

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS– UFSCAR  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA– CCET  
DEPARTAMENTO DE COMPUTAÇÃO– DC

**Vitor Hugo Chaves Cambui**

**Segmentação e quantificação de tecidos  
das regiões hipocâmpais em imagens de  
ressonância magnética aplicadas ao  
auxílio ao diagnóstico do Alzheimer**

**Vitor Hugo Chaves Cambui**

**Segmentação e quantificação de tecidos  
das regiões hipocampais em imagens de  
ressonância magnética aplicadas ao  
auxílio ao diagnóstico do Alzheimer**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Computação para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Computação.

Área de concentração: Processamento Digital de Imagens

Orientador: Ricardo José Ferrari

São Carlos

2022

*Dedico este trabalho à todos aqueles que contribuíram para que eu chegasse até aqui.  
Família. Namorada. Amigos que se tornaram irmãos. E ao meu gato.*

---

# Agradecimentos

---

Agradeço imensamente à minha mãe, minha irmã, meu avô João Fernandes Chaves, minha avó Josefa da Silva Chaves e à minha namorada por todo o suporte e amor dados. Aos meus caros amigos, por toda a ajuda e pelos momentos de descontração. Ao meu orientador Ricardo José Ferrari e minha co-orientadora Katia Maria Poloni por nortearem os meus esforços incansavelmente. Aos demais professores com quem tive o prazer de aprender tanto. Aos funcionários da Universidade, da limpeza, manutenção, restaurante, biblioteca, secretaria, portaria, transporte e segurança pelos serviços prestados. Agradeço também aos demais alunos com quem dividi salas de aula físicas e virtuais ao longo do curso por todo o crescimento que experienciei por conviver com todos eles. E finalmente agradeço a Sérgio (in memoriam) e Yvone Mascarenhas, dois dos fundadores desta Universidade e duas pessoas exemplares que tive o prazer de conhecer.

*“Look up at the stars and not down at your feet. Try to make sense of what you see,  
and wonder about what makes the universe exist. Be curious.”*  
*(Stephen Hawking)*

---

# Resumo

---

A doença de Alzheimer (DA ou AD) é uma doença neurodegenerativa que destrói as células cerebrais, acarretando perdas nas funções cognitivas e na capacidade de realizar tarefas diárias simples. A DA possui um curso progressivo e sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sendo de 5% na população com mais de 60 anos e 20% naqueles com idade superior a 80 anos. Em geral, na DA, os hipocampos, que são estruturas cerebrais ligadas à formação de memórias, são as primeiras estruturas a serem danificadas. Posteriormente, outras partes do cérebro também são afetadas e começam a atrofiar à medida que mais neurônios morrem. O imageamento por ressonância magnética (RM) tem sido usado clinicamente com muito sucesso para o diagnóstico e monitoramento da DA pois permite a avaliação de alterações estruturais de regiões do cérebro relacionadas a funções cognitivas. A atrofia dos hipocampos, e a consequente redução de seus volumes, tem sido reconhecida como uma característica inicial do processo degenerativo em DA e parece corresponder com o início do declínio da memória. O principal objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método automático que permita segmentar e quantificar as substâncias branca e cinzenta e o líquido cefalorraquidiano presentes nas regiões hipocampais. Acredita-se que a partir da quantificação dos tecidos seja possível avaliar o estágio de degeneração das regiões hipocampais e, com isso, auxiliar o diagnóstico e o acompanhamento da DA, além da disponibilização na web da técnica computacional desenvolvida com base no modelo de mistura finita de gaussianas (MMFG) e no algoritmo de maximização da esperança (EM) que realize a segmentação automática dos tecidos em imagens de RM. A avaliação da técnica desenvolvida foi realizada de maneira quantitativa pela comparação dos resultados obtidos pela técnica desenvolvida com os resultados obtidos pelo software FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST), utilizando-se as métricas de *Jaccard*, *Dice*, Falsos Positivos e Falsos Negativos.

**Palavras-chave:** Alzheimer. Hipocampos. Segmentação Automática de Tecido.

---

# Abstract

---

Alzheimer's disease (AD), is a neurodegenerative disease that destroys brain cells, causing losses in cognitive functions and the ability to perform simple tasks daily. AD has a progressive course and its prevalence increases exponentially with age, being 5% in the population with over 60 years and 20% in those over 80 years of age. In AD, generally, the hippocampi, which are brain structures linked to the formation of memories, are the first structures to be damaged. Posteriorly, other parts of the brain are also affected and begin to present atrophy as more neurons die. Magnetic resonance imaging (MRI) has been used clinically with great success in the diagnosis and monitoring of AD as it allows the evaluation of structural changes in regions of the brain related to cognitive functions. The atrophy of the hippocampi, and the consequent reduction in their volumes, have been recognized as an early characteristic of the degenerative process and in DA and it appears to correspond with the onset of memory decline. The main objective of this work was the development of a system that allows the segmentation and quantification of white matter, gray matter, and cerebrospinal fluid present in the hippocampal regions. It is believed that from the quantification of tissues it is possible to evaluate the stage of degeneration of the hippocampal regions and, with that, aid in the diagnosis and follow-up of AD. This work had the objective of developing and providing access through a web platform to a computational technique based on the Gaussian Mixture Model (GMM) and the expectation-maximization algorithm (EM) that performs automatic segmentation tissue in MR images and to evaluate its results quantitatively by comparing the results obtained by the technique developed with those obtained by the state-of-the-art software FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST), by using metrics like *Jaccard*, *Dice*, False Positives and False Negatives.

**Keywords:** Alzheimer's Disease. Hippocampus. Automatic Tissue Segmentation.

---

# Lista de ilustrações

---

Figura 1 – Segmentação dos tecidos cerebrais. (a) - Imagem original, (b) - Substância cinzenta, (c) - Substância branca, (d) - fluido cefalorraquidiano. . . . .	14
Figura 2 – Exemplo de funcionamento de um contêiner. . . . .	20
Figura 3 – Fluxograma do método de segmentação desenvolvido. . . . .	21
Figura 4 – Exemplo de segmentação de região de interesse em uma imagem de RM (região do encéfalo . . . . .	23
Figura 5 – Atlas anatômico probabilístico de exemplo. . . . .	24
Figura 6 – MMFG descrevendo um conjunto de dados de exemplo. . . . .	25
Figura 7 – Comportamento do MMFG a cada iteração do algoritmo de EM. . . . .	26
Figura 8 – Imagem original e sua respectiva segmentação. . . . .	27
Figura 9 – Diagrama de Venn para auxiliar a compreensão das várias métricas de avaliação utilizadas. . . . .	28
Figura 10 – Figura que ilustra a arquitetura de comunicação entre os microsserviços. Cada retângulo representa um contêiner e as setas indicam o fluxo de requisições via API. . . . .	30
Figura 11 – Diagrama Lógico do Banco de Dados implementado. . . . .	32
Figura 12 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o <i>software</i> FAST. . . . .	34
Figura 13 – Histograma de métricas obtidas no experimento 1. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual. . . . .	35
Figura 14 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o <i>software</i> FAST no experimento 2. . . . .	36
Figura 15 – Histograma de métricas obtidas no experimento 2. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual. . . . .	37
Figura 16 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o <i>software</i> FAST no experimento 3. . . . .	38

Figura 17 – Histograma de métricas obtidas no experimento 3. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual. . . . .	39
Figura 18 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o <i>software</i> FAST no experimento 4. . . . .	40
Figura 19 – Histograma de métricas obtidas no experimento 4. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual. . . . .	41
Figura 20 – Captura de tela do formulário de interação com o sistema web. . . . .	43
Figura 21 – Captura de tela de status do sistema web. . . . .	44
Figura 22 – Captura de tela com a barra lateral do sistema web. . . . .	45

---

## Lista de tabelas

---

Tabela 1	– Resultados quantitativos obtidos no experimento 1, cuja segmentação foi realizada em toda a região do encéfalo. Formato: “Média±Desvio Padrão”.	35
Tabela 2	– Resultados quantitativos obtidos no experimento 2, cuja segmentação foi realizada somente nas regiões hipocampais. Formato: “Média±Desvio Padrão”.	37
Tabela 3	– Resultados quantitativos obtidos no experimento 3, cuja segmentação foi realizada somente nas regiões hipocampais, porém de forma separada. Formato: “Média±Desvio Padrão”.	39
Tabela 4	– Resultados quantitativos obtidos no experimento 4, cuja segmentação foi realizada em todo o encéfalo e posteriormente foi aplicada uma máscara binária de regiões hipocampais. Formato: “Média±Desvio Padrão”.	41
Tabela 5	– Comparação entre os resultados médios totais de todos os experimentos realizados. Formato: “Média±Desvio Padrão”.	42

---

# Lista de símbolos

---

AAP Atlas Anatômicos Probabilísticos

AD Alzheimer's Disease

ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

CSF Cerebrospinal Fluid

DA Doença de Alzheimer

EM Expectation-Maximization

FAST FMRIB's Automated Segmentation Tool

GM Gray Matter

GMM Gaussian Mixture Model

HTTP Protocolo de transferência de hipertexto - Hypertext Transfer Protocol

ICBM International Consortium for Brain Mapping

MMFG Modelo de Mistura Finita de Gaussianas

MRI Magnetic Resonance Imaging

NAC Neuroimaging Analysis Center

ORM Object Relational Mapper

RM Ressonância Magnética

SGBD Sistema Gerenciador de Banco de Dados

WM White Matter

---

# Sumário

---

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1	Contextualização	13
1.2	Objetivos	15
1.2.1	Objetivos Específicos	15
<b>2</b>	<b>EMBASAMENTO TEÓRICO</b>	<b>16</b>
2.1	Bases de Dados	16
2.2	Dados Técnicos	17
2.3	Pré-Processamento	18
2.3.1	Redução de ruído	18
2.3.2	Correção de <i>bias-field</i>	18
2.3.3	Padronização de histogramas	19
2.3.4	Corregistro de imagens	19
2.4	Arquitetura de microsserviços	19
2.4.1	Containerização	20
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>21</b>
3.1	Metodologia de segmentação desenvolvida	22
3.1.1	Segmentação da região de interesse	22
3.1.2	Extração dos parâmetros iniciais do modelo	22
3.1.3	Atlas anatômicos probabilísticos	23
3.1.4	Modelo de mistura finita de gaussianas	24
3.1.5	Algoritmo de <i>expectation-maximization</i>	24
3.1.6	Classificador probabilístico	26
3.1.7	Segmentação usando o FAST-FSL	27
3.1.8	Métricas de avaliação	28
3.2	Arquitetura de microsserviços	29

<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Resultados</b>	<b>33</b>
4.1.1	Experimentos	33
<b>4.2</b>	<b>Discussões</b>	<b>42</b>
4.2.1	Ferramenta Web	42
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>48</b>

---

# Capítulo 1

## Introdução

---

### 1.1 Contextualização

A doença de Alzheimer representa cerca de 60 a 70% de todos os casos de demência (ORGANIZATION et al., 2017) e, em geral, é diagnosticada em pessoas com mais de 65 anos de idade. A Organização Mundial de Saúde estima que em todo o mundo existam 46,8 milhões de pessoas com demência, número que pode quase dobrar até 2030 e quase triplicar até 2050 (Alzheimer's Association, 2020). Embora o principal objetivo das pesquisas nessa área seja encontrar uma cura para a DA, a detecção precoce e o desenvolvimento de estratégias para diminuir a sua progressão podem ter um impacto altamente positivo no controle e na diminuição dos custos socioeconômicos da doença.

Ainda que o diagnóstico da DA continue sendo clínico, devido à falta de um marcador biológico confiável, desde o início da atual década diferentes tipos de medidas e biomarcadores têm sido estudados para auxiliar a detecção precoce da DA. Cita-se, neste caso, o uso de exames de RM (FRISONI et al., 2010), para a análises de alterações estruturais, e de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (SANTI et al., 2001), para avaliações metabólicas do cérebro e da deposição de amiloides no fluido cefalorraquidiano (MATTSSON et al., 2009).

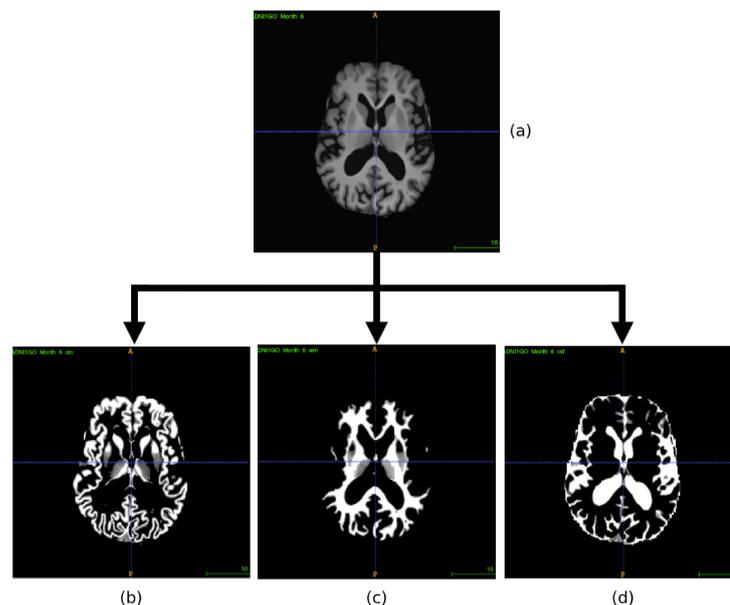
Dentre os exames citados, a RM estrutural do cérebro desempenha um papel cada vez mais importante na detecção precoce da DA devido à sua não invasividade, disponibilidade e, principalmente, excelente contraste entre tecidos moles. A RM permite a avaliação de alterações estruturais de regiões do cérebro relacionadas a funções cognitivas, como os hipocampos e amídalas e, portanto, tem sido cada vez mais usada como parte da avaliação clínica para o diagnóstico da DA. A atrofia dos hipocampos, e a consequente redução de seus volumes, tem sido reconhecida como uma característica inicial do processo

degenerativo em DA (BALL et al., 1985) e parece corresponder com o início do declínio da memória (LEON et al., 1989). Embora sensível, a redução do volume dos hipocampos relaciona-se não só à DA, mas também a outras demências, como a vascular e a com corpos de Lewy (GAINOTTI et al., 2004).

