

Universidad DE Valladolid

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TESIS DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN TECNOLOGÍAS DE LA
INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES

OBTENCIÓN DE NUEVOS PARÁMETROS
ECOCARDIOGRÁFICOS PARA LA
CUANTIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA
MITRAL FUNCIONAL

Autor:

Lic. Ariel Hernán Curiale

Tutor:

Dr. Santiago Aja Fernández

Valladolid, 31 de agosto de 2011

TÍTULO:	OBTENCIÓN DE NUEVOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL
AUTOR:	LIC. ARIEL HERNÁN CURIALE
TUTOR:	DR. SANTIAGO AJA FERNÁNDEZ
DEPARTAMENTO:	LPI

Tribunal

PRESIDENTE:	DR. CÉSAR PALENCIA DE LARA
VOCAL:	DR. CARLOS ALBEROLA LÓPEZ
SECRETARIO:	DR. MARCOS MARTÍN FERNÁNDEZ

FECHA:	31 DE AGOSTO DE 2011
CALIFICACIÓN:	

Resumen del TFM

La calidad de vida y la posibilidad de sufrir un infarto o incluso la muerte está relacionada con la severidad de la regurgitación mitral y la insuficiencia mitral funcional. Encontrar nuevos índices que permitan identificar su etiología o severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos. En este trabajo se proponen nuevas características que consideren la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad y el esfuerzo del ventrículo izquierdo con el fin de cuantificar de forma automática la insuficiencia mitral funcional a partir de ecocardiografías 4D. Además, se propone e implementa un método visual para interpretar las características propuestas. Se utiliza como umbral el discriminante lineal de Fisher para cuantificar el grado de insuficiencia mitral funcional utilizando una estrategia *Leave One Out* debido al número reducido de muestras. El rendimiento de la clasificación se evaluó utilizando datos reales bajo dos esquemas: 1) Sanos y Enfermos, 2) pacientes con un grado de insuficiencia mitral funcional Ligera y Moderada-Severa. El mejor rendimiento de la clasificación se obtuvo con el esfuerzo del miocardio bajo el segundo esquema con un 83,33 % de especificidad, un 88,89 % de sensibilidad y un área bajo la curva ROC (*Receiver operating characteristic*) de 94,44 %. Se usó un algoritmo de selección subóptimo con el criterio de bondad entre clases J_4 y un análisis de componentes principales para estudiar el rendimiento de la clasificación al combinar las características. De esta forma se logró una mejora en la clasificación al combinar el esfuerzo y la velocidad del miocardio con la Fracción de eyección o el volumen del ventrículo izquierdo. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67 % para la especificidad, un 11,11 % para la sensibilidad y un 13,33 % en la precisión del clasificador. Estos resultados proporcionan indicios claros sobre la efectividad de las características propuestas para cuantificar la insuficiencia mitral funcional entre pacientes enfermos y sanos. También justifican la necesidad de ampliar este estudio preliminar con un número mayor de pacientes abriendo el camino a futuros trabajos en esta línea.

Palabras clave

IMF, IMIC, MR, ecocardiografía 4D, Eco-Doppler, segmentación, extracción y selección de características, biomecánica y mecánica de medios continuos.

Abstract

The quality of life and the possibility of suffering a heart attack or even the death is related to the severity of mitral regurgitation and functional mitral regurgitation. Finding new indices that enable to identify the etiology or severity will open the way for new treatments. In this paper new features are proposed which consider the dynamics of the myocardial taking into account the mobility and the stress of the left ventricle, in order to automatically quantify the mitral functional regurgitation from 4D echocardiography. Also, a visual method to read the features is proposed and implemented. The Fisher's linear discriminant is used as threshold to quantify the degree of the functional mitral regurgitation under Leave-One-Out strategy, because of the limited number of samples. The performance of the classification was evaluated under two ways using real data: 1) Healthy patients and patients with functional mitral regurgitation, 2) patients with a degree of light and moderate-severe functional mitral regurgitation. The best performance was obtained with the myocardial stress under the second scheme with a 83,33% of specificity, 88,89% of sensitivity and an area under the ROC curve of 94,44%. A suboptimal selection algorithm with the criterion of goodness between classes and an analysis of principal components were used to study the performance of the classification by combining the features. Thus, we could notice an improvement in the classification by combining the effort and speed of myocardial with the ejection fraction or left ventricular volume. This combination can improve the performances in a 16,67% of specificity, 11,11% of sensitivity and 13,33% of accuracy of Classifier. These results provide clear evidence on the effectiveness of the proposed features to quantify functional mitral regurgitation between sick and healthy patients. And they also justify the need to extend this preliminary study with a larger number of patients to open the way for further work in this line.

Keywords

FMR, IMR, MR, echocardiography, Eco-Doppler, segmentation, feature selection and extraction, biomechanics and continuum mechanics.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar expresando mi total gratitud a todas las personas que han hecho y hacen posible mi estadía en Valladolid. Quiero agradecer en particular a mi tutor Santiago Aja Fernández quien fue mi primer contacto antes de arribar a este país. Santiago, gracias por tu apoyo incondicional tanto en lo profesional como en lo personal.

En estos agradecimientos no puedo dejar de mencionar a cuatro personas que me han ayudado más allá del ámbito profesional. Gracias Gonzalo, Dani, Antonio y Lucilio por estar siempre dispuestos a ayudarme y compartir hermosas tardes y noches de ocio.

No puedo dejar al margen a todos y cada uno de los miembros del Laboratorio de Procesado de Imagen, que de todos ellos sigo aprendido.

Quiero agradecer también a Teresa Miriam Préz Sansz del Servicio de Cardiología del Hospital Río Hortega por su predisposición para trabajar en conjunto y cedernos los datos utilizados en esta tesis de máster.

Además quiero agradecer al Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología de Argentina en cooperación con la Fundación Carolina de España por la beca que me fue otorgada para realizar mi doctorado en Valladolid.

Dejando al margen el lado profesional, no quiero acabar esta sección sin mencionar a mis padres y mi novia por su eterno apoyo.

Sinceramente me despido hasta la próxima diciendo ¡Gracias Totales!

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
1.1. Motivación y descripción del problema	1
1.2. Objetivos	3
1.3. Hipótesis, Materiales y Metodología	5
1.3.1. Hipótesis del TFM	5
1.3.2. Materiales utilizados	5
1.3.3. Metodología propuesta	6
1.4. Estructura del trabajo	7
2. Conocimientos previos	9
2.1. La insuficiencia mitral funcional	9
2.1.1. Mecanismos fisiopatológicos	11
2.1.2. Técnicas y Características utilizadas para el diagnóstico de la IMF	15
2.2. Ecografía 2D, 3D, 4D y Doppler	21
2.2.1. Aspectos Físicos de los Ultrasonidos	21
2.2.2. Tipos de Transductores	24
2.2.3. Conformadores	26
2.2.4. Procesado de la señal conformada	26
2.2.5. Procesado previo a la Visualización	35
2.2.6. Ecografías 3D y 4D	35
2.3. Fundamentos de biomecánica miocárdica	37
2.3.1. Notación y definiciones	38
2.3.2. Mecánica de medios continuos	39
2.4. Reconocimientos de patrones	44
2.4.1. Clasificación Estadística	45
2.4.2. Rendimiento	49
2.5. Herramientas estadísticas	50
2.5.1. Análisis exploratorio de Datos	51
2.5.2. Estadística descriptiva	52
3. Experimentación y Resultados	55
3.1. Definición de las características y selección de las ecocardiografías 4D adecuadas	55
3.2. Segmentación del miocardio y endocardio del ventrículo izquierdo	57
3.3. Medición de las características	59
3.4. Visualización de las características dinámicas	61
3.5. Resultados y Análisis de los datos	63
4. Conclusiones y Futuros Trabajos	75
4.1. Contribuciones y publicaciones	76
4.2. Trabajos a Futuro	76
A. Publicaciones de esta tesis de Máster	85

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia mitral funcional en general es una entidad patológica con una alta prevalencia y con múltiples etiologías y mecanismos fisiopatológicos que la convierten en un desafío para el cardiólogo clínico, de ahí su relevancia. Los mecanismos anatómicos y fisiopatológicos funcionales que la causan son complejos y no han sido totalmente aclarados [1][2]. El aparato mitral es un mecanismo complejo que funciona correctamente debido a la interacción de todos los elementos anatómicos que lo conforman. Cualquier distorsión en su estructura puede ser el responsable de generar una regurgitación mitral. Es posible definir la regurgitación mitral (RM) como un trastorno del aparato mitral caracterizado por la filtración de la sangre debido a una mala oclusión de la válvula mitral. Cuando la RM se produce en ausencia de una afección orgánica¹ de los elementos que forman el aparato valvular y subvalvular, se dice que el paciente presenta una insuficiencia mitral funcional (IMF) o *functional mitral regurgitation* (FMR) [3][4].

La IMF es un hallazgo frecuente en la disfunción ventricular izquierda y es una complicación común que ocurre en pacientes con una miocardiopatía isquémica (cuya disfunción se desarrolló a partir de un infarto) o dilatada no isquémica (donde no ha habido un infarto previo). La IMF se debe a la dilatación del anillo mitral y/o al desplazamiento de los músculos papilares como consecuencia de un remodelado global del ventrículo izquierdo (VI) del corazón entre otras causas. Su presencia se ha identificado como un factor predictivo de mayor mortalidad en pacientes con una miocardiopatía de origen isquémica o dilatada y la severidad de la regurgitación guarda una fuerte correlación con la mortalidad de los pacientes [5][6][7].

1.1 MOTIVACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La insuficiencia mitral es un factor determinante para el desarrollo de insuficiencias cardíacas, originando más del 31,8% de todas las muertes en España y es la principal causa de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años [8]. La calidad de vida y la posibilidad de sufrir un infarto o incluso la muerte está relacionada en gran medida con la severidad de la regurgitación mitral (RM) (Figura 1.1). La alta prevalencia de la IMF en personas mayores de 65 años con disfunción ventricular es la principal motivación de este estudio. Encontrar nuevos índices y/o características que permitan identificar su etiología o severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos y es de particular interés actualmente.

Según la sociedad americana de ecocardiografía o la “*American Society Of Echocardiography*”, la ecocardiografía 2D y el Doppler son los estudios fundamentales para el diagnóstico de la insuficiencia mitral [9]. Estas técnicas resultan más atractivas que otras debido a que son sencillas, no invasivas y accesibles. Además, permiten la evaluación del sistema musculoesquelético en tiempo real sin radiaciones

¹El término de afección orgánica se refiere a cualquier lesión física.

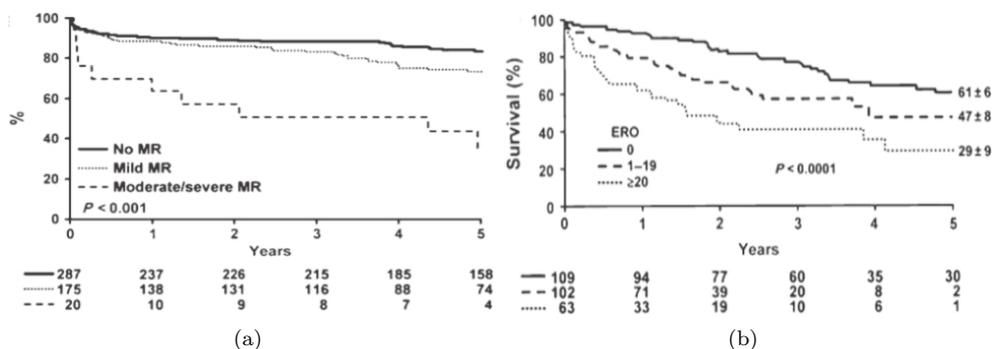


FIGURA 1.1: (a) Porcentaje de supervivencia estando libre de insuficiencia cardíaca según el grado de RM en pacientes que se les realizó una ecocardiografía en los 30 días después de sufrir un infarto de miocardio. Bursi, F. et al. [10] (b) Porcentaje de supervivencia global según el grado de RM en pacientes que se les realizó una ecocardiografía en los 30 días después de sufrir un infarto de miocardio. Grigioni, F. et al. [11]. En ambos gráficos se muestra debajo de cada uno el número de pacientes correspondientes a cada año.

ionizantes. No obstante, en la IMF presenta también limitaciones, en su mayoría relacionadas con la baja resolución y contraste de las imágenes ecocardiográficas.

Entre los principales problemas que dificultan la evaluación de la severidad de la disfunción destacan: la dificultad de obtener el grado de regurgitación, la medición de la deformación de la válvula y del aparato subvalvular; y la evaluación del remodelado local y global del ventrículo izquierdo [12][13][14].

Desde un punto de vista técnico, para abordar el estudio estructural y dinámico de la VM y del remodelado del VI es necesaria la obtención de distintos parámetros a partir de las imágenes cardíacas. El problema con la utilización de datos ecográficos, ya sean 2D o 3D reside en la naturaleza misma de los datos. La textura que se puede apreciar, se conoce como ruido moteado o *speckle*, y es inherente al proceso de adquisición y del número de dispersores por celda del tejido observado, esto es, a las características propias del tejido. A pesar de que los especialistas (cardiólogos y radiólogos) están ampliamente acostumbrados a interpretar esta clase de imágenes, los algoritmos automáticos de extracción de características pueden fallar o ser ineficientes. Será por lo tanto necesario tratar de algún modo la señal con la que se va a trabajar, con el fin de poder obtener información útil precisa.

En un intento por solucionar las limitaciones de las ecografías 2D, recientemente se están investigando métodos más directos basados en ecocardiografía 3D a tiempo real (4D) que analizan la geometría de la VM y el remodelado del aparato subvalvular [15][16]. Índices obtenidos a partir de la deformación del anillo mitral, la posición de los músculos papilares y los velos valvulares (*tenting*), así como de la falta de coaptación de estos últimos por un movimiento restringido de los mismos (*tethering*), forman parte de una nueva metodología que nos permitirá comprender mejor los mecanismos de la IMF. Por último, y teniendo en cuenta las causas de la IMF, otras técnicas que valoren simultáneamente el músculo ventricular, su perfusión y contractilidad, como también la morfología y función de la válvula mitral, añadirán información valiosa para el abordaje de esta patología. En este sentido, hallazgos experimentales preliminares en resonancia magnética están mostrando resultados prometedores [17][18][19][20].

Dentro de los parámetros estructurales a estudiar para determinar el grado de IMF, podemos encontrar el volumen del ventrículo izquierdo (VVI) y la Fracción de Eyección (FE) entre otros. Tradicionalmente para determinar el VVI se han utilizado las angiografías y la ecocardiografías en 2D. El uso de ecocardiografía 3D da lugar a medidas más precisas calculándose el volumen directamente y no mediante aproximaciones. El inconveniente principal de estas técnicas reside en la necesidad del trazado manual previo, con el consiguiente coste temporal y de entrenamiento facultativo. Esto dificulta el uso rutinario

en el diagnóstico y tratamiento clínico. La segmentación automática de los bordes ventriculares se convierte por tanto en un área de desarrollo importante para incorporar al análisis clínico. Por otro lado, la determinación precisa de la FE requiere un conocimiento bastante exacto del VVI y las técnicas en 2D asumen modelos geométricos simples, al igual que en la determinación del VVI.

Encontrar nuevas características y metodologías para su medición de forma automática utilizando ecocardiografías 3D resulta de gran interés actualmente. Las características utilizadas actualmente se centran en modelar la forma y movilidad del VI junto con el chorro de regurgitación. Además de estos descriptores anatómicos, la movilidad puede analizarse a partir de indicadores de comportamiento. Estos se basan en el seguimiento de puntos materiales del miocardio o en la variación del grosor del mismo, que se considera uno de los indicadores más fiables de la capacidad de contracción. Aunque el estándar para la extracción de estos indicadores de viabilidad cardíaca ha sido tradicionalmente la resonancia magnética, la ecocardiografía 3D proporciona medidas cada vez más precisas para el diagnóstico, con menor coste e impacto para el paciente.

1.2 OBJETIVOS

Una vez definido el contexto en el que se desarrolla el TFM y la necesidad por encontrar nuevas características que permitan identificar la etiología o severidad de la IMF, se establece como objetivo del TFM el

- ***Encontrar al menos una característica nueva que permita cuantificar la severidad de la Insuficiencia Mitral Funcional (IMF) a partir de imágenes ecocardiográficas en 4D con el fin de ayudar al diagnóstico de la patología.***

Para lograr este objetivo se plantean diferentes objetivos parciales, los cuales, así como el contexto y las contribuciones del trabajo, se muestran de manera esquemática en la Figura 1.2 y se describen a continuación:

1. *Realizar un estudio de las características existentes utilizadas para cuantificar la severidad de la IMF.*

Se realiza un estudio detallado de la literatura relacionada con la IMF y la insuficiencia mitral isquémica crónica (IMIC) analizando los diferentes aspectos fisiológicos y posibles etiologías de esta enfermedad junto con las características más relevantes utilizadas hoy en día para su cuantificación.

2. *Definir al menos una característica no inmediata relevante que permita cuantificar la IMF.*

Para alcanzar este objetivo se estudian las características biomecánicas del corazón y la literatura relacionada con la IMF, la IMIC y la RM para identificar al menos una característica que no se desprenda de las medidas comúnmente utilizadas como el volumen, el área de *tenting*, la longitud de *tethering* y la fracción de eyección entre otras.

3. *Plantear una metodología para la medición sistemática de las características definidas a partir de imágenes ecocardiográficas en 4D.*

En este objetivo se busca definir una metodología que permita la extracción sistemática de las características no inmediatas propuestas, como también de algunas características estáticas comúnmente utilizadas.

Para ello se implementa un software capaz de segmentar automáticamente el VI y extraer las características dinámicas no inmediatas propuestas para la cuantificación de la IMF y la IMIC a partir de imágenes ecocardiográficas 4D.

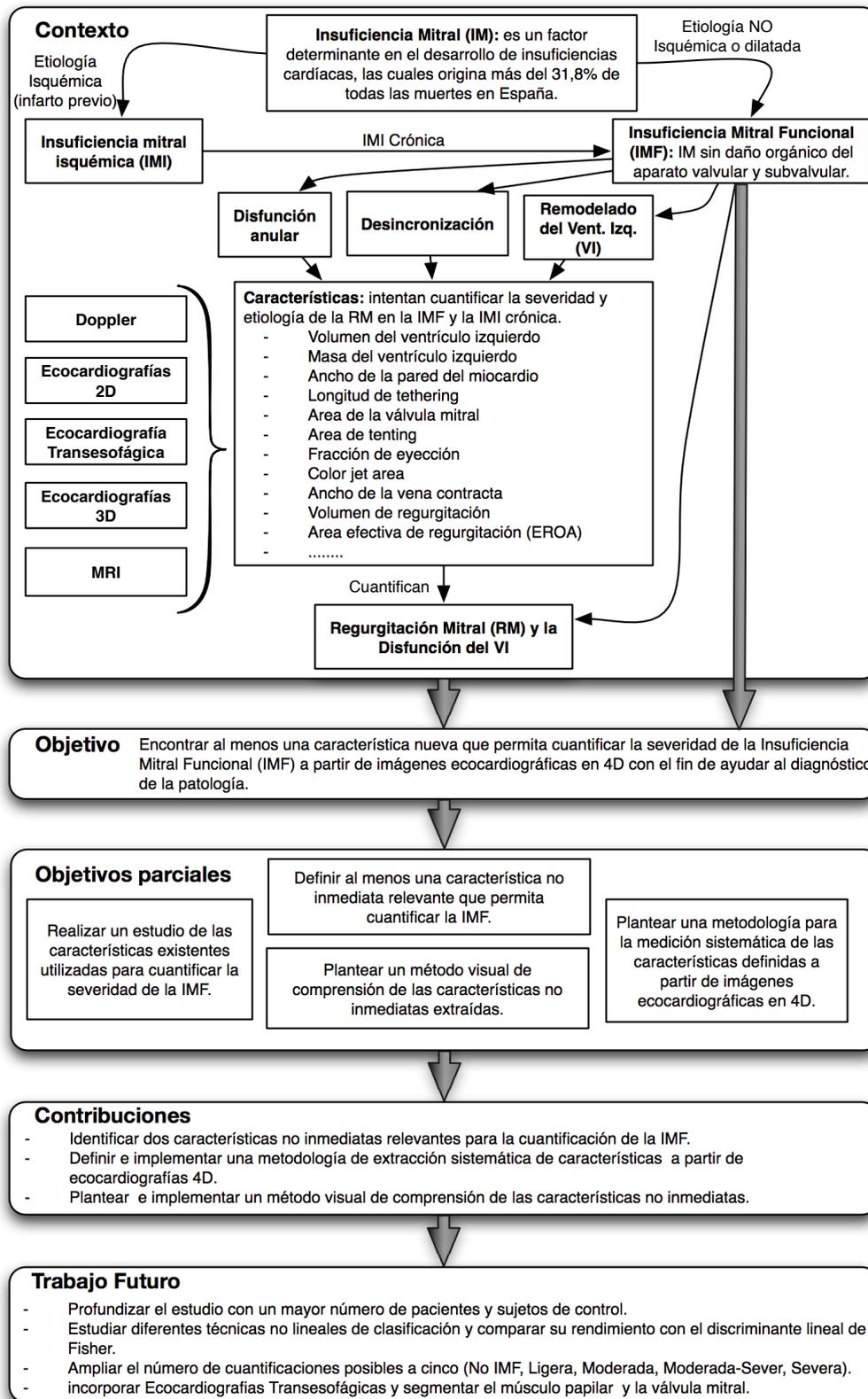


FIGURA 1.2: Esquema general del TFM en el que se recoge el contexto del mismo, los objetivos, las contribuciones y los posibles trabajos futuros.

4. *Plantear un método visual de comprensión de las características no inmediatas extraídas.*

Para poder comprender el significado de aquellas características no inmediatas, y particularmente para que los médicos puedan interpretar su significado, es necesario plantear un método que permita visualizar dichas características de una forma simple y clara.

De la consecución de los objetivos se espera obtener como contribución la identificación de al menos una característica no inmediata relevante para la cuantificación de la IMF, implementar una metodología que permita su extracción sistemática a partir de imágenes ecocardiográficas en 4D y plantear e implementar un método visual de comprensión de dichas características.

1.3 HIPÓTESIS, MATERIALES Y METODOLOGÍA

Una vez definidos los objetivos del trabajo procederemos a definir las hipótesis sobre la cual nos hemos basado en la Sección 1.3.1 y luego describiremos los materiales utilizados para realizar los experimentos en la Sección 1.3.2. Por último, en la Sección 1.3.3 se describirá el procedimiento utilizado para cumplir los objetivos planteados en la Sección 1.2.

1.3.1 HIPÓTESIS DEL TFM

El remodelado ventricular debido a un infarto u otro problema es el responsable de la mala coaptación de los velos valvulares y la generación de IMF al modificar las fuerzas que actúan sobre ellos. Por tanto, tiene sentido examinar el grado de correlación entre la movilidad y el esfuerzo del VI. Actualmente se cuantifica la severidad de la IMF a partir de un conjunto de índices que no son otra cosa más, que una cuantificación de determinadas mediciones realizadas sobre alguna característica del corazón. Las características más utilizadas para la cuantificación de la IMF y el grado de RM son las recomendadas por la *American Society Of Echocardiography* y se centran en el modelado de la regurgitación y la forma del VI, sin considerar la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad y el esfuerzo del VI.

Según la bibliografía consultada está claro que la severidad de la IMF está relacionada con un remodelado local del VI, más precisamente, en la zona del músculo papilar posterior como discutiremos en la Sección 2.1. Esta insuficiencia puede o no provenir de un infarto, pero en ambos casos el esfuerzo que sufre el miocardio no es el mismo en todos los lados. Al encontrarse una parte del miocardio deteriorada, por un infarto o por un remodelado, se ve distorsionado su funcionamiento pudiendo observarse esto en la fracción de eyección y teniendo que verse reflejado en el movimiento y el esfuerzo que sufre el miocardio entre otros.

Dado que el esfuerzo y la velocidad de desplazamiento que adquiere el miocardio en un corazón sano y uno enfermo no es el mismo, es posible derivar un índice capaz de cuantificar la severidad de la IMF a partir de ellos.

1.3.2 MATERIALES UTILIZADOS

Los datos utilizados fueron recolectados de prácticas clínicas reales durante los últimos dos años en el Servicio de Cardiología del Hospital Río Hortega de Valladolid. La dificultad de trabajar con datos reales es que no siempre se puede contar con un número elevado de casos y en ocasiones la cantidad de casos está supeditada a la rareza de la enfermedad. La IMF es una enfermedad bastante común en las personas mayores de 65 años, pero por lo general las ecocardiografías 3D solamente se realizan a pacientes con algún tipo de patología.

En este trabajo no fue posible diseñar el conjunto de datos a utilizar debido a que la licencia para la extracción de los datos había caducado el 01/01/2010. Por este motivo, solamente se pudieron utilizar los datos con los que contaba el Servicio de Cardiología almacenado hasta la fecha. Luego de seleccionar

los estudios adecuados para este trabajo se logró recabar un total de 22 ecocardiografías 3D. A pesar del número reducido de pacientes con el que se trabajó, es bastante común en estudios médicos la utilización de un bajo número de pacientes (< 50) para poder observar signos de algún tipo de tendencia aunque no sea posible generalizar. Por ejemplo Breithardt, O. et al en [21] realizaron un estudio con 24 pacientes y Kanzaki, H et al. en [22] trabajan con 26 pacientes y 10 sujetos de control.

Las imágenes transtorácica en 3D fueron adquiridas utilizando el escáner de ultrasonido *Philips iE33* equipado con un transductor *matrix-array* (X3) desde una ventana apical. De los 22 volúmenes correspondiente a los 22 pacientes estudiados en un rango de edad entre 31 y 83 años con una media de 65,8 años, 4 son de mujeres y 18 de hombres. El conjunto de datos cuenta con 5 pacientes que no sufren de IMF, 13 con una IMF de origen isquémico y el resto de origen dilatada. A su vez, de los 5 pacientes sanos 3 presentan una disfunción que va desde ligera a severa con una dilatación del VI y de los 17 pacientes que padecen de IMF sólo 3 no presentan una disfunción y dilatación del VI.

1.3.3 METODOLOGÍA PROPUESTA

La metodología utilizada se muestra de forma esquemática en la Figura 1.3 y se puede resumir en las siguientes etapas:

1. Estudio detallado de la bibliografía relacionada con la IMF y la IMIC para comprender algunos de sus mecanismos fisiopatológicos y las principales características utilizadas para su cuantificación. Como resultado del estudio se definieron las características dinámicas propuestas de velocidad y esfuerzo del miocardio.
2. Medición de las características a partir de las ecocardiografías 4D. Para ellos se define e implementan los siguientes procedimientos:
 - El procedimiento para segmentar el miocardio del VI.
 - El procedimiento para registrar el movimiento del miocardio entre la fase cardíaca End-Sistole y End-Diastole.

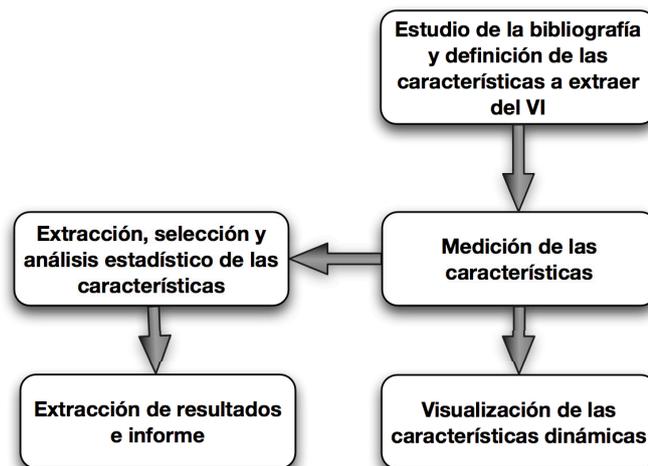


FIGURA 1.3: Esquema general de la metodología utilizada.

- El procedimiento para la medición sistemática de todas las características definidas.
3. Se definen los esquemas de cuantificación para el grado de IMF y se analiza de forma individual la capacidad de discriminación de la media en cada una de las características estudiadas utilizando el test *One way ANOVA*. Posteriormente se utiliza para clasificar el grado de IMF en los diferentes esquemas al umbral que determina el discriminante lineal de Fisher. Se evalúa la bondad del clasificador en relación a las características usadas empleando las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y una estrategia *Leave One Out* para evitar las dependencias entre el conjunto de entrenamiento y el de prueba debido al número reducido de muestras.
 4. Se realizará una selección y extracción de las características para analizar los resultados de combinar las características y evaluar su poder discriminante.
 5. Luego de realizar el análisis estadístico, la selección y extracción de las características estudiadas se recopilan las conclusiones del estudio, buscando una explicación o causa de las mismas.
 6. De forma independiente y paralela al análisis de los datos y la extracción de resultados, se define e implementa un método visual de comprensión para las características dinámicas propuestas para cuantificar la IMF.

1.4 ESTRUCTURA DEL TRABAJO

Este trabajo se encuentra estructurado en 3 capítulos más y un apéndice donde:

- En el Capítulo 2, se profundiza con la definición de IMF y sus mecanismos fisiopatológicos en la Sección 2.1, para luego en la Sección 2.2 describir los aspectos físicos de los ecógrafos 2D, 3D y Doppler. Posteriormente en la Sección 2.3, se describen los conceptos fundamentales de la biomecánica miocárdica y la mecánica de medios continuos que nos permitirán comprender y modelar mejor el comportamiento del corazón. En la Sección 2.4 se introducen los conceptos utilizados para la selección y extracción de las características como también unas nociones básicas del tipo de clasificación y la evaluación de su rendimiento. Se finaliza el Capítulo describiendo las herramientas estadísticas utilizadas en este trabajo para analizar los resultados.
- En el Capítulo 3, se definen las características y el procedimiento utilizado para la selección y extracción de las mismas junto con los resultados obtenidos y el análisis estadístico realizado.
- En el Capítulo 4, se detallan las conclusiones obtenidas en el trabajo, sus limitaciones y posibles trabajos a futuro.
- Por último, en el Apéndice A se presenta el borrador que resume los resultados de este trabajo y ha sido enviado a publicar al *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB2011) [23].

CONOCIMIENTOS PREVIOS

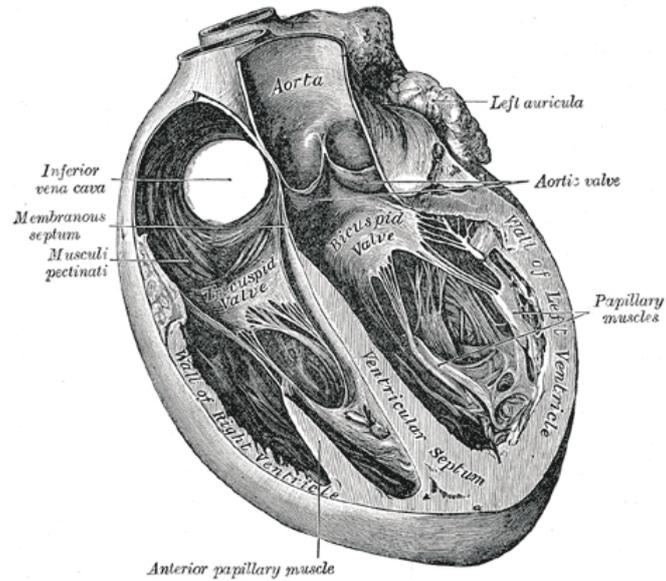
RESUMEN: En el Capítulo 1 se presentó una visión general del contexto de la investigación, describiendo someramente la IMF y la necesidad real de comprender y diagnosticar correctamente esta patología para determinar un buen tratamiento. Antes de entrar al detalle con los experimentos y resultados obtenidos, es necesario comentar y describir una serie de conocimientos fundamentales para la comprensión de este trabajo. En la Sección 2.1 se profundiza la definición de la IMF y se explican los principales mecanismos fisiopatológicos. También se resumen las principales técnicas e índices utilizados actualmente para su diagnóstico [9][24]. En la Sección 2.2 detallaremos los aspectos físicos y técnicos de los ecógrafos que permiten la obtención de las imágenes médicas en 2D, 3D, 4D y las conocidas como Doppler. Posteriormente en la Sección 2.3, se describen los conceptos fundamentales de la biomecánica miocárdica y la mecánica de medios continuos que nos permitirán comprender y modelar mejor el comportamiento del corazón. Por último en la Sección 2.5 detallaremos los métodos estadísticos utilizados en este trabajo para analizar los resultados.

2.1 LA INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL

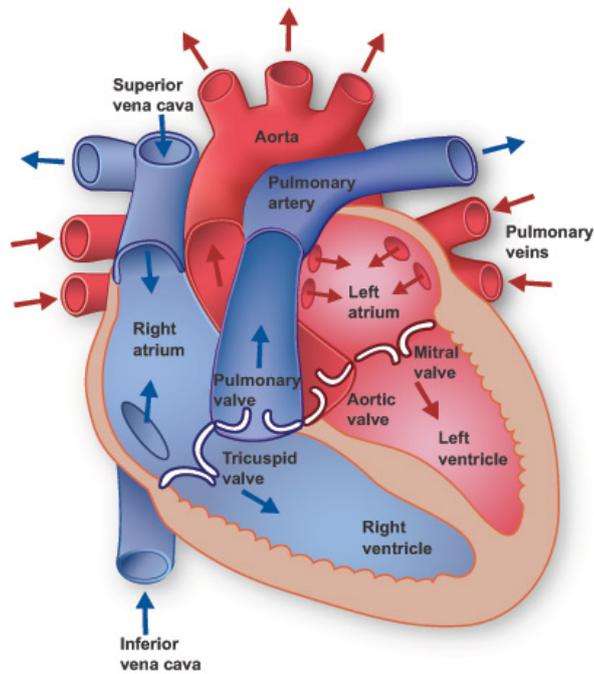
Como se describió en la introducción, la IMF se caracterizan por ser una insuficiencia de la válvula mitral (IM) que ocasiona una regurgitación en la aurícula izquierda sin que exista una lesión en los velos de la válvula mitral o en el aparato subvalvular. El aparato valvular y subvalvular del ventrículo izquierdo (VI) está formado por la válvula mitral o válvula bicúspide, los velos valvulares o valvas, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares según se muestran en la Figura 2.1.

Existen diferentes tipos de insuficiencia mitral, pero si la IM se desarrollada a partir de un infarto, se conoce como insuficiencia mitral de etiología isquémica (IMI) o *ischemic mitral regurgitation* (IMR). Es común que la IMI evolucione de dos formas: en una fase aguda y en una fase crónica. La fase aguda se produce por isquemia del músculo papilar impidiendo el cierre de la válvula a pesar que los velos sean normales. En algunas ocasiones, mucho menos frecuente, se produce por una rotura del músculo papilar llevando a una situación de urgencia y shock cardiogénico debido a la sobrecarga del volumen de forma brusca. En estos casos se requiere una intervención quirúrgica inmediata. En la fase crónica (IMIC) la válvula mitral (VM) no logra cerrar correctamente y se producen regurgitaciones a pesar que los velos valvulares y el aparato subvalvular aparentemente es normal al igual que en la IMF [26].

El remodelado del VI, debido a una isquemia miocárdica severa, desempeña un papel importante en la aparición de la IMF, aunque una afección local de los músculos papilares también. La dilatación anular no es la causa directa de la regurgitación, como ocurre en otros tipos de IM, sino la consecuencia de los diferentes mecanismos que llevan a la falta de coaptación valvular. Como veremos más en detalle en esta



(a) Diagrama del corazón. En la zona derecha se puede observar la aurícula izquierda, la válvula mitral (válvula bicúspide), los velos valvulares, los músculos papilares y el ventrículo izquierdo del corazón. A su vez, en la zona izquierda se puede observar la aurícula derecha, la válvula tricúspide y el ventrículo derecho del corazón entre otros.



(b) Diagrama del corazón donde se puede observar el flujo sanguíneo. Texas Heart Institute 2010 [25]

FIGURA 2.1: Diagrama del corazón donde se puede visualizar el aparato valvular y subvalvular.

