el espacio ROC de los clasificadores preliminares. A la izquierda se amplía la zona recuadrada.	75
Figura 59. Comparación entre RN3 y RN4 con imágenes en falso color realizando un mapeo de los resultados de la clasificación.	76
Figura 60. A la izquierda, imagen en falso color de un corte sagital de una imagen del set de verificación segmentada con el clasificador RN5. A la derecha, matriz de confusión de la clasificación para el volumen completo de la misma rodilla.	77
Figura 61. Resultado obtenido con la segunda instancia de clasificación para la misma rodilla que la Figura 60; mostrando la superposición de la segmentación sobre la imagen original y las matrices de confusión para el volumen completo.	78
Figura 62. Reconstrucción 3D del cartílago articular de la misma rodilla de las figuras anteriores. A la izquierda, segmentación automática. A la derecha, segmentación manual.	78
Figura 63. Superposición de las reconstrucciones 3D automática (en color) y manual (en gris).	79
Figura 64. Medición de espesores en cartílago segmentado manualmente (izquierda) y automáticamente (derecha).	80

Índice de Tablas

Tabla 1. Descripción de la escala KL [15].	18
Tabla 2. Comparación de los protocolos de posicionamiento habituales para Rx de rodilla [17].	19
Tabla 3 Descripción de la escala de Ahlbäck [19].	20
Tabla 4. Tasas de incidencia y prevalencia normalizadas por edad estimadas para las subregiones epidemiológicas en el año 2000 según la OMS [35].	25
Tabla 5. Síntesis de trabajos previos en segmentación de cartílago articular de la rodilla.	45
Tabla 6. Parámetros de difusión anisotrópica.	53
Tabla 7. Valor del percentil 90 de la intensidad del gradiente para distintos valores de K.	55
Tabla 8. Listado de características candidatas y su nomenclatura abreviada.	63
Tabla 9. Resultado del proceso de selección de características.	64
Tabla 10. Resumen de resultados de los clasificadores preliminares.	76
Tabla 11. Resumen de resultados de los clasificadores definitivos.	77

1. Introducción

Los continuos avances en las tecnologías de adquisición de imágenes médicas permiten visualizar cada vez una mayor cantidad de estructuras y con creciente resolución. Esto resulta fundamental para el diagnóstico temprano y seguimiento de diversas patologías, como también la selección de los tratamientos más adecuados.

Si bien la valoración de un profesional entrenado es siempre determinante, resulta cada vez más importante contar con herramientas de análisis objetivo de las imágenes para facilitar la cooperación entre los profesionales de la salud, focalizar el trabajo en las actividades de mayor impacto positivo en paciente, extraer información y obtener conclusiones sobre el tratamiento de un gran número de pacientes.

La segmentación automática permite obtener formas de visualización de las imágenes que complementan a las tradicionales y realizar mediciones cuantitativas que agregan valor a los estudios realizados a los pacientes.

En el campo de las imágenes médicas, y en particular en lo que respecta a los tejidos blandos, son numerosos los desafíos que se presentan en la tarea de segmentación, entre los que se destacan la variabilidad de la morfología de los objetos a segmentar, tanto por las diferencias anatómicas interpersonales como por las patologías que puedan presentarse; la baja relación señal-ruido de las imágenes en comparación con otras aplicaciones; y la frecuente ausencia de límites claros en los objetos a segmentar debido a transiciones graduales de los tejidos, en relación a la resolución espacial disponible.

En el presente trabajo se aborda la temática de la segmentación automática de imágenes médicas aplicada al cartílago de la rodilla a partir de imágenes de resonancia magnética.

1.1. Motivación

Si bien existen diversas patologías que afectan la correcta función del cartílago articular de la rodilla, es la osteoartritis la que más ha impulsado la investigación en este campo. Se trata de una enfermedad degenerativa de alta incidencia que se presenta clínicamente con dolor y pérdida de movilidad articular.

Los métodos de diagnóstico y seguimiento tradicionales están basados en imágenes de radiografía. Esto presenta amplias limitaciones debidas principalmente a la imposibilidad de visualizar directamente el cartílago en estas imágenes, debiendo inferir el estado del mismo en base a los elementos óseos.

La imagenología por resonancia magnética permitió superar esa limitación gracias a su aptitud para la visualización de tejidos blandos y también se vence la barrera de la proyección bidimensional de la radiografía, permitiendo inspeccionar un volumen a distintas profundidades.

Con esta tecnología surge la posibilidad de establecer indicadores sobre el estado del cartílago mediante la medición de parámetros directamente vinculados al

mismo, como su espesor o volumen, en lugar de indirectos como el espacio articular medido en radiografía.

Para poder realizar mediciones como las mencionadas, es necesario contar con una delimitación clara y precisa del cartílago, es decir segmentarlo del resto de las estructuras. La segmentación manual por parte de un usuario entrenado es un método confiable, pero demanda mucho tiempo y requiere personal de elevada calificación.

Ante este escenario, resulta natural la aplicación de técnicas de procesamiento digital de imágenes para abordar la problemática de la segmentación de cartílago articular de manera eficiente. Si bien existen varias propuestas de métodos automáticos y semiautomáticos, no existe todavía una técnica establecida ni un consenso sobre el abordaje óptimo del problema.

1.2. Objetivos

Este Proyecto Integrador tiene como objetivo el diseño e implementación de los algoritmos necesarios para segmentar automáticamente el cartílago articular en imágenes de Resonancia Magnética (RM) de la rodilla, permitiendo la separación de los vóxeles de las imágenes 3D entre cartílago articular y otros tejidos.

Adicionalmente, se pretende realizar para el cartílago una sub-clasificación entre patelar, femoral y tibial.

Por último, se desea aplicar los algoritmos desarrollados en conjunto con herramientas gráficas tridimensionales para obtener una valoración visual de los resultados.

2. Marco Teórico

2.1. La rodilla

La rodilla es la articulación que vincula el muslo con la pierna. Estrictamente hablando, está conformada por dos articulaciones yuxtapuestas: la femoropatelar, entre fémur y la patela; y la femorotibial, que vincula al fémur con la tibia. Sin embargo, desde el punto de vista funcional es conveniente considerarla como una única articulación.

2.1.1. Anatomía

Desde el punto de vista anatómico, la rodilla es una articulación sinovial conformada por una bicondilar (femorotibial) y una troclear (femoropatelar). Asociadas a los elementos óseos, presenta numerosas estructuras blandas que le confieren estabilidad.

En la Figura 1 se ilustran las estructuras anatómicas de la rodilla.

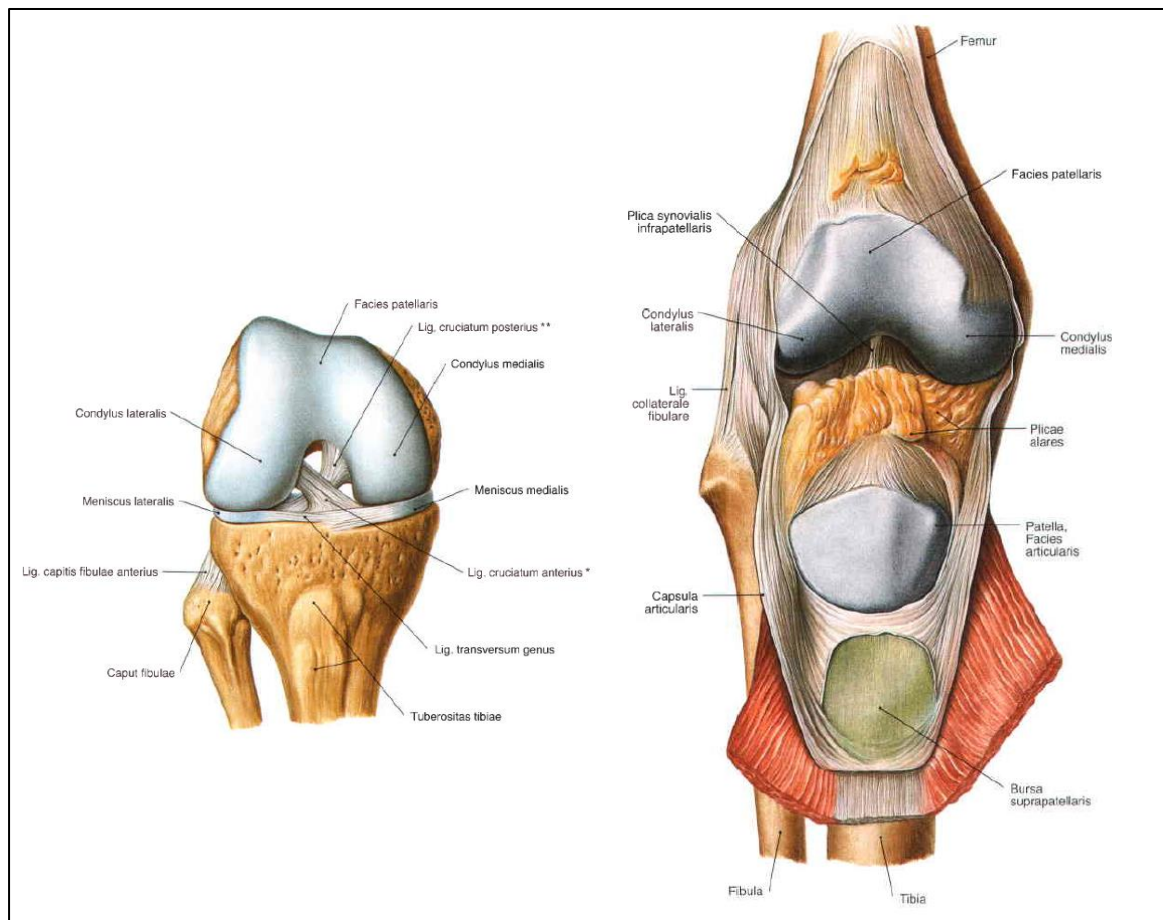


Figura 1. Anatomía de la rodilla. Extraída de [1].

2.1.1.1. Elementos óseos

La porción distal del fémur presenta dos protuberancias redondeadas, alargadas en dirección anteroposterior de forma elipsoidal, llamadas cóndilos. En la parte anterior, los cóndilos convergen en la tróclea femoral, superficie que articula con la patela; mientras que en la parte inferior y posterior están separados por la fosa intercondílea. Lateralmente, los cóndilos presentan una eminencia llamada epicóndilo, que sirve como sitio de inserción a los ligamentos laterales.

Por su parte, la tibia posee en su porción proximal dos superficies levemente cóncavas llamadas cavidades glenoideas, el conjunto de las cuales se denomina platillos tibiales. Entre medio de las mismas se encuentran ubicadas dos eminencias, las espinas tibiales, donde se insertan los ligamentos cruzados. En la parte anterior de la tibia existe otra saliente, denominada tuberosidad anterior, que sirve como sitio de inserción del ligamento patelar.

Por último, en la parte anterior de la rodilla, se encuentra la patela. Se trata de un hueso corto de forma levemente triangular, con el vértice orientado en sentido caudal. Al estar incluido en el tendón rotuliano, puede considerarse como un hueso de tipo sesamoideo.

2.1.1.2. Elementos blandos

Interpuestos entre los cóndilos femorales y los platillos tibiales, se encuentran los meniscos. Se trata de dos estructuras de cartílago fibroso que coaptan las superficies articulares del fémur y la tibia, pues las cavidades glenoideas son poco cóncavas en comparación a los cóndilos, que presentan una convexidad más acentuada. Los meniscos sirven como medios de unión elásticos y transmisores de las fuerzas de compresión entre el fémur y la tibia. En un corte perpendicular al plano articular, los meniscos presentan una sección cuneiforme, con el borde externo de mayor espesor adherido a la cápsula articular, y el borde interno libre. Axialmente presentan forma anular, siendo el exterior más cerrado en forma de "O" y el interno en forma de "C" o "media luna".

La rodilla está sustentada por varios ligamentos que le dan estabilidad y limitan su rango de movimiento. Los ligamentos pueden clasificarse según su situación en intra y extracapsulares. Entre los primeros se destacan los ligamentos cruzados anterior y posterior y entre los últimos los ligamentos laterales externo e interno.

La rodilla en su conjunto está envuelta por una cápsula fibrosa que forma un espacio cerrado en el que quedan confinados los elementos articulares. Además de proveer una estructura de sostén, esta cápsula es la encargada de producir el fluido sinovial, que sirve como elemento lubricante para las superficies articulares. En forma periférica a la cápsula, se encuentran otras estructuras de similar composición, pero de tamaño reducido, llamadas bolsas serosas o bursas. Éstas cumplen una función de amortiguamiento con otras estructuras, como ser músculos y ligamentos.

2.1.2. Fisiología

Siendo una articulación del tipo troclear (bisagra), permite el movimiento de flexión y extensión de la pierna, es decir rotación en un plano sagital. La amplitud media de este movimiento es de 120° con la cadera en extensión y 140° con la cadera en flexión. Estos valores corresponden a la flexión activa, es decir a la acción de los

músculos flexores de la rodilla. La flexión pasiva, es decir por medio de una fuerza externa, alcanza un promedio de 160°.

La rodilla también permite un movimiento de rotación interna y externa de la pierna (rotación axial), aunque en mucho menor medida que la flexo-extensión, con una amplitud de 30° aproximadamente con la rodilla en flexión.

Al mismo tiempo cumple una función estática al permitir la transferencia de carga desde el muslo hacia la pierna.

Al analizar la geometría de las superficies articulares de la rodilla, parecería que la misma permitiera un mayor rango de movimiento en grados de libertad distintos a la rotación sagital, esto se debe a que gran parte de las restricciones están impuestas por estructuras ligamentosas.

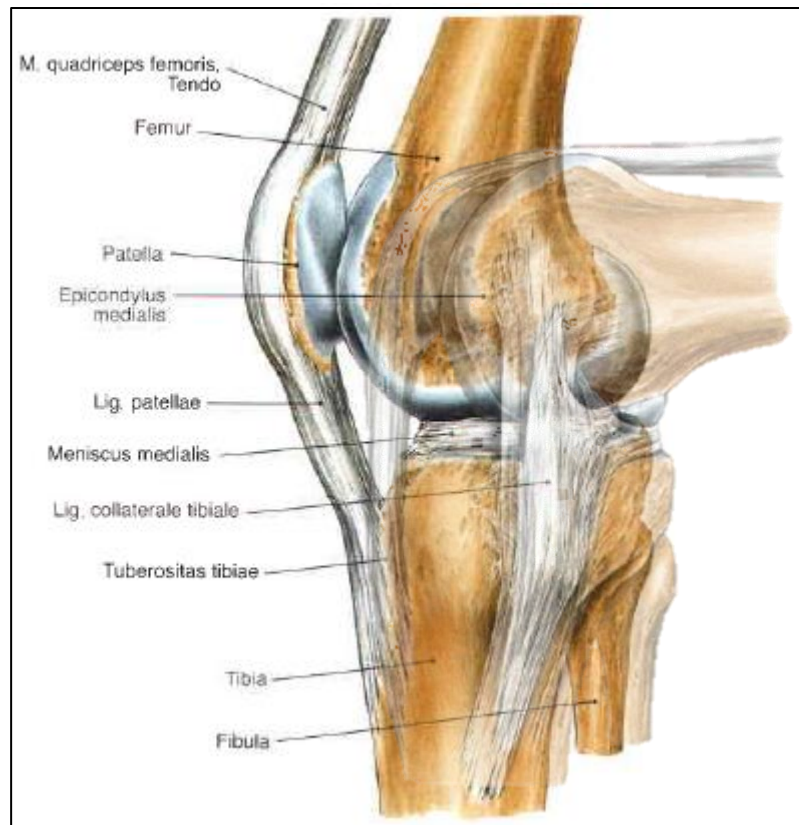


Figura 2. Flexión de la rodilla. Adaptada de [1].

2.1.3. Histología

El cartílago articular es del tipo hialino, que se caracteriza por ser un tejido avascular, aneural y alinfático. Está conformado por un único tipo de células llamadas condrocitos y una matriz extracelular que los mismos secretan. Los condrocitos representan aproximadamente un 10% en peso del cartílago.

La matriz extracelular está compuesta por agua (entre 60 y 80%), fibras de colágeno (10-20%) principalmente del tipo II, proteoglicanos (PG's) (10-15%) y glicoproteínas extracelulares. El colágeno le brinda al tejido resistencia a la tracción, mientras que los proteoglicanos otorgan resistencia a la compresión al proporcionar enlaces que bloquean a las fibras de colágeno. El elevado contenido de agua le proporciona flexibilidad al tejido y juega un papel muy importante en la lubricación articular, al fluir desde el intersticio hacia la cavidad sinovial y viceversa en un proceso denominado *weeping*, cuyo punto de equilibrio es dependiente de la

carga, aumentando así la capa lubricante cuando la presión sobre la superficie articular incrementa.

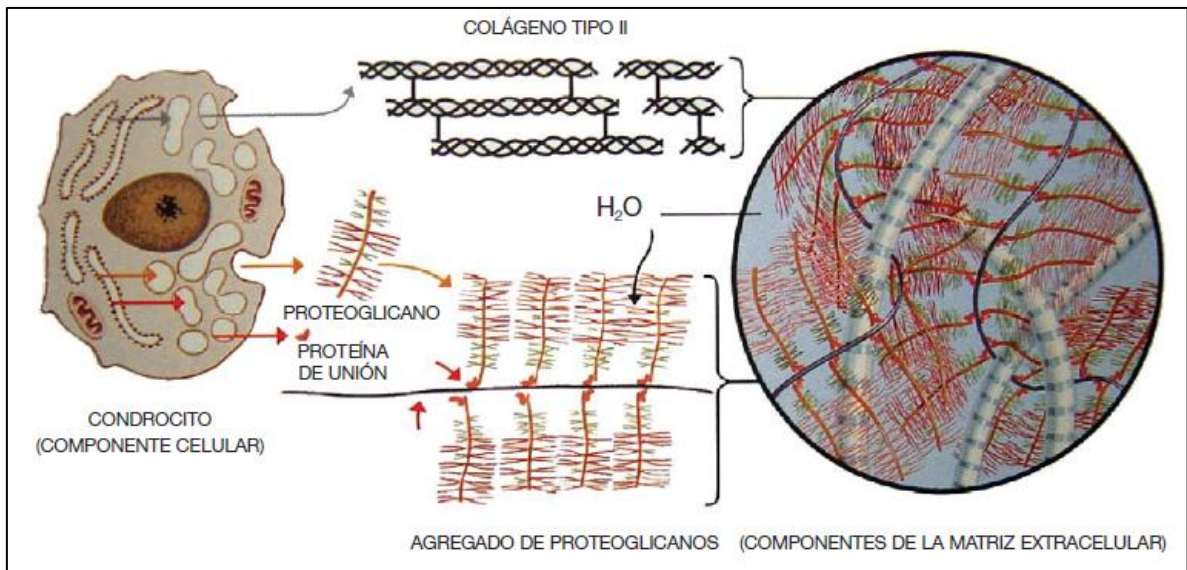


Figura 3. Ilustración de la matriz extracelular conformada por fibras de colágeno y PG's, que son producidos por los condrocitos. Extraída de [2].

Por tratarse de un tejido avascular, el cartílago se nutre fundamentalmente a partir del líquido sinovial, aunque la capa más profunda (1/3 aproximadamente en cuanto a grosor) se puede nutrir a partir de la vascularización epifisaria.

El cartílago articular presenta cuatro capas distinguibles en un corte histológico (ilustradas en la Figura 4):

- Capa superficial: tiene un espesor de 40 μm aproximadamente. Es de escasa actividad metabólica. Presenta menor proporción de PG's que el resto del tejido, y mayor cantidad de fibras de colágeno. Estas últimas están dispuestas principalmente en forma paralela a la superficie articular, por lo que también se la llama capa tangencial. Esta configuración le otorga gran resistencia a esfuerzos de corte y tensión circunferencial. Los condrocitos presentes son de forma aplanada paralela a la superficie.
- Capa intermedia: posee un espesor de 500 μm aproximadamente. Es de elevada actividad metabólica. Presenta mayor concentración de PG's que la capa superficial y menor cantidad de colágeno, cuyas fibras están dispuestas oblicuamente y al azar. Esta capa soporta principalmente esfuerzos de compresión. Se observan condrocitos de forma redondeada.
- Capa profunda: tiene aproximadamente 1000 μm de espesor. Es rica en PG's y fibras de colágeno, cuyas fibras se distribuyen radialmente en forma de arcos. Los condrocitos son de forma redondeada y se ubican formando columnas. La configuración de esta capa le confiere gran resistencia a los esfuerzos de compresión.
- Capa calcificada: tiene un espesor aproximado de 300 μm . No presenta PG's, el colágeno está dispuesto radialmente y presenta cristales de hidroxapatita. Esta capa es adyacente al hueso subcondral, siendo el anclaje del cartílago al hueso. La celularidad es escasa. Está separada de la capa profunda por la "línea de flujo" (*tidemark* en inglés), de 5 μm de

grosor, que es una barrera ondulada con disposición tangencial de sus fibras y que permite soportar esfuerzos cortantes.

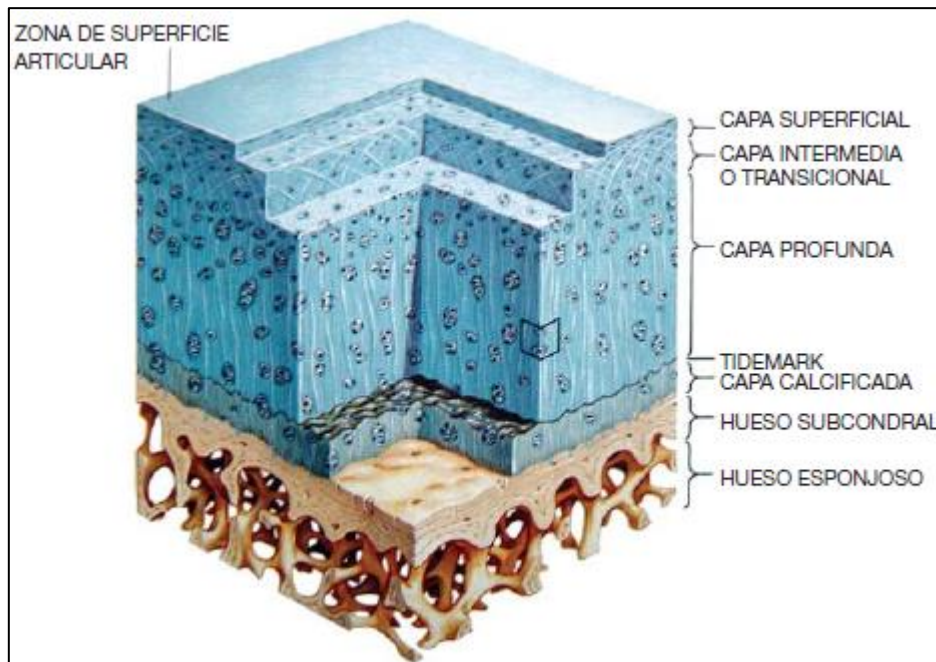


Figura 4. Esquema de la histología del cartílago. Extraída de [2].

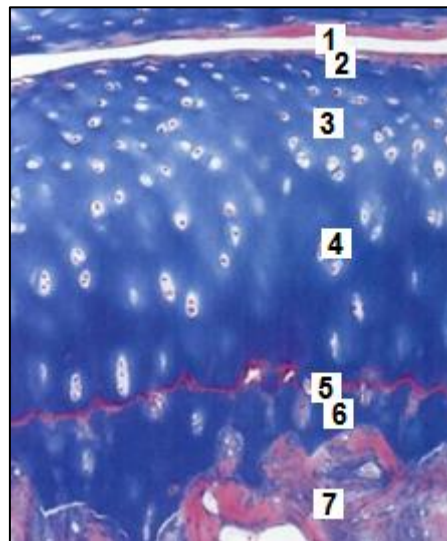


Figura 5. Fotografía microscópica de un preparado histológico de cartílago articular humano mediante tinción tricrómica de Mason. 1: espacio articular; 2: capa superficial; 3: capa intermedia; 4: capa profunda; 5: línea de flujo; 6: capa calcificada; 7: hueso subcondral. Extraída de [3].

2.2. La osteoartritis

Existen numerosas patologías que afectan la articulación de la rodilla mediante un compromiso del cartílago articular, como ser la osteoartritis, artritis reumatoide y la condromalacia patelar, por nombrar algunas. El presente trabajo hace foco en la osteoartritis, por ser la de mayor incidencia y un campo muy activo en investigación.

La osteoartritis (OA), comúnmente llamada artrosis en la práctica clínica, es una condición crónica caracterizada por el desgaste del cartílago articular. Formalmente, puede definirse como un grupo heterogéneo de condiciones que conducen a síntomas y signos articulares que están asociados a defectos de integridad del cartílago y hueso subyacente; compromete cualquiera de los tejidos articulares; el cartílago se degenera y demuestra lesiones de fibrilación, con fisuras y ulceraciones que van determinando la pérdida total del espesor de la superficie articular [4].

Los signos y síntomas principales de la OA incluyen dolor, rigidez, derrame articular, limitación de la movilidad y crepitaciones en el movimiento. Habitualmente son progresivos y de evolución crónica. En el primer estadio de la enfermedad, el dolor está asociado al movimiento y al esfuerzo al que se someten las articulaciones, cesando el mismo con el reposo. Luego, con el agravamiento de la patología, el malestar puede aparecer durante la noche y afectar el descanso, pudiendo llegar a sentirse en forma constante y comprometer en gran medida las actividades diarias. El dolor y las deformaciones articulares producen contracturas que pueden devenir en atrofia muscular, contribuyendo a la inestabilidad e incongruencia articular, que terminan dañando aún más al cartílago y al hueso, en un proceso de retroalimentación positiva que conduce a cuadros clínicos severos, con mayor dolor y pérdida de movilidad [5]. La OA es una de las principales causas de reemplazo total de rodilla (prótesis articular) [6].

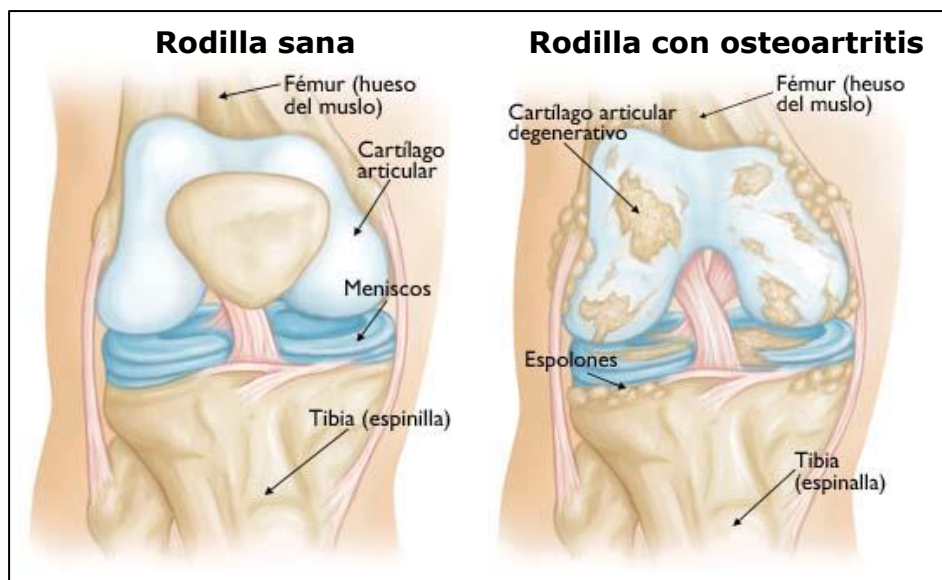


Figura 6. Ilustración de la osteoartritis de rodilla. Extraída de [7].

La OA es una patología de etiología multifactorial, cuyo desarrollo está determinado por la relación de factores sistémicos y locales. Entre las diversas causas se puede mencionar alteraciones genéticas, como mutaciones en genes relacionados al metabolismo del colágeno; aumento en la carga biomecánica de la articulación, ya sea por sobrepeso, mala alineación del miembro inferior o traumatismos. También

son considerados factores de riesgo el aumento de la edad y la realización repetitiva de movimientos como el arrodillamiento y las sentadillas. Existe evidencia que sugiere que la obesidad predispone al desarrollo de OA no sólo por el incremento en la carga mecánica, sino también por la activación neuroendócrina de mecanismos proinflamatorios, ligados principalmente a la leptina, que repercuten negativamente en la homeostasis articular [8].

2.2.1. Diagnóstico y cuantificación

El diagnóstico inicial de la OA surge habitualmente de un examen clínico en pacientes con molestias articulares [5]. El estándar actual para la confirmación del diagnóstico y el monitoreo de la OA de rodilla es la radiografía (Rx). Se trata de un método económico de obtención de imágenes y está ampliamente difundido, que logra una representación bidimensional de estructuras tridimensionales mediante proyección uniplanar.

La resonancia magnética (RM) ha sido incorporada como un estándar complementario a la Rx [5], ya que permite una mejor diferenciación de los tejidos blandos asociados a la articulación.

La ultrasonografía (ecografía) es una técnica ampliamente difundida para la valoración de estructuras blandas, en particular ligamentos y tendones [9]. Su aplicación en pacientes con osteoartritis es frecuente para la detección de patologías asociadas, como la sinovitis y la bursitis [10], aunque la valoración de la articulación completa con esta técnica no es una práctica recomendada ya que no existe suficiente evidencia para realizar diagnóstico de osteoartritis en base a hallazgos ultrasonográficos [11] [12].

Otra práctica relacionada a la osteoartritis de rodilla que cabe mencionar es la artroscopia. Se trata de una técnica quirúrgica mínimamente invasiva que permite explorar el compartimiento articular para confirmación diagnóstica y realizar prácticas terapéuticas [13]. Por más que se trate de una técnica mínimamente invasiva, por su naturaleza quirúrgica, esta práctica más frecuentemente empleada para fines terapéuticos, reservándose su uso diagnóstico para pacientes que requieran diagnóstico diferencial [14].

2.2.1.1. Radiografía

La escala de Kellgren-Lawrence (KL) constituye el primer método sistematizado para establecer una valoración semicuantitativa de la OA [15]. La versión de 1963 de esta clasificación fue fijada por la Organización Mundial de la Salud como *gold standard* para la valoración de la OA [16]. La escala de KL se basa en la evaluación del espacio articular, presencia de osteofitos y deformación de la anatomía normal de los extremos óseos. Consiste en cinco grupos que representan distinto grado de severidad de la OA. La Tabla 1 muestra la graduación de la escala tal como fue propuesta por Kellgren y Lawrence. La Figura 7 muestra ejemplos de radiografías con las distintas graduaciones de la escala KL.

Tabla 1. Descripción de la escala KL [15].

Grado	Severidad	Hallazgos radiológicos
0	Normal	Sin evidencia de osteoartritis.
1	Dudosa	Dudoso estrechamiento del espacio articular y posible osteofitosis.
2	Leve	Osteofitosis y posible estrechamiento del espacio articular.
3	Moderada	Osteofitosis moderada, estrechamiento del espacio articular, esclerosis leve y posible deformación de los extremos óseos.
4	Grave	Osteofitosis severa, marcado estrechamiento del espacio articular, esclerosis severa y deformación de los extremos óseos.

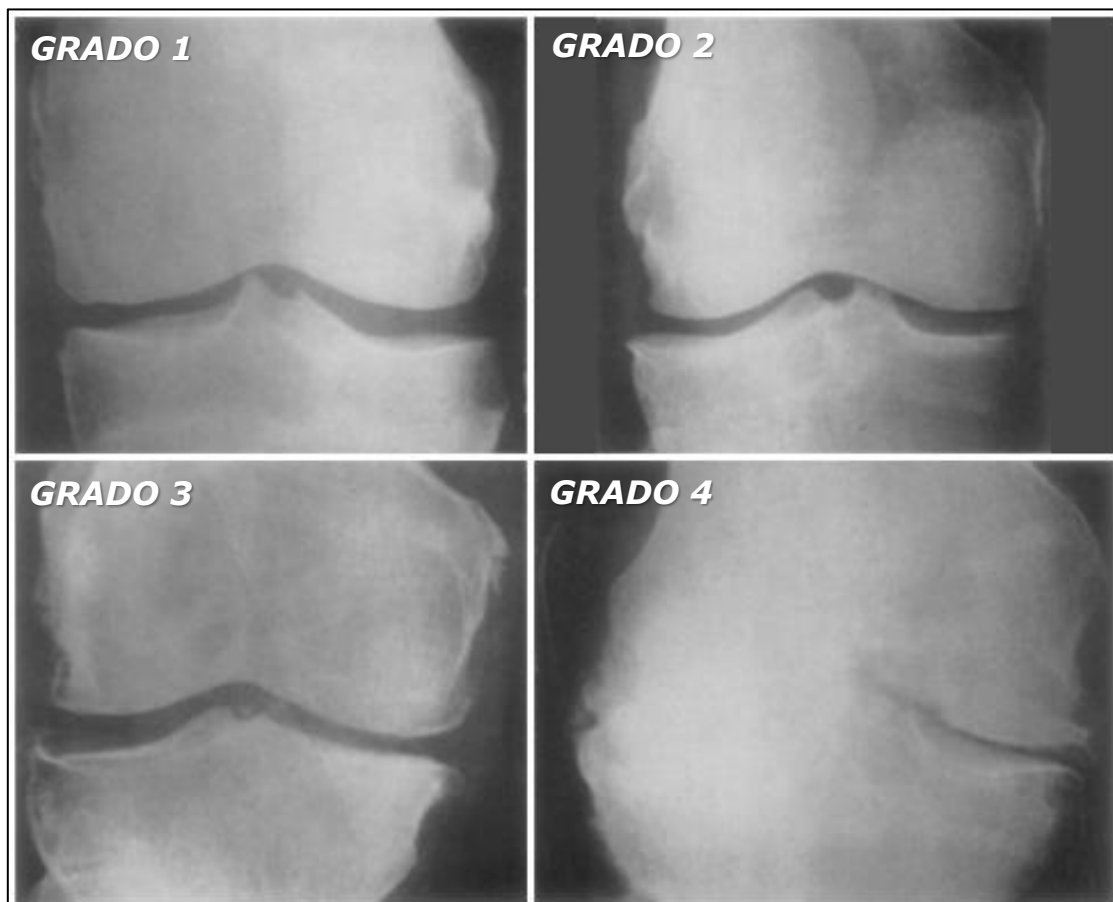


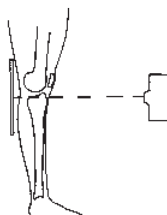
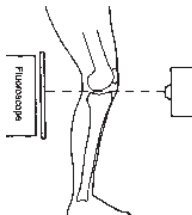
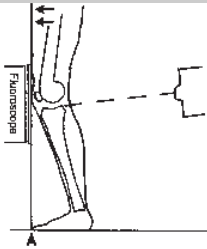
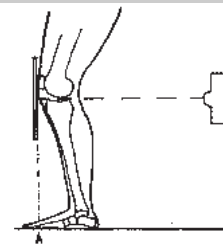
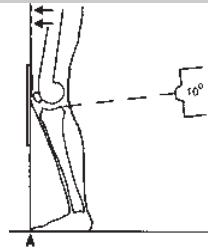
Figura 7. Grados de OA de rodilla según la escala KL [15].

Uno de los principales parámetros a determinar en el análisis de una Rx de rodilla para la graduación de la OA es la amplitud del espacio articular, ya que esta es una forma indirecta de aproximar el espesor de cartílago. Debe tenerse en cuenta, sin

embargo, que este método trae aparejado algunas limitaciones, como ser la alta variabilidad interindividual del espacio articular en condiciones normales, la pequeña magnitud de los cambios a lo largo del tiempo y la multiplicidad de variables que intervienen en la magnitud del espacio articular, como la posición de la rodilla y estructuras meniscales [5].

