

# Detección de hemorragia intracraneal intraparenquimatoso, en imágenes de tomografía computarizada cerebral, usando una técnica computacional no lineal

*Detection of intracranial intraparenchymal hemorrhage, in computerized brain tomography images, using a non-linear computational technique*

Miguel Vera, MgSc. PhD<sup>1,2\*</sup>, Yoleidy Huérfano, MgSc<sup>1</sup>, Julio Contreras, MgSc<sup>2</sup>, María Vera, BSc<sup>3</sup>, Williams Salazar, MD<sup>3</sup>, Sandra Vargas, MgSc<sup>2</sup>, Gerardo Chacón, MgSc, PhD<sup>2</sup>, Jhoel Rodríguez MgSc<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Procesamiento Computacional de Datos (GIPCD-ULA). Universidad de Los Andes-Táchira, Venezuela.  
E-mail de correspondencia: m.avera@unisimonbolivar.edu.co

<sup>2</sup>Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF). Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia.

<sup>3</sup>Hospital Central de San Cristóbal- Táchira, Venezuela.

## Resumen

**E**l artículo propone una técnica computacional no lineal para segmentar una hemorragia intracraneal intraparenquimatoso (IPH), presente en imágenes de tomografía computarizada multicapa. Esta técnica consta de 4 etapas desarrolladas en el dominio tridimensional. Ellas son: pre- procesamiento, segmentación, pos-procesamiento y entonación de parámetros. La etapa de pre-procesamiento se divide en dos fases. En la primera, denominada definición de un volumen de interés (VOI), se emplea un algoritmo de umbralización simple el cual permite, fundamentalmente, acotar la IPH considerada. En la segunda fase, identificada como filtrado, se aplica un banco de filtros para disminuir el impacto de los artefactos y atenuar el ruido presente en las imágenes. Los filtros que conforman esta fase son: el filtro de erosión morfológica (MEF), el filtro de mediana (MF) y un filtro basado en la magnitud del gradiente. Por otra parte, durante la etapa de segmentación se implementa un algoritmo de agrupamiento, denominado crecimiento de regiones (RG),

el cual es aplicado a las imágenes pre-procesadas. A fin de compensar el efecto del MEF, la IPH segmentada preliminarmente es sometida a la etapa de posprocesamiento la cual se basa en la aplicación de un filtro de dilatación morfológica (MDF). Durante la entonación de parámetros, el coeficiente de Dice (Dc) es utilizado para comparar las segmentaciones de la IPH, obtenidas automáticamente, con la segmentación de la IPH generada, manualmente, por un neurocirujano. La combinación de parámetros que generan el Dc más elevado, permite establecer los parámetros óptimos de cada una de los algoritmos computacionales que conforman la técnica no lineal propuesta. Los resultados obtenidos permiten reportar un Dc superior a 0.86 lo cual indica una buena correlación entre las segmentaciones generadas por el experto neurocirujano y las producidas por la técnica computacional desarrollada.

**Palabras clave:** Tomografía cerebral, Hematoma epidural, Técnica computacional no lineal, Segmentación.

Abstract

**T**he paper proposes a non-linear computational technique to segment an intraparenchymal intracranial hemorrhage (IPH), present in multi-layer computed tomography images. This technique consists of 4 stages developed in the three-dimensional domain: pre-processing, segmentation, post-processing and intonation of parameters. The pre-processing stage is divided into two phases. In the first one, called the definition of a volume of interest (VOI), a simple thresholding algorithm is used which allows, fundamentally, to limit the considered IPH. In the second phase, identified as filtering, a filter bank is applied to reduce the impact of the artifacts and attenuate the noise present in the images. The filters that make up this phase are: the morphological erosion filter (MEF), the median filter (MF) and a filter based on the magnitude of the gradient. On the other hand, during the segmentation stage a grouping algorithm is implemented, called growth of regions (RG), which is applied to the pre-processed images. In order to compensate the effect of the MEF, the preliminarily segmented IPH is subjected to the post-processing stage, which is based on the application of a morphological dilation filter (MDF). During the intonation of parameters, the coefficient of Dice (Dc) is used to compare the segmentations of the IPH, obtained automatically, with the segmentation of the HPI generated, manually, by a neurosurgeon. The combination of parameters that generate the highest Dc, allows to establish the optimal parameters of each of the computational algorithms that make up the proposed nonlinear technique. The obtained results allow to report a Dc superior to 0.86 which indicates a good correlation between the segmentations generated by the expert neurosurgeon and those produced by the developed computational technique.