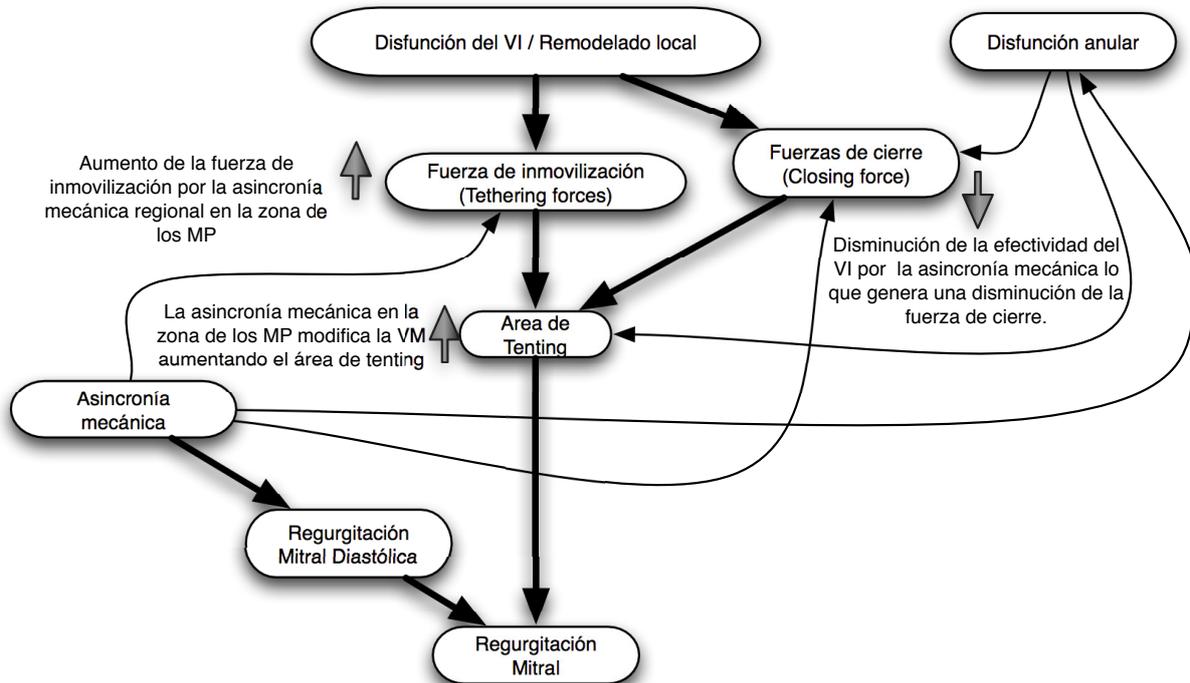


FIGURA 2.2: Factores fisiopatológicos que interactúan entre sí para causar la RM en la IMF e IMIC. Agricola, E. et al. [26]

sección, existen múltiples factores que están involucrados e interactúan entre sí para causar la RM en la IMF e IMIC (Figura 2.2). Por eso cuantificar el grado de IMF no siempre es fácil y además, en un porcentaje importante de pacientes esta insuficiencia viene acompañada de una insuficiencia mitral degenerativa.

En resumen, se puede decir que existen dos grandes categorías de IMF, la IMIC cuyo origen es un infarto y la no isquémica o dilatada en cuyo caso su origen no proviene de un infarto. Es fundamental comprender los mecanismos fisiopatológicos y anatómicos que causan la IMF para comprender e identificar índices o características que permitan diagnosticarla correctamente. A lo largo del trabajo se utilizarán los conceptos de IMF e IMIC de forma indistinta y en caso de ser necesario se hará la respectiva aclaración.

A continuación se describirán los principales factores fisiopatológicos que interviene en la IMF y la IMIC propuestos por Agricola, E. et al. [26].

2.1.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Históricamente los mecanismos de la IMF fueron atribuidos a una disfunción de los músculos papilares [27]. A su vez, estudios posteriores muestran que una isquemia de los músculos papilares no llega a producir RM sin que exista un daño subyacente en las paredes del miocardio [28]. Esto generó un nuevo punto de partida para desarrollar diferentes teorías sobre la etiología de la IMF. Un requisito previo para el desarrollo inicial de una RM es la presencia de un remodelado local o global del VI causando diferentes alteraciones sobre la relación geométrica existente entre el aparato valvular y el ventrículo generando un movimiento restringido de las valvas.

A su vez, la dilatación y/o disfunción anular, junto con la disfunción del VI y la asincronía mecánica

cumplen un rol adicional que permite modular el grado de RM. Tal como lo definió Agrícola, E. et al. existen múltiples factores que interactúan causando la regurgitación (Figura 2.2).

REMODELADO LOCAL Y GLOBAL VI

Kaul, S. et al. postularon que la RM resulta de una disfunción global del VI [29], pero otros estudios con modelos experimentales y clínicos demostraron que no se produce una RM significativa sin que el paciente sufra de un remodelado del VI a pesar de tener una disfunción en la contracción del VI [30][31][32]. Estos estudios revelan que el único índice independiente para cuantificar la IMF es la longitud de *tethering* (Figura 2.3) y no la fracción de eyección (2.6) o el grado de regurgitación correlacionado con la esfericidad del VI.

Es interesante remarcar que un remodelado local en la región de soporte de los músculos papilares puede causar una RM severa, sin embargo, un infarto en que involucre gran parte del miocardio anterior con un daño en la pared del miocardio que involucre la zona de los músculos papilares anteriores no suele provocar casi RM. Para tener RM se requiere un remodelado global o local del VI [34][35][36]. En la Figura 2.4 se puede observar el músculo papilar posterior (PPM) y el músculo papilar anterior (APM) del ventrículo izquierdo para clarificar la posición de los mismos dentro del VI y respecto a la válvula mitral.

Yiu, S et al. en su trabajo del año 2000 [34], encontraron que los mecanismos independientes más importantes responsables e influyentes en la severidad de la regurgitación mitral en la IMF son: el desplazamiento del músculo papilar causado por un remodelado ventricular y los cambios producidos en el anillo mitral. A su vez, en el 2004, Agrícola, E. et al. [36] estudiaron las características anatómicas de un grupo de 92 pacientes con IMI y movilidad restringida de los velos, observando que el desplazamiento apical, lateral y posterior del músculo papilar posteromedial es un elemento determinante en la génesis de la insuficiencia mitral relacionada con infarto de miocardio inferior.

En el 2003, Kumanohoso, T. et al. [37] encontraron un dato interesante a favor de la importancia del desplazamiento del músculo papilar posteromedial en la génesis de la IMF. En su estudio con 103

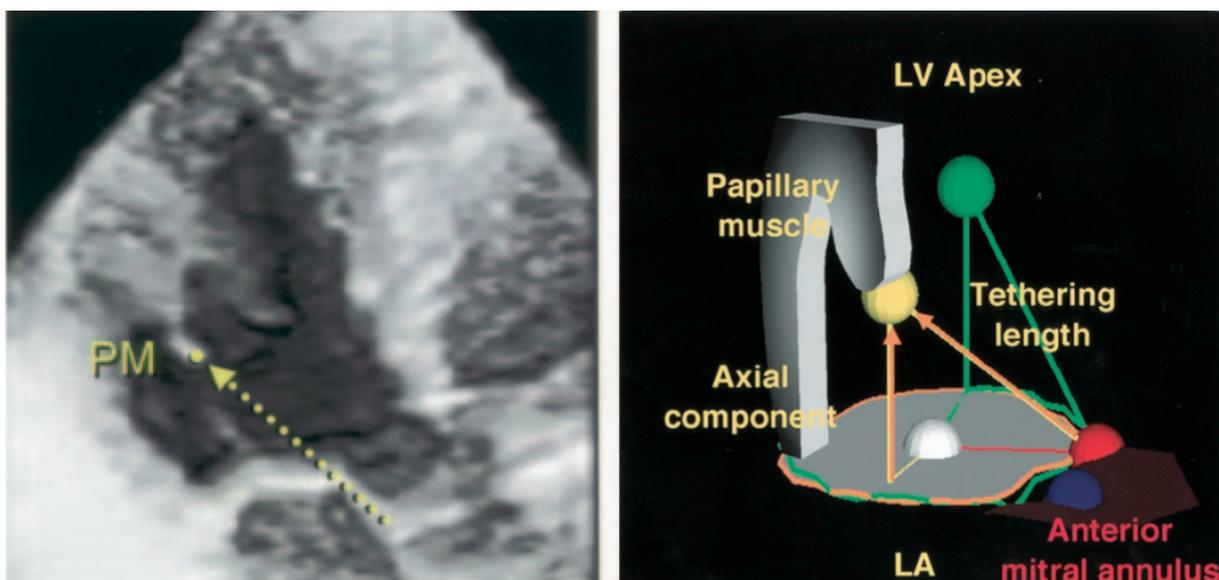


FIGURA 2.3: Longitud de *tethering*. La línea punteada indica la longitud de *tethering* desde la parte posterior del anillo mitral hasta la cabeza del músculo papilar posterior. Levine, E. et al. [2] y Messa, E et al. [33]

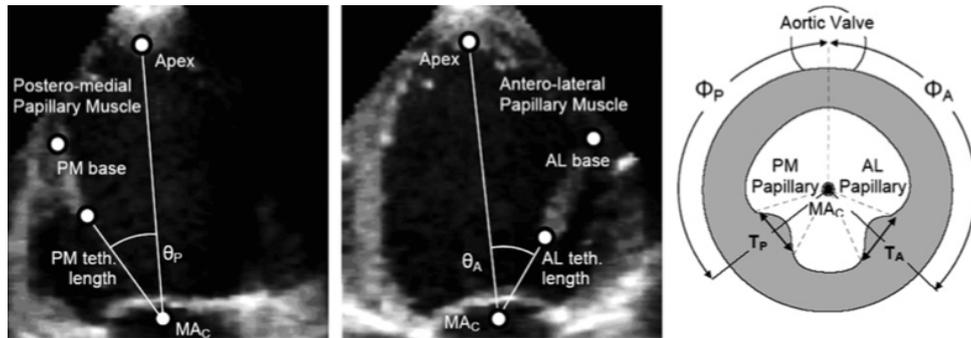


FIGURA 2.4: Imagen del ventrículo Izquierdo del corazón donde se indican los distintos músculos papilares involucrados en el sistema subvalvular. Veronesi, F. et al. [15]

pacientes, se pudo observar que aquellos individuos que presentaban un infarto inferior tenían menos dilatación global del VI que aquellos con un infarto anterior, pero presentaban una severidad mayor de IMF.

El desplazamiento apical de ambos músculos papilares está relacionado con un infarto miocárdico de la pared anterior así como un remodelado más generalizado con pérdida de la geometría del ventrículo izquierdo que se torna esférico. Dicho desplazamiento afecta la relación que existe entre los músculos papilares y los velos produciendo el efecto de “Marioneta” denominado por Levine, R. [38] haciendo alusión a lo que ocurre con la estructura de una marioneta al ser movido su punto de sustentación. Este efecto es responsable de la mala coaptación de los velos trayendo como consecuencia el desarrollo de la IMF.

TETHERING FORCES Y CLOSING FORCES

Tanto la disfunción como la dilatación del VI tienen implicaciones en el génesis de la IMF, además, es frecuente que ambas patologías coexistan en los pacientes con IMF.

La alteración en la geometría del VI puede producir un desplazamiento de los músculos papilares, incrementando la fuerza de *tethering* que en condiciones normales tienden a restringir el movimiento de los velos de la válvula evitando que prolapsen hacia la aurícula (Figura 2.5).

Las fuerzas de cierre o *Closing forces* se generan por la contracción sistólica del ventrículo y son opuestas a las anteriores tendiendo a cerrar la válvula. En la IMIC se encuentran disminuidas por la disfunción del VI aunque actúan sólo como moduladoras en la regurgitación mitral. Estas fuerzas son determinantes en la producción de la IMF. En el caso del músculo posterolateral se crea una mayor tensión en las valvas, restringiendo su movimiento y su cierre, por lo que suele ser más frecuente la IMIC en el infarto de la pared inferior o inferolateral del VI [26].

FACTOR ANULAR

Una configuración anular normal presenta la forma de una silla de montar (Figura 2.6) que se acentúa durante el período de sístole para reducir el estrés en los componentes de la válvula. Una modificación en la geometría del VI produce una dilatación y deformación de la configuración anular, alterando su cinética y perdiendo su funcionamiento de esfínter.

La configuración del anillo mitral en pacientes con IMF se encuentra más aplanada y dilatada que lo normal perdiendo su forma de silla de montar. Además, esta deformación es aún mayor cuando el paciente sufrió un infarto localizado. De por sí la dilatación anular contribuye a la RM, pero al existir

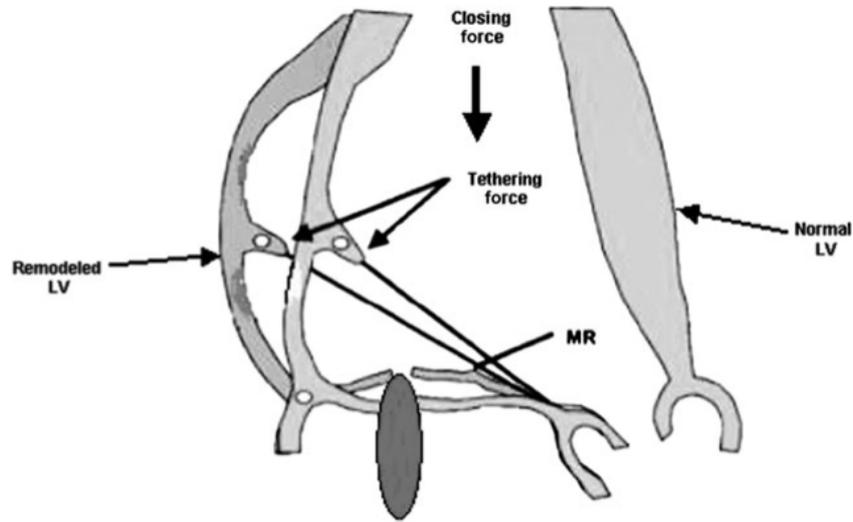


FIGURA 2.5: Fuerzas que actúan sobre la válvula mitral. Agricola, E. et al. [26]

además una fuerza de *tethering* mayor a la habitual la contribución es aún mayor.

La dilatación del anillo mitral, especialmente la asimétrica asociada a infarto de la pared inferior del miocardio, fue evidenciada en modelos animales con infarto posterior inducido mediante ligadura coronaria. En dicho estudio Gorman III, J. et al. [40] observaron que pequeños cambios en la geometría del aparato valvular mitral luego de un infarto posterior del VI son suficientes para desarrollar insuficiencia mitral de grado moderado o severo. Según Antunes, J. [41] la dilatación del anillo mitral ocurre en el 100% de los casos en operaciones coronarias y es la única causa presente en más de la mitad.

ASINCRONÍA MECÁNICA

El remodelado local del VI en la región de los músculos papilares es una condición necesaria para el desarrollo de IMF, mientras que la asincronía regional sólo puede contribuir a la RM. Particularmente la asincronía mecánica puede contribuir a la IM por varios mecanismos (Figura 2.2), de hecho la terapia de

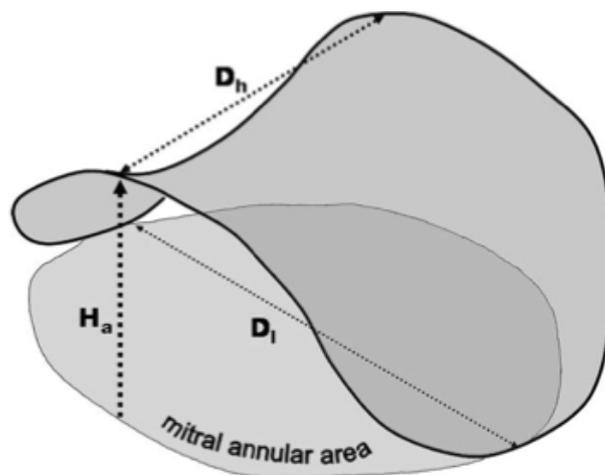


FIGURA 2.6: Representación esquemática de la válvula mitral en tres dimensiones. Valocik, G. et al. [39]

resincronización cardíaca (TRC) mejora la IM.

En primer lugar, una asincronía mecánica regional en la zona de los músculos papilares provoca cambios geométricos en las valvas incrementando el *tethering* [22]. Además se genera un gradiente de presión positiva entre la aurícula izquierda y el VI debido a la sincronización inadecuada de la relajación auricular-ventricular y los ciclos de contracción puede crear RM diastólica [42]. Por último, la asincronía disminuye la eficiencia de la contracción del VI y las fuerzas de cierre o *Closing force*, lo que genera un deterioro de la válvula mitral [21].

COMPONENTE DINÁMICO

La IMF es un daño dinámico y su severidad puede variar bastante con el tiempo. Esto depende de la interacción dinámica entre las fuerzas de *tethering* y cierre, junto con otros cambios fisiológicos y farmacológicos que modifiquen este equilibrio. Por ejemplo, los fármacos inotrópicos aumentan la variación de presión en el tiempo (dP/dT), aumentan la fuerza de cierre y por tanto disminuyen IMF. También la anestesia general disminuye la precarga y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI), con lo que disminuye el *tethering* y la IMF, de la misma manera los diuréticos actúan disminuyendo la precarga, el volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTDVI) e IMF.

El ejercicio por el contrario aumenta el grado de IMF y puede utilizarse para desenmascarar el componente dinámico de IMF; un incremento importante en la severidad de IMF durante el ejercicio se asocia a aumento de la mortalidad [43][9]. Incrementos intermitentes de IMF por ejercicio en la vida diaria pueden provocar edema agudo de pulmón, un aumento de la presión en la arteria pulmonar (PAP) y sobrecarga del VTDVI. Esto explica que incluso una IMF leve pueda afectar significativamente al pronóstico del paciente.

ELONGACIÓN Y RUPTURA DEL MÚSCULO PAPILAR

Un mecanismo descrito por Fasol, R. et al. [44] es la elongación del músculo papilar debida a la degeneración fibrótica de etiología isquémica (Figura 2.7). Esta patología produce una movilidad excesiva de los velos de la válvula mitral lo que conlleva a un prolapso valvular y una RM. En su trabajo Fasol, R. et al. reportaron que 7,2% de los 88 pacientes estudiados presentaban esta degeneración fibrótica con elongación del músculo papilar. Curiosamente Messas, E. et al. [33] reportaron un efecto paradójico de la disfunción isquémica del músculo papilar que reduce la insuficiencia mitral producida por el desplazamiento del músculo papilar reduciendo la restricción que dicho desplazamiento produce sobre la valva afectada.

La ruptura del músculo papilar es una catástrofe con una alta mortalidad a corto plazo. Produce la ausencia de tensión sobre el borde libre de las valvas con el consecuente prolapso e insuficiencia mitral severa generalmente con descompensación hemodinámica (shock¹, hipotensión ortostática²).

2.1.2 TÉCNICAS Y CARACTERÍSTICAS UTILIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA IMF

Como se mencionó en la Sección 1.1, las principales técnicas utilizadas para el diagnóstico de la IMF y determinar la severidad de la RM son la ecocardiografía 2D (Eco2D) y el Doppler (EcoDoppler). Con la ayuda del Doppler de poder y de color, se pueden evaluar los fenómenos inflamatorios locales y flujos anormales como se detallará en la Sección 2.2. El método Doppler es utilizado ampliamente en el análisis de las insuficiencias cardíacas debido a que provee una forma rápida de cuantificar el estado anormal del flujo sanguíneo dentro del corazón.

¹**Shock:** Presión arterial sistólica menor de 100 *mmHg* asociado a frecuencia de pulso mayor de 100 por minuto y signos de hipoperfusión periférica (cianosis, frialdad distal, palidez y sudoración).

²**Hipotensión Ortostática:** Caída de la presión arterial sistólica mayor de 10 *mmHg* o incremento de la frecuencia de pulso en más de 20 pulsaciones por minuto, cuando el paciente toma la posición sentada con respecto al decúbito.

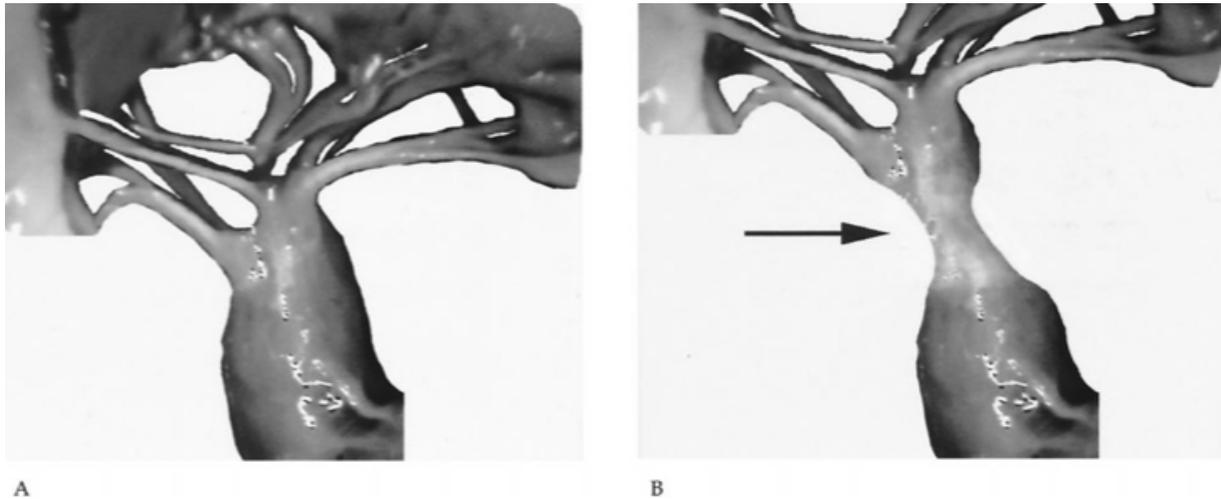


FIGURA 2.7: (A) Anatomía física del músculo papilar, el encordado y la valva mitral. (B) Degeneración y fibrosis del músculo papilar. Fasol, R. et al. [44]

Al describir los principales mecanismos fisiopatológicos que involucran a la IMF se mencionaron algunas características que se desprendían del proceso fisiopatológico, pero estas características o índices no son los únicos. En la Tabla 2.1 resumiremos las características recomendadas y más utilizadas en la literatura para cuantificar el grado de RM, de IMF y de disfunción del VI [4, 9, 18, 24, 26, 31, 33, 36, 45].

A continuación definiremos aquellas características cuyo cálculo no es inmediato y que están presentes en nuestro resumen.

- Volumen del ventrículo Izquierdo (LVV):** Si se trabaja con datos tridimensionales el cálculo del volumen es inmediato pero al trabajar con datos en dos dimensiones se debe utilizar algún modelo para su cálculo. El modelo más común utilizado en 2D para el cálculo del ventrículo y recomendado por la *American Society of Echocardiography*, es la regla modificada de Simpson o *bitplane Simpson's method*. En este método se asume que el volumen total del ventrículo, en particular el VI, se calcula a partir de la suma de 20 discos elípticos [46][47]. La medición del volumen se deriva a partir del promedio de los volúmenes calculados de las vista apical de 2 y 4 cámaras (Figura 2.8).

$$V = 4\pi \sum_{i=1}^{20} a_i b_i \frac{L}{20} \quad (2.1)$$

donde L es la longitud mayor de la vista apical del VI, a_i y b_i son el diámetro del plano correspondiente a la vista de dos y cuatro cámaras respectivamente.

- Masa del ventrículo Izquierdo o *Left Ventricular Mass (LVM)*:** En tres dimensiones queda definida principalmente por el volumen que envuelve el epicardio, $V_{epi}(t)$, menos el volumen de la cámara o endocardio, $V_{endo}(t)$ [45]:

$$LVM = \rho \times (V_{epi}(t) - V_{endo}(t)) \quad (2.2)$$

donde $\rho = 1,05g/cm^3$ es la densidad del tejido muscular.

Usualmente se normaliza por el peso del paciente para facilitar la comparación entre diferentes pacientes. En dos dimensiones el cálculo es el mismo pero se debe previamente calcular los volúmenes utilizando la regla modificada de Simpson.

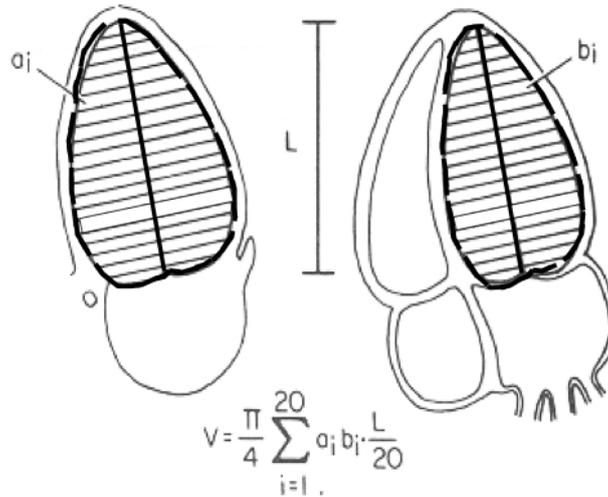


FIGURA 2.8: Esquema para el cálculo del volumen del VI mediante la regla Simpson a partir de dos planos ortogonales (apical de 2 cámaras y apical de 4 cámaras).

- **Volumen Latido o Stroke Volume (SV):** Corresponde al volumen de sangre que se expulsa entre telediástole o *End-Diastole* y telesístole o *End-Sistole*³

$$SV = V_{endo}(t_{ED}) - V_{endo}(t_{ES}) \quad (2.3)$$

En caso de tener el volumen completo (del corazón o del VI) el cálculo de SV es inmediato, pero al trabajar sólo con dos dimensiones el SV se tiene que derivar de alguna forma. Se suele derivar del producto entre el área de la proyección ortogonal o *cross sectional area* (CSA) del anillo valvular y la velocidad integral en el tiempo (VTI) del flujo sanguíneo que pasa a través del anillo. La asunción de un modelo circular para este cálculo funciona bien en la mayoría de las válvulas menos para la tricúspide, pudiendo ser utilizado este modelo para estudiar la IMF. De esta forma se calcula el SV como:

$$SV = CSA \times VTI = \frac{2\pi d^2}{4} \times VTI \approx 0,875d^2 \times VTI \quad (2.4)$$

donde d es el diámetro del anillo.

- **Salida cardíaca (CO):** Se corresponde al volumen de sangre eyectado por unidad de tiempo y se calcula como

$$CO = SV f_h \quad (2.5)$$

donde f_h es la frecuencia cardíaca.

- **Fracción de eyección (FE):** La fracción de eyección (FE) es una característica global del VI que generalmente es considerada uno de los indicadores más significativos del funcionamiento del VI y mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto al de diástole. Se la define como la relación entre el *stroke volume* (SV) y el volumen diastólico de la siguiente forma:

$$FE = \frac{SV}{V_{endo}(t_{ED})} \times 100\% \quad (2.6)$$

³El instante de *End-Diastole* y *End-Sistole* se corresponde con el máximo y mínimo volumen de la cavidad.

- **Color jet area:** Se corresponde con el área de la regurgitación que se visualiza utilizando la técnica de Doppler color, en nuestro caso la regurgitación ocurre en la aurícula izquierda (Figura 2.9). Este índice semi-cuantitativo proporciona una rápida visualización de la severidad de la RM. La desventaja de este índice es que la medición se ve afectada por factores del instrumento, especialmente la frecuencia de repetición de pulsos (PRF) utilizada y la ganancia de color. Las técnicas estándar utilizan el límite de Nyquist de 50-60 cm/sec para no tener un *aliasing* en la velocidad, y eliminan de forma aleatoria la ganancia de color del *speckle* en las regiones inmóviles.
- **Ancho de la vena contracta (VC):** La vena contracta es la parte más estrecha del chorro producto de la regurgitación que se produce en el orificio o justo abajo (Figura 2.9). La VC se caracteriza por tener una alta velocidad, por ser un flujo laminar y ser ligeramente más pequeño que el orificio regurgitante.
- **Volumen de Regurgitación:** Es el volumen de eyección, en nuestro caso del ventrículo izquierdo, que regurgita hacia la aurícula (la izquierda) y se calcula como

$$\text{Regurgitant Volume} = \text{SV}_{\text{RegValv}} - \text{SV}_{\text{CompValv}} \quad (2.7)$$

donde $\text{SV}_{\text{RegValv}}$ es el volumen de sangre que pasa a través de la válvula que produce la regurgitación, en nuestro caso válvula mitral y $\text{SV}_{\text{CompValv}}$ es el volumen de sangre que pasa a través de la válvula competente, en nuestro caso la válvula aórtica durante un ciclo cardíaco (*stroke volume*) [9].

- **Fracción de regurgitación:** Se deriva del volumen de regurgitación y se define como el volumen de regurgitación dividido por el *stroke volume* de la válvula mitral [9].

$$\text{Regurgitant Fraction} = \frac{\text{Regurgitant Volume}}{\text{SV}_{\text{RegValv}}} \quad (2.8)$$

- **Area del orificio efectivo de regurgitación (EROA):** Se puede calcular de dos formas, utilizando el método *Proximal isovelocity surface area (PISA) or flow convergence* y calculando directamente el volumen de regurgitación. La forma más simple es utilizando el volumen de regurgitación

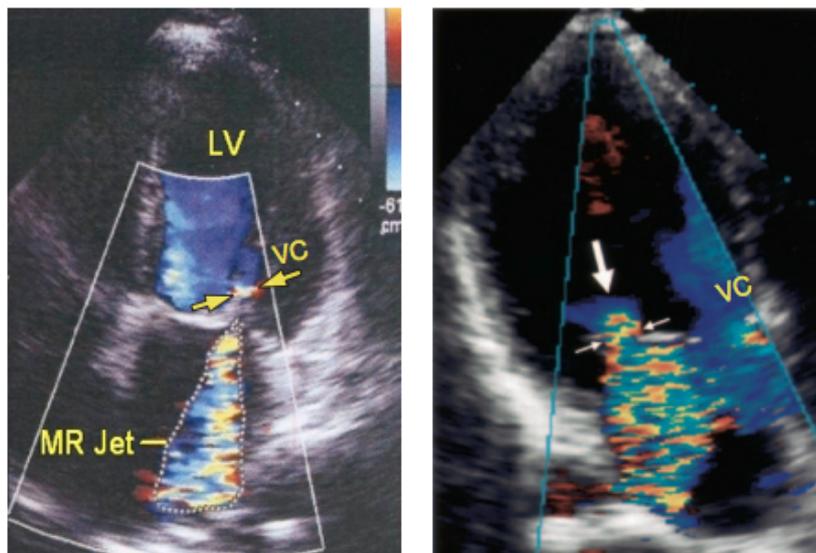


FIGURA 2.9: Imágenes de ecocardiografías 2D con la información Doppler superpuesta donde se visualiza con flechas el ancho de la vena contracta y en línea punteada el área de la regurgitación. Levine, R. et al. [2]

donde el cálculo de EROA se obtienen dividiendo el volumen de regurgitación por la velocidad integral del chorro de regurgitación (VTI_{RegJet})

$$EROA = \frac{\text{Regurgitant Volume}}{VTI_{RegJet}} \quad (2.9)$$

La segunda metodología es utilizando el procedimiento PISA que deriva de un principio hidrodinámico el cual indica que, como se valla acercando la sangre al orificio que genera la regurgitación mitral, su velocidad se va incrementando de forma concéntrica al disminuir su área. Los pasos para calcular el EROA utilizando el método PISA son los siguientes [24][9][48]:

1. El primer paso es mostrar el flujo de regurgitación mitral utilizando la información de flujo en color o *color flow Doppler* (Figura 2.10).
2. El área del flujo de convergencia, donde el flujo tiene la misma velocidad y una forma concéntrica, se determina porque las células sanguíneas alcanzan la velocidad de *aliasing* y de repente cambian drásticamente de color. En la Figura 2.10 (a), se representa el punto donde las células alcanzan la velocidad de *aliasing* con una "x" (en este caso particular ocurre a los 74 *cm/s*).
3. Luego se determina el radio de PISA para determinar el flujo de regurgitación a través del orificio (Figura 2.11).
4. Por último, asumiendo que el el máximo radio de PISA se obtiene con el pico máximo de velocidad de regurgitación se deduce el máximo EROA como:

$$EROA = \frac{2\pi r^2 V_a}{PkV_{reg}} \quad (2.10)$$

donde PkV_{reg} es el pico máximo de velocidad de regurgitación medido utilizando el metodo de adquisición de onda continua Doppler⁴, r es el radio de PISA y V_a es la velocidad de *aliasing*

⁴En la Sección 2.2.4 se detalla el método de adquisición

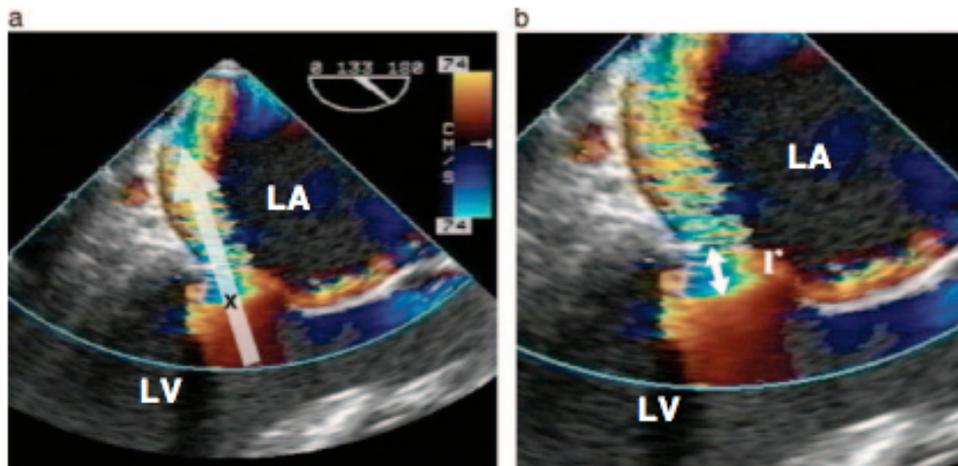


FIGURA 2.10: (a) Según las células sanguíneas se aceleran a lo largo de la flecha, el color del flujo Doppler va cambiando de color en el siguiente orden, rojo oscuro, rojo con más brillo, naranja, amarillo y repentinamente pasa al azul cuando alcanza la velocidad de *aliasing* (en este caso 74 *cm/s*). Este punto está marcado con una "x". (b) El radio de el semiesfera r es medido a partir del borde de color azul del orificio de regurgitación. Lambert, A. [48]

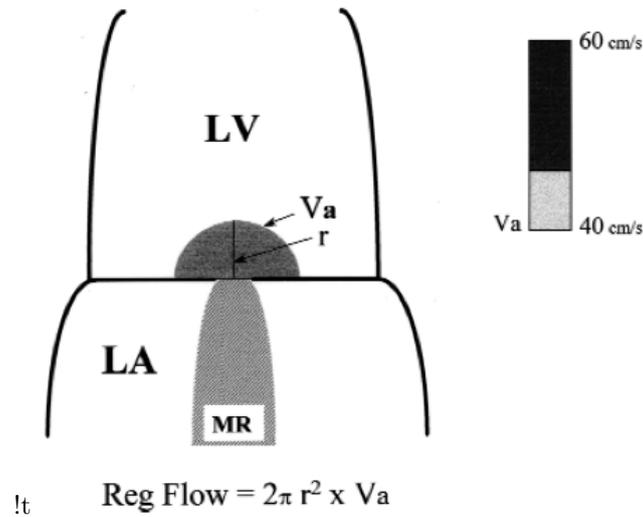


FIGURA 2.11: Diagrama que representa el concepto PISA usado para cuantificar la severidad de la RM. Quinones, M. et al. [24]

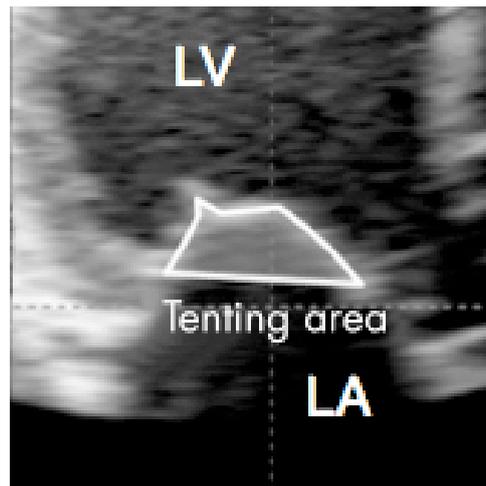


FIGURA 2.12: Imagen de una ecografía en 3D donde se visualiza el área de tenting. Song, J. et al. [4]

En un intento por solucionar las limitaciones de la ecocardiografía 2D (Eco2D) y los errores cometidos a causa de la asunción de un modelos geométricos, recientemente se está investigando en métodos más directos basados en ecocardiografía 3D a tiempo real (Eco4D) analizando la geometría de la VM y el remodelado del aparato subvalvular [15][16].