Para aumentar la precisión en las mediciones realizadas mediante radiografías, se han desarrollado distintas técnicas de posicionamiento de la rodilla para la obtención de las imágenes [17]. La Tabla 2 presenta una comparación de los protocolos más habituales.

Tabla 2. Comparación de los protocolos de posicionamiento habituales para Rx de rodilla [17].

	AP convencional en extensión	AP semiflexión	Lyon Schuss	Metatarsofalángica en semiflexión	PA en flexión fija
Guía fluoroscópica	No	Si	Si	No	No
Esquema					
Posición de rodilla	Extensión	Flexión que permita alinear los márgenes anterior y posterior del platillo tibial medial	Rótula y muslo apoyados en el cassette, y el extremo del hallux coplanar	Rótula en contacto con el cassette coplanar con la 1º metatarsofalángica	Rótula y muslo apoyados en el cassette, y el extremo del hallux coplanar
Flexión de rodilla (grados)	0	7 a 10	20 a 35	7 a 10	20 a 35
Rotación del pie	No	La necesaria para centrar las espinas tibiales en el intercóndilo femoral	La necesaria para centrar las espinas tibiales en el intercóndilo femoral	15º externa	10º externa

Además de la mencionada escala de KL, existe otra graduación de OA muy difundida en la traumatología que es la escala de Ahlbäck, publicada en 1968 [18]. A diferencia de la primera, esta última se basa sólo en el estrechamiento del espacio articular y el desgaste óseo para el diagnóstico. La escala de Ahlbäck posee 6 niveles (0 a 5), cuya descripción es presentada en la Tabla 3.

Tabla 3 Descripción de la escala de Ahlbäck [19]

Grado	Hallazgos radiológicos
0	Sin signos radiológicos de artritis
1	Estrechamiento del espacio articular (con o sin esclerosis subcondral). El estrechamiento está definido por un espacio menor a 3 mm, o menor a la mitad del espacio del otro compartimiento de la misma rodilla (o el compartimiento homólogo de la rodilla contralateral).
2	Obliteración del espacio articular.
3	Defecto/pérdida ósea hasta 5 mm
4	Defecto/pérdida ósea entre 5 y 10 mm
5	Defecto/pérdida ósea mayor a 10 mm, frecuentemente acompañada de subluxación y artritis en el otro compartimiento.

Una consideración importante respecto a esta escala es que está orientada a estadios avanzados de la patología y no a su detección temprana, correspondiéndose el primer nivel a una artritis moderada y los niveles 2 a 5 a distintas magnitudes de una osteoartritis severa. Otro aspecto a considerar es que como la escala de Ahlbäck se basa fundamentalmente en el espacio articular, resulta altamente sensible al posicionamiento de la articulación en la captura de las imágenes [20]. Pese a ser una escala ampliamente difundida, se ha reportado una baja repetitividad tanto inter como intra-observador [19] [21].

La medición del espacio articular para la valoración de la osteoartritis de rodilla mediante imágenes radiográficas es un tema controversial. Si bien es un parámetro estándar, varias publicaciones discuten que esto se debe más a una cuestión de madurez tecnológica que a una bondad del indicador en sí mismo [22] [23] [24]. El principal argumento es que estas técnicas se desarrollaron cuando la radiografía era el único método difundido de imagenología en rodilla, siendo la resonancia magnética y la tomografía computada técnicas de evolución mucho más reciente.

En un estudio de 1995 [25] se evaluó la correlación entre la medición del espacio articular en radiografías convencionales con la medición del espesor de cartílago en radiografías con doble contraste. El resultado fue una alta correlación ($r=0.911$) para el compartimiento medial, pero baja ($r=0.657$) para el compartimiento lateral, como se muestra en la Figura 8.

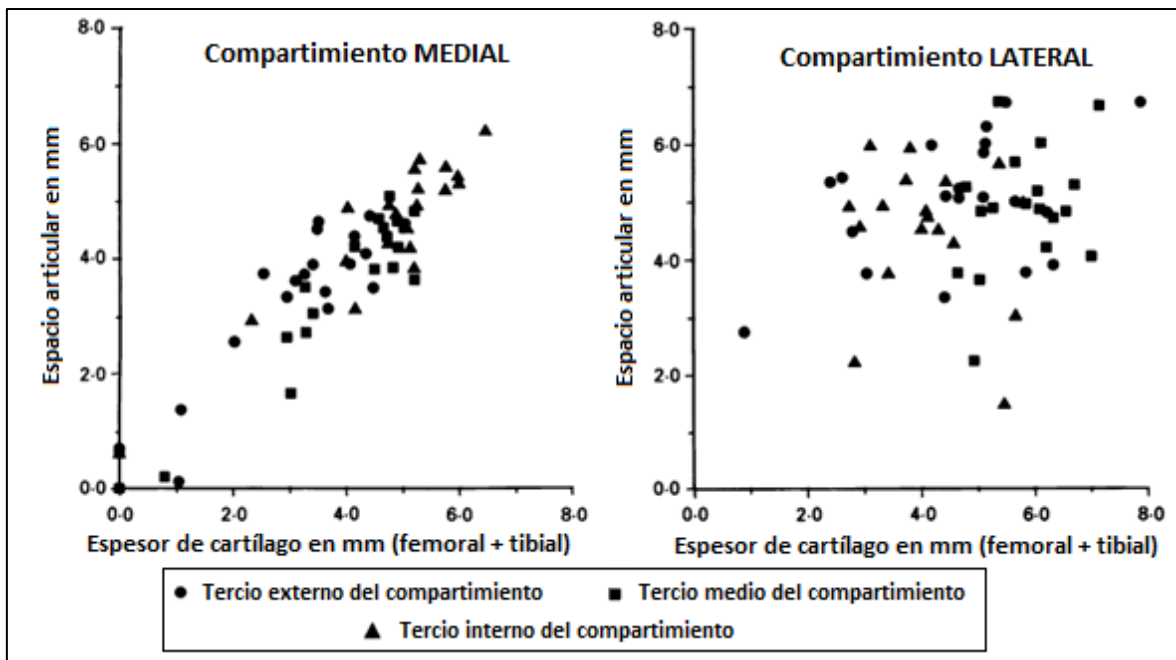


Figura 8. Correlación entre el espesor de cartilago y el espacio articular medido en Rx. Las mediciones del espesor se realizaron sobre radiografías de doble contraste en el tercio interno, medio y externo de cada compartimiento [25].

En otro estudio realizado en 2006, se evaluó la influencia de la posición meniscal en la magnitud del espacio articular [26]. Los resultados indicaron que tanto la extrusión como el adelgazamiento meniscal explican gran parte de la varianza de la medición del espacio articular. Estos resultados son respaldados por un estudio de 2016 [23] en el que se evalúa la magnitud de la extrusión meniscal y consecuente variación del espacio articular bajo distintos escenarios de carga. Un resultado notable de este estudio es la diferencia en el impacto de la posición de los meniscos en el espacio articular según el grado de avance de la OA, decreciendo el mismo con la severidad de la patología.

2.2.1.2. Resonancia magnética

Debido a las limitaciones descritas de la radiografía como método para el diagnóstico y seguimiento de la OA, se han desarrollado métodos basados en resonancia magnética para tal fin. Los más difundidos son WORMS (acrónimo de *Whole Organ MR Scoring*) [27], BLOKS (acrónimo de *Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Scoring*) [28] y KOSS (acrónimo de *Knee Osteoarthritis Scoring System*) [29].

En los tres casos se trata de graduaciones semicuantitativas que evalúan distintos tejidos y tipos de lesiones asociadas a la osteoartritis, analizando a la rodilla desde un punto de vista integral. Si bien los tres métodos presentan diferencias en la forma de valoración de las lesiones, tienen en común que todos analizan la integridad del cartilago, lesiones osteocondrales y de la médula ósea subcondral, presencia de osteofitos, integridad de meniscos y ligamentos y lesiones en los tejidos blandos periféricos (bursitis, sinovitis, efusión, etc.).

El sistema WORMS divide a la rodilla en varias regiones según parámetros exclusivamente anatómicos para el análisis (Figura 9 a y c), y establece las puntuaciones estrictamente bajo esta división, por lo que si una lesión abarca más de una región recibirá varias puntuaciones [27]. Por el contrario, otros métodos

están orientados al análisis de las lesiones individualmente, lo que puede resultar conflictivo cuando, por la evolución de la patología en el tiempo, varias lesiones convergen a una de mayor tamaño [12].

El sistema KOSS también establece una división regional basada en parámetros anatómicos, pero de forma más simplificada que el método WORMS, considerándose tres regiones para la patela, y la división en lateral y medial de los platillos tibiales, los cóndilos femorales y las caras de la tróclea femoral [30]. La forma de analizar las lesiones combina un enfoque regional (similar a WORMS) y un enfoque en lesiones individuales [12].

El sistema BLOKS también realiza una división de la rodilla en regiones para su análisis, pero, a diferencia de los métodos WORMS y KOSS, en este caso el criterio es funcional, separándose al fémur distal en la región que soporta carga y la región troclear (Figura 9b) [28]. En el plano coronal tanto BLOKS como WORMS utilizan la misma división anatómica entre los compartimientos medial y lateral, agregando una región espinal en la zona central de la tibia proximal (Figura 9c) [31].

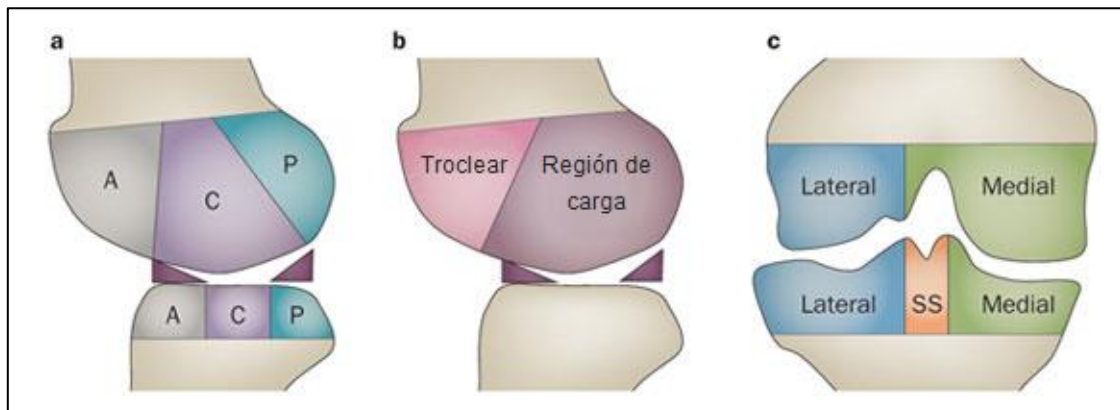


Figura 9. Divisiones regionales de WORMS (a y c) y BLOKS (b y c). A = anterior; C = central; P = posterior; SS = región de las espinas tibiales [31].

A la hora de evaluar un método de análisis dependiente de un observador humano, resulta imperioso considerar tanto la repetitividad intra- como inter-observador.

Para el método WORMS se reporta un coeficiente de correlación interclase (ICC) inter-observador de 0.89 en promedio, siendo el valor más bajo 0.74 para los puntajes de lesiones de médula ósea subcondral y sinovitis [27].

Para el método BLOKS se reporta un coeficiente kappa ponderado (*w-kappa*) inter-observador de 0.68 en promedio. El valor mínimo es de 0.51 para el puntaje de extrusión meniscal [28].

Para el método KOSS se reporta una repetitividad inter-observador de 0.76 en términos de ICC promedio y 0.71 en *w-kappa* promedio. El valor más bajo se da para el puntaje de defectos en cartílago, siendo de 0.51 y 0.57 (ICC y *w-kappa* respectivamente). En cuanto a la repetitividad intra-observador, se reporta 0.84 ICC promedio y 0.80 *w-kappa* promedio. En este caso, el valor más bajo en términos de ICC es de 0.59 para el puntaje de subluxación (0.82 *w-kappa*); mientras que en términos de *w-kappa* el mínimo es de 0.56 para el puntaje de degeneración intrasustancia (0.71 ICC) [29].

En un estudio realizado en 2010 se realizó una comparación entre los métodos WORMS y BLOKS para el análisis transversal de una cohorte de pacientes

osteoartríticos [32], y en una segunda parte del mismo estudio una comparación del análisis longitudinal de la misma cohorte con el seguimiento de un año [22].

La repetitividad inter-observador se reporta en 0.84 y 0.82 *w-kappa* promedio para WORMS y BLOKS respectivamente; siendo ambos métodos equivalentes para las puntuaciones del compartimiento tibio-femoral medial, ligeramente superior BLOKS para el compartimiento tibio-femoral lateral (0.92 contra 0.80) y superior WORMS para el compartimiento patelo-femoral (0.94 contra 0.72).

Además de la evaluación de la repetitividad de los métodos, en estas publicaciones también se discute que ambos sistemas producen resultados similares para estudios transversales, con una potencial ventaja de BLOKS para el análisis de lesiones meniscales, mientras que WORMS puede aportar información valiosa para la relación espacial de los cambios estructurales en la OA de rodilla. En cuanto al análisis en estudios longitudinales, se concluye que el sistema WORMS posee mayor valor predictivo a la pérdida de cartílago en los puntajes para lesiones de médula ósea subcondral, sumando a esto que comparar puntajes con el sistema BLOKS resulta a menudo confuso debido a la fusión o división de las lesiones.

También se concluye que la puntuación de lesiones meniscales del sistema BLOKS es mucho más sensible a cambios, mientras que el sistema WORMS posee bajo valor predictivo en la pérdida de cartílago en este punto. Otro punto que se analiza es el tiempo insumido para la valoración del set de imágenes de un paciente (línea de base y seguimiento), siendo el mismo de 80 minutos aproximadamente para WORMS y 120 minutos aproximadamente para BLOKS. Si bien existe una diferencia considerable a favor del primero, en ambos casos se trata de tiempos muy extensos, con lo que implementar estos análisis en ensayos clínicos en los que el volumen de pacientes es elevado resulta extremadamente oneroso; incluso la implementación en la práctica clínica es poco viable.

Es principalmente por este último motivo (el tiempo insumido) y por la necesidad de contar con indicadores imparciales que varios estudios evalúan el desempeño de métodos cuantitativos para la valoración del cartílago articular. Además, se sugiere que los indicadores cuantitativos poseen mayor sensibilidad a la variación en el tiempo que los semicuantitativos [31].

En un estudio realizado en 2009 [33] se analizó la aptitud de varios parámetros cuantitativos, entre ellos volumen, espesor y área, para la diferenciación de rodillas con distintos grados de OA. Los resultados indicaron una clara disminución de volumen y espesor para casos de OA moderada y severa (KL 3 y 4), pero no para casos con OA leve (KL 1 y 2). Paradójicamente, en estos casos se observó un ligero incremento en el espesor, el cual se presume es atribuible a una fase de hipertrofia previa a la erosión en el proceso degenerativo del cartílago.

En otro estudio realizado en 2010 [24] se obtuvieron resultados similares: disminución significativa del espesor y volumen de cartílago para OA moderada y severa, pero no para OA leve. Sin embargo, en este estudio sí se encontró una correlación positiva con la OA leve al realizar el análisis cuantitativo por subregiones, aunque se concluyó que para estos casos los métodos semicuantitativos (WORMS) poseen mayor sensibilidad.

2.2.1.3. Ecografía

La ecografía es una técnica de imágenes que ha intentado ser incorporada para la valoración de la OA de rodilla. En un estudio de revisión de 2009 [10] se concluyó que, si bien puede ser una herramienta útil para la valoración de la inflamación y detección de sinovitis, todavía falta evidencia para su uso sistemático en la práctica clínica. En un estudio más reciente, de 2014 [11], no se encontró una correlación significativa entre los hallazgos ultrasonográficos y el dolor articular u otros signos y síntomas de OA.

2.2.2. Incidencia y prevalencia

En epidemiología, la tasa de incidencia de una enfermedad es la proporción de casos nuevos en una determinada población en un determinado período de tiempo, mientras que la tasa de prevalencia es la proporción de enfermos independientemente del momento en que hayan adquirido la enfermedad [34].

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente el 10% de la población mundial superior a los 60 años de edad posee problemas sintomáticos atribuibles a la osteoartritis. También se estima que, en personas menores a 45 años, la incidencia es mayor en varones que en mujeres, mientras que esto se revierte en personas con más de 55 años [35].

En la Figura 10 se presentan gráficamente las tasas de prevalencia estimadas por la OMS para la osteoartritis de rodilla en el año 2000 discriminando entre sexo y franja etaria, y en la Tabla 4 las tasas de prevalencia e incidencia estimadas también para el mismo año, pero de forma normalizada por edades. Cabe aclarar que la mayoría de los estudios disponibles para la generación de estos datos corresponden a las regiones de Europa y EE.UU. También resulta pertinente aclarar que Argentina pertenece a la región "AMRO B".

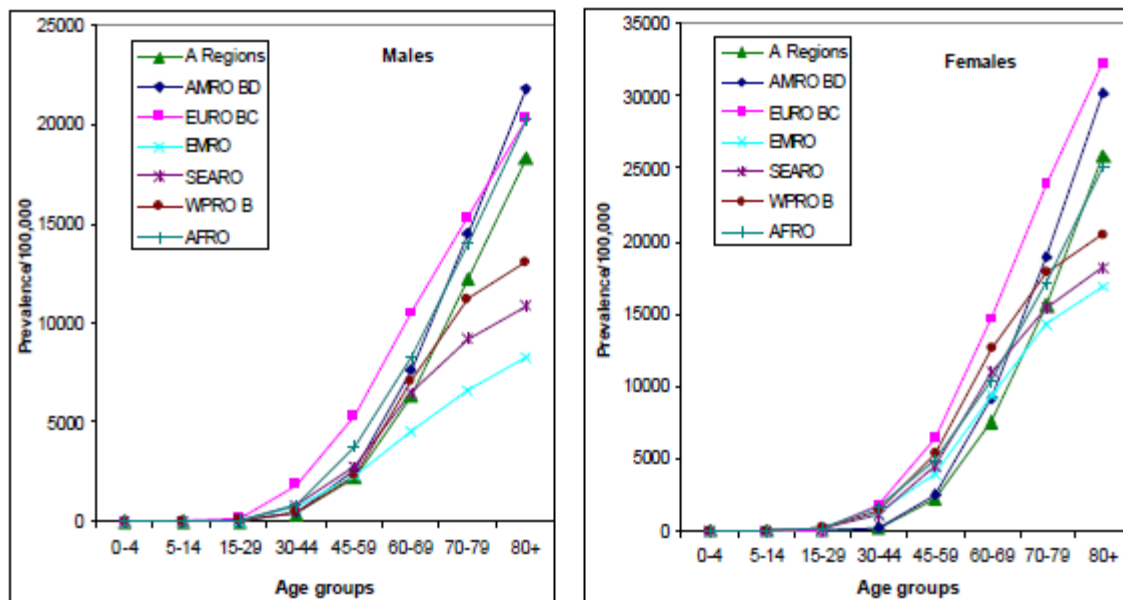


Figura 10. Tasas de prevalencia de osteoartritis de rodilla estimada por sexo y franja etaria para las regiones epidemiológicas en el año 2000 según la OMS [35].

Tabla 4. Tasas de incidencia y prevalencia normalizadas por edad estimadas para las subregiones epidemiológicas en el año 2000 según la OMS [35].

Subregión	Incidencia cada 100 000 (normalizada por edad)		Prevalencia cada 100 000 (normalizada por edad)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
AFRO D	148.1	183.5	2176	2894
AFRO E	148.1	183.5	2176	2894
AMRO A	123.8	155.6	1641	1915
AMRO B	144.7	181.2	1900	2224
AMRO D	144.7	181.4	1879	2184
EMRO B	67.7	136.8	1163	2325
EMRO D	75.2	142.4	1234	2273
EURO A	119.9	144.9	1583	1773
EURO B1	176.9	248.2	3086	3942
EURO B2	110.4	176.8	1737	2752
EURO C	188.1	253.1	2869	3683
SEARO B	179.6	195.2	2819	3236
SEARO D	70.0	141.6	1197	2327
WPRO A	120.3	156.2	1593	2040
WPRO B1	99.0	174.4	1476	2996
WPRO B2	176.7	192.7	2886	3406
WPRO B3	194.9	213.4	3089	3654
<i>Mundo</i>	<i>119.7</i>	<i>178.6</i>	<i>1770</i>	<i>2693</i>

2.3. Resonancia Magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un fenómeno físico en el cuál los núcleos atómicos absorben y re-emiten energía en forma de radiación electromagnética. Para que este fenómeno ocurra, el núcleo atómico debe tener un momento magnético neto no nulo, condición que se cumple cuando el número de protones y/o neutrones es impar. La RMN se basa en la oscilación sincronizada (resonancia) de estos momentos magnéticos al ser expuestos a un campo magnético externo. Un punto clave de este fenómeno es que la frecuencia de resonancia es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético externo [36].

La imagenología por resonancia magnética (IRM) es una técnica de adquisición de imágenes basada en la RMN, ampliamente usada en medicina ya que permite obtener imágenes de alta resolución del interior del cuerpo humano, con buen contraste entre los distintos tejidos [37].

2.3.1. Principios físicos

El espín de una partícula subatómica es una propiedad física, como la masa o la carga eléctrica, que se manifiesta en forma de un momento dipolar (magnético). Cuando las partículas se encuentran apareadas, como los protones en un núcleo de Helio, el efecto magnético no es observable externamente, ya que el de una partícula anula al de la otra. Es por este motivo que el fenómeno de resonancia magnética nuclear se observa sólo en átomos que poseen una cantidad impar de protones y/o neutrones.

El hidrógeno es el elemento más abundante en el cuerpo humano, principalmente como componente de las moléculas de agua, pero también en cadenas hidrocarbonadas y ácidos grasos. Se trata de un elemento cuyo núcleo consiste en un único protón, que por ende presenta propiedades magnéticas observables debido al espín no apareado.

Al aplicar un campo magnético constante \mathbf{B}_0 a un espín con momento magnético $\boldsymbol{\mu}$, este experimenta un torque $\boldsymbol{\tau}$. La ley de movimiento de cada espín individual está gobernada por la ecuación

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\gamma}\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\gamma}\boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}_0 \quad (2.1)$$

Donde $\boldsymbol{\gamma}$ es el coeficiente giromagnético, una constante dependiente de la masa y la carga de la partícula. Para núcleo de hidrógeno, el valor de $\boldsymbol{\gamma}$ es $267.51 \cdot 10^6$ rad/s T. De la ecuación 2.1 se deduce que la variación del momento magnético es siempre normal al mismo, por lo que no varía en magnitud sino en su dirección, describiendo una trayectoria circular en torno al eje del campo \mathbf{B}_0 en un movimiento de precesión, de manera análoga a un giroscopio en un campo gravitatorio o, en forma más general, a cualquier cuerpo con un momento angular inmerso en un campo de fuerza de la misma especie. El movimiento de precesión es ilustrado en la Figura 11.

La frecuencia del movimiento de precesión es conocida como frecuencia de Larmor y está definida por la ecuación:

$$\omega_0 = \boldsymbol{\gamma} \|\mathbf{B}_0\| \quad (2.2)$$

Para el análisis, se asume que el campo \mathbf{B}_0 está alineado con el eje z. De este modo, el momento dipolar de cada partícula puede ser descompuesto en una componente en el eje z (paralela a \mathbf{B}_0), y otra en el plano xy (normal a \mathbf{B}_0). El ángulo que forma esta última con el semieje x positivo se denomina fase, y se representa como Φ .

Al aplicar el campo \mathbf{B}_0 a una muestra de una sustancia que contenga núcleos con momentos dipolares no apareados, estos adquirirán inmediatamente un movimiento de precesión. Este movimiento genera a su vez pequeños campos magnéticos en torno a cada núcleo, que interactúa con los espines en su proximidad, alterando su movimiento en un fenómeno denominado relajación longitudinal. Este fenómeno es descrito en mayor profundidad más adelante en esta misma sección, pero es importante mencionar que su efecto es el sesgo en la orientación de los espines individuales, que inicialmente es aleatoria, hacia el sentido del campo externo.

Esta tendencia de "ordenamiento" de los espines es contrastada por la energía térmica de la sustancia, que tiende a aleatorizar estas direcciones. El efecto neto, observable externamente, es un momento magnético en la misma dirección y sentido que el campo \mathbf{B}_0 . A este momento resultante se lo llama "vector de magnetización" (\mathbf{M}).

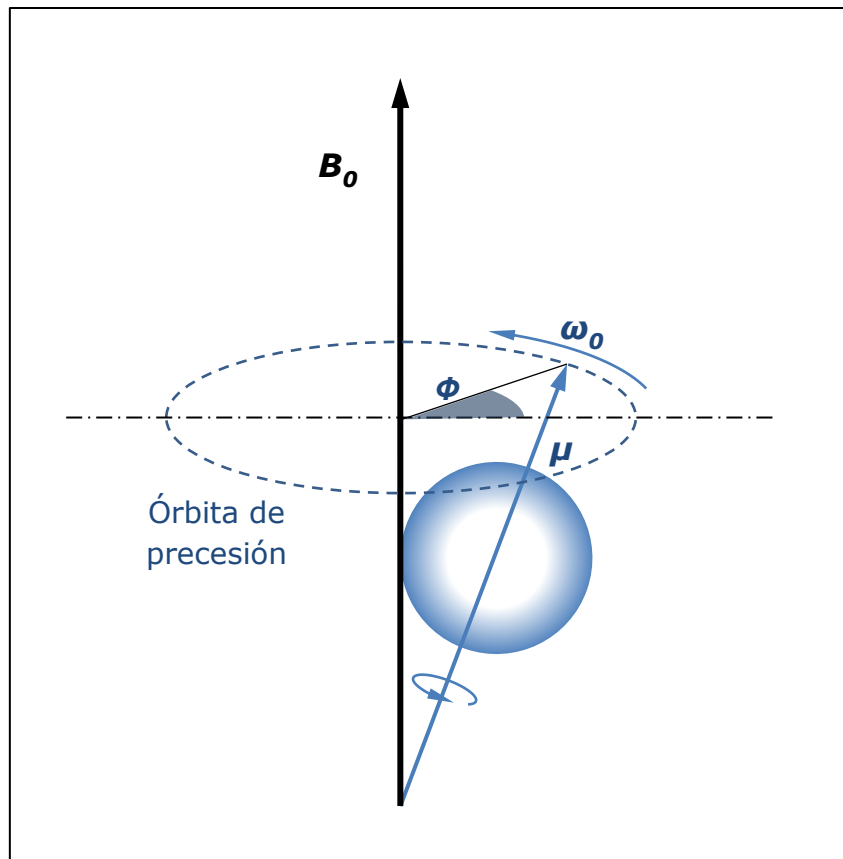


Figura 11. Precesión de una partícula con momento magnético μ , inmersa en un campo B_0 .

2.3.1.1. Resonancia y pulsos de radiofrecuencia

La aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) en dirección perpendicular a B_0 genera un campo magnético oscilante B_1 . Este campo interactúa con los momentos magnéticos de cada protón de manera análoga a lo descrito para el caso de B_0 , con la diferencia que la intensidad B_0 es varios órdenes de magnitud mayor a B_1 .

Si la frecuencia del pulso de RF coincide con la frecuencia de Larmor, se produce el fenómeno de resonancia, ya que cada vez que el espín completa medio giro de precesión, el campo se invierte 180° . Esto se traduce en que la componente paralela al plano de precesión del vector $\mu \times B_1$ tiene siempre el mismo sentido, mientras que la componente perpendicular tiene un sentido durante una mitad del giro, y el sentido opuesto en la otra mitad, siendo nula su resultante. El resultado neto es un torque (τ) actuando en forma perpendicular a la dirección de B_1 y al plano de precesión (Figura 12).

Como consecuencia de esta resonancia, todos los espines (y por ende el vector de magnetización M) sufren una rotación respecto a la dirección de B_1 (Figura 13). Dependiendo de la intensidad y duración del pulso de RF será el ángulo de rotación que experimenten. La mayoría de las secuencias de IRM se basan en la aplicación de pulsos que producen la rotación de M en 90° y 180° aplicados a distintos intervalos de tiempo.

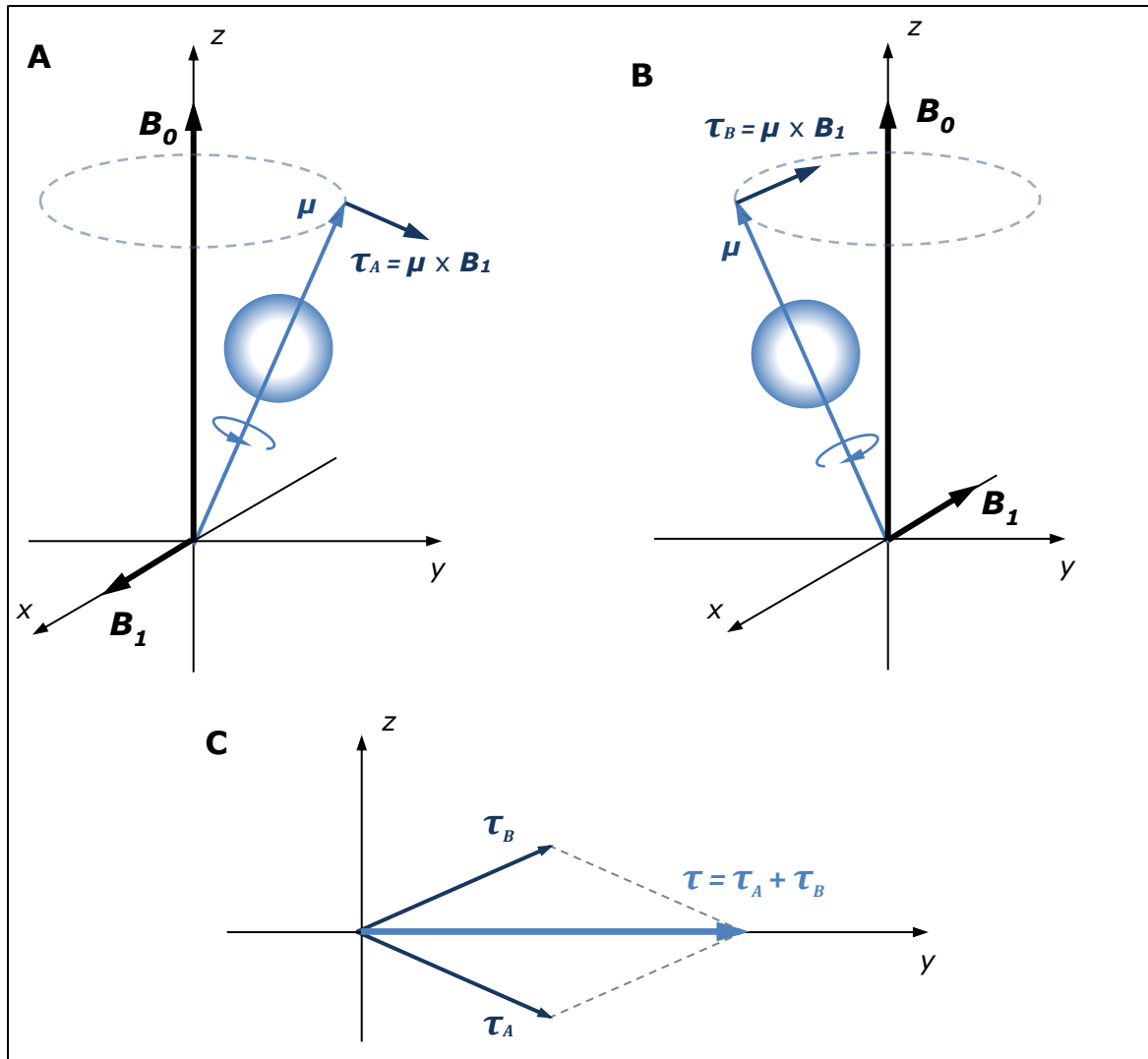


Figura 12. Esquematzación del fenómeno de resonancia. A: el espín recibe un torque en un instante dado debido al campo B_1 . B: torque aplicado al espín por el campo B_1 al cabo de media órbita de precesión. C: torque resultante.

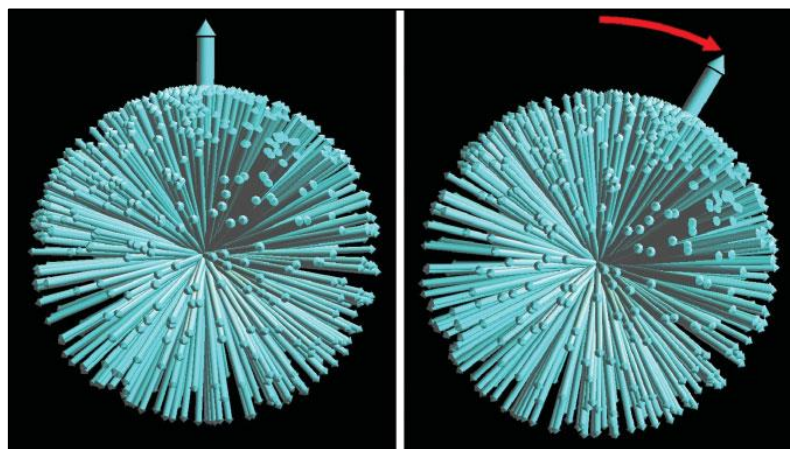


Figura 13. Rotación del vector M tras la aplicación de un pulso de RF en la frecuencia de Larmor. Adaptado de [38].

2.3.1.2. Relajación longitudinal

Luego de aplicar un pulso de 180° , los protones tenderán a retornar a su estado de baja energía hasta volver a alcanzar el estado de equilibrio térmico. Esta transición, conocida como relajación longitudinal, sigue una ley exponencial cuya constante de tiempo se denomina T_1 y es una característica intrínseca de cada sustancia, por lo que tejidos con diferentes composiciones poseen distintas constantes T_1 . En la Figura 14 se ilustra la curva de relajación longitudinal para una constante $T_1=4000$ ms, un valor típico para el líquido cefalorraquídeo (LCR).

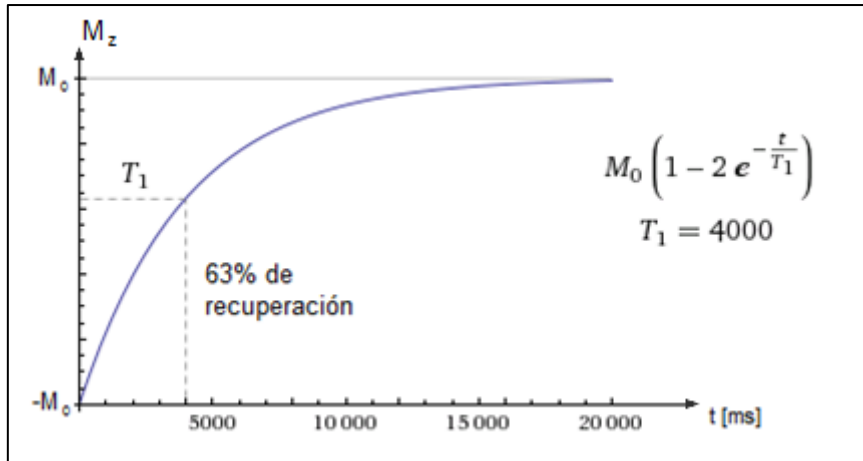


Figura 14. Relajación longitudinal.

En una secuencia de IRM comúnmente utilizada en la práctica clínica, se obtienen imágenes denominadas "ponderadas en T_1 ", aunque habitualmente se refiere a ellas simplemente como " T_1 ". En estas imágenes no se realiza una medición de la constante T_1 para cada vóxel, ya que esto implicaría tomar varias muestras de la señal y realizar un ajuste de una función exponencial para determinar el valor de la constante. El procedimiento consiste, en cambio, en tomar una muestra a un tiempo preestablecido y generar la imagen mediante un mapeo de estos valores, como se ejemplifica en la Figura 15. De este modo, los tejidos con una constante T_1 baja, que recuperan rápidamente la magnetización longitudinal, se verán más brillantes, mientras aquellos que posean una T_1 alta se verán más oscuros.