Visto que o procedimento manual (ou semiautomático) para a quantificação do volume de tecidos cerebrais em imagens de RM consome muito tempo e é propenso a variabilidades intra e interobservadores, técnicas de segmentação automáticas de imagens têm sido desenvolvidas para o cálculo do volume dos tecidos em imagens 3D de RM (BENTO et al., 2017; BROSCHE et al., 2015; EGGER et al., 2017; GARCÍA-LORENZO et al., 2013; LLADÓ et al., 2012).

Neste trabalho, modelos de mistura finita de gaussianas, inicializados com o auxílio de atlas anatômicos probabilísticos (KALINIĆ, 2009) serão utilizados para a segmentação dos principais tecidos das regiões hipocampais do cérebro em imagens de RM, ou seja, substância cinzenta (*gray matter* - (GM), substância branca (*white matter* - (WM)) e fluido cefalorraquidiano (*cerebrospinal fluid* - (CSF)). A Figura 1 ilustra a disposição dos tecidos no encéfalo.

Figura 1 – Segmentação dos tecidos cerebrais. (a) - Imagem original, (b) - Substância cinzenta, (c) - Substância branca, (d) - fluido cefalorraquidiano.



Fonte: Autor

Diante do exposto, espera-se que o método de segmentação automática dos tecidos cerebrais possa viabilizar o desenvolvimento de ferramentas de auxílio ao diagnóstico da DA e ainda facilitar a identificação de atrofia em estruturas específicas, fornecendo resultados capazes de serem analisados de forma quantitativa. Para tal, a aplicação resultante

dos esforços de desenvolvimento aqui descritos, tem como objetivo ser disponibilizada em uma plataforma web, para que possa ser acessada pela comunidade.

## 1.2 Objetivos

O principal objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método automático para a segmentação e quantificação das substâncias branca, cinzenta e do fluido cefaloraquidiano em imagens de RM, buscando a disponibilização da ferramenta desenvolvida em uma plataforma web baseada em microsserviços.

### 1.2.1 Objetivos Específicos

Para que fosse possível atingir o objetivo geral, fizeram-se necessários alguns objetivos específicos. São eles:

- ❑ Estudar a teoria de MMFG (KALINIĆ, 2009; WEBB, 2003), que serve como base para a estimação da distribuição estatística dos níveis de cinza das imagens, e também a documentação da biblioteca *Scikit-Learn* (PEDREGOSA et al., 2011), que implementa tal técnica.
- ❑ Organizar e pré-processar as imagens de RM que serão utilizadas neste trabalho.
- ❑ Desenvolver um método automático que utilize atlas anatômicos probabilísticos (AAP) do cérebro (GREBOL, 2013) para extrair da imagem a ser processada os parâmetros necessários para a inicialização do algoritmo de EM utilizado para a segmentação dos tecidos na imagem.
- ❑ Desenvolver uma ferramenta web baseada em microsserviços capaz de permitir o acesso da comunidade à aplicação de segmentação desenvolvida.

---

# Capítulo 2

## Embasamento Teórico

---

### 2.1 Bases de Dados

Para a elaboração deste trabalho foram utilizadas imagens de RM das seguintes bases de dados:

1. **NAC:** Atlas do cérebro desenvolvido pelo “*Neuroimage Analysis Center*” (HALLE et al., 2013), contendo imagens de RM ponderadas em T1 e T2 (T1-w e T2-w) do cérebro de um paciente do sexo masculino, saudável, de 42 anos em conjunto com 149 malhas triangulares 3D, cada uma representando uma estrutura cerebral distinta, rotuladas por um especialista. Nesse trabalho a imagem em T1-w foi utilizada como referência e as máscaras binárias correspondentes aos hipocampus esquerdo e direito para delimitar a região de interesse.
2. **MNI:** Atlas do cérebro desenvolvido pelo *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM), contendo uma imagem média de 152 imagens de RM de uma população de adultos jovens. São disponibilizadas imagens nas ponderações T1-w, T2-w e PD e mapas de probabilidades dos tecidos GM, WM e CSF, entre outras (FONOV et al., 2011; FONOV et al., 2009). Para esse trabalho a imagem correspondente à probabilidade dos tecidos GM, WM e CSF foi utilizada como o AAP para extrair os parâmetros de inicialização do algoritmo de EM adotado<sup>1</sup>.
3. **ADNI:** Esta base de dados possui imagens clínicas de pacientes com e sem (grupo de controle) a DA que foram obtidas pelo projeto *The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative*<sup>2</sup>. A ADNI foi lançado em 2003 como uma parceria público-privada,

---

<sup>1</sup> <http://nist.mni.mcgill.ca/?p=904> ICBM 2009a Nonlinear Asymmetric

<sup>2</sup> [adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)

liderada pelo pesquisador principal Prof. Dr. Michael W. Weiner. O principal objetivo da ADNI tem sido testar se a RM, tomografia por emissão de pósitrons, marcadores biológicos e avaliação clínica e neuropsicológica podem ser combinados para medir a progressão de comprometimento cognitivo leve (MCI) e a DA. O material utilizado neste trabalho é composto por um total de 762 imagens, divididas entre 302 de pacientes cognitivamente normais (CN), 251 de pacientes com MCI e 209 pacientes com DA. O material desta base foi utilizado neste trabalho na avaliação quantitativa do método desenvolvido.

## 2.2 Dados Técnicos

As implementações computacionais foram desenvolvidas na linguagem Python, no ambiente de desenvolvimento *Jupyter Notebook*, e com o auxílio de bibliotecas já estabelecidas na área de processamento de imagens digitais, estatística e matemática aplicada, como o *Scikit-learn*, *Numpy*, *Nibabel* e o *SimpleITK*. Em detalhes:

1. **Python:** Uma linguagem interpretada, orientada a objetos, de alto nível e com semântica dinâmica. Suas características a fazem muito atrativa para o desenvolvimento rápido de aplicações. Por conta disso, existe uma infinidade de pacotes, módulos e bibliotecas desenvolvidos pela comunidade que facilitam o desenvolvimento de aplicações com seu uso (ROSSUM; DRAKE, 2009).
2. **Jupyter Notebook:** Um ambiente virtual de desenvolvimento para a linguagem Python, estruturado na forma de uma lista ordenada de células de entrada e saída que podem conter código, texto expressões matemáticas e até gráficos interativos (KLUYVER et al., 2016).
3. **Scikit-learn:** Uma biblioteca com ferramentas de aprendizado de máquina para a linguagem Python. Oferece ferramentas para análise preditiva de dados, classificação, agrupamento, regressão e redução de dimensionalidade. Tudo de forma acessível e com código aberto (PEDREGOSA et al., 2011).
4. **Numpy:** Um pacote de funções matemáticas para computação científica em linguagem Python. Oferece ferramentas poderosas para manipulação de arranjos multidimensionais, visualização de dados, transformações algébricas, estatística, entre outros (OLIPHANT, 2006–).
5. **NiBabel:** Um pacote de funções de leitura e escrita para diversos tipos de arquivos utilizados em neuro imageamento para a linguagem Python. Entre as funções disponibilizadas por este pacote, encontra-se a que foi utilizada neste trabalho para permitir a manipulação matemática dos elementos presentes nas imagens segmentadas, que encontravam-se em formato *NiftII* originalmente (BRETT et al., 2019).

6. **SimpleITK**: Um pacote de análise de imagens multidimensionais para linguagens Python, R, Java, C#, Lua, Ruby, TCL e C++. Desenvolvido pela comunidade do *Insight Toolkit* para ciências biomédicas e etc (LOWEKAMP et al., 2013; YANIV et al., 2018).

Além disso, foram utilizados também os softwares ITK-Snap, NiftyReg e o FAST. São eles:

1. **ITK-Snap**: Aplicação de software utilizada para visualização das imagens 3D de RM, que possui uma série de funcionalidades para visualização e manipulação de imagens médicas (YUSHKEVICH et al., 2006).
2. **NiftyReg**: Software de código aberto para corregristo de imagens médicas de forma eficiente, disponível em <<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>>. Foi desenvolvido, em sua maioria, por membros do “*Centre for Medical Image Computing*” do “*University College London*”.
3. **FAST**: “*FMRIB’s Automated Segmentation Tool*”, um software automático de segmentação em imagens 3D, utilizado para segmentar os diferentes tecidos cerebrais (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001).

## 2.3 Pré-Processamento

O pré-processamento tem o objetivo de organizar e preparar os dados de entrada para que as etapas posteriores do método desenvolvido possam ter os melhores resultados possíveis. Para este trabalho, o pré-processamento foi realizado para redução de ruído, correção de *bias-field*, padronização de histogramas e o corregristo das imagens de estudo com a imagem de referência da NAC.

### 2.3.1 Redução de ruído

O método adotado para redução de ruído das imagens utilizadas neste trabalho foi o Non-local Means (NLM), inicialmente proposto por Buades, Coll e Morel (2005) (BUADES; COLL; MOREL, 2005) para a redução de ruído aditivo Gaussiano, o qual foi posteriormente otimizado por Coupé et al. (2008) (COUPÉ et al., 2008) para a utilização em imagens de RM. A sua implementação está disponível na ferramenta EZMINC<sup>3</sup>.

### 2.3.2 Correção de *bias-field*

O *bias-field* é um sinal de baixa frequência indesejável que corrompe imagens de RM, especialmente aquelas capturadas por aparelhos mais antigos. Ele é causado por he-

<sup>3</sup> [github.com/BIC-MNI/EZminc/blob/master/mincnlm/mincnlm.cpp](https://github.com/BIC-MNI/EZminc/blob/master/mincnlm/mincnlm.cpp)

terogeneidades no campo magnético destas máquinas. Na prática, o *bias-field* causa um borramento na imagem final que reduz as informações de alta frequência presentes na imagem, como bordas e contornos (JUNTU et al., 2005). Para corrigir seus efeitos negativos sobre as imagens utilizadas neste trabalho, foi incluído na etapa de pré-processamento uma variação mais recente do método N3, proposto por Sled, Zijdenbos e Evans (1998) (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998), chamado N4-ITK (TUSTISON et al., 2010).

### 2.3.3 Padronização de histogramas

A padronização de histogramas é uma técnica de processamento de imagens utilizada para fazer com que os níveis de cinza de diferentes imagens de uma mesma base de dados possuam intensidades padronizadas entre si. Utilizou-se neste trabalho uma variação do algoritmo proposto por Nyúl, Udupa e Zhang (2000) (NYÚL; UDUPA; ZHANG, 2000). Nesse caso, o algoritmo processa as imagens de estudo utilizando uma técnica similar à técnica convencional de casamento de histogramas, padronizando a distribuição dos níveis de cinza de todas as imagens de acordo com a imagem de referência da NAC.

### 2.3.4 Corregistro de imagens

O corregistro de imagens é uma técnica utilizada para mapear os pontos de uma imagem para outra. Neste trabalho utilizou-se a técnica de corregistro afim para fazer o mapeamentos das imagens de estudo da base de dados ADNI para a imagem da NAC (utilizada como referência). Desta forma, podemos identificar com maior precisão a localização de cada uma das estruturas do cérebro. A técnica utilizada foi proposta por Ourselin et al. (2001) (OURSELIN et al., 2001) e Ourselin, Stefanescu e Pennec (2002) (OURSELIN; STEFANESCU; PENNEC, 2002) e está disponível no software NiftyReg<sup>4</sup>.

## 2.4 Arquitetura de microsserviços

De acordo com Dragoni et al. (2017), são denominados microsserviços os módulos independentes que compõe uma aplicação ou sistema cujo modelo estrutural seja baseado em microsserviços que, funcionando em conjunto, são capazes de proporcionar o comportamento desejado. A independência destes serviços possibilita que os mesmos sejam implementados utilizando tecnologias distintas entre si, e que são capazes de funcionar a despeito da situação dos outros serviços, uma vez que cada um acumula exclusivamente suas responsabilidades e funcionalidades.

Dentre as diversas formas de separar uma aplicação em serviços distintos, que nada mais são do que aplicações, destacam-se a separação de cada componente entre diferentes máquinas físicas ou virtuais, ou a separação por meio de contêineres, sendo este o método

<sup>4</sup> <http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>

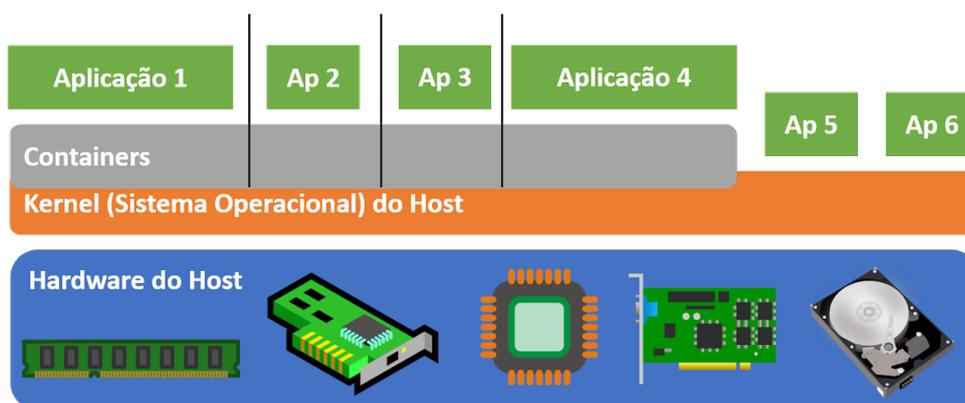
que atualmente mais é utilizado, parcialmente responsável pela popularização do termo microsserviços de acordo com (DRAGONI et al., 2017).

### 2.4.1 Containerização

A implementação de um contêiner se assemelha à nova instância do sistema operacional em execução no hospedeiro, por meio das técnicas de virtualização necessárias para seu funcionamento (Filho (2020)). Um contêiner baseado em Linux, por exemplo, compartilha recursos diretamente com o *kernel* da máquina física, provendo um isolamento entre os sistemas, quando comparamos com uma máquina virtual.

A Figura 2 ilustra a ideia do funcionamento dos contêineres em um sistema operacional.

Figura 2 – Exemplo de funcionamento de um contêiner.



Fonte: Imagem extraída de Filho (2020).

Nota-se, conforme mostra a Figura 2, que o contêiner utiliza menos recursos que uma máquina virtual com a mesma função, uma vez que o mesmo não precisa de um sistema operacional próprio para si.