Tanto la Eco2D como la Eco3D tienen como desventaja ser dependiente del operador, el cual debe tener un amplio conocimiento de los principios físicos del ultrasonido, estar familiarizado con la ecotextura de los tejidos y de la anatomía musculoesquelética. Además es importante que el operador sepa distinguir los fenómenos sonográficos que pueden presentarse como confusores, denominados artefactos. Por lo tanto, es necesario conocer los fundamentos físicos subyacente para interpretar de forma adecuada los estudios ecocardiográficos, reconocer los artefactos y así evitar diagnósticos erróneos y procedimientos innecesarios.

Característica	Descripción
Volumen del ventrículo Izquierdo (LVV)	Se utiliza tanto el volumen en diástole como sistole.
Masa del ventrículo Izquierdo (LVM)	Ver la definición (2.2).
Volumen Latido o <i>Stroke Volume</i> (SV)	Ver la definición (2.3).
Salida Cardíaca (CO)	Ver la definición (2.5).
Ancho de la pared del miocardio (WT)	Es un indicador de disfunción en la contracción del ventrículo.
Longitud de tethering	Ver Figura 2.3.
Area de la válvula mitral	Ver Figura 2.6.
Area de <i>tenting</i>	Ver Figura 2.12.
Fracción de Eyección (FE)	Ver la definición (2.6).
Color jet area	Ver Figura 2.9.
Ancho de la VC	Ver Figura 2.9.
Volumen de Regurgitación	Ver la definición (2.7).
Fracción de regurgitación	Ver la definición (2.8).
EROA	Ver la definición (2.10) y (2.9).

TABLA 2.1: Características utilizadas para cuantificar la severidad de la RM e IMF.

2.2 ECOGRAFÍA 2D, 3D, 4D Y DOPPLER

El uso de los ultrasonidos para su aplicación en imágenes médicas se remonta a 1955 de la mano del médico Escosés Ian Donald. Los equipos de ultrasonidos modernos son relativamente baratos, móviles y proporcionan secuencias de imágenes en tiempo real de buena resolución. En esta sección detallaremos los aspectos físicos y técnicos de los ecógrafos que permiten la obtención de imágenes médicas en 2D, 3D, 4D y las conocidas como EcoDoppler.

2.2.1 ASPECTOS FÍSICOS DE LOS ULTRASONIDOS

La mayoría de los escáneres de ultrasonido de uso clínico proporcionan imágenes de los ecos recibidos, pero además existen otras modalidades de imágenes que utilizan la atenuación de la onda acústica transmitida (mapas de atenuación). En pocas palabras el funcionamiento de un ecógrafo es el siguiente (Figura 2.13):

- Se emite una onda acústica hacia el cuerpo del paciente utilizando un transductor manual móvil.
- La onda de ultrasonidos interactúa con los tejidos internos que reflejan, dispersan o absorben parte de la energía transmitida para ser detectada por un transductor.

Si la velocidad de transmisión del ultrasonido en un tejido es conocida, entonces se puede determinar la distancia desde el transductor al lugar donde se produjo la interacción. Las características de la señal recibida (amplitud, fase, etc.) contendrán la información de la naturaleza de la interacción, dando información del tipo de tejido en el que ocurrió dicha interacción.

La velocidad del sonido es dependiente del tipo de tejido, la temperatura y la presión. Es normal considerar la presión y temperatura del cuerpo humano, por lo que la diferencia de velocidad sólo depende del tipo de tejido. En la Tabla 2.2 se muestran los valores típicos de las propiedades acústicas para

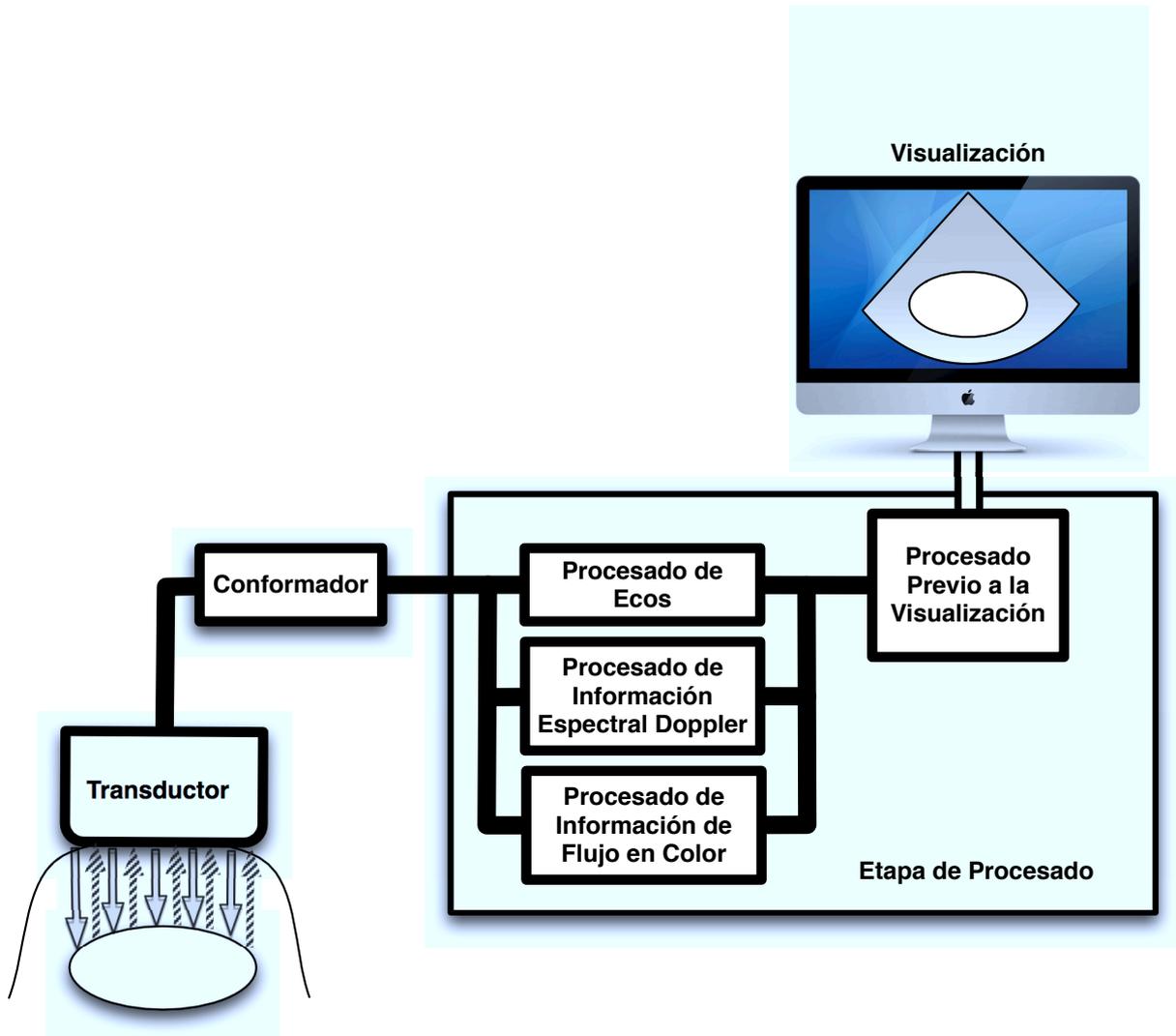


FIGURA 2.13: Esquema simplificado de un escáner de ultrasonidos para aplicaciones médicas.

algunos tejidos [49].

Debido a que parte de la energía de la onda transmitida se absorbe, dispersa o refleja de forma continua según pasa a través del tejido, la onda se atenúa cada vez más según penetra dentro del tejido (Figura 2.14). Dicha atenuación se puede modelar con una función exponencial de la distancia

$$A(x) = A_0 e^{-\alpha x} \quad (2.11)$$

donde $A(x)$ es la amplitud de la onda, x es la distancia recorrida, A_0 es la amplitud inicial y α es el coeficiente de atenuación en Nepers, que depende de la frecuencia de la onda transmitida. Este modelo de atenuación tiene muchas implicaciones en el rango de frecuencias de trabajo para imágenes de ultrasonidos (de 2 a 10 MHz). En general los tejidos presentan una atenuación de $0,75 \text{ dB/cm/MHz}$, por lo que la intensidad de la onda se disminuye a la mitad cada 0.8 cm.

La energía acústica puede regresar al transductor por dos efectos: reflexión especular y difracción. La reflexión especular se debe al cambio en la impedancia acústica en las zonas donde cambia el medio, esta reflexión solamente ocurre en aquellas zonas donde la extensión es significativamente mayor a la longitud de onda acústica. Cuando una onda acústica se desplaza de un medio con impedancia Z_1 a otro con impedancia Z_2 , parte de la onda incidente se refleja y parte se transmite según el coeficiente de reflexión definido por:

$$\Gamma = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.12)$$

Si la onda de incidencia no es normal a la superficie de separación de los dos medios, e ingresa con un ángulo θ_1 respecto a la normal sobre el primer medio. Entonces tendremos que la onda se propaga en el segundo medio con un ángulo de refracción θ_2 (Figura 2.15) cuyo valor se obtiene por medio de la ley de Snell:

$$n_1 \text{sen}(\theta_1) = n_2 \text{sen}(\theta_2) \quad (2.13)$$

Tipo de tejido	Densidad [g/cm^3]	Velocidad [m/s]	Atenuación a 1 MHz [dB/cm]
Sangre	1,055	1580	0,295
Hueso	1,738	2770	13,029
Cerebro	1,03	1460	0,521
Seno	-	1510	1,911
Grasa	0,937	1479	0,608
Corazón	1,048	1546	1,607
Riñón	1,040	1572	0,782
Hígado	1,064	1569	1,294
Pulmón	0,4	658	37,35
Músculo	1,07	1566	1,303
Agua	1,0	1500	-

TABLA 2.2: Valores típicos de los parámetros acústicos de algunos tejidos humanos [49].

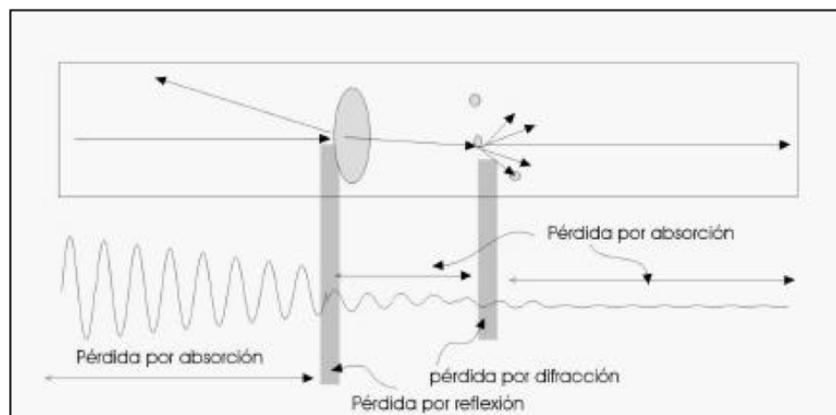


FIGURA 2.14: Fenómenos que producen la atenuación, reflexión y difracción que sufre la onda de ultrasonido.

donde n_1 y n_2 son los respectivos coeficiente de refracción para cada medio.

A su vez, la difracción ocurre cuando la longitud de onda de la señal acústica que interactúa con las estructuras es de un tamaño comparable o menor. Estas estructuras reflejan ondas débiles en todas las direcciones generando una dispersión tipo Rayleigh (Figura 2.14). Las células sanguíneas o los tejidos orgánicos se van a comportar como reflectores difusos y la magnitud de la señal de retorno puede que dependa o no de la orientación angular, a diferencia de la reflexión especular. Por ejemplo, la dispersión en un músculo sí depende de la orientación, debido a la presencia de las zonas estriadas, mientras que la dispersión en el tejido hepático sano no es particularmente dependiente de la orientación angular.

La intensidad y contenido frecuencial de la señal acústica emitida se puede controlar modificando la frecuencia central, la forma de onda, la duración y la amplitud de la onda. Como se mencionó previamente, los equipos típicos de ultrasonidos utilizan normalmente una frecuencia central de 2 a 10 MHz, mientras que frecuencias del orden de 40 MHz se suelen utilizar para aplicaciones especiales. Los pulsos de duración corta, y por lo tanto de banda ancha, se utilizan para la visualización anatómica. Por otro parte, pulsos de larga duración, y por lo tanto de banda estrecha, se utilizan para la visualización de flujo sanguíneo mediante técnicas Doppler. La forma de onda puede variar, desde ondas monopolares cuadradas, hasta otras de forma mucho más complicada, y la amplitud puede estar en el rango de 2 hasta cerca de 200 V, para transductores normalizados con impedancia nominal de 50Ω .

2.2.2 TIPOS DE TRANSDUCTORES

El transductor más simple suele ser circular con cierta curvatura que le permite enfocar la onda acústica. Este tipo de transductor puede ser utilizado para adquirir información unidimensional o dimensional, siendo necesario un movimiento mecánico para el caso dimensional. El inconveniente de este tipo de transductores se encuentra en el movimiento mecánico y la dificultad en la adquisición de la información Doppler cuando el transductor se está moviendo. Actualmente representan una tecnología antigua y se han dejado de utilizar hace ya un tiempo.

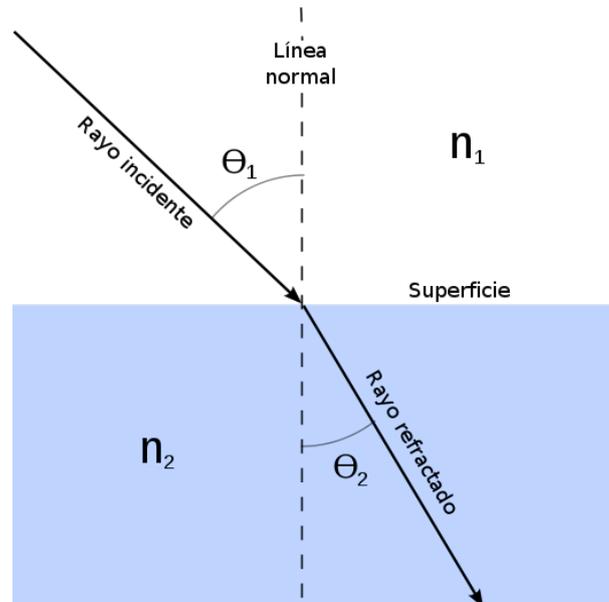


FIGURA 2.15: Refracción de una onda que incide en un medio con coeficiente de refracción n_2 y ángulo θ_1 respecto de la línea normal.

Un transductor más complejo es el transductor en *array circular*. Este transductor está formado por varios anillos piezoeléctricos concéntricos con una pequeña curvatura al igual que el transductor anterior para poder enfocar la onda. El *array* es escaneado de forma mecánica y la ventaja es que se pueden enfocar de forma eléctrica tanto en la emisión como en la recepción. Al desfasar los pulsos transmitidos por los anillos se pueden utilizar técnicas de conformación de haz para la recepción. La desventaja sigue siendo la parte mecánica.

Para la conformación del haz de ultrasonido se utiliza el principio de *Huygens* donde la superficie del transductor puede considerarse como un conjunto de elementos separados, cada uno irradiando una onda hemisférica hacia adelante. Los elementos se mueven sincrónicamente y con amplitudes iguales. Este campo de ultrasonidos se concentra en un haz que se hace más uniforme según se aumenta la distancia al transductor (Figura 2.16).

La tecnología más utilizada en los transductores durante los últimos años y en la actualizada, es el *array de estado sólido*. En este tipo de transductores se utiliza un número elevado de elementos activos (entre 48 y 200) para transmitir y recibir señales enfocadas electrónicamente. Dentro de los transductores que utilizan esta tecnología se pueden encontrar:

- El *array de fase*: que tiene una apertura muy pequeña (aprox. 15mm) y por lo general se utilizan para cardiología por la restricción de acceso entre las costillas.
- El *array lineal*: que tiene una apertura mayor (aprox. 40mm o mayor) y es empleado por lo general en superficies abdominales.
- El *array curvo lineal*: tiene dispuestos los elementos activos en una superficie convexa dando lugar a un campo de vista más ancho.

Normalmente sólo se enfoca un punto en transmisión, mientras que en la recepción se realiza un enfoque continuo. La forma de conseguir el enfoque en más de un punto en la recepción es utilizando técnicas de multiplexación temporal o multizona.

La señal recibida pasa por un amplificador de compensación de ganancia temporal (TGC) para corregir

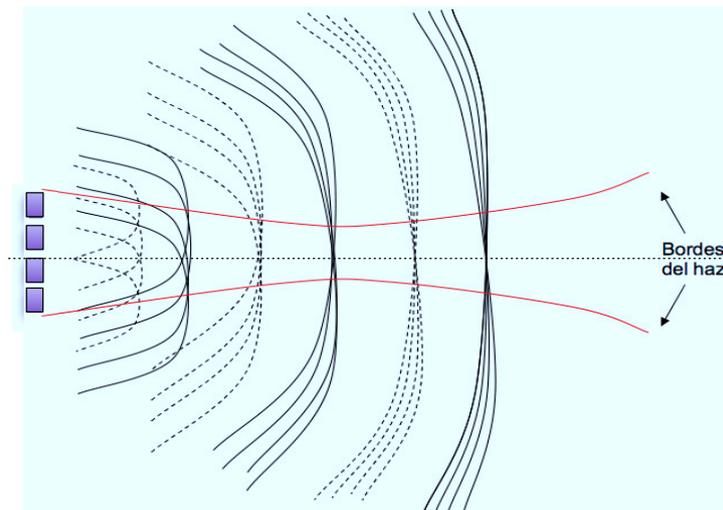


FIGURA 2.16: Formación del haz por interferencia. Los máximos de las ondas se representan con una línea uniforme, mientras que los mínimos con líneas punteadas.

las pérdidas por atenuación dependiente de la profundidad de la señal. En la Figura 2.17 se puede observar el efecto producido en un transductor al utilizar este tipo de amplificador .

2.2.3 CONFORMADORES

Los conformadores de haz comúnmente son de tres tipos:

- Digitales: Están equipados con conversores D/A tras los amplificadores TGC, y todos los retardos se realizan de forma digital.
 - Se obtiene una mayor flexibilidad y ancho de banda.
 - Pero son más caros.
- Analógicos: Tanto los mezcladores como los componentes de retardo son analógicos.
- Híbridos: Están equipados de mezcladores y retardos más finos analógicos, además de ciertos procesados en banda base.

Estas técnicas de conformación no son perfectas, por eso van a existir contribuciones de reflexiones o difracciones en los lóbulos secundarios del receptor, dando lugar al efecto conocido como distorsión por lóbulos secundarios. El ancho del lóbulo principal es el que determina la resolución lateral del escáner, mientras que el nivel de los lóbulos secundarios va a determinar el rango dinámico sin *clutter* del instrumento de ultrasonido [49].

Al igual que ocurre en las imágenes láser, el radar de apertura sintética (SAR) o sonar y las técnicas de *array* tanto en la transmisión como la recepción, la fuente de iluminación es coherente y por tal motivo aparece un patrón de interferencia que se conoce como *speckle*. Las imágenes que contienen dicho patrón, se ven con un moteado aleatorio producto de la interferencia de reflejos provenientes del objeto iluminado y de otros objetos cercanos. No hay consenso sobre si el propio *speckle* proporciona o no información clínica relevante aunque está comprobado que proporciona información sobre los objetos [50] [51].

2.2.4 PROCESADO DE LA SEÑAL CONFORMADA

Antes de visualizar la señal conformada por pantalla, ésta debe ser procesada. En los escáneres modernos este proceso se implementa de forma digital y existen tres tipos diferentes de datos a procesar:

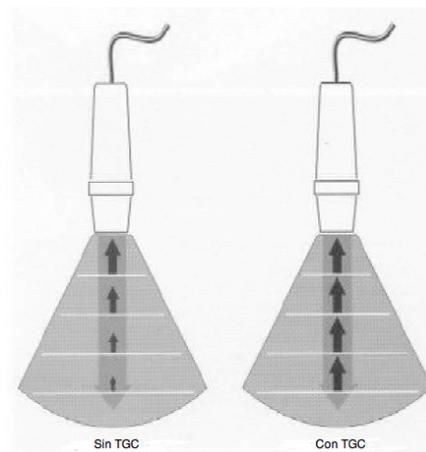


FIGURA 2.17: Efecto de la atenuación y la compensación de ganancia temporal producido por un amplificador (TGC) en un transductor del tipo *array lineal*.

- La información proveniente de los ecos (muestras con 16 bits a 20MHz). Se procesa comúnmente esta señal con un filtrado, detección de envolvente, un ajuste de niveles de gris a 8bits y una compresión logarítmica ya que la mayor parte de la información tiene niveles bajos de amplitud y muy pocos de alta amplitud. El número de muestras varía según la frecuencia de muestreo y la profundidad de la visualización, por eso, se suelen utilizar técnicas multiresolución para adaptar la señal acústica a la resolución de la pantalla evitando el *aliasing*.
- La información espectral Doppler.
- La información de flujo en color. Como no se puede recoger la información suficiente para llevar a cabo un análisis de Fourier de cada muestra, por ser demasiadas, se utilizan técnicas de correlación para el análisis espectral. Además se utiliza la información de desfase hasta cada celda para estimar la dirección y velocidad de la medida.

A continuación describiremos en detalle el procesado de cada información agrupando en la página 31 a todo el procesado de la información Doppler (información espectral Doppler y la información de flujo en color).

PROCESADO DE ECOS

Con un sólo elemento activo, no es posible recibir información más que de una línea que atraviesa los tejidos. Empleando varias líneas se puede formar un plano y si falta información se puede realizar una interpolación. Para determinar el ángulo de recepción sólo se necesita saber cual es el transductor que está recibiendo dicha señal. Si a esto sumamos el retardo de la onda, el cual determina la profundidad, ya tenemos conocimiento suficiente para ordenar los datos. Tenemos un ángulo y un radio, por lo tanto se puede caracterizar cualquier punto de la superficie en coordenadas polares. A partir de aquí comienzan a existir una división en las ecografías 2D, 3D y 4D. Cuanto mayor es la información para ordenar los datos, mayor será la dimensión del espacio donde se genera la reconstrucción de la imagen.

A continuación detallaremos las diferentes técnicas existentes para visualizar la información proveniente de los ecos de la señal de ultrasonidos:

1. **Modo A:** En esta técnica se dirige el haz de ultrasonido en una única dirección dentro del cuerpo y el receptor recoge los ecos recibidos. Luego de realizar el acondicionamiento de la señal se visualiza un desplazamiento vertical a lo largo del eje horizontal, este desplazamiento no es otra cosa que una media de la amplitud del eco (de ahí el nombre de Modo A). La posición del eco a lo largo del eje horizontal es una media del tiempo que tarda el eco en regresar desde que se transmitió el pulso. Conceptualmente es una media de la distancia a la cual se encuentra la interfaz que crea el eco y responde a la ecuación

$$x = \frac{c \cdot \tau}{2} \quad (2.14)$$

donde c es la velocidad de fase y τ es el retardo. Este modo proporciona una visualización monodimensional muy exacta sobre la posición de las irregularidades del tejido de forma rápida (Figura 2.18).

2. **Modo B:** En lugar de visualizar la amplitud del eco, en este modo, se muestra la potencia del eco recibido. De esta forma, se representa en cada instante temporal un punto cuyo brillo depende de la potencia del eco recibido para el instante temporal dado (de ahí su nombre). El eje horizontal sigue representando la profundidad de penetración en distancia, y en este caso el eje vertical o perpendicular también. A su vez, se mueve el transductor para obtener un barrido de la zona inspeccionada y mediante un sensor de posición se obtiene la información del ángulo y desplazamiento del haz de ultrasonido pudiendo reconstruirse una imagen en 2D (Figura 2.19).

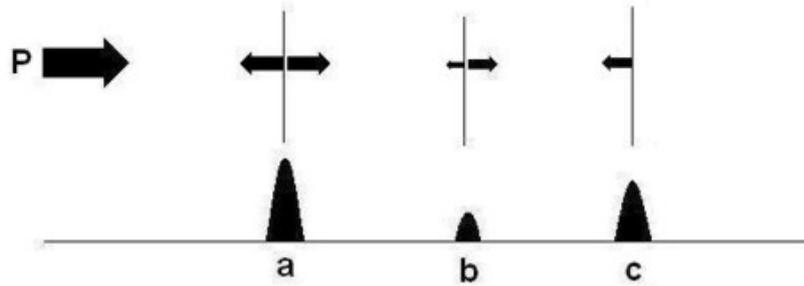


FIGURA 2.18: Visualización en Modo A de la señal de ecos recibida por un transductor del tipo *array lineal*.

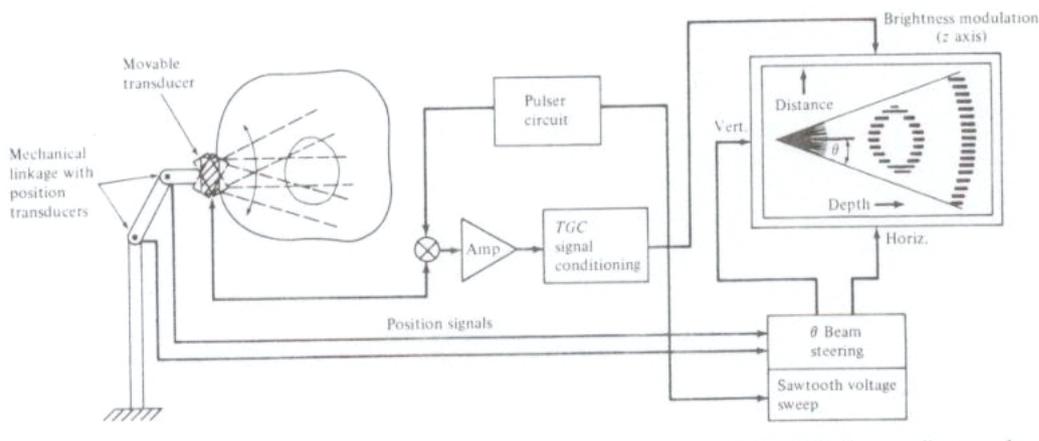


FIGURA 2.19: Visualización en Modo B de la señal de ecos recibida por un transductor del tipo *array lineal*.

3. **Modo B en tiempo real:** En esta configuración, el haz de ultrasonido periódicamente efectúa un barrido del plano en exploración. Este barrido puede hacerse de forma mecánica o electrónica, modificando el ángulo de orientación del transductor. El barrido completo está formado por varias líneas espaciadas regularmente, partiendo desde la posición inicial de la sonda hacia diferentes orientaciones, barriendo una determinada región (Figura 2.19). Los huecos que no fueron tomados por el transductor se completan mediante una interpolación y la combinación de barridos sucesivos. En esta técnica se pueden generar imágenes 2D a una tasa superior a cinco por segundo alcanzando a obtener hasta 40 imágenes por segundo gracias a la velocidad del haz de ultrasonido, de ahí el nombre de tiempo real.

El campo de visión, que es la región explorada y visualizada, está determinado por la profundidad de penetración del haz de ultrasonido, por el número de líneas del barrido (la imagen) y el espaciado entre ellas. La relación entre estos tres elementos es fija y constante lo que el incrementar el número de líneas supone reducir la tasa de imágenes por segundo a la misma profundidad.

4. **Modo M:** El objetivo de esta técnica es representar el movimiento de las interfaces, de ahí su nombre de Modo M. Los haces de ultrasonido se orientan en una única dirección y los ecos recibidos se visualizan como líneas moduladas en brillo frente al tiempo. Las líneas correspondientes a pulsos consecutivos se visualizan una junto a la otra produciendo una imagen en 2D que muestra el movimiento de las interfaces (Figura 2.20 y 2.21). El modo M fue la primer modalidad para visualizar

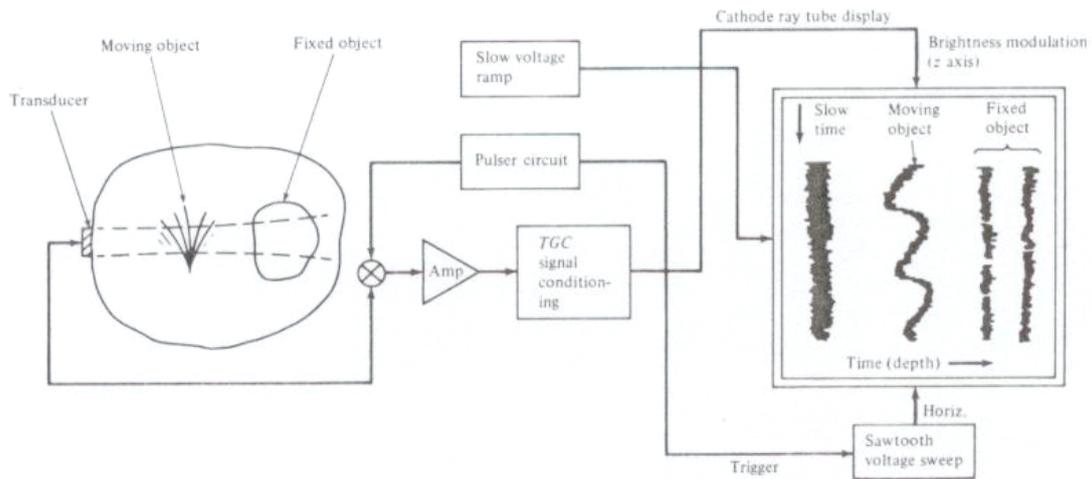


FIGURA 2.20: Visualización en Modo M de la señal de ecos recibida por un transductor del tipo *array lineal*.

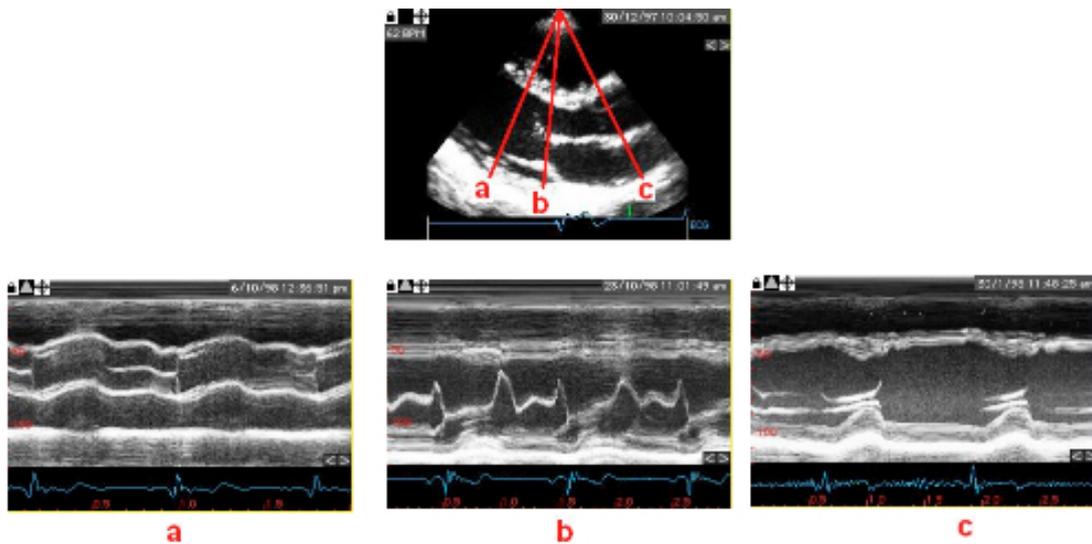


FIGURA 2.21: Visualización en Modo M del corazón.

el movimiento del corazón [52].

5. **Modo C:** La exploración en modo C o Constante de profundidad, no es tan utilizado como los otros modos mencionados debido a su distinto uso de exploración. En este modo en vez de utilizar la información proveniente de los ecos reflejados en el medio, el pulso es transmitido de un lado del cuerpo y es recibido del otro lado atravesando todo el tejido. El movimiento de exploración se realiza de forma perpendicular al haz transmitido que depende tanto de la absorción por las estructuras del tejido como las pérdidas por reflexión en las superficies del tejido y la medida del índice acústico de la refracción (Figura 2.22). La característica de su imagen es similar a las del Modo B.

Este modo tiene su mayor aplicabilidad en tejidos más superficiales y relativamente homogéneos, tal como los senos.

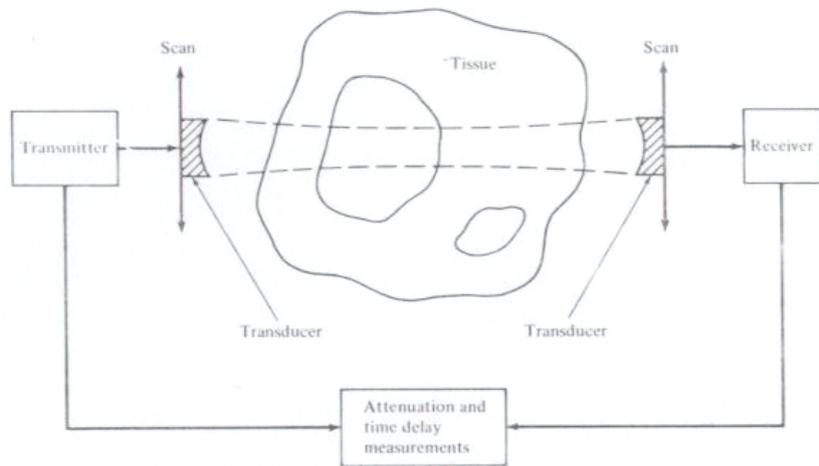


FIGURA 2.22: Visualización en Modo C de la señal de ecos recibida por un transductor del tipo array lineal.

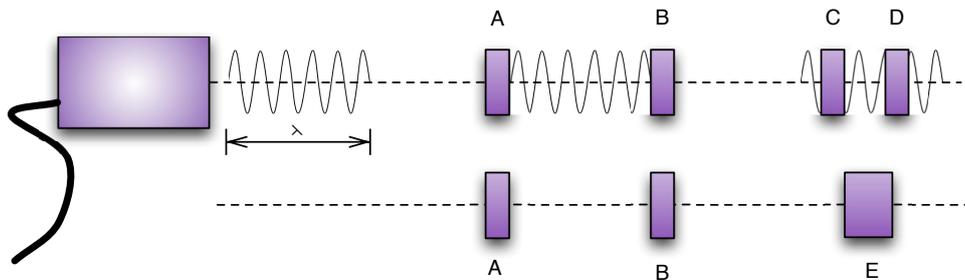


FIGURA 2.23: Resolución Axial. Las interfaces A y B se encuentran separadas una distancia mayor que la longitud de onda del pulso, de forma que son distinguibles y pueden ser visualizadas en la imagen. Sin embargo las interfaces C y D están separadas a una distancia menor siendo imposible diferenciarlas y se considerarán como una única interfaz.

Otra característica importante además del modo de funcionamiento de los equipos de ultrasonidos, es la resolución que provee. La resolución de las imágenes puede definirse como la mínima separación requerida para poder distinguir dos reflectores como distintos. Para conocer la resolución en imágenes de ultrasonidos obtenidas en modo B hay que diferenciar entre dos tipos de resolución diferentes, la resolución axial y la resolución lateral.

La resolución axial se refiere a la resolución en la dirección de propagación del haz, y está determinada por la longitud del pulso de ultrasonido. Si la separación entre dos interfaces es menor que la longitud del pulso transmitido, entonces los ecos de ambas interfaces se solaparán y serán interpretados como un sólo eco producido por una sola interfaz (Figura 2.23). De esta forma, la resolución axial queda definida como:

$$AR \approx \frac{\Delta T \cdot c}{2} \tag{2.15}$$

donde ΔT es la longitud temporal del pulso transmitido y c la velocidad de fase.

La resolución lateral o azimutal, es la resolución que se obtiene en el eje perpendicular al haz, y queda determinada por la anchura del haz. Esta resolución depende del enfoque del haz y puede variar mucho a

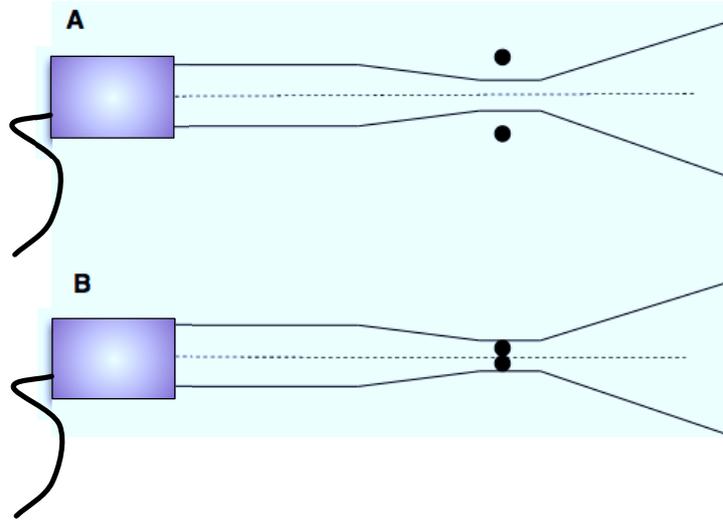


FIGURA 2.24: Resolución Lateral. El ancho del haz determina la resolución lateral. A: El ancho del haz es inferior a la distancia entre los puntos de estudio, pudiendo ser identificados como estructuras diferentes. B: La distancia entre los puntos de estudio es inferior al ancho del haz, siendo imposible identificar a ambos objetos como diferentes.

lo largo del eje del haz. El enfoque reduce la dimensión lateral del haz, mejorando la resolución (Figura 2.24).