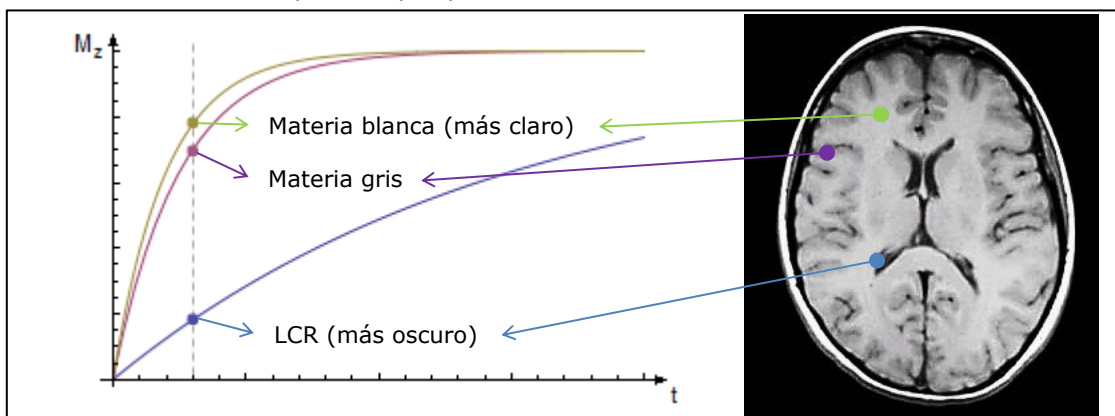


Figura 15. Construcción de una imagen ponderada en T_1 .

Un inconveniente de este método la imagen generada no depende únicamente del valor de T_1 , sino que hay otros factores que intervienen. Por ejemplo, la densidad protónica, ya que a mayor cantidad de núcleos que contribuyan al vector de

magnetización, mayor será el valor de M_0 y por ende mayor el valor muestreado de la señal.

2.3.1.3. Relajación transversal

Si se aplica un pulso de 90° , el vector de magnetización (que inicialmente está alineado con el eje z) es llevado al plano xy . Al igual que en el caso del pulso de 180° , los espines tenderán a regresar al estado de equilibrio térmico, pero las interacciones magnéticas que provocan la disminución de la magnetización en el plano transversal (xy) corresponden a distintos fenómenos que la relajación longitudinal. En este caso, si se analiza la magnitud del componente transversal de \mathbf{M} , se observa un decrecimiento exponencial cuya constante de tiempo es denominada T_2 , como se ilustra en la Figura 16.

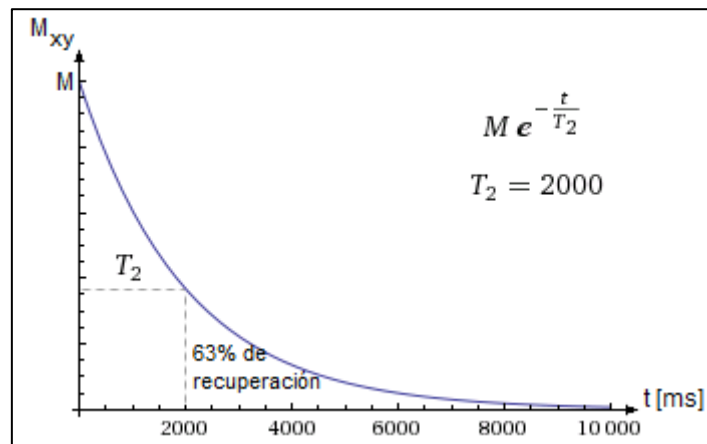


Figura 16. Relajación transversal.

Al igual que en el caso de la relajación longitudinal, una secuencia básica de IRM obtiene imágenes denominadas "ponderadas en T2". El principio es muy similar al de las imágenes ponderadas en T1, presentándose las mismas limitaciones. La Figura 17 ejemplifica el proceso de construcción de una imagen ponderada en T2.

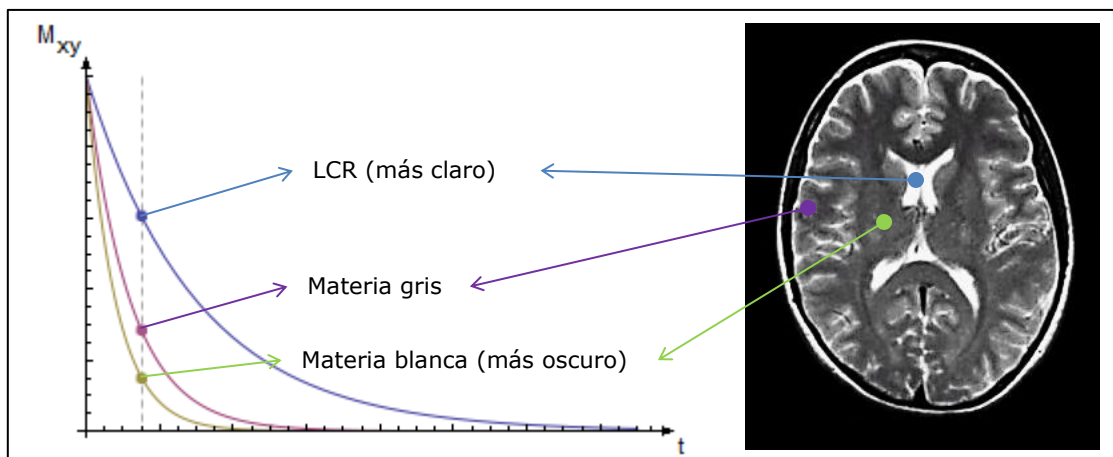


Figura 17. Construcción de una imagen ponderada en T2.

2.3.2. Secuencias de resonancia magnética para la valoración del cartílago articular

El principal objetivo de una resonancia magnética a la hora de evaluar el cartílago de una articulación es permitir una valoración de la anatomía y fisiología del mismo. Para ello resulta imprescindible poder distinguirlo del resto de los tejidos.

Si bien las secuencias convencionales (T1, T2 y densidad de protones) permiten una evaluación razonable, existen muchas zonas de la articulación en la que el contraste entre el cartílago y otros tejidos es pobre. Por este motivo, numerosas secuencias específicas se han desarrollado con el objetivo de lograr una buena representación del cartílago articular [39].

Una secuencia ampliamente difundida para la evaluación del cartílago articular es la denominada FLASH (*Fast Low-Angle Shot*), aunque en los últimos años está cobrando cada vez más relevancia la denominada DESS (*Dual Echo Steady State*) por la capacidad de esta última de generar imágenes con espesor de corte reducido (menor a 1mm) en poco tiempo (aproximadamente 10 minutos por rodilla) [40].

Otras secuencias comúnmente utilizadas son las del grupo *spin echo*, FSE (*Fast Spin Echo*) y TSE (*Turbo Spin Echo*). Estas secuencias obtienen imágenes con buena resolución bidimensional, pero con espesores de corte elevados; además tienden a ser más difusas que otras secuencias y en ocasiones presentan bajo contraste [39].

También son difundidas las secuencias del tipo *gradient echo*: SPGR (*Spoiled Gradient Echo*), GRASS (*Gradient Acquisition in Steady State*) y FFE (*Fast Field Echo*). Con estas secuencias se obtienen imágenes con buena resolución tridimensional, espesores de corte alrededor de 1.5 mm, y buen contraste. Su principal uso es la evaluación morfológica del cartílago, especializándose cada variante en alguna aplicación diferente [39]. La previamente mencionada FLASH también pertenece al grupo de secuencias de *gradient echo*.

En los últimos años se han desarrollado secuencias de adquisición de resonancia magnética que permiten obtener mediciones cuantitativas de parámetros asociados a estados fisiológicos y patológicos del cartílago. Estas técnicas entran dentro de un grupo de metodologías denominadas resonancia magnética cuantitativa o qMRI (*quantitative Magnetic Resonance Imaging*), y las principales modalidades son el mapeo de T2, mapeo de T1 ρ y dGEMRIC (*delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage*). Dentro de este grupo de técnicas cuantitativas también se agrupa a la medición de parámetros morfológicos como volumen, espesor y área, generalmente a partir de reconstrucciones tridimensionales del cartílago [41].

La técnica de mapeo de T2 se basa en la influencia de la matriz extracelular de colágeno y proteoglicanos en el comportamiento de las moléculas de agua. En un cartílago sano, la matriz es relativamente densa y ejerce una alta influencia en las moléculas de agua, en cambio en un cartílago edematizado esta influencia disminuye, observándose un incremento en el tiempo de relajación transversal (T2) [42].

La técnica de mapeo de T1 ρ cuantifica la relajación longitudinal en un marco de referencia rotativo. Se ha comprobado en varios estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el T1 ρ presenta una fuerte correlación negativa con la concentración de proteoglicanos (PG's) en la matriz extracelular del cartílago. En pacientes con principios de osteoartritis, la concentración de PG's disminuye, aumentando así el T1 ρ ; esto permite un diagnóstico temprano de la patología [43].

La técnica de dGEMRIC requiere la inyección endovenosa de un medio de contraste a base de gadolinio. La presencia de glicosaminoglicanos (GAG's) en la matriz extracelular del cartílago inhibe la absorción de este medio de contraste por repulsión electrostática. En un paciente con principios de osteoartritis, la concentración de GAG's disminuye, aumentando así la absorción de gadolinio, lo

que se ve reflejado en un acortamiento del tiempo T1 [44]. Las desventajas principales de este método es que requiere la aplicación de un medio de contraste y el tiempo requerido para el estudio, ya que el pico de absorción se da entre dos y ocho horas después de la inyección del gadolinio [41].

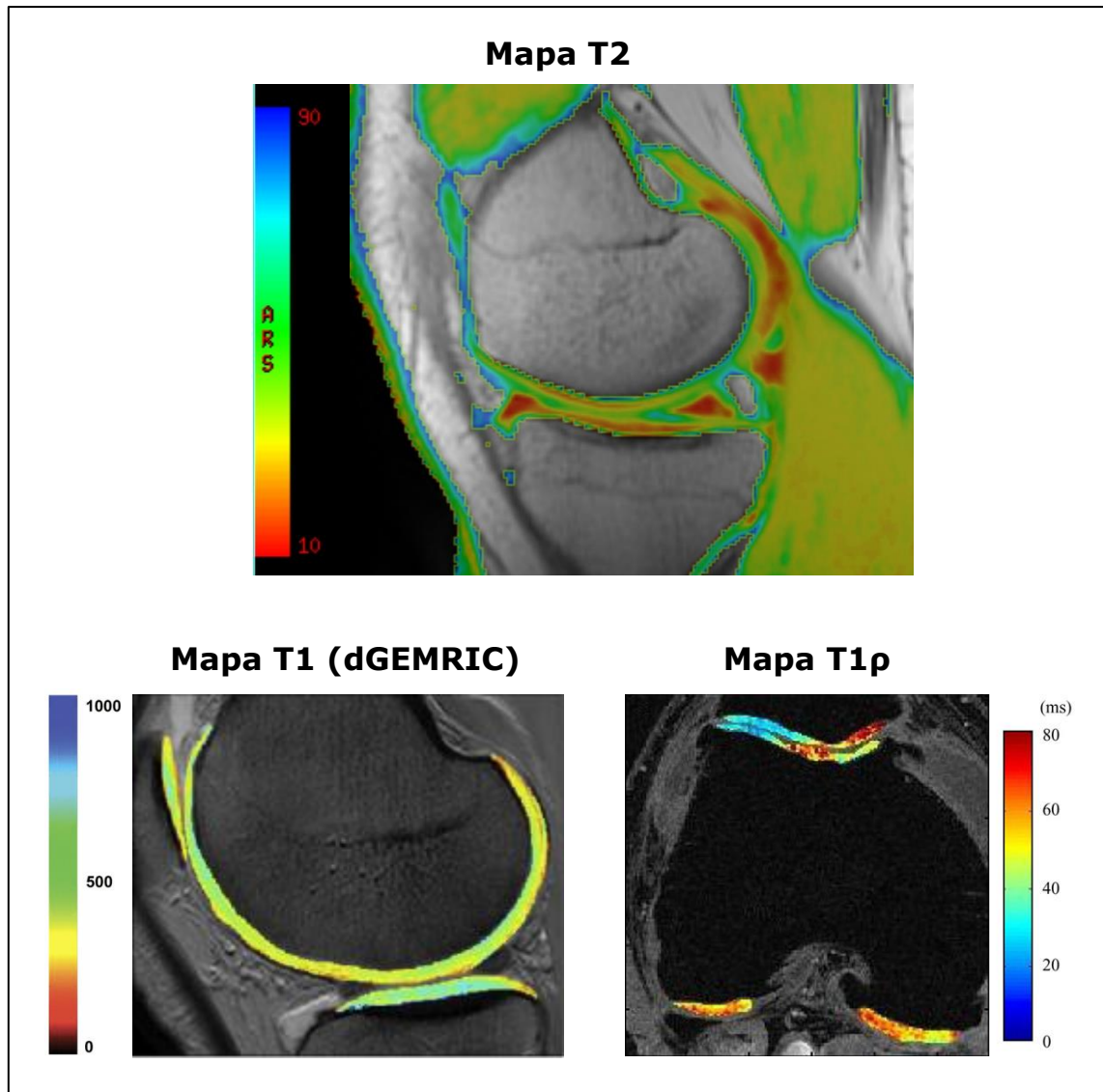


Figura 18. Ejemplos de resonancia magnética cuantitativa. Arriba, mapeo de T2, adaptada de [45]. Abajo a la izquierda, mapeo de T1 con la técnica de dGEMRIC, adaptada de [44]. Abajo a la derecha, mapeo de T1ρ, adaptada de [41]. En las imágenes de abajo, el mapeo es realizado en una región de interés (segmentación) marcada manualmente.

2.4. Procesamiento de imágenes

Los modelos matemáticos son frecuentemente empleados para describir imágenes y otras señales. En este contexto, se entiende como señal a una función de una o más variables con algún significado físico. En el caso de las imágenes, se representan como funciones bi o tridimensionales que pueden ser escalares (por ejemplo, fotografías monocromáticas) o vectoriales (por ejemplo, ilustraciones en color) [46].

La característica fundamental de una imagen digital es la utilización de valores discretos para representar una magnitud que puede variar de forma continua, lo que implica los siguientes aspectos [47]:

- Muestreo espacial: se divide el espacio de adquisición en una cantidad discreta de puntos.
- Muestreo temporal: la imagen es adquirida durante un intervalo finito de tiempo.
- Cuantificación: a cada punto del espacio de adquisición se le debe asignar un valor dentro de un conjunto finito de números.

El resultado de estas tres etapas es la descripción de la imagen como una matriz de valores. Formalmente, puede definirse a una imagen digital como una función de dos variables enteras que mapea un par ordenado del dominio de la imagen a un valor dentro de un conjunto finito \mathbb{P} :

$$I: \mathbb{N}^2 \rightarrow \mathbb{P}$$

A cada par ordenado del dominio de la imagen $(u, v) \in \mathbb{N}^2$ se lo denomina elemento de imagen o píxel (por *picture element*). Dependiendo de la forma de representación, \mathbb{P} puede ser un subconjunto de números enteros o reales [47].

Algunos conceptos elementales relacionados a las imágenes digitales son:

Tamaño y resolución: el tamaño de una imagen es la cantidad de píxeles que la conforman, generalmente expresado como la cantidad de filas y columnas de la matriz; aunque en ocasiones se indica el número total de píxeles, como en el caso de las cámaras fotográficas digitales que indican el tamaño de imagen en Megapíxeles (10^6 píxeles). Por otro lado, la resolución hace referencia a la dimensión espacial que representa la imagen, una forma común de expresar la resolución son los dpi (siglas en inglés de *dots per inch*, que significa puntos por pulgada) para la impresión en papel, o milímetros por píxel como es el caso de las imágenes médicas. Si bien en la mayoría de los casos la resolución es idéntica en ambas direcciones del plano, existen aplicaciones con "píxeles rectangulares" en los que la resolución vertical difiere de la horizontal.

Sistema de coordenadas de la imagen: para poder identificar la ubicación espacial de un píxel es necesario establecer un sistema de referencia. Contrario a la convención típica en otros campos de la matemática, en el procesamiento de imágenes digitales se establece el origen del sistema de coordenadas en la esquina superior izquierda, por lo que el eje horizontal se incrementa positivamente a la derecha y el eje vertical se incrementa positivamente hacia abajo.

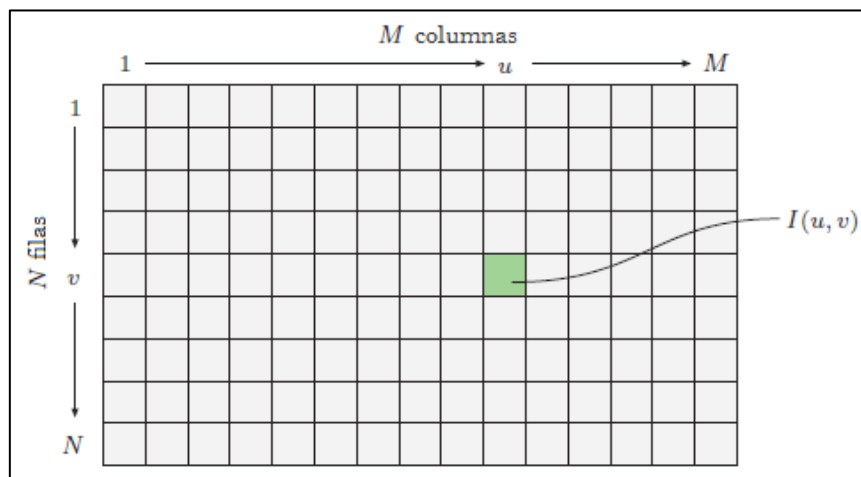


Figura 19. Representación de una imagen digital como una matriz. Extraída de [47].

Representación en memoria: los valores que conforman la imagen digital son almacenados mediante una representación binaria, para cada píxel se requiere una cantidad k de bits con los cuales se pueden representar 2^k valores diferentes. El número k es conocido como profundidad de bits. Para almacenar una imagen completa en la memoria de una computadora (sin ningún tipo de compresión) se requieren $M*N*k$ bits. Por ejemplo, una imagen médica típica posee 512 por 512 píxeles con una profundidad de bits de 16 (65 536 valores posibles para cada píxel), para lo cual se requieren $512*512*16 = 4\,194\,304$ bits de memoria, es decir 0,5 MB.

2.4.1. Preprocesamiento

Si bien no existe una definición formal, por lo general el término “procesamiento de imágenes” hace referencia a operaciones que tienen como objetivo la extracción de información a partir de una imagen. Por otro lado, el término “preprocesamiento de imágenes” se reserva a aquellas operaciones que tienen como objetivo el acondicionamiento de las imágenes necesario para el correcto desempeño de las actividades de procesamiento ulteriores [48].

2.4.1.1. Análisis de histograma

El histograma de una imagen es una representación de la cantidad píxeles que posee la imagen por cada valor posible de intensidad. Esta herramienta permite visualizar atributos como el contraste y la luminosidad general de la imagen [49].

2.4.1.2. Mejora del contraste

La mejora del contraste incluye todas las técnicas que tengan como objetivo aumentar el rango dinámico de la imagen, es decir la cantidad de niveles de intensidad distintos en la imagen. Algunas técnicas comunes de mejora de contraste son las transformaciones lineales o lineales por tramos, las transformaciones gamma y la ecualización de histograma [47].

2.4.1.3. Reducción de ruido

En la teoría de señales, se denomina “ruido” a toda perturbación no deseada, generalmente de comportamiento aleatorio, de la señal que se esté analizando [50]. Teniendo en cuenta esta definición, puede decirse que la señal observada está siempre conformada por una componente de la señal original y una componente de ruido. Existen numerosos modelos de ruido descriptos (como ruido aditivo y multiplicativo) y técnicas estadísticas para su análisis. Para todos los casos, la calidad de la señal aumenta cuando la intensidad relativa del ruido disminuye (idealmente es cero); esta característica se ve reflejada en el indicador denominado relación señal-ruido.

En el procesamiento de imágenes digitales existen numerosas técnicas para reducir el ruido, algunas de las más comunes son el filtro gaussiano, el filtro de mediana y técnicas en el dominio de frecuencia.

Las técnicas del estado del arte en reducción de ruido para imágenes digitales tienen como objetivo minimizar la distorsión de la señal original introducida por la aplicación de los filtros. Algunas de las técnicas con creciente relevancia en este aspecto son la difusión anisotrópica, las medias no locales y las técnicas basadas en transformada ondita [51].

2.4.2. Segmentación

El proceso mediante el cual se divide una imagen en sus elementos constituyentes (compartimientos) es denominado segmentación [52]. El resultado de este proceso es una determinada cantidad de conjuntos perfectamente definidos cuya unión es la imagen inicial.

Existen numerosas estrategias para la segmentación de imágenes, algunas de las más destacables se describen a continuación.

2.4.2.1. Umbralización

El método del valor umbral (*thresholding* en inglés) es probablemente la forma más elemental de segmentación de imágenes. Consiste en definir un rango de intensidades para cada compartimiento, de modo tal que todos los píxeles cuya intensidad esté dentro de ese rango, son asignados a ese compartimiento [53]. La Figura 20 ilustra este proceso.

La selección de los valores de umbral puede ser completamente arbitraria, o basada en algún criterio predeterminado, como la ubicación de los valles en el histograma.

Un algoritmo de umbralización muy difundido es el método de Otsu, que consiste en encontrar el umbral que genere la máxima varianza interclase [54].

Otras técnicas de umbralización se basan en métodos de agrupamiento (clustering) que se basan en escoger los centros de clase y establecer los umbrales minimizando la varianza intraclase. Un ejemplo ampliamente difundido de este tipo de métodos es el algoritmo de *k-means* [55].

Un refinamiento de las técnicas de umbralización consiste en generar una subdivisión de la imagen original y aplicar alguna de las técnicas mencionadas de forma local para cada sub-imagen [53].

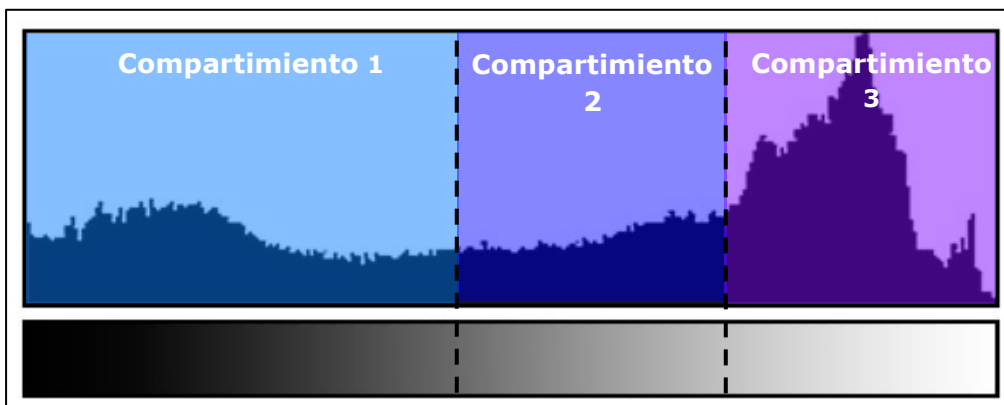


Figura 20. Esquematización de la segmentación por valor umbral para tres compartimientos.

2.4.2.2. Crecimiento de regiones

El crecimiento de regiones (*región growing* en inglés) consiste en seleccionar píxeles denominados "semillas" a partir de los cuales se explora su vecindad y se decide la inclusión o no de los píxeles analizados en base a algún criterio preestablecido de similitud. El proceso continúa hasta que se agotan los píxeles "candidatos" a incluir en una región [52].

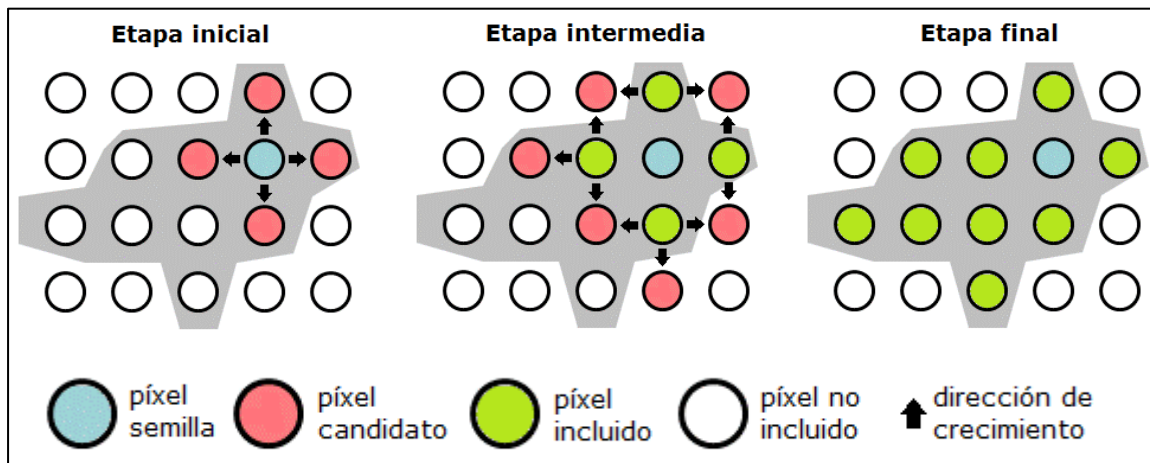


Figura 21. Esquematación del proceso de crecimiento de regiones.

2.4.2.3. Evolución de curvas

Comúnmente se denomina con el término contornos activos (para imágenes 2D) o superficies activas (para imágenes 3D) a los algoritmos que se basan en la actualización iterativa de una curva (o superficie) de modo tal que se aproxime cada vez más al contorno buscado, en base a un criterio predefinido. Formalmente, la curva se aproxima hacia el mínimo de una función de costo, siendo la naturaleza de esta función la que determina el tipo de contornos que se está buscando. La solución a este problema de minimización generalmente incorpora restricciones geométricas que impidan a las curvas adoptar formas "prohibidas" para un contorno (por ejemplo, entrecruzamientos o excesiva irregularidad).

Habitualmente, la función de costo es alguna forma de gradiente de la imagen inicial, de modo que las curvas evolucionen hacia los bordes de los elementos de la imagen. La implementación de estos algoritmos puede hacerse de forma paramétrica, es decir describiendo la curva como una función de un parámetro t , o mediante conjuntos de nivel, es decir describiendo la curva de manera implícita con un campo escalar. Si bien la primera resulta más intuitiva, los métodos basados en conjuntos de nivel presentan varias ventajas, siendo la velocidad de cómputo una de ellas [56].

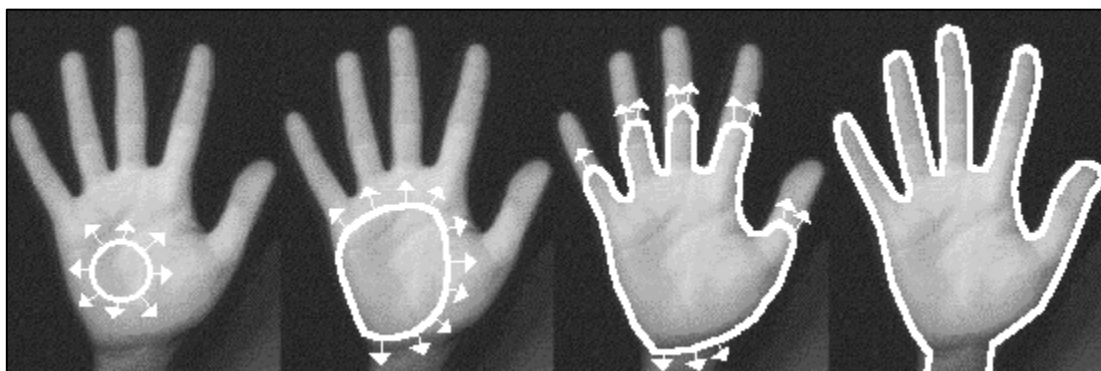


Figura 22. Esquematación de la evolución de un contorno activo. Extraída de [57].

2.4.2.4. Segmentación basada en modelos

La segmentación basada en modelos se fundamenta en la existencia de patrones repetitivos en los elementos a segmentar de distintas imágenes, es decir en el conocimiento de la geometría "a priori" del objeto a segmentar. En base a

descriptores estadísticos de la geometría de interés, se ubica un contorno inicial sobre la imagen, el que es deformado hasta llegar al contorno final.

Si bien este concepto es similar al de los contornos activos, la principal diferencia radica en que la geometría del contorno no varía de forma libre sino en base a los parámetros de deformabilidad del contorno *a priori*.

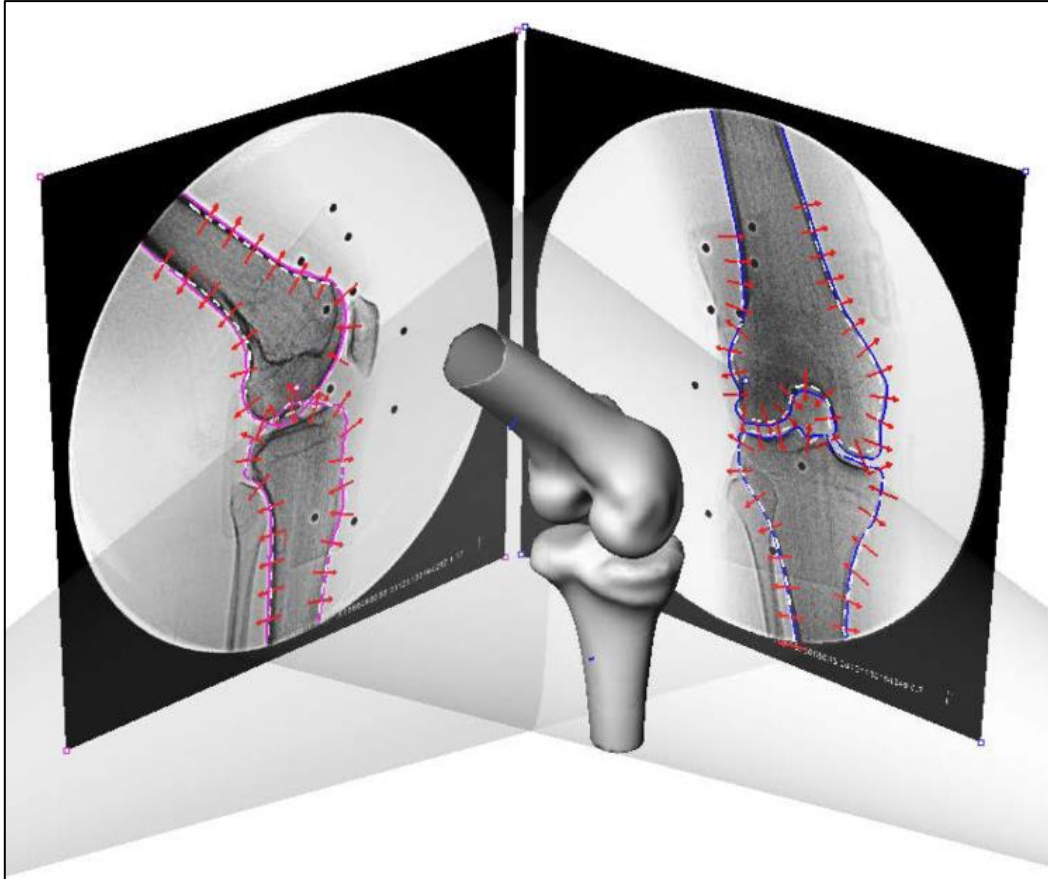


Figura 23. Esquemática de adaptación de modelos estadísticos. Extraída de [58].

2.4.2.5. Corte de grafos

Este conjunto de métodos está basado en una forma de representación de la imagen como un grafo ponderado no direccionado, en el que cada nodo representa un píxel y los pesos de las conexiones son dependientes de algún criterio de disimilitud. Adicionalmente, se establece un nodo "fuente" cuyas conexiones con el resto de los nodos está relacionada con la probabilidad *a priori* de un píxel de pertenecer al objeto de interés y un nodo "sumidero" cuyas conexiones están relacionadas con la probabilidad *a priori* de un píxel de pertenecer al fondo [59].

Una vez establecida esta representación, el resultado de la segmentación es determinado mediante un corte mínimo del grafo construido, como se esquematiza en la Figura 24. Según la teoría de grafos, un corte mínimo es aquél que divide al grafo en dos conjuntos disjuntos y complementarios de modo tal que minimiza la sumatoria de los pesos de las conexiones que atraviesa [60].

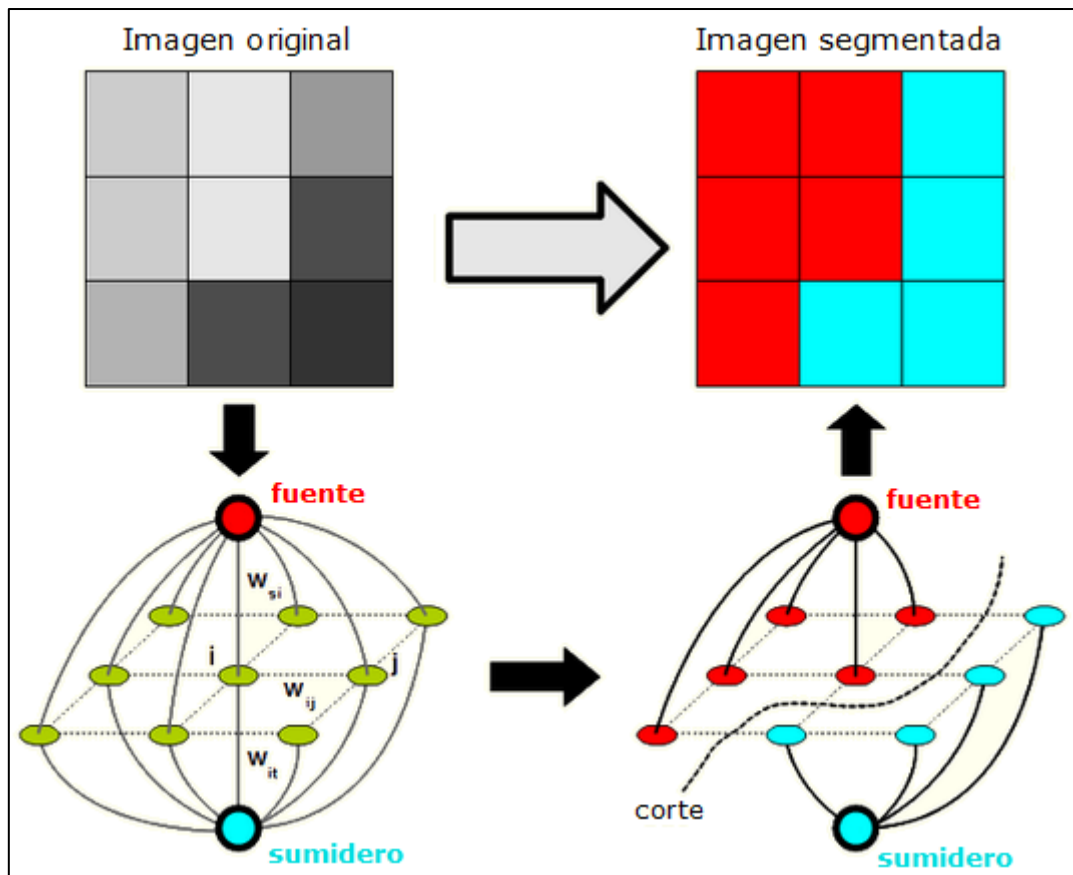


Figura 24. Esquemización del proceso de segmentación mediante corte de grafos. Adaptada de [61].

