

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**DETECÇÃO AUTOMÁTICA DA SUPERFÍCIE
SAGITAL MEDIANA EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CÉREBRO
HUMANO USANDO UMA ABORDAGEM DE
FILTRAGEM MULTIESCALA**

FERNANDO DE NATALI FRASCÁ

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO JOSÉ FERRARI

São Carlos - SP
Junho/2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**DETECÇÃO AUTOMÁTICA DA SUPERFÍCIE
SAGITAL MEDIANA EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CÉREBRO
HUMANO USANDO UMA ABORDAGEM DE
FILTRAGEM MULTIESCALA**

FERNANDO DE NATALI FRASCÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação, área de concentração: Processamento de Imagens e Sinais

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Ferrari

São Carlos - SP
Junho/2020



Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Fernando de Natali Frascá, realizada em 26/06/2020.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Ricardo José Ferrari (UFSCar)

Prof. Dr. Alexandre Luis Magalhães Levada (UFSCar)

Prof. Dr. Marcelo Andrade da Costa Vieira (EESC/USP)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira, mesmo que indiretamente, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade, em especial ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo José Ferrari, pela paciência, por seus valiosos ensinamentos, conselhos e todo outro tipo de suporte que me tenha oferecido, e que mesmo nas horas de dificuldade me apoiou e me fez seguir em frente.

Por fim, agradeço a toda minha família, minha namorada Jaqueline Contarin e meus amigos por todos os momentos de felicidade, os quais me dão forças para melhorar e amadurecer a cada dia.

RESUMO

Os dois hemisférios do cérebro humano, esquerdo e direito, estão separados por uma fissura chamada de inter-hemisférica (FIH), a qual é comumente modelada por um plano geométrico, conhecido como plano sagital mediano (PSM). No entanto, apesar do nome, o PSM nem sempre é plano, visto que o cérebro não é perfeitamente simétrico. A detecção do PSM em imagens do cérebro humano é tarefa essencial para segmentar os hemisférios cerebrais. Estudos sugerem que valores anormais de assimetria cerebral podem estar relacionados a traumas e a doenças neurológicas. Ao longo dos anos, diversos métodos computacionais foram propostos para a detecção do PSM de forma automatizada, porém os principais métodos encontrados na literatura possuem foco na detecção de um plano, impondo tal restrição geométrica a FIH. Este trabalho propõe uma nova técnica computacional automática para a detecção de uma superfície sagital mediana (SSM) em imagens de ressonância magnética (RM) para aplicação na análise de assimetrias entre hemisférios cerebrais. O método proposto usa um PSM como guia para a definição da região de interesse (ROI) que potencialmente contenha a FIH. A imagem de RM 3D é decomposta em fatias 2D, as quais são processadas, filtradas e empilhadas para formar uma SSM. Com base nos resultados obtidos, constata-se que o método proposto possibilita uma maior precisão na obtenção de medidas volumétricas e, conseqüentemente, no cálculo de assimetrias cerebrais. A precisão da SSM foi avaliada comparando-se os hemisférios esquerdo e direito segmentados a partir da SSM detectada com os delineados manualmente por dois especialistas.

Palavras-chave: imagens de ressonância magnética, segmentação de imagens médicas, superfície sagital mediana, plano sagital mediano, segmentação automática

ABSTRACT

Both hemispheres of the human brain, left and right, are separated by a fissure called interhemispheric (IHF), which is commonly shaped by a geometric plane, known as midsagittal plane (MSP). However, despite the name, the MSP is not always plane, once the brain is not perfectly symmetric. The detection of the MSP in human brain images is an essential task to segment the brain hemispheres. Studies suggest that abnormal values of asymmetrical brain may be related to traumas and neurological diseases. Through the years, various computer methods were proposed to detect MSP in an automated way, nonetheless the main methods that were found in literature focus on the detection of a plan, imposing such a geometric restriction on IHF. This work proposes a new automatic computational technique for the detection of a median sagittal surface (SSM) in magnetic resonance (MR) images for application in the analysis of asymmetries between cerebral hemispheres. The proposed method uses a MSP as guidance to the definition of an region of interest (ROI) that potentially contains an IHF. The RM 3D image is decomposed in 2D slices, which are processed, filtered and piled to form an MSS. Based on the results obtained, it appears that the proposed method enables a higher precision when getting the volumetric measures and therefore in the calculation of brain asymmetries. The MSS precision is evaluated comparing the left and right hemispheres segmented from the detected MSS, with the sketches handmade by two specialists.