Destaca-se com relação às vantagens do uso de contêineres a diminuição no emprego de recursos, uma vez que a imagem de um contêiner é significativamente menor do que a de um sistema operacional completo; uma redução nas atualizações de segurança e a facilidade na utilização de aplicações, uma vez que o *kernel* é compartilhado com a máquina física. Adicionalmente, os contêineres se mostram facilitadores em tarefas de integração e entregas contínuas, de acordo com (INAGAKI; UEDA; OHARA, 2016).

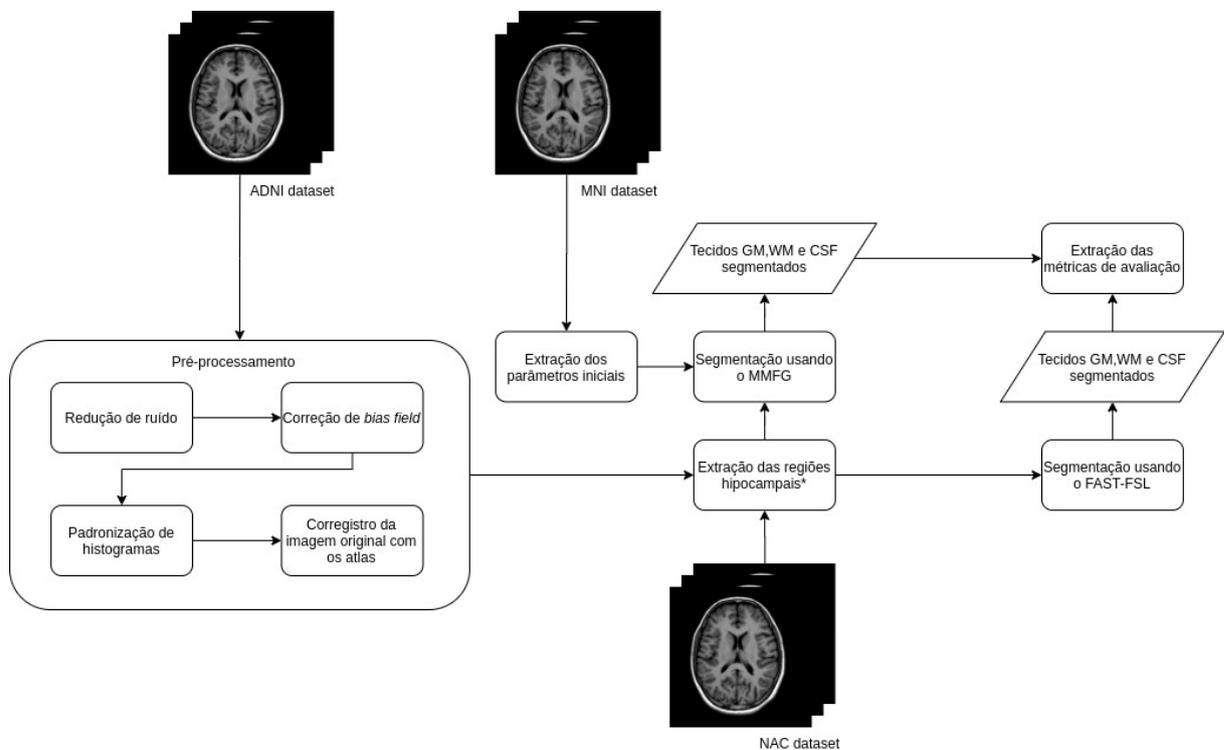
Entretanto, também existem desvantagens com relação ao uso de plataformas baseadas em containerização. Entre elas, destaca-se a segurança, pois uma vez que os recursos são compartilhados com o *kernel* do sistema operacional hospedeiro, em caso de falha de segurança no hospedeiro, pode ocorrer facilmente um efeito cascata que comprometa a integridade das aplicações que estão instaladas nos contêineres nele hospedados.

## Capítulo 3

# Metodologia

A metodologia adotada para o desenvolvimento do presente trabalho encontra-se descrita na Figura 3. Nesta seção, cada etapa do método será explorada em detalhes, assim como as ferramentas e as bases de dados utilizadas.

Figura 3 – Fluxograma do método de segmentação desenvolvido.



Fonte: Autor

## 3.1 Metodologia de segmentação desenvolvida

Para realizar a segmentação dos tecidos cerebrais automaticamente utilizou-se a implementação do MMFG disponibilizada pela biblioteca *Scikit-learn*. Para que o modelo utilizado possa realizar suas iterações do algoritmo de EM implementado pela biblioteca, faz-se necessária a definição de alguns parâmetros iniciais, como intensidade média e peso de cada uma das classes (tecidos) presentes no conjunto de dados que o modelo tentará descrever. Com o objetivo de definir esses parâmetros de forma a melhor adaptar o modelo à imagem que se deseja segmentar, utilizou-se as informações de níveis de intensidade em regiões que, de acordo com o AAP de referência deveriam conter cada um dos tecidos. Uma vez segmentada a imagem, tornou-se possível comparar quantitativamente os resultados obtidos pelo método desenvolvido, com os resultados obtidos através da segmentação fornecida pelo software FAST, conforme descrito posteriormente.

### 3.1.1 Segmentação da região de interesse

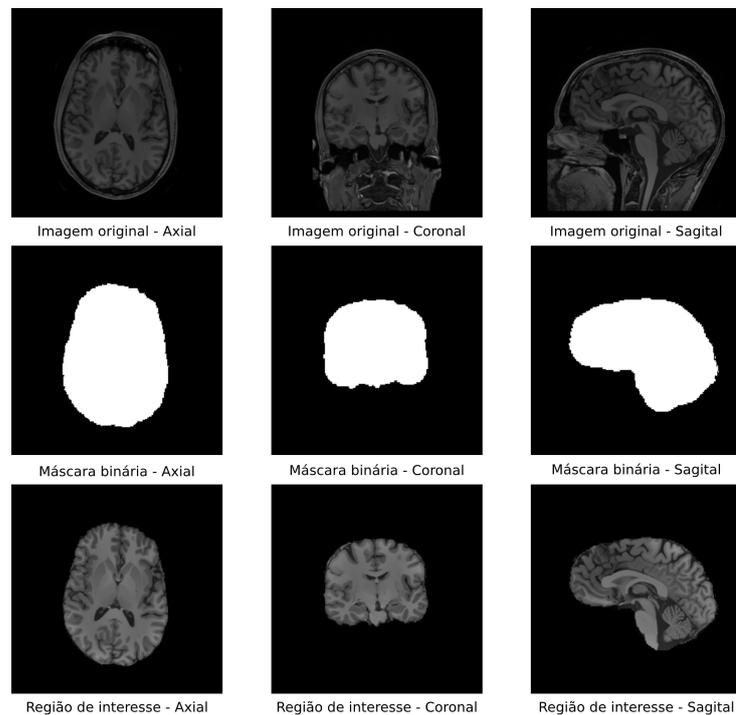
Antes de iniciar o processo de segmentação, é importante que se faça a escolha de uma região de interesse, pois nas imagens originais presentes nas bases de dados pode-se ter muito além daquilo que deseja-se trabalhar. A Figura 4 exemplifica o conceito de região de interesse pela utilização de uma máscara binária, no qual temos 1 (branco) naquelas regiões onde se quer inspecionar e 0 (preto) nas regiões que devem ser ignoradas.

Neste trabalho, foram utilizadas duas regiões de interesse diferentes. Primeiramente a segmentação foi realizada considerando todo o encéfalo como região de interesse, e neste caso, as máscaras binárias foram extraídas pela ferramenta *Robust Brain Extraction* (ROBEX) (IGLESIAS et al., 2011). Em um experimento posterior foram utilizadas como regiões de interesse as regiões hipocâmpais. Neste caso as máscaras binárias em formato T1-w obtidas da base NAC foram espacialmente alinhadas (registradas) com as imagens do estudo utilizando transformações deformáveis (MODAT et al., 2010). A imagem NAC T1-w foi utilizada como imagem móvel, e cada imagem do estudo foi tratada como uma imagem fixa. Então, a transformação deformável obtida foi aplicada nos modelos de malha de hipocampo para definir as regiões de interesse. Por fim, as máscaras binárias dos hipocâmpos foram dilatadas com um elemento estruturante esférico de raio quatro, de forma a englobar estruturas periféricas à região hipocâmpal na região de interesse.

### 3.1.2 Extração dos parâmetros iniciais do modelo

O uso de um MMFG para descrever um conjunto de amostras, no qual empregasse o algoritmo de EM para estimar a melhor combinação de parâmetros possível para descrever o conjunto, torna necessária a definição prévia de um conjunto de parâmetros, chamados de parâmetros iniciais. Os parâmetros iniciais são o ponto de partida para

Figura 4 – Exemplo de segmentação de região de interesse em uma imagem de RM (região do encéfalo)



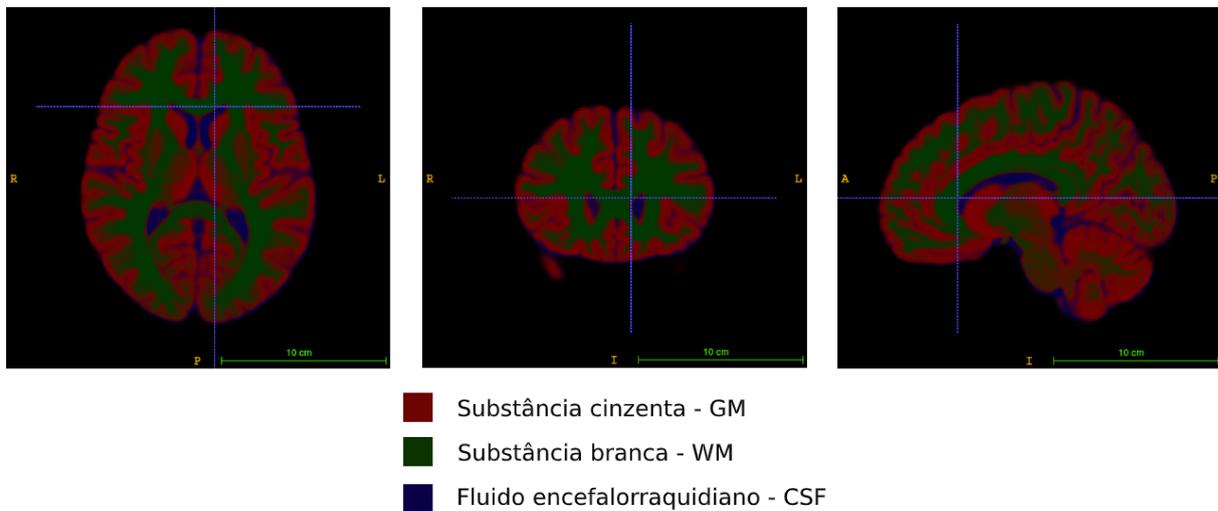
Fonte: Autor

as consequentes iterações do algoritmo empregado. Existem inúmeras abordagens para obter este conjunto inicial de parâmetros, e observa-se uma significativa correlação entre a qualidade dos seus parâmetros iniciais com a qualidade do seu resultado obtido e, por isso, é muito importante que se estabeleça um bom método de estimação dos parâmetros iniciais. É neste contexto em que o uso de um AAP para determinar um conjunto de parâmetros iniciais confiável surge como uma boa opção, por tornar possível que se leve em conta a informação de localidade da ocorrência de cada nível de intensidade presente na imagem.

### 3.1.3 Atlas anatômicos probabilísticos

A determinação das estatísticas básicas (média, desvio padrão) dos níveis de intensidade dos tecidos cerebrais assim como suas respectivas quantidades, para a inicialização do algoritmo EM, será feita usando três AAP, os quais correspondem, respectivamente, às substâncias branca, cinzenta e fluido cefalorraquidiano. A Figura 5 ilustra um AAP e nela pode-se observar que a intensidade de cada uma das cores representa a probabilidade daquele voxel de pertencer à cada um dos tecidos.

Figura 5 – Atlas anatômico probabilístico de exemplo.



Fonte: Autor

### 3.1.4 Modelo de mistura finita de gaussianas

O modelo de mistura finita de gaussianas é um modelo probabilístico, que tem por objetivo representar um conjunto de amostras por meio da combinação de várias curvas gaussianas como função densidade de probabilidade (REYNOLDS, 2009). Uma gaussiana pode ser parametrizada por uma média ( $\mu$ ) e um desvio padrão ( $\sigma$ ) da seguinte forma:

$$G(\mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}. \quad (1)$$

Um MMFG é, portanto, um modelo probabilístico que busca representar um conjunto de amostras da melhor forma possível, por meio da soma de diversos ( $k$ ) componentes gaussianos. Podendo ser descrito pela seguinte formulação:

$$MMFG(\bar{\omega}, \bar{\mu}, \bar{\sigma}) = \sum_{i=1}^K \omega_i G(\mu_i, \sigma_i), \quad (2)$$

tal que:

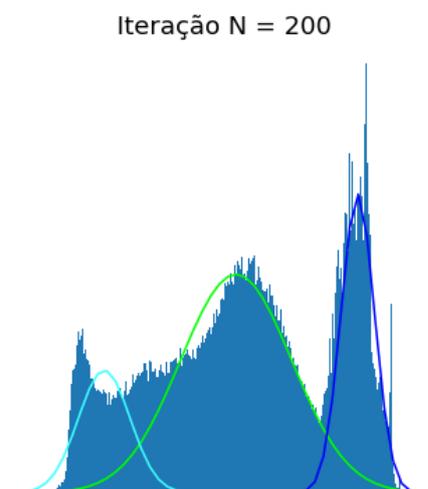
$$\sum_{i=1}^K \omega_i = 1, \quad (3)$$

em que  $\omega$  é o peso de cada uma das curvas dentro do modelo de mistura. A Figura 6 ilustra um MMFG descrevendo um conjunto de dados de exemplo. Observa-se que, neste caso, 3 componentes gaussianos diferentes são utilizados para descrever o conjunto de dados.

### 3.1.5 Algoritmo de *expectation-maximization*

O algoritmo de EM consiste em um método iterativo para estimar parâmetros de forma a se aproximar de máximos locais na função de esperança (ou verossimilhança).

Figura 6 – MMFG descrevendo um conjunto de dados de exemplo.