2.4.2.6. Reconocimiento de patrones

Según Theodoridis y Koutroumbas [62], el reconocimiento de patrones es la disciplina que tiene como objetivo la clasificación de objetos en un número de categorías o clases. Dependiendo de cada aplicación, los objetos pueden ser imágenes, segmentos de imágenes, formas de onda, o cualquier tipo de medición; de forma genérica se refiere a estos objetos a clasificar como "patrones". En el contexto de la segmentación de imágenes, cada píxel representa un patrón, que debe ser asignado a alguna de las posibles clases.

Si se considera a la segmentación como un proceso después del cual cada píxel posee una etiqueta que identifica a qué clase pertenece, entonces todos los métodos de segmentación estarían incluidos dentro del reconocimiento de patrones; sin embargo, se establece esta diferencia debido principalmente a los dos motivos a continuación.

Por un lado, se asume como proceso válido de segmentación a aquellos que generen contornos cerrados que delimiten la extensión de cada compartimento, pudiendo estos contornos dividir a un píxel de modo tal que una porción corresponda a una región y el resto a otra u otras.

Por otro lado, en el presente trabajo, se reserva el término "reconocimiento de patrones" al conjunto de técnicas que basan la decisión de la clase a asignar en un conjunto de atributos que cada patrón posee de manera individual, independientemente de cualquier conexión (temporal, espacial, etc.) con otros patrones. Estos atributos son denominados características y, si bien su valor puede

estar influenciado por el entorno de cada patrón, es presentado al clasificador de manera "aislada".

En esta última oración se introdujo al elemento final presente en toda aplicación de reconocimiento de patrones: el clasificador. Un clasificador es una entidad cuya función es asignar un valor o una etiqueta a un conjunto de valores de entrada, siendo estos últimos las características de un patrón.

Existen numerosos clasificadores disponibles, como regresión logística, redes neuronales, vecinos cercanos, máquinas vectoriales y muchos más. Lo que todos estos métodos tienen en común es que se basan en las propiedades estadísticas del conjunto de patrones de entrada para establecer un criterio de separación.

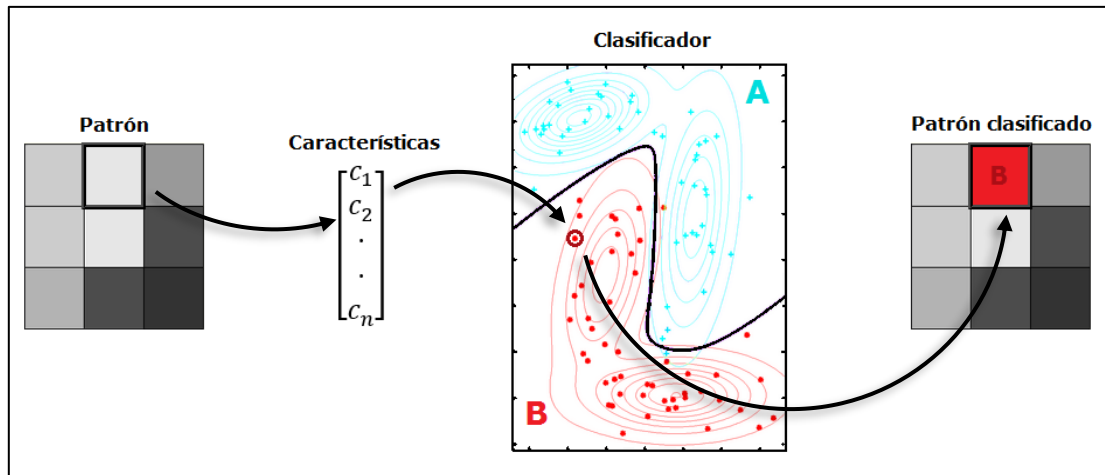


Figura 25. Esquemización de la aplicación de reconocimiento de patrones en la segmentación de imágenes.

2.4.3. Evaluación del desempeño en segmentación

En esta sección se describen los principales indicadores utilizados para evaluar el desempeño de un algoritmo de segmentación. Si bien algunos de estos conceptos pueden ser extendidos a todos los tipos de segmentación, se hace foco en aquellos que asignan una etiqueta a cada píxel, en particular a clasificadores binarios.

2.4.3.1. Definiciones

Positivo (P): instancia que pertenece a la clase de interés.

Negativo (N): instancia que pertenece al "fondo".

Verdadero positivo (VP): instancia correctamente identificada como positivo.

Verdadero negativo (VN): instancia correctamente identificada como negativo.

Falso positivo (FP): instancia incorrectamente identificada como positivo.

Falso negativo (FN): instancia incorrectamente identificada como negativo.

Tasa de verdaderos positivos (TVP), Sensibilidad (Sens): es la proporción de instancias positivas correctamente identificadas como tal.

$$Sens = \frac{VP}{VP + FN}$$

Tasa de verdaderos negativos (TVN), Especificidad (Esp): es la proporción de instancias negativas correctamente identificadas como tal.

$$Esp = \frac{VN}{VN + FP}$$

Valor predictivo positivo (VPP): es la proporción de instancias clasificadas como positivas que son realmente positivas.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valor predictivo negativo (VPN): es la proporción de instancias clasificadas como negativas que son realmente negativas.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Tasa de falsos positivos (TFP): es la proporción de instancias negativas incorrectamente clasificadas como positivas.

$$TFP = \frac{FP}{VN + FP} = 1 - Esp$$

Tasa de falsos negativos (TFN) es la proporción de instancias positivas incorrectamente clasificadas como negativas.

$$TFN = \frac{FN}{VP + FN} = 1 - Sens$$

Tasa de falsa detección (TFD): es la proporción de instancias clasificadas como positivas que son realmente negativas.

$$TFD = \frac{FP}{VP + FP} = 1 - VPP$$

Tasa de falsa omisión (TFO): es la proporción de instancias clasificadas como negativas que son realmente positivas.

$$TFO = \frac{FN}{VN + FN} = 1 - VPN$$

Tasa de aciertos (TA), Exactitud (Ex): es la proporción de aciertos del clasificador

$$Ex = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

Tasa de error (TE): es la proporción de errores del clasificador

$$TE = \frac{FP + FN}{VP + FP + VN + FN} = 1 - Ex$$

Coefficiente de Sørensen-Dice, coeficiente de similitud de Dice (DSC): es una medida de cuantificación de la similitud entre dos conjuntos, en este caso entre el conjunto de instancias positivas (P) y el de instancias clasificadas como positivas (CP).

$$CSD = \frac{2 |P \cap CP|}{|P| + |CP|} = \frac{2 VP}{2 VP + FP + FN}$$

2.4.3.2. Herramientas de visualización

Una herramienta comúnmente usada a la hora de evaluar el desempeño de un clasificador es la matriz de confusión. Esta herramienta resume varios de los indicadores definidos en el punto anterior en una única representación gráfica. En la Figura 26 se presenta una matriz de confusión con la configuración adoptada en el presente trabajo.

		Clase real		
		P	N	
Clase asignada	P	VP VP%	FP FP%	VPP TFD
	N	FN FN%	VN VN%	VPN TFO
		Sens TFN	Esp TFP	Ex TE

Figura 26. Matriz de confusión detallando los indicadores representados.

Otra herramienta que resulta de utilidad es el análisis de las gráficas de característica operativa del receptor (ROC, por *Receiver Operating Characteristic*). Se trata de una forma de representación en la que se visualiza en las abscisas a la tasa de falsos positivos (1-especificidad) y a la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) en las ordenadas. El espacio definido por estas coordenadas es conocido como "espacio ROC" y en éste cada clasificador queda representado por un único punto.

En la Figura 27 se presenta una gráfica del espacio ROC. Como puede observarse, este espacio está dividido por una recta identidad que representa los clasificadores con un desempeño equivalente al de una clasificación al azar. Todos los clasificadores que tengan mejor desempeño que el azar se ubican por encima de esta recta (zona sombreada en verde), mientras que todos con peor desempeño se ubican por debajo (zona sombreada en rojo). El punto (0, 1) representa un clasificador ideal (indicado ♦ en la figura).

Si bien una gráfica ROC permite visualizar el desempeño de uno o varios clasificadores (marcados como puntos), el uso principal de esta herramienta es evaluar el punto óptimo de trabajo de un clasificador cuyo resultado depende de algún parámetro. En este caso se construye una curva en el espacio ROC en la que cada punto corresponde a un valor del parámetro en cuestión.

Un ejemplo común de aplicación de esta herramienta es cuando se cuenta con un clasificador cuya salida es un valor continuo y es necesario determinar un umbral a partir del cual se considera un resultado como positivo.

Además de permitir visualizar la influencia del parámetro en la clasificación y determinar un valor óptimo (lo más cercano posible a un clasificador ideal según una determinada medida de distancia); las curvas ROC también permiten evaluar

su desempeño mediante el área debajo de la curva (AUC por las siglas en inglés de *Area Under the Curve*) [63].

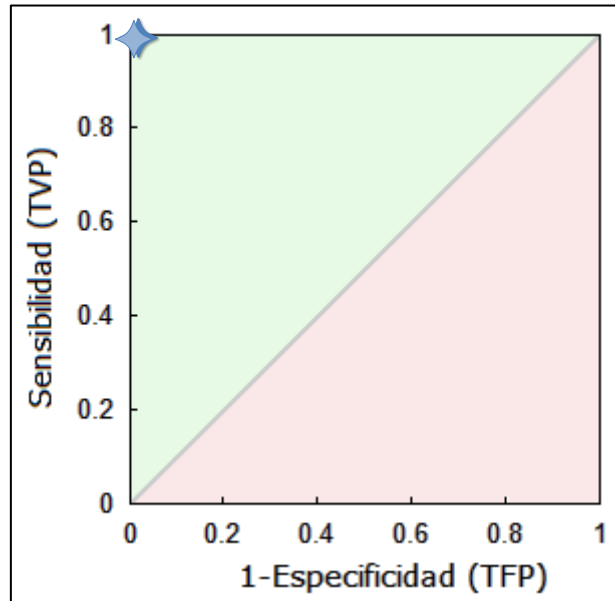


Figura 27. Representación gráfica del espacio ROC. En verde se sombrea la zona de "buenos clasificadores" (mejores que el azar) y en rojo la de "malos clasificadores" (peores que el azar). El punto marcado con \star representa un clasificador ideal.

2.5. Trabajos previos

La segmentación de cartílago articular es una temática muy activa en el campo de investigación sobre procesamiento de imágenes médicas y son numerosas las distintas estrategias utilizadas para abordar el problema. La *Osteoarthritis Initiative* [64] promueve la investigación en este campo aportando imágenes de muestra y otras bases de datos. En el año 2010 se organizó un "Grand Challenge" para la conferencia MICCAI 2010 denominado SKI10 (siglas de *Segmentation of Knee Images 2010*); esta competencia contó con financiamiento tanto público como privado. En esta sección se describe brevemente los trabajos más destacados en este campo.

- 2005, Folkesson *et al.* [65]: algoritmo basado en clasificación de vóxeles mediante una combinación de clasificadores binarios para la segmentación de cartílago femoral y tibial. Las características utilizadas fueron extraídas mediante kernels 3D a múltiples escalas y corresponden a niveles de gris, descriptores de la geometría local (derivadas de segundo orden) y transformaciones relacionadas al gradiente. En 2007 [66], el mismo grupo propone una mejora de algoritmo al combinar el clasificador previamente desarrollado con un proceso de crecimiento de regiones a partir de semillas aleatorias, disminuyendo así el tiempo de cómputo.
- 2014, Shan *et al.* [67]: algoritmo basado en modelos denominado "multi-atlas". En primera instancia se utilizan modelos estadísticos del fémur y la tibia para obtener una segmentación ósea; luego se obtiene la dirección normal a la superficie ósea (donde se espera encontrar cartílago) y mediante máquinas vectoriales (SVM por *Support Vector Machine*) se obtiene una clasificación *a priori* del cartílago. Esto es combinado con una registración de un atlas de cartílago para alimentar a un

clasificador multiclase que genera la segmentación definitiva entre cartílago femoral y tibial.

- 2009, Chang *et al.* [68]: algoritmo basado en una transformación radial. El método consiste en la delimitación de una región de interés en forma de sección circular centrada en el cóndilo femoral; de este modo se obtiene una dirección aproximadamente normal al cartílago femoral, por lo que tras la transformación radial el contorno del cartílago es aproximadamente lineal. Sobre el espacio transformado, se realiza la segmentación basada en detección de bordes y se aplica una transformación inversa para volver al dominio de la imagen. Este método posee una gran desventaja respecto al resto de los métodos revisados respecto a que puede ser aplicado sólo a cortes sagitales que atraviesen los cóndilos femorales; pero al tratarse ésta de la zona portante de carga de la rodilla, resulta potencialmente aplicable en la práctica clínica.

- 2010, Dodin *et al.* [69]: algoritmo de segmentación automática de cartílago basado en análisis de texturas. El método consiste en obtener en primera instancia una segmentación de los elementos óseos (fémur y tibia) para realizar una transformación de la región articular en dirección normal a la superficie ósea. Sobre el dominio transformado se realiza un análisis de textura basado en intensidad y contraste, identificando al cartílago como un tejido "homogéneo con alto nivel de gris". La clasificación final en base a los parámetros de textura es realizada mediante un clasificador Bayesiano.

- 2013, Prasoon *et al.* [70]: algoritmo de segmentación automática de cartílago femoral basado en clasificación de vóxeles en dos etapas. Las características utilizadas son las mismas que en el trabajo de Folkesson *et al.* [65]. El método consiste en una clasificación inicial utilizando el algoritmo de k-vecinos cercanos (kNN por *k-Nearest Neighbors*) y una segunda etapa de clasificación utilizando máquinas vectoriales. Esta clasificación en dos etapas permite mejorar el desempeño de la segmentación en comparación a la clasificación directa (en una etapa), la cual es pobre debido al desbalance de clases.

- 2011, Marstal *et al.* [71]: algoritmo de segmentación semi-automática basado en similitud de "parches". El método consiste en la construcción de mapas de similitud mediante la convolución del entorno de un vóxel con un conjunto de "parches" tridimensionales. Sobre estos mapas de similitud se aplican herramientas de análisis del componente principal para la extracción de características y la clasificación final en cartílago femoral y tibial es realizada mediante un clasificador de kNN.

- 2010, Yin *et al.* [72]: algoritmo de segmentación automática basado en corte de grafos. En primera instancia, se calculan características con una transformada ondita de Haar 3D y mediante un clasificador AdaBoost se determinan las regiones de interés que contienen a los elementos óseos (fémur, tibia y patela). Para los vóxeles de las regiones de interés se calculan características relacionadas a intensidad, gradiente y derivadas de segundo orden y se obtiene una segmentación de los elementos óseos mediante un clasificador de bosques aleatorios. Nuevamente se utiliza un clasificador de AdaBoost para obtener las superficies óseas que están en contacto con cartílago, y en base a estas superficies se establecen restricciones geométricas sobre la morfología del cartílago. En base a estas restricciones y a características similares a las utilizadas para la segmentación de hueso, se entrena otro clasificador de bosques aleatorios para detectar el

cartílago femoral, tibial y patelar. La salida de este último clasificador es utilizada para definir la función de costo del grafo construido a partir de las imágenes y la segmentación final es obtenida mediante un corte mínimo de este grafo.

En la Tabla 5 se presenta una síntesis de las publicaciones listadas en esta sección, junto con los indicadores de desempeño reportados en cada una. En esta tabla, se presenta también los resultados obtenidos por Folkesson *et al.* [65] y Xia *et al.* [73] para la medición del coeficiente de similitud de Dice (DSC) ente dos segmentaciones realizadas por un experto en distintas sesiones (intra-segmentador) y por dos expertos (inter-segmentador). Estos resultados sirven como punto de referencia para valorar el desempeño de los algoritmos de segmentación automática. Cabe aclarar que el estudio de Xia *et al.* se trata de segmentación de cartílago articular en cadera, pero la similitud entre las aplicaciones justifica su representatividad.

Tabla 5. Síntesis de trabajos previos en segmentación de cartílago articular de la rodilla.

Sens. = sensibilidad; Esp. = especificidad; DSC = coeficiente de similitud de Dice; F = cartílago femoral; T = cartílago tibial; P = cartílago patelar; G = cartílago "global" (todos los compartimientos); ND = no declarado; NA = no aplica.

Trabajo	Método	Elementos segmentados	Sens. [%]	Esp. [%]	DSC
Folkesson <i>et al.</i> [65]	Clasificadores binarios	F, T	84.17	99.89	0.811
Folkesson <i>et al.</i> [66]	Clasificadores binarios, crecimiento de regiones a partir de semillas aleatorias	F, T	80.3 (F) 86.8 (T) 83.9 (G)	99.91 (F) 99.96 (T) 99.87 (G)	0.77 (F) 0.81 (T) 0.80 (G)
Shan <i>et al.</i> [67]	"Multi-atlas", SVM, clasificador multiclase.	F, T	ND	ND	0.76 (F) 0.84 (T)
Dodin <i>et al.</i> [69]	Análisis de textura. Transformación normal a la superficie ósea, clasificador Bayesiano.	F, T	ND	ND	0.85 (F) 0.84 (T) 0.84 (G)
Prasoon <i>et al.</i> [70]	Clasificación en dos etapas. kNN, SPM	F	80.82	98.07	0.8115
Marstal <i>et al.</i> [71]	Similitud de "parches". kNN	F, T	83.1 (F) 85.3 (T)	99.9 (F) 99.9 (T)	0.78 (F) 0.80 (T)
Yin <i>et al.</i> [72]	Corte de grafos. AdaBoost, bosques aleatorios.	F, T, P	ND	ND	0.84 (F) 0.80 (T) 0.80 (P)
Folkesson <i>et al.</i> [65]	Segmentación manual para la evaluación de repetitividad intra-segmentador	T	NA	NA	0.85
Xia <i>et al.</i> [73]	Segmentación manual para la evaluación de repetitividad intra- e inter-segmentador	Cartílago de la cadera (femoral y acetabular)	NA	NA	0.82 (inter) 0.86 (intra 1) 0.88 (intra 2)

3. Materiales y métodos

3.1. Imágenes

Para el presente trabajo se utilizan imágenes provistas por la *Osteoarthritis Initiative (OAI)*, un proyecto promovido por el gobierno de Estados Unidos a través del *National Institutes of Health*. El proyecto, que busca incentivar la investigación sobre la OA de rodilla para desarrollar métodos de prevención y tratamiento, involucra a 4796 varones y mujeres con OA o riesgo incrementado de adquirir la patología. Los individuos ingresaron al programa entre febrero de 2004 y mayo de 2006, con edades entre 45 y 79 años [74].

El set de imágenes de resonancia magnética consiste en una muestra de 88 rodillas que recibieron una adquisición de línea de base y una de seguimiento al cabo de un año. Las imágenes de RM fueron adquiridas en un resonador de 3T con una secuencia DESS (*Dual Echo Steady State*). Se trata de volúmenes de 160 imágenes en cortes sagitales, con una resolución de 0.36458333 mm/píxel y 0.7 mm de espesor de corte, lo que implica un FOV (*Field Of View*) de 112 x 140 x 140 mm. Las imágenes son proporcionadas en formato DICOM, con una profundidad de bits de 12.

Las imágenes son acompañadas por las coordenadas de los contornos de los compartimientos correspondientes al cartílago femoral, tibial y patelar, como también los meniscos. Estos contornos fueron generados mediante segmentación manual realizada por personal entrenado de la compañía *iMorphics*. El método utilizado es descrito en [75] y [76].

En la Figura 28 se presenta a modo ilustrativo una imagen con los contornos correspondientes a la segmentación manual.

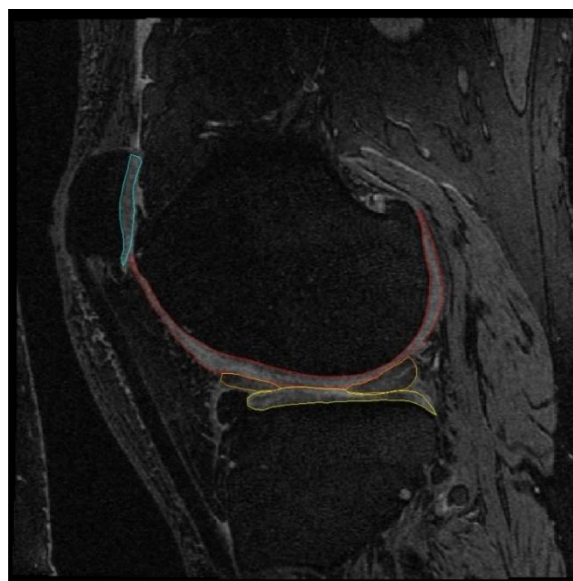


Figura 28. Ejemplo del set de imágenes con contornos superpuestos.

Como el abordaje al problema de segmentación en el presente trabajo es mediante reconocimiento de patrones, resulta necesario asignar una clase a cada píxel de las imágenes. Para esto se utilizó la función *roipoly* [77] de Matlab, transformando los contornos provistos con el set de imágenes en distintas máscaras correspondientes a cada compartimiento: cartílago femoral, cartílago tibial, cartílago patelar y fondo. Cabe aclarar que en este contexto se denomina "fondo" a todo píxel que no es cartílago.

3.1.1. Análisis del set de imágenes

Con el objetivo de caracterizar las imágenes disponibles se realizaron distintos análisis del set de datos, tanto de las imágenes en sí mismas como de las segmentaciones proporcionadas. En este apartado se describen dichos análisis.

3.1.1.1. Volumen de cartílago

Resulta un dato de interés analizar el volumen de cartílago en los distintos compartimientos. Esto permite evaluar la homogeneidad del set y comparar con los valores de referencia reportados en la literatura.

Para este análisis se emplearon las máscaras generadas a partir de las segmentaciones proporcionadas con el set de imágenes.

Las figuras 29 a 31 presentan los histogramas del volumen de cartílago en los compartimientos femoral, tibial y patelar de las 88 rodillas del set. Se superpone en azul a los valores correspondientes a los estudios de línea de base y en rojo al seguimiento de un año. Puede apreciarse que no existe diferencia significativa en el volumen entre ambos estudios. El volumen de cartílago se corresponde con lo reportado en [78] y [24].

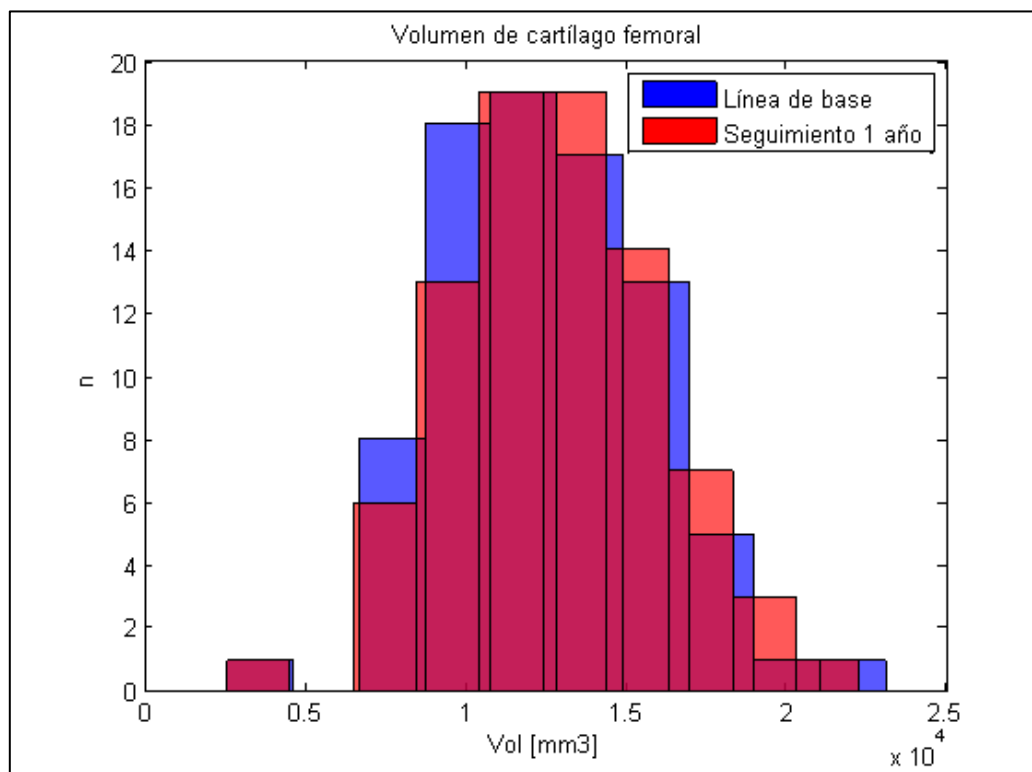


Figura 29. Histograma del volumen de cartílago femoral.

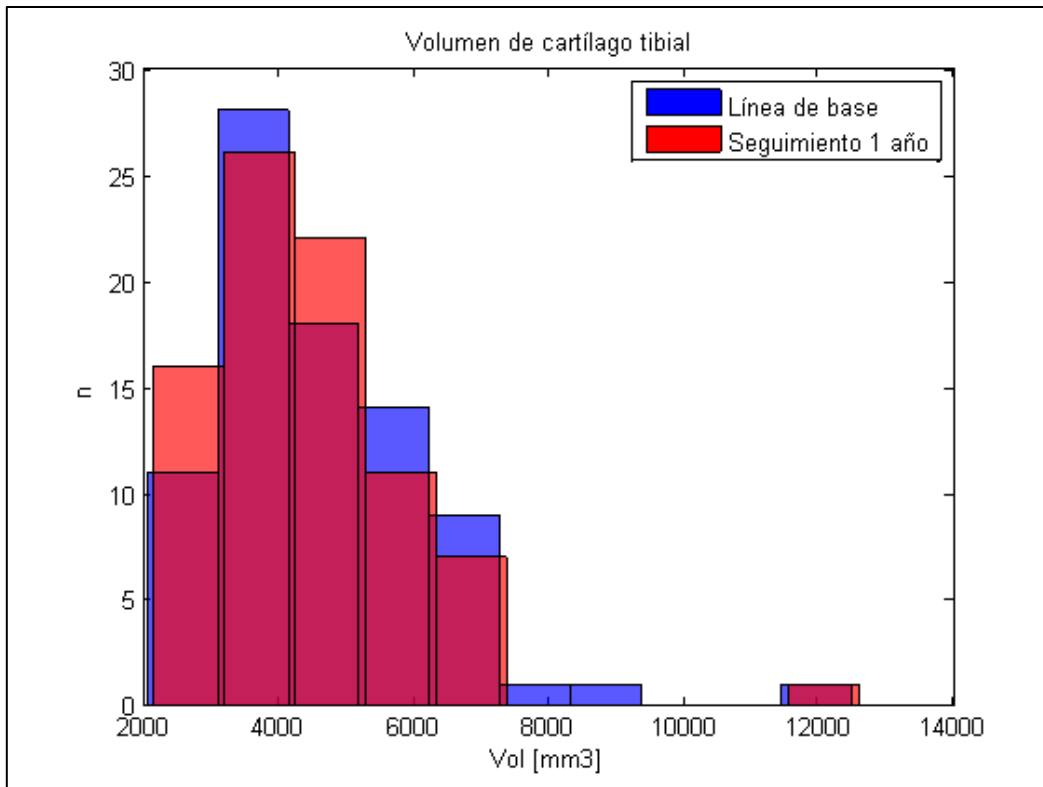


Figura 30. Histograma del volumen de cartílago tibial.

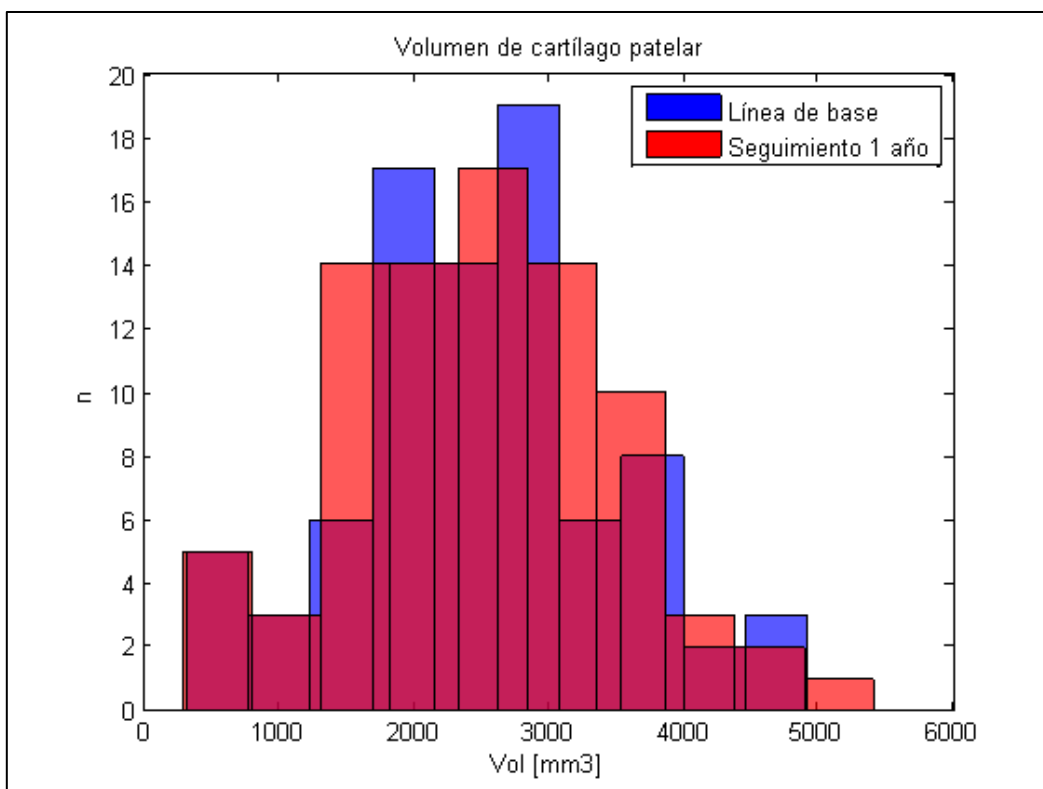


Figura 31. Histograma del volumen de cartílago patelar.

Adicionalmente, se realizó un análisis de la diferencia en el volumen de cartílago entre el estudio de línea de base y el seguimiento, el mismo es presentado en la Figura 32. Como puede apreciarse hay algunos valores claramente atípicos (marcados en círculos punteados).

La observación de estos valores motivó la revisión de las imágenes en cuestión y sus respectivas segmentaciones, tras la cual se detectó que existían compartimientos sin segmentar. Este hallazgo devino en la desestimación de las imágenes correspondientes a las rodillas 22, 34, 41, 63 y 74 para el resto del trabajo.

En la Figura 33 se presenta el resultado del mismo análisis tras la eliminación de los datos espurios.

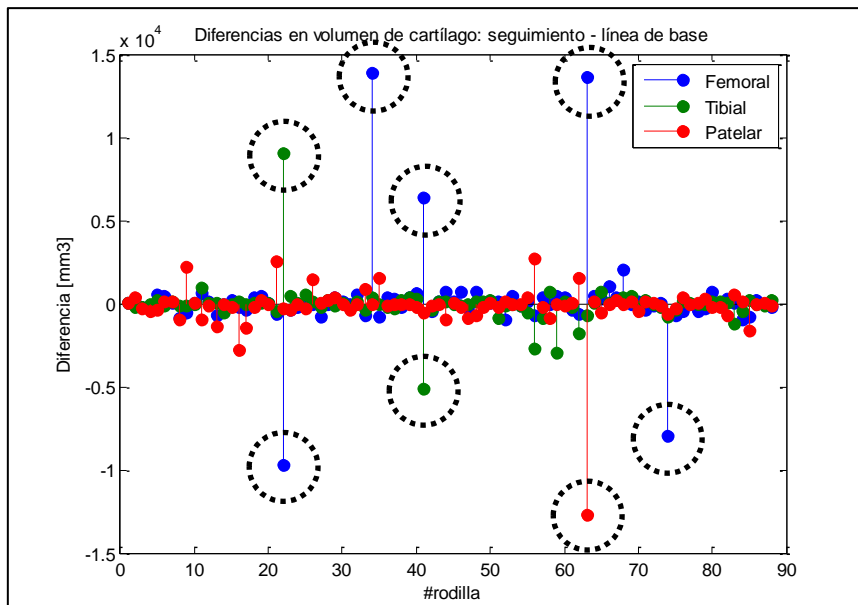


Figura 32. Diferencias de volumen de cartílago entre línea de base y seguimiento. Se resaltan en círculos de línea punteada los datos atípicos.

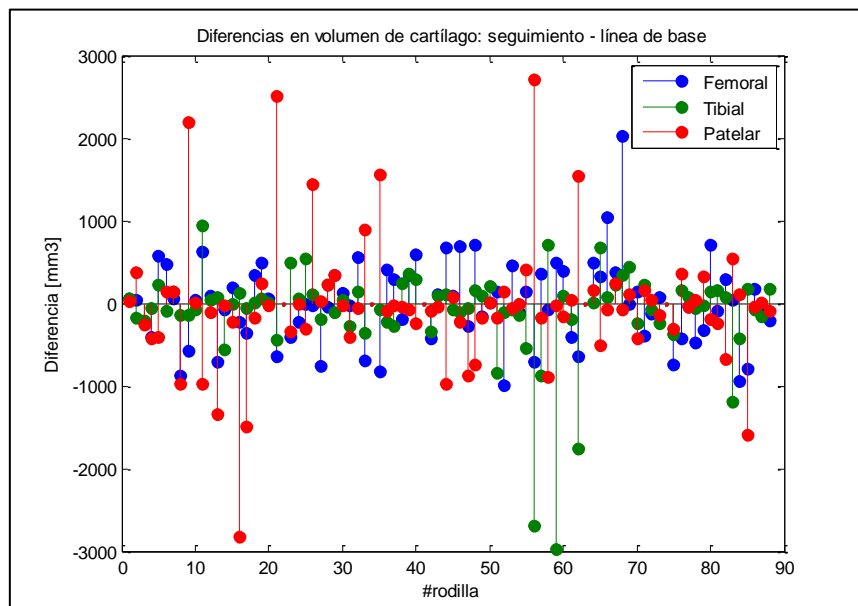


Figura 33. Diferencias de volumen de cartílago con datos espurios filtrados.

3.1.1.2. Histogramas de nivel de gris

Con el objetivo de caracterizar el set de imágenes en función de los compartimientos de interés, se calcularon los histogramas de nivel de gris de las imágenes. En la Figura 34 A se presenta el histograma, con un rango de niveles de gris entre 0 y 4095 (profundidad de 12 bits). Puede apreciarse que el rango dinámico se presenta ampliamente compactado en la parte baja.

En la Figura 34 B se presenta el mismo histograma, pero con un rango de 0 a 511 (profundidad de 9 bits), observándose una distribución bimodal para el compartimiento de "fondo", pero sin visualizarse los histogramas de los compartimientos de cartílago. En esta instancia se evidencia uno de los primeros desafíos, que consiste en la escasa fracción de volumen de los compartimientos de interés en relación al volumen total de las imágenes.