Las resoluciones axial y la lateral nos permiten definir una celda de resolución y como vimos en las Figuras 2.23 y 2.24, los ecos de las estructuras que se encuentren dentro de la celda de resolución van a ser indistinguibles.

PROCESADO DE LA INFORMACIÓN DOPPLER

El efecto Doppler fue descubierto en 1842 por Christian Johan Doppler en su trabajo *Über das farbige Licht der Doppelsterne und einige andere Gestirne des Himmels* (Sobre el color de la luz en estrellas binarias y otros astros). En pocas palabras se refiere al aparente cambio de frecuencia de una onda producido por el movimiento relativo de la fuente respecto a su observador (Figura 2.25).

La información de desfase hasta cada celda de resolución es la que se utiliza para estimar la dirección y velocidad media. El efecto Doppler que producirá la velocidad de la sangre en el eco recibido por el transductor (Figura 2.26) queda definido de la siguiente forma:

$$\Delta_{f_d} = \frac{2f_0}{c} V \cos(\theta) \quad (2.16)$$

donde c es la constante de la velocidad del sonido en la sangre, θ es el ángulo que se forma entre el haz de ultrasonido y el flujo sanguíneo, y Δ_{f_d} es la diferencia entre la frecuencia del eco de f_0 y la que recibe el transductor que se encuentra desplazada por el efecto Doppler a causa de la velocidad de la sangre V ($\Delta_{f_d} = f_r - f_0$). Despejando esta ecuación obtenemos la velocidad de la sangre

$$V = \frac{c}{2f_0 \cos(\theta)} \Delta_{f_d} \quad (2.17)$$

El ángulo de incidencia del haz de ultrasonido respecto al flujo de sangre es sumamente importante para el cálculo de la velocidad ($\theta = 90 \rightarrow V = 0$ y cuando $\theta = 0$ se obtiene la velocidad real). De esta forma, los ángulos pequeños ($\cos(\theta) \rightarrow 1$) son los más confiables para registrar la velocidad del flujo

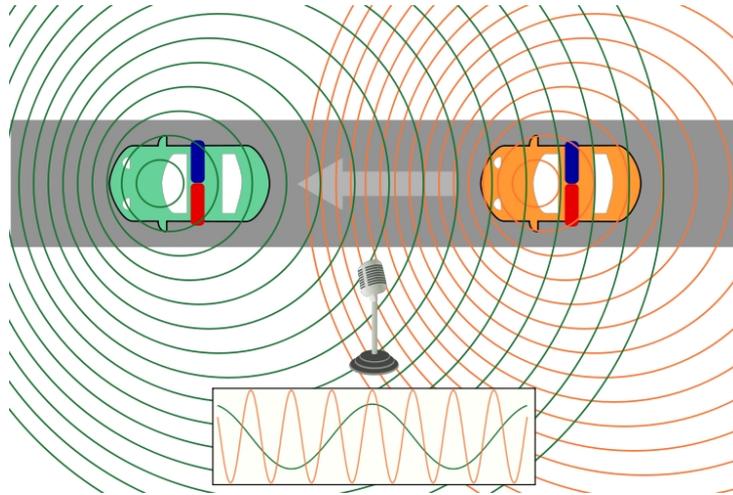


FIGURA 2.25: Efecto dopler. El micrófono inmóvil registra las sirenas de los policiaes en movimientos con diferentes tonos dependiendo de su dirección relativa.

sanguíneo (Figura 2.27). Por cuestiones prácticas, los ángulos superior a 25° no son utilizados por el error cometido en la medición. El operador del instrumento Doppler es el que debe busca el mejor ángulo para la medición.

La ecuación (2.17) describe el movimiento de un sólo dispersor o célula sanguínea, pero en la práctica se tiene una nube de dispersores que se mueven a velocidades distintas causando frecuencias diferentes . De esta forma lo que se genera es un espectro multidimensional a partir de los ecos de retorno, permitiendo la observación simultánea de las distribuciones de las velocidades, sus variaciones en el tiempo y sus magnitudes. Este tipo de espectro es analizado mediante la Transformada de Fourier.

Para poder visualizar la información del espectro Doppler de velocidades, se toma un rango de veloci-

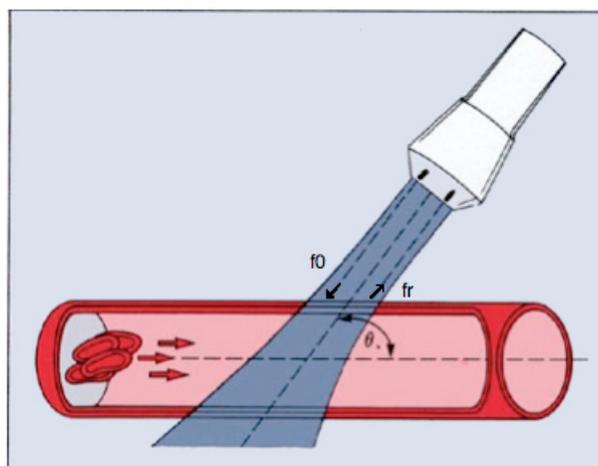


FIGURA 2.26: Efecto Doppler causado por la velocidad de la sangre. f_r es la frecuencia del eco de f_0 que recibe el transductor desplazada por el efecto Doppler a causa de la velocidad de la sangre V . Modificación de la imagen de Kisslo et al. [53]

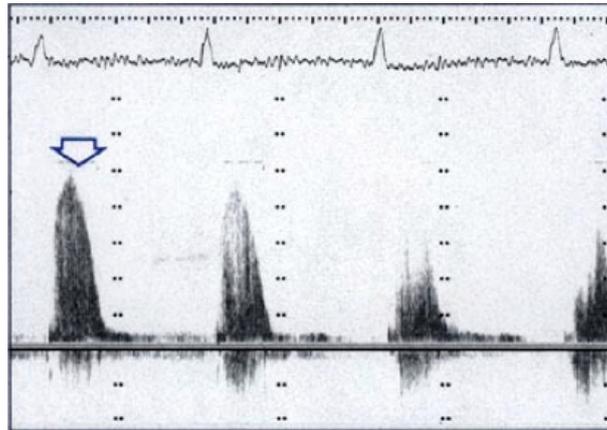


FIGURA 2.27: Efecto de la variación del ángulo en relación con un chorro de presión sistólica en un paciente con estenosis aórtica tomada de la horquilla esternal con el flujo hacia el transductor. Notar que el pico del chorro es de casi 5 m / s (flecha) y en tiempos posteriores el perfil del flujo se pierde. Kisslo et al. [53]

dades y se los ubica en pequeñas porciones de la imagen que se denominan celdas de información. Estas celdas de información se van ubicando a medida que el equipo capta la información. Para la ubicación espacial se coloca en el eje vertical un valor proporcional a la velocidad para un tiempo determinado que se representa en el eje horizontal. Cada celda proporciona información espacial y temporal siendo representado el nivel de brillo por la información concerniente a la cantidad de células sanguíneas que aportan a dicha celda de información en el tiempo considerado. Existen dos técnicas muy utilizadas para la adquisición de esta información que son, la adquisición de onda continua (CW) y la adquisición de onda pulsada (PW).

Adquisición CW: En esta adquisición se transmite una onda a una frecuencia dada y simultáneamente se reciben los ecos dispersados en otro transductor diferente o que no esté siendo utilizado en ese momento para transmitir. La señal recibida es demodulada respecto a la frecuencia de transmisión, se la filtra, se le calcula su transformada de Fourier y se le da formato para su visualización.

Un inconveniente serio de este método es que las señales reflejadas contendrán información de muchas estructuras, esto se debe a que los tejidos están en continuo movimiento. Además, como cada estructura se mueve a una velocidad diferente, los cambios de frecuencia de la señal reflejada son muy complejos. Es por esto que no se puede establecer desde donde provienen los ecos. A su vez, la ventaja es que no existen limitaciones para la medición de las velocidades, pudiendo evaluar flujos de altas velocidades. Por ejemplo, se utiliza este método para medir la velocidad de la sangre que pasa a través de pequeños orificios como los que provocan la regurgitación mitral o las válvulas en sí (Figura 2.28).

Adquisición PW: Con el objetivo de resolver el problema de la adquisición CW, se desarrolló el método de adquisición PW. Este método consiste en emitir una onda de ultrasonido en forma de ráfagas a una cierta frecuencia conocida como Frecuencia de Repetición de Pulso (PRF), similar al modelo CW. Después de emitir un tren de ondas se espera un tiempo controlado antes de recibir los ecos en el mismo transductor que luego es bloqueado. El intervalo de tiempo entre la transmisión y la recepción del pulso de ultrasonido es el que permite determinar la profundidad y el lugar donde se produjo el eco. Este método en lugar de medir los desplazamientos reales de la frecuencia Doppler, como en la adquisición CW, mide los desplazamientos de posición siendo ésta la información que se visualizan por pantalla.

Una limitación importante de este método es que la medición de la velocidad está limitada por el efecto de *aliasing* que aparece al emitir los pulsos de ultrasonidos. En la Figura 2.29 se visualiza una captura mediante el método de adquisición PW.

La mayoría de los sistemas Doppler proporcionan una representación auditiva de la señal, además de la representación frecuencial. Al ser demodulada la señal, las componentes Doppler del flujo sanguíneo humano caen dentro del rango audible de forma que no se requiere un trabajo extra para proveer esta información. La representación audible es indispensable para guiar al operario del instrumento a encontrar una orientación adecuada del haz de ultrasonido [53].

Normalmente una imagen Doppler color, está formada por una imagen bidimensional de los ecos más la información de la velocidad (Figura 2.30). Los movimientos hacia el transductor son representados con colores cálidos, mientras que los movimientos que se alejan son representados mediante colores más fríos.

En las técnicas Doppler, es importante diferenciar las señales de flujo sanguíneo de las señales que provienen de los tejidos. Por lo general, las señales procedentes de tejidos en movimiento suelen tener una gran amplitud y pequeña frecuencia Doppler comparadas con las que provienen del flujo sanguíneo. Con un filtro paso alto es posible eliminar las componentes de la señal procedente del movimiento de tejidos, pero en algunos casos es necesario utilizar un filtro adaptativo.

Estudiando la varianza de la velocidad se puede detectar el estrechamiento en el sistema circulatorio, o donde haya una aneurisma. Esto se debe a que frente a un estrechamiento, el flujo sanguíneo debe pasar a través de una apertura inferior al canal por el cual circula y es aquí, cuando aparece una presión provocando que pase menos caudal pero con más fuerza. De esta forma se crea un flujo turbulento como se puede observar en la Figura 2.31. Esta característica es lo que hace que la varianza de la señal de velocidad recibida aumente, podemos decir, que con el paso turbulento del flujo aumenta la aleatoriedad, y por tanto la varianza (Recordar que la varianza da un promedio al cuadrado de cuán lejos se está de la media).

Normalmente no se emplea la magnitud de la varianza sino un parámetro similar. Este parámetro es el índice de pulsatilidad que indica cómo de grande es el rango de velocidades que se están dando en ese punto respecto a la velocidad media (una ponderación $1/3$ de V_{max} y $2/3$ de V_{min}). Cuanto mayor sea este parámetro mayores serán las probabilidades de que haya problemas con el flujo en la zona de exploración.

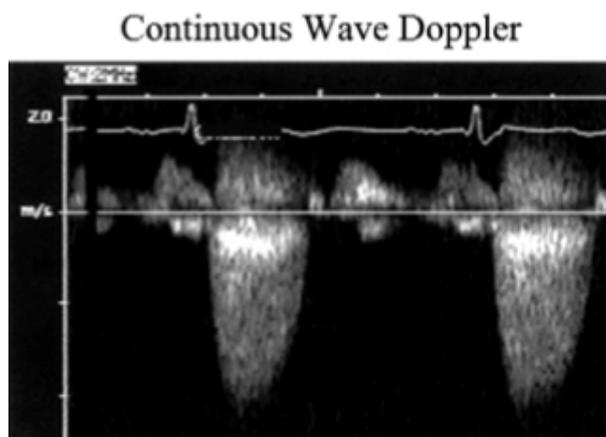


FIGURA 2.28: Velocidad registrada mediante CW a través de la válvula aórtica. La posición del transductor está en el ápice, por eso la velocidades sistólica se muestran debajo del nivel basal. En diástole, se ve la velocidad positiva y se puede ver como se mueve hacia la entrada del transductor. Quinones, M. et al. [24]

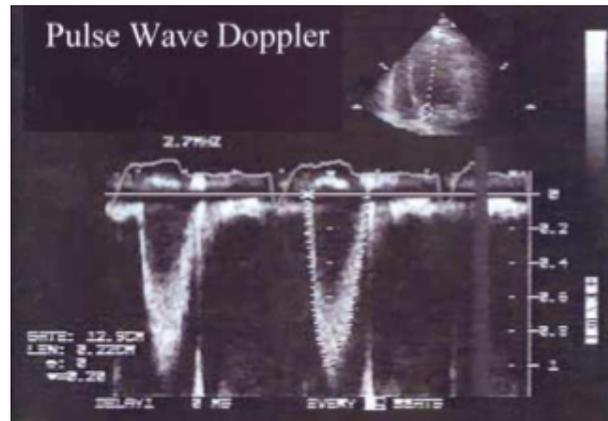


FIGURA 2.29: Velocidad registrada mediante PW de la salida del ventrículo izquierdo obtenida desde la ventana apical. Dado que el flujo se aleja del transductor, la velocidad se muestran debajo del nivel basal. Quinones, M. et al. [24]



FIGURA 2.30: Imagen Doopler color del corazón.

2.2.5 PROCESADO PREVIO A LA VISUALIZACIÓN

Por último, antes de visualizar la información por pantalla se realizan correcciones geométricas, un mapeado de escala de grises y color, y otros servicios propios del formateado y etiquetado de datos para su visualización. También es necesario aplicar algún tipo de interpolación para ajustar la resolución de la señal acústica a la pantalla. En el sistema de tipo *array lineal*, antes de realizar una interpolación, es necesario transformar los datos que se recogen en coordenadas polares.

2.2.6 ECOGRAFÍAS 3D Y 4D

Los primeros equipos de ultrasonido capaces de proveer imágenes tridimensionales datan del año 1991. Estos equipos progresivamente fueron mejorando a tal punto que en 1998 se consiguió construir un equipo que permitía obtener una imagen en tres dimensiones en 25 segundo. El inconveniente de

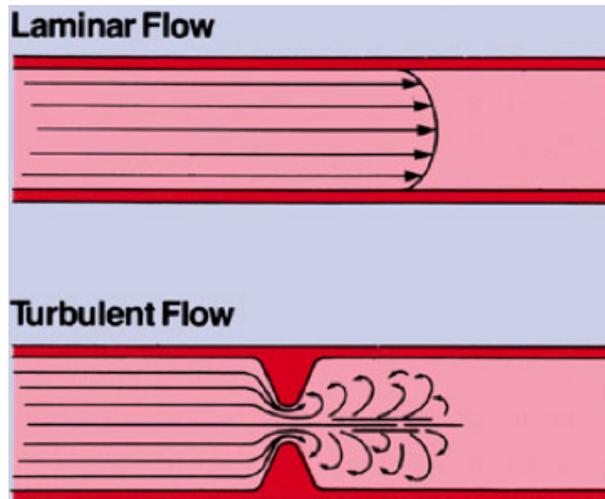


FIGURA 2.31: Representación de un flujo laminar normal en comparación con un flujo turbulento producido por un estrechamiento. Kisslo et al. [53]

utilizar este equipo se encontraba en que se requería de varios minutos o incluso horas para reconstruir el volumen. Actualmente, las mejoras a nivel de equipo y software permiten capturar imágenes en décimas de segundos, llegando a conseguir secuencias de hasta seis imágenes por segundo. Esto permite obtener información en tiempo real, lo cual es de máxima utilidad para los ecógrafos 4D.

ADQUISICIÓN DE LA INFORMACIÓN TRIDIMENSIONAL

La adquisición de la información tridimensional se lleva a cabo a través del movimiento o barrido del transductor. De esta forma se adquieren imágenes en modo B de diferentes secciones del volumen a estudiar. Para llevar a cabo el barrido existen dos mecanismos, uno puede ser manual donde el operador mueve el transductor a través de la zona que desea observar, y el otro es de forma mecánica donde los planos paralelos son obtenidos de forma automática.

La forma de adquirir esta información puede ser de diferentes formas y en algunos casos depende de la disposición espacial con la que se cuente en la exploración. Algunas de ellas son:

- **Barrido por planos paralelos:** En este caso, el transductor emite varios haces de ultrasonido paralelos obteniendo diferentes secciones paralelas del volumen a examinar (Figura 2.32). Esta es la forma más simple de obtener la información tridimensional.
- **Barrido por planos ortogonales rotatorios:** En este caso el transductor emite un haz en forma de aspa rotatoria, es decir, dos planos ortogonales que van rotando (Figura 2.33).
- **Barrido por haz de planos en forma de abanico:** Es similar al barrido por planos paralelos a diferencia que los planos no son paralelos, sino que convergen todos en una arista. El haz tiene forma de abanico (Figura 2.34).
- **Barrido libre:** En esta técnica de barrido, el mismo es de forma manual por el operador del transductor. Para ello, la parte móvil lleva un sistema de posicionamiento que detecta la posición respecto a una referencia en cualquier momento. Esta información permite ordenar las diferentes adquisiciones de forma correcta para formar una imagen tridimensional. Este método es muy utilizado para la obtención de ecografías, aunque el hecho de que los planos se obtengan manualmente en vez de automáticamente empeora la resolución.

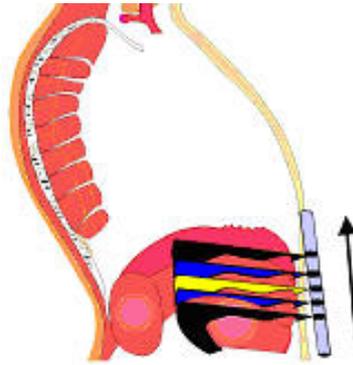


FIGURA 2.32: Esquematación de un barrido paralelo para la obtención de la información 3D de un volumen.

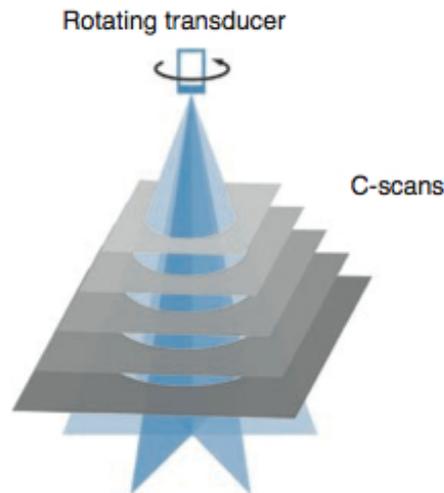


FIGURA 2.33: Esquematación de un barrido por planos ortogonales rotatorios para la obtención de la información 3D de un volumen. Suetens, P. [54]

2.3 FUNDAMENTOS DE BIOMECÁNICA MIOCÁRDICA

Durante las últimas décadas, los modelos físicos han tenido cada vez más importancia dentro de la biomedicina y en ciencias de la computación. Esto queda demostrado en las diferentes aplicaciones e interés existente en el modelado de las deformaciones del cuerpo humano. Por ejemplo en animaciones por computadora y en diferentes aplicaciones médicas para realizar cirugías, biopsias y ayuda al diagnóstico mediante el procesado de imágenes así lo demuestran [55][56][57][58][59].

La biomecánica se encarga del estudio de la mecánica de las estructuras biológicas. En particular, en este trabajo se estudiará la mecánica de medios continuos con el objetivo de modelar y caracterizar el comportamiento del miocardio. La mecánica de medios continuos mediante la teoría de elasticidad y el estudio de la deformación de un cuerpo sólido bajo una carga, permiten comprender diferentes aspectos dinámicos como el esfuerzo o la velocidad a la cual se ve sometido.

El comprender el movimiento y esfuerzo que sufre el corazón nos permitirá encontrar al menos una característica diferente a las utilizadas actualmente para cuantificar la IMF (Tabla 2.1).

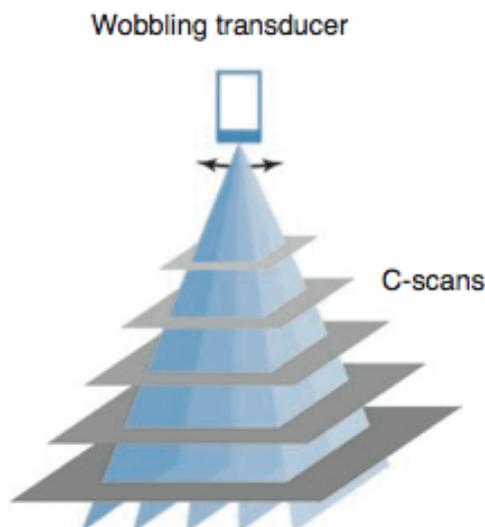


FIGURA 2.34: Esquemización de un barrido por haz de planos en forma de abanico para la obtención de la información 3D de un volumen. Suetens, P. [54]

Esta sección tiene como propósito establecer los fundamentos de la mecánica de medios continuos que se requieren para construir un modelo biomecánico del miocardio. Para ello se definirán los conceptos de deformación, esfuerzo, tensión y velocidad a la cual se ve sometido un cuerpo.

2.3.1 NOTACIÓN Y DEFINICIONES

La notación utilizada en esta sección se corresponde con la utilizada por Wünsche, B. en su tesis doctoral [60]. Los vectores están escritos en negrita con letra minúscula y las matrices en negrita con letra mayúscula o en negrita con letra griega minúscula. Los componentes de un vector, por ejemplo \mathbf{u} son u_i, \dots, u_n , o en caso de ser necesario, u_x, u_y, u_z en tres dimensiones. Los componentes de la matriz \mathbf{M} son m_{ij} ($i, j = 1, \dots, n$) así que la matriz \mathbf{M} también puede expresarse como (m_{ij}) .

Si una base de vectores tiene un tamaño y dirección fija se denomina *Cartesiana*, y si además es unitaria y ortogonal se denomina *rectangular Cartesiana* o simplemente *Cartesiana*. A menos que se indique lo contrario se trabajará con una base de coordenadas *Cartesiana* cuyos vectores de la base se notarán por \mathbf{e}_i con $i = 1, \dots, n$. Por defecto los vectores son considerados columna y un vector \mathbf{p} arbitrario queda definido de la siguiente forma

$$\mathbf{p} = \sum_{i=1}^n x_i \mathbf{e}_i \quad (2.18)$$

El valor absoluto se denota por $|\cdot|$, el determinante por \det o $|\cdot|$, la norma Euclídea por $\|\cdot\|$ y el operador gradiente por $\nabla = (\frac{\partial}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial}{\partial x_n})^T$. La transposición es denotada por T y el producto escalar de los vectores \mathbf{u} y \mathbf{v} por $\mathbf{u}^T \mathbf{v}$. El operador de divergencia se nota como ∇^T , por ejemplo, $\nabla^T \mathbf{f} = \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n}$. Por último el producto vectorial entre los vectores \mathbf{u} y \mathbf{v} se define como $\mathbf{u} \mathbf{v}^T = \mathbf{W}$ donde $w_{ij} = u_i v_j$.

TENSORES

Un tensor de orden k en un espacio n -dimensional es un conjunto de n^k elementos que generaliza los conceptos de escalar, vector y matriz de manera que sean independientes de cualquier sistema de coordenadas elegido y responden además, a ciertas reglas de transformación cuando los ejes de coordenadas son

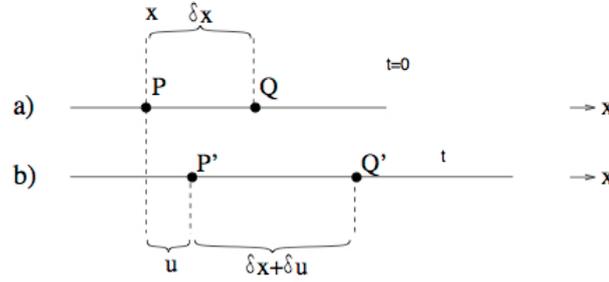


FIGURA 2.35: Deformación de un medio continuo en una dimensión. Wünsche, B. [60]

rotados [61]. En particular, un escalar es un tensor de orden cero y un vector es un tensor de orden uno. Existen varios ejemplos de fenómenos o magnitudes físicas cuya representación es adecuada mediante tensores, por ejemplo, podemos destacar el tensor de esfuerzo y el de estrés que serán detallados en la Sección 2.3.2.

Es importante destacar que los tensores de segundo orden n -dimensionales siempre tienen n autovalores λ_i y n autovectores mutuamente ortogonales v_i tal que, si \mathbf{T} es un tensor de segundo orden n -dimensionales entonces:

$$\mathbf{T}\mathbf{v}_i = \lambda_i\mathbf{v}_i \quad i = 1, \dots, n \quad (2.19)$$

El sistema lineal resultante tiene una solución no trivial sólo si la matriz $(\mathbf{T} - \lambda_i\mathbf{I})$ tiene inversa.

A su vez, la representación matricial de un tensor sí es dependiente del sistema de coordenadas de referencia utilizado.

2.3.2 MECÁNICA DE MEDIOS CONTINUOS

Si un cuerpo elástico es sometido a una presión, éste va a experimentar una deformación y por consiguiente cambiará su forma. La teoría de elasticidad nos proporciona la base matemática para poder modelar este tipo de comportamiento. A modo de introducción, consideremos el caso para una dimensión donde se tiene un medio continuo como se muestra en la Figura 2.35. En él las partículas que se encuentran en la posición P y Q se marcaron como x y $x + \delta x$ respectivamente. Luego de sufrir una deformación con un desplazamiento u , las partículas se desplazan a la posición $x + u$ y $x + u + \delta x + \delta u$ respectivamente. El desplazamiento total entre ambos puntos queda determinado por δu .

Podemos definir el esfuerzo o *strain* que sufre el medio continuo como el incremento por longitud, es decir, es el *gradiente de desplazamiento* el cual, en este caso particular de una dimensión, queda definido de la siguiente forma:

$$\epsilon_x = \lim_{\delta x \rightarrow 0} \frac{\delta u}{\delta x} = \frac{\partial u}{\partial x} \quad (2.20)$$

Contemplando más de una dimensión, esta situación es más complicada (Figura 2.36). La resolución de este problema puede abordarse de dos formas distintas, dependiendo de a que sistema de coordenadas se refieran las magnitudes involucradas:

- En el planteamiento *lagrangiano*, o material, se expresan las coordenadas finales de la partícula \mathbf{P} y la deformación producida en el sólido en función de sus coordenadas iniciales.

$$\mathbf{x}' = \Phi(\mathbf{x}, t) \quad (2.21)$$

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \Phi(\mathbf{x}, t) - \mathbf{x} \quad (2.22)$$

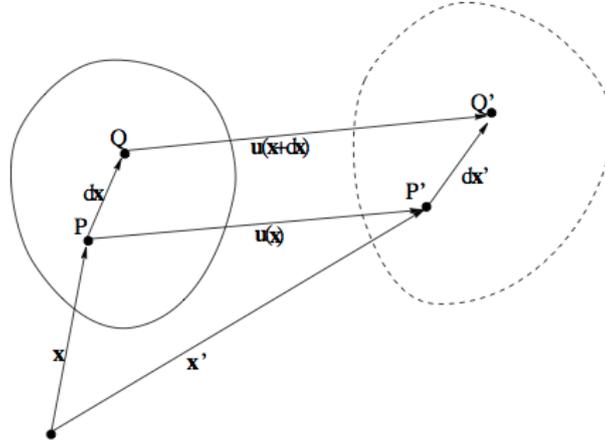


FIGURA 2.36: Deformación de un objeto. Wünsche, B. [60]

donde \mathbf{u} es la deformación producida en el sólido. En este desplazamiento, se persigue el movimiento de la partícula \mathbf{P} cuya posición inicial \mathbf{x} es conocida y se trata de inferir su posición final. Un cambio en el tiempo t implica que la partícula \mathbf{P} , en caso de existir una deformación, está en una posición diferente \mathbf{x}' .

- En el planteamiento *euleriano*, o espacial, el comportamiento se refiere a la posición final \mathbf{x}' ocupada por una partícula \mathbf{P}' donde se trata de encontrar la posición inicial que ocupaba dicha partícula.

$$\mathbf{x} = \Phi^{-1}(\mathbf{x}', t) \quad (2.23)$$

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{x} - \Phi^{-1}(\mathbf{x}', t) \quad (2.24)$$

En este caso, se persigue una posición en el espacio \mathbf{x}' y se determina la posición inicial que tenían las partículas que se encuentran en dicha posición. Un cambio en el tiempo indica que una determinada posición está ocupada por una partícula diferente.

El planteamiento *euleriano* es más adecuado cuando no interesa tanto la evolución de una partícula sino la distribución espacial de las magnitudes. Por ejemplo este planteamiento es adecuado para trabajar con los fluidos. A su vez, el planteamiento *lagrangiano* es más adecuado para el estudio de la mecánica de sólidos, en el que es necesario modelar el comportamiento de las partículas del objeto. Por ello, en esta sección utilizaremos el enfoque *lagrangiano* y en determinados casos expondremos ambas, pero en general no lo haremos ya que sería redundante.

DEFORMACIÓN

Bajo una deformación que tiene lugar sobre un medio continuo, el punto \mathbf{P} y \mathbf{Q} se desplazan a la posición $\mathbf{x}' = \mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})$ y la posición $\mathbf{x}' + d\mathbf{x}' = \mathbf{x} + d\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x} + d\mathbf{x})$ respectivamente. En este desplazamiento, la magnitud que establece la relación entre los elementos diferenciales de la coordenada inicial y la deformada es el *tensor gradiente de deformación*. Esta relación viene dada por:

$$d\mathbf{x}' = \mathbf{F} d\mathbf{x} \quad (2.25)$$

Por lo tanto el *tensor gradiente lagrangiano de la deformación* se define como el gradiente de las coordenadas deformadas respecto de las coordenadas iniciales como:

$$\mathbf{F} = \nabla \mathbf{x}' = \frac{\partial \mathbf{x}'}{\partial \mathbf{x}}, \quad F_{ij} = \frac{\partial x'_i}{\partial x_j} \quad (2.26)$$

Por otro parte, el *tensor gradiente euleriano de la deformación* se define como el inverso de \mathbf{F} :

$$\mathbf{f} = \nabla_{\mathbf{x}} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{x}'} \quad (2.27)$$

El Jacobiano del *tensor gradiente de deformación* ($J = |\mathbf{F}|$) es el que establece la relación entre los diferenciales de volumen en los estados $t = 0$ y t . Se puede definir una magnitud que de cuenta de las deformaciones sin considerar los cambios de volumen. Esta magnitud se define como la *componente desviadora del gradiente de deformación* ($\tilde{\mathbf{F}}$) la cual se define como:

$$\tilde{\mathbf{F}} = J^{-\frac{1}{3}} \mathbf{F} \quad (2.28)$$

Como el tensor gradiente lagrangiano de la deformación es definido positivo, admite una descomposición polar de la siguiente forma:

$$\mathbf{F} = \mathbf{R}\mathbf{U} = \mathbf{V}\mathbf{R} \quad (2.29)$$

donde \mathbf{R} es una matriz ortogonal, y \mathbf{U} , \mathbf{V} son matrices simétricas. La primera descomposición representa que la deformación total se compone de un alargamiento, representado por la matriz \mathbf{U} , seguido de una rotación como sólido rígido representado por la matriz \mathbf{R} . En cambio, la segunda descomposición considera la deformación total como la rotación \mathbf{R} de un sólido rígido seguido por un alargamiento \mathbf{V} . De esta forma se define a \mathbf{R} como el *tensor de rotación* y a \mathbf{U} , \mathbf{V} como el *tensor de estiramiento*.

A su vez, si los puntos P y Q se encuentran separados una distancia infinitesimal la distancia entre los puntos de la deformación se puede escribir como:

$$d\mathbf{x}' = d\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x} + d\mathbf{x}) - \mathbf{u}(\mathbf{x}) \quad (2.30)$$

donde \mathbf{u} se corresponde con el *campo de desplazamiento* y la ecuación anterior se puede reescribir como [62]

$$d\mathbf{x}' = d\mathbf{x} + (\nabla \mathbf{u})d\mathbf{x} \quad (2.31)$$

Comúnmente se conoce a $\nabla \mathbf{u}$ como el *tensor gradiente lagrangiano de desplazamientos* o simplemente *tensor gradiente de desplazamientos* \mathbf{H} que se define como:

$$\mathbf{H} = \nabla \mathbf{u} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} \quad (2.32)$$

Se puede ver que si el tensor gradiente lagrangiano de desplazamientos $\nabla \mathbf{u}$, es cero, el movimiento en torno al punto P no es otra cosa que una translación rígida. Este tensor además de tener la información sobre la deformación del material tiene información sobre la translación y rotación del material.

En su representación matricial para el caso tridimensional, los términos del tensor lagrangiano de desplazamientos son:

$$\mathbf{H} = \nabla \mathbf{u} = \begin{pmatrix} \frac{\partial u_1}{\partial x_1} & \frac{\partial u_1}{\partial x_2} & \frac{\partial u_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial u_2}{\partial x_1} & \frac{\partial u_2}{\partial x_2} & \frac{\partial u_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial u_3}{\partial x_1} & \frac{\partial u_3}{\partial x_2} & \frac{\partial u_3}{\partial x_3} \end{pmatrix}$$

Si consideramos la definición (2.26) y (2.31) se puede relacionar el tensor gradiente lagrangiano de deformación \mathbf{F} con el tensor gradiente lagrangiano de desplazamientos \mathbf{H} mediante la siguiente expresión

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} + \mathbf{H} \quad (2.33)$$

donde \mathbf{I} representa la matriz identidad.

ESFUERZO

A partir del tensor gradiente de la deformación se puede definir otra magnitud que de cuenta del esfuerzo que sufre el material. Esta magnitud se define como el *tensor de deformación derecho de Cauchy-Green*:

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} \quad (2.34)$$

El tensor de Cauchy-Green permite determinar el alargamiento que sufre el material de longitud ds^0 y cuya orientación inicial está dada por un vector unitario \mathbf{n}^0 . De esta forma utilizando la definición (2.25) la longitud final del material sería:

$$(ds)^2 = d\mathbf{x}'^T d\mathbf{x}' = d\mathbf{x}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} d\mathbf{x} = d\mathbf{x}^T \mathbf{C} d\mathbf{x} \quad (2.35)$$

A su vez, el alargamiento $\lambda = ds/ds^0$ es:

$$(\lambda)^2 = \left(\frac{ds}{ds^0} \right)^2 = \frac{d\mathbf{x}^T}{ds^0} \mathbf{C} \frac{d\mathbf{x}}{ds^0} \quad (2.36)$$

$$\lambda = (\mathbf{n}^0{}^T \mathbf{C} \mathbf{n}^0)^{1/2} \quad (2.37)$$

De forma similar al tensor de deformación derecho de Cauchy-Green se define el *tensor de deformación izquierdo de Cauchy-Green* como:

$$\mathbf{B} = \mathbf{F} \mathbf{F}^T \quad (2.38)$$

El inverso de este tensor, denominado *tensor de Finger*, establece una relación entre la longitud inicial del material y su estado deformado:

$$(ds^0)^2 = d\mathbf{x}^T d\mathbf{x} = d\mathbf{x}'^T \mathbf{F}^{-T} \mathbf{F}^{-1} d\mathbf{x}' = d\mathbf{x}'^T \mathbf{B}^{-1} d\mathbf{x}' \quad (2.39)$$

Las contrapartidas desviadoras de estos tensores, $\tilde{\mathbf{C}}$ y $\tilde{\mathbf{B}}$ se obtendrían pesando los mismos por el factor $J^{-\frac{2}{3}}$, como se podría derivar de sus expresiones y de la definición (2.28).