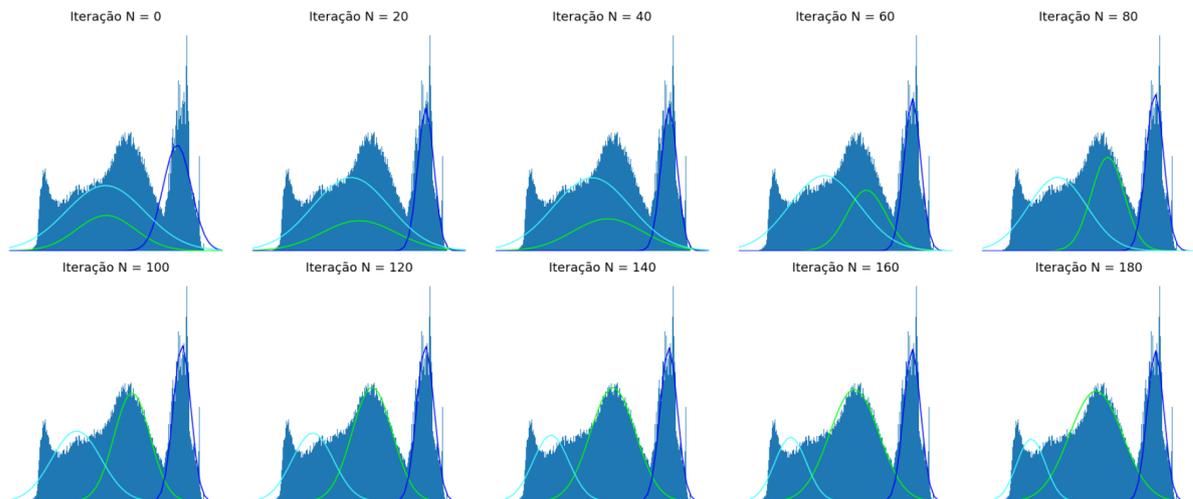


Fonte: Autor

Partindo de um grupo inicial de parâmetros, a cada iteração, o algoritmo realiza um passo de *expectation* (E), que cria uma instância da função de esperança, com base nos parâmetros da iteração atual, e um passo de *maximization* (M), que calcula parâmetros para maximizar a função de esperança definida no passo E. Ao final de uma iteração, os parâmetros obtidos pelo algoritmo podem ser usados para descrever a função densidade de probabilidade que se deseja, ou dar início a uma nova iteração.

Pode-se observar a evolução de um MMFG a partir da aplicação do algoritmo de EM para descrever o conjunto de dados de exemplo utilizado anteriormente, na Figura 7. Nota-se que os três componentes gaussianos que compõem a distribuição vão, ao decorrer das iterações do algoritmo, se moldando ao conjunto de dados por meio de deslocamentos, achatamentos e etc.

Figura 7 – Comportamento do MMFG a cada iteração do algoritmo de EM.

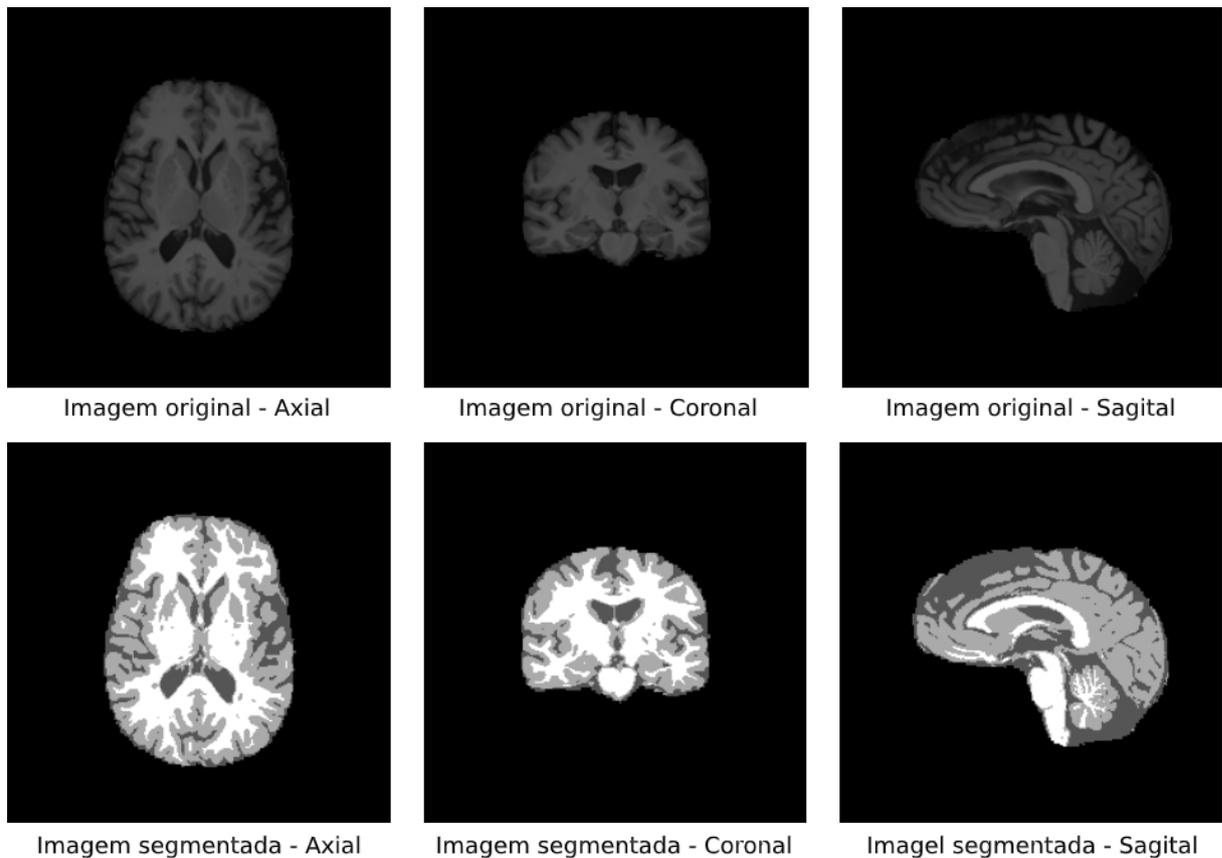


Fonte: Autor

### 3.1.6 Classificador probabilístico

Uma vez que a imagem que se deseja segmentar tenha seus parâmetros de inicialização do MMFG extraídos, e suficientes iterações do algoritmo de EM tenham sido executadas, obtém-se, para cada um dos voxels da imagem, as probabilidades desse voxel pertencer a cada uma das 3 classes definidas inicialmente (GM, WM e CSF). Basta agora definir como a sua classe, aquela de máxima probabilidade de classificar o voxel. Dessa forma, obtém-se a imagem segmentada, onde cada um dos voxels que a compõe pertence, exclusivamente, à um dos 3 tecidos cerebrais. A este processo dá-se o nome de classificação probabilística (FRIEDMAN; HASTIE; TIBSHIRANI, 2001). A Figura 8 exemplifica o que se obtém ao final do processo descrito, em que o tecido GM é ilustrado na cor cinza, o tecido WM na cor branca e o CSF em um tom mais escuro de cinza.

Figura 8 – Imagem original e sua respectiva segmentação.



Fonte: Autor

### 3.1.7 Segmentação usando o FAST-FSL

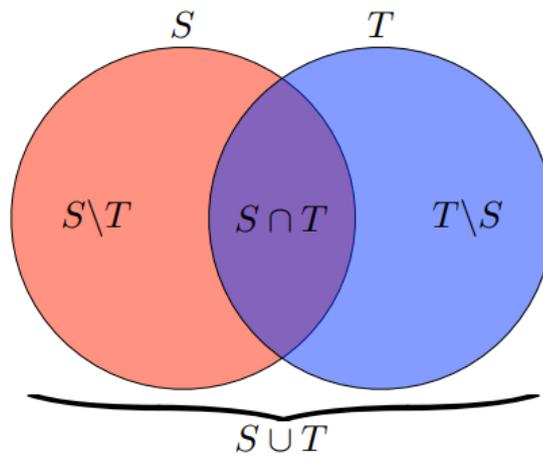
Uma segmentação correta dos tecidos cerebrais é crucial, uma vez que as imagens segmentadas podem ser utilizadas como fonte de informação para procedimentos de extração de características. Portanto, foi utilizado o software FAST (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001) (versão 4.1), que oferece uma ferramenta totalmente automática de segmentação de tecidos cerebrais, que é considerada estado da arte em segmentação de tecidos (REHMAN; HWANG; LEE, 2020). A ferramenta está disponível no pacote<sup>1</sup> do FSL. A implementação do FAST é baseada em um *Hidden Markov Random Field Model*, que é otimizado por meio do algoritmo EM (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001). A imagem de entrada demandada pelo FAST é uma imagem de RM estrutural com o crânio removido, que foram obtidas neste caso como resultado da etapa que utiliza a técnica ROBEX (IGLESIAS et al., 2011). As saídas obtidas são uma versão corrigida em termos de intensidade não-uniforme da imagem de entrada, e imagens dos tecidos GM, WM e CSF segmentados.

<sup>1</sup> <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>

### 3.1.8 Métricas de avaliação

Para realizar a avaliação quantitativa do método de segmentação implementado, adotou-se o uso das métricas descritas a seguir. Para que se compreenda as várias métricas a seguir, considere  $S$  um conjunto de amostras fonte (*source*) e  $T$  um conjunto de amostras alvo (*target*). A Figura 9 ilustra algumas relações entre estes conjuntos de amostras dados.

Figura 9 – Diagrama de Venn para auxiliar a compreensão das várias métricas de avaliação utilizadas.



Fonte: Extraído de (TUSTISON; GEE, 2009).

1. **Coefficiente de Sørensen–Dice ou Coeficiente de Similaridade de Dice:**

Uma métrica estatística utilizada para designar a similaridade entre dois conjuntos de amostras, dada pela seguinte relação (TUSTISON; GEE, 2009):

$$D(S, T) = 2 \frac{|S \cap T|}{|S| + |T|} \quad (4)$$

2. **Índice de Jaccard ou Intersecção sobre União:** Uma métrica estatística utilizada para designar a similaridade e a diversidade entre conjuntos de amostras, dada pela seguinte relação (TUSTISON; GEE, 2009):

$$J(S, T) = \frac{|S \cap T|}{|S \cup T|} \quad (5)$$

3. **Falsos Positivos (FP) e Falsos Negativos (FN):** No contexto deste trabalho, um FP ocorre quando um voxel é classificado como pertencente a um tecido, quando na verdade ele não é. Um FN, por outro lado, ocorre quando um voxel não é classificado como pertencendo a um tecido, mas deveria pertencer. Dados dois conjuntos, pode-se determinar o número de FP e FN pelas seguintes relações, respectivamente

(TUSTISON; GEE, 2009):

$$FP(S, T) = \frac{|S \setminus T|}{|S|} \quad (6)$$

$$FN(S, T) = \frac{|T \setminus S|}{|T|} \quad (7)$$

Neste trabalho, foram utilizadas como imagens fonte aquelas geradas pelo método de segmentação desenvolvido, e como imagens alvo aquelas geradas pelo método de segmentação do *software* FAST (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001).

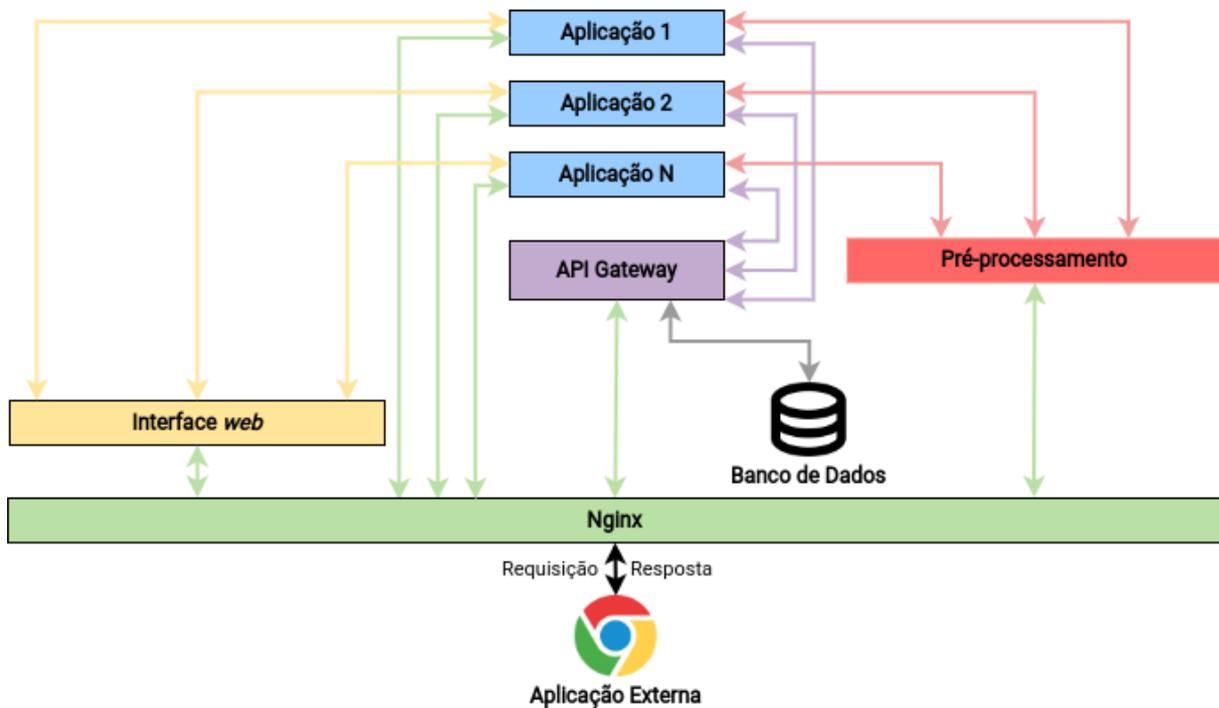
## 3.2 Arquitetura de microsserviços

Ressalta-se, inicialmente, que o desenvolvimento desta etapa foi realizada de forma colaborativa entre quatro alunos: Italo Antonio Duarte de Oliveira, João Gabriel Coli de Souza Monteneri Nacinben, Leonardo Henrique Fernandes da Silva e Vitor Hugo Chaves Cambui. Deste modo, os textos apresentados na seção equivalente nos respectivos trabalhos de graduação possuem alto grau de similaridade.