Keywords: magnetic resonance images, medical images segmentation, mid-sagittal surface, mid-sagittal plane, automated segmentation

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Anatomia geral do encéfalo humano. Extraído e adaptado de (GOLDMAN, 2018).....	19
Figura 2.2 - Fissura inter-hemisférica do cérebro humano. Extraído e editado de (SMARTDRAW COLLECTION, 2018).....	20
Figura 2.3 - Planos ortogonais, comumente usados para a representação das estruturas cerebrais. Extraído e editado de (BLAUSEN MEDICAL, 2014)	21
Figura 2.4 - Plano Sagital Mediano. Extraído e editado de (BLAUSEN MEDICAL, 2014)	21
Figura 2.5 - Imagens de TC e RM do cérebro	24
Figura 2.6 - Diagrama de um scanner de ressonância magnética. Extraído e adaptado de (MRI: A GUIDED TOUR, 2018)	25
Figura 2.7 - Bobinas de Gradiente. Extraído e adaptado de (MRI: A GUIDED TOUR, 2018)	26
Figura 2.8 - Sistema de computador para imagens de ressonância magnética	27
Figura 2.9 - Cortes axiais de RM Cerebral – Visão comparativa entre ponderações.	28
Figura 3.1 - Exemplo de plano sagital projetado sobre três fatias 2D (projeções axiais) de uma imagem de RM.....	33
Figura 3.2 – Exemplo comparativo de projeções de plano sagital e superfície sagital	36
Figura 4.1 – Fluxograma de etapas do método de detecção de SSM.....	39
Figura 4.2 - Exemplo da redução de ruído de uma imagem da base de dados BrainWeb usando o NLM	44
Figura 4.3 - Exemplo da redução de bias field de uma imagem da base de dados BrainWeb usando o N4	45
Figura 4.4 - Exemplo do correção entre uma imagem da base de dados ADNI e a imagem de referência na vista axial	46
Figura 4.5 - Exemplo da extração do encéfalo utilizando a ferramenta ROBEX	47
Figura 4.6 - Fluxograma do Sub Processo de Segmentação da ROI.....	48
Figura 4.7 - Ilustração da detecção de um plano sagital mediando usando o algoritmo de Ferrari (FERRARI et al., 2016), projetado sobre uma fatia axial de imagem	49

Figura 4.8 - Ilustração de uma fatia da vista axial extraída de uma posição do eixo z. A caixa craniana e demais tecidos são mostrados apenas para evidenciar a mera sensação do plano tridimensional.	50
Figura 4.9 - Imagem com traçado de largura da caixa delimitadora em vermelho	52
Figura 4.10 - Imagem com traçado de comprimento da caixa delimitadora	53
Figura 4.11 - Imagem com traçado da caixa delimitadora em vermelho	54
Figura 4.12 – Exemplo de imagem da ROI representada com diferentes escalas (1 a 5).....	56
Figura 4.13 - Esquema da elipse e seus autovalores λ_x	58
Figura 4.14 – Exemplo de Imagem da ROI com Vesselness Filter, A, e binarizada, B	61
Figura 4.15 - Imagem original com aplicação dos filtros de dilatação e erosão. Extraído e adaptado de (GONZALEZ et al., 2008).....	62
Figura 4.16 - Exemplo de imagem binarizada, A, após o processo de remoção de resíduos, B	63
Figura 4.17 - Imagem de AI com demarcação de linhas de fragmentação	64
Figura 4.18 - Exemplo de imagem fragmentada, A, após o processo de determinação de marcadores, B	66
Figura 4.19 - Curva de z-scores. Extraído e adaptado de (JUNIOR, 2020).	69
Figura 4.20 - Exemplo de eliminação de falsos positivos por fatia de referência	71
Figura 4.21 - Projeção de Superfície por Interpolação de Malha de Pontos	74
Figura 4.22 - Exemplo visual do cálculo de $x_{distancia}$	75
Figura 5.1 - Exemplo do fluxo de resultados da aplicação do método, sendo: (a) entrada, (b) remoção do crânio, (c) PSM de referência, (d) ROI, (e)(f) filtragem da FIH, (g) remoção de resíduos, (h) pontos de controle e (i) projeção da SSM.....	81
Figura 5.2 - Exemplo de imagem com SSM visualizada em diferentes ângulos	82
Figura 5.3 - Exemplo de resultado visual da aplicação do método automático (AUT) quando comparado com as marcações realizadas pelo especialista 1 (E1), e com as marcações do método de referência (REF)	84
Figura 5.4 - Exemplo de resultado visual da aplicação do método automático (AUT) quando comparado com as marcações realizadas pelo especialista 2 (E2), e com as marcações do método de referência (REF)	85
Figura 5.5 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por base de imagens	89