El cuadrado de las distancias entre dos puntos que se encuentran separados una distancia infinitesimal en los estados inicial y deformado ($t = 0$ y t), está dado por la primer igualdad de las Ecuaciones 2.39 y 2.35 respectivamente. El cambio en estas distancias al cuadrado se puede expresar como:

$$\begin{aligned} (ds)^2 - (ds^0)^2 &= d\mathbf{x}'^T d\mathbf{x}' - d\mathbf{x}^T d\mathbf{x} = d\mathbf{x}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} d\mathbf{x} - d\mathbf{x}^T d\mathbf{x} \\ &= d\mathbf{x}^T (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) d\mathbf{x} \end{aligned} \quad (2.40)$$

donde \mathbf{I} es la matriz identidad.

Este cambio de la distancia al cuadrado referido a la distancia inicial define el *tensor de esfuerzo de Green-Lagrange*

$$\begin{aligned} (ds)^2 - (ds^0)^2 &= 2d\mathbf{x}^T \mathbf{E} d\mathbf{x} \\ \mathbf{E} &= \frac{1}{2} (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2} (\mathbf{C} - \mathbf{I}) \end{aligned} \quad (2.41)$$

Sustituyendo el valor del tensor gradiente lagrangiano de deformacion \mathbf{F} según la definición (2.33) se obtiene la expresión:

$$\begin{aligned} \mathbf{E} &= \frac{1}{2} ((\mathbf{I} + \mathbf{H})^T (\mathbf{I} + \mathbf{H}) - \mathbf{I}) \\ \mathbf{E} &= \frac{1}{2} (\mathbf{H} + \mathbf{H}^T + \mathbf{H}^T \mathbf{H}) \end{aligned} \quad (2.42)$$

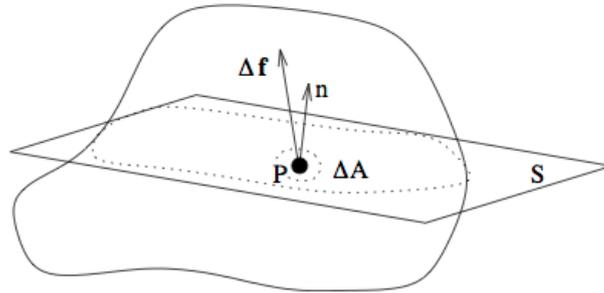


FIGURA 2.37: Definición del vector de tensión. Wünsche, B. [60]

Combinando la definición (2.42) y la (2.32) se obtiene el tensor de esfuerzo en función de los desplazamientos

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} + \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} \right)^T + \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} \right)^T \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}} \right) \quad (2.43)$$

De forma similar, se define el *tensor de esfuerzo de Almansi* como:

$$\mathbf{e} = \frac{1}{2} (\mathbf{I} - \mathbf{B}^{-1}) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} + \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} \right)^T + \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} \right)^T \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} \right) \quad (2.44)$$

Si se cumple la condición de pequeñas deformaciones, se pueden suponer pequeños desplazamientos ($|\mathbf{u}| \ll 1$) siendo el término final de las expresiones (2.43) y (2.44) despreciable de forma que $\mathbf{E} = \mathbf{e}$

$$\begin{aligned} \epsilon = \mathbf{E} = \mathbf{e} &= \frac{1}{2} (\mathbf{H} + \mathbf{H}^T) = \frac{1}{2} ((\mathbf{F} - \mathbf{I}) + (\mathbf{F} - \mathbf{I})^T) \\ \epsilon &= \frac{1}{2} (\mathbf{F} + \mathbf{F}^T) - \mathbf{I} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} + \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{x}'} \right)^T \right) \end{aligned} \quad (2.45)$$

donde ϵ se conoce como el *tensor de pequeño esfuerzo* o *tensor de esfuerzo infinitesimal*.

TENSIÓN

Cuando se aplica sobre un cuerpo una serie de fuerzas externas, éste experimenta internamente una tensión en respuesta a las mismas. Esta tensión se encuentran definida como las fuerzas internas por unidad de área en la situación deformada.

Supongamos que tenemos un elemento diferencial P de área ΔA en el estado deformado definido por su vector normal \mathbf{n} , el cual, se ve sometido a una fuerza externa $\Delta \mathbf{f}$. Entonces, el elemento diferencial P experimentará una tensión en dicha área que se corresponde con la fuerza de tracción actuante \mathbf{t}_n por unidad de área (Figura 2.37):

$$\mathbf{t}_n = \lim_{\Delta A \rightarrow 0} \frac{\Delta \mathbf{f}}{\Delta A} \quad (2.46)$$

En la teoría clásica de medios continuos el vector de tensión resultante es el mismo para todas las superficies que pasan a través del punto P con un plano S tangente a P. De esta forma, es posible ver al vector de tensión de forma independiente de la elección del plano tangente S y se puede expresar como [62] :

$$\mathbf{t}_n = \sigma \mathbf{n} \quad (2.47)$$

donde σ representa el *tensor de tensiones de Cauchy* en el punto P. Esta ecuación se conoce como la fórmula de Cauchy y proporciona el valor de la fuerza de tracción por unidad de área en función del tensor de tensiones de Cauchy. Se puede deducir de las ecuaciones de equilibrio de momentos en un cubo diferencial y también por la conservación del momento angular ⁵ que este tensor es simétrico, es decir, $\sigma_{12} = \sigma_{21}$, $\sigma_{13} = \sigma_{31}$, $\sigma_{23} = \sigma_{32}$.

En la definición (2.46) se relaciona la fuerza actuante sobre el diferencial del área deformada ΔA . Es posible relacionar esta fuerza con el diferencial de área de la zona inicial no deformada ΔA^0 , dando a lugar al *primer tensor de tensión de Piola-Kirchhoff*

$$\mathbf{P} = J\sigma\mathbf{f} \quad (2.48)$$

donde \mathbf{f} es el tensor gradiente euleriano de la deformación definido en (2.27).

El tensor de Cauchy se relaciona con el tensor de tensión de Kirchhoff mediante el Jacobiano del tensor gradiente de deformación según

$$\tau = J\sigma \quad (2.49)$$

A partir del primer tensor de tensión de Piola-Kirchhoff se define el *segundo tensor de tensión de Piola-Kirchhoff*

$$\mathbf{S} = \mathbf{f}\mathbf{P} \quad (2.50)$$

que representa la contrapartida material al tensor de tensiones de Cauchy.

VELOCIDAD

El movimiento de una partícula está definido por la ecuación (2.21) y la velocidad de dicha partícula se la define como:

$$\mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial \Phi(\mathbf{x}, t)}{\partial t} \quad (2.51)$$

Una vez que se definió la velocidad (2.51), su derivada respecto a las coordenadas espaciales \mathbf{x}' define el *tensor gradiente de velocidades* \mathbf{L} como:

$$\mathbf{L}(\mathbf{x}', t) = \frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x}', t)}{\partial \mathbf{x}'} = \nabla \mathbf{v}, \quad L_{ij} = \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \quad (2.52)$$

Este tensor proporciona la velocidad relativa entre dos partículas situadas en dos puntos próximos P y Q.

2.4 RECONOCIMIENTOS DE PATRONES

El reconocimiento automático, la descripción, clasificación y el poder agrupar diferentes patrones es un problema presente una variedad de disciplinas como en la biología, psicología, medicina, marketing, visión por computadora e inteligencia artificial entre otras.

Wantanabe [63] define un patrón “como lo opuesto al caos; como una entidad, vagamente definida, a la que se le puede dar un nombre”. Por ejemplo, un patrón puede ser un rostro humano o una huella dactilar. La tarea de reconocer/clasificar un patrón puede ser llevada a cabo de dos formas [63]: 1) de

⁵El principio de conservación del momento angular afirma que si el momento de las fuerzas externas es cero, entonces el momento angular se conserva.

forma supervisada, donde el patrón de entrada es identificado como miembro de una clase predefinida, 2) de forma no supervisada, en cuyo caso el patrón de entrada es asignado a una clase desconocida hasta ahora. Las clases son definidas por el encargado de diseñar el sistema en el caso de los sistemas supervisado o aprendidas por el propio sistema en base a la similitud de los patrones en el modelo sin supervisión.

Se pueden distinguir tres aspectos esenciales en el diseño de un sistema de reconocimiento de patrones [64]: 1) el proceso de adquisición de los datos, 2) la representación de los datos, y 3) la toma de decisiones. Esta aceptado que un problema de reconocimiento bien definido y lo suficientemente restringido, esto es pequeñas variaciones entre los elementos de una misma clase y grandes variaciones entre diferentes clases, llevará a una representación compacta de los patrones y una estrategia de decisión simple. Además, un atributo importante de los sistemas de reconocimiento es si el aprendizaje se realizará a partir de un conjunto de ejemplos. Jain agrupa los sistemas de reconocimiento de patrones bajo cuatro enfoques: 1) template machine, 2) clasificación estadística, 3) coincidencias sintácticas o estructurales, y 4) redes neuronales. En este trabajo solamente detallaremos el enfoque estadístico por ser el único utilizado en este TFM.

2.4.1 CLASIFICACIÓN ESTADÍSTICA

En el enfoque estadístico, cada patrón es representado en términos de d características o atributos visto como un vector de características en un espacio d -dimensional. El objetivo bajo este enfoque es elegir estas características de forma tal que las regiones sean lo más compactas y disjuntas posibles en el espacio d -dimensional de características. La efectividad del espacio de representación (el conjunto de características) se basa en la buena separación entre clases que se pueda lograr. Al dar un conjunto de ejemplos de cada una de las clases, se buscan establecer las condiciones de contorno en el espacio de las características que separan los patrones en las diferentes clases. El contorno de decisión se pueden tomar a partir de la distribución probabilística de los patrones de cada clase o utilizando un enfoque basado en un análisis discriminante.

La capacidad de generalización de un clasificador se refiere al rendimiento del mismo para clasificar el grupo de prueba que es diferente, en caso de ser un clasificador supervisado, al grupo de entrenamiento. Un bajo poder de generalización puede ser atribuido a cualquiera de los siguientes factores: 1) el número de características es demasiado grande para el número de entrenamiento utilizado (“La Maldición de la Dimensionalidad”), 2) el número de parámetros asociados al clasificador es muy grande (ej. clasificadores polinomiales o grandes redes neuronales), 3) el clasificador se encuentra demasiado optimizado para el conjunto de entrenamiento utilizado (sobreentrenamiento).

A su vez, el rendimiento de un clasificador depende de tres factores que pueden estar relacionados: el tamaño de la muestra, el número de características, y la complejidad del clasificador. Una técnica *naive* donde se particione el espacio de características en una tabla y se asigne una clase a cada una de las celdas, requiere de un número de entrenamiento exponencial en función de la cantidad de características. Este fenómeno es el que se conoce como la “Maldición de la Dimensionalidad” [65]. También es bastante frecuente observar en la práctica que agregar nuevas características degrada el rendimiento de el clasificador si el número de entrenamiento es pequeño. Este fenómeno paradójico se conoce como el fenómeno de pico [66].

Las implicaciones prácticas de la maldición de la dimensionalidad consisten en la necesidad de diseñar un sistema que tenga un número pequeño de las características más destacadas cuando se tiene un conjunto de entrenamiento limitado. No es simple determinar el número exacto de características pero está aceptado utilizar al menos 10 veces más que la relación existente entre la cantidad de muestras de entrenamiento y el número de características ($n/d > 10$).

Un número limitado de características simplifica la representación de los patrones como también el clasificador. Además alivia el problema de la maldición de la dimensionalidad al trabajar con un conjunto de entrenamiento limitado. La contrapartida de trabajar con un conjunto pequeño de características, es que una reducción en el número de características puede llevar a una pérdida en el poder discriminante y por consiguiente una pérdida de rendimiento del clasificador.

Es importante hacer una distinción entre la selección y extracción de características. Ambos se suelen utilizar en conjunción para mejorar y reducir la dimensión del espacio de representación de las características pero son esencialmente distintos. Por un lado, el término de selección de características hace referencia a los algoritmos que permiten seleccionar (con suerte) el mejor subconjunto de características a utilizar. Por el otro, el término de extracción de características se refiere a los algoritmos que crean un nuevo conjunto de características a partir de una transformación o combinación de las características originales. Las nuevas características transformadas por el proceso de extracción por lo general tienen una mayor habilidad para discriminar pero pierden su sentido físico. Por el contrario, las características obtenidas del proceso de selección mantienen la misma interpretación física.

EXTRACCIÓN

Los métodos de extracción de características determinan un subespacio apropiado de dimensión m (ya sean lineales o no lineales) a partir del espacio de representación original d -dimensional ($m \leq d$). Lo que se busca es reducir la variabilidad entre los patrones de una misma clase y aumentar la distancia entre los centroides de las distintas clases según la definición (2.56) como se puede observar en la Figura 2.38. La reducción de la dimensionalidad es un problema que será tratado en la selección de características, por ello, en el proceso de extracción el objetivo no es reducir la dimensión del espacio de representación si no producir una mejora en las condiciones de clasificación. De todas formas, puede darse el caso que la transformación que produce una mejora en las condiciones de clasificación produzca una reducción de la dimensión del espacio de representación.

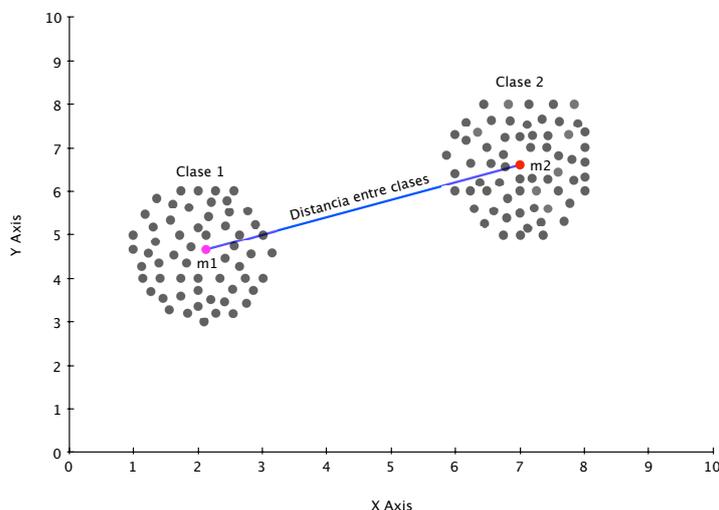


FIGURA 2.38: Ejemplo de un espacio de representación de dos dimensiones donde m_1 y m_2 son los respectivos centroides de las únicas dos clases presentes.

Los métodos que utilizan transformaciones lineales como el análisis de componentes principales o *Principal Component Analysis* (PCA), el análisis factorial o *factor analysis* y la búsqueda de proyección son ampliamente utilizados en el reconocimiento de patrones para la extracción de características y reducción del espacio de representación.

Es posible expresar el vector de características x como una combinación lineal, en principio infinita de un conjunto de vectores en una base particular $\{u_j\}$ sin pérdida de información:

$$y = \sum_{j=1}^{\infty} x_j u_j \quad (2.53)$$

Encontrar la base del espacio que minimice el error cuadrático medio cuando se trunca la ecuación (2.53) es lo que se busca en el PCA. De esta forma se busca en el espacio de características las direcciones principales que contengan la máxima información de los datos. Podemos decir que el mejor método lineal para la extracción de características conocido es el PCA o la expansión de Karhunen-Loève.

En este método se buscan los m mayores autovectores de la matriz de covarianza ($d \times d$) de los n patrones d -dimensionales de entrada. La transformación lineal utilizada es de la forma

$$Y = XH \quad (2.54)$$

donde X es la matriz de $n \times d$ patrones dada, Y es la matriz de n patrones derivada cuya dimensión es de $n \times m$ y H es la matriz correspondiente a la transformación lineal de dimensión $d \times m$ cuyas columnas son los autovectores de la matriz de covarianza.

Como se mencionó anteriormente no se pretende reducir la dimensión del espacio de representación porque esa reducción se hará mediante el proceso de selección de características. Por lo tanto tomaremos $m = d$.

Mediante PCA se consigue un análisis óptimo si la distribución de los patrones es Gaussiana, dado que la matriz de covarianza recoge toda la información sobre la distribución de los datos. Por otra parte PCA resulta un análisis lineal óptimo en caso de no cumplirse la condición de Gaussianidad.

Los métodos no lineales ofrecen una solución más completa por partir de un planteamiento más general, pero su complejidad hace que nos decantemos por los métodos lineales en este TFM y no serán detallados.

SELECCIÓN

El problema de selección de características se puede definir como: dado un grupo de características candidatas Y de dimensión n , se quiere elegir un subconjunto X de dimensión d , tal que $X \subseteq Y$, que se comporte de forma óptima al ser utilizados con un determinado clasificador.

Para determinar esto, es necesario definir una figura de mérito o criterio $J(\cdot)$, que mida de alguna forma el poder de clasificación de un grupo determinado de características. De esta forma se busca encontrar una combinación de características Y que maximice el criterio $J(\cdot)$, y este será el subconjunto óptimo. Una función bastante utilizada en la práctica puede ser $J(\cdot) = (1 - p_e)$, donde p_e es la probabilidad del error cometido. El problema de utilizar esta función de criterio es la dependencia que existe con el clasificador y el número de características utilizado. Existen a su vez otros criterios relacionados con la distancia entre clases mucho más eficientes desde el punto de vista computacional, como las medidas de distancia probabilística, las medidas de dependencia probabilística y las medias de entropía.

Resumiendo, el problema de la selección de características se puede enunciar como la búsqueda de un subconjunto $X \subseteq Y$ tal que $\dim(X) = d$, y

$$J(X) = \max_{Z \subseteq Y, \dim(Z)=d} J(Z) \quad (2.55)$$

Genéricamente se llaman métodos óptimos y subóptimos a aquellos métodos que alcanzan soluciones óptimas y subóptimas respectivamente. En este trabajo se utilizará un método subóptimo *Greedy*

partiendo de la base que la concatenación de las mejores soluciones es también la mejor solución. Este criterio es cierto bajo determinadas condiciones por eso diremos que el algoritmo es subóptimo. A su vez, un método óptimo se puede alcanzar al probar todas las combinaciones posibles teniendo un coste computacional extremadamente alto, ya que supone evaluar $\binom{n}{d}$ subconjuntos de dimensión d donde d es el tamaño del subconjunto buscado y n el número de características. Las combinaciones posibles son:

$$\binom{n}{d} = \frac{n!}{d!(n-d)!}$$

Si además no se conoce el tamaño del subconjunto que buscamos, como es nuestro caso, el número de posibilidades que se deben evaluar será:

$$\sum_{d=1}^{n-1} \binom{n}{d} = \sum_{d=1}^{n-1} \frac{n!}{d!(n-d)!}$$

Una vez seleccionado el algoritmo que permitirá encontrar el subconjunto de características adecuado hay que definir la función de mérito o criterio $J(\cdot)$. Para ello introduciremos unos conceptos básicos que serán utilizados posteriormente. En primer lugar llamaremos m_i al vector media de los patrones de la clase i -ésima como:

$$m_i = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} V_{i,k} \quad (2.56)$$

siendo n_i el número de patrones que se utilizan para definir una clase y $V_{i,k}$ a cada uno de esos patrones. Se puede interpretar la media de la clase m_i como el centroide de la i -ésima. En la Figura 2.38 se muestra la representación de los centroides para dos clases en un espacio de características de dos dimensiones. Una vez definido los centroides de cada clase se define al vector m como la media de todos los centroides

$$m = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c m_i \quad (2.57)$$

donde c es el número de clases consideradas en el problema. Una vez definidos estos conceptos y utilizando la distancia euclidia al cuadrado se definen la matriz S_w (*Within-class scatter matrix*) y S_b (*Between-class scatter matrix*) que tendrán la información sobre la separación intercalase y entre clase de la siguiente forma:

$$S_w = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^{n_i} (V_{i,k} - m_i)(V_{i,k} - m_i)^t \quad (2.58)$$

$$S_b = \sum_{i=1}^c (m_i - m)(m_i - m)^t \quad (2.59)$$

Dado que la función criterio debe evaluar la bondad de un subconjunto de características para la clasificación, y esa bondad se ha establecido como una mayor separación entre clases y una menor separación intercalase se define el primer criterio de bondad como:

$$J_1(V) = \text{tr}(S_b + S_w) \quad (2.60)$$

Este criterio tiene el problema de obviar el efecto que la correlación entre las componentes del vector de características pueda tener sobre la separabilidad entre clases. Este problema puede evitarse si se logra que la matriz de covarianza media de los patrones transformados sea la matriz identidad. De esta forma podemos construir una nueva matriz

$$U^t S_w U = I$$

donde $U = S_w^{-\frac{1}{2}}$ que permitirá construir el segundo criterio de la forma

$$J_2(V) = \text{tr}(S_w^{-\frac{1}{2}} S_b S_w^{-\frac{1}{2}}) = \text{tr}(S_w^{-1} S_b) = \sum_1^d \lambda_k \quad (2.61)$$

siendo λ_k con $k = 1, \dots, d$ los autovalores de la matriz $S_w^{-1} S_b$. El problema del criterio J_2 es que requiere de una inversión matricial que en algunos caso por cuestiones numéricas de computo puede tornarse la matriz S_W en singular. Además de los criterios definidos se pueden utilizar los criterios J_3 , J_4 y J_5 entre otros [67]:

$$J_3(V) = \ln \left[\frac{|S_b|}{|S_w|} \right] \quad (2.62)$$

$$J_4(V) = \frac{\text{tr}(S_b)}{\text{tr}(S_w)} \quad (2.63)$$

$$J_5(V) = \frac{|S_w + S_b|}{|S_w|} \quad (2.64)$$

CLASIFICACIÓN

Una vez definida la representación adecuada en el espacio de características, se puede diseñar el clasificador utilizando diferentes enfoques. En este trabajo el único enfoque que se tratará será el de análisis discriminante por ser el enfoque utilizado en este TFM.

En esta categoría de clasificadores, el contorno de decisión es construido directamente de la optimización de un determinado criterio de error. Si bien este enfoque depende del tipo de parametrización utilizada para definir el contorno de decisión, en determinadas ocasiones este tipo de clasificadores aproximan asintóticamente al clasificador de Bayes.

En el enfoque de análisis discriminante para establecer el contorno de decisión, primero se determina la forma paramétrica del contorno, por ejemplo lineal o cuadrática; después se busca el mejor contorno de decisión según la forma especificada en base a los ejemplos presentado previamente al sistema. Por ejemplo, el contorno puede ser construido utilizando el criterio de error cuadrático medio o *mean squared error* (MSE). Un ejemplo clásico de este tipo de clasificadores es el discriminante lineal de Fisher que minimiza el MSE entre la salida del clasificador y el conjunto de clases presentadas en el entrenamiento. En particular en este trabajo se utiliza el clasificador discriminante lineal de Fisher por ser simple y rápido. Además, este clasificador es similar al Bayesiano para distribuciones gaussianas con idéntica matriz de covarianza.

2.4.2 RENDIMIENTO

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es una técnica para visualizar, organizar y seleccionar clasificadores según su rendimiento. Esta técnica se desarrolló en los años cincuenta como una herramienta para el estudio de detección e interpretación de las señales provenientes de un radar. Esta técnica también fue aplicada en la teoría de detección de señales [68]. Podemos decir que el objetivo principal consiste en distinguir las señales verdaderas del ruido de fondo. Actualmente este tipo de herramienta se utiliza en diversas áreas de la ciencia como la medicina y la psicología entre otras.

Al comparar los resultados de una prueba considerando una clasificación entre pacientes enfermos y sanos, sólo existen cuatro posibilidades que pueden resumirse en una tabla de contingencia (Tabla 2.3). Estas posibilidades son *True Positive* (TP), para la clasificación correcta de pacientes sanos y *False Positive* (FP) para la clasificación como paciente sano cuando realmente está enfermo. Respecto a las clasificaciones negativas tenemos la *False Negative* (FN) que se da cuando se clasifica a un paciente como

	True	False
Clasificación como Positivo	<i>True Positive</i> (TP)	<i>False Positive</i> (FP)
Clasificación como Negativo	<i>False Negative</i> (FN)	<i>True Negative</i> (TN)

TABLA 2.3: Tabla de contingencia para una clasificación binaria.

enfermo a pesar de que esté sano y *True Negative* (TN) para la clasificación correcta de enfermo. A partir de éstas cuatro combinaciones se define la sensibilidad (Sen.), especificidad (Esp.) y precisión (Acc.) de la siguiente forma:

$$Sen = \frac{\text{sanos correctos}}{\text{total de sanos}} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$Esp = \frac{\text{enfermos correctos}}{\text{total de enfermos}} = \frac{TN}{FP + TN}$$

$$Acc = \frac{\text{bien clasificados}}{\text{total}} = \frac{TP + TN}{P + N}$$

donde P y N se corresponde con la cantidad de casos verdaderos y falsos respectivamente.

La gráfica que se conoce comúnmente como curva ROC y que se utiliza en este trabajo, no es otra cosa más que una representación de todos los pares de sensibilidad/(1 - especificidad) o lo que es lo mismo *True positive rate/False positive rate* resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados obtenidos por el clasificador. Una medida inmediata de las curvas ROC utilizada para medir y comparar el rendimiento de diferentes clasificaciones es el área bajo la curva o *Area Under Curve* (AUC). En la Figura 2.39 se puede observar un ejemplo de este tipo de gráficos.

2.5 HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS

En este trabajo se utilizará un análisis estadístico para estudiar el comportamiento y los casos extraños o *outliers*, de las características que consideramos relevantes para cuantificar la severidad de la IMF.

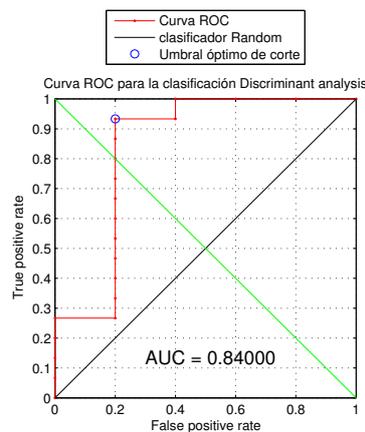


FIGURA 2.39: Ejemplo de una curva ROC para una clasificación entre pacientes Enfermos y Sanos utilizando el Discriminante lineal de Fisher como clasificador .

2.5.1 ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS

El área de la estadística que se encarga de analizar los datos de manera general se denomina análisis exploratorio de datos y puede entenderse como un proceso con una serie de fases, que se pueden resumir de la siguiente forma:

- **Diseño del experimento.** En esta fase se establecen los objetivos del estudio y qué resultados esperamos obtener. En caso de realizar un experimento controlado, que no siempre es posible, se deben diseñar cuidadosamente las condiciones bajo las cuales se realizará el experimento. Normalmente no se puede estudiar la población completa de datos y es necesario tomar una muestra lo suficientemente grande para que el estudio tenga una potencia estadística adecuada para poder extraer algún tipo de conclusión. No siempre es posible diseñar el experimento, en determinados casos se cuenta con una serie de datos y solamente deberemos analizarlos, pero siempre buscamos los objetivos deseados.
- **Recopilación de datos.** Luego de haber diseñado el experimento se procede a la ejecución del mismo y a la toma de datos.
- **Limpieza de datos.** Con los datos obtenidos, se hace una limpieza inicial eliminando aquellas variables innecesarias. Muchas veces se recopilan más datos de los que realmente son relevantes para el estudio. Es posible en este momento generar nuevas variables a partir de las anteriores. Los datos resultantes de esta fase se suelen llamar datos de salida.
- **Análisis inicial de los datos.** En esta fase se presentan los datos ya organizados y se generan estadísticas y gráficos que nos muestren los primeros indicios. Algunas medidas muy utilizadas pueden ser las de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación típica, cuartiles, etc.), también es muy común su representación de forma gráfica mediante histogramas y *boxplot*.
- **Test de hipótesis.** Luego de realizar el análisis inicial de los datos, estamos en condiciones de comprender mejor los datos e intentar definir hipótesis sobre ellos que serán validadas de forma estadística. Al tener definida al menos una hipótesis, es posible utilizar un test para comprobar si es cierta o no. Normalmente consideraremos la hipótesis nula y comprobaremos estadísticamente la probabilidad de que ocurra. Para ello será necesario contar con dos poblaciones a estudiar.

Dependiendo de la distribución de los datos, la cantidad de los mismos y la hipótesis definida se pueden utilizar diferentes test estadísticos para comprobar la hipótesis nula. Si las poblaciones de la que se obtienen las muestras experimentales sigue una distribución determinada es posible utilizar alguno de los test paramétricos, si no, se debe aplicar algún test no paramétrico como el test de Mann-Whitney (*U-test*). Dentro de los test paramétricos, en general si la distribución en la población es normal se utiliza el test de *Student (t-test)* o el análisis de varianza de una vía (*One-Way ANOVA*) para determinar la capacidad de discriminación entre ambas poblaciones utilizando como umbral la media de cada una de ellas. Antes de utilizar cualquier test se deben validar las hipótesis. Por ejemplo para el *t-test* y *One-Way ANOVA* es necesario comprobar que las poblaciones siguen una distribución normal, la independencia entre las muestras y la homocedasticidad.

Comúnmente para comprobar si una población de datos sigue una distribución normal se utiliza el test de Pearson χ^2 GOF (*Chi-square Goodness of Fit*), la desventaja de este método es que la población debe ser > 30 . En caso de trabajar con un número inferior se puede utilizar el test de Shampiro-Wilk [69]. A su vez, la homocedasticidad se puede comprobar utilizando el test de *Levene* o el *F-test*.

- **Extracción de resultados e informe.** Una vez planteada la hipótesis y que hayamos comprobado si se cumple o no, deberemos proceder a recopilar las conclusiones de nuestro estudio, buscando una explicación o causa de la misma.

2.5.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La estadística descriptiva permite resumir las características de los datos estudiados de una forma más cuantitativa. El principal objetivo es resumir el conjunto de datos en valores numéricos que nos permitan describir los datos sin la utilización de probabilidades. Hay que tener en cuenta que estos valores no tienen que ser fieles a los datos originales, perdiendo a veces detalles importantes y no siendo representativos de la población completa. Teniendo en cuenta esto, es posible utilizar estos datos para comparar dos conjuntos de datos similares. Algunas características importantes en este tipo de análisis pueden ser:

- **La distribución.** Consiste en agrupar los datos por valores y contar la frecuencia de aparición de cada uno de ellos. En caso de trabajar con variables nominales los grupos se encuentran predefinidos, pero si se trabaja con datos ordinales es necesario definir intervalos para agrupar los datos. La forma más sencilla de mostrar esta información es mediante un histograma.
- **La tendencia central.** Se localiza el centro de la distribución. Los estimadores más utilizados son:
 - La **media aritmética** que es la suma de todos los elementos dividido por la cantidad de ellos.
 - La **moda** que es el valor más frecuente de la distribución.
 - La **mediana** que es el valor que deja la mitad de los casos hacia un lado y la otra mitad hacia el otro tras haber ordenado previamente los datos.
- **La dispersión.** Estas magnitudes nos dan una idea de cuán alejadas están las muestras de la tendencia central.
 - El **rango** que se define como la diferencia entre el mayor y el menor valor de los datos. Esta medida es muy sensible a *outliers*.
 - La **varianza** que es la media del cuadrado de la desviación respecto su media.
 - La **desviación típica** que es la raíz cuadrada de la varianza. El resultado de este valor es similar al de la varianza a excepción que atenúa la importancia de los valores extremos, siendo más robusto a *outliers*.
 - Los **percentiles** que son los puntos en los que se deja un cierto porcentaje por debajo de dicho punto.
 - El **rango intracuartílico**. Se define como el rango que se encuentra entre dos percentiles. Por ejemplo, si definimos los percentiles $Q_{25\%}$ y $Q_{75\%}$ como los puntos que dejan por debajo un 25% y 75%, podemos definir el rango intercuartíl como $I_Q = Q_{75\%} - Q_{25\%}$. Este valor nos da una idea de la dispersión siendo poco sensible a *outliers*.
- **La asimetría.**
- **El apuntamiento o aplastamiento.**

Es útil visualizar estos valores de diferentes formas, incluso mostrando más de un tipo de información para obtener de un vistazo toda la información necesaria sobre la población de datos. Las formas de visualización más comunes son:

- **Gráficas de dispersión.** Se representan por dos ejes y son muy interesantes cuando se quiere observar la relación entre dos variables, y comprobar si siguen alguna tendencia.
- **Histograma.** Sirve para tener una visión general de la distribución de probabilidad que sigue la variable aleatoria estudiada.

- **Diagrama de cajas o boxplot.** Consiste en dibujar en una caja los valores de mediana, los cuartiles $Q_{25\%}$ y $Q_{75\%}$, junto con los valores máximos y mínimos. Es común dibujar también en estos diagramas los *whisker* y *notches*. En particular los *whisker* o bigotes representan una distancia de

$$Q_{75\%} + w(Q_{75\%} - Q_{25\%})$$

donde w es una cte comúnmente 1,5. Esto permite extender los valores adyacentes y considerar a aquellos puntos por fuera como *outliers*.

A su vez, los *notches* o ranuras permiten observar la variabilidad de la media entre muestras. Si los *notch* no se superponen se puede garantizar con un 95% de confianza que la media puede diferenciarlos. Es común cuando hay pocas muestras que los *notches* sobrepasen la caja delimitada por los cuartiles 25 y 75%.

- **Q-Q plot.** Es un método gráfico para comparar dos distribuciones de probabilidad, representando los cuartiles de cada una de ellas respecto a la otra. Si las dos distribuciones tienen la misma forma los puntos se agruparán a lo largo de una línea recta.

Otra magnitud muy utilizada, es la que permite determinar la correlación entre dos variables. Para ello se calcula el coeficiente de correlación donde los valores cercanos a 1 indicarán la presencia de algún tipo de relación entre las variables, mientras que valores casi nulos indicarán que no existe correlación aparente entre ellas.

En caso de que exista relación, procederemos a ajustar el modelo estadístico. Por ejemplo, utilizando el diagrama de dispersión podemos identificar el modelo a ajustar, y en caso que los puntos se agrupen en una línea recta, utilizaremos regresión lineal por mínimos cuadrados para encontrar la pendiente y la ordenada al origen de la recta.

EXPERIMENTACIÓN Y RESULTADOS

RESUMEN: En este capítulo definiremos las características a medir de las ecocardiografías 4D y detallaremos el proceso utilizado para dicha medición. Además, describiremos la metodología utilizada para visualizar la información de las características dinámicas y por último detallaremos los resultados obtenidos y el análisis estadístico efectuado. En la Figura 3.1 se puede observar un esquema detallado de este proceso.

3.1 DEFINICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS Y SELECCIÓN DE LAS ECO-CARDIOGRAFÍAS 4D ADECUADAS

Según se describió en la Sección 2.1 la severidad de la IMF guarda una estrecha relación con el grado de RM, que a su vez, puede ser cuantificada utilizando diferentes índices. El índice más relevante e independiente proviene de la longitud de *tethering*. Como se mencionó en la Sección 2.2.3, la naturaleza del proceso de adquisición de la señal de ultrasonido genera *speckle* en las imágenes dificultando seriamente la detección automática del músculo papilar y la válvula mitral.

Por este motivo se decidió registrar la deformación y disfunción del VI mediante las siguientes características estáticas:

- **Volumen del VI en diastole.**
- **Area del volumen del miocardio.** Se calcula el área de la superficie del endocardio.
- **Area del anillo mitral.** En este caso se calcula el área de la superficie que cierra el endocardio.
- **Masa del ventrículo Izquierdo.** Se calcula según la ecuación (2.2).
- **La Fracción de Eyección (FE).** Se calcula según la ecuación (2.6).

Estas características para servir de referencia al contrastar con la bibliografía y las características propuestas. Las características propuestas para cuantificar la severidad son las que modelan el movimiento del miocardio y el esfuerzo que éste realiza en cada latido. Estas características fueron agrupadas bajo la categoría de dinámicas y son las siguientes:

- **El esfuerzo del miocardio.** Representa el *tensor de esfuerzo de Green-Lagrange* y se calcula a partir del *tensor gradiente lagrangiano de desplazamientos* y el *tensor de deformación derecho de Cauchy-Green* según las ecuaciones (2.32), (2.33), (2.34) y (2.41).
- **La velocidad de desplazamiento del miocardio.** Esta característica se calcula a partir del *tensor gradiente de velocidades* según las ecuaciones (2.51) y (2.52).