**Key words:** Brain Tomography, Epidural Hematoma, Nonlinear Computational Technique, Segmentation.

Introducción

**L**a segmentación de estructuras anatómicas del cerebro humano, presentes en imágenes adquiridas por cualquier modalidad imagenológica, constituye el punto de partida para el diagnóstico de un elevado número de enfermedades que afectan el cerebro. Una de tales enfermedades es la hemorragia intracraneal intraparenquimatoso (IPH)<sup>1</sup>. Las IPH espontáneas no aneurismáticas se localizan, usualmente, en los ganglios de la base del cerebro y se debe primordialmente a procesos de hipertensión arterial mal controlada. Adicionalmente, la IPH se caracteriza por la ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales con extravasación de sangre hacia el parénquima cerebral. La IPH forma una masa, normalmente ovalada, la cual puede comprimir el tejido cerebral adyacente<sup>2</sup>. La Figura 1 muestra los tipos de hemorragias intracraneales.

Por otra parte, las neuroimágenes digitales vienen acompañadas de diversas imperfecciones tales como ruido<sup>3,4</sup> y artefactos<sup>5</sup>. Estas imperfecciones se convierten en verdaderos desafíos, cuando se implementan estrategias computacionales para la generación de la morfología (normal o anormal) de las mencionadas estructuras<sup>3</sup>. La Figura 2, generada con base en imágenes de tomografía computarizada multicapa (MSCT), ilustra la presencia del ruido Poisson (vista axial), el volumen parcial (vista axial) y el artefacto escalera (vista coronal).

Adicionalmente, al revisar el estado del arte relativo a la segmentación de IPH se hallaron los trabajos que se describen a continuación. En ese sentido, recientemente Kamnitsasa et al.<sup>6</sup>, reportan una técnica automática, basada en redes neurales convolucionales que aplican aprendizaje profundo, para la segmentación de lesiones ocupantes de espacio que incluyen IPH presentes en imágenes médicas

Figura 1. Diagrama de bloques que ubica la IPH como una hemorragia intracraneal

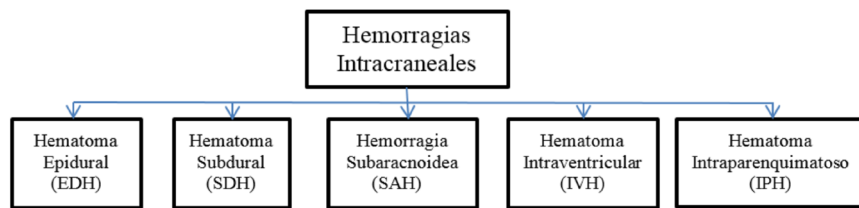
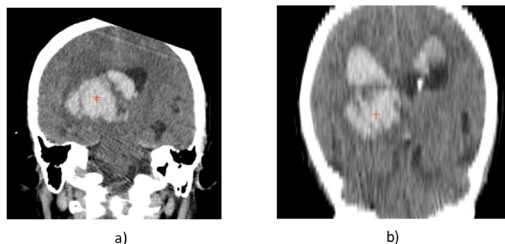


Figura 2: Representación gráfica de una hemorragia intracraneal intraparenquimatoso IPH (cruz de color rojo), en la que se aprecian algunas imperfecciones visibles fácilmente, en imágenes de MSCT cerebral: a) Vista axial (Ruido Poisson). b) Vista coronal (artefacto escalera)



multimodalidad. Ellos reportan un coeficiente de Dice<sup>7</sup> superior a 0.89 en la segmentación de este tipo de lesión.

En<sup>8</sup>, Prakash et al., desarrollaron una técnica para la segmentación de hemorragias intracerebrales, incluida hemorragia intracraneal intraparenquimatosa, usando conjuntos de nivel regularizados. Ellos reportan un Dc superior a 0.84 al segmentar los IPH presentes en 200 bases de datos de tomografía computarizada.