Este trabalho propõe uma arquitetura de microsserviços baseada no conceito de containerização de cada aplicação independente, associadas à ferramenta web desenvolvida. O objetivo é que essa estrutura forneça uma forma de um usuário especialista interagir com a ferramenta, por meio da submissão de imagens 3D a serem processadas conforme o usuário desejar, por cada uma das aplicações desenvolvidas.

A Figura 10 ilustra a definição e comunicação entre os microsserviços propostos neste trabalho.

Figura 10 – Figura que ilustra a arquitetura de comunicação entre os microsserviços. Cada retângulo representa um contêiner e as setas indicam o fluxo de requisições via API.



Fonte: Autor

O funcionamento do sistema se inicia por meio da interação de um usuário devidamente autenticado no sistema com um formulário de solicitação de processamento, por onde o usuário especialista submete a imagem de ressonância magnética do paciente, juntamente com as informações de gênero e idade do paciente na imagem. A partir do envio deste formulário, a imagem submetida já segue, independentemente da aplicação desejada, para as etapas de pré-processamento necessárias para cada aplicação específica dentre as disponíveis na ferramenta. Tanto o serviço de pré-processamento, que é uma dependência de todas as aplicações, quanto as aplicações em si, são serviços *stand alone* dentro da arquitetura projetada.

Assim que o pré-processamento é finalizado, a imagem pronta para receber o tratamento desejado, neste caso o de segmentação de tecidos na região hipocampal, chega como uma entrada no serviço da aplicação em si, onde ela passa por todo o pipeline de segmentação descrito neste trabalho. Ao fim, pela mesma tela de status onde o usuário pode acompanhar o andamento do processamento solicitado é possível realizar o download da imagem resultante do processamento solicitado. Todas as informações necessárias para o funcionamento desta aplicação web ficam armazenadas em um banco de dados, descrito posteriormente no presente trabalho.

Para que fossem implementados os contêineres apresentados na Figura 10, utilizou-se

o Docker<sup>2</sup>. A comunicação entre os contêineres é intermediada por um servidor Protocolo de Transferência de Hipertexto (HTTP) Nginx<sup>3</sup>.

Seguem as descrições das tecnologias utilizadas para a que fosse viabilizado o funcionamento correto da arquitetura proposta:

## Django

A construção do serviço responsável pela autenticação e comunicação com a base de dados (serviço considerado o API *gateway*) se deu através do *framework web* Django<sup>4</sup>, desenvolvido em Python. A ferramenta possibilita a criação de modelos de usuário para autenticação, um Object Relational Mapper (ORM) próprio que aceita diversos Sistemas Gerenciadores de Banco de Dados (SGBDs), uma documentação muito completa, comunidade ativa e aplicações já estabelecidas para a implementação de APIs<sup>5</sup>.

## FastAPI

Como provedor da comunicação de requisições e solicitações entre os microsserviços usados neste trabalho, foi integrado o *framework web* FastAPI<sup>6</sup>, disponibilizado como um biblioteca da linguagem Python<sup>7</sup>. Sua utilização se justificou pela simplicidade do módulo, que permite uma ágil criação de APIs sem a necessidade de recursos avançados.

## React

O React<sup>8</sup> é uma biblioteca em JavaScript que provê mecanismos para a criação de interfaces gráficas dinâmicas. Neste trabalho, foi utilizado para a criação do *website* utilizado para a recepção dos dados de entrada e para dar início ao processamento desejado pelo usuário.

## PostgreSQL

O SGBD escolhido para o armazenamento e gestão dos dados foi o PostgreSQL<sup>9</sup>. Um SGBD *open-source* baseado em POSTGRES e possui um banco de dados objeto-relacional. No presente trabalho, o uso deste SGBD se deu pela necessidade de armazenar as informações sobre cada requisição vinda de um usuário, além do acompanhamento das

<sup>2</sup> <<https://www.docker.com/>>

<sup>3</sup> <<https://nginx.com/>>

<sup>4</sup> <<https://www.djangoproject.com/>>

<sup>5</sup> <<https://www.django-rest-framework.org/>>

<sup>6</sup> <<https://fastapi.tiangolo.com/>>

<sup>7</sup> <<https://www.python.org/>>

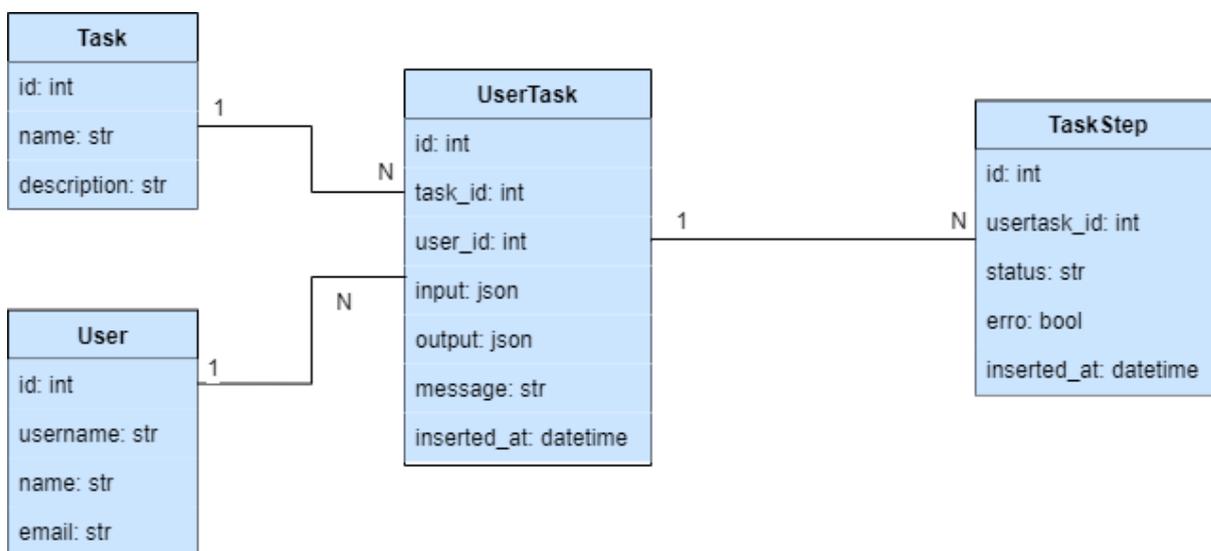
<sup>8</sup> <<https://pt-br.reactjs.org/>>

<sup>9</sup> <<https://www.postgresql.org/>>

mesmas e as informações relevantes de entrada e saída dos objetos de interesse de cada aplicação.

A Figura 11 apresenta o diagrama lógico do banco de dados implementado para o funcionamento da ferramenta web desenvolvida. A entidade *Task* é a responsável por armazenar as informações como nome e descrição referentes à cada tipo de tarefa suportada pelo sistema e sua chave primária é um identificador do tipo inteiro. A entidade *User* representa no sistema cada um dos usuários cadastrados e é responsável por armazenar informações como nome, usuário e e-mail de contato cadastrado pelo usuário. Já a entidade *UserTask* ocorre a partir do momento em que um dado usuário cria uma solicitação de uma dada tarefa. Deste relacionamento entre duas entidades identificadas no sistema, surge o *UserTask*, que armazena e organiza informações à respeito do usuário que solicitou a tarefa de processamento, bem como as informações à respeito da tarefa solicitada. Com o objetivo de disponibilizar ao usuário o acompanhamento passo-a-passo da execução da tarefa solicitada por ele no sistema, foi definida também a entidade *TaskStep*, justamente para armazenar e organizar as informações à respeito do status do andamento de uma dada *UserTask*.

Figura 11 – Diagrama Lógico do Banco de Dados implementado.



Fonte: Autor

---

# Capítulo 4

## Resultados e Discussões

---

### 4.1 Resultados

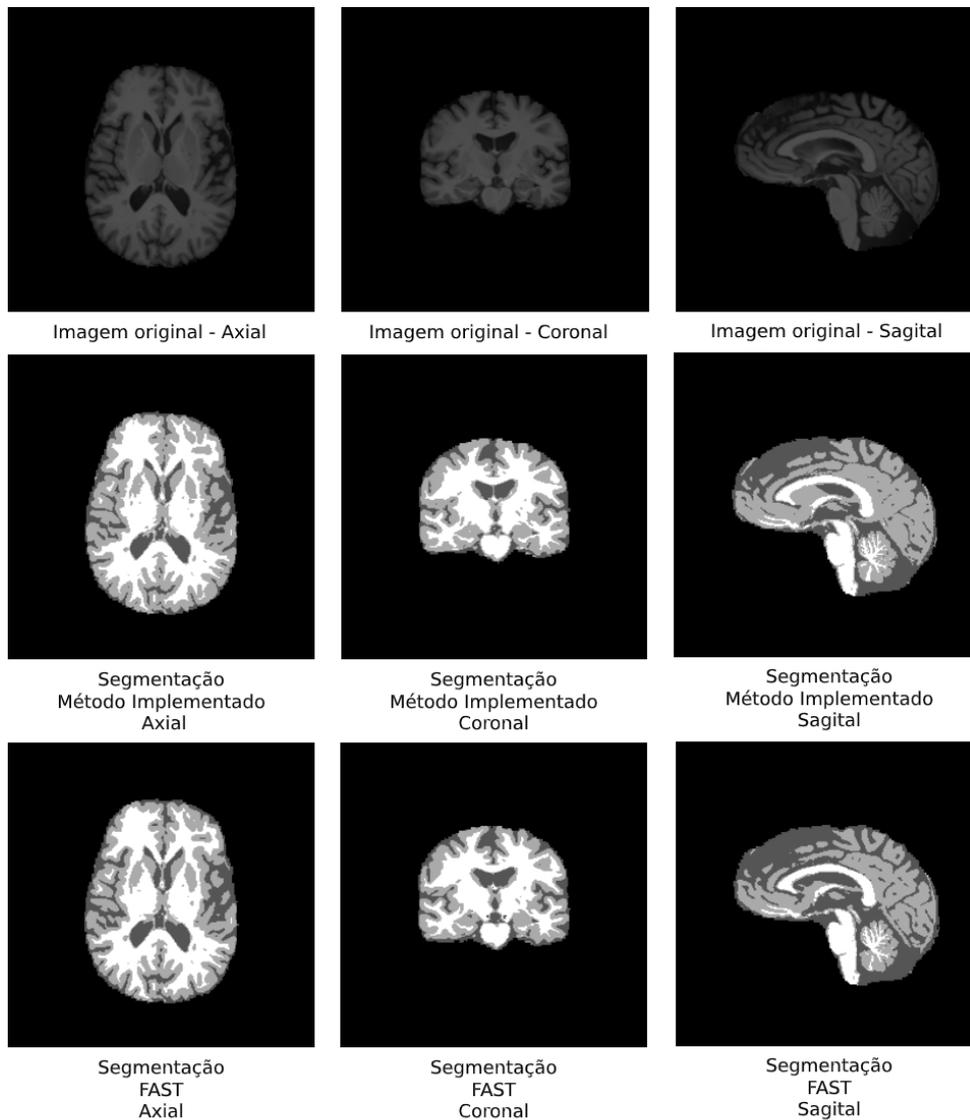
Para que se estabeleça uma forma quantitativa de avaliar os resultados obtidos pelo método de segmentação desenvolvido, todas as métricas de avaliação mencionadas anteriormente foram calculadas, adotando como padrão de prata (*silver standard*) as imagens resultantes da segmentação pelo *software* FAST (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001).

#### 4.1.1 Experimentos

##### 1. Experimento 1

A Figura 12 ilustra os resultados obtidos no primeiro experimento. Por se tratar de um conjunto de imagens muito extenso (762 imagens) não é possível que se mostre a segmentação resultante de todas as imagens e, por isso, os resultados obtidos em cada experimento realizado serão dispostos em tabelas.

Figura 12 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o *software* FAST.



Fonte: Autor

O primeiro conjunto de resultados quantitativos foi obtido do experimento que obteve a imagem utilizada na Figura 12 e teve como região de interesse toda a região do encéfalo, como pode ser observado. Os resultados deste experimento encontram-se dispostos abaixo na Tabela 1.

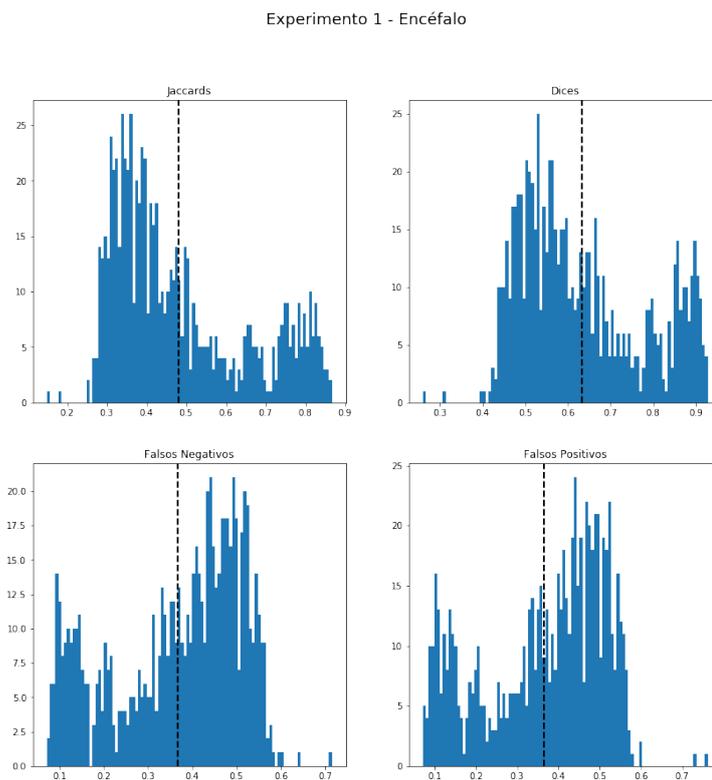
Nesta tabela, temos todas as métricas de avaliação utilizadas, separadas pela classe de cada paciente.

Experimento 1				
Classe	Jaccard	Dice	FP	FN
CN	$0.529 \pm 0.189$	$0.672 \pm 0.158$	$0.328 \pm 0.159$	$0.328 \pm 0.158$
MCI	$0.453 \pm 0.148$	$0.61 \pm 0.132$	$0.39 \pm 0.132$	$0.39 \pm 0.131$
DA	$0.449 \pm 0.145$	$0.607 \pm 0.126$	$0.393 \pm 0.126$	$0.393 \pm 0.126$
Total	$0.482 \pm 0.169$	$0.634 \pm 0.145$	$0.366 \pm 0.145$	$0.366 \pm 0.144$

Tabela 1 – Resultados quantitativos obtidos no experimento 1, cuja segmentação foi realizada em todo a região do encéfalo. Formato: “Média±Desvio Padrão”.