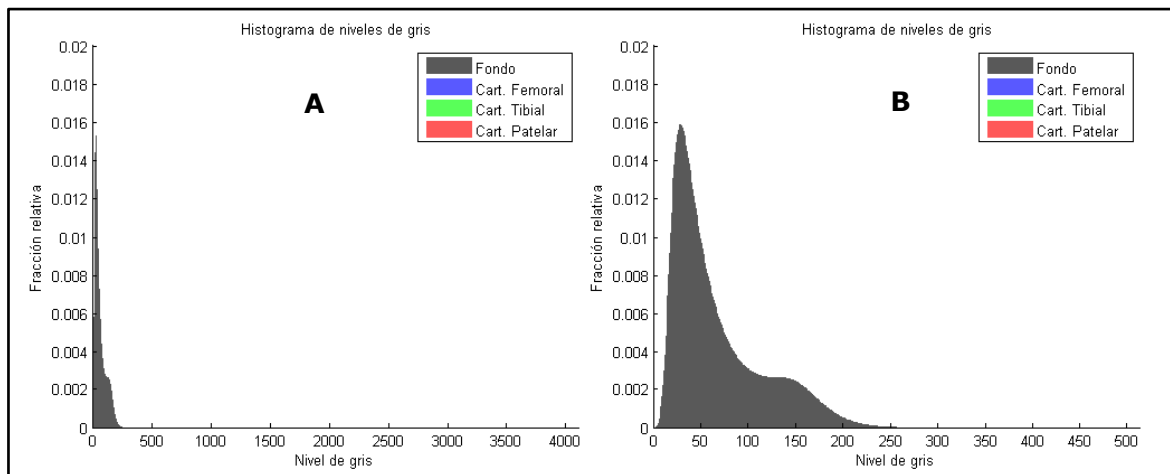


Figura 34. Histogramas de niveles de gris.
A: profundidad de bits = 12. B: profundidad de bits = 9

Del análisis de volumen de cartílago realizado anteriormente, se conoce que el volumen total de cartílago (sumando el compartimiento femoral, tibial y patelar) es de 20 cm^3 por rodilla. Conociendo el FOV de las imágenes, se puede calcular que el volumen total de cada estudio es:

$$\text{Vol total} = (140 \text{ mm})^2 \cdot 112 \text{ mm} = 2.19 \cdot 10^6 \text{ mm}^3 \approx 2200 \text{ cm}^3$$

Como puede apreciarse, existe una relación de 1:100 aproximadamente entre los píxeles correspondientes a cartílago y el fondo.

Para poder apreciar la composición (en niveles de gris) del cartílago, se realizó un análisis localizado, definiendo una región de interés en un entorno de 5 vóxeles de los compartimientos de interés (en las tres direcciones). La Figura 35 presenta este análisis. Se observa una ligera diferencia en la moda de los tres compartimientos de cartílago, aunque todas se encuentran cerca de la parte alta del rango dinámico de las imágenes.

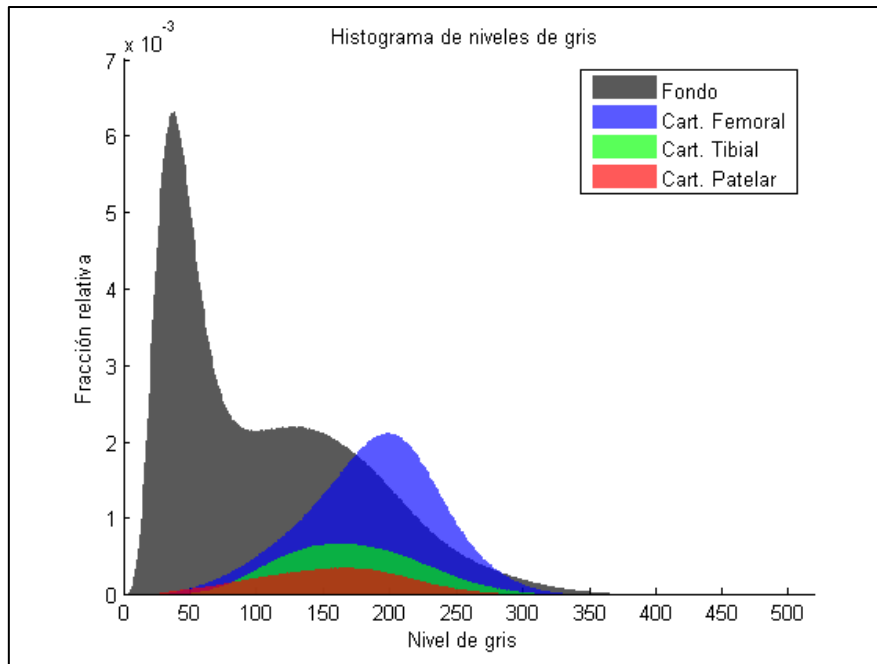


Figura 35. Histograma de niveles de gris en la región de interés.

Otro análisis de relevancia es presentado en la Figura 36, donde se grafica la fracción de nivel de gris por compartimento "100% apiladas"; es decir para cada nivel de gris qué proporción de píxeles pertenece a cada compartimento. Se puede apreciar que, para los niveles de gris correspondientes a la moda de los compartimentos de interés, el cartílago representa entre el 10 y 20% de los píxeles.

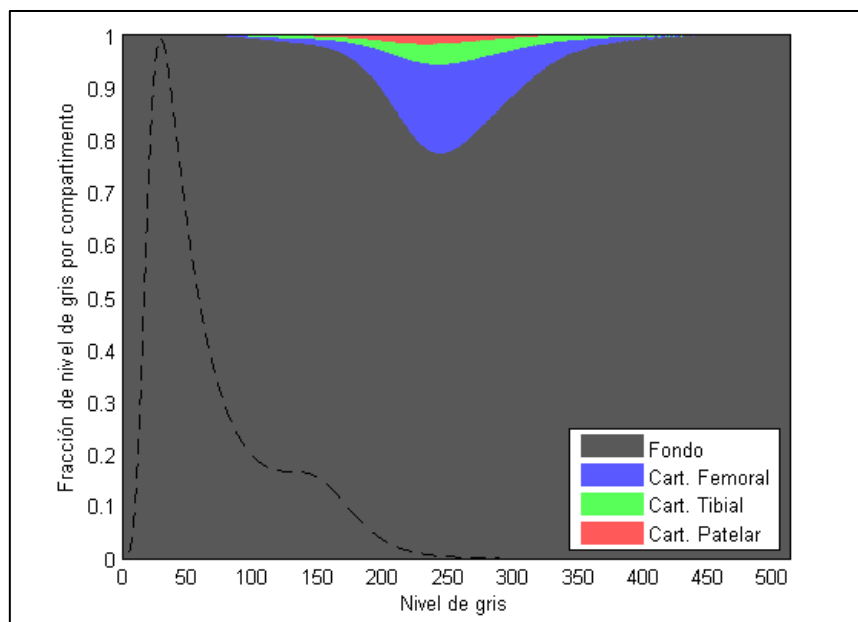


Figura 36. Fracciones de nivel de gris por compartimento "100% apiladas". Se superpone en línea de trazo la forma del histograma general.

3.1.2. Lotes

Los estudios correspondientes a las 83 rodillas disponibles (tras la desestimación de las imágenes mencionadas en el punto anterior) fueron divididas aleatoriamente en tres grupos, como se ilustra en la Figura 37.

- 85% (71 rodillas) para el diseño de algoritmos, de las cuales:
 - 60% (50 rodillas) son usadas para el diseño inicial y **entrenamiento** de los clasificadores; es decir que todos los patrones presentados a los clasificadores para su aprendizaje provendrán de este grupo.
 - 25% (21 rodillas) se reservan para la **validación** y ajuste de los algoritmos. Los patrones obtenidos de este grupo no son presentados a los clasificadores para su aprendizaje, pero sí para evaluar el desempeño de los mismos y su capacidad de generalización, esto resulta de suma importancia para prevenir el sobre-entrenamiento [79].
- 15% (12 rodillas) para la **verificación** de los algoritmos. Estas imágenes sólo son usadas para la valoración final de los algoritmos; es decir que no son presentadas a los clasificadores durante el entrenamiento y su uso se restringe a la evaluación final del desempeño del sistema.

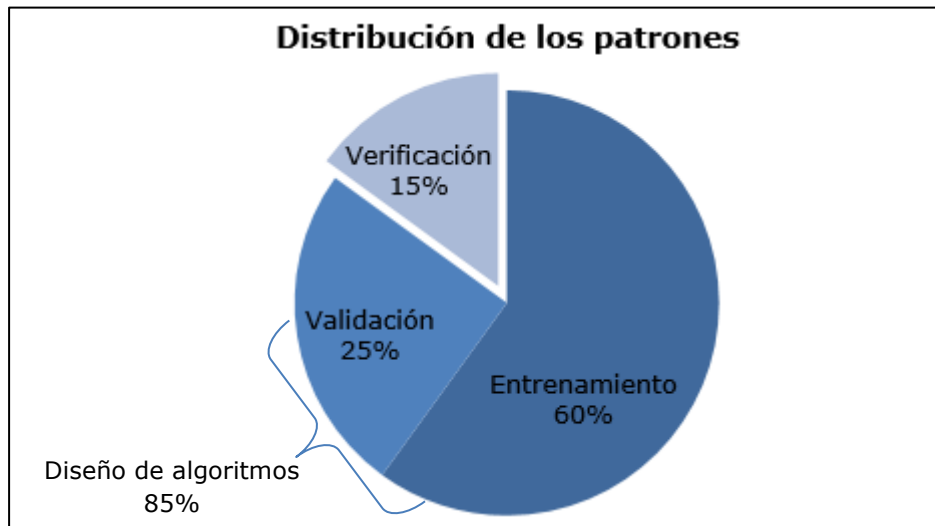


Figura 37. Distribución de las imágenes en lotes de entrenamiento, verificación y validación.

3.2. Preprocesamiento

Esta etapa consiste en el acondicionamiento de las imágenes para mejorar el desempeño de las herramientas de clasificación. El objetivo principal es obtener imágenes con la máxima relación señal-ruido posible y un buen contraste entre los compartimientos de interés y el fondo, de modo tal que se exhiban características distintivas que permitan identificar al cartílago del resto de los tejidos.

Como paso previo a la aplicación de los algoritmos de preprocesamiento, las imágenes, que originalmente están representadas por números enteros, son convertidas a valores de punto flotante en el rango $[0, 1]$, tomando como rango dinámico inicial el intervalo $[0, 512]$, según el análisis realizado (Figura 34).

3.2.1. Reducción de ruido

Para la reducción de ruido, se utilizó una implementación en Matlab [80] del algoritmo de difusión anisotrópica propuesto por Perona y Malik [81].

Este método permite disminuir la intensidad del ruido similarmente a la difusión gaussiana, con la diferencia que la intensidad del efecto de "suavizado" está influenciada por el gradiente de la imagen, lo que permite preservar la nitidez en zonas de alto contraste, como son los contornos de distintos elementos en la imagen.

El término "difusión" es empleado por la similitud con procesos físicos de difusión, siendo de hecho equivalentes los sistemas de ecuaciones diferenciales que gobiernan estos procesos. Una analogía común es con la conducción térmica, de donde se hereda el término "conducción" para hacer referencia a la magnitud mediante la cual la intensidad de un píxel es difundida hacia sus vecinos [82].

En el caso de la difusión gaussiana, la conducción es constante para todo el dominio de la imagen, siendo el resultado en el equilibrio (para un tiempo t infinito) un mismo valor de intensidad para todos los píxeles, análogo a una temperatura uniforme para el caso de la conducción térmica.

En la difusión anisotrópica, la conducción depende del gradiente de la imagen en cada punto, siendo menor cuanto mayor sea el gradiente. De esta manera es más difícil que las intensidades se difundan a través de los bordes de los elementos de la imagen (zonas de gradiente elevado). Manteniendo la analogía con la conducción térmica, esto es equivalente a aplicar un elemento aislante entre los objetos con marcada diferencia de temperatura. Dependiendo del contraste de los elementos de la imagen y los parámetros utilizados, en una situación de equilibrio (tiempo infinito) se pueden presentar una determinada cantidad de regiones con diferentes intensidades.

En la implementación numérica del algoritmo, el tiempo t de difusión está asociado a la cantidad de iteraciones, incrementándose en intervalos de Δt .

La Tabla 6 resume los argumentos de entrada y valores utilizados.

Tabla 6. Parámetros de difusión anisotrópica

Argumento	Descripción	Valor
VOL	Imagen 3D en escala de grises.	Imagen
NUM_ITER	Número de iteraciones de difusión.	2
DELTA_T	Constante de integración. ($0 \leq \text{delta_t} \leq 3/44$). Usualmente este parámetro es seteado al valor máximo por razones de estabilidad numérica.	3/44
KAPPA	Umbral de módulo del gradiente que controla la conducción.	0.1
OPTION	Opción del coeficiente de conducción propuesto por Perona y Malik: 1. $c(x, y, z, t) = \exp\left(-\frac{\ \nabla I\ }{K}\right)^2$ Prioriza bordes de alto contraste sobre bordes de bajo contraste. 2. $c(x, y, z, t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\ \nabla I\ }{K}\right)^2}$ Prioriza regiones extensas sobre regiones pequeñas.	1

Tabla 6 (continuación)

VÓXEL_SPACING	Vector columna que contiene las dimensiones x y z de los vóxeles de la imagen. Se admiten sólo vóxeles cúbicos o prismáticos en z (las dimensiones x e y deben ser idénticas).	[0.36458333; 0.36458333; 0.7]
----------------------	--	-------------------------------------

Los argumentos *vol* y *vóxel_spacing* resultan triviales. En cuanto al parámetro *delta_t* se siguió la recomendación del autor de fijarlo en el valor máximo (3/44). No se observó una diferencia notable entre las dos opciones para el coeficiente de difusión; se optó por la opción 1 por la importancia relativa del contraste de los bordes sobre la extensión de las regiones en la presente aplicación.

En cuanto al valor de *kappa* (K), existen diversas metodologías propuestas para la selección de este parámetro [83], algunas de las cuales involucran la actualización del parámetro tras cada iteración. En el presente trabajo se adoptó un "punto medio" entre los dos métodos propuestos por Perona y Malik en la publicación original del algoritmo de difusión anisotrópica. Estos dos métodos son:

1. Selección de un valor fijo "manualmente".
2. Actualizar el valor de K tras cada iteración calculando el módulo del gradiente y eligiendo el valor del percentil 90, es decir tal que el 90% de los píxeles tenga un valor de gradiente menor a K .

El "punto medio" adoptado consiste en el ajuste manual del parámetro, verificando que al final de la difusión el valor elegido sea próximo al valor del percentil 90 de la distribución del módulo del gradiente en la región de interés.

La Figura 38 ilustra el resultado del filtro con distintos valores del parámetro K : 0 (sin filtrar), 0.05, 0.1 y 0.2. Claramente, se puede apreciar que el valor de 0.2 es excesivo, disminuyéndose la nitidez de los bordes, e incluso apareciendo zonas de "puente" entre distintas regiones (punta de flecha blanca, también marcada en la Figura 39).

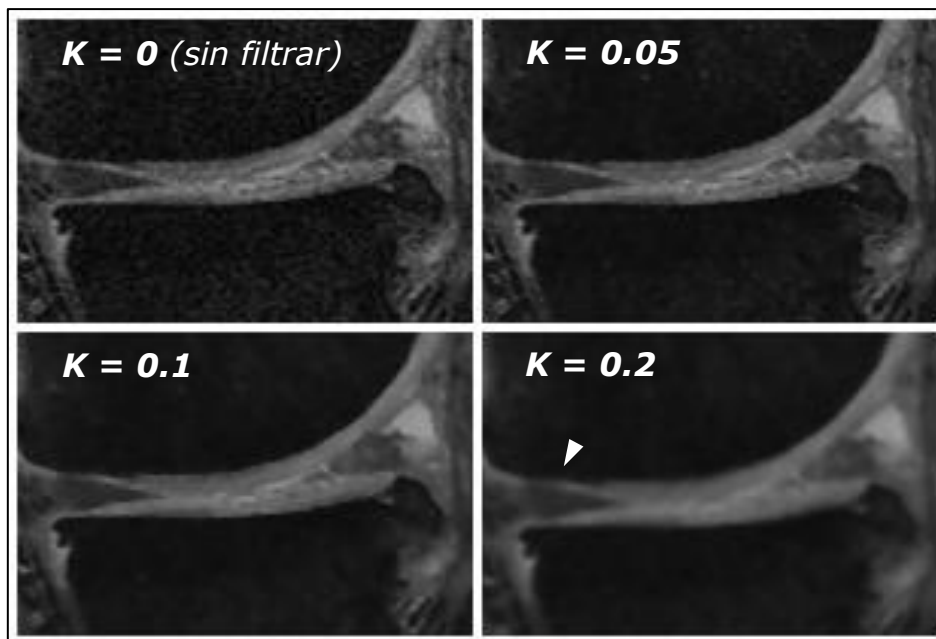


Figura 38. Detalle de la región de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K .

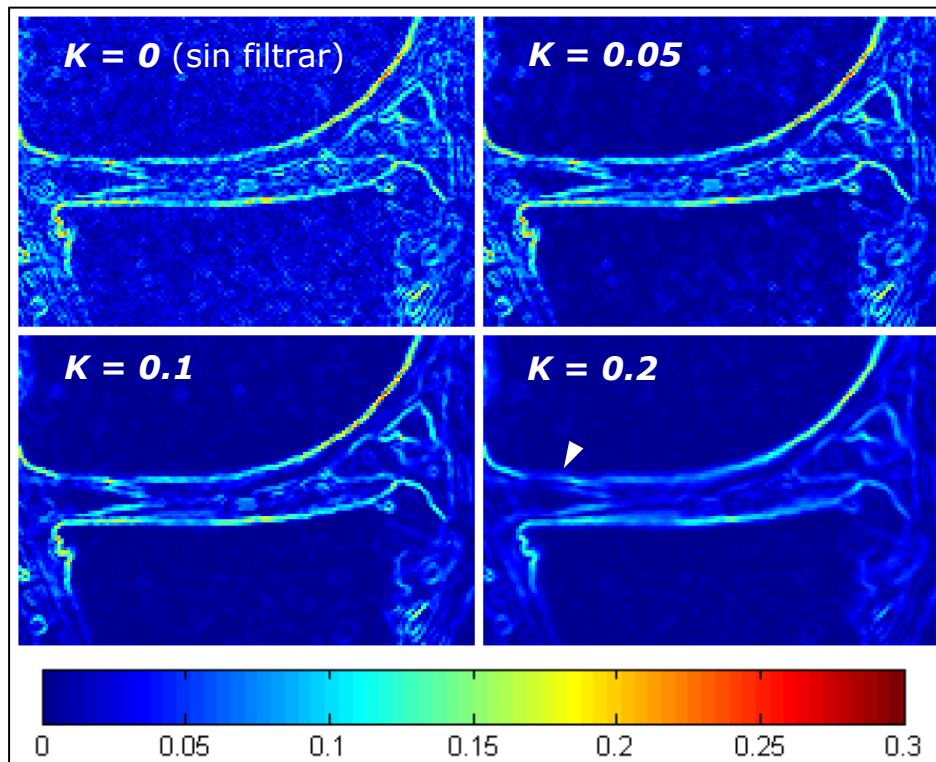


Figura 39. Mapeo de la intensidad del gradiente en la zona de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K .

La Figura 39 presenta un mapeo de la intensidad del gradiente tras la aplicación de la difusión anisotrópica. En esta imagen se puede apreciar que el valor de $K=0.05$ resulta insuficiente, observándose intensidades relativamente altas en forma de "gránulos" en las zonas correspondientes al hueso femoral y tibial.

La Tabla 7 y la Figura 40 presentan un análisis cuantitativo de la intensidad del gradiente tras la aplicación del filtro. Como puede observarse, el valor de $K=0.1$ está muy próximo al valor del percentil 90 (0.096), en concordancia con lo propuesto por Perona y Malik.

Tabla 7. Valor del percentil 90 de la intensidad del gradiente para distintos valores de K .

Valor de K	Percentil 90
0 (sin filtrar)	0.118
0.05	0.109
0.1	0.096
0.2	0.073

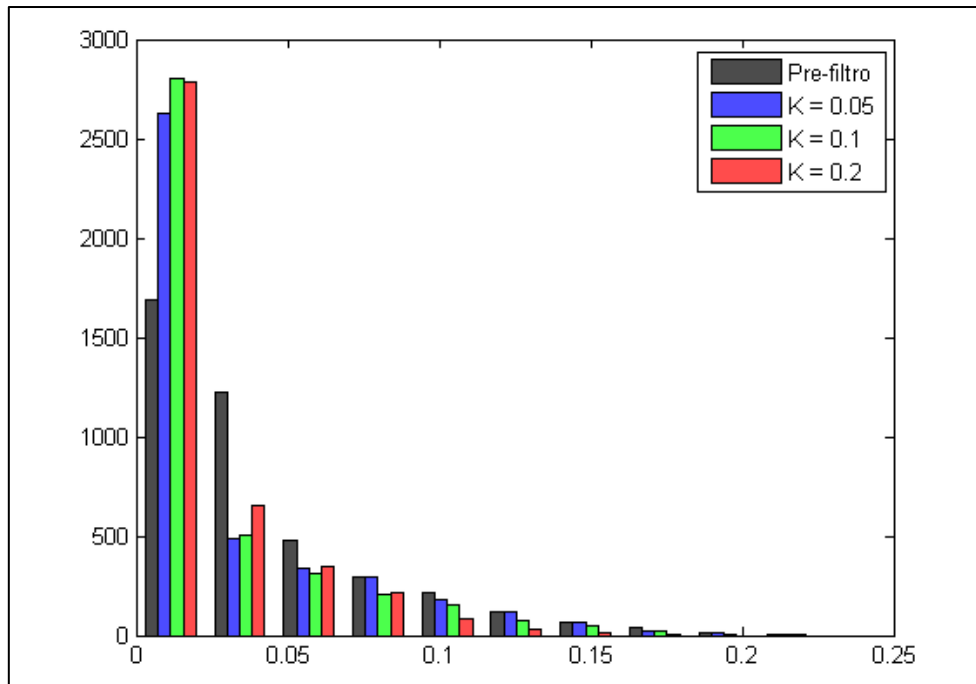


Figura 40. Histogramas de la intensidad del gradiente en la región de interés tras la aplicación de la difusión anisotrópica con distintos valores del parámetro K.

Al analizar la evolución de la difusión anisotrópica tras varias iteraciones del algoritmo (Figura 41), se observa una convergencia relativamente lenta, con una variación aún superior al 10% tras la octava iteración. Teniendo en cuenta el alto costo computacional del algoritmo, resulta poco viable plantear la ejecución hasta alcanzar un criterio de convergencia. Por este motivo, se procedió a analizar los resultados obtenidos tras cada iteración (hasta un máximo de 8 iteraciones), los cuales son presentados en la Figura 42. En base a estos resultados, se decidió fijar el número de iteraciones en dos.

Si bien es probable que con un valor menor de K, o actualizando el mismo en cada iteración se obtengan resultados similares con un criterio de convergencia, esto agregaría complejidad innecesaria y tendría un impacto fuertemente negativo en los tiempos de ejecución.

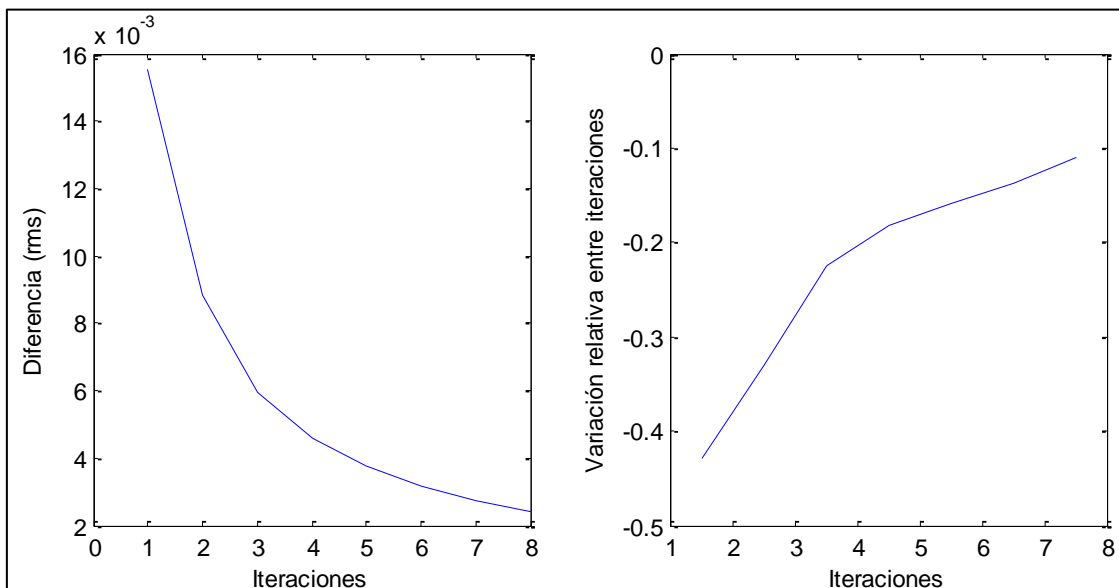


Figura 41. Análisis de convergencia del algoritmo de difusión anisotrópica.

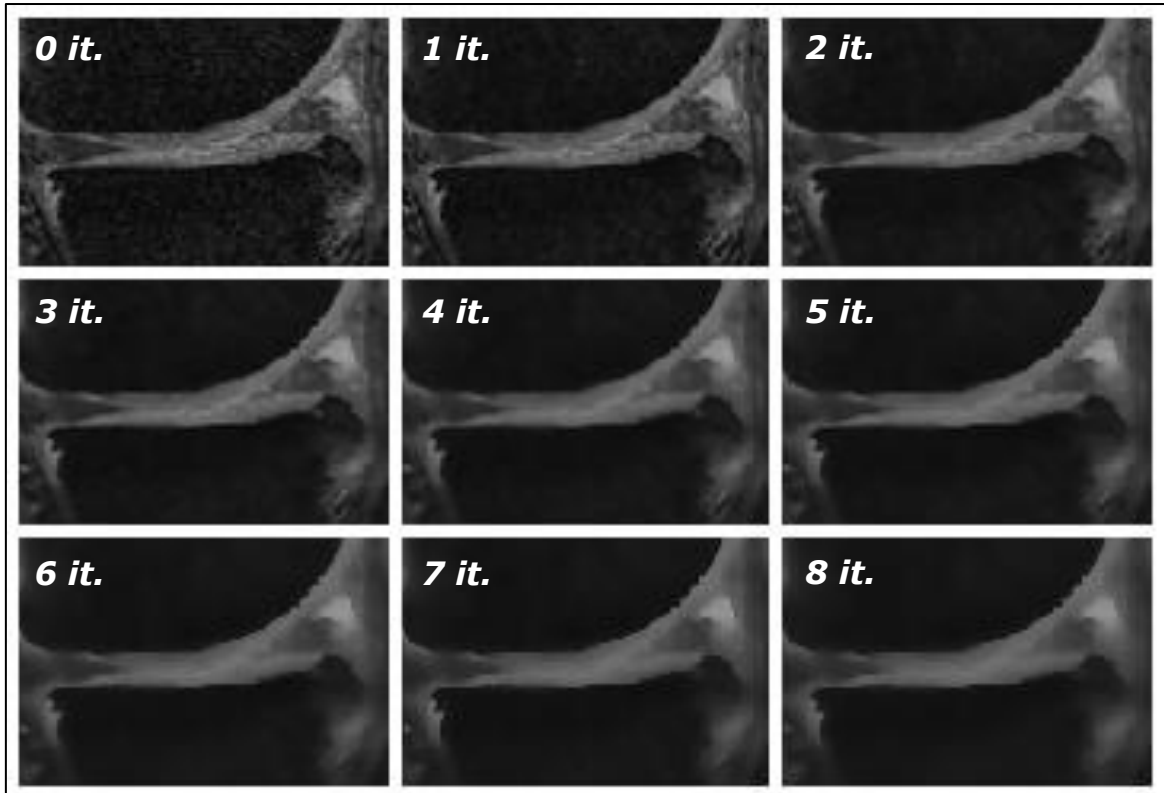


Figura 42. Resultados del filtro de difusión anisotrópica con distintas iteraciones.

La Figura 43 presenta el resultado de la difusión anisotrópica con los parámetros seleccionados en una imagen completa.

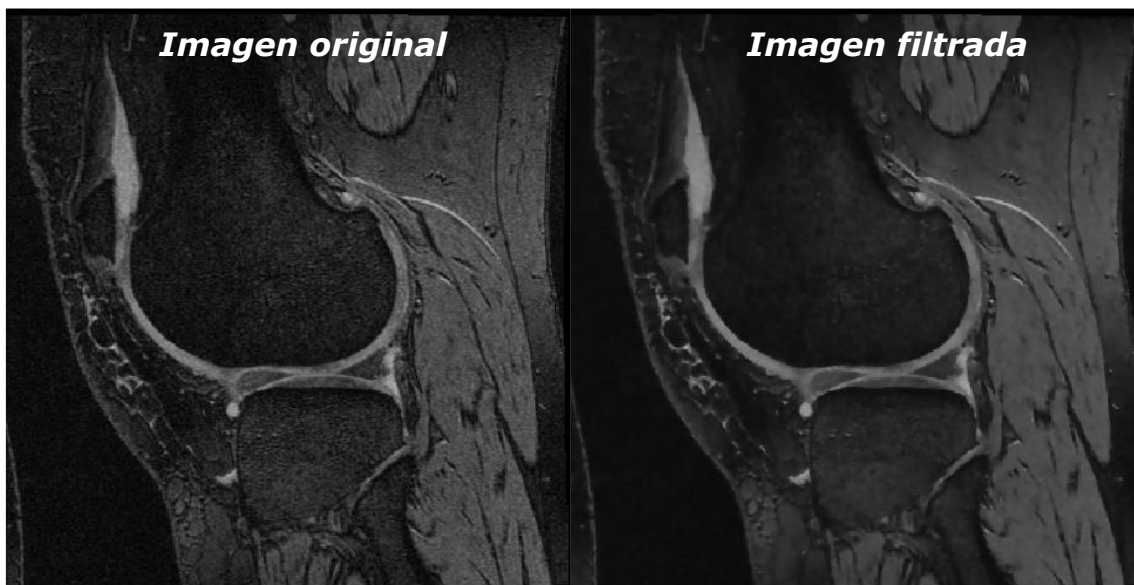


Figura 43. Resultado de la aplicación del filtro de difusión anisotrópica.

3.2.2. Mejora del contraste

Si bien existen diversos métodos automáticos para la mejora del contraste, se optó por la implementación de una transformación *ad-hoc* principalmente debido a la pequeña fracción de cartílago en las imágenes.

El diseño de la transformación se basó en el método propuesto en [84], con la diferencia principal que, en vez de adoptarse una transformación por tramos lineales entre los puntos de control, se ajustó un spline cúbico.

De acuerdo a la metodología adoptada, se seleccionaron como puntos de control las posiciones de los valles y picos del histograma de niveles de gris, como se muestra en la Figura 44. Estos valores se corresponden con las abscisas de los puntos de control de la transformación, es decir los niveles de gris de la imagen de entrada.

Los valores de las ordenadas de los puntos de control de la transformación, es decir los niveles de gris de la imagen de salida, son calculados mediante la ecuación:

$$y_k = \sum_{l=0}^{x_k} P(l) 512$$

Donde y_k es el valor de la ordenada del punto de control con abscisa x_k y $P(l)$ es el valor de la probabilidad de ocurrencia de un píxel con intensidad l .

La Figura 45 muestra en línea de trazos la forma de la transformación lineal por tramos definida por los puntos de control obtenidos (indicados con \blacklozenge). En la misma figura se muestra en azul el spline cúbico ajustado.

En la Figura 47 se presenta el resultado de la aplicación de la transformación de mejora de contraste y en la Figura 46 la comparación de los histogramas antes y después de la aplicación de la transformación.

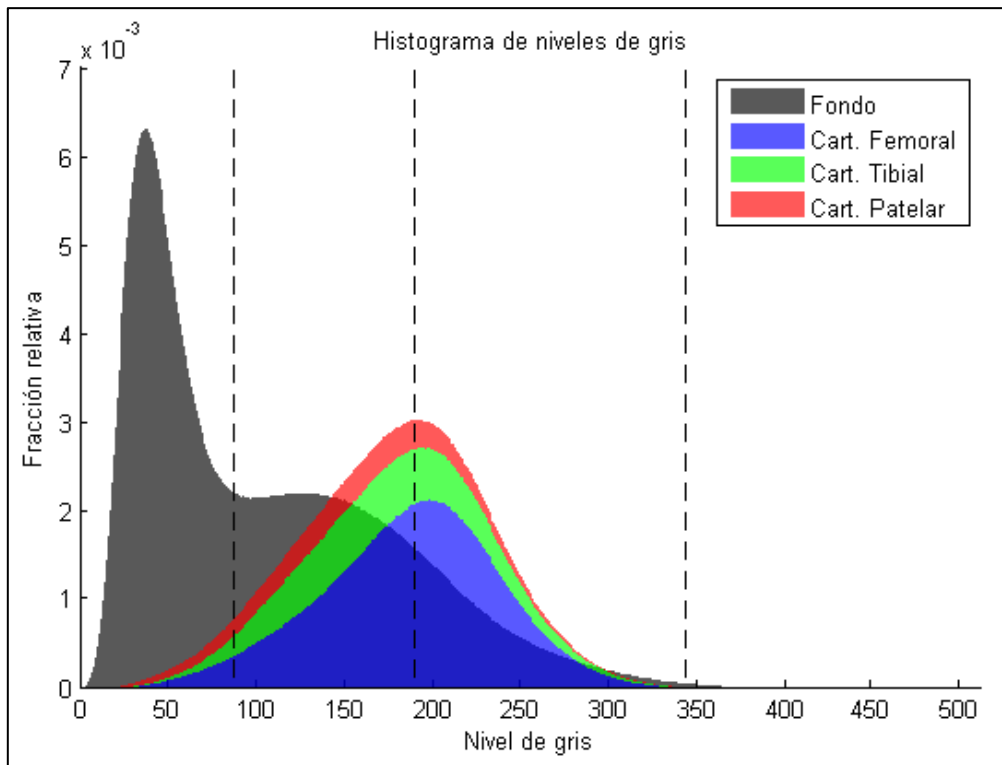


Figura 44. Histograma de niveles de gris en la región de interés. Las líneas verticales indican los límites de los intervalos.

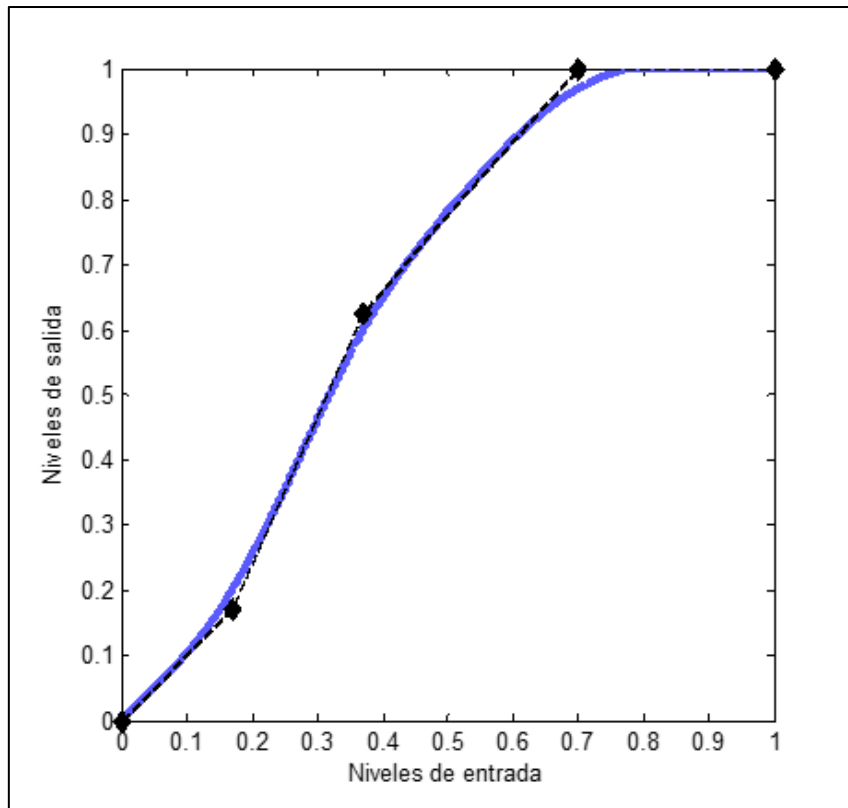


Figura 45. Transformación de mejora de contraste.