Por otra parte, el presente trabajo presenta una técnica computacional no lineal para la segmentación de hemorragia intracraneal intraparenquimatosa. La mencionada técnica considera las etapas de pre-procesamiento, segmentación, pos-procesamiento y entonación de parámetros. Estas etapas se someten a un proceso de validación que considera el coeficiente de Dice para comparar segmentaciones de la IPH, obtenidas automática y manualmente.

### Descripción de las bases de datos

La base de datos (DB) utilizada fue suministrada por el Hospital Central de San Cristóbal-Táchira-Venezuela y está constituida por imágenes de MSCT cerebral de una paciente femenina de 54 años de edad. La DB posee imágenes con una resolución espacial 512x512 píxeles y fueron muestreadas a 12 bits por píxel. La mencionada DB contiene 40 capas con vóxeles de tamaño 0.3964 mm x 0.3964 mm x 3.6785 mm. Además, se cuenta con la segmentación manual de la IPH correspondiente, generada por un neuroradiólogo, la cual representa el ground truth del IPH que servirá como referencia para validar los resultados.

Descripción de la técnica computacional no lineal propuesta para la segmentación de los hematomas epidurales.

La Figura 3 muestra un diagrama que sintetiza los métodos que conforman la técnica propuesta en la presente investigación.

### Etapas de pre-procesamiento

- Fase de definición de un volumen de interés (VOI) que contiene el IPH:

En la Figura 3, la fase para establecer un volumen de interés corresponde con el bloque denominado Umbralización. Los algoritmos de umbralización son, generalmente, de estructura simple y permiten clasificar, eficientemente, los elementos de una imagen considerando uno o varios umbrales. Tales umbrales pueden seleccionarse considerando tanto el histograma de una imagen como la posición, la

intensidad o una vecindad arbitraria del elemento objeto de estudio denominado, frecuentemente, elemento actual<sup>9</sup>.

En el presente trabajo se consideró una umbralización simple la cual se basa en la elección de un valor para cierto umbral. Este umbral permite realizar la discriminación entre la estructura anatómica de interés y el resto de estructuras presentes en una imagen. Usualmente, el referido umbral se elige considerando el histograma de la imagen. Uno de los criterios que se aplica para realizar la referida discriminación es el siguiente: Si la intensidad o nivel de gris del elemento actual es igual o menor que el valor del umbral seleccionado, el nivel de gris (GL) del elemento actual permanece inalterado; mientras que si tal intensidad es mayor que GL del elemento actual se hace corresponder, generalmente, con el menor nivel de gris presente en la imagen que se está procesando<sup>9,10</sup>.

- Fase de filtrado: En el diagrama de bloques, presentado mediante la figura 1, esta fase corresponde con los filtros de erosión morfológica y de mediana. A continuación se describen ambos filtros.
- o Filtro de erosión morfológica (MEF):

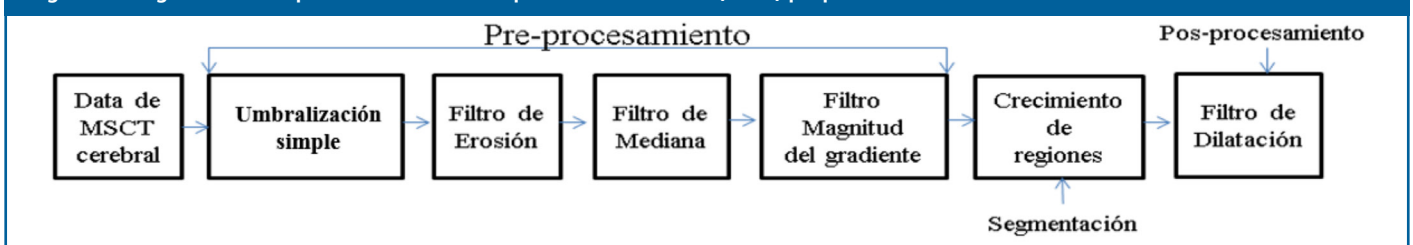
La morfología matemática está basada en la teoría de conjuntos, debido a ello, los objetos presentes en una imagen pueden ser tratados como conjuntos de puntos. Generalmente, es posible definir operaciones entre dos conjuntos constituidos por elementos pertenecientes a los referidos objetos y a un conjunto denominado elemento estructurante (SE)<sup>11</sup>. Los elementos estructurantes pueden visualizarse como vecindades del elemento objeto de estudio las cuales poseen morfología (forma) y tamaño variable<sup>12</sup>. La morfología matemática se implementa, en la práctica, mediante diversos filtros morfológicos cuyos operadores básicos son la erosión y la dilatación<sup>13</sup>. Estos operadores son filtros espaciales no lineales que pueden ser aplicados sobre imágenes binarias, en escala de grises o a color. En particular, La erosión ( $\ominus$ ) de una imagen bidimensional (I), compuesta por niveles de grises, utilizando un elemento estructurante bidimensional (B) se define mediante la Ecuación 1<sup>14,15</sup>.

