



Prototipo Preclínico para la Caracterización de la Función Endotelial mediante la Estimación de la Dilatación de la Arteria Humeral sobre Secuencias Ultrasonográficas.

PREMIOS DE PROYECTO FIN DE CARRERA

DATOS PERSONALES:

Nombre y Apellidos: Javier Galiana García

Número de colegiado: 12899



DATOS DEL PROYECTO FIN DE CARRERA

Director del PFC: Dr. Alejandro Frangi Caregnato. Investigador Ramón y Cajal.

Codirector del PFC: Dr. Martín Laclaustra Gimeno. Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Departamento universitario o entidad investigadora: El proyecto se realizó en colaboración con dos departamentos investigadores.

- *Computer Vision Lab*, dentro de la División de Ingeniería Biomédica que pertenece al Departamento de Ingeniería Electrónica y de Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza
- *Unidad de Investigación Cardiovascular* dependiendo del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

Fecha de depósito del Proyecto: 09. 06. 2004

Fecha de defensa del Proyecto: 29. 06. 2004

Calificación del Proyecto: Sobresaliente 9.3

SINOPSIS DEL PROYECTO FIN DE CARRERA:

1. INTRODUCCIÓN. IDEA DE LA CREACIÓN DE UN PROTOTIPO

Las enfermedades cardiovasculares, desde hace ya tiempo, son un tema de gran interés médico y social. La búsqueda de un buen mecanismo diagnóstico de detección precoz de este tipo de trastornos ha sido uno de los grandes motivos de estudio en los últimos años (más de 4000 artículos publicados acerca del endotelio el año pasado).

Es en el año 1992 cuando Celermajer propone un método diagnóstico no invasivo basado en el análisis de la salud del endotelio.

El endotelio es una pared que reviste la superficie interna de todo el aparato circulatorio y se encuentra directamente relacionado con los factores de riesgo cardiovasculares (presenta funciones de gran importancia de cara al mantenimiento del tono vascular como la vasodilatación, barrera para lipoproteínas...)

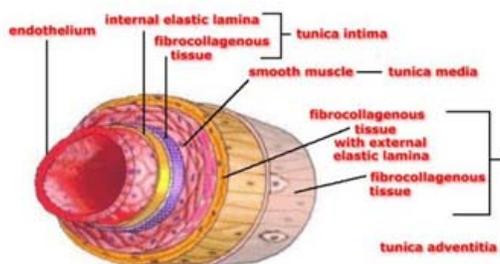


Ilustración 1: Imagen del endotelio vascular

Para evaluar el estado del endotelio se le somete al paciente a una prueba de unos 20 minutos de duración en los que se estudia la dilatación que es capaz de ofrecer su endotelio ante determinados estímulos externos (así podremos saber si todavía está sano y es capaz de dilatar adecuadamente o por el contrario si está deteriorado presentando dilataciones casi nulas). Los estímulos externos son una oclusión braquial (se eligió el estudio de la arteria humeral porque es fácilmente visible y se le puede obstruir sin problemas el brazo) mediante un manguito y la aplicación de nitroglicerina (vasodilatador químico).

Para visualizar la vasodilatación sufrida se hace uso de un ecógrafo sincronizado adecuadamente y se capturan las imágenes mediante una capturadora de vídeo para su estudio.

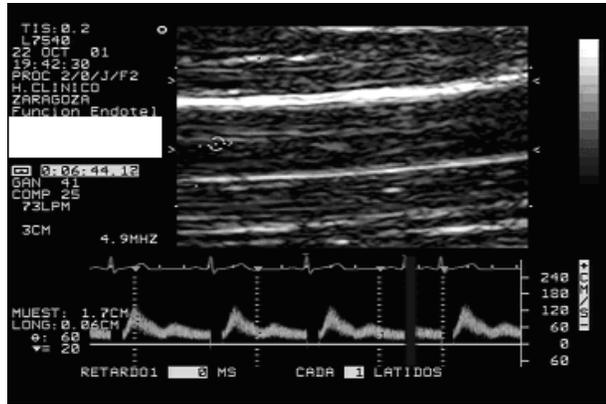


Ilustración 2: Típica imagen ecográfica capturada

La medición de la dilatación del endotelio en función del tiempo ha evolucionado en los últimos años. En un principio se hacía manualmente (cociente entre diámetro del conducto arterial dilatado y del mismo en reposo) pero, además de excesivamente costoso temporalmente hablando, presenta una gran variabilidad inter e intrausuario.