Figura 5.6 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 2 e agrupado por base de imagens	89
Figura 5.7 – Ilustração de posição da fatias de imagem	90
Figura 5.8 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por posição axial da fatia na imagem original.....	91
Figura 5.9 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 2 e agrupado por posição axial da fatia na imagem original.....	91
Figura 5.10 – Exemplo de fatias de imagem com torque visível e sem torque visível	92
Figura 5.11 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por tipo de torque	93
Figura 5.12 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por tipo de torque	93
Figura 5.13 - Gráfico de dispersão de x-distancia do método automático x especialista 1 (A-E1) com o x-distancia do especialista 1 x especialista 2 (E1-E2); com $r = 0,7549$	95
Figura 5.14 - Gráfico de dispersão de x-distancia do método automático x especialista 2 (A-E2) com o x-distancia do especialista 1 x especialista 2 (E1-E2); com $r = 0,7432$	95
Figura 5.15 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 1 para a amostra 7-I; com $r = 0,9375$	96
Figura 5.16 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 2 para a amostra 2-I; com $r = 0,9881$	97
Figura 5.17 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 2 para a amostra 20-A; com $r = 0,8882$	97
Figura 5.18 - Gráfico de Dispersão de x-valor com $r = 0,9473$	98
Figura 5.19 - Exemplo visual de segmentação dos hemisférios cerebrais a partir de delineação automática.	99
Figura 5.20 - Gráfico de DSC em relação à área segmentada do hemisfério esquerdo	100
Figura 5.21 - Gráfico de DSC em relação à área segmentada do hemisfério direito	101
Figura 5.22 - Gráfico de DSC em relação ao intervalo de valores usando os dados de ambos os hemisférios cerebrais.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Comparação de técnicas de diagnóstico por imagem.....	23
Tabela 4.1 - Dados das Amostras dos Bancos de Imagens.....	41
Tabela 4.2 - Possíveis padrões locais que podem ser detectados em uma imagem via análise dos autovalores da matriz Hessiana.....	59
Tabela 5.1 - Concordância entres especialistas em relação às amostras da base ADNI.....	86
Tabela 5.2 - Concordância entre especialistas em relação às amostras da base IXI86	
Tabela 5.3 - Concordância entre especialistas em relação às amostras da base BrainWeb.....	87
Tabela 5.4 - Resultados apresentados no trabalho de Kuijf (KUIF et al., 2014).....	103
Tabela 5.5 - Resultados apresentados no trabalho de Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016)	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D – *Duas Dimensões*