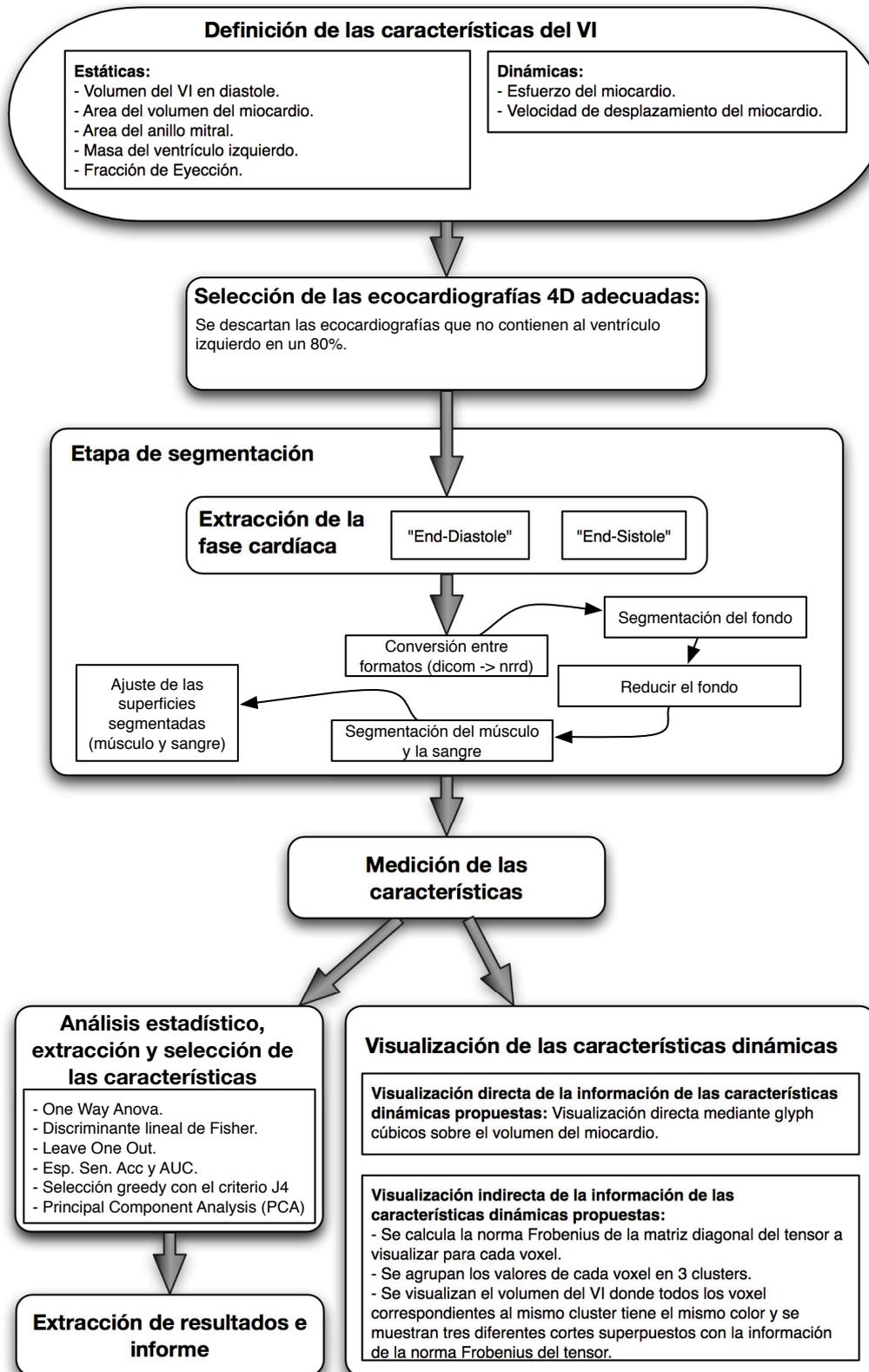


FIGURA 3.1: Esquema general para la medición y visualización de las características.

Las características son definidas con el propósito de comparar dos volúmenes y determinar cuán diferentes son. Respecto a las características estáticas, su valor no deja lugar a duda de como interpretarlo al momento de comparar dos volúmenes, pero en las características dinámicas, por tener una estructura de tensor, no queda tan claro como debe ser interpretado su valor. Utilizarlo directamente para comparar dos volúmenes no parece tener mucho sentido ya que por cada conjunto de partículas representadas en el volumen por un vóxel, existen múltiples valores. Concretamente la información tiene una dimensión de 3×3 .

Existen diferentes formas de interpretar las características dinámicas, pero en este trabajo se hará de la siguiente forma por ser la más directa e intuitiva:

1. Para cada vóxel, se calcula la norma Frobenius de la matriz diagonal formada por los autovalores del tensor para dicho vóxel.
2. Para reducir el número de puntos y facilitar la comparación, se puede optar por agrupar los valores de los vóxeles en un número reducido de grupos o *clusters* utilizando el método *K-Means*.
3. Por último, se utiliza la media o la varianza de cada *cluster* para comparar los volúmenes.

SELECCIÓN DE LAS ECOGRAFÍAS 4D ADECUADAS

Una vez definidas las características, se realizó un proceso de selección de las ecocardiografías 4D acorde con las características definidas. En este proceso se examinaron manualmente los volúmenes descartando aquellos en los cuales no se encontraba el VI en un 80 %. Una vez examinadas las ecocardiografías y descartadas aquellas que no cumplían con la condición establecida, se logró reunir un conjunto de 51 volúmenes correspondiente a los 22 pacientes descritos en la Sección 1.3.2.

3.2 SEGMENTACIÓN DEL MIOCARDIO Y ENDOCARDIO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Luego de seleccionar el conjunto de datos adecuados para trabajar, se proceden a extraer las fases cardíacas correspondiente a *End-Diastole* y *End-Sistole* para luego segmentar de cada una el miocardio y endocardio. Al finalizar esta etapa se elimina la componente temporal de cada uno de los volúmenes y de aquí en adelante se trabaja con ecocardiografías en 3D.

De forma independiente a la extracción de las fases cardíacas de los diferentes volúmenes, se definió el método para segmentar el VI. Se decidió utilizar en esta etapa el procedimiento cedido por Cordero-Grande, L por los buenos resultados obtenidos¹. En la Figura 3.2 se puede observar un ejemplo del proceso de segmentación donde en azul se encuentra segmentado el endocardio y en verde el miocardio. Como se puede observar en la figura no es necesario que el VI esté en su totalidad, pero si es necesario que esté en su mayoría. El proceso de segmentación no es exacto y encontramos algunos casos patológicos donde la segmentación no era adecuada. En algunos casos el proceso de segmentación simplemente no podía segmentar correctamente el miocardio (Figura 3.3(b)) y en otros casos lo sobredimensionaba (Figura 3.3(b)).

Antes de utilizar el procedimiento para segmentar el VI cedido por Cordero-Grande, L. fue necesario implementar una etapa de conversión entre formatos utilizando Matlab. Todos los volúmenes se encontraban almacenados bajo el formato DICOM y se convirtieron al formato *Nearly Raw Raster Data* (NRRD) [70].

¹El procedimiento cedido por Cordero-Grande, L. para segmentar el miocardio y endocardio del VI a partir de ecocardiografías 3D aún no ha sido publicado pero se está estudiando la posibilidad de publicarlo este mismo año.

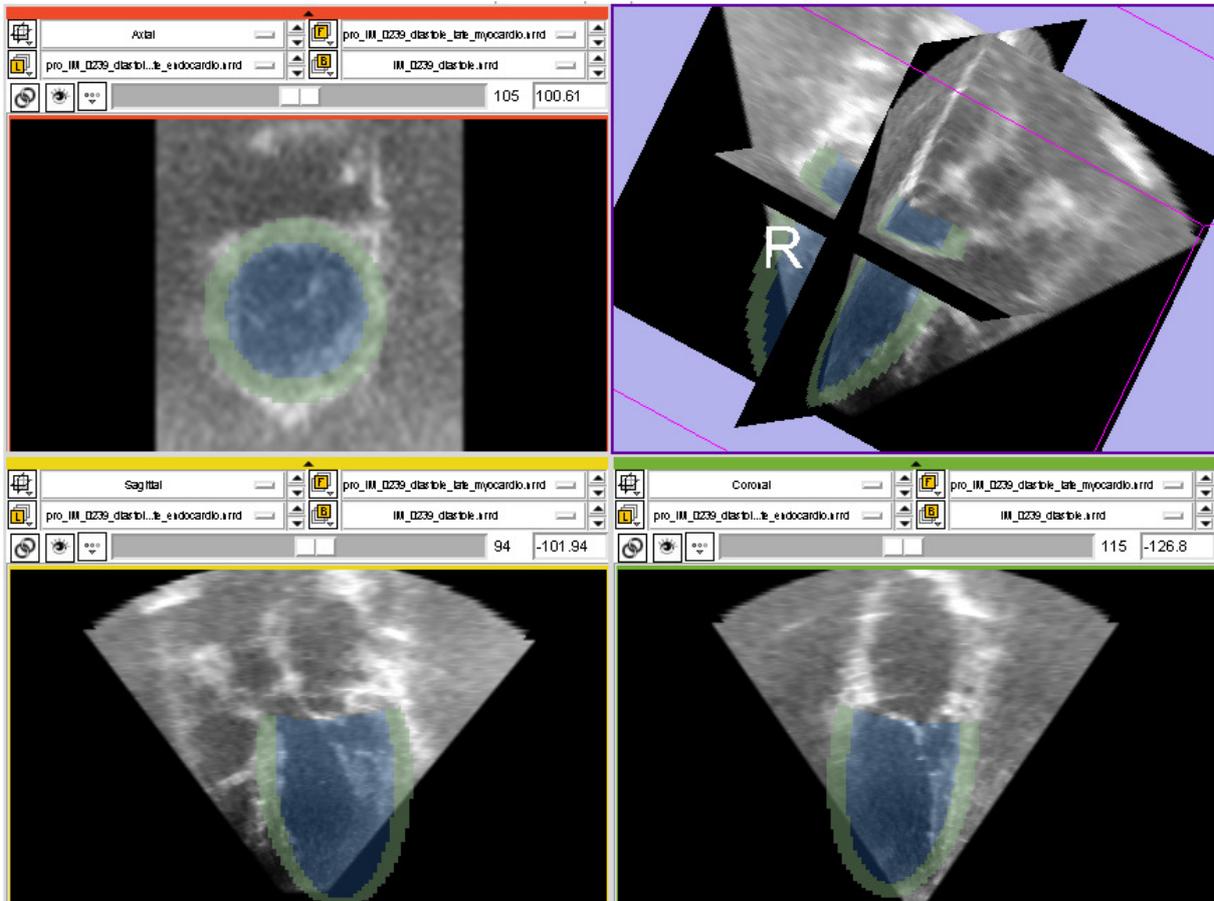
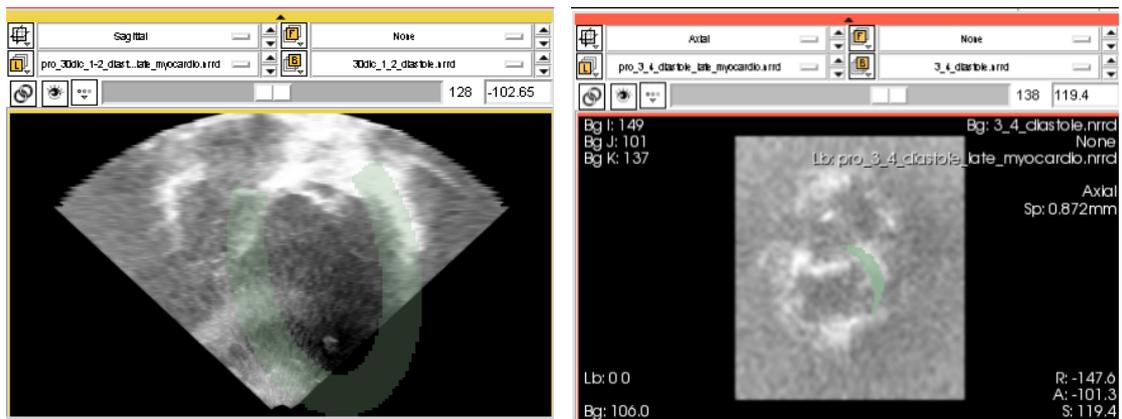


FIGURA 3.2: Segmentación del miocardio y endocardio del VI. En azul y verde se puede observa la segmentación del endocardio y miocardio respectivamente.



(a) Sobredimensionado del miocardio.

(b) Falló en el proceso de segmentación del miocardio.

FIGURA 3.3: Casos patológicos en el proceso para segmentar el miocardio y endocardio del VI

Una vez convertidos los volúmenes, se procede a segmentar el miocardio y endocardio según la modificación realizada por Cordero-Grande, L. del procedimiento propuesto en [71]. Sin entrar en detalle, este procedimiento se puede resumir en las siguientes etapas:

1. Se realiza una segmentación del fondo, donde el fondo en las imágenes ecográficas se corresponde con la zona negra que no contiene información.
2. Se realiza una segmentación del músculo y la sangre. Para ellos, se utiliza un esquema de segmentación según el tipo de tejido que responde a la minimización global de la siguiente función de energía:

$$\begin{aligned} \min_{\{\Omega_i\}_{i=1}^2} \sum_{i=1}^2 \int_{\Omega_i} -\log(f_i(x))dx + \lambda \int_{\Omega} |\delta\Omega_i| \\ \text{s.t. } \Omega_1 \cup \Omega_2 = \Omega, \quad \Omega_1 \cap \Omega_2 = \emptyset \end{aligned} \quad (3.1)$$

Esta minimización se realiza siguiendo un esquema eficiente basado en el enfoque primal-dual introducido por Bae, E. et al. en [72]. A su vez, según el novedoso enfoque propuesto por Vegas-Sánchez-Ferrero, G. et al. en [73] cada uno de los tejidos (f_i) puede ser caracterizados por la siguiente distribución Gamma:

$$f_i(x) = x^{k_i-1} \frac{e^{-\frac{x}{\theta_i}}}{\theta_i^k \Gamma(k_i)} \quad (3.2)$$

con i indexando cada uno de los tejidos y los parámetros que los caracterizan están representados por k y θ siendo $\Gamma(\cdot)$ la función Gamma.

3. Por último, se ajusta un modelo para la pared del ventrículo izquierdo basado en dos esferoides prolatos confocales [74]. El ajuste de los parámetros del modelo se realiza mediante la evaluación de una métrica basada en el estadístico Kappa cuyos valores se optimizan por medio de un procedimiento de gradiente descendente multiresolución.

Otro problema que pudimos encontrar en el procedimiento utilizado para segmentar el miocardio es que al utilizar el modelo de esferoides prolatos confocales resulta muy difícil segmentar correctamente el miocardio con sus deformaciones locales .

3.3 MEDICIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS

Una vez definidas las características se procede a implementar un software capaz de extraer de forma sistemática del volumen segmentado todas ellas. Para la implementación, se estudiaron diferentes opciones y finalmente se decidió implementar un *plugin* par el software *3D Slicer* [75] utilizando el lenguaje de programación C++. Esta decisión fue tomada en base a la gran variedad de algoritmos disponibles y la experiencia del grupo de trabajo con dicho software. Además de utilizar los algoritmos propios del *Slicer* se utilizaron las siguientes librerías:

- *Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK)* [76].
- *Visualization Toolkit (VTK)* [77].

De esta forma, la medición de las características estáticas se realiza directamente de los volúmenes correspondientes al miocardio y endocardio, mientras que par las características dinámicas primero se calcula el campo de deformación y la velocidad de las partículas del miocardio. Para ello, se realiza un

registrado no rígido del volumen del miocardio entre *End-Diastole* y *End-Sistole*.

La mayoría de los algoritmos de registrados no rígido buscan minimizar una función de costo de este estilo:

$$E(\Phi; I_F, I_M) = \frac{1}{\sigma_i^2} \text{Sim}(I_F, I_M \circ \Phi) + \frac{1}{\sigma_T^2} \text{Reg}(\Phi) \quad (3.3)$$

donde I_F e I_M son las imágenes fija y movida respectivamente, $\text{Sim}(I_F, I_M \circ \Phi)$ es la función de similitud que será mínima cuando I_F e I_M se encuentren alineadas, y $\text{Reg}(\Phi)$ es el termino de regularidad aplicado a cierto tipo de deformación Φ . El objetivo de estos algoritmos es minimizar esta función de energía respecto a la función de deformación Φ .

Los algoritmos de registrados no rígidos se caracterizan según la forma en que modelan la deformación. En nuestro caso el método *Demons* actualiza el campo de deformación mediante pequeños incrementos utilizando la ecuación de flujo óptico y un termino de suavizado para minimizar el termino de regularización. El algoritmo *Symmetric Log-Domain Demons* es una variación del método *Demons* propuesto por Thirion en [78]. En su trabajo Thirion propone la siguiente función de costo:

$$E(\Phi, s; I_F, I_M) = \frac{1}{\sigma_i^2} \text{Sim}(I_F, I_M \circ \Phi) + \frac{1}{\sigma_c^2} \text{dist}(\Phi, s) + \frac{1}{\sigma_T^2} \text{Reg}(s) \quad (3.4)$$

donde $\text{Sim}(I_F, I_M \circ \Phi) = \|I_F - I_M\|^2$ representa la medida de similaridad entre las imágenes a registrar, $\text{dist}(\Phi, s) = \|\Phi - s\|^2$ es la medida de similaridad entre la deformación Φ y s , $\text{Reg}(s)$ es el termino de regularidad que suavizada la deformación s , y $\{\sigma_i^2, \sigma_c^2, \sigma_T^2\}$ son tres constantes que permiten maximizar o minimizar a cada uno de los términos dentro de la ecuación. Este enfoque permite separar el problema a resolver utilizando dos funciones de costo. Primero se computa la deformación u minimizando la función de costo

$$E_{add}(\Phi, u; I_F, I_M) = \text{Sim}(I_F, I_M \circ (\Phi + u)) + \|u\|^2 \quad (3.5)$$

para luego aplicar un filtro de suavizado Gaussiano a la deformación actualizada para que satisfaga el término de regularización.

En este trabajo para calcular el campo de deformación y la velocidad del miocardio se utiliza la modificación del esquema de Thirion propuesta en [79] conocida como *Log-Domain Diffeomorphic Demons*. La modificación propuesta permite realizar la actualización del campo de deformación en cada iteración enteramente en espacio *log-domain*. Más específicamente, se representa a la deformación Φ con un campo de velocidades suavizado y estacionario $\Phi(x) = \exp(v)(x)$. Es así como se logra el difeomorfismo y se proporciona una forma eficiente para computar $\Phi^{-1}(x) = \exp(-v)(x)$. Finalmente la función de energía a minimizar queda definida de la siguiente forma:

$$E_{diffeo}(\Phi, u; I_F, I_M) = \text{Sim}(I_F, I_M \circ \exp(u)) + \|u\|^2 \quad (3.6)$$

donde ahora u es el campo de velocidades que define el incremento del campo de deformación.

Una vez que se obtuvo el campo de deformación y la velocidad se procede a calcular el tensor de esfuerzo y el tensor gradiente de velocidad para miocardio según se definió en la Sección 3.1. El índice de las características propuestas se deriva a partir de la media del volumen considerando la norma Frobenius de la matriz de autovalores del tensor correspondiente. El proceso completo para derivar los índices utilizados para las características dinámicas se puede ver en la Figura 3.4.

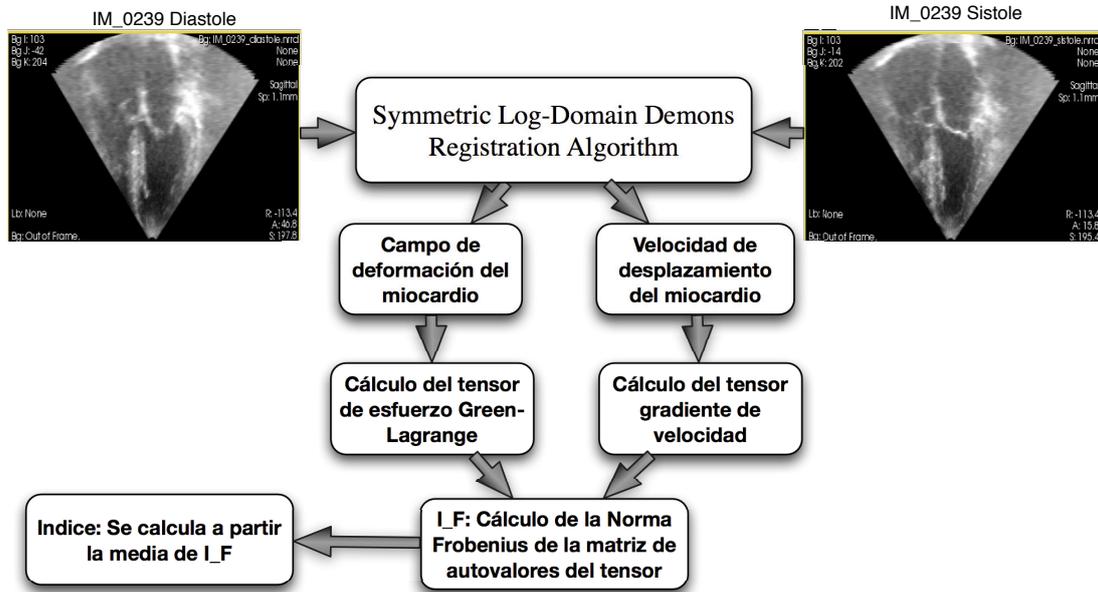


FIGURA 3.4: Esquema del proceso para derivar los índices de las características dinámicas.

3.4 VISUALIZACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DINÁMICAS

La interpretación adecuada de una característica es tan importante como la característica en sí misma. Por lo general los médicos derivan características lineales con una fácil interpretación, pero en este trabajo se proponen dos características nuevas cuya interpretación no es inmediata. Por eso resulta indispensable plantear junto con las características propuestas una metodología que permita interpretarlas.

De forma independiente al análisis de los datos y la extracción de los resultados, se implementaron dos esquemas de visualización, uno directo utilizando *glyph* [80] y el otro de forma indirecta utilizando la norma Frobenius. Al igual que en la medición de las características, la visualización se implementó en *C++* como un *plugin* de *3DSlicer* utilizando las librerías de *ITK* y *VTK*.

Glyph cúbicos: Este esquema consiste en una visualización directa de la información. Tanto la información del esfuerzo como el de la velocidad de desplazamiento del miocardio se visualizan directamente sobre el volumen del miocardio en 3D. La manera de visualizar esta información es utilizando *glyph* cúbicos donde su forma y color queda definida por los autovalores y autovectores del tensor correspondiente. Los valores altos son representados con colores cálidos (Figura 3.5). De esta forma, se puede observar fácilmente como es la propagación del esfuerzo o la velocidad dentro del miocardio.

Norma Frobenius: Este esquema consiste en una visualización indirecta de la información. Inicialmente se planteó visualizar en los planos axial, sagital y coronal la información de la norma Frobenius correspondiente a la matriz de autovalores del tensor (Figura 3.6). En esta visualización los colores más claros que tienden hacia el amarillo se corresponden con valores más altos.

El problema de este esquema tal cual está, es la dificultad que tiene la visualización del volumen completo. Para visualizar el volumen completo es necesario pasar por todos los cortes posibles. Esto nos motivó a sustituir el volumen correspondiente a la unión de los planos ortogonales por un volumen que muestre toda la información del miocardio en 3D equipado con un control para la selección del nivel a mostrar (Figura 3.7). Asimismo, esta visualización no permite observar fácilmente las zonas con mayor esfuerzo o velocidad. Para corregir esto, se agrupo la información

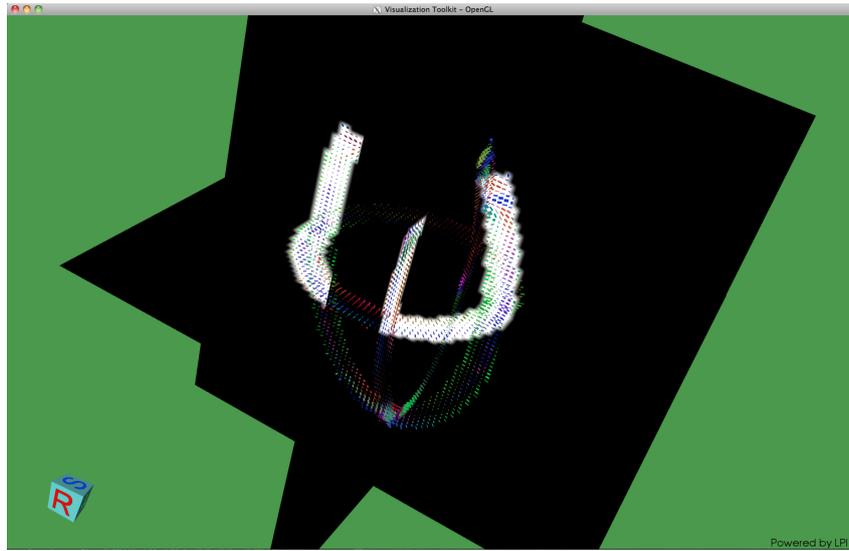


FIGURA 3.5: Primer esquema de visualización para las características dinámicas propuesto en este trabajo donde se visualiza la velocidad de desplazamiento del miocardio.

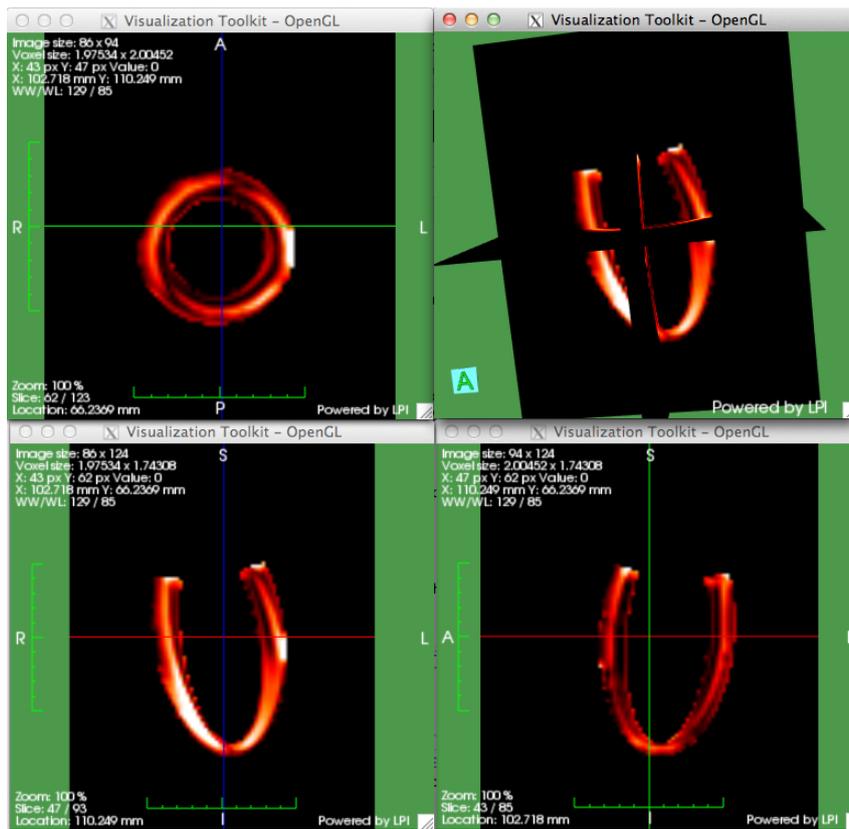


FIGURA 3.6: Visualización en 2D de la velocidad del miocardio para todo el volumen según la norma Frobenius del tensor gradiente de velocidades.

de la norma Frobenius en tres *clusters* como se definió en la Sección 3.1 (Figura 3.8). En esta visualización el color verde se corresponde con el mínimo valor y el color marrón oscuro con el máximo.

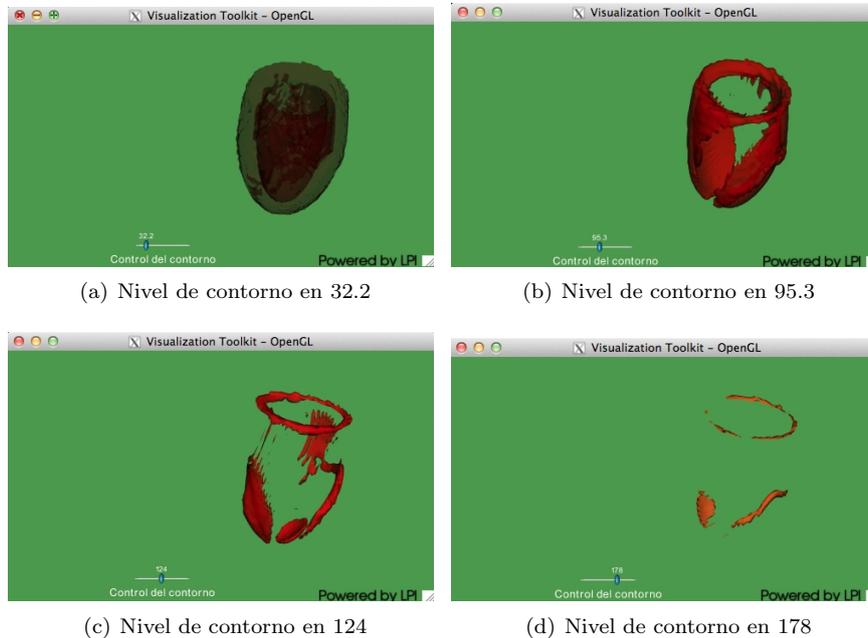


FIGURA 3.7: Visualización en 3D de la velocidad del miocardio para todo el volumen según la norma Frobenius del tensor gradiente de velocidades.

Esta visualización le permite al médico determinar fácilmente cual es la parte del miocardio que esta siendo sometida a un mayor esfuerzo o velocidad, por eso, se la integró con la visualización de la norma Frobenius (Figura 3.9 y 3.10) y se superpuso con la ecocardiografía (Figura 3.11 y 3.12).

3.5 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Siguiendo con el esquema de análisis de datos descrito en la Sección 2.5, una vez diseñado el experimento e implementado los algoritmos necesarios para la medición de las características definidas, se procede a recopilar la información de cada paciente ejecutando para todos los volúmenes dichos algoritmos.

Una vez recopilados los datos, y con el objetivo de distinguir el grado de IMF entre pacientes, se estudia la capacidad de distinción de cada una de las características utilizando la media como umbral para la clasificación. Este análisis se puede realizar mediante el test de *Student* o el *One-Way ANOVA* si los datos siguen una distribución Gaussiana. En caso contrario, se debe utilizar el test de Mann-Whitney (*U-test*) como ya se mencionó en la Sección 2.5.

Debido al número reducido de pacientes ($n < 30$), se decidió estudiar de forma individual cada una de las características bajo dos esquemas de clasificación. En una primera aproximación se intenta distinguir entre pacientes enfermos y sanos, para luego diferenciar entre los pacientes enfermos los que tienen una IMF ligera y los que tienen una IMF moderada-severa. El motivo de esta decisión se tomó debido al número reducido de casos de estudio.

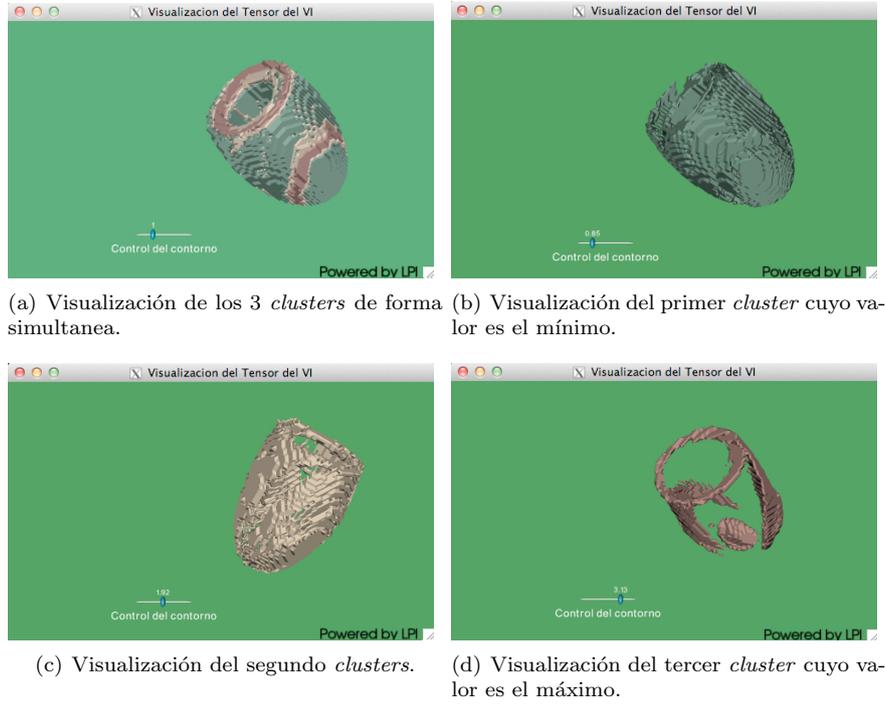


FIGURA 3.8: Visualización en 3D de la velocidad del miocardio para todo el volumen agrupado en tres *clusters*.

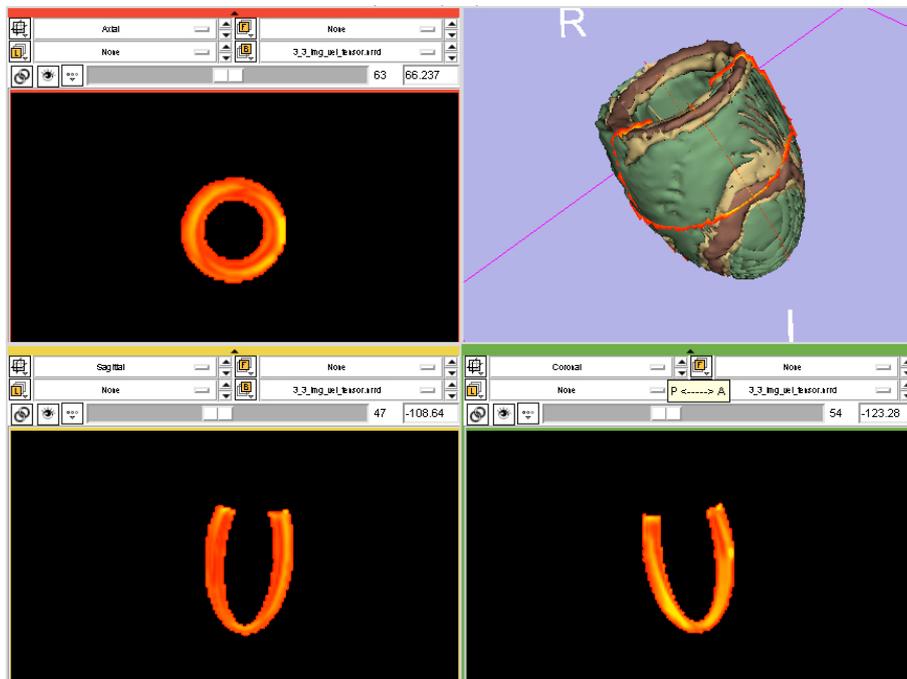


FIGURA 3.9: Segundo esquema de visualización para las características dinámicas propuesto en este trabajo donde se visualiza la velocidad de desplazamiento del miocardio.

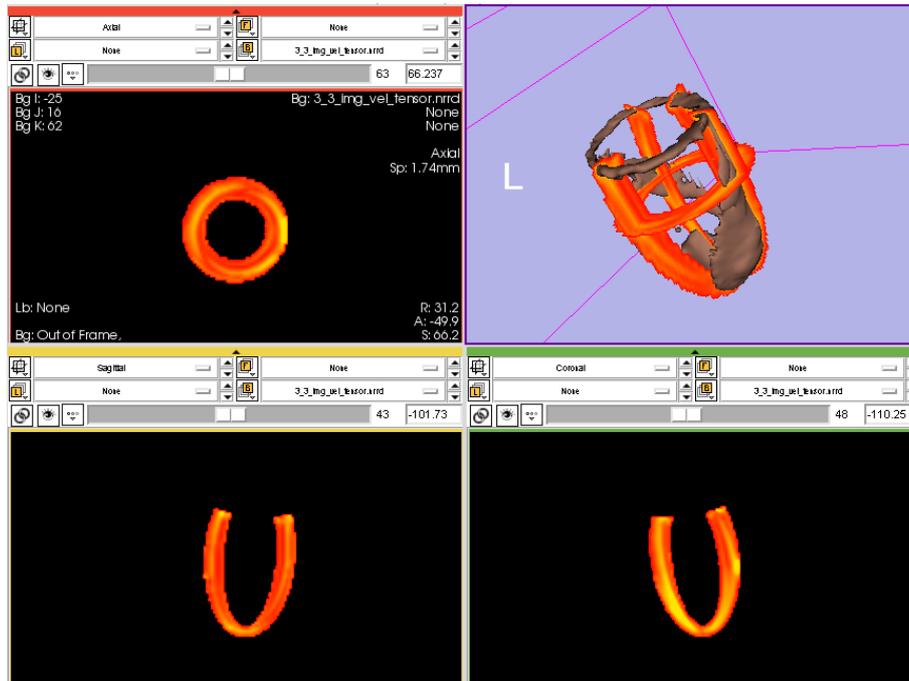


FIGURA 3.10: Segundo esquema de visualización para las características dinámicas propuesto en este trabajo donde se visualiza la velocidad de desplazamiento del miocardio mostrando en el volumen el *cluster* de mayor valor.