Así pues, han ido apareciendo en los últimos años diversos métodos automáticos, casi todos basados en la detección de bordes. Los problemas mayores que presentan son la difícil identificación de los bordes arteriales debido al ruido "spekle" y la ausencia de compensación de los movimientos producidos por el paciente (sólo Fan et al. Presenta control de movimientos transversales) siendo necesaria la intervención de un especialista durante el procesado para recolocar manualmente la región a estudiar en caso de movimientos bruscos.

Es en el año 2002 cuando en el *Computer Vision Lab* de Zaragoza surge la idea de atacar el problema desde otro punto de vista [Frangi et al. 2003]. El nuevo planteamiento es estimar la dilatación (y los movimientos) sufrida en la prueba como una serie de transformaciones (corregistrados) con diferentes grados de libertad (traslaciones en x e y, rotación en z y escalado).

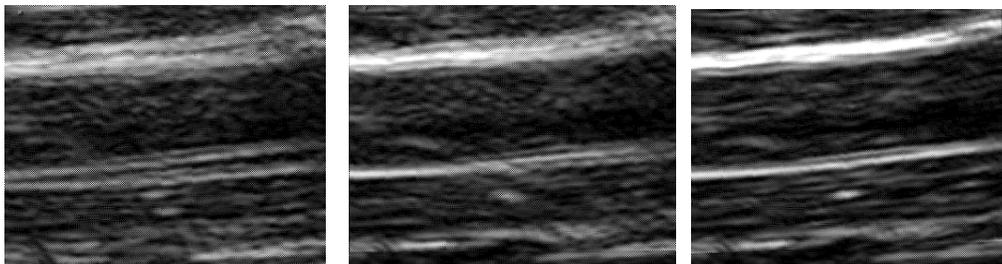


Ilustración 3: Representación del concepto de corregistrado de imágenes con dos fotogramas de una secuencia. Mostramos superpuestas la imagen "diana" y la "fuente". La imagen "fuente" es transformada mediante translación, rotación y escalado hasta parecerse lo máximo posible a la imagen "diana".

Así pues, es en este mismo año 2002 cuando surge la idea de la realización de un primer prototipo basado en esta nueva técnica para cumplir tres objetivos fundamentales:

- La obtención de una herramienta fácilmente manejable para la medición automática de la dilatación. Además debería ser precisa y robusta ante movimientos y secuencias de baja calidad.
- La perfección del algoritmo de corregistrado al poseer una herramienta de fácil uso clínico que permita incrementar en gran medida el número de pruebas.
- La construcción de un sistema integrado que facilitara la realización de la prueba al personal médico (hay que capturar imágenes del ecógrafo con una sincronización adecuada, quedarnos con la región de interés, procesarla,...), estandarizara los experimentos, creara un almacén de resultados...

2. CREACIÓN DEL PROTOTIPO. SISTEMA MODULAR

El desarrollo del prototipo se ha llevado a cabo en estrecha colaboración con dos entidades investigadoras, el *Computer Vision Lab*, perteneciente a la División de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Zaragoza y la *Unidad de Investigación Cardiovascular* que depende del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

El Proyecto, consistente en la construcción de dicho prototipo, ha sido dirigido por el Dr. Alejandro Frangi (investigador Ramón y Cajal y director del *Computer Vision Lab*) y codirigido por el Dr. Martín Laclaustra (investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y miembro de la *Unidad de Investigación Cardiovascular*).

El trabajo ha durado cerca de dos años (desde Octubre del 2002 hasta Julio del 2004) y se ha podido finalizar gracias a la financiación de una Beca de Colaboración por parte de estas entidades.