$$(I \ominus B)(x, y) = \min_{(s,t) \in B} [I(x + s, y + t) - B(s, t)]. \quad (1)$$

siendo min el nivel de gris mínimo contenido en B.

De acuerdo con la ecuación 1, para aplicar el filtro u operador de erosión morfológico se recorre la imagen considerada con un SE o vecindad de tamaño arbitrario, reem-

Figura 3. Diagrama de bloques de la técnica computacional no lineal (NLCT) propuesta



plazando el nivel de gris de cada uno de los elementos de tal imagen por el nivel de gris mínimo, contenido en la mencionada vecindad.

Para efectos del presente trabajo, se consideró un elemento estructurante esférico y se deja como parámetro, para controlar el desempeño del MEF, el tamaño del SE.

o Filtro de Mediana (MF):

El filtro de mediana (MF) también es de tipo no lineal. Normalmente, se utiliza para minimizar el ruido de tipo impulsivo presentes en los niveles de gris de los píxeles vecinos del vóxel objeto de estudio. El parámetro que controla el funcionamiento del MF es el tamaño de la ventana de observación o vecindad. Para filtrar una imagen, se elige una vecindad de tamaño arbitrario, usualmente impar, se ordenan los niveles de gris de los vóxeles contenidos en la ventana de observación y se determina con ellos la medida estadística denominada mediana. Finalmente, se hace coincidir el nivel de gris del vóxel actual con el valor de la mediana obtenida repitiéndose este procedimiento, iterativamente, para cada vóxel que conforma la imagen considerada<sup>16</sup>.

Este tipo de filtro se caracteriza por la conservación de los bordes de los objetos presentes en la imagen y tiene la ventaja de que el valor final del vóxel es un valor real presente en la imagen y no un promedio. Además, el filtro de la mediana es menos sensible a valores extremos. Uno de los principales inconvenientes es que el tiempo de cómputo aumenta substancialmente a medida que se incrementa el tamaño de la vecindad<sup>17</sup>.

o Filtro de Magnitud del Gradiente (GMF):

El papel de este filtro es detectar los bordes de las estructuras presentes en las imágenes. La magnitud del gradiente se utiliza ampliamente en el análisis de imágenes, principalmente, para identificar los contornos de objetos y la separación de regiones homogéneas. La detección de bordes es la detección de discontinuidades significativas en el nivel de gris o color de una imagen<sup>18</sup>. Esta técnica calcula la magnitud del gradiente usando las primeras derivadas parciales direccionales de una imagen. El modelo matemático 3D clásico, para obtener una imagen filtrada, por magnitud del gradiente, se presenta mediante la Ecuación 2.

$$I_{GM} = \sqrt{\left(\frac{\partial I}{\partial i}\right)^2 + \left(\frac{\partial I}{\partial j}\right)^2 + \left(\frac{\partial I}{\partial k}\right)^2}$$

donde: i, j, k representa las direcciones espaciales en las que se calcula el gradiente.

En la práctica, la magnitud del gradiente de la imagen en cada posición del vóxel, objeto de estudio, se calcula utilizando un enfoque basado en diferencias finitas. Teóricamente, el filtro de magnitud del gradiente basado en los valores de intensidad es muy susceptible al ruido<sup>12</sup>, por

ello, se recomienda filtrar la imagen inicialmente para mejorar el rendimiento del detector con respecto al ruido.

