

# Descomposición Lineal para un Modelo de Ruido Mezclado Gaussiano-Poissoniano en Mediciones de Fluorescencia

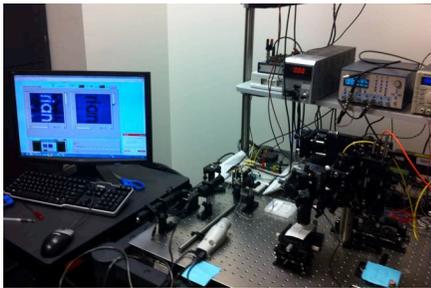
Proyecto de Tesis de Maestría

Posgrado en Ingeniería Electrónica

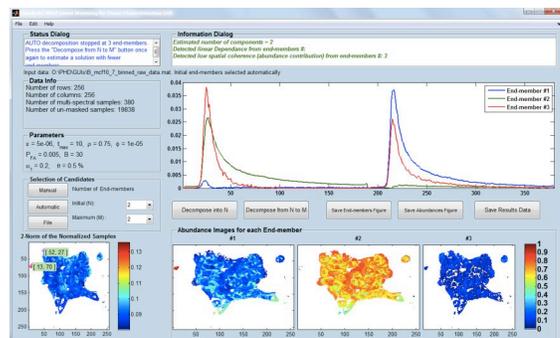
Asesores: Dr. Daniel Campos / Dr. Javier A. Jo (Texas A&M Univ)

## Motivación

En el diagnóstico de enfermedades es importante una evaluación pronta, y si es posible de manera no invasiva para el paciente, o en caso de necesitarse una muestra de tejido o biopsia, que la misma no sea destruida en el proceso de análisis. Este fin puede lograrse por medio de técnicas que explotan las propiedades ópticas del tejido a estudiar. Una de estas técnicas que ha atraído la atención de los especialistas es la fluorescencia de moléculas endógenas en el tejido [1], sobre todo al evaluarla en diferente longitudes de onda, dando lugar a la técnica m-FLIM (*multispectral fluorescence lifetime imaging microscopy*). Éste fenómeno se ha utilizado para diagnosticar cáncer oral y de piel, identificar displasia de colón, caracterizar placas de arteriosclerosis, o evaluar el efecto de medicamentos anticancerígenos, entre otras aplicaciones [1,2].



El presente proyecto de tesis se enmarca en el trabajo de investigación conjunto Texas A&M University (TAMU) – UASLP que se ha venido dando desde el 2011, y que cuenta actualmente con el financiamiento de un proyecto de Ciencia Básica 2016-2019 del CONACYT. En el departamento de Ingeniería Biomédica de TAMU, dentro del grupo de trabajo del Dr. Javier Jo se ha desarrollado la instrumentación biomédica/ óptica para medir a través de fluorescencia la composición química de una muestra de tejido [1,2]; mientras que la UASLP, se ha enfocado en el desarrollo de algoritmos para procesar esta información y generar análisis cuantitativos de la composición química del tejido [3-5]. Sin embargo, nuestras aportaciones previas solo han considerado el ruido aditivo Gaussiano en el modelo de observación proveniente de la instrumentación electrónica. Por lo que en esta propuesta buscamos estudiar el efecto de ruido Poissoniano que se encuentra presente debido al efecto cuántico de la luz y la incertidumbre en la cuantificación de este parámetro por tubos fotomultiplicadores, fotodiodos de avalancha (PMT y APD, por sus siglas en inglés) o CCDs [6,7]. De hecho, en las señales de fluorescencia donde el conteo de fotones por punto espacial es bajo, el ruido Poissoniano puede dominar la contribución del ruido Gaussiano [1].



En este contexto, el proyecto se enfoca en proponer un algoritmo ciego para la descomposición lineal que considere el efecto de ruido mezclado Gaussiano-Poissoniano [3-5]. En especial se buscará implementar la propuesta eficientemente desde el punto de vista numérico y explotar las posibles propiedades de paralelización de la estrategia de optimización para minimizar el tiempo de ejecución [9]. Éste algoritmo se utilizará para realizar enseguida una cuantificación más precisa de la composición química de muestras biológicas de tejido, al reducir el efecto del ruido

en la instrumentación. El proyecto plantea la realización de un estancia corta de una semana o de un semestre en TAMU para interactuar de forma más cercana con el grupo de investigación internacional. Por lo que al concluir el proyecto se busca que el estudiante obtenga una formación completa tanto en el desarrollo teórico del algoritmo, como en su implementación numérica y en el proceso de validación con bases de datos de placas de arteriosclerosis o tejido bucal en estado de pre-cáncer o cáncer. Además el aporte teórico y práctico del proyecto permite visualizar al completar su desarrollo, el someter un publicación a evaluación en un revista indexada o a un congreso internacional.

### **Objetivo**

Desarrollar, implementar eficientemente y validar un algoritmo para realizar la descomposición lineal de datos híper-espectrales que incorpore en su formulación el efecto de ruido mezclado Gaussiano-Poissoniano.