3D – *Três Dimensões*

CSM – *Curva Sagital Mediana*

FIH – *Fissura Inter-Hemisférica*

FLAIR – *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

GH – *Guy's Hospital*

HH – *Hammersmith Hospital*

IOP – *Institute of Psychiatry*

ITK – *Insight Segmentation and Registration Toolkit*

IXI – *Information eXtraction from Images*

LONI – *Laboratory of Neuro Imaging's*

LSM – *Linha Sagital Mediana*

NAC – *Neuroimage Analysis Center*

NLM – *Non Local Means*

PD – *Proton Density*

PET – *Positron Emission Tomography*

PSM – *Plano Sagital Mediano*

RF – *Radiofrequência*

RM – *Ressonância Magnética*

ROBEX – *Robust Brain EXtraction*

ROI – *Region of Interest*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

SNR – *Relação Sinal Ruído*

SSM – *Superfície Sagital Mediana*

T1-w – *T1-weighted*

T2-w – *T2-weighted*

TC – *Tomografia Computadorizada*

TE – *Tempo de Echo*

TR – *Tempo de Repetição*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Contexto.....	13
1.2 Motivação e Objetivos.....	15
1.2.1 Objetivos Específicos.....	16
1.3 Organização do Trabalho.....	17
CAPÍTULO 2 - INFORMAÇÕES CONTEXTUAIS	18
2.1 Anatomia do Encéfalo Humano.....	18
2.2 Eixos e Planos da Anatomia Cerebral.....	20
2.3 Métodos de Aquisição de Imagens Médicas.....	22
2.4 Ressonância Magnética.....	24
2.4.1 Modalidades de Ponderação das Imagens de RM.....	27
2.4.2 <i>Bias Field</i>	29
2.4.3 Ruído.....	29
2.5 Considerações Finais.....	30
CAPÍTULO 3 - REVISÃO DO ESTADO DA ARTE.....	31
3.1 Visão Geral.....	31
3.2 Abordagem Baseada em Plano Sagital.....	33
3.3 Abordagem Baseada em Superfície Sagital.....	35
3.4 Considerações.....	37
CAPÍTULO 4 - MÉTODO	38
4.1 Visão Geral.....	38
4.2 Base de Imagens.....	40
4.2.1 <i>Information Extraction from Images</i>	40
4.2.2 <i>The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>	41
4.2.3 <i>BrainWeb</i>	42
4.2.4 Atlas do cérebro da <i>Neuroimage Analysis Center</i>	42
4.3 Etapa de Pré-processamento.....	43
4.3.1 Redução de Ruído.....	43

4.3.2 Correção de <i>Bias Field</i>	45
4.3.3 Alinhamento espacial (corregistro)	46
4.3.4 Remoção do Crânio.....	46
4.4 Algoritmos de Processamento.....	48
4.4.1 Segmentação de Região de Interesse	48
4.4.1.1 Detecção de Plano Sagital de Referência	49
4.4.1.2 Extração de Fatias 2D de Imagem	50
4.4.1.3 Demarcação da Região de Interesse	51
4.4.2 Segmentação de Estruturas da Fissura Inter-Hemisférica	54
4.4.2.1 <i>Vesselness Filter</i>	55
4.4.2.2 Remoção de Resíduos da Filtragem	60
4.4.3 Determinação de Pontos de Controle	64
4.5 Algoritmos de Pós-processamento.....	66
4.5.1 Curva e Superfície B-Spline	66
4.5.2 Demarcação da Curva Sagital Mediana	67
4.5.2.1 Eliminação de Falsos Positivos	68
4.5.2.2 Aproximação de curva por pontos.....	72
4.5.3 Composição de Superfície Sagital Mediana.....	73
4.6 Métricas de Avaliação de Resultados	74
4.7 Considerações Finais	78
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	80
5.1 Visão Geral.....	80
5.2 Análise Visual.....	83
5.3 Avaliação de Concordância entre Especialistas	86
5.4 Avaliação Quantitativa de Distância	88
5.4.1 Avaliação do Coeficiente de Correlação de Pearson	94
5.5 Análise Quantitativa e Qualitativa de Área	99
5.6 Análise Comparativa com Métodos de SSM	102
5.7 Considerações Finais	105
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES.....	107
6.1 Conclusões Finais	107
6.2 Contribuições	109
6.3 Trabalhos Futuros	109

REFERÊNCIAS.....	110
------------------	-----

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta o principal problema a ser investigado e a motivação por trás desta pesquisa, servindo como introdução ao conteúdo apresentado nos capítulos seguintes.

1.1 Contexto

Com o advento da tecnologia de imagem aplicada à área médica, a visualização de detalhes do corpo humano de forma in vivo passou a ser possível, fornecendo grande quantidade de informações anatômicas e funcionais à especialistas (LIU, 2015). Nos últimos anos, grandes esforços estão sendo despendidos para a realização de pesquisas e desenvolvimento de técnicas automáticas de apoio à decisão clínica (ANGULAKSHMI; PRIYA; 2017). Sistemas automatizados auxiliados por computador têm se consolidado como ferramentas de suporte ao diagnóstico médico (SHIRLY; RAMESH, 2019). Na prática de sua profissão, os médicos geralmente precisam processar muitas informações em um curto espaço de tempo, além de serem pressionados a fornecer diagnósticos precisos, propiciando o melhor atendimento possível aos seus pacientes. Em ambientes como salas de emergência, o número de pacientes pode aumentar significativamente, podendo sobrecarregar os médicos. Em um atendimento de alta criticidade, a grande quantidade de dados apresentados aos médicos pode resultar em uma análise morosa e dispendiosa, exigindo muito tempo para a realização de uma ação efetiva. Sob tais situações, um sistema computacional automatizado de

auxílio ao diagnóstico pode fornecer recomendações confiáveis ao médico e, ao mesmo tempo, acelerar a tomada de decisões.