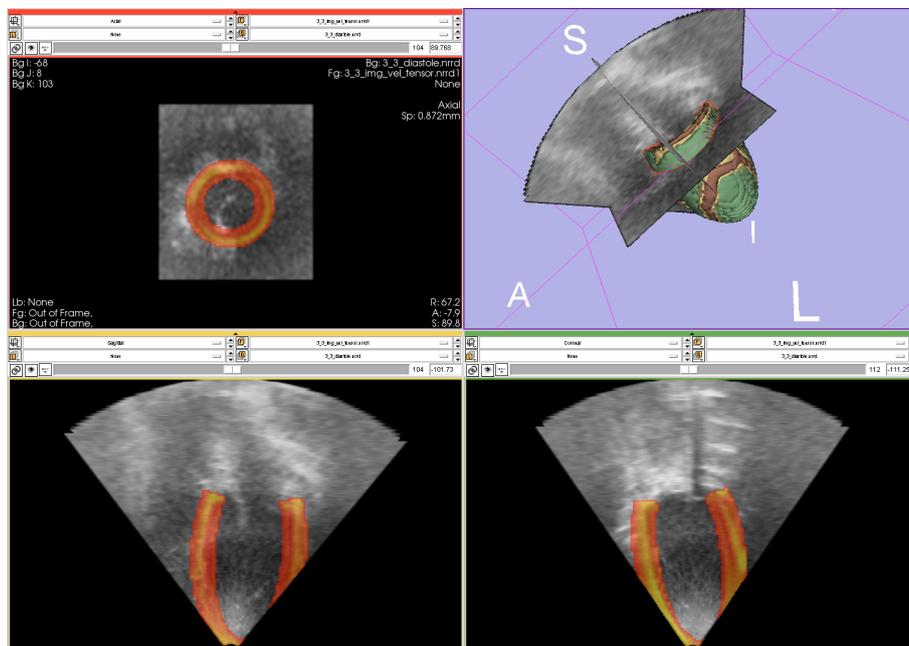


FIGURA 3.11: Segundo esquema de visualización para las características dinámicas propuesto en este trabajo donde se visualiza la velocidad de desplazamiento del miocardio con el volumen original superpuesto.

Inicialmente se estudió la relación existente entre las características dinámicas mediante un gráfico de dispersión. El objetivo de este análisis fue determinar si el esfuerzo y la velocidad de desplazamiento del miocardio mantienen algún tipo de relación o si siguen algún tipo de tendencia. En la Figura 3.13(a) se puede observar la dispersión de las características dinámicas para el primer esquema de clasificación (Enfermos, Sanos). En dicha gráfica se puede ver que ambas características están fuertemente relacionadas y la relación es la misma para todos los datos. También se puede observar que los enfermos presentan una disminución de estos valores respecto a los sanos. Por el contrario, para el esquema de cuantificación del grado de la IMF (Ligera, Moderada-Severa), se puede observar que existe una fuerte correlación entre las características pero no se observa una disminución de los valores según la severidad de la IMF (Figura 3.13(b)).

El próximo paso a seguir en este análisis inicial de los datos, es determinar si los datos de las características estudiadas siguen una distribución Gaussiana. En una primera aproximación se tomaron los datos de las características dinámicas y se los represento respecto a una distribución normal empírica (Figura 3.14). En esta gráfica se marca con una cruz la relación existente entre la distribución probabilística empírica y el valor correspondiente a cada uno de los datos. Los percentiles 25 y 75 están conectados mediante una línea sólida, mientras que la extensión al resto de los datos se marca mediante una línea punteada. También se puede ver como los datos se encuentran cercanos en torno a la mediana y mantienen una simetría. Debido a esto, es posible intuir que los datos siguen una distribución normal.

Para comprobar realmente si los datos siguen una distribución normal, se debe utilizar alguno de los test existente para este propósito. En particular se utilizo el test de Shapiro-Wilk debido a que el tamaño de la población es < 30 y no es posible utilizar el test χ^2 GOF. El resultado del test confirmo lo comentado anteriormente sobre la distribución normal de los datos para todas las características extraídas (dinámicas y estáticas).

Finalizando con el análisis inicial de los datos del esfuerzo y la velocidad de desplazamiento del

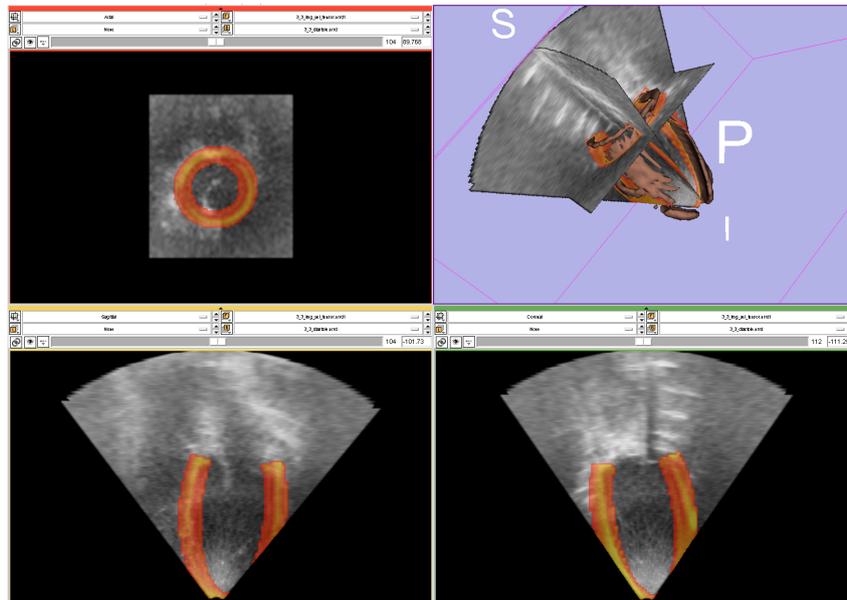


FIGURA 3.12: Segundo esquema de visualización para las características dinámicas propuesto en este trabajo donde se visualiza la velocidad de desplazamiento del miocardio mostrando en el volumen el *cluster* de mayor valor con el volumen original superpuesto.

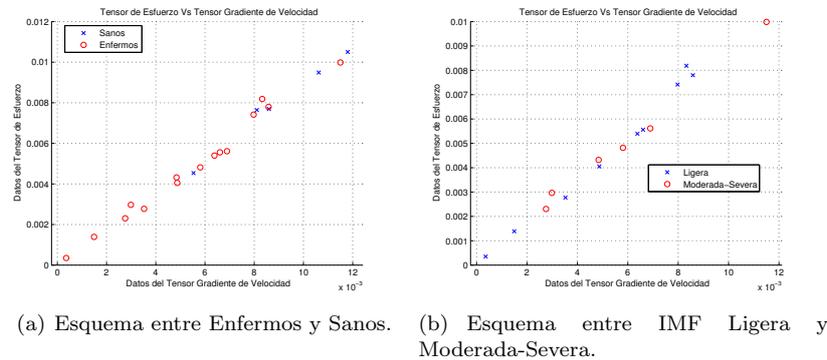


FIGURA 3.13: Diagrama de dispersión entre el esfuerzo y la velocidad de desplazamiento del miocardio.

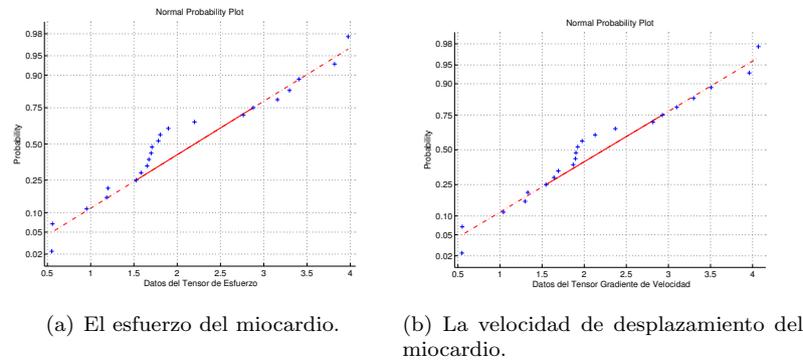
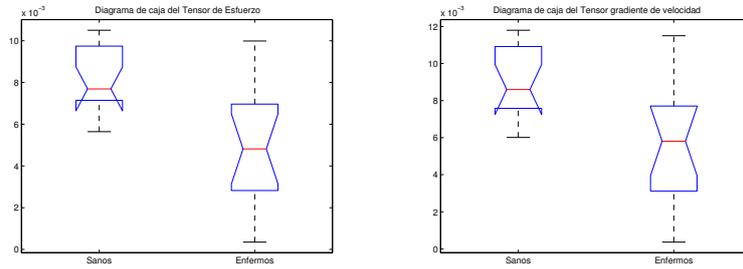


FIGURA 3.14: Representación de los datos respecto a una distribución normal.

miocardio, se utiliza un diagrama de cajas o *Boxplot* para resumir las principales características de los datos. En la Figura 3.15 se representan las características dinámicas en una primera aproximación distinguiendo entre pacientes Enfermos y Sanos. En dichos gráficos se puede observar que los *notches* no se encuentran superpuestos siendo posible garantizar con un 95% de confianza que la media de las respectivas poblaciones puede diferenciarlos. Debido al número reducido de casos este análisis solamente muestra una tendencia que deberá ser confirmada con un número mayor de casos. A su vez, en la Figura 3.16 se puede observar el segundo esquema de clasificación de la población enferma donde no parece ser posible diferenciar entre los pacientes con una disfunción Ligera y Moderada-Severa simplemente con la media de cada población.

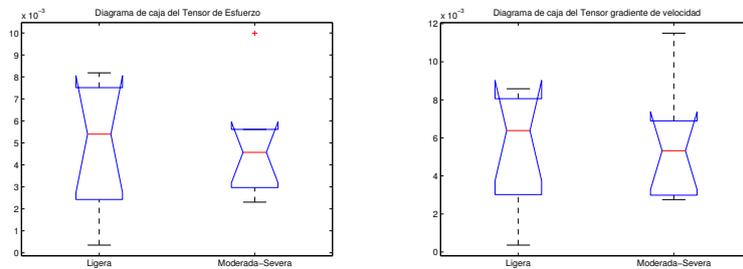
Una vez comprobada la gaussianidad de los datos, es necesario comprobar la homocedasticidad de los mismos antes de aplicar el test paramétrico *One-Way ANOVA* para determinar si la media puede ser utilizada como umbral para la clasificación. En particular se utilizó el *F-test* para este propósito ya que el número de muestras es < 30 . El resultado del test confirma la homocedasticidad datos siendo posible aplicar el test *One-Way ANOVA*. En la Tabla 3.1 se puede observar el p-valor obtenido del test.

Cuando el p-valor del test *One-Way ANOVA* es $< 0,05$, es posible rechazar la hipótesis nula y considerar que los grupos estudiados no pertenecen a la misma población, siendo la media de cada población adecuada para distinguir a cada elemento. Los resultados del test obtenidos para las características propuestas bajo el primer esquema de clasificación muestran que es posible utilizar la media de las poblaciones como umbral para la clasificación.



(a) Diagrama de caja del esfuerzo del mio- (b) Diagrama de caja de la velocidad de
cardio. desplazamiento del miocardio.

FIGURA 3.15: Diagrama de caja de las características dinámicas definidas en la Sección 3.1 entre pacientes Enfermos y Sanos.



(a) Diagrama de caja del esfuerzo del mio- (b) Diagrama de caja de la velocidad de
cardio. desplazamiento del miocardio.

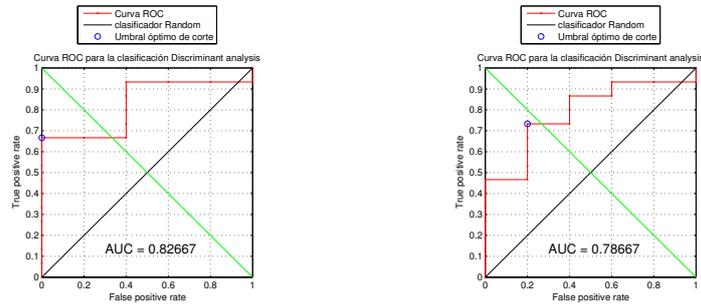
FIGURA 3.16: Diagrama de caja de las características dinámicas definidas en la Sección 3.1 entre pacientes enfermos con una IMI Ligera y Moderada-Severa.

Una vez finalizado el análisis estadístico inicial, y con una primera impresión sobre los datos estudiados, se procede a utilizar como umbral el discriminante lineal de Fisher para cuantificar el grado de IMI. Para evitar las dependencias entre el conjunto de entrenamiento y el de prueba debido al número reducido de muestras se utiliza una estrategia *Leave One Out* [64]. La bondad del clasificador en relación a las características usadas es evaluada utilizando las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

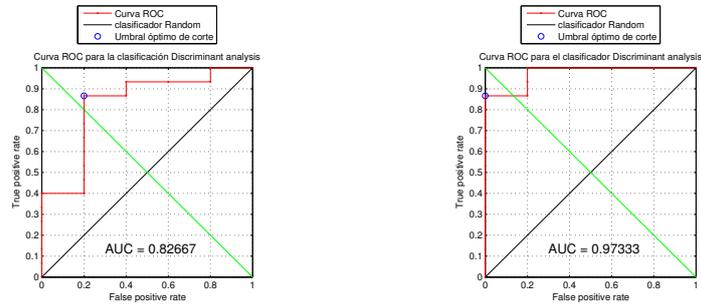
En la Figura 3.17 se observan las curvas ROC de todas las características estudiadas para la clasificación entre pacientes enfermos y sanos. Por otro lado, en la Tabla 3.2 se resumen los resultados estadísticos del test *One-Way ANOVA*, el rendimiento del clasificador obtenido (Especificidad, Sensibilidad y Presión) y el área bajo la curva ROC (AUC).

Los resultados obtenidos bajo el primer esquema de clasificación (Sanos y Enfermos) reflejan un buen rendimiento para todas las características menos para el área que envuelve al miocardio. Las características propuestas (el esfuerzo y velocidad del miocardio) se destacan por estar dentro de las cuatro características que mejor rendimiento presentan en la clasificación.

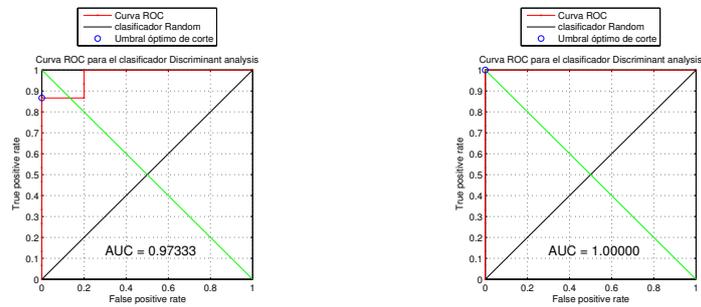
Al analizar el rendimiento del clasificador bajo el segundo esquema (enfermos con una IMI Ligera y Moderada-Severa), y a pesar que el análisis estadístico inicial (*One-Way ANOVA*) muestra que no es



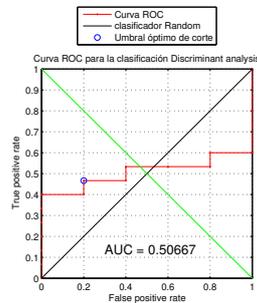
(a) Curva ROC del esfuerzo del miocardio. (b) Curva ROC de la velocidad de desplazamiento del miocardio.



(c) Curva ROC de la fracción de eyección (FE). (d) Curva ROC del Volumen del VI.



(e) Curva ROC de la Masa del VI. (f) Curva ROC del Area del anillo mitral.



(g) Curva ROC del Area del volumen del miocardio.

FIGURA 3.17: Curva ROC de las características definidas en la Sección 3.1 entre pacientes Enfermos y Sanos.

Característica	Tipo de clasificación	p-valor
Esfuerzo del miocardio	Sanos y Enfermos	0,0203
	Ligera y Moderada-Severa	0,8768
Velocidad de desplazamiento	Sanos y Enfermos	0,0281
	Ligera y Moderada-Severa	0,7858
Fracción de eyección	Sanos y Enfermos	0,0152
	Ligera y Moderada-Severa	0,7609
Volumen del VI	Sanos y Enfermos	0,8698
	Ligera y Moderada-Severa	0,7898
Masa del VI	Sanos y Enfermos	0,671
	Ligera y Moderada-Severa	0,8378
Area del anillo mitral	Sanos y Enfermos	0,9795
	Ligera y Moderada-Severa	0,342
Area del volumen del miocardio	Sanos y Enfermos	0,4651
	Ligera y Moderada-Severa	0,7124

TABLA 3.1: Resultados estadísticos del test *One-Way ANOVA* para las características estudiadas.

Característica	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
Esfuerzo del miocardio	0,8266	0,7333	0,8000	0,7500
Velocidad de desplazamiento	0,7866	0,7333	0,8000	0,7500
Fracción de eyección	0,8266	0,6667	0,8000	0,7000
Volumen del VI	0,9733	0,8000	1	0,8500
Masa del VI	0,7333	0,3333	0,6000	0,4000
Area del anillo mitral	1	1	1	1
Area del volumen del miocardio	0,5066	0,5333	0,6000	0,5500

TABLA 3.2: Resultados del rendimiento para las características estudiadas bajo la clasificación entre pacientes Sanos y Enfermos.

posible distinguir entre ambas clases utilizando la media como umbral, se observa un buen rendimiento para todas las características utilizando el umbral de Fisher para su clasificación (Tabla 3.3). En este caso el mejor rendimiento se obtienen con el esfuerzo del miocardio. Si bien es cierto que se observa un sobre entrenamiento en el proceso de clasificación, estos resultados marcan una tendencia que deberá ser confirmada analizando un número mayor de pacientes.

Con el objetivo de analizar los resultados de combinar las características y ver su poder discriminante se utiliza un esquema de selección subóptimo *Greedy* con el criterio de bondad J_4 . El resultado de la selección de las características se resumen en la Tabla 3.4 y determina el siguiente orden de prioridades al ser combinadas: el volumen del VI, la fracción de eyección, la velocidad de desplazamiento, el esfuerzo del miocardio, el área del volumen del miocardio, la masa del VI y el área del anillo mitral.

Según el orden definido en el proceso de selección, se combinaron las primeras cuatro características utilizando un análisis de componentes principales (PCA) con el objetivo de resumir y mejorar la información de las características. La notación que utilizaremos será $\text{PCA}_k\{F_1 + F_2 + \dots + F_q\}$ para denotar las primeras k nuevas características del PCA sobre las características F_1, F_2, \dots, F_q .

Característica	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
Esfuerzo del miocardio	0,9444	0,8333	0,8889	0,8667
Velocidad de desplazamiento	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333
Fracción de eyección	0,5556	1,0000	0	0,4000
Volumen del VI	0,7963	0,8333	0,6667	0,7333
Masa del VI	0,9444	0,8333	0,7778	0,8000
Area del anillo mitral	0,5185	0,5000	0,5556	0,5333
Area del volumen del miocardio	0,7037	0,3333	0,6667	0,5333

TABLA 3.3: Resultados del rendimiento para las características estudiadas bajo la clasificación entre pacientes enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa.

Característica	1 caract.	2 caract.	3 caract.	4 caract.	5 caract.	6 caract.	7 caract.
Velocidad del miocardio	0,1501	0,1976	0,1911	0	0	0	0
Esfuerzo del miocardio	0,1370	0,1915	0,1868	0,1775	0	0	0
Area del anillo mitral	0,0303	0,1260	0,1401	0,1424	0,1414	0,1308	0,1166
Area del volumen del miocardio	0,0862	0,1580	0,1632	0,1601	0,1557	0	0
Volumen del VI	0,2424	0	0	0	0	0	0
Masa del VI	0,0470	0,1337	0,1454	0,1465	0,1447	0,1336	0
Fracción de Eyección	0,1763	0,2119	0	0	0	0	0

TABLA 3.4: Resultados de evaluar el criterio de bondad J_4 para la combinación de las características estudiadas. En negrita se marca la característica cuyo criterio de bondad es máximo al ser incluida en la nueva base de representación.

En las Tablas 3.6 y 3.7 se resume el rendimiento de la clasificación al combinar las cuatro mejores características según el criterio de bondad J_4 (Volumen del VI, FE, Velocidad de desplazamiento y Esfuerzo del miocardio) utilizando el modelo PCA bajo el primer y segundo esquema de clasificación respectivamente.

Se puede observar que el análisis PCA bajo el segundo esquema de clasificación (enfermos con IMF Ligera y Moderada-Severa), revela que los mejores rendimientos se obtiene al combinar las características propuestas (el esfuerzo y velocidad del miocardio) con la FE y/o el volumen del VI. A su vez, el mejor rendimiento se obtiene al combinar el volumen del VI con el esfuerzo del miocardio ($PCA_2\{\text{Vol} + \text{Esf}\}$), y el volumen del VI con la FE y el esfuerzo o la velocidad del miocardio ($PCA_1\{\text{Vol} + \text{FE} + \text{Vel}\}$ y $PCA_1\{\text{Vol} + \text{FE} + \text{Esf}\}$).

Al combinar el volumen del VI y la FE con el esfuerzo y la velocidad del miocardio se logra mejorar el rendimiento para cuantificar el grado de IMF en un 16,67 % la especificidad, un 11,11 % la sensibilidad y un 13,33 % la precisión. En la Tabla 3.5 se resumen los mejores resultados obtenidos para cuantificar el grado de IMF.

Por el contrario, se puede observar que bajo el primer esquema de clasificación (Sanos y Enfermos) el análisis PCA revela que el mejor rendimiento se obtiene al combinar la FE con el esfuerzo del miocardio. De esta forma se obtiene una mejora del 6,67 % en la especificidad respecto a la clasificación individual de las características a costa de perder un 20 % en la sensibilidad de la clasificación. Este resultado debe ser tomado con cuidado debido al sesgo obtenido al trabajar con un número tan pequeño de casos y al problema de sobre entrenamiento que se pudo observar anteriormente.

Característica	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
PCA ₂ {Vol + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vol + FE + Vel}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vol + FE + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vel + Esf}	0,9815	0,8333	0,8889	0,8667
PCA ₁ {FE + Vel}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
PCA ₂ {Vol + Vel + Esf}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
PCA ₂ {Vol + FE + Vel}	0,9815	0,8333	1,0000	0,9333
Esfuerzo del miocardio	0,9444	0,8333	0,8889	0,8667
Velocidad de desplazamiento	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333
Fracción de eyección	0,5556	1,0000	0	0,4000

TABLA 3.5: Resumen de los mejores rendimientos obtenidos para la clasificación entre pacientes enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa.

Nuevas características	Combinaciones	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
$k = 1$	PCA ₁ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,8400	0,6667	0,8000	0,7000
	PCA ₁ {Vol + FE + Vel}	0,7867	0,6000	0,8000	0,6500
	PCA ₁ {Vol + FE + Esf}	0,8800	0,6000	0,8000	0,6500
	PCA ₁ {Vol + Vel + Esf}	0,7467	0,5333	0,8000	0,6000
	PCA ₁ {FE + Vel + Esf}	0,8266	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₁ {Vel + Esf}	0,8266	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₁ {FE + Esf}	0,8533	0,8667	0,8000	0,8500
	PCA ₁ {Vol + Esf}	0,6133	0,5333	0,8000	0,6000
	PCA ₁ {FE + Vel}	0,8400	0,8667	0,8000	0,8500
	PCA ₁ {Vol + Vel}	0,6267	0,5333	0,8000	0,6000
PCA ₁ {Vol + FE}	0,6400	0,8000	0,6000	0,7500	
$k = 2$	PCA ₂ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,7867	0,8000	0,8000	0,8000
	PCA ₂ {Vol + FE + Vel}	0,8400	0,8667	0,8000	0,8500
	PCA ₂ {Vol + FE + Esf}	0,8400	0,8667	0,8000	0,8500
	PCA ₂ {Vol + Vel + Esf}	0,7200	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₂ {FE + Vel + Esf}	0,8400	0,8000	0,8000	0,8000
	PCA ₂ {Vel + Esf}	0,7867	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₂ {FE + Esf}	0,8400	0,8000	0,8000	0,8000
	PCA ₂ {Vol + Esf}	0,7200	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₂ {FE + Vel}	0,8400	0,8000	0,8000	0,8000
	PCA ₂ {Vol + Vel}	0,6933	0,7333	0,8000	0,7500
PCA ₂ {Vol + FE}	0,8000	0,6000	0,8000	0,6500	
$k = 3$	PCA ₃ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,7867	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₃ {Vol + FE + Vel}	0,8000	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₃ {Vol + FE + Esf}	0,7867	0,7333	0,8000	0,7500
	PCA ₃ {Vol + Vel + Esf}	0,6400	0,7333	0,6000	0,7500
	PCA ₃ {FE + Vel + Esf}	0,8133	0,7333	0,8000	0,7500
$k = 4$	PCA ₄ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,7867	0,6667	0,8000	0,7000

TABLA 3.6: Resultados del rendimiento para las nuevas características estudiadas bajo la clasificación entre pacientes Sanos y Enfermos.

Nuevas características	Combinaciones	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
$k = 1$	PCA ₁ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,9815	0,8333	1,0000	0,9333
	PCA ₁ {Vol + FE + Vel}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	PCA ₁ {Vol + FE + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	PCA ₁ {Vol + Vel + Esf}	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333
	PCA ₁ {FE + Vel + Esf}	0,9815	0,8333	0,8889	0,8667
	PCA ₁ {Vel + Esf}	0,9815	0,8333	0,8889	0,8667
	PCA ₁ {FE + Esf}	1,0000	1,0000	0,7778	0,8667
	PCA ₁ {Vol + Esf}	0,8704	0,5000	0,7778	0,6667
	PCA ₁ {FE + Vel}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
	PCA ₁ {Vol + Vel}	0,8148	0,5000	0,6667	0,6000
PCA ₁ {Vol + FE}	0,7222	0,3333	0,6667	0,5333	
$k = 2$	PCA ₂ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,9444	0,5000	0,8889	0,7333
	PCA ₂ {Vol + FE + Vel}	0,9815	0,8333	1,0000	0,9333
	PCA ₂ {Vol + FE + Esf}	0,9630	0,6667	1,0000	0,8667
	PCA ₂ {Vol + Vel + Esf}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
	PCA ₂ {FE + Vel + Esf}	0,9260	0,8333	0,7778	0,8000
	PCA ₂ {Vel + Esf}	0,7222	0,6667	0,5556	0,6000
	PCA ₂ {FE + Esf}	0,9630	0,8333	0,7778	0,8000
	PCA ₂ {Vol + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	PCA ₂ {FE + Vel}	0,9260	0,8333	0,7778	0,8000
	PCA ₂ {Vol + Vel}	0,9815	1,0000	0,8889	0,9333
PCA ₂ {Vol + FE}	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333	
$k = 3$	PCA ₃ {Vol + FE + Vel + Esf}	1,0000	0,8333	1,0000	0,9333
	PCA ₃ {Vol + FE + Vel}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
	PCA ₃ {Vol + FE + Esf}	1,0000	0,8333	1,0000	0,9333
	PCA ₃ {Vol + Vel + Esf}	0,5741	0,5000	0,5556	0,5333
	PCA ₃ {FE + Vel + Esf}	0,8148	0,6667	0,7778	0,7333
$k = 4$	PCA ₄ {Vol + FE + Vel + Esf}	0,6296	0,5000	0,6667	0,6000

TABLA 3.7: Resultados del rendimiento para las nuevas características estudiadas bajo la clasificación entre pacientes enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa.

CONCLUSIONES Y FUTUROS TRABAJOS

En este trabajo se realiza un estudio detallado de la IMF e IMIC analizando los diferentes aspectos fisiológicos y posibles etiologías de esta enfermedad. La principal conclusión que se pudo recoger de dicho estudio es que para tener una RM se requiere de un remodelado local o global del VI. También se pudo observar que los mecanismos independientes más importantes responsables e influyentes en la severidad de la IMF son: el desplazamiento del músculo papilar posteromedial y los cambios producidos en el anillo mitral. Por último se pudo comprender que tanto la IMF como la IMIC son insuficiencias dinámicas y su severidad puede variar bastante con el tiempo. Su variación depende de la interacción dinámica entre las fuerzas existente (*Tethering force* y *Closing force*), junto con otros cambios fisiológicos (asincronía mecánica) y farmacológicos que modifican el equilibrio existente.

Junto con el estudio detallado de la IMF e IMIC se analizaron las características más relevantes utilizadas hoy en día para su diagnóstico de las que se destacan: el volumen del VI, la FE considerada uno de los indicadores más significativos sobre el funcionamiento del VI, el área de *tenting*, la longitud de *tethering*. El área de regurgitación que se mide utilizando las técnicas Doppler y el área del orificio de regurgitación (EROA). Este estudio nos revela la importancia de conocer los diferentes aspectos físicos utilizados para procesar la información Doppler y de los ecos de ultrasonidos como también las diferentes resoluciones existentes al manipular un escáner de ultrasonido.

Además del estudio detallado de la IMF e IMIC, en este trabajo se propone un conjunto de características que consideran la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad del VI y el esfuerzo para cuantificar la IMF junto con una metodología automática para su medición y visualización.

La decisión de utilizar el procedimiento cedido por Cordero-Grande, L. para segmentar el VI se tomó en base al buen rendimiento obtenido en la mayoría de los volúmenes estudiados y en que el proceso no requiere de una inicialización manual para segmentar correctamente los volúmenes. Además, el poder contar con asistencia técnica de forma rápida termino de definir nuestra decisión. El principal problema observado en la segmentación del miocardio se refleja en la imposibilidad de segmentar exactamente aquellos corazones que sufrieron una deformación local. Esto se debe a que el proceso ajusta la pared del miocardio considerando dos esferoides prolatos cofocales con un cierto grado de rigidez produciendo una interpolación entre la trayectoria real del miocardio y la aproximación. Por otro lado, se utilizó el algoritmo *Log-Domain Diffeomorphic Demons* para calcular el campo de deformación del miocardio por ser un algoritmo eficiente para computar grandes deformaciones y tener soporte en ITK.

Respecto a los resultados obtenidos, se ve una tendencia favorable para cuantificar el grado de IMF en los pacientes enfermos utilizando como umbral el discriminante lineal de Fisher. En especial esto se puede ver para las características dinámicas propuestas (el esfuerzo y la velocidad del miocardio) y la masa del VI. El mejor rendimiento se obtuvo con el esfuerzo del miocardio dando un 83,33 % de especificidad, un 88,89 % de sensibilidad y un área bajo la curva ROC de 94,44 %. A su vez, el esquema de selección

y extracción de características utilizado muestra que el esfuerzo y la velocidad del miocardio mejoran el rendimiento de la clasificación al ser combinadas con la FE o el volumen del VI. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67 % para la especificidad, un 11,11 % para la sensibilidad y un 13,33 % en la precisión del clasificador. Finalmente el mejor rendimiento se obtuvo al combinar el volumen del VI con el esfuerzo del miocardio ($PCA_2\{\text{Vol} + \text{Esf}\}$), y el volumen del VI con la FE y el esfuerzo o la velocidad del miocardio ($PCA_1\{\text{Vol} + \text{FE} + \text{Vel}\}$ y $PCA_1\{\text{Vol} + \text{FE} + \text{Esf}\}$).

Si bien es cierto que se observa un sobre entrenamiento en el proceso de clasificación, estos resultados marcan una tendencia que deberá ser confirmada analizando un número mayor de pacientes.

Para el esquema de clasificación entre pacientes enfermos y sanos, todas las características reflejan un buen rendimiento y el análisis PCA revela que el mejor rendimiento se obtiene al combinar la FE con el esfuerzo del miocardio. De esta forma obtiene una mejora del 6,67 % en la especificidad respecto a la clasificación individual de las características a costa de perder un 20 % en la sensibilidad de la clasificación. Este resultado debe ser tomado con cuidado debido al sesgo obtenido al trabajar con un número tan pequeño de casos y al problema de sobre entrenamiento que se pudo observar.

La principal conclusión que se puede extraer del estudio realizado es que existen indicios claros sobre la efectividad del esfuerzo y la velocidad del miocardio para cuantificar el grado de IMF. Los resultados obtenidos justifican y muestran la necesidad de ampliar el estudio con un número mayor de pacientes para confirmar la tendencia observada. La definición del proceso de obtención y análisis de las características junto con su implementación, fruto de este trabajo, nos permiten reproducir y profundizar los experimentos considerando un mayor número de pacientes de forma muy simple.

Una de las ventajas que tiene el procedimiento propuesto para cuantificar el grado de IMF es que el proceso es automático. De esta forma se logran reducir notablemente los tiempos utilizados comúnmente para su cuantificación. Por el contrario, el principal problema encontrado en este trabajo es la imposibilidad de extraer conclusiones generales de la tendencia observada sobre las características propuestas debido al número reducido de pacientes utilizados y al no haber podido diseñar el conjunto de datos utilizado de forma de lograr una mayor representatividad.

4.1 CONTRIBUCIONES Y PUBLICACIONES

La principal contribución de este trabajo se basa en la definición de un nuevo tipo de características aún no utilizadas para la cuantificación de la IMF. Dichas características contemplan un punto de vista diferente al utilizado hoy en día abriendo el camino a nuevos estudios en esta línea. A su vez, se implementa un software capaz de extraer de forma automática las características definidas en la Sección 3.1 junto con los esquemas de visualización propuesto para las características dinámicas.

Se destaca también como una contribución positiva el estudio detallado realizado de la RM, IMF e IMIC analizando los diferentes aspectos fisiopatológicos y sus posibles etiologías.

Por último como contribución general de esta tesis de máster vale la pena destacar que los resultados fueron recopilados y enviados a publicar en el *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB - 2011) cuyo artículo se puede consultar en el Apéndice A.

4.2 TRABAJOS A FUTURO

Los resultados obtenidos justifican y muestran la necesidad de ampliar este estudio preliminar con un número mayor de pacientes. Nuestros trabajos futuros en esta línea se encuentran orientados a:

1. Ampliar el conjunto de datos utilizados. Debido a que se logró renovar la licencia con Philips se buscará validar los resultados obtenidos eliminando el sesgo y el sobre entrenamiento del clasificador cometido al considerar un número reducido de pacientes.
2. Estudiar diferentes técnicas no lineales de clasificación y comparar su rendimiento con el discriminante lineal de Fisher.
3. Ampliar el número de cuantificaciones posibles a cinco (No IMF, Ligera, Moderada, Moderada-Sever, Severa) y evaluar el rendimiento de los clasificadores utilizados.
4. Segmentar el músculo papilar posteriomedial y la válvula mitral. Gracias a la colaboración del Hospital Clínico vamos a incorporar Ecocardiografías Transesofágicas a nuestro estudio. Al tener una mayor definición y un menor ruido en los datos, se intentará segmentar y determinar la distancia del músculo papilar posteriomedial como también de la válvula mitral para ser utilizadas como referencia al compararla con el esfuerzo y la velocidad del miocardio como también para contrastar con la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Manuel Revuelta and J. Manuel Bernal, “Insuficiencia mitral isquémica funcional: un debate abierto,” *Revista Española de Cardiología*, vol. 58, no. 4, pp. 327–332, apr 2005.
- [2] R. A. Levine, “Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution: From Paradoxes to Unifying Concepts,” *Circulation*, vol. 112, no. 5, pp. 745–758, aug 2005.
- [3] N. Manito, J. Roca, E. Castells, and E. Esplugas, “Insuficiencia mitral funcional. Fisiopatología e impacto del tratamiento médico y de las técnicas quirúrgicas de reducción ventricular izquierda,” *Revista Española de Cardiología*, vol. 57, pp. 512–520, 1999.
- [4] J.-M. Song, M.-J. Kim, Y.-J. Kim, S.-H. Kang, J.-J. Kim, D.-H. Kang, and J.-K. Song, “Three-dimensional characteristics of functional mitral regurgitation in patients with severe left ventricular dysfunction: a real-time three-dimensional colour Doppler echocardiography study,” *Heart*, vol. 94, no. 5, pp. 590–596, may 2008.
- [5] D. Adler, L. Goldman, A. O’Neil, and E. Cook, “Long-term survival of more than 2,000 patients after coronary artery bypass grafting,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 3, pp. 195–202, 1986.
- [6] K. Lehmann and C. Francis, “Mitral regurgitation in early myocardial infarction: incidence, clinical detection and prognostic implications,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 117, pp. 10–17, jul 1992.
- [7] D. S. Blondheim, L. E. Jacobs, M. N. Kotler, G. A. Costacurta, and W. R. Parry, “Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus,” *Am. Heart J.*, vol. 122, no. 3 Pt 1, pp. 763–771, sep 1991.
- [8] INE, *España en cifras 2010*. Instituto Nacional de Estadística, may 2010.
- [9] M. Grayburn, C. Kraft, and P. Nihoyannopoulos, “Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 16, no. 7, pp. 777–802, 2003.
- [10] F. Bursi, M. Enriquez-Sarano, V. T. Nkomo, S. J. Jacobsen, S. A. Weston, R. A. Meverden, and V. L. Roger, “Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation,” *Circulation*, vol. 111, no. 3, pp. 295–301, jan 2005.
- [11] F. Grigioni, M. Enriquez-Sarano, K. J. Zehr, K. R. Bailey, and A. J. Tajik, “Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment,” *Circulation*, vol. 103, no. 13, pp. 1759–1764, apr 2001.
- [12] A. Delabays, X. Jeanrenaud, P.-G. Chassot, L. K. Von Segesser, and L. Kappenberger, “Localization and quantification of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography,” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 5, no. 6, pp. 422–429, dec 2004.