**Etapas de segmentación**

La ubicación de la semilla, para inicializar el crecimiento de regiones<sup>16</sup> (RG), se calcula usando máquinas de soporte vectorial de mínimos cuadrados (LSSVM)<sup>18</sup> como se describe en la referencia<sup>19</sup>. Para aplicar el RG, a las imágenes pre-procesadas, se hicieron las siguientes consideraciones: a) A la vecindad inicial, que se construye a partir de la semilla, se le asigna forma cúbica cuyo lado depende de un escalar arbitrario r. El parámetro r requiere de un proceso de entonación. b) Como criterio pre-definido, se elige el modelado mediante la Ecuación 3.

$$|I(x) - \mu| < m\sigma \tag{3}$$

siendo: I(x) la intensidad del vóxel semilla,  $\mu$  y  $\sigma$  la media aritmética y la desviación estándar de los niveles de gris de la vecindad inicial y m un parámetro que requiere entonación.

**Etapas de posprocesamiento**

Con el propósito de compensar el efecto producido por el filtro de erosión morfológica, se introduce una etapa de posprocesamiento la cual se basa en la aplicación de un filtro de dilatación morfológica (MDF), considerando la imagen binaria derivada de la etapa de segmentación.

Las imágenes binarias son aquellas que tienen dos niveles de gris, generalmente blanco y negro. El efecto de la dilatación morfológica es ampliar las regiones de la imagen de color blanco. La cantidad de ampliación depende del tamaño y forma del SE. En particular, la dilatación ( $\oplus$ ) de una imagen bidimensional binaria (Ib), utilizando un elemento estructurante bidimensional (B), se define como el resultado de operar la Ib con los valores del SE bajo la operación lógica OR. Para efectos del presente trabajo, se consideró un elemento estructurante esférico y se deja como parámetro, para controlar el desempeño del proceso de dilatación, el tamaño del SE.

**Etapas de entonación de parámetros: Obtención de parámetros óptimos**

Esta etapa permite la obtención de los parámetros óptimos que garantizan un buen desempeño de la estrategia propuesta. Para ello, se modifican los parámetros asociados con la técnica que se desee entonar recorriendo, sistemáticamente, los valores pertenecientes a ciertos rangos tal y como se describe a continuación.

- Los filtros de erosión, mediana y dilatación tienen como parámetro el tamaño de la ventana de observación. Con el propósito de reducir el número de posibles combinaciones, se consideró un enfoque isotrópico para establecer el rango de valores, que controlan el tamaño de la mencionada ventana, el cual viene dado por las combinaciones, impares, dadas por las siguientes ternas ordenadas: (1,1,1), (3,3,3), (5,5,5), (7,7,7) y (9,9,9).

- Los parámetros de las LSSVM,  $\sigma^2$  y  $\gamma$ , se entonan suponiendo que la función de costo es convexa y desarrollando ensayos basados en los siguientes pasos:
- Para entonar el parámetro  $\gamma$  se fija arbitrariamente el valor de  $\sigma^2$  y se asignan, sistemáticamente, valores al parámetro  $\gamma$ . El valor de  $\sigma^2$  se fija inicialmente en 2.5. Ahora, se varía  $\gamma$  considerando el rango [0,100] y un tamaño de paso de 0.25.
- Un proceso análogo se aplica para entonar el parámetro  $\sigma^2$ , es decir, se le asigna a  $\gamma$  el valor óptimo obtenido en el paso anterior y, se considera un tamaño de paso de 0.25 para asignarle a  $\sigma$  el rango de valores contenidos en el intervalo [0,50].
- Los parámetros óptimos de las LSSVM son aquellos valores de  $\gamma$  y  $\sigma^2$  que corresponden al error relativo porcentual mínimo, calculado considerando las coordenadas manuales de la semilla de referencia, establecidas por el neurocirujano y las automáticas generadas por la LSSVM.
- Durante la entonación de los parámetros del RG, cada una de las segmentaciones automáticas del IPH correspondientes a la DB descrita, se compara con la segmentación manual de la IPH generada por un neurocirujano, considerando el Dc. Los valores óptimos para los parámetros del RG ( $r$  y  $m$ ), se hacen coincidir con aquel experimento que genera el valor más alto para el Dc.