El prototipo se ha ido desarrollando de forma modular en contacto diario con los profesionales sanitarios. En cuanto se finalizaba un módulo, se implantaba a continuación en la Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico de Zaragoza en "*modo test*". Mientras se avanzaba en el siguiente módulo eran los profesionales los que detectaban los posibles defectos, que eran corregidos creando una nueva versión. El prototipo consta de los siguientes módulos como vemos en el gráfico.

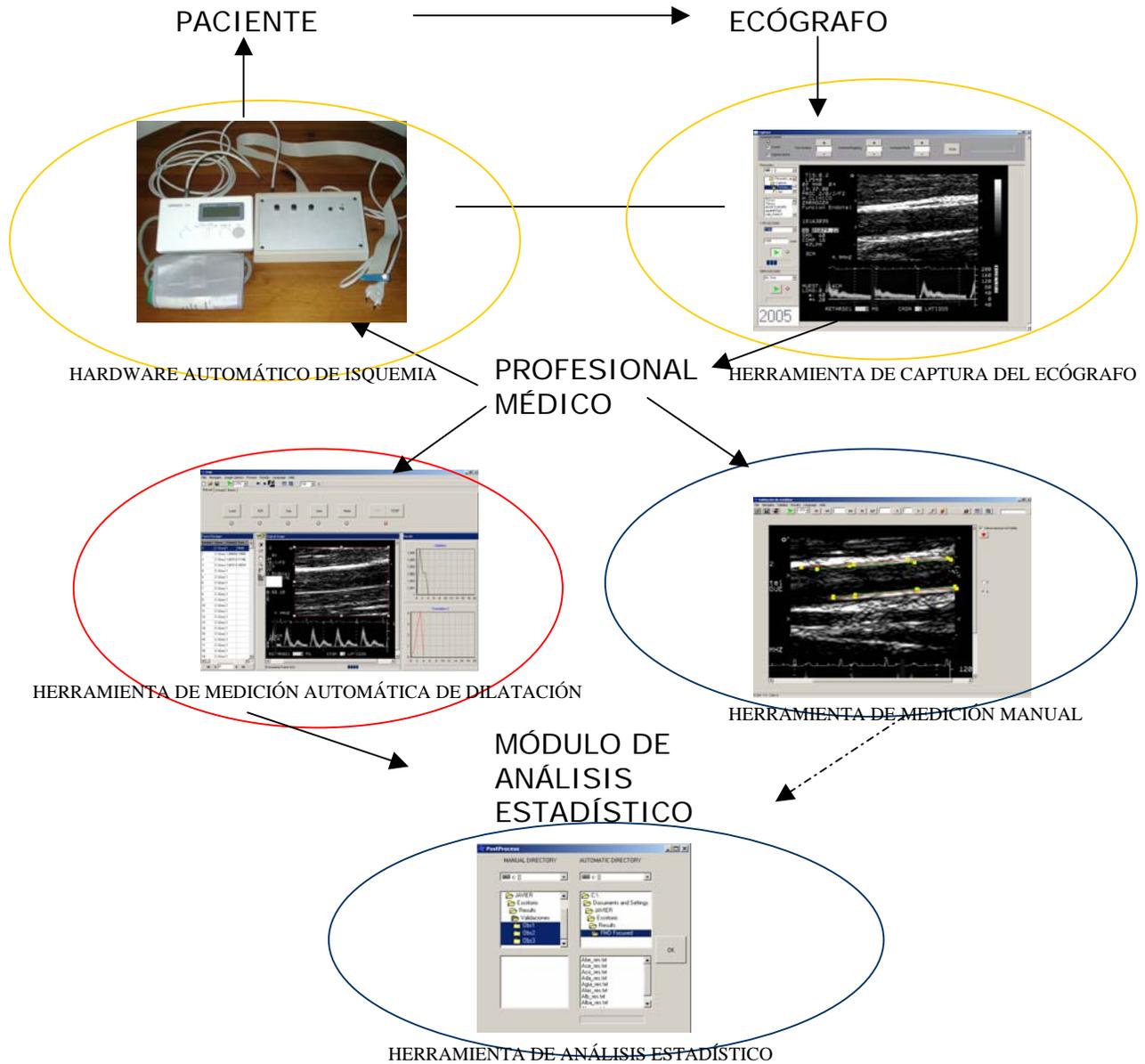


Ilustración 4: Esquema modular del prototipo preclínico instalado en el Hospital. Se colorean las herramientas desarrolladas en este proyecto en función de la misión que realizan. En color amarillo las que facilitan el desarrollo de la prueba y capturan las imágenes del ecógrafo, en azul la herramienta automática de estimación de la vasodilatación y en azul el sistema de validación del prototipo

Como vemos, los módulos fundamentales del prototipo se diferencian en tres grupos según el objetivo que traten de llevar a cabo:

1. Herramientas que facilitan la realización de la prueba:

➤ **Hardware automático de isquemia:** Se trata de un hardware controlable desde el PC capaz de provocar una isquemia automáticamente en el brazo del paciente hinchando un manguito. Su utilización puede ser manual por parte del supervisor o programable a través de la herramienta de captura del ecógrafo. Su gran utilidad es la de estandarizar la prueba para que todos los eventos se produzcan siempre igual en los experimentos. Los planos del diseño pueden consultarse en el Anexo I de la memoria.

➤ **Herramienta de captura del ecógrafo:** Se trata de un software capaz de sincronizarse con la tarjeta capturadora DT3120 y capturar las imágenes a la tasa deseada (normalmente 1 imagen por segundo aunque soporta 25 por segundo). A su vez pueden programarse eventos como el hinchado o deshinchado del hardware de isquemia.

2. Herramienta que mida la vasodilatación de forma automática:

➤ **Herramienta de medición automática de la dilatación:** Es el módulo estrella del prototipo. Basado en un sistema variante del corregistrado de imágenes propuesto por Frangi et al. Pero con diversas novedades como la estimación de la dilatación como un escalado oblicuo en la dirección arterial, la diferente elección del fotograma de referencia para las comparaciones (ahora uno capturado cerca del momento de deshinchado del manguito y no el primero como se hacía antes)...

3. Herramientas que permitan la validación del prototipo y de su herramienta automática:

➤ **Herramienta de medición manual:** Se trata de una herramienta para la validación de las mediciones automáticas. No extrae dilatación sino distancias entre paredes que son ajustadas manualmente mediante splines interpolantes. La dilatación se conseguirá a través del cociente entre las distancias. El diseño fue directamente asesorado por los tres validadores expertos del hospital, los médicos María Jesús Pinilla, Andrés G. Frangi y Fernando Garza.

➤ **Herramienta de análisis estadístico:** Pequeño módulo que extrae los diversos datos estadísticos de interés a partir de las medidas de dilatación automáticas y las distancias manuales. Los resultados los exporta a diversos formatos, gráficas...

3. RESULTADOS OBTENIDOS Y COMPARACIÓN CON OTRO CONOCIDO SISTEMA

En cuanto la herramienta de estimación automática de la dilatación se terminó (fue la parte más amplia) se procedió a su instalación en el Centro. A modo de facilitar la tarea a los profesionales se desarrolló un Wizard o asistente, un sistema en modo “batch” para la ejecución de muchos pacientes de forma sucesiva y un sistema de pasos y luces muy sencillo para que procesaran sin dificultades cualquier estudio.

Con la herramienta de medición automática basada en el nuevo corregistrado se analizaron 188 pacientes con unas características controladas (pesos, rangos de fumadores e hipertensos,...). Todos ellos se procesaron dos veces siguiendo dos tácticas principales: la primera tomando como un fotograma de referencia el primero capturado en la prueba (denominado FMD Full) y la segunda tomando uno cercano al momento de deshinchar el manguito (denominado FMD Focused).