Pode-se observar, neste primeiro experimento, que os resultados não são satisfatórios na média do conjunto de dados. Fica clara a irregularidade do método quando observamos a Figura 13, que apresenta o histograma de métricas de avaliação para todo o conjunto de dados. Desta forma é possível entender o motivo do desvio padrão ser tão alto neste experimento.

Figura 13 – Histograma de métricas obtidas no experimento 1. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual.



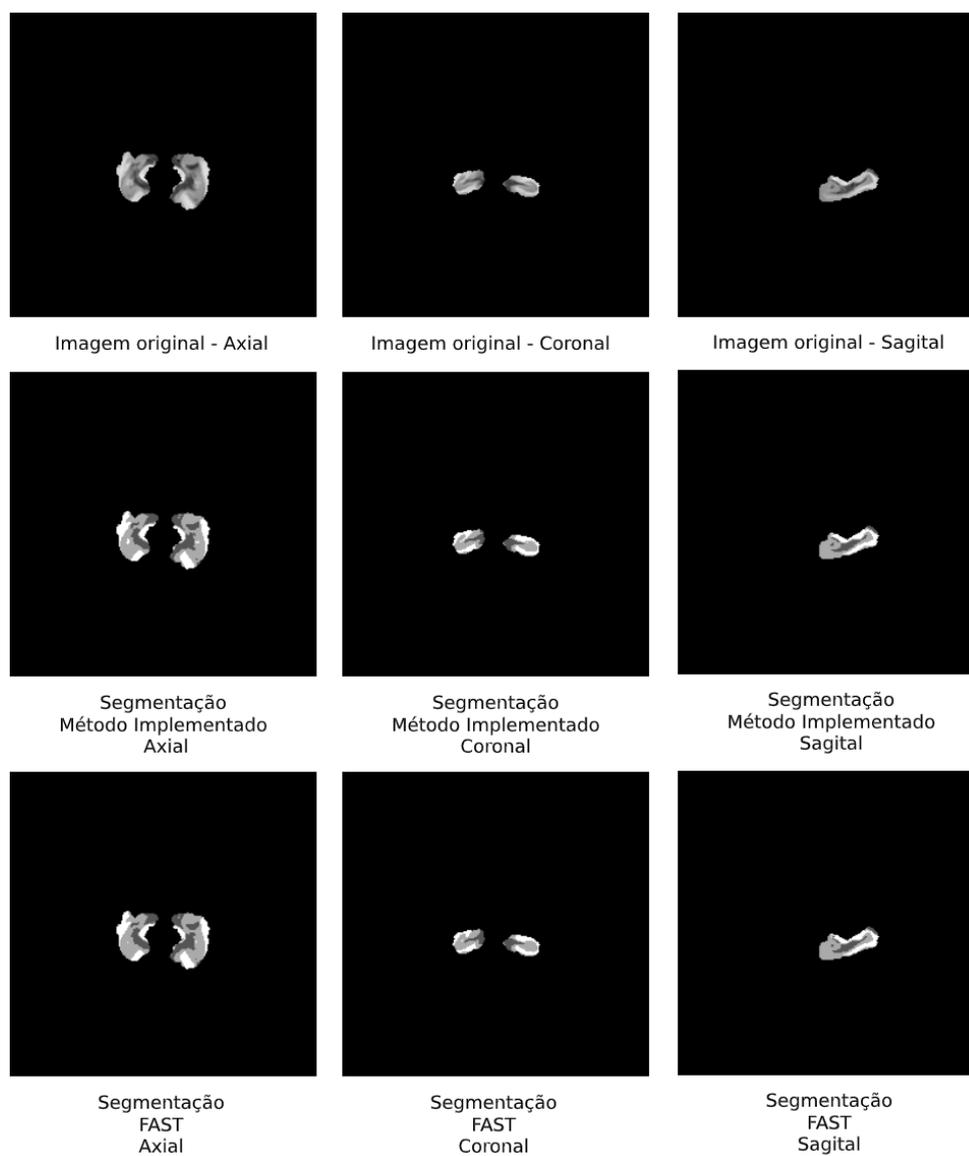
Fonte: Autor

## 2. Experimento 2

Já o segundo conjunto de resultados foi obtido do experimento ilustrado pela Figura 14, e teve como região de interesse as regiões hipocampais. Neste experimento,

tanto o lado direito quanto esquerdo das regiões hipocampais foram segmentados simultaneamente pelo método implementado. As métricas de avaliação resultantes encontram-se dispostas na Tabela 2.

Figura 14 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o *software* FAST no experimento 2.



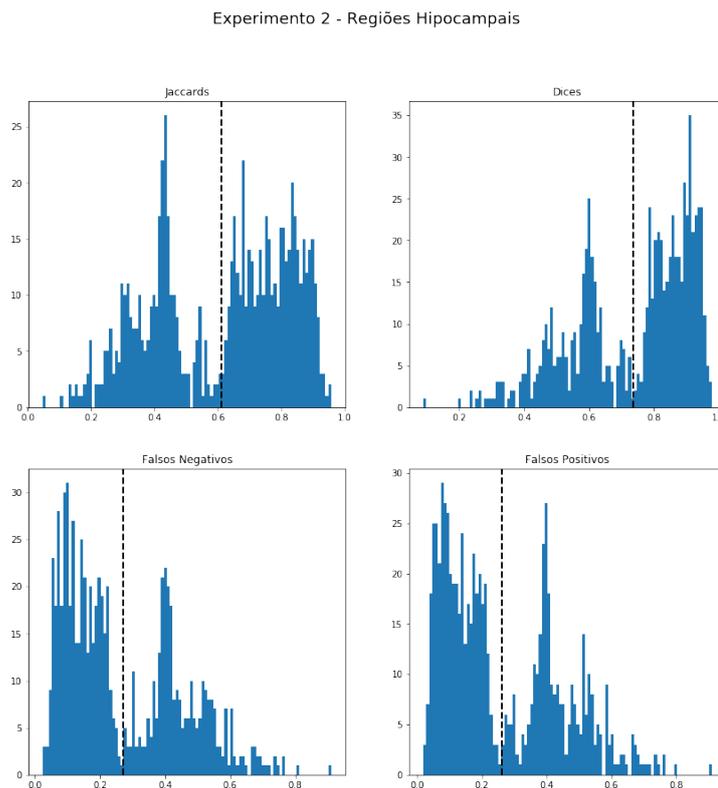
Fonte: Autor

Experimento 2				
Classe	Jaccard	Dice	FP	FN
CN	$0.65 \pm 0.23$	$0.762 \pm 0.193$	$0.233 \pm 0.194$	$0.243 \pm 0.192$
MCI	$0.554 \pm 0.203$	$0.69 \pm 0.175$	$0.304 \pm 0.176$	$0.315 \pm 0.173$
DA	$0.622 \pm 0.189$	$0.749 \pm 0.157$	$0.245 \pm 0.158$	$0.257 \pm 0.156$
Total	$0.611 \pm 0.214$	$0.735 \pm 0.18$	$0.26 \pm 0.181$	$0.27 \pm 0.179$

Tabela 2 – Resultados quantitativos obtidos no experimento 2, cuja segmentação foi realizada somente nas regiões hipocampais. Formato: “Média±Desvio Padrão”.

Observa-se pelas métricas de avaliação obtidas no segundo experimento que os resultados melhoraram significativamente em média, porém ocorreu um aumento no desvio padrão. Este efeito é observável pelo espalhamento que aparece no histograma de métricas ilustrado na Figura 15.

Figura 15 – Histograma de métricas obtidas no experimento 2. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual.



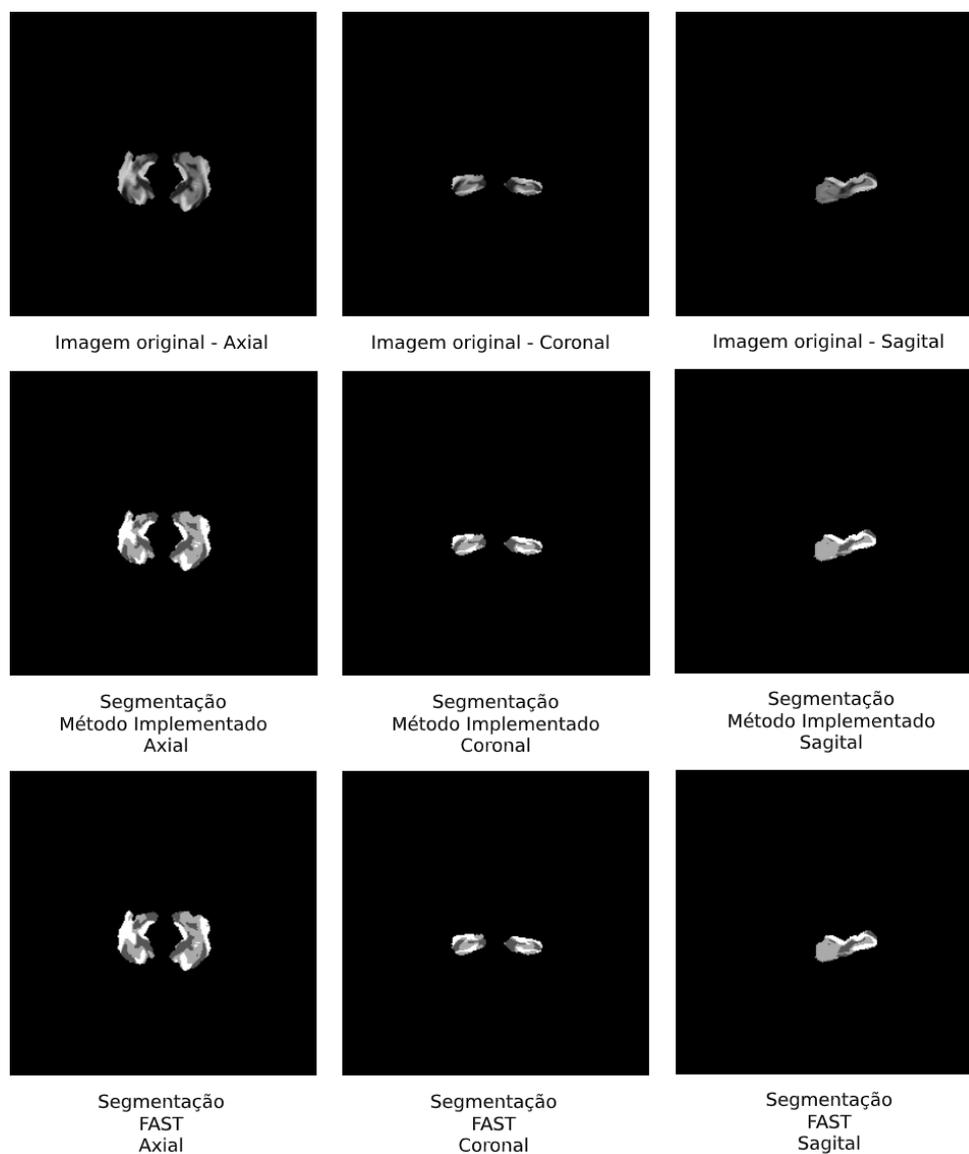
Fonte: Autor

### 3. Experimento 3

Com o conjunto de resultados do terceiro experimento, ilustrado pela Figura 16, novamente a segmentação foi feita somente nas regiões hipocampais, porém, desta

vez, os lados direito e esquerdo foram tratados separadamente pelo classificador. As métricas de avaliação resultantes encontram-se dispostas na Tabela 3.

Figura 16 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o *software* FAST no experimento 3.



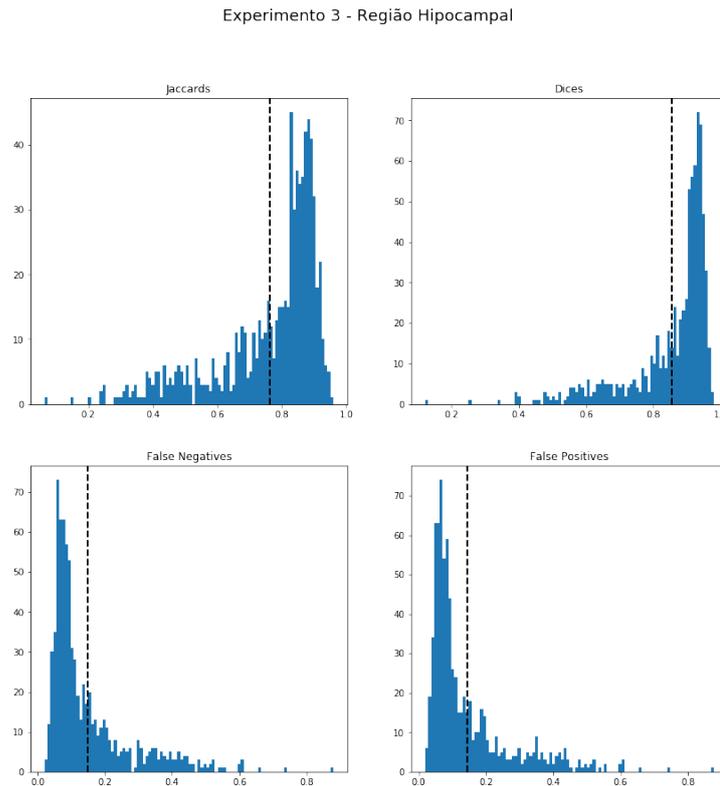
Fonte: Autor

Experimento 3				
Classe	Jaccard	Dice	FP	FN
CN	$0.818 \pm 0.103$	$0.892 \pm 0.079$	$0.102 \pm 0.079$	$0.114 \pm 0.079$
MCI	$0.74 \pm 0.114$	$0.84 \pm 0.086$	$0.154 \pm 0.087$	$0.166 \pm 0.086$
DA	$0.707 \pm 0.127$	$0.814 \pm 0.097$	$0.18 \pm 0.097$	$0.192 \pm 0.096$
Total	$0.762 \pm 0.123$	$0.853 \pm 0.092$	$0.141 \pm 0.093$	$0.153 \pm 0.092$

Tabela 3 – Resultados quantitativos obtidos no experimento 3, cuja segmentação foi realizada somente nas regiões hipocampais, porém de forma separada. Formato: “Média±Desvio Padrão”.