El Dc es una métrica que permite comparar segmentaciones de una misma imagen 2D o 3D, obtenida por diversas metodologías. En el contexto médico, usualmente, el Dc es considerado para establecer que tan similares son, especialmente, la segmentación manual (RD) y la segmentación automática (RP) que genera la morfología de cualquier estructura anatómica. Adicionalmente, el Dc es máximo cuando se alcanza un perfecto solapamiento entre RD y RP pero es mínimo cuando RD y RP no se solapan en absoluto. Además, los valores esperados para el Dc son números reales comprendidos entre 0 (mínimo) y 1 (máximo). Entre más cercano a 1 se encuentre el valor del Dc, mejor será el desempeño del procedimiento que no es manual. El modelo matemático que define el Dc, viene dado por la Ecuación 4.

$$Dc = \frac{2|RD \cap RP|}{|RD| + |RP|} \quad (4)$$

La Tabla 1, presenta la información relativa a los parámetros obtenidos luego de aplicar la etapa de entonación

**Tabla 1. Parámetros óptimos para los algoritmos computacionales que conforman la NLCT, para la segmentación de la IPH**

MEF (Tamaño)	MF (Tamaño)	RG ( $r, m$ )	MDF (Tamaño)
(5,5,5)	(3,3,3)	(8,2.5)*	(3,3,3)

\*Valores correspondientes al máximo valor del Dc=0.8698.

### Resultados cuantitativos

Respecto a las LSSVM entrenadas se obtuvieron, como parámetros óptimos para  $\gamma$  y  $\sigma^2$  los valores 5.50 y 6.25, respectivamente. Estos valores están asociados con un error relativo porcentual mínimo de 2.57 %.

El máximo valor del Dc obtenido para la segmentación del IPH, es comparable con el reportado en las referencias<sup>6,8</sup>, tal y como lo muestra la Tabla 2.

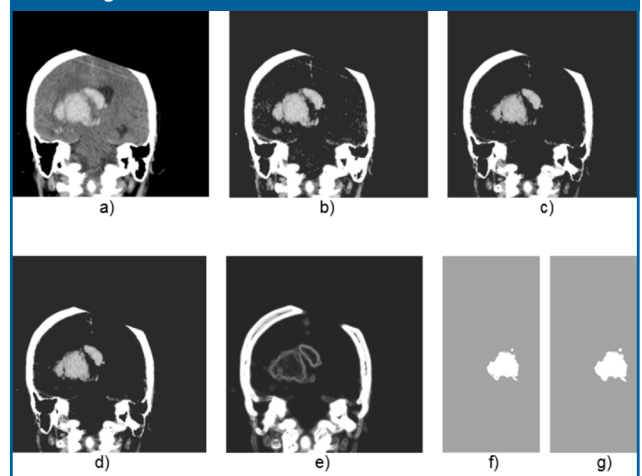
**Tabla 2. Comparación del Dc promedio generado tanto por la NLCT como por otras técnicas, reportadas en la literatura, para la segmentación 3D del IPH.**

Autores	Técnica	Modalidad	Dc promedio
Prakash <i>et al</i> (2012)	Conjuntos de nivel regularizados	MSCT	0.8432
Kamnitsas <i>et al</i> 2017)	Redes neuronales convolucionales	MSCT	0.8917
Vera <i>et al.</i> (Técnica propuesta en la presente investigación)	NLCT	MSCT	0.8698

### Resultados cualitativos

La Figura 4, muestra una vista 2-D tanto del IPH original, como de las versiones procesadas luego de aplicar la técnica NLCT.

**Figura 4. Vista transversal de imagen: a) Original, b) Umbralizada, c) Erosionada, d) Mediana, e) Magnitud del gradiente, f) Segmentada, g) Posprocesada con el filtro de dilatación morfológica binaria.**



Por otra parte, la Figura 5 muestra una excelente representación tridimensional de la hemorragia intracerebral intraparenquimatosa segmentada.