A la par, también se instaló en el Clínico la herramienta de medición manual (fue adaptada al uso de los profesionales pues cada uno tuvo que medir 188 x 4 x 2 = 1504 fotogramas) con la que los tres médicos validadores midieron manualmente cuatro imágenes por cada uno de los 188 pacientes (además cada uno realizó dos sesiones) para estudiar la variabilidad intra e inter-usuario y la del nuevo sistema de análisis automático.

En cuanto se finalizaron las pruebas se cotejaron los resultados con el fin de comprobar la fiabilidad de la herramienta automática basada en el nuevo sistema de corregistrado. Como breve reseña se presentan a continuación algunas de las conclusiones extraídas de los experimentos realizados con el prototipo residente en el Hospital.

En primer lugar se presenta un estudio de la precisión de la herramienta automática. En la gráfica expuesta a continuación vemos los resultados de cotejar las dos tácticas (FMD Full, línea discontinua, y FMD Focused, línea continua) con las medidas Gold Standard extraídas de las validaciones manuales. Considerándose en la literatura un máximo error aceptable el 2% de error en dilatación (una dilatación de un endotelio en buen estado suele andar en torno a un 7% y uno defectuoso un 0% o 1%) vemos que en el caso del FMD Focused (innovación presentada al algoritmo) un 85% de los fotogramas se encuentran por debajo de ese error.

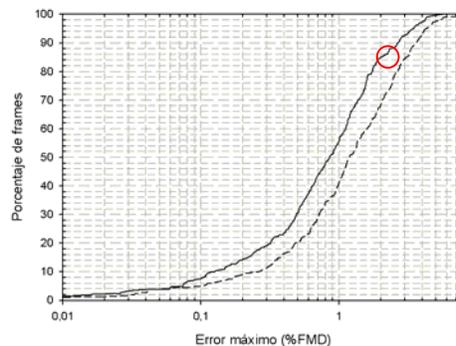


Ilustración 5: Porcentaje de fotogramas que presentan un determinado error entre las medida hechas por los médicos con la herramienta manual y las procesadas mediante el módulo automático. Un 85% de las medidas con el sistema FMD Focused (continua) presentan un error inferior al 2%.

Posteriormente se realizó un estudio de la robustez de la herramienta observando la influencia de la calidad de las imágenes en el procesado automático de las secuencias. Así, el Dr. Laclaustra calificó con notas en base a unos criterios clínicos la calidad de las imágenes y se analizó la influencia de esta en los resultados. Como vemos en la siguiente gráfica, las secuencias de baja calidad (línea discontinua) tienen más errores pero aun así (como es lógico), cerca de un 83% de los fotogramas se mantienen por debajo de los errores mínimos.

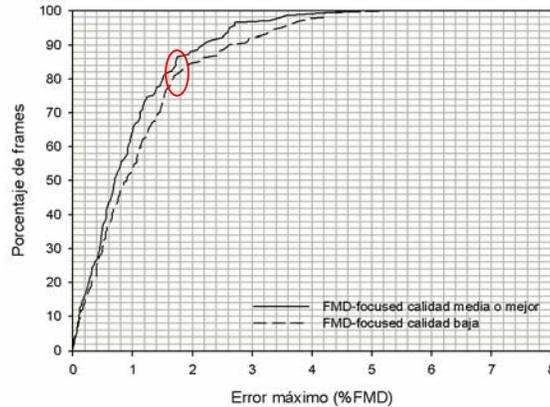


Ilustración 6: Influencia de las secuencias de calidad baja en el estudio con la herramienta automática. Aún con mala calidad, cerca de un 83% de los fotogramas presentan errores menores a un 2% de dilatación.