Observa-se novamente nas métricas de avaliação obtidas no terceiro experimento uma melhora significativa nas médias, mas dessa vez, o desvio padrão diminuiu, o que indica uma maior consistência no processo de segmentação. Esta hipótese se confirma ao se observar o histograma de métricas ilustrado na Figura 17.

Figura 17 – Histograma de métricas obtidas no experimento 3. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual.



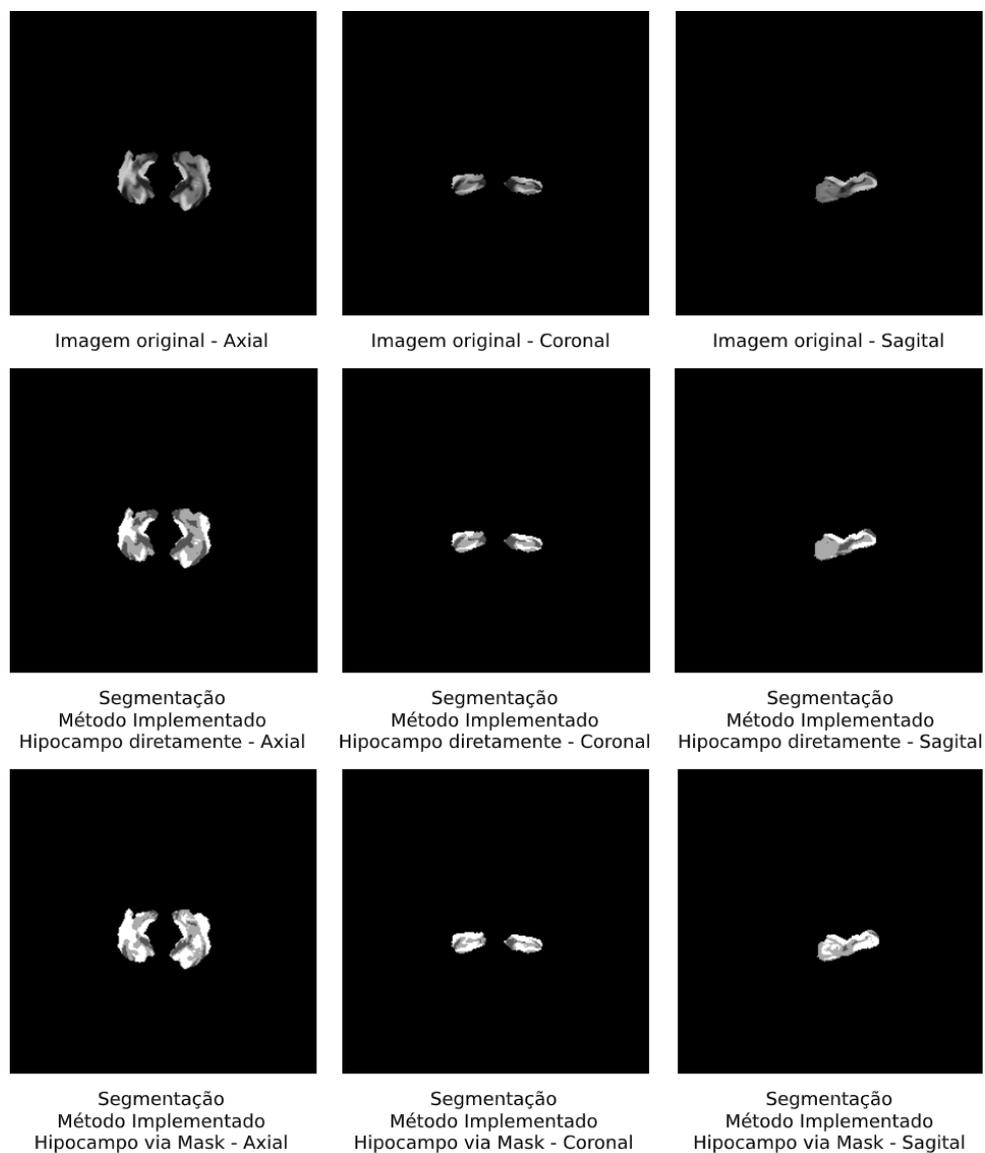
Fonte: Autor

#### 4. Experimento 4

Por último, com o objetivo de verificar se haveria diferença prática entre a segmentação feita considerando toda a região do encéfalo como região de interesse, e a

segmentação feita somente com as regiões hipocampais de forma separada, como no experimento 3, foi realizado um experimento que compara o resultado de segmentação considerando todo o encéfalo como região de interesse e aplicando posteriormente uma máscara de região hipocampal, com o resultado de segmentação considerando somente a região hipocampal como região de interesse desde o início, com o mesmo *silver standard* para que se pudesse investigar a sensibilidade do método desenvolvido. Os resultados obtidos encontram-se ilustrados nas Figuras 18 e 19, e suas métricas de avaliação encontram-se na Tabela 4.

Figura 18 – Comparação dos resultados de segmentação obtidos pelo método desenvolvido e o *software* FAST no experimento 4.



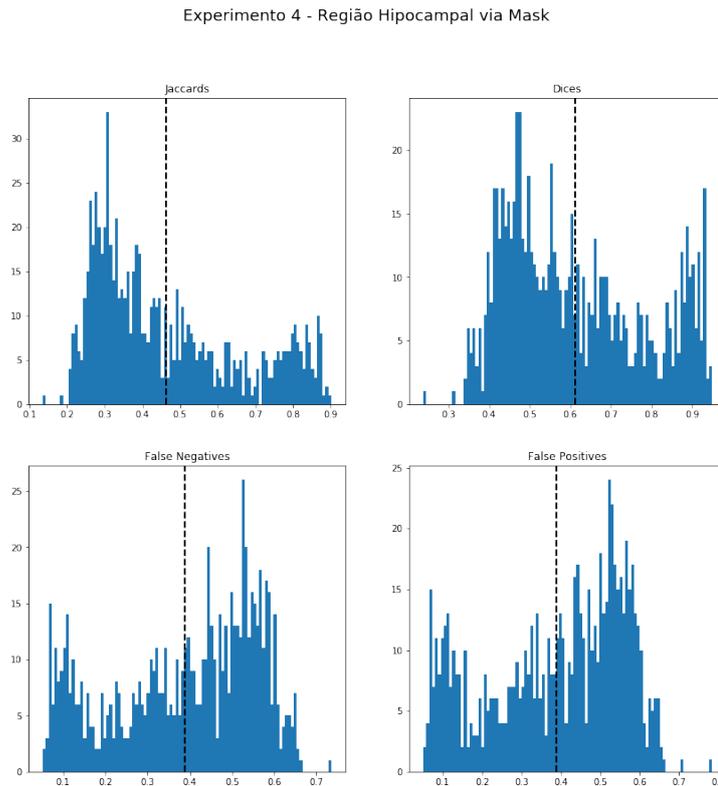
Fonte: Autor

Experimento 4				
Classe	Jaccard	Dice	FP	FN
CN	$0.52 \pm 0.221$	$0.657 \pm 0.19$	$0.34 \pm 0.19$	$0.343 \pm 0.19$
MCI	$0.452 \pm 0.164$	$0.606 \pm 0.147$	$0.394 \pm 0.147$	$0.394 \pm 0.147$
DA	$0.424 \pm 0.157$	$0.579 \pm 0.142$	$0.42 \pm 0.142$	$0.421 \pm 0.142$
Total	$0.471 \pm 0.192$	$0.619 \pm 0.167$	$0.381 \pm 0.167$	$0.381 \pm 0.167$

Tabela 4 – Resultados quantitativos obtidos no experimento 4, cuja segmentação foi realizada em todo o encéfalo e posteriormente foi aplicada uma máscara binária de regiões hipocampais. Formato: “Média±Desvio Padrão”.

Pode-se observar na Tabela 4 uma queda significativa nos valores médios das métricas de avaliação obtidas, um aumento nas métricas de FP, FN e ainda nos desvios padrões. O efeito desse aumento dos desvios padrões pode ser verificado rapidamente por inspeção visual no histograma apresentado na Figura 17.

Figura 19 – Histograma de métricas obtidas no experimento 4. A linha vertical tracejada representa a média de forma visual.



Fonte: Autor

## 4.2 Discussões

A Tabela 5 apresenta uma comparação entre os resultados médios totais de todos os experimentos realizados.

Resultados Totais				
Experimento	Jaccard	Dice	FP	FN
Experimento 1	$0.482 \pm 0.169$	$0.634 \pm 0.145$	$0.366 \pm 0.145$	$0.366 \pm 0.144$
Experimento 2	$0.611 \pm 0.214$	$0.735 \pm 0.18$	$0.26 \pm 0.181$	$0.27 \pm 0.179$
Experimento 3	$0.762 \pm 0.123$	$0.853 \pm 0.092$	$0.141 \pm 0.093$	$0.153 \pm 0.092$
Experimento 4	$0.471 \pm 0.192$	$0.619 \pm 0.167$	$0.381 \pm 0.167$	$0.381 \pm 0.167$

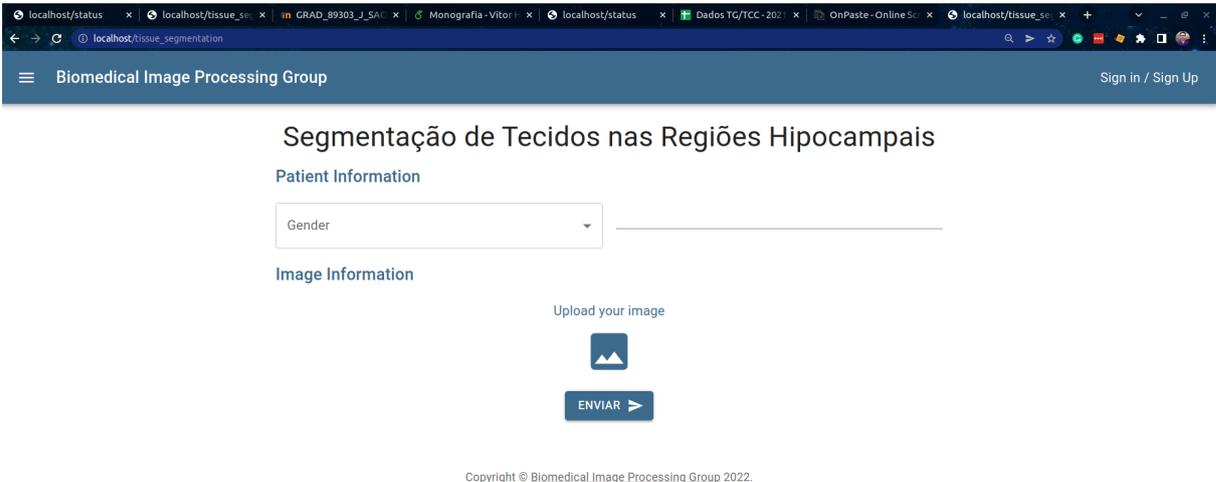
Tabela 5 – Comparação entre os resultados médios totais de todos os experimentos realizados. Formato: “Média±Desvio Padrão”.

Com base nos resultados obtidos, é possível verificar que os experimentos 2 e 3, que realizaram a segmentação apenas nos hipocampos, obtiveram melhores valores do que os experimentos 1 e 4, que consideraram todo o encéfalo para a segmentação. Além disso, os melhores resultados foram obtidos pelo experimento 3, que realizou a segmentação de maneira separada para os dois hipocampos.

### 4.2.1 Ferramenta Web

Outro resultado direto do esforço de desenvolvimento descrito neste trabalho é a ferramenta web desenvolvida com o objetivo de disponibilizar à comunidade a aplicação de segmentação desenvolvida. A interação inicial com o sistema web se dá por meio de um formulário, ilustrado na captura de tela presente na Figura 20

Figura 20 – Captura de tela do formulário de interação com o sistema web.

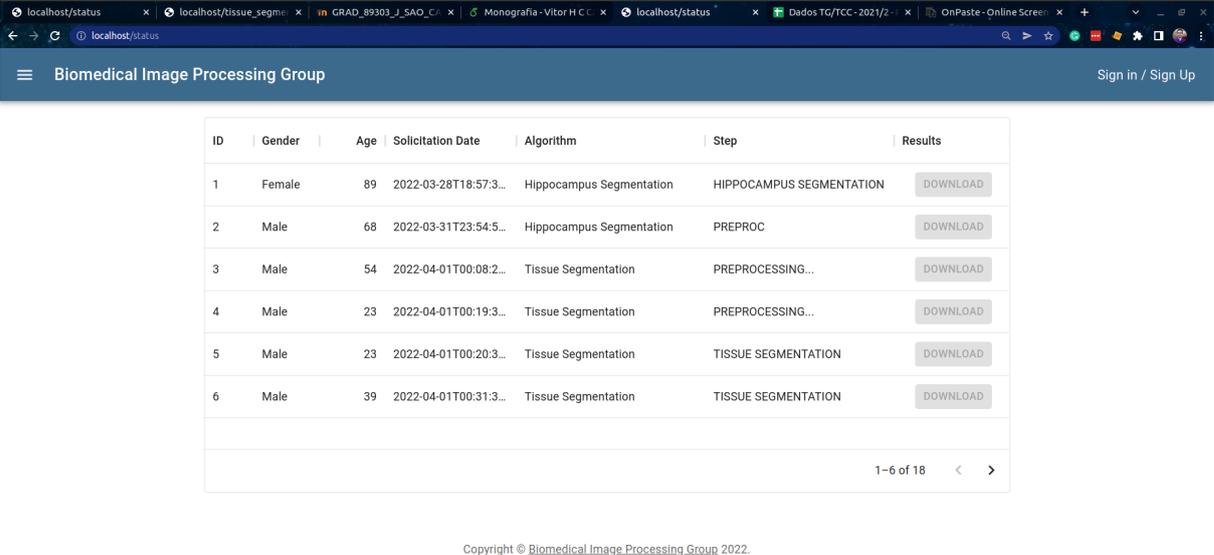


The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is titled 'localhost/tissue\_segmentation'. The page header includes a hamburger menu icon, the text 'Biomedical Image Processing Group', and a 'Sign in / Sign Up' link. The main content area is titled 'Segmentação de Tecidos nas Regiões Hipocampais'. Under the heading 'Patient Information', there is a dropdown menu labeled 'Gender'. Below this, under 'Image Information', there is an 'Upload your image' section with a blue square icon containing a white mountain range. At the bottom of this section is a blue button with the text 'ENVIAR' and a right-pointing arrow. At the very bottom of the page, there is a small copyright notice: 'Copyright © Biomedical Image Processing Group 2022.'