**Figura 5. Representación 3D de la hemorragia intracerebral intraparenquimatosa segmentada.**



**S**e ha presentado una técnica computacional no lineal cuya entonación permite una segmentación precisa de una hemorragia intracraneal intraparenquimatosa, presente en imágenes de tomografía computarizada, ya que el Dc obtenido es comparable con el reportado en la literatura.

En el futuro inmediato, se tiene previsto realizar una validación completa que permita analizar el desempeño de la técnica propuesta ante la variabilidad inter-sujeto y explotar la utilidad de la NLCT en la cuantificación del volumen que ocupan las hemorragias intracraneales intraparenquimatosas.

### Agradecimientos

Los autores agradecen por el apoyo financiero a la Universidad Simón Bolívar de Cúcuta-Colombia a través del proyecto código 2016-16.

### Referencias

1. Stippler M. Craniocerebral trauma. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th. (editors.), Philadelphia, PA: Elsevier; 2016: p. 62.
2. Mezzadri J, Goland J, Sokolovsky M. *Introducción a la Neurocirugía*. Capítulo: Patología vascular II. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2011.p.
3. Vera M. Segmentación de estructuras cardíacas en imágenes de tomografía computarizada multi-corte. Ph.D. Mérida-Venezuela: disertación; Universidad de los Andes, 2014.p.
4. Maiera A, Wigström L, Hofmann H, Hornegger J, Zhu L, Strobel N, Fahrig R. Three-dimensional anisotropic adaptive filtering of projection data for noise reduction in cone beam CT. *Medical Physics*. 2011;38(11): 5896–909.
5. Kroft L, De Roos A, Geleijns J. Artifacts in ECG-synchronized MDCT coronary angiography. *American Journal of Roentgenology*.2007;189(3): 581–91.
6. Kamnitsas K, Lediga C, Newcombe V, Simpson J, Kaneb A, Menon D, Rueckert B, Glocker A. Efficient Multi-Scale 3D CNN with fully connected CRF for Accurate Brain Lesion Segmentation. *Medical Image Analysis*. 2017. Vol (23);1603-1659.
7. Dice L. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*.1945; 26(3): 297-302.
8. Prakash K, Zhou S, Morgan T, Hanley D, Nowinski W. Segmentation and quantification of intra-ventricular/cerebral hemorrhage in CT scans by modified distance regularized level set evolution technique. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2012; 7(5): 785-798.
9. Sezgin M, Sankur B. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. *Journal of Electronic Imaging*.2004; vol. (13):146–165.
10. Pham D, Xu C, Prince J. Current methods in medical image segmentation, *Annual Review of Biomedical Engineering*.2000; vol. (2): 315–337.
11. Serra J. *Image Analysis Using Mathematical Morphology*. London, England: Academic Press; 1982.p.
12. Pratt W. *Digital Image Processing*. USA: John Wiley & Sons Inc; 2007.
13. Mukhopadhyay S, Chanda BA. Multiscale morphological approach to local contrast enhancement. *Signal Processing*.2000; 80(4): 685–696.
14. Yu Z, Wei G, Zhen C, Jing T, Ling L. Medical images edge detection based on mathematical morphology. En *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, Shanghai-China, September 2005*: 6492–6495.
15. Chen T, Wu Q, Rahmani R, Hughes JA pseudo top-hat mathematical morphological approach to edge detection in dark regions. *Pattern Recognition*. 2002; 35(1):199–210.
16. Passariello G, Mora F. *Imágenes Médicas, Adquisición, Análisis, Procesamiento e Interpretación*. Venezuela: Equinoccio; 1995.p.
17. Fischer M, Paredes J, Arce G. Weighted median image sharpeners for the world wide web. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2002; 11(7): 717-27.
18. Suykens JA, Vandewalle J. Least squares support vector machine classifiers. *Neural processing letters*. 1999; 9(3): 293-300.
19. Vera M, Molina V, Huérfano Y, Vera M, Del Mar A, Salazar W, Wilches S, Graterol M, Rojas J, Garicano C, Peña A, Contreras J, Arias V, Chacón J. Segmentación automática tridimensional de estructuras ventriculares cerebrales en imágenes de resonancia magnética. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2016; 11(2): 20-24.