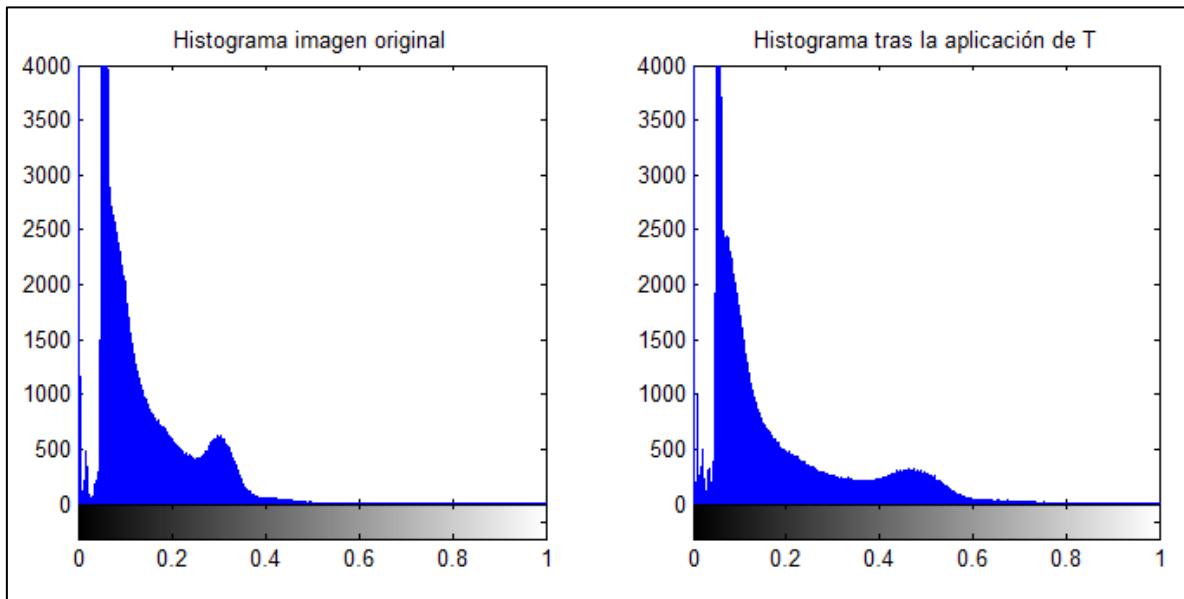


Figura 46. Comparación del histograma de una imagen antes y después de la aplicación de la transformación T.

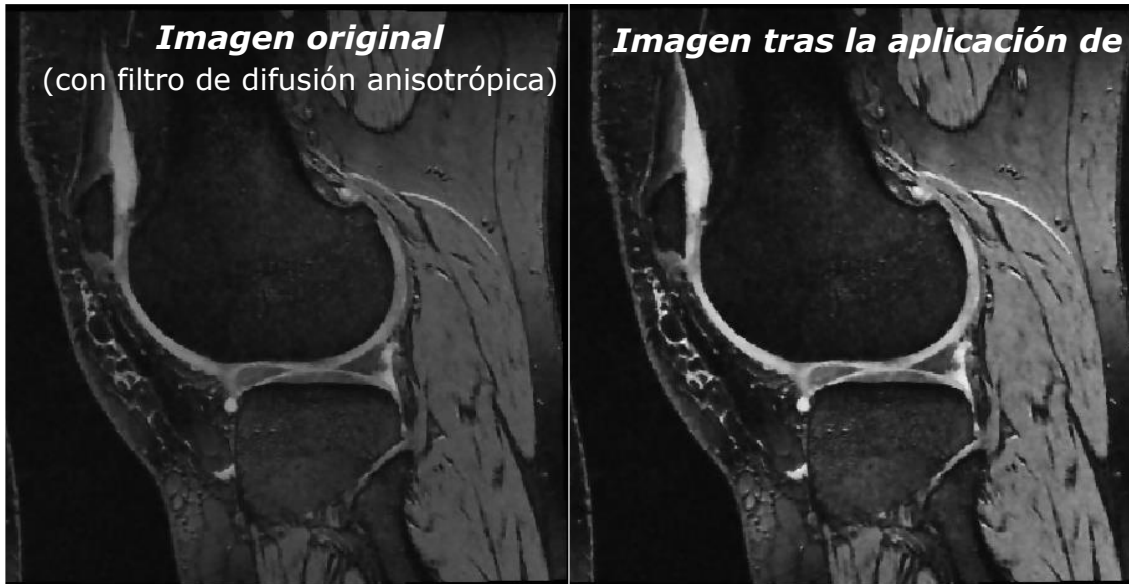


Figura 47. Resultado de la aplicación de la transformación de mejora de contraste.

3.3. Extracción de características

Para el correcto desempeño del clasificador, es preciso contar con características que permitan diferenciar adecuadamente a las clases. En este apartado se detallan todas las características candidatas que fueron extraídas de las imágenes y el proceso seguido para la elección de las que alimentarán finalmente al clasificador.

3.3.1. Coordenadas espaciales

Claramente, la posición de un vóxel en el sistema de coordenadas de la imagen está directamente relacionado con la probabilidad de una clasificación positiva, ya que todos los estudios están centrados en la articulación de la rodilla. En [65] se reporta un alto valor predictivo para esta característica.

Las coordenadas espaciales son incorporadas al vector de características como tres valores correspondientes a las coordenadas x y z de cada vóxel.

3.3.2. Valores propios de la matriz Hessiana

La matriz Hessiana (H) es una manera de cuantificar los cambios de intensidad de segundo orden, fuertemente vinculados a la curvatura local. Esta matriz está definida para cada vóxel por:

$$H(p) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial z}(p) \\ \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial x}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial z}(p) \\ \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial x}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial z \partial y}(p) & \frac{\partial^2 I}{\partial z^2}(p) \end{bmatrix}$$

El método utilizado para la extracción de características a partir de la matriz Hessiana es el cómputo de los valores propios, similarmente a lo descrito en [85].

Sean λ_1 , λ_2 y λ_3 los valores propios tales que

$$|\lambda_1| \geq |\lambda_2| \geq |\lambda_3|$$

De esta manera, la magnitud de los valores propios de la matriz Hessiana está relacionada con la geometría local de la siguiente manera (ilustrado en la Figura 48):

- Si $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$, la geometría local corresponde a una estructura aproximadamente esférica.
- Si $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$, la geometría local corresponde a una estructura aproximadamente tubular.
- Si $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$, la geometría local corresponde a una estructura aproximadamente plana.

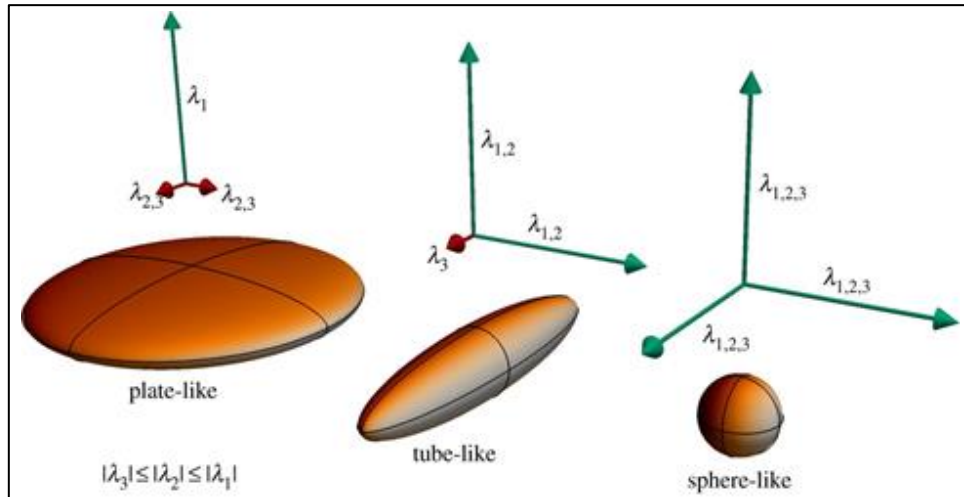


Figura 48. Efecto de la geometría local en los valores propios del Hessiano. Extraída de [86].

La dirección de los vectores propios asociados a λ_1 , λ_2 y λ_3 está relacionada con las direcciones de máxima y mínima curvatura; mientras que el signo de los valores propios está relacionado a la intensidad de la estructura respecto al fondo (estructura brillante en fondo oscuro o viceversa).

Con el objetivo de detectar estructuras a distintas escalas, estas características son computadas previa aplicación de un filtro gaussiano con $\sigma=2, 3$ y 4 . La Figura 49 muestra el resultado del cómputo de los valores propios del Hessiano para las escalas mencionadas mapeando los valores de λ_1 , λ_2 y λ_3 a los canales R, G y B de la imagen respectivamente.

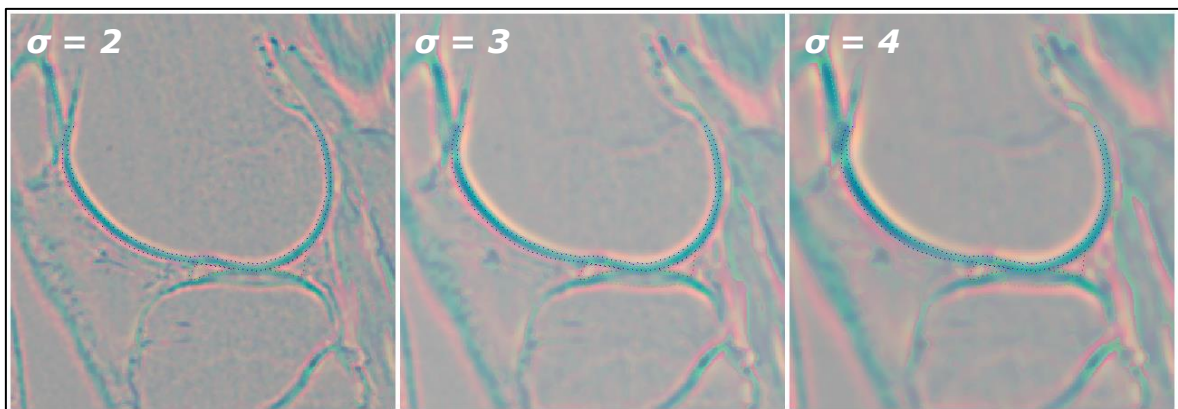


Figura 49. Imágenes en falso color mapeando los valores propios del Hessiano (H) a distintas escalas.

3.3.3. Valores propios del tensor de estructura

El tensor de estructura (S) es una matriz relacionada al gradiente de una función que en cierta manera condensa las propiedades de la manera en que la función cambia en la vecindad de un punto. Esta matriz está definida para cada vóxel por:

$$S(p) = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial I}{\partial x}(p)\right)^2 & \frac{\partial I}{\partial y}(p) \frac{\partial I}{\partial x}(p) & \frac{\partial I}{\partial z}(p) \frac{\partial I}{\partial x}(p) \\ \frac{\partial I}{\partial x}(p) \frac{\partial I}{\partial y}(p) & \left(\frac{\partial I}{\partial y}(p)\right)^2 & \frac{\partial I}{\partial z}(p) \frac{\partial I}{\partial y}(p) \\ \frac{\partial I}{\partial x}(p) \frac{\partial I}{\partial z}(p) & \frac{\partial I}{\partial y}(p) \frac{\partial I}{\partial z}(p) & \left(\frac{\partial I}{\partial z}(p)\right)^2 \end{bmatrix}$$

Similarmente a lo descrito para la matriz Hessiana, el método utilizado para la extracción de características consiste en el cómputo de los valores propios de la matriz. En este caso, los valores propios son definidos positivos y también se los ordena de manera decreciente ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$). De este modo, la influencia de la geometría local en la magnitud de los valores propios es la misma que en el caso del Hessiano, como se ilustra en la Figura 48.

Estas características también fueron computadas a distintas escalas mediante la aplicación de un filtro gaussiano con $\sigma=2, 3$ y 4 . La Figura 50 ilustra el resultado del cómputo de los valores propios del tensor de estructura a distintas escalas, realizando el mismo mapeo de valores propios descrito para la Figura 49.

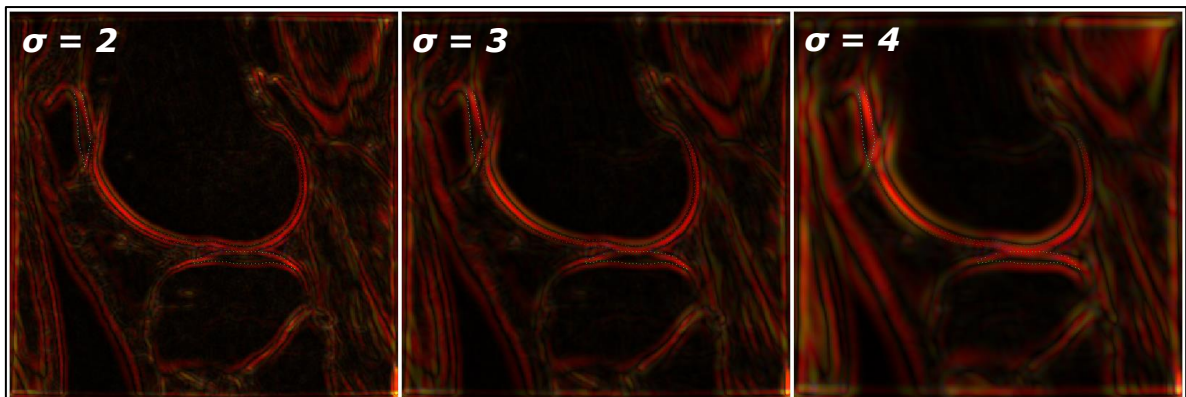


Figura 50. Mapeo de los valores propios del tensor de estructura (S) a distintas escalas.

3.3.4. Intensidades

Una característica de gran relevancia para la detección de un determinado tejido en una imagen médica es el nivel de gris (intensidad) de dicho elemento.

Similarmente a los casos anteriores, la característica de intensidad es extraída a distintas escalas mediante la aplicación de un filtro gaussiano, con la diferencia que en este caso se adopta $\sigma=0$ (imagen original), 1 y 2 .

3.3.5. Selección

Tras el proceso de extracción de características, se cuenta con un set de 24 características candidatas. Estas 24 características son listadas en la Tabla 8, junto con la nomenclatura abreviada elegida.

Tabla 8. Listado de características candidatas y su nomenclatura abreviada

Característica	Abrev.	Característica	Abrev.
Coordenada x	x	Intensidad con $\sigma=0$	I0
Coordenada y	y	Intensidad con $\sigma=1$	I1
Coordenada z	z	Intensidad con $\sigma=2$	I2
Valor propio λ_1 del Hessiano con $\sigma=2$	L1H2	Valor propio λ_1 del Tensor de estructura con $\sigma=2$	L1S2
Valor propio λ_2 del Hessiano con $\sigma=2$	L2H2	Valor propio λ_2 del Tensor de estructura con $\sigma=2$	L2S2
Valor propio λ_3 del Hessiano con $\sigma=2$	L3H2	Valor propio λ_3 del Tensor de estructura con $\sigma=2$	L3S2
Valor propio λ_1 del Hessiano con $\sigma=3$	L1H3	Valor propio λ_1 del Tensor de estructura con $\sigma=3$	L1S3
Valor propio λ_2 del Hessiano con $\sigma=3$	L2H3	Valor propio λ_2 del Tensor de estructura con $\sigma=3$	L2S3
Valor propio λ_3 del Hessiano con $\sigma=3$	L3H3	Valor propio λ_3 del Tensor de estructura con $\sigma=3$	L3S3
Valor propio λ_1 del Hessiano con $\sigma=4$	L1H4	Valor propio λ_1 del Tensor de estructura con $\sigma=4$	L1S4
Valor propio λ_2 del Hessiano con $\sigma=4$	L2H4	Valor propio λ_2 del Tensor de estructura con $\sigma=4$	L2S4
Valor propio λ_3 del Hessiano con $\sigma=4$	L3H4	Valor propio λ_3 del Tensor de estructura con $\sigma=4$	L3S4

Para el correcto desempeño de los clasificadores, se requiere seleccionar las características más aptas, descartando aquellas de menor poder predictivo. La selección de características es realizada mediante un algoritmo que secuencialmente agrega características (o elimina, dependiendo de la configuración adoptada). Cada vez que se agrega una característica, se entrena un clasificador realizando validación cruzada de 10 iteraciones y se lo evalúa de acuerdo a alguna medición de desempeño predefinida. Finalmente, se elige como el set de características más adecuado el que minimice el error de clasificación, o alcance un criterio de convergencia en el indicador de desempeño calculado.

Este algoritmo es implementado en Matlab con la función *sequentialfs* [77], que requiere una función de clasificación y un criterio de error para realizar el proceso de selección. En este caso se utilizó un clasificador de 5NN (kNN con $k=5$) asignando un error de 0 para una clasificación correcta y 1 para una incorrecta.

Se realizaron tres corridas del proceso de selección en el modo "hacia adelante", es decir agregando características y tres en el modo "hacia atrás", es decir eliminando características. Tras las seis corridas de la función, no hubo ninguna característica que quede en situación de "empate", definiéndose así la selección final de las características a utilizar en el proceso de clasificación. En la Tabla 9 se resume el resultado del proceso de selección.

Para obtener una representación visual del poder predictivo de las características seleccionadas, en la Figura 51 se presentan diagramas de caja de las mismas, separando los vóxeles correspondientes a cartílago (a la derecha en cada diagrama) de los pertenecientes al fondo (a la izquierda). De este modo, cuanto más separación se observe entre las cajas (o la mediana marcada con una línea roja) mayor será el poder predictivo de la característica.

Resulta interesante de este análisis que las características correspondientes al segundo valor propio (λ_2) tanto para el Hessiano como para el tensor de estructura

no presentan gran diferencia entre las medianas para cartílago y fondo. Sin embargo, en este caso se presume que el poder predictivo está asociado a la escasa dispersión de valores para el fondo, que se manifiesta como una caja de menor tamaño, bigotes de menor extensión y una mayor cantidad de valores atípicos (marcados como "+" de color rojo).

Tabla 9. Resultado del proceso de selección de características.

Característica	Selección	Característica	Selección
x	SI	L1S2	SI
y	SI	L2S2	SI
z	SI	L3S2	NO
L1H2	SI	L1S3	NO
L2H2	SI	L2S3	NO
L3H2	NO	L3S3	NO
L1H3	SI	L1S4	NO
L2H3	SI	L2S4	NO
L3H3	NO	L3S4	NO
L1H4	SI	I0	SI
L2H4	SI	I1	SI
L3H4	NO	I2	SI

TOTAL: 14 características seleccionadas (de 24)

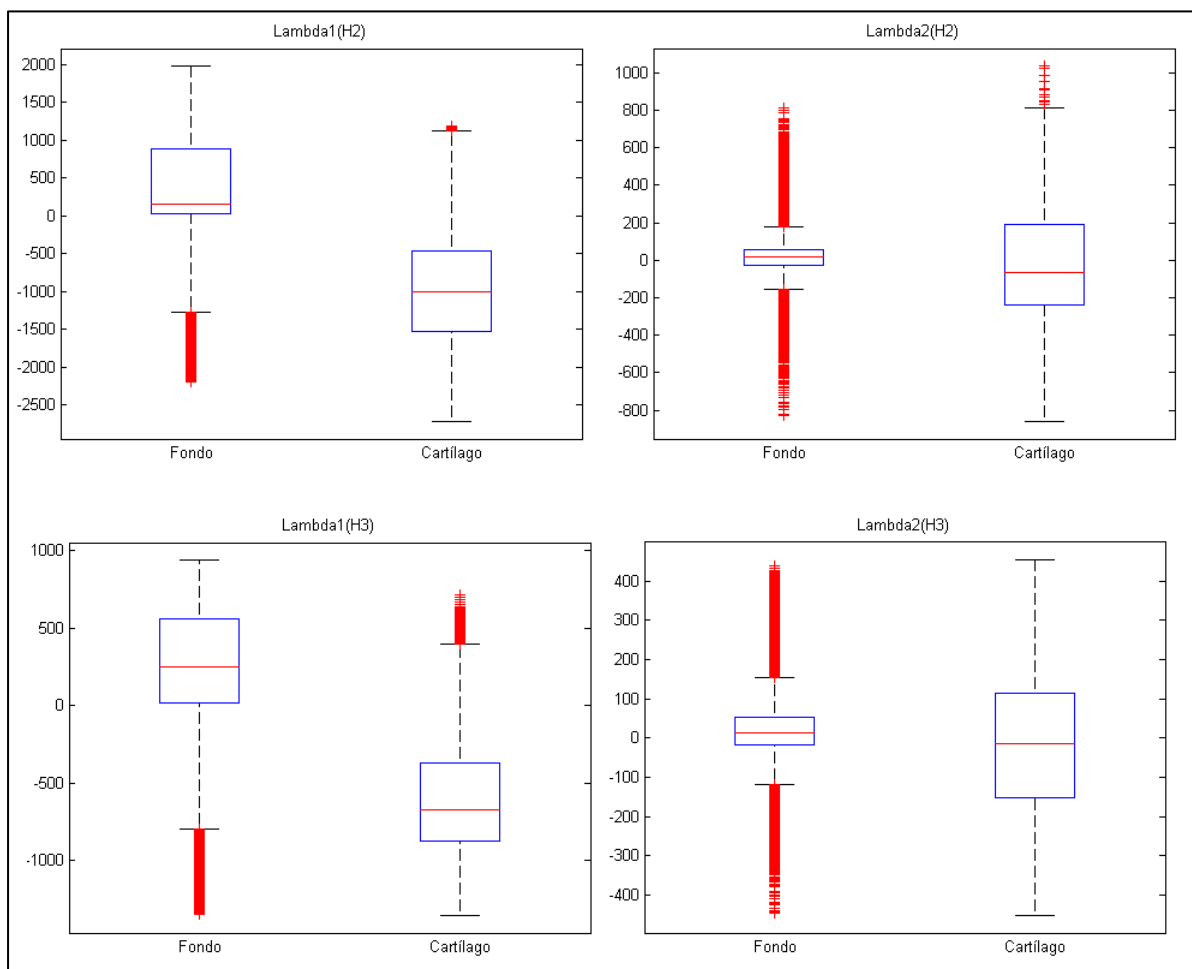


Figura 51. Diagramas de caja de las características seleccionadas.

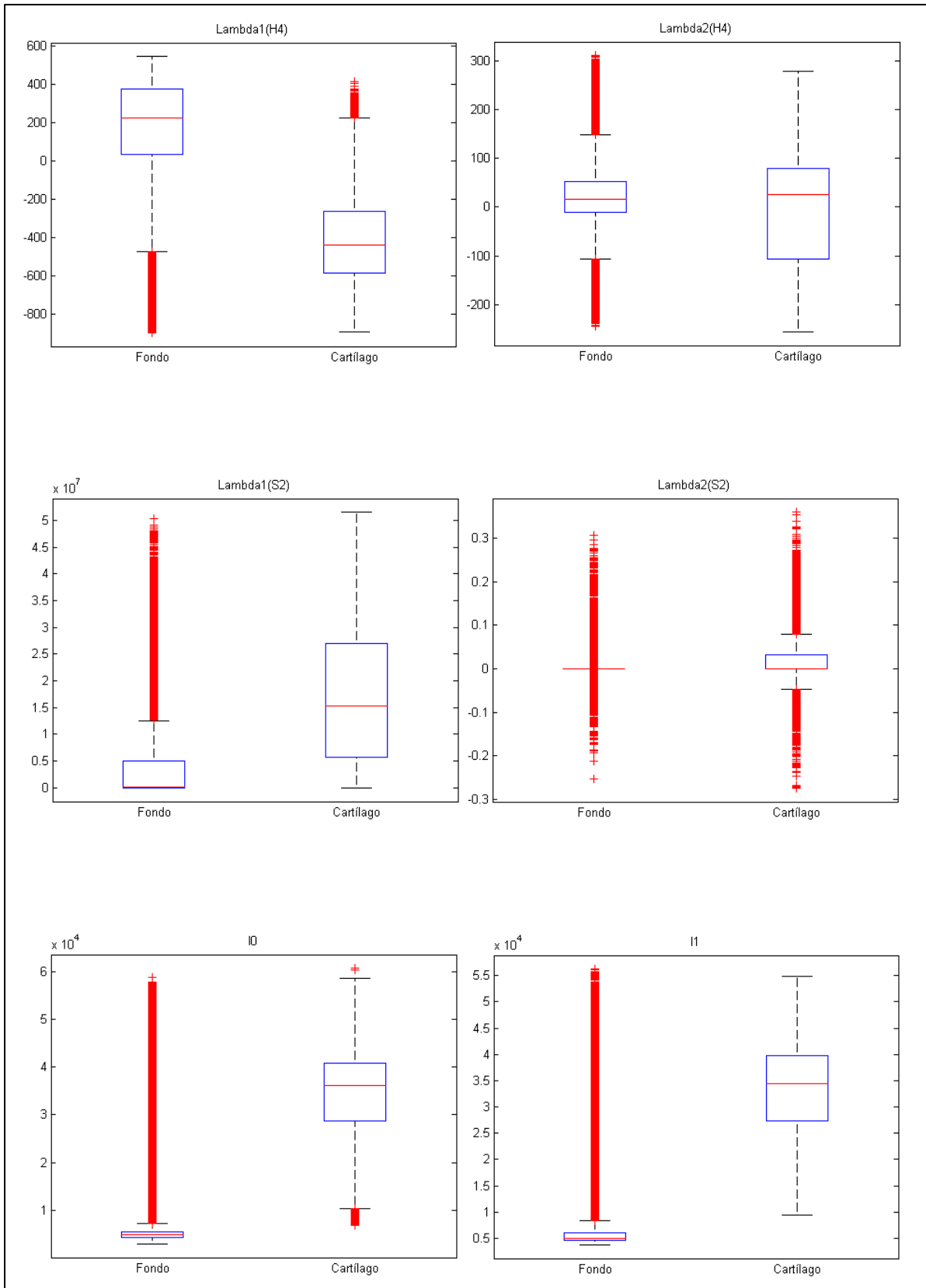


Figura 51 (continuación).

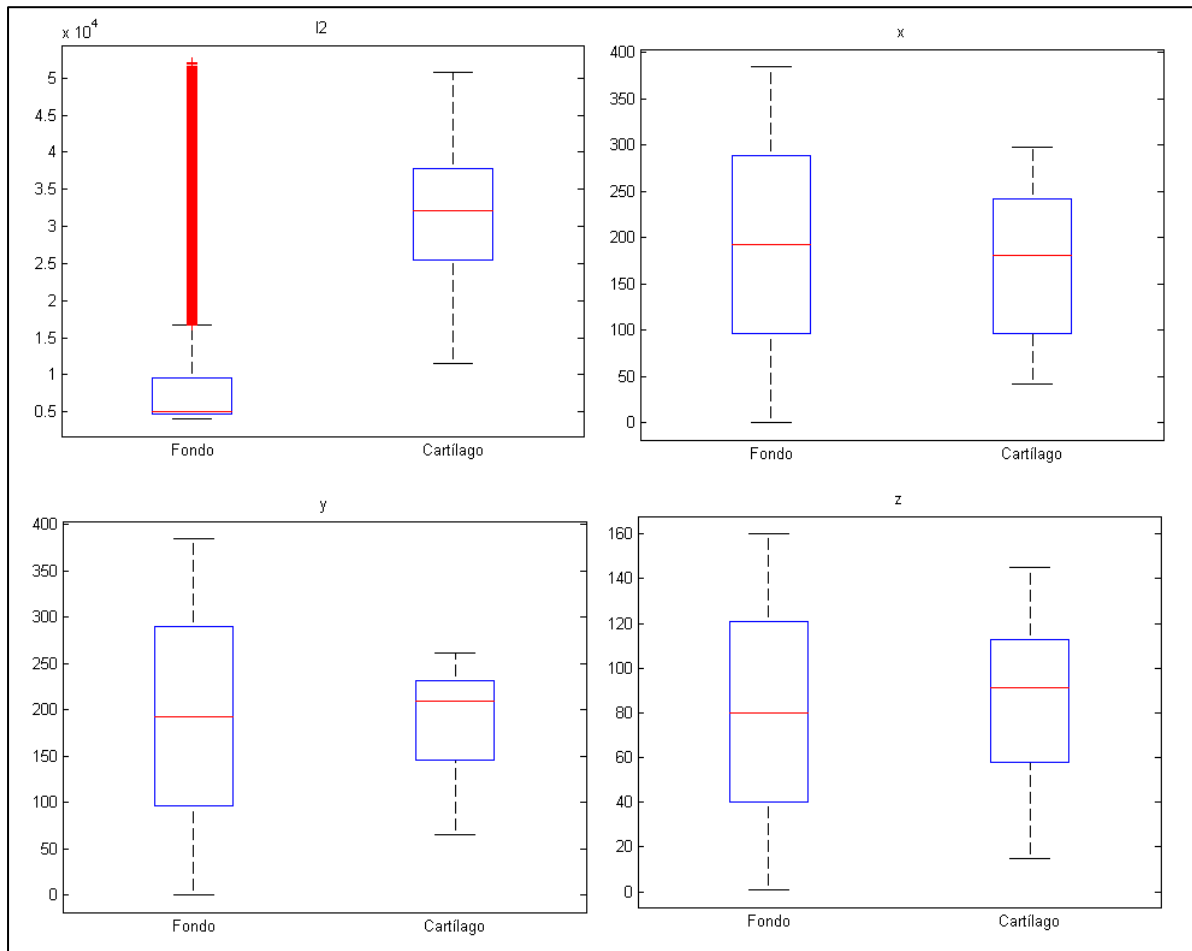


Figura 51 (continuación).

3.3.6. Normalización

Una vez realizado el cómputo de las características resulta necesario acondicionar los datos de manera adecuada para obtener el mejor desempeño posible del clasificador. En este sentido, resulta pertinente diferenciar entre los requerimientos de un clasificador de vecinos cercanos y una red neuronal.

3.3.6.1. k-vecinos cercanos

Para este clasificador, la media de la distribución de las características resulta irrelevante ya que la clasificación está basada en la distancia entre puntos, quedando cualquier desplazamiento cancelado. La varianza, en cambio, es de gran relevancia ya que cuanto mayor sea la misma, mayores serán las distancias entre los puntos, atribuyendo así más "peso" a esa característica.

Para la normalización de las características se analizaron cuatro alternativas:

- Sin normalización: se contempló esta alternativa a modo de control experimental.
- Normalización 1: dividiendo por el desvío estándar de la población completa.
- Normalización 2: dividiendo por el desvío estándar de los vóxeles de entrenamiento con clase "fondo".
- Normalización 3: dividiendo por el desvío estándar de los vóxeles de entrenamiento con clase "cartilago".

Para la elección del método más adecuado, se realizó un ensayo de clasificación en un subdominio de una imagen al azar. En este ensayo se registró la precisión del clasificador al variar el parámetro k , con los cuatro métodos de normalización considerados. Los resultados del ensayo se presentan en las figuras a continuación.

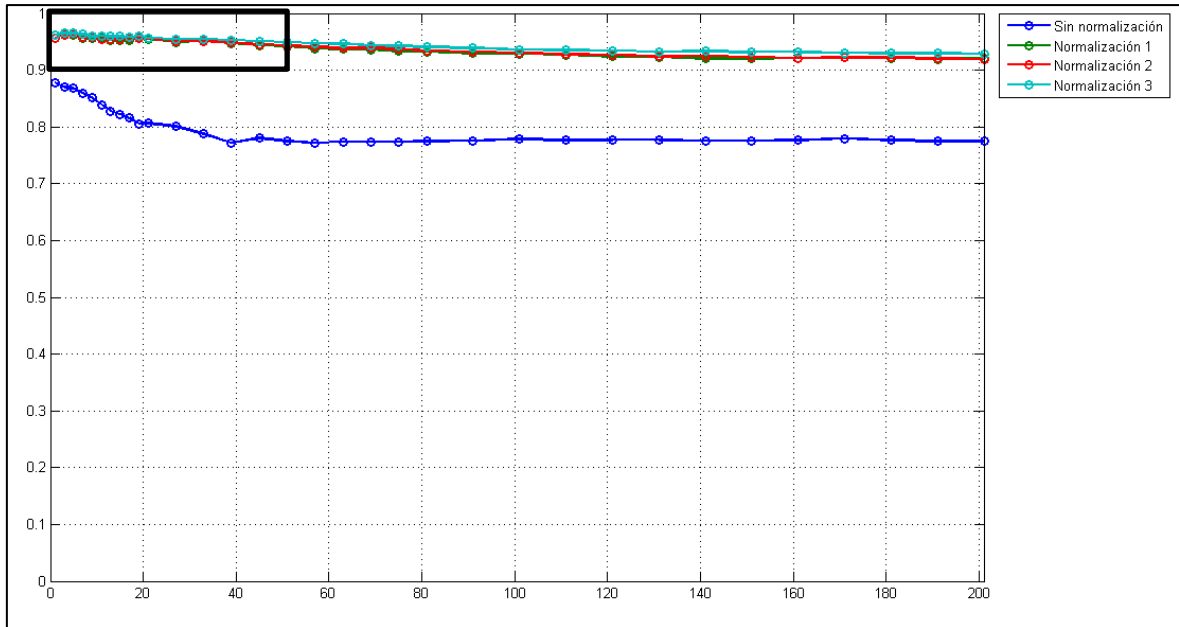


Figura 52. Gráfico de la precisión obtenida en función del parámetro k para los distintos métodos de normalización analizados.

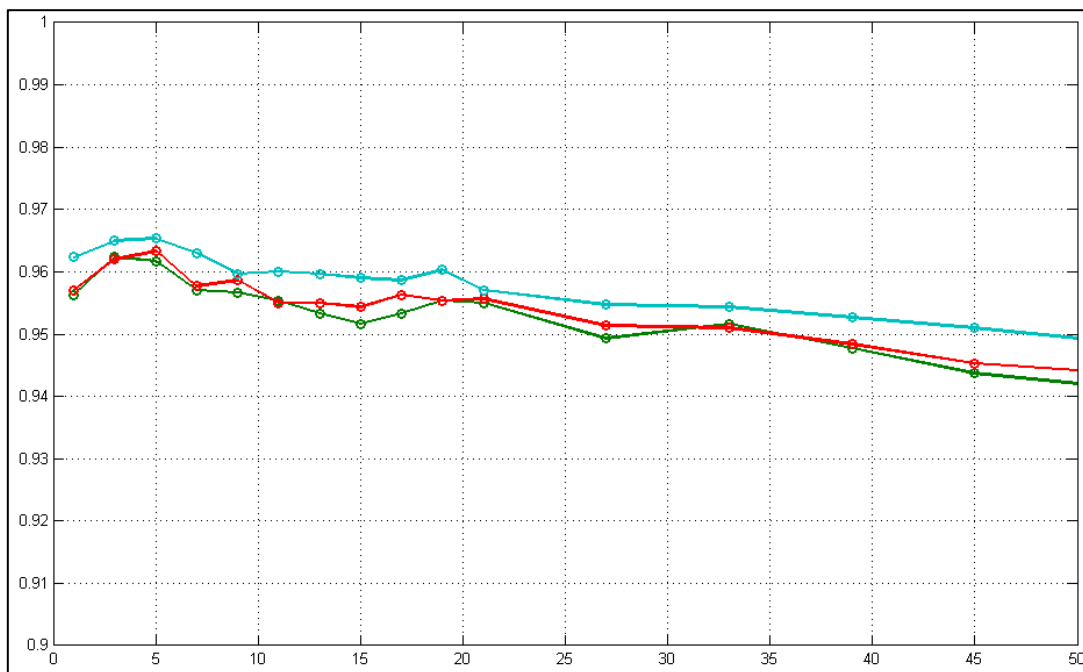


Figura 53. Aumento de la zona recuadrada en la figura anterior.