- [13] A. Macnab, N. P. Jenkins, B. J. M. Bridgewater, T. L. Hooper, D. L. Greenhalgh, M. R. Patrick, and S. G. Ray, “Three-dimensional echocardiography is superior to multiplane transoesophageal echo in the assessment of regurgitant mitral valve morphology.” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 5, no. 3, pp. 212–222, jun 2004.
- [14] S. Müller, L. Müller, G. Laufer, and H. Alber, “Comparison of Three-Dimensional Imaging to Transesophageal Echocardiography for Preoperative Evaluation in Mitral Valve Prolapse,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 98, no. 2, pp. 243–248, 2006.
- [15] F. Veronesi, C. Corsi, L. Sugeng, E. G. Caiani, L. Weinert, V. Mor-Avi, S. Cerutti, C. Lamberti, and R. M. Lang, “Quantification of Mitral Apparatus Dynamics in Functional and Ischemic Mitral Regurgitation Using Real-time 3-Dimensional Echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 21, no. 4, pp. 347–354, apr 2008.
- [16] E. Agricola, M. Oppizzi, M. Pisani, F. Maisano, and A. Margonato, “Accuracy of real-time 3D echocardiography in the evaluation of functional anatomy of mitral regurgitation,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 127, no. 3, pp. 342–349, jul 2008.
- [17] S. G. Myerson, J. M. Francis, and S. Neubauer, “Direct and indirect quantification of mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance, and the effect of heart rate variability,” *Magn. Reson. Mater. Phys., Biol. Med.*, vol. 23, no. 4, pp. 243–249, jul 2010.
- [18] Y. Han, D. C. Peters, K. V. Kissinger, B. Goddu, S. B. Yeon, W. J. Manning, and R. Nezafat, “Evaluation of papillary muscle function using cardiovascular magnetic resonance imaging in mitral valve prolapse.” *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, no. 2, pp. 243–248, jul 2010.
- [19] M. T. Wu, W. Y. I. Tseng, M. Y. M. Su, C. P. Liu, K. R. Chiou, V. J. Wedeen, T. G. Reese, and C. F. Yang, “Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Mapping the Fiber Architecture Remodeling in Human Myocardium After Infarction: Correlation With Viability and Wall Motion,” *Circulation*, vol. 114, no. 10, pp. 1036–1045, aug 2006.
- [20] J. Chen, S.-K. Song, W. Liu, M. McLean, J. S. Allen, J. Tan, S. A. Wickline, and X. Yu, “Remodeling of cardiac fiber structure after infarction in rats quantified with diffusion tensor MRI.” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 285, no. 3, pp. H946–54, sep 2003.
- [21] O. A. Breithardt, A. M. Sinha, E. Schwammenthal, N. Bidaoui, K. U. Markus, A. Franke, and C. Stellbrink, “Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure.” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 41, no. 5, pp. 765–770, mar 2003.
- [22] H. Kanzaki, R. Bazaz, D. Schwartzman, K. Dohi, L. E. Sade, and J. Gorcsan, “A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping.” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 8, pp. 1619–1625, oct 2004.
- [23] Congreso anual de la sociedad española de ingeniería biomédica (caseib2011). [Online]. Available: <http://www.caseib2011.ccmijesususon.com/>
- [24] M. Quinones, “Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 15, no. 2, pp. 167–184, feb 2002.
- [25] Texas Heart Institute. [Online]. Available: <http://www.texasheartinstitute.org/>
- [26] E. Agricola, M. Oppizzi, M. Pisani, A. Meris, F. Masiano, and A. Margonato, “Ischemic mitral regurgitation: Mechanisms and echocardiographic classification,” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 9, no. 2, pp. 207–221, Jun 2007.

- [27] G. E. Burch, N. P. De Pasquale, and J. H. Phillips, "Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction." *Arch. Intern. Med.*, vol. 112, no. 1, pp. 112–117, jul 1963.
- [28] A. K. Mittal, M. J. Langston, K. E. Cohn, A. Selzer, and W. J. Kerth, "Combined Papillary Muscle and Left Ventricular Wall Dysfunction as a Cause of Mitral Regurgitation: An Experimental Study," *Circulation*, vol. 44, no. 2, pp. 174–180, aug 1971.
- [29] S. Kaul, W. D. Spotnitz, W. P. Glasheen, and D. A. Touchstone, "Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation." *Circulation*, vol. 84, no. 5, pp. 2167–2180, nov 1991.
- [30] S. He, A. A. Fontaine, E. Schwammenthal, A. P. Yoganathan, and R. A. Levine, "Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies." *Circulation*, vol. 96, no. 6, pp. 1826–1834, sep 1997.
- [31] Y. Otsuji, M. D. Handschumacher, N. Liel-Cohen, H. Tanabe, L. Jiang, E. Schwammenthal, J. L. Guerrero, L. A. Nicholls, G. J. Vlahakes, and R. A. Levine, "Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation." *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 37, no. 2, pp. 641–648, feb 2001.
- [32] H. Sabbah, H. Rosman, and T. Kono, "On the mechanism of functional mitral regurgitatio," *Am. J. Cardiol.*, vol. 72, no. 14, pp. 1074–1076, 1993.
- [33] E. Messas, J. L. Guerrero, M. D. Handschumacher, C. M. Chow, S. Sullivan, E. Schwammenthal, and R. A. Levine, "Paradoxical Decrease in Ischemic Mitral Regurgitation With Papillary Muscle Dysfunction: Insights From Three-Dimensional and Contrast Echocardiography With Strain Rate Measurement," *Circulation*, vol. 104, no. 16, pp. 1952–1957, oct 2001.
- [34] S. F. Yiu, M. Enriquez-Sarano, C. Tribouilloy, J. B. Seward, and A. J. Tajik, "Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study." *Circulation*, vol. 102, no. 12, pp. 1400–1406, sep 2000.
- [35] J. Gorman III, R. Gorman, and T. Plappert, "Infarct Size And Location Determine Development Of Mitral Regurgitation In The Sheep Model," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 115, no. 3, pp. 615–622, 1998.
- [36] E. Agricola, M. Oppizzi, F. Maisano, and M. De Bonis, "Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 5, no. 5, pp. 326–334, oct 2004.
- [37] T. Kumanohoso, Y. Otsuji, S. Yoshifuku, K. Matsukida, C. Koriyama, A. Kisanuki, S. Minagoe, R. A. Levine, and C. Tei, "Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction." *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 125, no. 1, pp. 135–143, jan 2003.
- [38] R. Levine, E. Messas, N. Nathan, and L. Rudski, "New understanding of ischemic mitral regurgitation: the marionette and its masters," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 5, no. 5, pp. 313–317, oct 2004.
- [39] G. Valocik, O. Kamp, and C. Visser, "Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 6, no. 6, pp. 443–454, dec 2005.
- [40] J. H. Gorman III, R. C. Gorman, B. M. Jackson, Y. Hiramatsu, N. Gikakis, S. T. Kelley, M. G. Sutton, T. Plappert, and L. H. Edmunds, "Distortions of the mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation." *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 64, no. 4, pp. 1026–1031, oct 1997.

- [41] M. J. Antunes, “Mild-moderate ischemic mitral regurgitation: should it be treated together with CABG?” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 29, no. 3, pp. 353–354, mar 2006.
- [42] C. P. Appleton, M. A. Basnight, and M. S. Gonzalez, “Diastolic mitral regurgitation with atrioventricular conduction abnormalities: relation of mitral flow velocity to transmitral pressure gradients in conscious dogs.” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 843–849, sep 1991.
- [43] P. Lancellotti, P. Troisfontaines, A.-C. Toussaint, and L. A. Pierard, “Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction.” *Circulation*, vol. 108, no. 14, pp. 1713–1717, oct 2003.
- [44] R. Fasol, F. Lakew, B. Pfannmuller, M. J. Slepian, and E. Joubert-Hubner, “Papillary muscle repair surgery in ischemic mitral valve patients,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 70, no. 3, p. 771, sep 2000.
- [45] A. F. Frangi, W. J. Niessen, and M. A. Viergever, “Three-dimensional modeling for functional analysis of cardiac images, a review,” *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 20, no. 1, pp. 2–25, jan 2001.
- [46] A. F. Parisi, P. F. Moynihan, C. L. Feldman, and E. D. Folland, “Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography.” *Clin. Cardiol.*, vol. 2, no. 4, pp. 257–263, aug 1979.
- [47] N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, H. Gutgesell, N. Reichek, D. Sahn, and I. Schnittger, “Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms.” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 2, no. 5, pp. 358–367, aug 1989.
- [48] A. S. Lambert, “Proximal isovelocity surface area should be routinely measured in evaluating mitral regurgitation: a core review.” *Anesth. Analg.*, vol. 105, no. 4, pp. 940–943, oct 2007.
- [49] M. Martín Fernández, “Contribuciones al Análisis Automático y Semiautomático de Ecografía Fetal Tridimensional Mediante Campos Aleatorios de Markov y Contornos Activos. Ayudas al Diagnóstico Precoz de Malformaciones,” Ph.D. dissertation, Universidad de Valladolid E.T.S.I. Telecomunicación, nov 2001.
- [50] H. H. Arsenault and G. April, “Properties of speckle integrated with a finite aperture and logarithmically transformed,” *J. Opt. Soc. Am.*, vol. 66, no. 11, pp. 1160–1163, nov 1976.
- [51] S. Lowenthal and H. Arsenault, “Image Formation for Coherent Diffuse Objects: Statistical Properties,” *J. Opt. Soc. Am.*, vol. 60, no. 11, pp. 1478–1483, nov 1970.
- [52] I. Edler and C. H. Hertz, “The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954.” *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, vol. 24, no. 3, pp. 118–136, may 2004.
- [53] J. A. Kisslo and D. B. Adams, “Principles of Doppler Echocardiography and the Doppler Examination #1,” *London: Ciba-geigy*, vol. 30, pp. 1–28, 1987.
- [54] P. Suetens, *Fundamentals of medical imaging*, 2, Ed. Cambridge: Cambridge Univ Pr, apr 2002.
- [55] *Anatomy-Based Facial Tissue Modeling Using the Finite Element Method*. San Francisco, CA, USA: IEEE, 1996.
- [56] A. Samani, J. Bishop, M. Yaffe, and D. Plewes, “Biomechanical 3-D finite element modeling of the human breast using MRI data,” *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 20, no. 4, pp. 271–279, apr 2001.
- [57] X. Papademetris, A. Sinusas, and D. Dione, “Estimation of 3D left ventricular deformation from echocardiography,” *Medical Image Analysis*, vol. 5, no. 1, pp. 17–28, 2001.

- [58] J. Walker, M. Ratcliffe, and P. Zhang, "MRI-based finite-element analysis of left ventricular aneurysm," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 289, no. 2, pp. H692–H700, 2005.
- [59] J. Ohayon, P. Teppaz, G. Finet, and G. Rioufol, "In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and the finite element method," *Coronary Artery Disease*, vol. 12, no. 8, p. 655, dec 2001.
- [60] B. C. Wünsche, "A Toolkit for the Visualization of Tensor Fields in Biomedical Finite Element Models," Ph.D. dissertation, University of Auckland, may 2004.
- [61] D. Lovelock and H. Rund, *Tensors, differential forms, and variational principles*. Dover Publications, 1989.
- [62] W. Lai, D. Rubin, and E. Krempl, *Introduction to continuum mechanics*, ser. Pergamon unified engineering series. Pergamon Press, 1986, vol. 17.
- [63] S. Watanabe, *Pattern recognition: human and mechanical*. Wiley New York, 1985.
- [64] A. Jain and R. Duin, "Statistical pattern recognition: A review," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 22, no. 1, pp. 4–37, 2000.
- [65] S. Raudys and A. Jain, "Small sample size effects in statistical pattern recognition: recommendations for practitioners and open problems," *Int. C. Patt. Recog.*, vol. 13, no. 3, pp. 2562–264, 1991.
- [66] A. Jain and B. Chandrasekaran, "Dimensionality and sample size considerations," *Pattern Recognition Practice*, vol. 2, no. 39, pp. 835–855, 1982.
- [67] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*, 2nd ed. San Diego: Academic Pr, 1990.
- [68] D. Green and J. Swets, *Signal detection theory and psychophysics*. Robert E. Krieger, 1974.
- [69] S. Shapiro and M. Wilk, "An analysis of variance test for normality (complete samples)," *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, pp. 591–611, 1965.
- [70] Nearly raw raster data. [Online]. Available: <http://teem.sourceforge.net/nrrd/index.html>
- [71] L. Cordero-Grande and G. Vegas-Sánchez-Ferrero, "Unsupervised 4D myocardium segmentation with a Markov Random Field based deformable model," *Medical Image Analysis*, vol. 15, no. 3, pp. 283–301, 2011.
- [72] E. Bae, J. Yuan, and X. Tai, "Global minimization for continuous multiphase partitioning problems using a dual approach," *Int J. Comput. Visio.*, vol. 92, no. 1, pp. 112–129, 2009.
- [73] G. Vegas-Sánchez-Ferrero, D. Martín-Martínez, S. Aja-Fernández, and C. Palencia, "On the influence of interpolation on probabilistic models for ultrasonic images," in *International Symposium on Biomedical Imaging*. IEEE Press, 2010, pp. 292–295.
- [74] E. Waks, J. Prince, and A. Douglast, "Cardiac motion simulator for tagged mri," *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, p. 182, 1996.
- [75] 3d slicer. [Online]. Available: <http://www.slicer.org/>
- [76] Insight segmentation and registration toolkit. [Online]. Available: <http://www.itk.org/>
- [77] Visualization toolkit. [Online]. Available: <http://www.vtk.org/>
- [78] J. Thirion, "Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell's demons," *Medical Image Analysis*, vol. 2, no. 3, pp. 243–260, 1998.

-
- [79] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, and N. Ayache, “Symmetric log-domain diffeomorphic registration: A demons-based approach,” *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 5241/2008, pp. 754–761, 2008.
- [80] G. Kindlmann and C. Westin, “Diffusion tensor visualization with glyph packing,” *IEEE Trans. Vis. Comput. Graphics*, vol. 12, no. 5, pp. 1329–1336, 2006.

Apéndice A

PUBLICACIONES DE ESTA TESIS DE MÁSTER

A. H. Curiale, G. Vegas-Sánchez-Ferrero, and T. Pérez-Sanz, “Cuantificación de la insuficiencia mitral funcional mediante el esfuerzo y la velocidad del miocardio,” en *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, 2011. CASEIB*. vol. XX, pp. XX–XX, 2011. (enviado)

Cuantificación de la insuficiencia mitral funcional mediante el esfuerzo y la velocidad del miocardio

A.H. Curiale^{1*}, G. Vegas-Sánchez-Ferrero¹, T. Pérez-Sanz² y S. Aja-Fernández¹

¹Laboratorio de procesado de imágenes (LPI), E.T.S.I Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {ariel,gvegsan,santi}@lpi.tel.uva.es

²Servicio de Cardiología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España.

Resumen

La calidad de vida y la posibilidad de sufrir un infarto o incluso la muerte está relacionada con la severidad de la regurgitación mitral y la insuficiencia mitral funcional. Encontrar nuevos índices que permitan identificar su etiología o severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos. En este trabajo se proponen nuevas características que consideren la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad y el esfuerzo del ventrículo izquierdo con el fin de cuantificar de forma automática la insuficiencia mitral funcional a partir de ecocardiografías 4D. Además, se propone un método visual para interpretar las características propuestas. Se utiliza como umbral el discriminante lineal de Fisher para cuantificar el grado de IMF utilizando una estrategia Leave One Out debido al número reducido de muestras. El mejor rendimiento de la clasificación se obtuvo con el esfuerzo del miocardio para cuantificar el grado de IMF entre los pacientes enfermos. A su vez, se utilizó un esquema subóptimo de selección y un análisis de componentes principales para estudiar el rendimiento de la clasificación al combinar las características. De esta forma se pudo observar una mejora en la clasificación al combinar el esfuerzo y la velocidad del miocardio con la fracción de eyección o el volumen del ventrículo izquierdo. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67% para la especificidad, un 11,11% para la sensibilidad y un 13,33% en la precisión del clasificador. Estos resultados proporcionan indicios claros sobre la efectividad de las características propuestas para la cuantificación de la insuficiencia mitral funcional.

1. Introducción

La regurgitación mitral es un trastorno de la válvula mitral caracterizado por la filtración de la sangre por una mala oclusión de la válvula mitral. Más concretamente, se denomina insuficiencia mitral funcional (IMF) o funcional mitral regurgitation (FMR) a la regurgitación que se produce a través de la válvula mitral, en ausencia de una afectación orgánica de los elementos que forman el aparato valvular y subvalvular [1]. La IMF es una complicación común en pacientes con una miocardiopatía isquémica o dilatada, y se debe a la dilatación del anillo mitral y/o al desplazamiento de los músculos papilares como consecuencia de un remodelado local o global del ventrículo izquierdo (VI)

del corazón entre otras causas.

La presencia de IMF se ha identificado como un factor predictivo de mayor mortalidad en pacientes con miocardiopatía de origen isquémico y la severidad de la regurgitación guarda una fuerte correlación con la mortalidad de los pacientes y la calidad de vida [2][3].

La insuficiencia mitral es un factor determinante para el desarrollo de insuficiencias cardíacas, originando más del 31,8% de todas las muertes en España y es la principal causa de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años según el Instituto Nacional de Estadística Español. La calidad de vida se ve afectada en gran medida con la severidad de la regurgitación mitral (RM) hasta el punto de llegar a la muerte [4]. Encontrar nuevas características para comprender su etiología o severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos.

Las principales técnicas empleadas para el diagnóstico de la IMF y determinar el grado de RM son la ecocardiografía 2D (Eco2D) y el Doppler (EcoDoppler) [5]. Estas técnicas resultan más atractivas que otras debido a que son sencillas, no invasivas y accesibles. Además, permiten la evaluación del sistema musculoesquelético en tiempo real sin radiaciones ionizantes. No obstante, en la IMF y la IMIC presenta también limitaciones, en su mayoría relacionadas con la baja resolución y contraste de las imágenes ecocardiográficas.

Entre los principales problemas que dificultan la evaluación de la severidad de la disfunción destacan: la dificultad de obtener el grado de regurgitación, la medición de la deformación de la válvula y del aparato subvalvular; y la evaluación del remodelado local y global del ventrículo izquierdo.

Las características más utilizadas para la cuantificación de la IMF y el grado de RM son las recomendadas por la *American Society Of Echocardiography* y se centran en el modelado de la regurgitación y la forma del VI, sin tener en cuenta la dinámica del miocardio. En este trabajo proponemos nuevas características que consideren la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad del VI y el esfuerzo. Además, se propone e implementa un método visual que permita interpretar las nuevas características

*El autor quiere agradecer al MECYT de Argentina en cooperación con la Fundación Carolina de España por la subvención otorgada hasta el mes de septiembre, como también a la JCyL por las subvenciones VA0339A10-2, VA376A11-2 y el Ministerio de Ciencia e Innovación Español por las subvenciones CEN-2009104 y TEC2010-17982.

propuestas.

El remodelado ventricular que puede ser causado por un infarto es el responsable de la mala coaptación de los velos valvulares y la generación de IMF al modificar las fuerzas que actúan sobre ellos. Por tanto, tiene sentido examinar el grado de correlación entre la movilidad y el esfuerzo del VI.

El documento se estructura de la siguiente manera: en la Sección 2 se presentan los materiales, las características estudiadas y el procedimiento para su medición y visualización. Posteriormente en la Sección 3, se presentan y discuten los resultados obtenidos para finalizar el artículo con una conclusión en la Sección 4.

2. Materiales y Características

2.1. Materiales

Los datos utilizados fueron recolectados de prácticas clínicas reales durante los últimos dos años en el Servicio de Cardiología del Hospital Río Hortega de Valladolid. La adquisición se realizó utilizando el sistema de ultrasonido *Philips iE33*. El conjunto de datos está compuesto por 4 mujeres y 18 hombres en un rango de edad entre 31 y 83 años con una media de 65,8 años. El conjunto de datos cuenta con 5 pacientes que no sufren de IMF, 13 con una IMF de origen isquémico y el resto de origen dilatada. A su vez, de los 5 pacientes sanos 3 presentan una disfunción que va desde ligera a severa con una dilatación del VI y de los 17 pacientes que padecen de IMF sólo 3 no presentan una disfunción y dilatación del VI.

2.2. Características

En la práctica el grado de IMF se puede cuantificar utilizando diferentes índices. En este trabajo utilizaremos algunas características recomendadas por la *American Society Of Echocardiography* para comparar con las características propuestas. En particular se utilizarán: el volumen del VI en diástole, el área del volumen del miocardio, el área del anillo mitral, la masa del ventrículo Izquierdo, eq. (1) y la fracción de eyección, eq. (2).

El área del anillo mitral se aproxima por el área de la superficie que cierra el volumen del endocardio.

A su vez, la masa del VI se calcula como sigue:

$$LVM = \rho \times V_m \quad (1)$$

donde $\rho = 1,05g/cm^3$ es la densidad del tejido muscular y V_m es el volumen del miocardio, calculado como:

$$V_m = V_{epicardio}(t) - V_{endocardio}(t)$$

Uno de los indicadores más significativos del funcionamiento del VI es la fracción de eyección (FE) y se define como:

$$FE = \frac{SV}{V_{endocardio}(t_{ED})} \times 100\% \quad (2)$$

donde SV es el *Stroke Volume* y se corresponde con volumen de sangre que se expulsa entre *End-Diastole* y *End-Sistole* ($SV = V_{endocardio}(t_{ED}) - V_{endocardio}(t_{ES})$)

Definición de las características propuestas

Las características propuestas para cuantificar la IMF son, el esfuerzo y la velocidad de desplazamiento del miocardio. El esfuerzo del miocardio no es otra cosa más que el *tensor de esfuerzo de Green-Lagrange*, definido como:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) \quad (3)$$

donde \mathbf{C} es el tensor derecho de Cauchy-Green

$$\begin{aligned} \mathbf{C} &= \mathbf{F}^T \mathbf{F} \\ \mathbf{F} &= \mathbf{I} + \mathbf{H} \end{aligned} \quad (4)$$

siendo $\mathbf{H} = \nabla \mathbf{u}$ el tensor gradiente de desplazamientos con $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \Phi(\mathbf{x}, t) - \mathbf{x}$ que es el campo de desplazamiento de una partícula y $\Phi(\mathbf{x}, t)$ la posición final de la partícula en el instante temporal t .

A su vez, la velocidad de desplazamiento del miocardio se calcula a partir del *tensor gradiente de velocidades* según:

$$\mathbf{L}(\mathbf{x}, t) = \nabla \mathbf{v}, \quad L_{ij} = \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \quad (5)$$

donde $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$ es la velocidad de una partícula en el instante t y se define como:

$$\mathbf{v}(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial \Phi(\mathbf{x}, t)}{\partial t} \quad (6)$$

La medición de las características se llevó a cabo tras segmentar el miocardio y endocardio de los volúmenes correspondiente para las fases cardíacas *End-Diastole* y *End-Sistole* utilizando el procedimiento propuesto en [6].

En particular, para las características propuestas, fue necesario primero calcular el campo de deformación y la velocidad de las partículas del miocardio. Para ello, se realizó un registro del volumen del miocardio entre *End-Diastole* y *End-Sistole* utilizando el algoritmo *Diffeomorphic Demons* propuesto en [7].

El índice de las características propuestas utilizado para comparar dos volúmenes se deriva a partir de la media del volumen considerando la norma Frobenius de la matriz de autovalores del tensor correspondiente.

Visualización de las nuevas características

La interpretación adecuada de una característica es tan importante como la característica en sí misma. Por lo general los médicos extraen características lineales con una fácil interpretación, pero en este trabajo se proponen dos características cuya interpretación no es inmediata. Por eso resulta indispensable plantear junto con las características propuestas una metodología que permita interpretarlas.

En este trabajo se plantean dos esquemas de visualización ambos implementados en C++ como un *plugin* para el software *3DSlicer* [8] utilizando las librerías de *ITK* y *VTK*.

El primer esquema consiste en mostrar la información de las características de forma directa mediante glifos (*glyph*) cúbicos [9]. La forma y el color queda definida por los autovalores y autovectores del tensor correspondiente, donde los valores altos son representados con colores cálidos. De

esta forma, se puede observar cómo es la propagación del esfuerzo o la velocidad dentro del miocardio.

El segundo esquema consiste en una visualización indirecta de la información. En ella, se calcula en cada voxel la norma de Frobenius de la matriz de autovalores del tensor en cuestión. Esta información se superpone en la ecocardiografía 3D para los planos axial, coronal y sagital. A su vez, se agrupa la información de la norma de Frobenius en tres grupos diferentes utilizando el método *K-Means* y se visualiza en 3D sobre la ecocardiografía (Figura 1 y 2). Esta visualización le permite al médico determinar fácilmente cual es la parte del miocardio que esta siendo sometida a un mayor esfuerzo o velocidad.

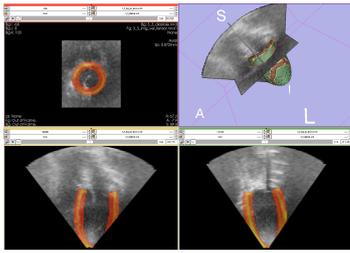


Figura 1. Visualización indirecta de la velocidad del miocardio donde se pueden ver las zona con mayor velocidad en un color mas claro.

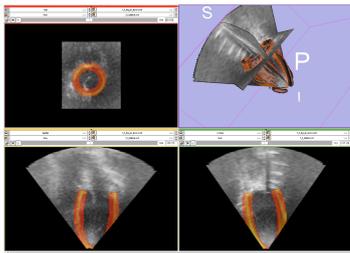


Figura 2. Visualización indirecta de la velocidad de desplazamiento del miocardio. en el volumen de la esquina superior izq. se visualiza el tejido sometido a la mayor velocidad.

3. Resultados y análisis de los datos

Inicialmente se estudió el conjunto de características de forma individual bajo dos esquemas de clasificación. En una primera aproximación se intenta distinguir entre pacientes enfermos y sanos, para luego diferenciar entre los pacientes enfermos los que tienen una IMF ligera y moderada-severa.

En un análisis estadístico inicial, se estudia la capacidad de discriminación que tiene la media de las características definidas en la Sección 2.2 utilizando un test de análisis de varianza (*One-Way ANOVA*). Para comprobar la Gausianidad y la homogeneidad de varianzas (homocedasticidad) de los datos, se emplea el test de Shapiro-Wilk y el F-test respectivamente. Cuando el p-valor del test *One-Way ANOVA* es $< 0,05$, es posible rechazar la hipótesis nula y considerar que los grupos estudiados no pertenecen a la misma población, siendo la media de cada población adecuada para distinguir a cada elemento. Los resultados del test obtenidos para las características propuestas bajo el primer esquema de clasificación muestran una tenden-

cia positiva para utilizar la media de las poblaciones como clasificador.

Finalizado el análisis estadístico inicial, se procede a utilizar como umbral el discriminante lineal de Fisher para cuantificar el grado de IMF. Para evitar las dependencias entre el conjunto de entrenamiento y el de prueba debido al número reducido de muestras se utiliza una estrategia *Leave One Out* [10]. La bondad del clasificador en relación a las características usadas es evaluada utilizando las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). En la Tabla 1 se resumen los resultados estadísticos del test *One-Way ANOVA*, el rendimiento obtenido (Especificidad, Sensibilidad y Precisión) y el área bajo la curva ROC (AUC) para todas las características estudiadas bajo ambos esquemas de clasificación. Estos resultados reflejan un buen rendimiento para todas las características menos para el área que envuelve al miocardio bajo el primer esquema de clasificación (enfremos y sanos). Al analizar el rendimiento del clasificador bajo el segundo esquema (enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa), y a pesar que el análisis estadístico inicial (*One-Way ANOVA*) muestra que no es posible distinguir entre ambas clases utilizando la media como umbral, se observa un buen rendimiento en todas las características para cuantificar el grado de IMF entre los pacientes enfermos utilizando el umbral de Fisher. En particular el mejor rendimiento se obtienen con el esfuerzo del miocardio.

Con el objetivo de analizar los resultados de combinar las características y ver su poder discriminante se utiliza un esquema de selección subóptimo *Greedy* con el criterio de bondad J_4 [11]. De esta forma se determinó la relevancia de cada característica al ser combinadas. El resultado obtenido en este proceso marcó el siguiente orden: el volumen del VI, la fracción de eyección, la velocidad de desplazamiento, el esfuerzo del miocardio, el área del volumen del miocardio, la masa del VI y el área del anillo mitral.

Según el orden definido por el proceso de selección se combinaron las primeras cuatro características utilizando un análisis de componentes principales (PCA). La notación que utilizaremos será $PCA_k\{F_1 + F_2 + \dots + F_q\}$ para denotar las primeras k nuevas características del PCA sobre las características F_1, F_2, \dots, F_q .

Al combinar el volumen del VI y la FE con el esfuerzo y la velocidad del miocardio se logra mejorar el rendimiento para cuantificar el grado de IMF en un 16,67 % la especificidad, un 11,11 % la sensibilidad y un 13,33 % la precisión. En la Tabla 2 se resumen los mejores resultados obtenidos para cuantificar el grado de IMF.

4. Conclusiones

Se observa una tendencia favorable para cuantificar el grado de IMF en los pacientes enfermos utilizando como umbral el discriminante lineal de Fisher. En especial esto se puede ver para las características dinámicas propuestas (el esfuerzo y la velocidad del miocardio) y la masa del VI .

Característica	AUC	Esp.	Sen.	Acc.	p-valor	AUC	Esp.	Sen.	Acc.	p-valor
[Enfermos , Sanos]					[IMF ligera , IMF Moderada-Severa]					
Esfuerzo del miocardio	0,8266	0,7333	0,8000	0,7500	0,0203	0,9444	0,8333	0,8889	0,8667	0,8768
Velocidad de desplazamiento	0,7866	0,7333	0,8000	0,7500	0,0281	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333	0,7858
Fracción de eyección	0,8266	0,6667	0,8000	0,7000	0,0152	0,5556	1,0000	0	0,4000	0,7609
Volumen del VI	0,9733	0,8000	1	0,8500	0,8698	0,7963	0,8333	0,6667	0,7333	0,7898
Masa del VI	0,7333	0,3333	0,6000	0,4000	0,671	0,9444	0,8333	0,7778	0,8000	0,8378
Area del anillo mitral	1	1	1	1	0,9795	0,5185	0,5000	0,5556	0,5333	0,342
Area del volumen del miocardio	0,5066	0,5333	0,6000	0,5500	0,4651	0,7037	0,3333	0,6667	0,5333	0,7124

Tabla 1. Resultados estadísticos del rendimiento de las características estudiadas para ambos esquemas de clasificación.

Característica	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
PCA ₂ {Vol + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vol + FE + Vel}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vol + FE + Esf}	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
PCA ₁ {Vel + Esf}	0,9815	0,8333	0,8889	0,8667
PCA ₁ {FE + Vel}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
PCA ₂ {Vol + Vel + Esf}	1,0000	1,0000	0,8889	0,9333
PCA ₂ {Vol + FE + Vel}	0,9815	0,8333	1,0000	0,9333
Esfuerzo del miocardio	0,9444	0,8333	0,8889	0,8667
Velocidad de desplazamiento	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333
Fracción de eyección	0,5556	1,0000	0	0,4000

Tabla 2. Resumen de los mejores rendimientos obtenidos para la clasificación entre pacientes enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa.

El mejor rendimiento se obtuvo con el esfuerzo del miocardio dando un 83,33 % de especificidad, un 88,89 % de sensibilidad y un área bajo la curva ROC de 94,44 %. A su vez, el esquema de selección y extracción de características utilizado muestra que el esfuerzo y la velocidad del miocardio mejoran el rendimiento de la clasificación al ser combinadas con la FE o el volumen del VI. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67 % para la especificidad, un 11,11 % para la sensibilidad y un 13,33 % en la precisión del clasificador. Finalmente el mejor rendimiento se obtuvo al combinar el volumen del VI con el esfuerzo del miocardio (PCA₂{Vol + Esf}), y el volumen del VI con la FE y el esfuerzo o la velocidad del miocardio (PCA₁{Vol + FE + Vel} y PCA₁{Vol + FE + Esf}).

Si bien es cierto que se observa un sobre entrenamiento en el proceso de clasificación y que existe un sesgo al trabajar con un número reducido de casos, estos resultados marcan una tendencia que deberá ser confirmada analizando un número mayor de pacientes.

La principal conclusión de este trabajo es que existen indicios claros sobre la efectividad del esfuerzo y la velocidad del miocardio para cuantificar el grado de IMF.

Como contribución, se destaca la definición de un nuevo tipo de características aún no utilizadas para la cuantificación de la IMF contemplando un punto de vista diferente al utilizado hoy en día.

Nuestros trabajos futuros en esta línea se encuentran orientados a:

1. Ampliar el conjunto de datos utilizados. Debido a que se logró renovar la licencia con Philips se buscará validar los resultados obtenidos eliminando el sesgo y el sobre entrenamiento del clasificador cometido al considerar un número reducido de pacientes.
2. Ampliar el número de cuantificaciones posibles a cinco (No IMF, Ligera, Moderada, Moderada-Severa, Severa) y evaluar el rendimiento de los clasificadores utilizados.

Finalmente podemos decir que los resultados obtenidos justifican y muestran la necesidad de ampliar este estudio pre-

liminar con un número mayor de pacientes abriendo el camino a nuevos trabajos en esta línea.

Referencias

- [1] N. Manito, J. Roca, E. Castells, and E. Esplugas, "Insuficiencia mitral funcional. Fisiopatología e impacto del tratamiento médico y de las técnicas quirúrgicas de reducción ventricular izquierda," *Revista Española de Cardiología*, vol. 57, pp. 512–520, 1999.
- [2] D. Adler, L. Goldman, A. O'Neil, and E. Cook, "Long-term survival of more than 2,000 patients after coronary artery bypass grafting," *Am. J. Cardiol.*, vol. 3, pp. 195–202, 1986.
- [3] D. S. Blondheim, L. E. Jacobs, M. N. Kotler, G. A. Costacurta, and W. R. Parry, "Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus." *Am. Heart J.*, vol. 122, no. 3 Pt 1, pp. 763–771, sep 1991.
- [4] F. Bursi, M. Enriquez-Sarano, V. T. Nkomo, S. J. Jacobsen, S. A. Weston, R. A. Meverden, and V. L. Roger, "Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation." *Circulation*, vol. 111, no. 3, pp. 295–301, jan 2005.
- [5] M. Grayburn, C. Kraft, and P. Nihoyannopoulos, "Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 16, no. 7, pp. 777–802, 2003.
- [6] L. Cordero-Grande and G. Vegas-Sánchez-Ferrero, "Unsupervised 4D myocardium segmentation with a Markov Random Field based deformable model," *Medical Image Analysis*, vol. 15, no. 3, pp. 283–301, 2011.
- [7] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Pechant, and N. Ayache, "Symmetric log-domain diffeomorphic registration: A demons-based approach," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 5241/2008, pp. 754–761, 2008.
- [8] 3d slicer. [Online]. Available: <http://www.slicer.org/>
- [9] G. Kindlmann and C. Westin, "Diffusion tensor visualization with glyph packing," *IEEE Trans. Vis. Comput. Graphics*, vol. 12, no. 5, pp. 1329–1336, 2006.
- [10] A. Jain and R. Duin, "Statistical pattern recognition: A review," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 22, no. 1, pp. 4–37, 2000.
- [11] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*, 2nd ed. San Diego: Academic Pr, 1990.