Fonte: Autor

Neste formulário, são solicitadas informações como gênero e idade do paciente cuja imagem de ressonância magnética deverá ser segmentada. Vale ressaltar que esta e todas as outras funcionalidades implementadas neste sistema web só são acessíveis para usuários devidamente autenticados. Estas informações ficam gravadas no banco de dados implementado com o uso do PostgreSQL e são visíveis para o profissional que solicitou o processamento em uma tela de status, ilustrada na Figura 21.

Figura 21 – Captura de tela de status do sistema web.



ID	Gender	Age	Solicitation Date	Algorithm	Step	Results
1	Female	89	2022-03-28T18:57:3...	Hippocampus Segmentation	HIPPOCAMPUS SEGMENTATION	DOWNLOAD
2	Male	68	2022-03-31T23:54:5...	Hippocampus Segmentation	PREPROC	DOWNLOAD
3	Male	54	2022-04-01T00:08:2...	Tissue Segmentation	PREPROCESSING...	DOWNLOAD
4	Male	23	2022-04-01T00:19:3...	Tissue Segmentation	PREPROCESSING...	DOWNLOAD
5	Male	23	2022-04-01T00:20:3...	Tissue Segmentation	TISSUE SEGMENTATION	DOWNLOAD
6	Male	39	2022-04-01T00:31:3...	Tissue Segmentation	TISSUE SEGMENTATION	DOWNLOAD

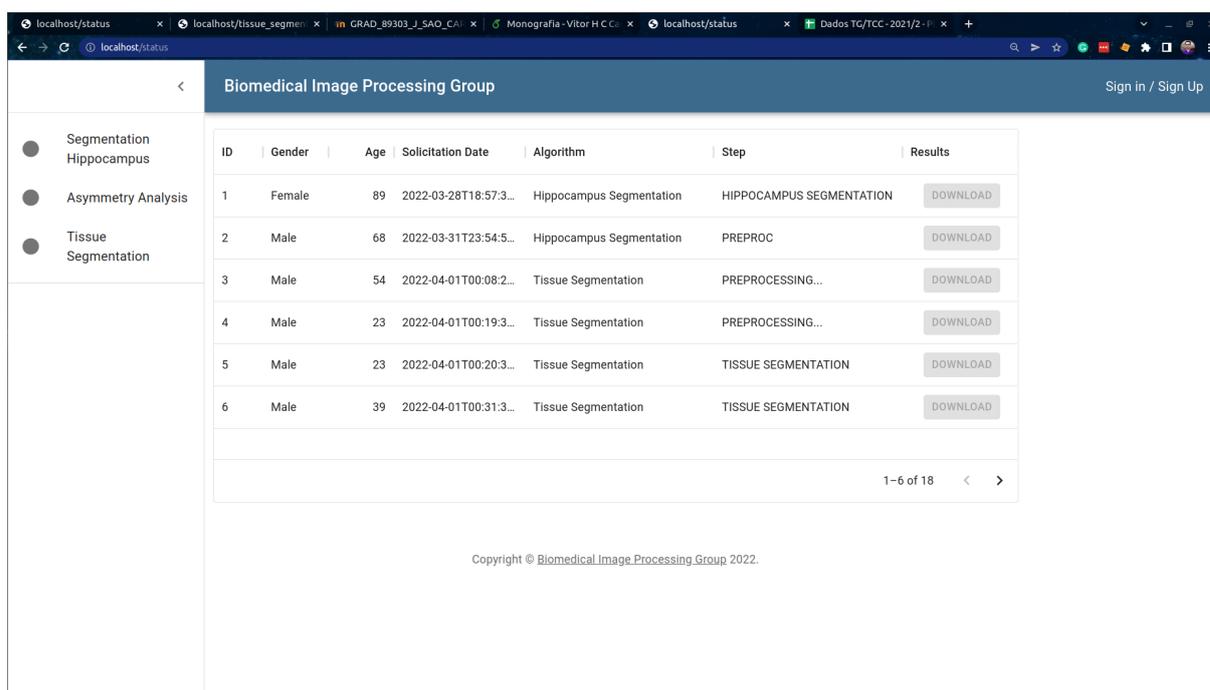
Copyright © Biomedical Image Processing Group 2022.

Fonte: Autor

Nesta tela, além das informações do paciente cuja imagem foi submetida para processamento, também é possível encontrar o identificador único daquela imagem dentro do sistema, o horário de início do processamento e uma indicação à respeito do andamento do processamento, podendo a imagem estar em pré-processamento, em segmentação, completamente segmentada ou algum código de erro em caso de falha do sistema. Ao final do processamento, é disponibilizado para o usuário o botão de download da imagem resultante do processo de segmentação automática de tecidos na região hipocampal.

Finalmente, vale destacar que a intenção é que, no futuro, esta ferramenta web com a aplicação descrita neste trabalho, juntamente com outras funcionalidades descritas em outros trabalhos e visíveis na barra lateral presente na Figura 22, estejam disponíveis na internet para usuários especialistas da comunidade gratuitamente. Entre as funcionalidades estão uma ferramenta de extração da região hipocampal em imagens de ressonância magnética à partir de descritores de textura, uma ferramenta de análise de assimetria em estruturas hipocampais para o auxílio ao diagnóstico da DA e uma aplicação para segmentação de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética.

Figura 22 – Captura de tela com a barra lateral do sistema web.



Fonte: Autor

---

## Capítulo 5

# Conclusões

---

Observou-se com os experimentos que a restrição da região de interesse à uma área menor, como a região hipocampal, tornou o resultado obtido com a aplicação do método mais preciso, em comparação com os padrões adotados. O resultado do quarto experimento demonstra que uma segmentação mais local de uma estrutura cerebral, pode trazer resultados mais fidedignos em relação ao que se espera de um *software* cuja aplicação é a segmentação automática de tecidos cerebrais. Inicialmente, a decisão de restringir a região de interesse à região hipocampal se deu pelas alterações nela observadas em pacientes com DA, porém, ao longo deste trabalho, tornou-se evidente a vantagem de se trabalhar somente com as regiões hipocampais para a tarefa de segmentação automática de tecidos, pois, além disso trazer uma melhora sensível na qualidade do resultado obtido, também se reduz fortemente a quantidade de informações a serem processadas, reduzindo a complexidade computacional envolvida na tarefa, o que é sempre positivo quando se trabalha com imagens 3D que são notoriamente mais custosas em termos de recursos computacionais.

Outro fenômeno que pode ser observado a partir dos resultados obtidos, é que na maioria dos casos, os melhores resultados estão nas imagens de pacientes classificados como CN, em seguida os pacientes classificados como MCI e só então os pacientes classificados como DA. Esse fenômeno se dá por uma limitação inerente ao uso do AAP para realizar a inicialização do algoritmo de EM. Pois o AAP utilizado como referência foi criado com base no cérebro de um paciente considerado CN, que tende a ser mais similar aos cérebros de outros pacientes classificados como CN, e inversamente, menos similar ao cérebro de outros pacientes que seja classificados como AD e MCI, o que faz com que a inicialização seja menos precisa nestes casos.

Em posse de uma ferramenta confiável de segmentação automática de tecidos cere-

brais, torna-se possível desenvolver aplicações voltadas ao auxílio do diagnóstico da DA, com base em características quantitativas como o volume e distribuição de cada tecido, texturas encontradas nas estruturas identificadas, características morfológicas, etc. Com isso, pode-se considerar que todos os objetivos gerais e específicos propostos foram plenamente cumpridos.

---

# Referências

---

Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 16, n. 3, p. 391, 2020.

BALL, M. et al. A new definition of alzheimer's disease: a hippocampal dementia. **The Lancet**, Elsevier, v. 325, n. 8419, p. 14–16, 1985.

BENTO, M. et al. Probabilistic segmentation of brain white matter lesions using texture-based classification. In: SPRINGER. **International Conference Image Analysis and Recognition**. [S.l.], 2017. p. 71–78.

BRETT, M. et al. nibabel: 2.5.1. **Zenodo**, 2019.

BROSCH, T. et al. Deep convolutional encoder networks for multiple sclerosis lesion segmentation. In: SPRINGER. **International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention**. [S.l.], 2015. p. 3–11.

BUADES, A.; COLL, B.; MOREL, J.-M. A non-local algorithm for image denoising. In: IEEE. **2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'05)**. [S.l.], 2005. v. 2, p. 60–65.

COUPÉ, P. et al. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-d magnetic resonance images. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 27, n. 4, p. 425–441, 2008.

DRAGONI, N. et al. Microservices: yesterday, today, and tomorrow. **Present and ulterior software engineering**, Springer, p. 195–216, 2017.

EGGER, C. et al. Mri flair lesion segmentation in multiple sclerosis: Does automated segmentation hold up with manual annotation? **NeuroImage: Clinical**, Elsevier, v. 13, p. 264–270, 2017.

FILHO, F. V. Máquinas virtuais e containers. 2020. Disponível em: <<https://prof.valiante.info/aulas/arquitetura-de-computadores>>.

FONOV, V. et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. **Neuroimage**, Elsevier, v. 54, n. 1, p. 313–327, 2011.

FONOV, V. S. et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. **NeuroImage**, n. 47, p. S102, 2009.

- FRIEDMAN, J.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. **The elements of statistical learning**. [S.l.]: Springer series in statistics New York, 2001. v. 1.
- FRISONI, G. B. et al. The clinical use of structural mri in alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, Nature Publishing Group, v. 6, n. 2, p. 67–77, 2010.
- GAINOTTI, G. et al. The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia. **Neurological Sciences**, Springer, v. 25, n. 4, p. 192–197, 2004.
- GARCÍA-LORENZO, D. et al. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. **Medical image analysis**, Elsevier, v. 17, n. 1, p. 1–18, 2013.
- GREBOL, M. C. **Atlas-based segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance imaging**. Tese (Doutorado) — Universitat de Girona, 2013.
- HALLE, M. et al. Multi-modality mri-based atlas of the brain. **SPL, Boston, MA**, 2013.
- IGLESIAS, J. E. et al. Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 30, n. 9, p. 1617–1634, 2011.
- INAGAKI, T.; UEDA, Y.; OHARA, M. Container management as emerging workload for operating systems. In: IEEE. **2016 IEEE International Symposium on Workload Characterization (IISWC)**. [S.l.], 2016. p. 1–10.
- JUNTU, J. et al. Bias field correction for mri images. In: **Computer Recognition Systems**. [S.l.]: Springer, 2005. p. 543–551.
- KALINIĆ, H. Atlas-based image segmentation: A survey. 2009.
- KLUYVER, T. et al. Jupyter notebooks-a publishing format for reproducible computational workflows. In: **ELPUB**. [S.l.: s.n.], 2016. p. 87–90.
- LEON, M. D. et al. Early marker for alzheimer’s disease: the atrophic hippocampus. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8664, p. 672–673, 1989.
- LLADÓ, X. et al. Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain mri: a review of automated approaches. **Information Sciences**, Elsevier, v. 186, n. 1, p. 164–185, 2012.
- LOWEKAMP, B. C. et al. The design of simpleitk. **Frontiers in neuroinformatics**, Frontiers, v. 7, p. 45, 2013.
- MATTSSON, N. et al. Csf biomarkers and incipient alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. **Jama**, American Medical Association, v. 302, n. 4, p. 385–393, 2009.
- MODAT, M. et al. Fast free-form deformation using graphics processing units. **Computer methods and programs in biomedicine**, Elsevier, v. 98, n. 3, p. 278–284, 2010.

- NYÚL, L. G.; UDUPA, J. K.; ZHANG, X. New variants of a method of mri scale standardization. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 19, n. 2, p. 143–150, 2000.
- OLIPHANT, T. **NumPy: A guide to NumPy**. 2006–. USA: Trelgol Publishing. [Online; accessed <today>]. Disponível em: <<http://www.numpy.org/>>.
- ORGANIZATION, W. H. et al. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. World Health Organization, 2017.
- OURSELIN, S. et al. Reconstructing a 3d structure from serial histological sections. **Image and vision computing**, Elsevier, v. 19, n. 1-2, p. 25–31, 2001.
- OURSELIN, S.; STEFANESCU, R.; PENNEC, X. Robust registration of multi-modal images: towards real-time clinical applications. In: SPRINGER. **International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention**. [S.l.], 2002. p. 140–147.
- PEDREGOSA, F. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. **Journal of Machine Learning Research**, v. 12, p. 2825–2830, 2011.
- REHMAN, H. Z. U.; HWANG, H.; LEE, S. Conventional and deep learning methods for skull stripping in brain mri. **Applied Sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 10, n. 5, p. 1773, 2020.
- REYNOLDS, D. A. Gaussian mixture models. **Encyclopedia of biometrics**, Berlin, Springer, v. 741, 2009.
- ROSSUM, G. V.; DRAKE, F. L. **Python 3 Reference Manual**. Scotts Valley, CA: CreateSpace, 2009. ISBN 1441412697.
- SANTI, S. D. et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in mci and ad. **Neurobiology of aging**, Elsevier, v. 22, n. 4, p. 529–539, 2001.
- SLED, J. G.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.
- TUSTISON, N.; GEE, J. Introducing dice, jaccard, and other label overlap measures to itk. **Insight J**, v. 2, 2009.
- TUSTISON, N. J. et al. N4itk: improved n3 bias correction. **IEEE transactions on medical imaging**, IEEE, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, 2010.
- WEBB, A. R. **Statistical pattern recognition**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2003.
- YANIV, Z. et al. Simpleitk image-analysis notebooks: a collaborative environment for education and reproducible research. **Journal of digital imaging**, Springer, v. 31, n. 3, p. 290–303, 2018.
- YUSHKEVICH, P. A. et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. **Neuroimage**, v. 31, n. 3, p. 1116–1128, 2006.

---

ZHANG, Y.; BRADY, M.; SMITH, S. Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. **IEEE transactions on medical imaging**, Ieee, v. 20, n. 1, p. 45–57, 2001.