De los resultados del ensayo, se obtiene una inmediata confirmación que la normalización de las características es imperiosa para el correcto desempeño del clasificador. En cuanto a los métodos analizados, se observa una ligera ventaja en favor de la "Normalización 3", por lo que se adopta esta alternativa.

3.3.6.2. Redes neuronales

En el caso de las redes neuronales implementadas en el paquete *Neural Network Toolbox* de Matlab [87], la entrada de la función de transferencia de cada neurona está dada por

$$net_i = w_{i,1}p_1 + w_{i,2}p_2 + \dots + w_{i,r}p_r + b_i \quad (3.1)$$

donde b_i es el término de desplazamiento de la i -ésima neurona, $w_{i,j}$ el peso sináptico entre la i -ésima neurona y la j -ésima neurona de la capa anterior y p_j el valor de salida de la j -ésima neurona de la capa anterior.

Si se reescribe a b_i como combinación lineal de los pesos sinápticos de la siguiente manera:

$$b_i = w_{i,1}b_{i,1} + w_{i,2}b_{i,2} + \dots + w_{i,r}b_{i,r}$$

la ecuación (3.1) puede reescribirse como:

$$net_i = w_{i,1}p_1 + w_{i,2}p_2 + \dots + w_{i,r}p_r + (w_{i,1}b_{i,1} + w_{i,2}b_{i,2} + \dots + w_{i,r}b_{i,r})$$

que se reduce a

$$net_i = w_{i,1}(p_1 + b_{i,1}) + w_{i,2}(p_2 + b_{i,2}) + \dots + w_{i,r}(p_r + b_{i,r}) \quad (3.2)$$

donde cada $b_{i,j}$ puede interpretarse como un desplazamiento de la salida de la j -ésima neurona de la capa anterior para la i -ésima neurona.

Lo que se deduce de esta última ecuación (3.2), mirando a la primer capa oculta de la red, es que cada valor del vector de entrada sufre un desplazamiento ($b_{i,j}$) y un cambio de escala ($w_{i,j}$). Bajo esta consideración, se puede decir que, desde un punto de vista teórico, no es necesario realizar una normalización de los datos de entrada, ya que ello sería hecho implícitamente por la red. Sin embargo, en la bibliografía [88] [89] se sugiere realizar una normalización de modo tal que los datos de entrada estén centrados en cero y con una varianza relativamente pequeña para acelerar el proceso de convergencia de la red y minimizar la probabilidad de caer en mínimos locales.

3.3.7. Desafíos en el cómputo

Al trabajar con grandes volúmenes de datos, como son las imágenes médicas de alta resolución, surgen numerosos desafíos. En el presente trabajo, los principales fueron la administración de la memoria y el excesivo tiempo de cómputo en varias instancias.

Si bien el volumen completo de una resonancia del set empleado es representado con 180 MB de memoria, lo cual no presenta una carga significativa para una PC contemporánea, estos valores escalan rápidamente al multiplicarse por la cantidad de características a extraer, la cantidad de imágenes en el set, las variables auxiliares necesarias para el cómputo, etc.; lo que implica la necesidad de una gestión minuciosa de la memoria, tanto RAM como de almacenamiento. Esto se traduce en la práctica en un código depurado, evitando el almacenamiento de variables innecesarias u obsoletas y en una selección cuidadosa de las variables a almacenar en el disco rígido. Esta selección resultó en: imágenes originales, imágenes preprocesadas y vectores de características, que en conjunto totalizan 350 GB.

La implementación del proyecto comenzó en una PC con un procesador Intel i3 380M (primera generación) a 2.53GHz, 3GB RAM, disco rígido de 400GB, sistema operativo de 64 bits. La exigencia computacional impulsó la continuación en una PC con un procesador Intel i7 6700 (sexta generación) a 3.4Ghz, 16GB RAM, disco rígido de 1TB, sistema operativo de 64 bits.

Pese a la actualización del hardware, existieron instancias que el cómputo resultó particularmente demandante. El mejor ejemplo de lo cual es el cálculo de valores propios y su ordenamiento. Realizar estas operaciones con las funciones incluidas en el paquete de software de Matlab, funciones *eigs* y *sort* [77], hacían esta tarea prácticamente inalcanzable. Esto motivó el desarrollo de funciones *ad-hoc* optimizadas para las variables con las que se trabajó. En la Figura 54 se presenta un gráfico comparativo entre las funciones originales y las desarrolladas, observándose que si bien ambos casos son del tipo $O(n)$, las últimas obtienen el cómputo aproximadamente 40 veces más rápido.

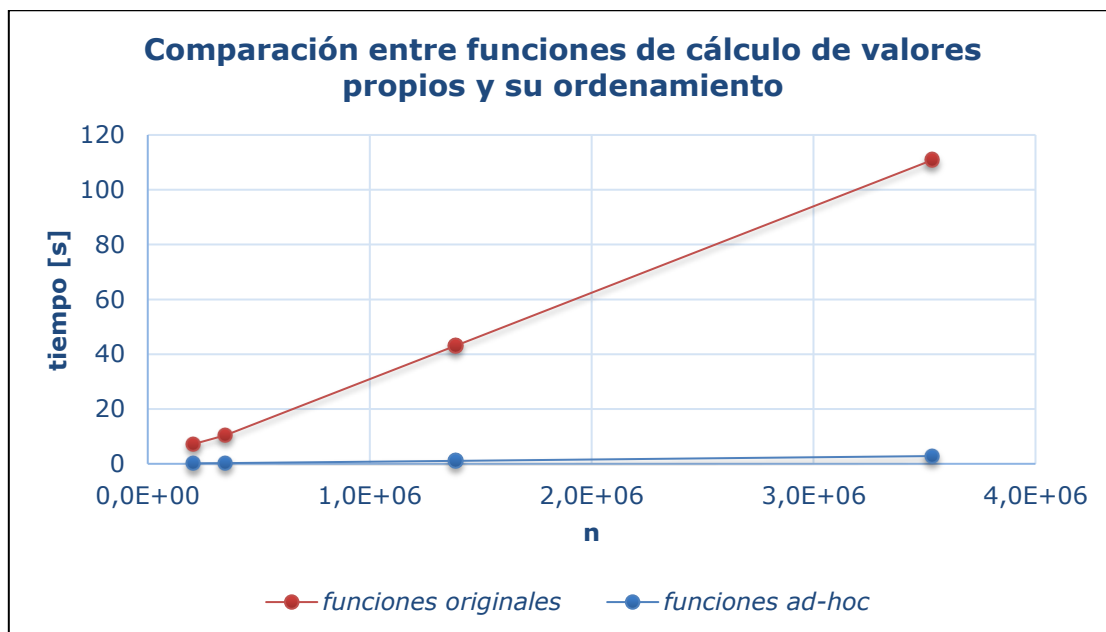


Figura 54. Comparación entre el tiempo de cómputo de valores propios y su ordenamiento con las funciones originales incluidas en Matlab y las desarrolladas para este proyecto.

3.4. Clasificación

Una vez disponibles las características de los vóxeles, resulta pertinente encontrar un clasificador que sea capaz de diferenciar adecuadamente entre el cartílago y el fondo.

En el presente trabajo, los clasificadores candidatos fueron el algoritmo de vecinos cercanos y redes neuronales del tipo perceptrón multicapa.

Con el objetivo de evaluar el desempeño de los clasificadores, como así también determinar los parámetros más adecuados, se generó un sub-set de entrenamiento consistente en cuatro imágenes seleccionadas al azar del set de entrenamiento previamente definido. De este modo se disminuye el costo computacional (y por ende el tiempo) requerido, ya que realizar esta evaluación y ajuste con el set completo resultaría sumamente impráctico.

3.4.1.1. Indicadores de desempeño

Si bien muchos de los indicadores definidos en el punto 2.4.3 pueden ser usados para cuantificar el desempeño de un clasificador, en el presente trabajo se optó por utilizar los siguientes:

Sensibilidad: Es un valor numérico en el intervalo $[0, 1]$, aunque en el presente trabajo será expresado como porcentaje. Cuanto mayor sea este valor, menor será la cantidad de píxeles positivos incorrectamente clasificados como fondo. Es un indicador de la aptitud del clasificador de no “perder” ningún píxel positivo.

Especificidad: También es un valor numérico en $[0, 1]$ que será expresado como porcentaje. Cuanto mayor sea este valor, menor será la cantidad de píxeles de fondo identificados como positivos. Es un indicador de la aptitud del clasificador de seleccionar sólo los píxeles positivos.

Exactitud: Al igual que los anteriores, es un valor numérico entre 0 y 1, expresado como porcentaje. Mide la cantidad de aciertos totales del clasificador.

Coefficiente de Similitud de Dice (o coeficiente de Sørensen-Dice): Es un valor numérico en el intervalo $[0, 1]$. Cuanto más alto sea este valor, mayor será la similitud entre la segmentación lograda y la clase real de los píxeles. Una de las ventajas principales de este indicador es que es mucho más robusto que los anteriores ante desbalances de clases (cuando una clase posee muchas más instancias que la otra).

3.4.2. k-vecinos cercanos

El éxito obtenido por Folkesson *et al.* [65] mediante la clasificación con el algoritmo de k-vecinos cercanos (kNN por *k-Nearest Neighbors*) motivó la realización de pruebas con este clasificador.

La implementación de este clasificador se realizó mediante la función *knnclassify* de Matlab [77]. Si bien este clasificador no requiere entrenamiento, es necesario seleccionar un set de vóxeles prototipo. Existen algoritmos que permiten optimizar este set para disminuir el costo computacional requerido por el clasificador. Por tratarse de una instancia preliminar, se optó por construir el set prototipo de manera aleatoria a partir de un subset de entrenamiento consistente en 4 rodillas de las 50 que conforman el set. Para mejorar el desempeño del clasificador debido al desbalance entre clases, la proporción de vóxeles correspondientes a cartílago en el set de prototipos fue aumentada (esto es explicado en mayor detalle en el punto 3.4.3).

Debido a la pobre relación desempeño/costo computacional en comparación con las redes neuronales, se desestimó este clasificador sin realizar ajustes ulteriores.

3.4.3. Redes neuronales

La implementación de las redes neuronales se realizó mediante el paquete de software *Neural Network Toolbox* de Matlab [87]. Todas las redes implementadas son del tipo perceptrón multicapa, entrenadas mediante propagación hacia atrás mediante el algoritmo de *scaled conjugate gradient backpropagation*.

3.4.3.1. Redes prototipo

Similarmente a lo expuesto en el punto anterior, el set de entrenamiento para la instancia preliminar y de ajuste de parámetros fue generado mediante una muestra aleatoria a partir de un subset de entrenamiento conformado por 4 rodillas.

A continuación, se describe a las redes diseñadas para esta instancia. La nomenclatura utilizada para su denominación es "**RN# (descrip.)**", donde *RN* son las siglas de *Red Neural*, *#* es un número que identifica a cada red, y entre paréntesis (*descrip.*) un nombre alusivo al diseño de la red.

RN1 (m. unif.): En la primera red, el muestreo fue uniforme, seleccionándose aleatoriamente el 5% de los vóxeles del subset de imágenes. Esta red posee dos capas ocultas con 10 neuronas en la primera y 5 en la segunda.

En el resto de las redes entrenadas, con el objetivo de mejorar el desempeño debido al desbalance entre las clases de fondo y cartílago, el muestreo se realizó de forma separada entre los vóxeles perteneciendo al fondo y cartílago, ajustando las cantidades muestreadas para que la composición final resulte en una relación fondo/cartílago de 2/1 (en oposición a la relación 100/1 de base). Esta estrategia es descrita por Theodoridis y Koutroumbas [62] como el abordaje "aleatorio a nivel de datos" al problema del desbalance entre clases.

La capa de entrada para todas las redes es de 14 neuronas (cantidad de características seleccionadas), mientras que la capa de salida es de una neurona, cuyo valor varía entre 0 (clasificación negativa) y 1 (clasificación positiva). Para determinar la topología más adecuada de la red, se entrenaron tres configuraciones distintas:

- **RN2 (8):** una capa oculta de 8 neuronas,
- **RN3 (10-5):** dos capas ocultas de 10 y 5 neuronas,
- **RN4 (11-8-4):** tres capas ocultas de 11, 8 y 4 neuronas

En todos los casos se siguió una estructura triangular con cantidad de neuronas decreciente desde la entrada a la salida.

3.4.3.2. Umbralización

Las redes neuronales se entrenaron inicialmente como clasificadores de cartílago vs. fondo. Estos clasificadores tienen como salida un valor continuo en el intervalo (0, 1), por lo que para completar la clasificación es necesario determinar un umbral adecuado para decidir la clase del patrón de entrada. En todos los casos se estableció este umbral en 0.5, no sólo porque resulta un valor "natural" para el intervalo de valores de salida, sino que también coincide aproximadamente con el valle en el histograma de valores de salida para una imagen, es decir con el valor de máxima varianza interclase como se muestra en la Figura 55. Para el ejemplo de esta figura, el valor de máxima varianza interclase calculado según el algoritmo de Otsu es de 0.537.

Otro análisis realizado a la salida de las redes neuronales fue el cómputo de la curva característica operativa del receptor (ROC, por *Receiver Operating Characteristic*). En la Figura 56 se observa que el "hombro" de la curva está muy próximo al punto (0, 1), siendo el valor óptimo de trabajo del clasificador el punto correspondiente a un umbral de 0.472. El área bajo la curva (AUC, por *Area Under Curve*) es de 0.9954.

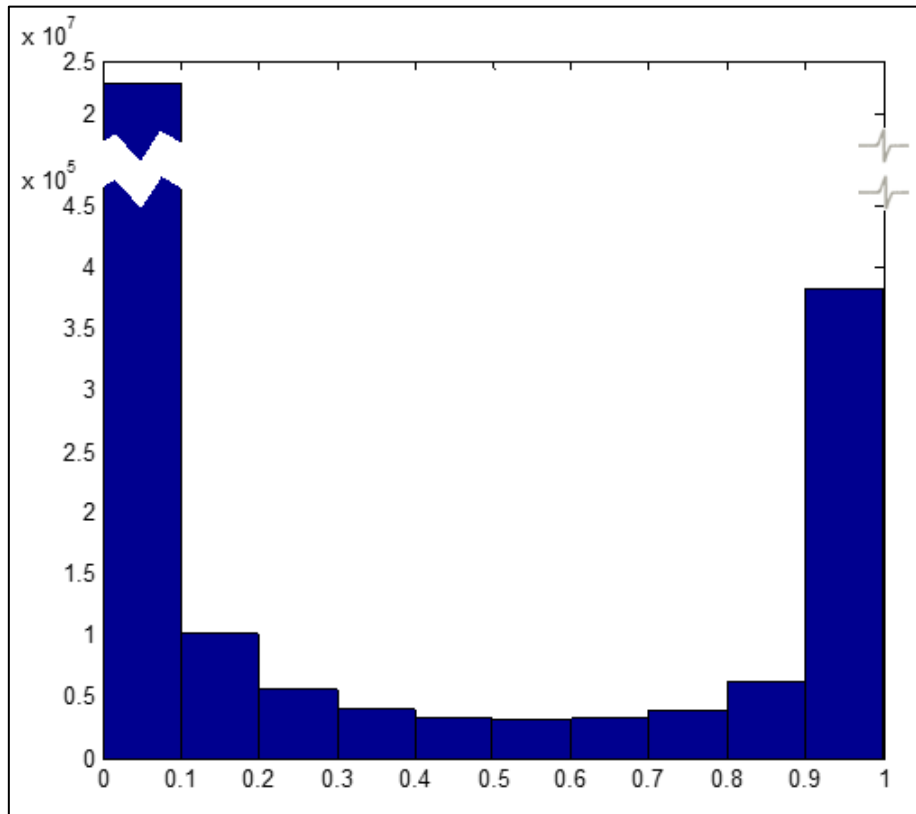


Figura 55. Histograma de la distribución de valores de la salida de una de las redes neuronales entrenadas.

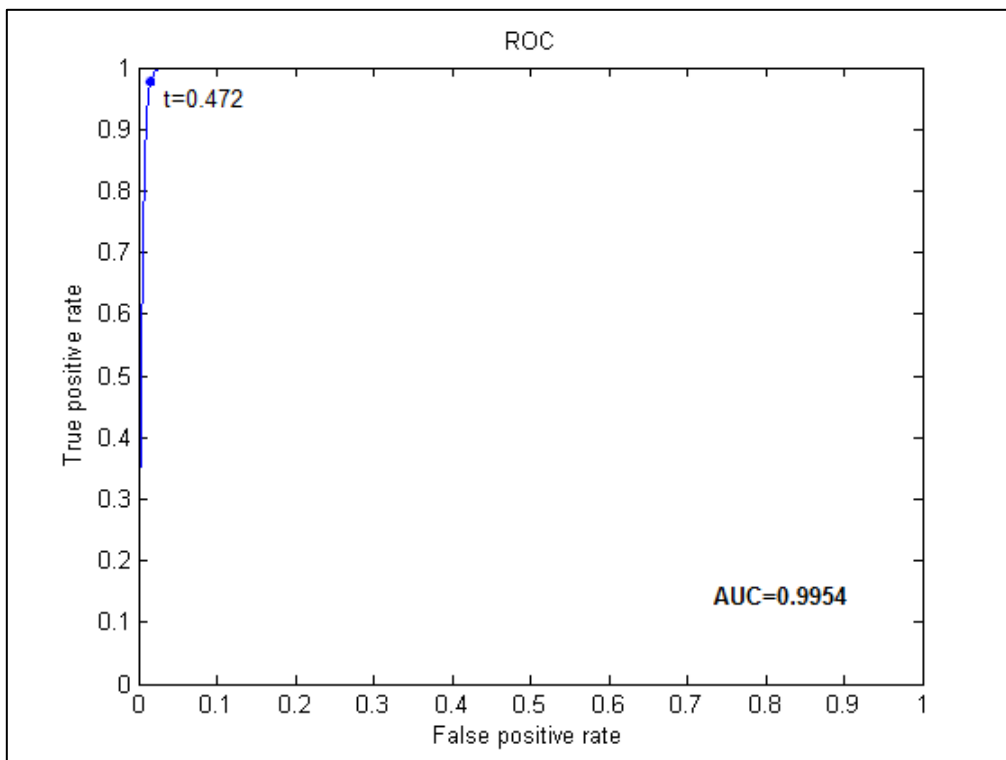


Figura 56. Curva ROC para la misma red neuronal.

3.4.3.3. Redes finales

En base a los resultados de las redes prototipo (ver sección 4.1), se seleccionó la topología con dos capas ocultas de 10 y 5 neuronas. Si bien la red con tres capas ocultas obtuvo un desempeño levemente superior, debido al incremento en el costo computacional, se desestimó esta estructura.

Una vez seleccionada la topología más adecuada, se realizó el entrenamiento de una red neuronal con esta configuración utilizando el set completo (con la división previamente establecida entre entrenamiento, validación y verificación). Esta red neuronal es considerada la versión final en una clasificación "global" de cartílago vs. fondo. La denominación de esta red es **RN5 (f. global)**.

Con el objetivo de mejorar el desempeño del sistema, en particular de la especificidad, se optó por realizar una segunda etapa de clasificación, siguiendo una estructura jerárquica en la que los vóxeles inicialmente etiquetados como cartílago son re-clasificados entre los compartimientos femoral, tibial y patelar, pudiendo ser también re-clasificados como fondo.

Esta clasificación en dos etapas resulta en un método similar al propuesto por Parsoon *et al.* [70], al mismo tiempo que representa un abordaje "focalizado a nivel de datos" al problema del desbalance entre clases como es descrito por Theodoridis y Koutroumbas [62]. A diferencia del abordaje "aleatorio a nivel de datos" previamente utilizado, en este caso la mayoría de las instancias negativas se encuentran próximas o guardan alguna similitud con las instancias positivas.

La regla de decisión para este refinamiento fue la siguiente:

- El vóxel i es clasificado como cartílago femoral si $O_i^f > O_i^t$ y $O_i^f > O_i^p$ y $O_i^f > 0.5$
- El vóxel i es clasificado como cartílago tibial si $O_i^t > O_i^f$ y $O_i^t > O_i^p$ y $O_i^t > 0.5$
- El vóxel i es clasificado como cartílago patelar si $O_i^p > O_i^f$ y $O_i^p > O_i^t$ y $O_i^p > 0.5$
- El vóxel i es clasificado como fondo en caso contrario; es decir si $O_i^f < 0.5$ y $O_i^t < 0.5$ y $O_i^p < 0.5$

Siendo O_i^c la salida de la red neuronal entrenada para clasificar el compartimiento "c" (f =femoral, t =tibial y p =patelar) ante la entrada del i -ésimo vóxel. Cabe aclarar que los únicos vóxeles que hacen de entrada para estas redes son los inicialmente clasificados como cartílago.

La denominación utilizada para identificar estas redes es:

- **RN6 (f. fem):** red final para clasificación de cartílago femoral vs. resto.
- **RN7 (f. tib):** red final para clasificación de cartílago tibial vs. resto.
- **RN8 (f. pat):** red final para clasificación de cartílago patelar vs. resto.

3.5. Resumen del sistema

En la Figura 57 se presenta un esquema que resume el flujo de trabajo para la aplicación del sistema de segmentación automática desarrollado.

El proceso inicia a partir de una imagen de resonancia magnética de rodilla, la cual es preprocesada mediante difusión anisotrópica para la reducción de ruido y se realiza una transformación de mejora del contraste. El procesamiento de la imagen consiste en la extracción de características a partir de distintos filtros que contemplan la geometría tridimensional, y su normalización. En base a estas características, los vóxeles son clasificados en un proceso de dos etapas mediante

redes neuronales en cartílago femoral, tibial y patelar; obteniéndose así una imagen segmentada de manera completamente automática. Esta segmentación puede ser utilizada para la medición de parámetros cuantitativos del cartílago (como volumen y espesor), para el diagnóstico y seguimiento de pacientes y la eventual planificación quirúrgica en base a reconstrucciones tridimensionales, entre otros.

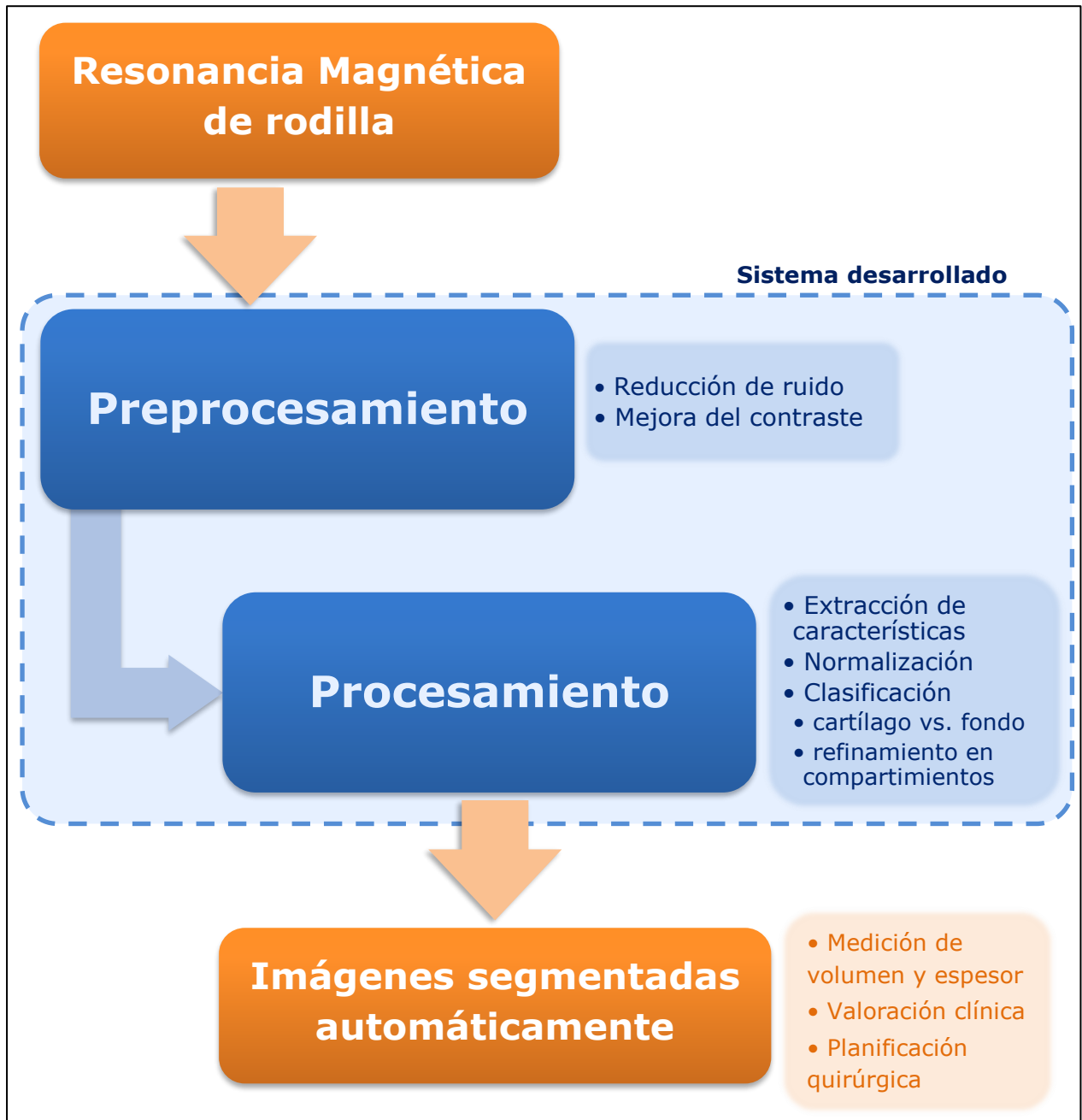


Figura 57. Esquema del sistema desarrollado.

4. Resultados y discusión

4.1. Clasificadores preliminares

La Figura 58 ilustra un mapeo en el espacio ROC de los clasificadores preliminares y la Tabla 10 los indicadores del desempeño obtenidos para los mismos. Cabe aclarar que en el caso del clasificador kNN se utilizó una única rodilla de verificación, ya que dado el elevado tiempo de cómputo y pobre desempeño el clasificador fue descartado.

Puede observarse que la red neuronal con muestreo uniforme (RN1) obtiene un desempeño muy pobre, lo que confirma la importancia de la compensación del desbalance entre clases. El clasificador kNN también obtiene un desempeño relativamente pobre, con una sensibilidad apenas superior al 85%.

Todas las redes neuronales entrenadas con compensación del desbalance de clases superan el 95% de sensibilidad y especificidad (zona ampliada en la Figura 58), siendo la red de una sola capa oculta (RN2) la de peor desempeño entre las tres.

Las redes de dos y tres capas ocultas (RN3 y RN4 respectivamente) poseen desempeños muy similares, tanto en el espacio ROC como en el coeficiente de Dice. Si bien la red RN4 es ligeramente superior, el incremento en el costo computacional no justifica la implementación de una red con tres capas ocultas, optándose así por una configuración de dos capas ocultas con 10 y 5 neuronas para el resto del trabajo.

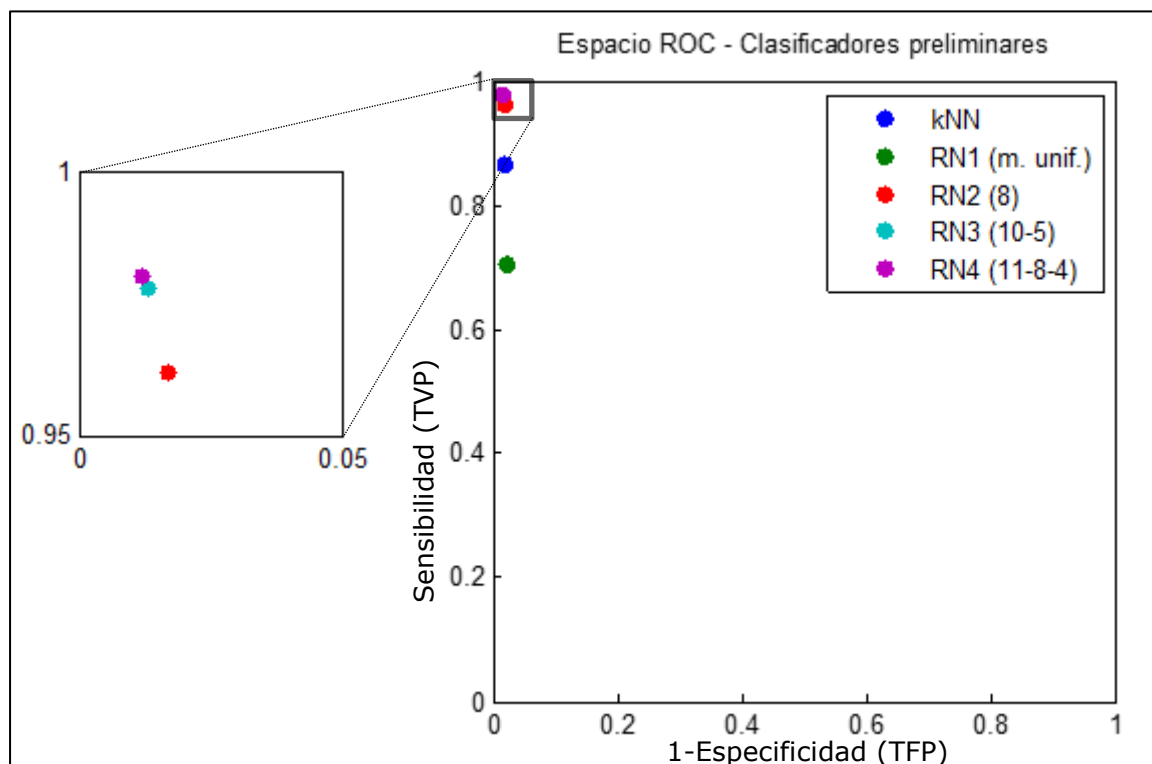


Figura 58. Mapeo en el espacio ROC de los clasificadores preliminares. A la izquierda se amplía la zona recuadrada.

Tabla 10. Resumen de resultados de los clasificadores preliminares. Los valores corresponden a la media \pm desvío estándar del set de verificación, excepto para el clasificador kNN para el cual se usó una rodilla de verificación.

Clasificador	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	DSC
kNN	86,65%	98,33%	98,20%	0,519
RN1 (m. unif.)	70,50 \pm 8,49%	97,99 \pm 0,81%	97,68 \pm 0,87%	0,405 \pm 0,068
RN2 (8)	96,15 \pm 1,80%	98,30 \pm 0,26%	98,27 \pm 0,31%	0,555 \pm 0,062
RN3 (10-5)	97,75 \pm 1,48%	98,72 \pm 0,13%	98,71 \pm 0,09%	0,629 \pm 0,044
RN4 (11-8-4)	98,01 \pm 1,52%	98,77 \pm 0,15%	98,76 \pm 0,11%	0,638 \pm 0,046

En la Figura 59 se realiza una comparación entre los resultados de clasificación obtenidos con las redes RN3 y RN4 para un corte de una de las imágenes del set de verificación. La principal diferencia se observa en la parte posterior del cóndilo femoral (punta de flecha), pero se confirma que los resultados de las dos redes son muy similares, tal como se detectó mediante los indicadores de desempeño.

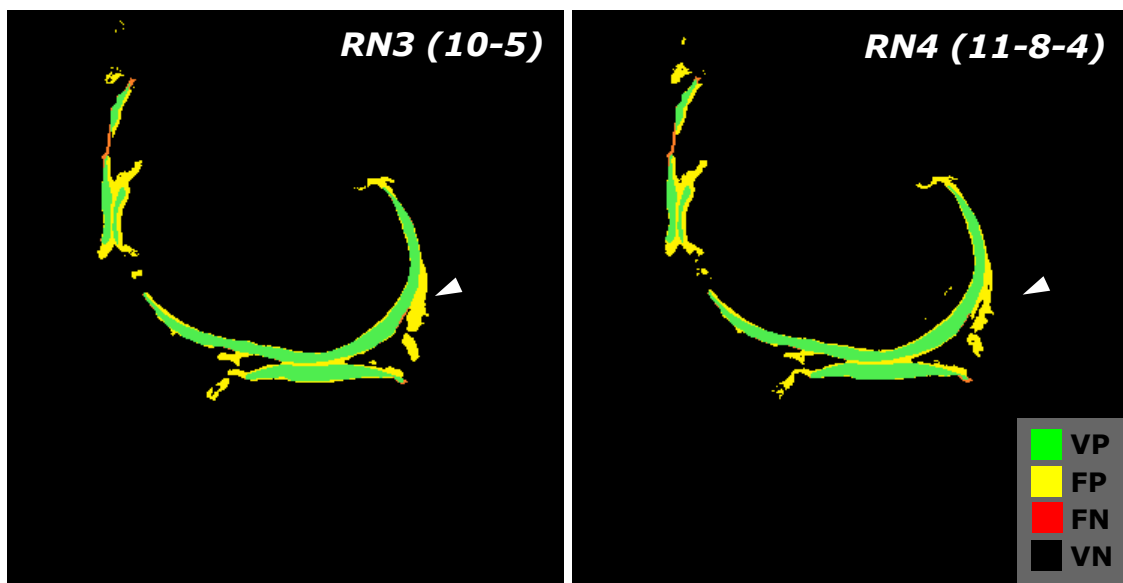


Figura 59. Comparación entre RN3 y RN4 con imágenes en falso color realizando un mapeo de los resultados de la clasificación.

4.2. Redes neuronales definitivas

4.2.1. Primera instancia de clasificación

La red neuronal definitiva para la primera instancia de clasificación RN5 (f. global) obtuvo un desempeño ligeramente inferior al de la red preliminar de igual topología (ver Tabla 11).

A modo ilustrativo, para poder visualizar el desempeño del clasificador, en la Figura 60 se presenta un corte sagital correspondiente a una de las imágenes del set de verificación realizando un mapeo del resultado de la clasificación con esta red. En la misma figura se presenta la matriz de confusión para la clasificación del volumen completo de la misma rodilla.

Se observa un valor predictivo positivo (VPP) de 38.6%, lo que significa que más del 60% de los vóxeles clasificados como cartílago, corresponden a la clase de "fondo". Pese a esta observación el resultado de la clasificación es considerado

adecuado para la primera instancia de clasificación, al poseer una sensibilidad razonablemente elevada (superior al 95%).

Tabla 11. Resumen de resultados de los clasificadores definitivos. Los valores corresponden a la media \pm desvío estándar del set de verificación.