Tras ver que el módulo de estimación automática daba unos importantes resultados de precisión y robustez respecto a otros anteriormente propuestos en la literatura, nos dispusimos a comparar nuestra aplicación con un software existente (Brachial Analyzer) basado en el método de Sonka et al. Para ello se procesaron 31 secuencias de diferentes calidades con ambos softwares. Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

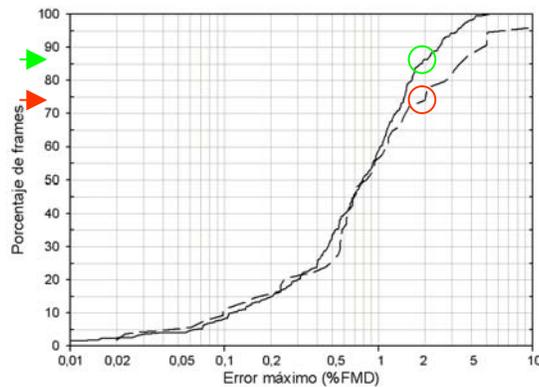


Ilustración 7: Histograma comparativo de error del método automático del prototipo con el de Sonka et al. para 31 secuencias de diferentes calidades. El número de fotogramas que se encuentran por debajo de un determinado error es mayor en nuestro método lo que representa una mayor precisión.

Asimismo, para concluir nuestra comparación con este software basado en uno de los métodos más característicos, se debe recordar que no sólo el módulo principal de nuestro prototipo es más preciso sino que además es más robusto a secuencias de baja calidad (consultar memoria), presenta una compensación automática de movimientos y además no necesita de la intervención del profesional a lo largo de la prueba (en el software de Sonka hay que recolocar la región de estudio cada vez que hay un movimiento del paciente en la secuencia).

4. ARTÍCULOS Y MÉRITOS. CONCLUSIONES

La implantación total del prototipo en el Hospital Clínico finalizó en Julio del año pasado (un mes después de la defensa de mi Proyecto Fin de Carrera) como se indica en la documentación adjunta debidamente compulsada.

Sin duda, uno de los aspectos fundamentales del prototipo ha sido la facilidad proporcionada al resto de investigadores del grupo (tanto a la Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico, principalmente al Dr. Laclaustra, como al Computer Vision Lab) para la estandarización y repetición de las pruebas. Desde entonces se ha llevado a cabo un nuevo protocolo de experimentos en la Unidad de Investigación Cardiovascular con más de 200 nuevos análisis a pacientes.

Es reseñable decir que en los meses de Octubre y Noviembre del 2004, el prototipo fue trasladado por medio del Dr. Laclaustra al St. Georges Hospital Medical School de Londres, a la Unidad de Investigación de Enfermedades de las Arterias Coronarias de dicho centro (ver documentación adjunta). Allí, fue el Dr. JC Kaski, profesor de Ciencia Cardiovascular y director de la Unidad el que realizó la evaluación y las pruebas de forma conjunta con el Dr. Laclaustra.

Por otra parte, los primeros resultados obtenidos a partir del uso del prototipo fueron enviados al MICCAI (Medical Imaging Computing and Computer Assisted Intervention). El artículo enviado se adjunta también en la documentación.

- **Laclaustra, M., Frangi, A. F., Boisrobert, L., Galiana, J., Pinilla, M. J., Garza F., Ferreira I. J., and Frangi, A. F.** Extensive Validation of a Registration-Based Quantification of Flow-Mediated Dilation Ultrasound Image Sequences

El resto de resultados alcanzados, la parte más importante, se encuentran actualmente en proceso de publicación (ahora mismo en revisión).

- **Laclaustra, M., Garcia D., Boisrobert L. and Frangi, A. F.** Global parameterization of FMD and Flow curves via Principal Component Analysis: Technique and its connection to cardio vascular risk factors. IEEE transations on medical imaging.

Cabe destacar también el interés mostrado por la empresa Instrumentación y Componentes (www.inycon.es) en el prototipo desarrollado (ver carta del Dr. Alejandro Frangi). Se realizó un estudio de mercado para llevar a cabo una posible comercialización de mismo, pero todavía actualmente se encuentran en conversaciones.

Actualmente, a día de hoy, aunque el Computer Vision Lab se ha trasladado a la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona (poseen una copia de todo el software), el prototipo original se encuentra instalado en la Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. La colaboración sigue realizándose a la espera de publicación de nuevos resultados a partir de los últimos estudios llevados a cabo en el Hospital.