### **Metodología**

Para una muestra de tejido, sus decaimientos híper-espectrales de fluorescencia se pueden representar por un modelo lineal de mezcla, donde se combinan de forma convexa los perfiles base de fluorescencia en cada punto espacial [2-5]. Nuestra propuesta busca plantear un problema “ciego” de estimación es decir, estimar solamente a través de las mediciones de fluorescencia tanto los perfiles comunes a toda la base de datos [4,5], como sus abundancias en cada punto de la muestra. Con base a los perfiles estimados se puede realizar una identificación de los fluoróforos del tejido [1]. Sin embargo, esta metodología es sensible al ruido en las mediciones de fluorescencia, lo cual puede añadir falta de coherencia en las estimaciones tanto de los perfiles como sus abundancias. Para recuperar esta propiedad se propone considerar una formulación probabilística que incluya un modelo de observación con ambos tipos de ruido: Gaussiano y Poissoniano [6-8] para el problema de descomposición lineal. En este caso, el problema de optimización resultante será no cuadrático, lo que establece el reto más grande de esta propuesta [9]. El algoritmo se desarrollará en Matlab y se validará con datos experimentales provenientes (placas de arteriosclerosis o tejido bucal en estado de pre-cáncer o cáncer) de la colaboración con el Dr. Javier A. Jo de TAMU. En los primeros 6 meses del proyecto se desarrollaría la base teórica de la propuesta, para en los siguientes 6 meses validar experimentalmente la propuesta.

### **Calendario de Actividades**

- i. *Junio-Agosto/2017*: revisar el estado del arte, y estudiar el planteamiento del problema de descomposición lineal en tiempo discreto y bajo ruido Gaussiano. Atacar la descomposición lineal como un problema de optimización con restricciones y revisar las soluciones planteadas en la literatura.
- ii. *Septiembre-Diciembre/2017*: revisar el estado del arte, y estudiar el planteamiento del problema de descomposición lineal ciega, es decir sin la información de los perfiles híper-espectrales de fluorescencia y considerando un modelo de ruido mezclado: Gaussiano-Poissoniano. Cursar dos materias optativas y el curso de proyecto de tesis.
- iii. *Enero-Mayo/2018*: continuar con la revisión del estado del arte, y realizar una estancia en el departamento de ingeniería biomédica de TAMU por medio de una beca mixta del CONACYT o una estancia corta de una semana por un proyecto CONACYT-TAMU.

Proponer una solución al problema de descomposición lineal ciega afectado por ruido mezclado, y validar el algoritmo resultante experimentalmente con muestras de tejido. Evaluar la complejidad del algoritmo resultante y optimizar su implementación.

- iv. *Junio-Julio/2018*: redacción del documento de tesis .
- v. *Agosto/2018*: presentación de los exámenes previo y final de grado.

### **Materias por Cursar**

En el semestre Agosto-Diciembre/2017 se deben cursar 2 de las siguientes 4 materias, según sea la disponibilidad de cursos.

1. Detección y Estimación
2. Reconocimiento de Patrones
3. Optimización Avanzada
4. Óptica Biomédica

### **Bibliografía**

- [1] L. Marcu, P.M.W. French and D.S. Elson, *Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging: Principles and Applications in Biomedical Diagnostics*, CRC Press, 2014.
- [2] J.Park, P. Pande, S. Shrestha, F. Clubb, B. E. Applegate, and J. A. Jo, "Biochemical characterization of atherosclerotic plaques by endogenous multispectral fluorescence lifetime imaging microscopy," *Atherosclerosis*, 220(2), 394 – 401, 2012.
- [3] O. Gutierrez-Navarro, Daniel U. Campos-Delgado, E. R. Arce-Santana, M. O. Mendez and Javier A. Jo, "Blind End-member and Abundance Extraction for Multi-spectral Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy Data", *IEEE J. Biomed Health Inform.* 18(2), 606--617, 2014.
- [4] O. Gutierrez-Navarro, D. U. Campos-Delgado, E.R. Arce-Santana et al., "Estimation of the Number of Fluorescent End-members for Quantitative Analysis of Multispectral FLIM Data", *Optics Express* 22(10), 12255---12272, 2014.
- [5] O. Gutierrez-Navarro, Daniel U. Campos-Delgado, E.R. Arce-Santana, and Javier A. Jo, "Quadratic Blind Linear Unmixing: A Graphical User Interface for Tissue Characterization", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 124, February 2016, pp. 148-160.
- [6] J. Seok and J. Kim, "Alternating minimization of the negative Poisson likelihood function for the global analysis of fluorescence lifetime imaging microscopy data", *Optics Express*, 22(21), 24977/1-11, 2014.
- [7] M.A.T. Figueiredo, and José M. Bioucas-Dias, "Restoration of Poissonian Images Using Alternating Direction Optimization", *IEEE Trans Image Proc*, Vo. 19, No. 12, 2010
- [8] Jorge Nocedal and Stephen J. Wright, *Numerical Optimization*, Springer-Verlag, 2nd Edition, 2006.