Clasificador	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	DSC
RN5 (f. global)	95,70 \pm 2,66%	98,09 \pm 0,21%	98,06 \pm 0,24%	0,525 \pm 0,059
RN6 (f. fem)	95,37 \pm 2,14%	99,34 \pm 0,12%	99,31 \pm 0,13%	0,666 \pm 0,042
RN7 (f. tib)	93,67 \pm 1,85%	99,81 \pm 0,09%	99,80 \pm 0,09%	0,674 \pm 0,039
RN8 (f. pat)	94,05 \pm 1,97%	99,75 \pm 0,07%	99,74 \pm 0,07%	0,550 \pm 0,055

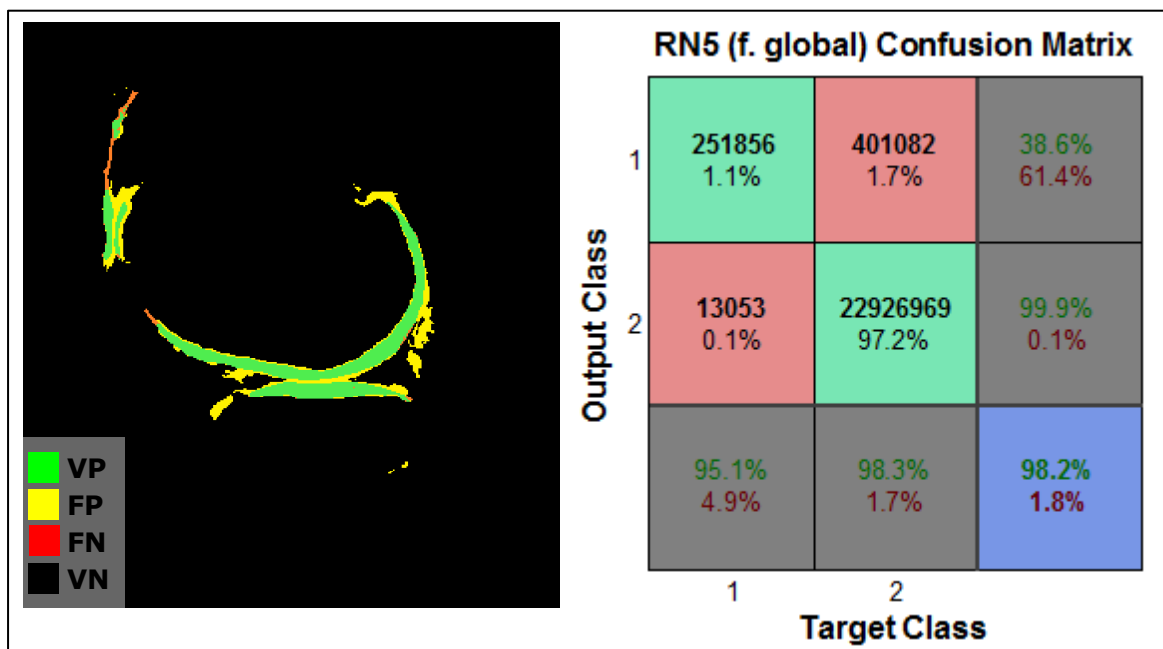


Figura 60. A la izquierda, imagen en falso color de un corte sagital de una imagen del set de verificación segmentada con el clasificador RN5. A la derecha, matriz de confusión de la clasificación para el volumen completo de la misma rodilla.

4.2.2. Segunda instancia de clasificación

En la Tabla 11 puede observarse que con la segunda instancia de clasificación (RN6, RN7 y RN8) se vuelve a obtener una alta sensibilidad, al igual que en la primera, pero mejorando la especificidad para los tres casos (mayor a 99% en los tres casos).

En la Figura 61 se presenta el resultado de la segunda instancia de clasificación para la misma rodilla de la Figura 60. En las matrices de confusión presentadas puede apreciarse que el VPP es superior respecto al de la red RN5, excepto para la red que clasifica cartílago patelar vs. fondo (RN8), aunque siendo valores apenas superiores al 50% pueden considerarse mejorables. En las figuras 62, 63 y 64 se presentan reconstrucciones 3D comparativas entre la segmentación automática y manual, pudiéndose apreciar que la mayoría de los falsos positivos (causas del bajo VPP), se encuentran en la región intercondílea en el caso del cartílago femoral y tibial y en la mitad medial en el caso de la patela.

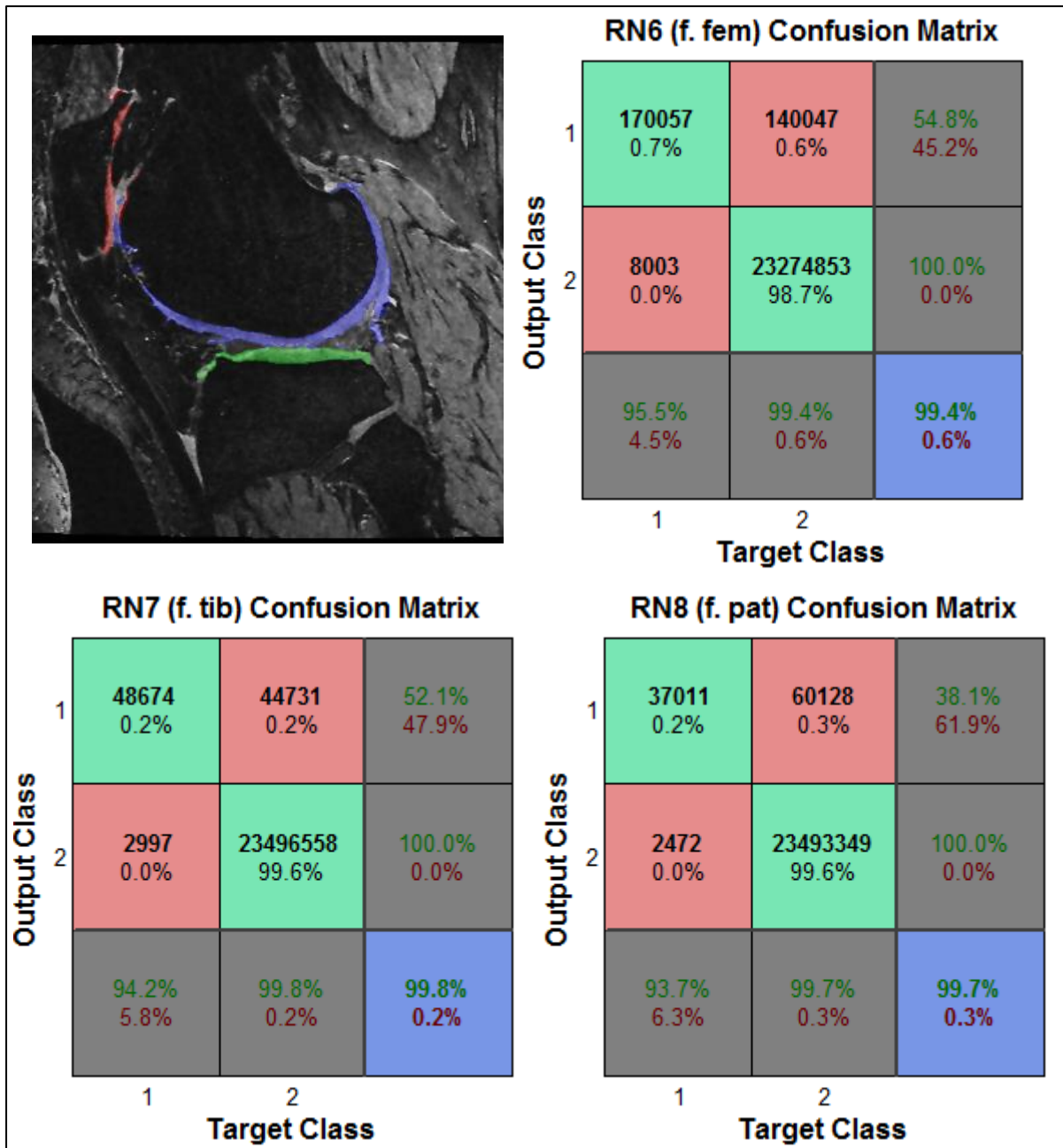


Figura 61. Resultado obtenido con la segunda instancia de clasificación para la misma rodilla que la Figura 60; mostrando la superposición de la segmentación sobre la imagen original y las matrices de confusión para el volumen completo.

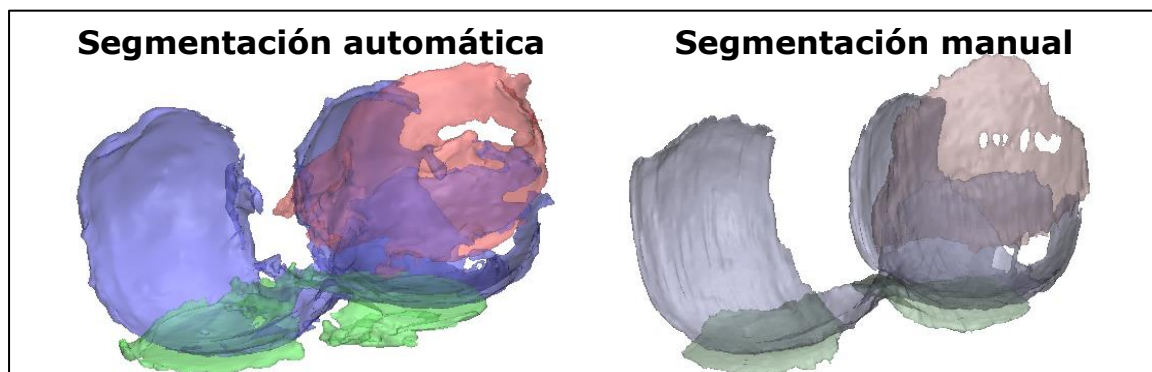


Figura 62. Reconstrucción 3D del cartílago articular de la misma rodilla de las figuras anteriores. A la izquierda, segmentación automática. A la derecha, segmentación manual.

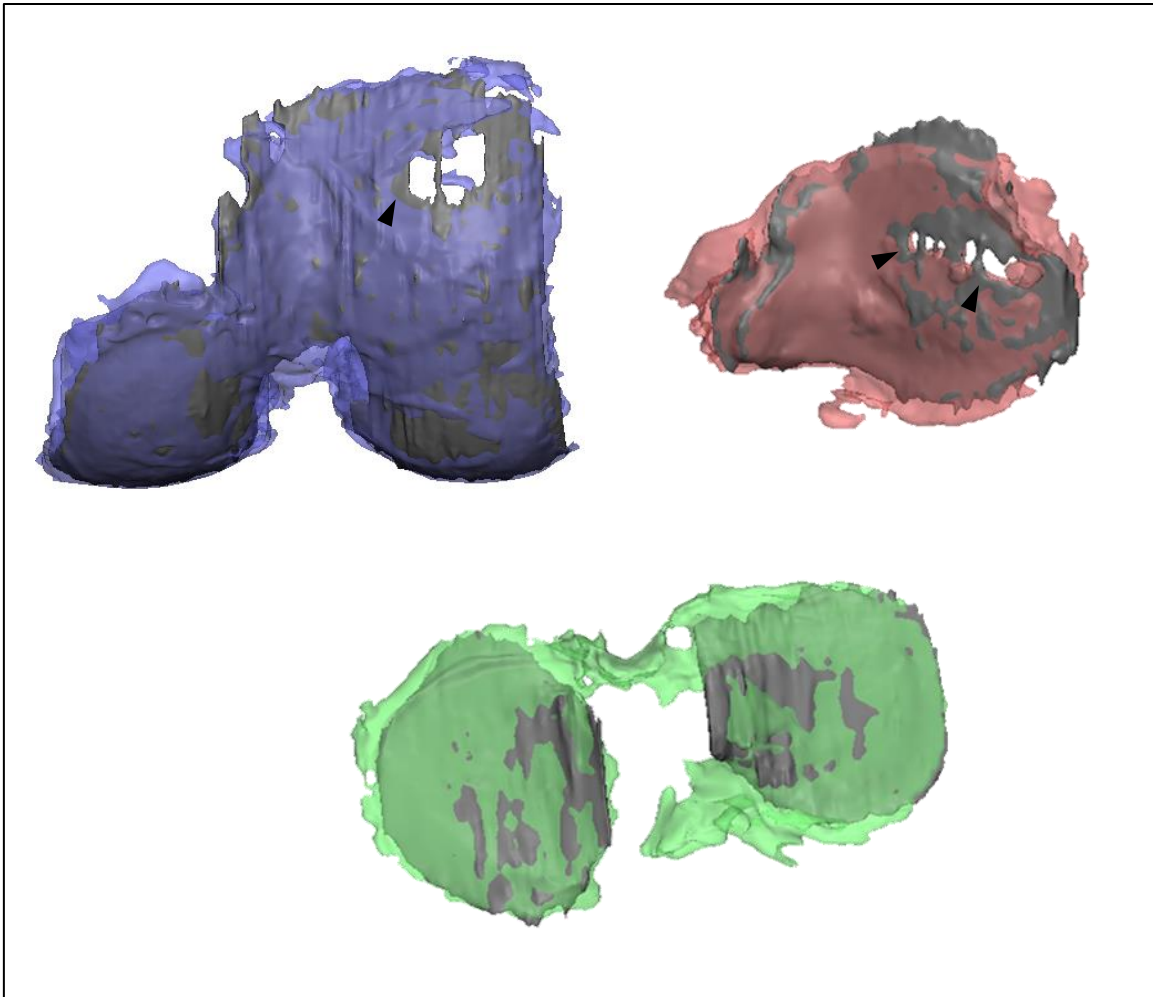


Figura 63. Superposición de las reconstrucciones 3D automática (en color) y manual (en gris).

En las reconstrucciones 3D presentadas en las Figuras 62 y 63, se puede observar que la morfología general del cartílago reconstruido mediante la segmentación automática se corresponde con la de la segmentación manual y, si bien existen diferencias, aspectos claves desde un punto de vista diagnóstico como las zonas desprovistas de cartílago en la tróclea femoral y en la patela (puntas de flecha en la Figura 63) son detectadas adecuadamente.

Aunque el objetivo de este trabajo no es la obtención de mediciones cuantitativas del cartílago de rodilla, a modo ilustrativo y para evaluar la utilidad del método desarrollado, en la Figura 64 se presenta el resultado de la medición de espesores en los modelos tridimensionales generados a partir de la segmentación experta (manual) y la segmentación automática. Si bien se observan algunas zonas con un espesor notablemente mayor en los modelos generados a partir de la segmentación automática, en particular en el fémur y la patela (puntas de flecha negras), se observa en general un alto grado de correspondencia entre los espesores. Un aspecto que cabe remarcar es que existen zonas con alteraciones locales que la segmentación automática fue capaz de reproducir exitosamente (puntas de flecha azules).

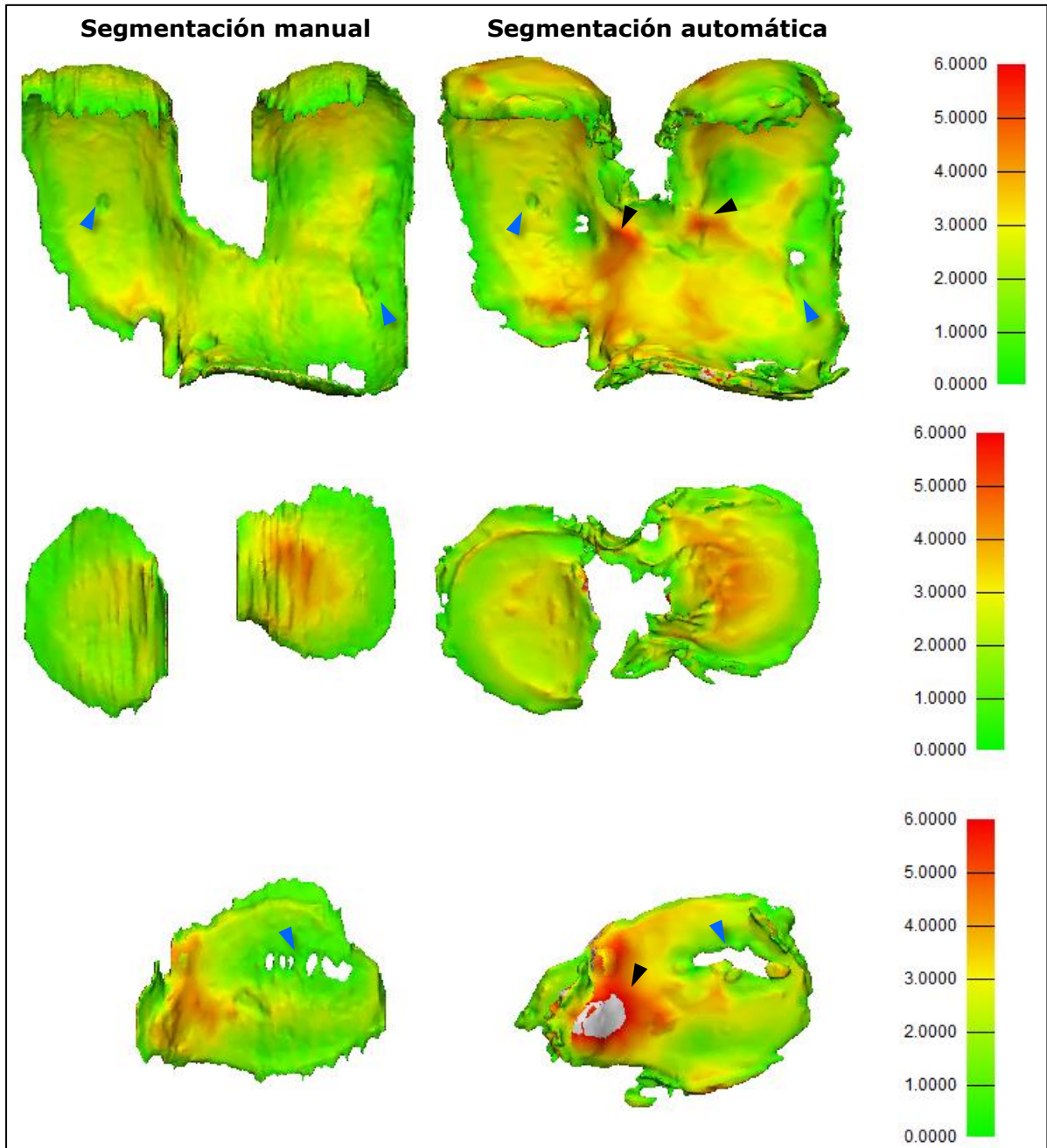


Figura 64. Medición de espesores en cartílago segmentado manualmente (izquierda) y automáticamente (derecha).

5. Conclusiones y trabajo futuro

En el desarrollo del presente Proyecto Integrador, se aplicaron técnicas de procesamiento de imágenes entre las que se destacan el filtro de difusión anisotrópica para la reducción de ruido y la extracción de características mediante descriptores de la geometría local como la matriz Hessiana y el tensor de estructura. La segmentación de las imágenes se logró mediante la clasificación de vóxeles con redes neuronales artificiales del tipo perceptrón multicapa.

El manejo de extensos volúmenes de datos representó un gran desafío a la hora del desarrollo de los algoritmos; haciendo imperiosa la depuración del código y el manejo cuidadoso de los recursos computacionales.

El método logrado obtuvo un buen desempeño en la segmentación del cartílago articular. Si bien los indicadores como el coeficiente de similitud de Dice (DCS) y la especificidad son inferiores a los reportados en trabajos previos, se considera que los resultados obtenidos presentan gran potencial de aplicación en la práctica clínica, probablemente no de manera completamente automática, pero sí como un paso previo que alivie considerablemente el tiempo que requeriría una segmentación manual por un usuario entrenado.

Cabe destacar que para el desarrollo de este trabajo se contó con un set de imágenes correspondientes a pacientes con osteoartritis, sin existir un grupo sano de control.

5.1. Trabajo futuro

El objetivo planteado para una siguiente instancia de trabajo es la mejora del desempeño, particularmente en cuanto a la especificidad y el valor predictivo positivo del clasificador.

Para lograr esto será necesario investigar la extracción de características distintas a las evaluadas en este trabajo y/o la implementación de instancias de clasificación ulterior con métodos como el corte de grafos.

Otro proyecto que surge a partir del presente trabajo es el análisis de resultados cuantitativos de parámetros morfológicos del cartílago (como volumen y espesor) obtenidos con el sistema desarrollado para determinar la aplicabilidad del mismo en la práctica clínica.

Finalmente, una vez determinadas las aplicaciones más apropiadas del sistema y definidos los perfiles de usuario del mismo, surge la posibilidad de implementar el sistema con una interfaz gráfica que facilite su uso.

6. Bibliografía

- [1] J. Sobotta, R. Putz, R. Pabst, and A. N. Taylor, *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 12th ed.: Williams & Wilkins, 1997.
- [2] J. J. Sopena-Juncosa et al., "Estructura y función del cartílago articular," *Portada: Armas Frente a la Patología Articular*, pp. 24-26, 2000.
- [3] U. Welsch, *Sobotta Welsch Histología*, Segunda ed.: Panamericana, 2010.
- [4] R. Altman et al., "Development of Criteria for Classification and Reporting of Osteoarthritis. Classification of Osteoarthritis of the Knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association," *Arthritis Rheum*, vol. 29, no. 8, pp. 1039-49, 1986.
- [5] Sociedad Argentina de Reumatología, "Guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis," *Rev argent reumatol*, no. 4, 2010.
- [6] V. Wylde, P. Dieppe, S. Hewlett, and I.D. Learmonth, "Total knee replacement: Is it really an effective procedure for all?," *The Knee*, vol. 14, no. 6, pp. 417-423, 2007.
- [7] American Academy of Orthopaedic Surgeons. (2010) Osteoarthritis de rodilla. [Online]. <http://orthoinfo.aaos.org/>
- [8] B. Heidari, "Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I," *Caspian J Intern Med*, vol. 2, no. 2, pp. 205-212, 2011.
- [9] M. Backhaus et al., "Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology," *Ann Rheum Dis*, vol. 60, pp. 641-649, 2001.
- [10] H. I. Keen, R. J. Wakefield, and P. G. Conaghan, "A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 68, pp. 611-619, 2009.
- [11] K. Bevers, J. W. Bijlsma, J. E. Vriezekolk, C. H. Van den Ende, and A. A. Broeder, "Ultrasonographic features in symptomatic osteoarthritis of the knee and relation with pain," *Oxford J Reumathol*, vol. 53, no. 9, pp. 1625-1629, 2014.
- [12] F. W. Roemer and A. Guermazi, "Osteoarthritis year in review 2014: imaging," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 22, no. 12, pp. 2003-2012, 2014.
- [13] L. V. von Engelhardt et al., "Arthroscopy vs. MRI for a detailed assessment of cartilage disease in osteoarthritis: diagnostic value of MRI in clinical practice," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 11, no. 75, 2010.
- [14] R. W. Ike, "The role of arthroscopy in the differential diagnosis of osteoarthritis of the knee," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 19, no. 3, pp. 673-696, 1993.
- [15] H. J. Kellgren and J. S. Lawrence, "Radiological assesment of osteo-artrosis," *Ann Rheum Dis*, vol. 16, no. 4, pp. 494-502, 1957.
- [16] J. H. Kellgren, J. Ball, and J. M. Rutherford, *Atlas of standard radiographs. The*

- epidemiology of chronic rheumatism*, Oxford Blackwell Scientific Publications, Ed., 1963.
- [17] K. D. Brandt et al., "Which is the best radiographic protocol for a clinical trial of a structure modifying drug in patients with knee osteoarthritis?," *J Rheumatol*, vol. 29, no. 6, pp. 1308-20, Jun 2002.
- [18] S. Ahlbäck, "Osteoarthrosis of the knee: A radiographic investigation," *Acta Radiológica*, vol. 277 (Suppl), pp. 7-72, 1968.
- [19] M. Galli, V. De Santis, and L. Tafuro, "Reliability of the Ahlbäck classification of knee osteoarthritis," *Osteoarthrits Cartilage*, vol. 11, no. 8, pp. 580-584, 2003.
- [20] I. F. Petersson, T. Boegård, T. Saxne, A. J. Silman, and B. Svensson, "Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlbäck and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain.," *Ann Rheum Dis*, vol. 56, no. 8, pp. 493-496, 1997.
- [21] J. Weidow, C-G. Cederlund, J. Ranstam, and J. Kärrholm, "Ahlbäck grading of osteoarthritis of the knee: Poor reproducibility and validity based on visual inspection of the joint," *Acta Orthop*, vol. 77, no. 2, pp. 262-266, 2006.
- [22] D. T. Felson et al., "Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part II. Longitudinal assessment of knee MRIs for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the Osteoarthritis Initiative," *Osteoarthrits Cartilage*, vol. 18, no. 11, pp. 1402-1407, 2010.
- [23] R. Patel et al., "Loaded versus unloaded magnetic resonance imaging (MRI) of the knee: Effect on meniscus extrusion in healthy volunteers and patients with osteoarthritis," *Eur J Radiol Open*, vol. 3, pp. 100-107, 2006.
- [24] S. Reichenbach et al., "Does cartilage volume or thickness distinguish knees with and without mild radiographic osteoarthritis? The Framingham Study," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 1, pp. 143-149, 2010.
- [25] J. C. Buckland-Wright, D. G. Macfarlane, J. A. Lynch, M. K. Jasani, and C. R. Bradshaw, "Joint space width measures cartilage thickness in osteoarthritis of the knee: high resolution plain film and double contrast macroradiographic investigation," *Ann Rheum Dis*, vol. 54, no. 4, pp. 263-268, 1995.
- [26] D. J. Hunter et al., "Change in joint space width: hyaline articular cartilage loss or alteration in meniscus?," *Arthritis Rheum*, vol. 54, no. 8, pp. 2488-2495, 2006.
- [27] C. G. Peterfy et al., "Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis," *Osteoarthrits Cartilage*, vol. 12, no. 3, pp. 177-190, 2004.
- [28] D. J. Hunter et al., "The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score)," *Ann Rheum Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 206-211, 2008.
- [29] P. R. Kornaat et al., "MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system," *Skeletal Radiol*, vol. 34, no. 2, pp. 95-102, 2005.

- [30] M. Jarraya, D. Hayashi, F. W. Roemer, and A. Guermazi, "MR Imaging-based Semi-quantitative Methods for Knee Osteoarthritis," *Magn Reson Med Sci*, vol. 15, no. 2, pp. 153-164, 2016.
- [31] A. Guermazi, F. W. Roemer, I. K. Haugen, M. D. Crema, and D. Hayashi, "MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 9, no. 4, pp. 236-251, 2013.
- [32] J. A. Lynch et al., "Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 18, no. 11, pp. 1393-1401, 2010.
- [33] M. P. Hellio Le Graverand et al., "Subregional femorotibial cartilage morphology in women – comparison between healthy controls and participants with different grades of radiographic knee osteoarthritis," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 17, no. 9, pp. 1177-1185, 2009.
- [34] M. Sáez Rambla, *Tasas de prevalencia, incidencia y recurrencia: bases estadísticas y algoritmos de estandarización con SPSS*, 1st ed.: Servei de Publicacions Univ. Autònoma de Barcelona, 2005.
- [35] D Symmons, C. Mathers, and B. Pflieger, "Global burden of osteoarthritis in the year 2000," *Geneva: World Health Organization*, 2003.
- [36] J. P. Hornak, *The Basics of MRI.*: Rochester Institute of Technology, 2014.
- [37] C. G. Roth and S. Deshmukh, *Fundamentals of Body MRI*, 1st ed.: Elsevier, 2012.
- [38] L. G. Hanson, "Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance?," *Concepts Magn Reson*, vol. 32A, no. 5, pp. 329-340, 2008.
- [39] A. F. Hani, D. Kumar, A. S. Malik, R. M. Ahmad, and R. Kiflie, A. Razak, "Non-invasive and in vivo assessment of osteoarthritic articular cartilage: a review on MRI investigations," *Rheumatol Int*, vol. 35, no. 1, 2015.
- [40] F. Eckstein et al., "Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative," *Ann Rheum Dis.*, vol. 65, no. 4, pp. 433-441, 2006.
- [41] G. Blumenkrantz and S. Majumdar, "Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in osteoarthritis," *Eur Cell Mater*, vol. 13, pp. 76-86, 2007.
- [42] H. E. Smith et al., "Spatial Variation in Cartilage T2 of the Knee," *J Magn Reson Imaging*, vol. 14, no. 1, pp. 50-55, 2001.
- [43] X. Li et al., "In vivo T1ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 15, no. 7, pp. 789-797, 2007.
- [44] J. E. Bekkers et al., "Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) can be effectively applied for longitudinal cohort evaluation of articular cartilage regeneration," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 21, no. 7, pp. 943-949, 2013.
- [45] Canadian Physiotherapy Association. (2015) Exercise and Osteoarthritis.

- [Online]. physiotherapy.ca/blog/rep-7-exercise-and-osteoarthritis
- [46] M. Sonka, V. Hlavac, and R. Boyle, *Image Processing, Analysis and Machine Vision*, 1st ed.: Springer US, 1993.
- [47] W. Burger and M. Burge, *Principles of Digital Image Processing: Fundamental Techniques*, 1st ed.: Springer-Verlag, 2009.
- [48] S. Umbaugh, *Digital Image Processing and Analysis*, 1st ed.: CRC Press, 2010.
- [49] M. Nixon and A. Aguado, *Feature Extraction and Image Processing*, 2nd ed., Oxford Academic Press, Ed.: Elsevier, 2008.
- [50] V. Tuzlukov, *Signal Processing Noise*, 1st ed.: CRC Press, 2002.
- [51] R. Gupta, I. Elamvazuthi, I. Faye, P. Vasant, and J. George, "Comparative Analysis of Anisotropic Diffusion and Non Local Means on Ultrasound Images," *Journal of Machine to Machine Communications*, vol. 1, pp. 51-68, 2014.
- [52] L. Shapiro and G. Stockman, *Computer Vision*, 1st ed.: Prentice-Hall, 2001.
- [53] M. Sezgin and B. Sankur, "Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation," *J. Electron. Imaging*, vol. 13, no. 1, pp. 146-168, 2004.
- [54] N. Otsu, "A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62-66, 1979.
- [55] J. MacQueen, "Some methods for classification and analysis of multivariate observations," *Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, vol. 1, pp. 281-297, 1967.
- [56] S. Osher and N. Paragios, *Geometric Level Set Methods in Imaging, Vision, and Graphics*, 1st ed.: Springer-Verlag, 2003.
- [57] R. Bowden, T. Mitchell, and M. Sarhadi, "Real-time Deformable Dynamic Meshes for Volumetric Segmentation and Visualisation," *Proceedings of the British Machine Vision Association*, vol. 1, pp. 310-319, 1997.
- [58] J. S. Li et al., "Prediction of In Vivo Knee Joint Kinematics Using a Combined Dual Fluoroscopy Imaging and Statistical Shape Modeling Technique," *Li JS, Tsai TY, Wang S, Li P, Kwon YM, Freiberg A, Rubash HE, Li G.*, vol. 136, no. 12, 2014.
- [59] F. Yi and I. Moon, "Image Segmentation: A Survey of Graph-cut Methods," in *Proc. IEEE Int. Conf. Syst. Inform. (ICSAI)*, 2012, pp. 1936-1941.
- [60] J. A. Bondy and U. S. Murty, *Graph Theory with Applications*, 5th ed.: Elsevier Science Publishing, 1982.
- [61] GSoC. (2013, Jul) Graph Cuts.
- [62] S. Theodoridis and K. Koutroumbas, *Pattern Recognition*, 4th ed.: Academic Press, 2009.
- [63] J. A. Hanley and B. J. McNeil, "A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases," *Radiology*, vol. 148, no. 3, pp. 839-843, 1983.
- [64] The Osteoarthritis Initiative. (2013) Osteoarthritis Initiative: a knee health

- study. [Online]. oai.epi-ucsf.org
- [65] J. Folkesson, O. F. Olsen, P. Pettersen, E. Dam, and C. Christiansen, "Combining Binary Classifiers for Automatic Cartilage Segmentation in Knee MRI," in *Computer Vision for Biomedical Image Applications*, Y. Liu, T. Jiang, and C. Zhang, Eds.: Springer-Verlag, 2005, pp. 230-239.
- [66] J. Folkesson, E. Dam, O. F. Olsen, P. Pettersen, and C. Christiansen, "Segmenting articular cartilage automatically using a voxel classification approach," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 26, no. 1, pp. 106-115, 2007.
- [67] L. Shan, C. Zach, C. Charles, and M. Niethammer, "Automatic atlas-based three-label cartilage segmentation from MR knee images," *Medical Image Analysis*, vol. 18, pp. 1233-1246, 2014.
- [68] K. Chang, S. Chen, L. Chen, and C. Wu, "Articular Cartilage Segmentation Based on Radial Transformation," in *Ninth International Conference on Hybrid Intelligent Systems*, 2009, pp. 239-242.
- [69] P. Dodin, J-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, and F. Abram, "Automatic Human Knee Cartilage Segmentation Automatic Human Knee Cartilage Segmentation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, no. 11, pp. 2699-2711, 2010.
- [70] A. Prasoon et al., "Femoral Cartilage Segmentation in Knee MRI Scans Using Two Stage Voxel Classification," in *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2013, pp. 5469-5472.
- [71] K. Marstal et al., "Semi-automatic Segmentation of Knee Osteoarthritic Cartilage in Magnetic Resonance Images," in *53rd International Symposium ELMAR*, 2011, pp. 385-388.
- [72] Y. Yin et al., "LOGISMOS—Layered Optimal Graph Image Segmentation of Multiple Objects and Surfaces: Cartilage Segmentation in the Knee Joint," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 12, pp. 2023-2037, 2010.
- [73] Y. Xia et al., "Automatic hip cartilage segmentation from 3D MR images using arc-weighted graph searching," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, pp. 7245-7266, 2014.
- [74] C. G. Peterfy, E. Schneider, and M. Nevitt, "The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 16, no. 2, pp. 1433-1441, 2008.
- [75] S. Balamoody et al., "Comparison of 3T MR scanners in regional cartilage-thickness analysis in osteoarthritis: a cross-sectional multicenter, multivendor study," *Arthritis Res Ther*, vol. 12, no. 5, 2010.
- [76] T. G. Williams et al., "Measurement and visualisation of focal cartilage thickness change by MRI in a study of knee osteoarthritis using a novel image analysis tool," *Br J Radiol*, vol. 83, no. 995, pp. 940-948, 2010.
- [77] The MathWorks, *MATLAB R2010b User's Manual.*, 2010.
- [78] F. Eckstein, D. Burstein, and T. M. Link, "Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis," *NMR Biomed*, vol. 19, pp. 822-854, 2006.
- [79] D. H. Alman and L. Ningfang, "Overtraining in Back-Propagation Neural

- Networks: A CRT Color Calibration Example," *Color Research Application*, vol. 27, no. 2, pp. 122-125, 2002.
- [80] D. Lopes. (2007) Anisotropic Diffusion (Perona & Malik). [Online]. <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/14995-anisotropic-diffusion--perona---malik->
- [81] P. Perona and J. Malik, "Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 12, pp. 629-639, 1990.
- [82] J. Weickert, *Anisotropic Diffusion in Image Processing*, 2nd ed.: Teubner Stuttgart, 1998.
- [83] C. Tsitsios and M. Petrou, "On the choice of the parameters for anisotropic diffusion in image processing," *Pattern Recognition*, vol. 46, no. 5, pp. 1369 - 1381, 2013.
- [84] C. M. Tsai and Z. M. Yeh, "Contrast enhancement by automatic and parameter-free piecewise linear transformation for color images," *IEEE Transactions on Consumer Electronics*, vol. 54, no. 2, pp. 213-219, 2008.
- [85] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever, "Multiscale vessel enhancement filtering," in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI'98*, W. M. Wells, A. Colchester, and S. Delp, Eds.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1998, ch. 14, pp. 130-137.
- [86] I. C. Campbell, B. Coudrillier, J. Mensah, R. L. Abel, and C. R. Ethier, "Automated segmentation of the lamina cribrosa using Frangi's filter: a novel approach for rapid identification of tissue volume fraction and beam orientation in a trabeculated structure in the eye," *J. R. Soc. Interface*, vol. 12, no. 104, 2015.
- [87] The MathWorks, *Neural Network Toolbox™ User's Guide.*, 2010.
- [88] C. M. Bishop, *Neural networks for pattern recognition*, 13th ed.: Oxford University Press, 1995.
- [89] J. Sola and J. Sevilla, "Importance of input data normalization for the application of neural networks to complex industrial problems," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 44, no. 3, pp. 1464-1468, 1997.