Por não utilizar radiação ionizante, e por apresentar imagens de tecidos moles com alta qualidade, a técnica de ressonância magnética (RM) é frequentemente usada para adquirir imagens digitais do corpo humano, em especial do cérebro humano (KWONG, YUCEL, 2003).

Em se tratando de análise de imagens neurológicas, um estudo importante é aquele envolvendo a investigação de assimetrias cerebrais. Embora o cérebro humano possua um certo grau de assimetria (torque) entre seus hemisférios (CROW, 1993; DAVIDSON et al., 1996), estudos sustentam que valores elevados de assimetria podem estar associados a traumas e/ou doenças neurológicas, como esquizofrenia (MACKAY et al., 2003; BARRICK et al., 2005; RIBOLSI et al., 2014), epilepsia (Wu et al., 2005; KIM et al., 2016) e Alzheimer (TOGA, 2003; MORALES, 2020).

No caso do cérebro humano, as assimetrias hemisféricas são definidas com base em medidas de proporção entre os hemisférios cerebrais esquerdo e direito, sendo que o limite entre cada hemisfério é definido por um elemento chamado fissura inter-hemisférica (FIH), um sulco profundo que divide o cérebro em duas partes (hemisférios). Para estudos quantitativos, a FIH é representada como uma superfície que corta o eixo sagital cerebral, comumente chamada de superfície sagital mediana (SSM). O conhecimento da localização precisa da SSM é um passo importante na análise de imagens neurais, e é de grande interesse em várias aplicações médicas e de pesquisa, a incluir estudos envolvendo patologias cerebrais associadas a assimetrias.

Infelizmente, devido a aparente dificuldade em se desenvolver métodos que detectem de maneira precisa a forma da FIH, grande parte dos trabalhos apresentados na literatura acabam por tratar a SSM como um plano sagital mediano (PSM), o qual é muitas vezes considerado como uma aproximação de primeira ordem da SSM (KRUGGEL, 1999). Porém, para estudos de assimetrias hemisféricas, a modelagem da FIH por um plano pode causar viés, visto que, como mencionado anteriormente, os hemisférios são naturalmente diferentes entre si.

Visto que métodos manuais e semi-manuais de segmentação de imagens sofrem da dependência do operador e são de baixa reprodutibilidade (BILDER et al., 1994), um sistema automatizado para a extração precisa e robusta da SSM do

cérebro humano em imagens de RM, permitiria que especialistas avaliassem mais facilmente o grau de simetria do cérebro humano.

Portanto, essa pesquisa propõe uma nova técnica automática para a detecção da SSM em imagens de RM do cérebro humano visando melhor avaliação de assimetrias cerebrais. A técnica desenvolvida buscou superar a limitação imposta por métodos apresentados na literatura, que é a aproximação da superfície por um plano (KUIJF, 2014).

1.2 Motivação e Objetivos

Diversas técnicas para a detecção automática do PSM do cérebro humano usando imagens de RM já foram apresentadas na literatura (LIANG et al., 2007; ZHAO et al., 2010; TOGA, 2013; FERRARI et al., 2016). No entanto, a principal limitação dessas técnicas é a representação da FIH por um plano, o que, em casos de avaliação do grau de simetria do cérebro, pode causar um viés nas análises, visto que tal representação não conseguirá capturar fielmente possíveis assimetrias existentes entre os hemisférios, causadas por traumas ou doenças neurodegenerativas. No caso das abordagens que trabalham com delineações de superfície, são observadas limitações em relação a dependência de modelos com hemisférios previamente segmentados, como em (MAES et al., 1999), em relação a sensibilidade a ruídos presente nas imagens, como em (ZHAO et al., 2010), e em relação a processamentos críticos baseados em valores de intensidade de imagem, como nos trabalhos de (KUIF et al., 2014) e (KALAVATHI; PRASATH, 2016). Em relação a opção pelo uso de processamentos baseados em valores de intensidade, embora existam técnicas visando a padronização dos histogramas de intensidades em imagens de RM, não é incomum autores citarem que em certos casos, mesmo após o processo de padronização, um mesmo marcador de intensidade pode representar tecidos distintos, principalmente em imagens de pacientes patológicos, com alguma anormalidade acentuada (MADABHUSHI; UDUPA, 2006), ou mesmo decorrente de altos campos dos aparelhos modernos de RM (GANZETTI et al., 2016). Ademais, observa-se que os poucos trabalhos que tratam o plano sagital

como uma superfície, não apresentam detalhes suficientes para a sua reprodutibilidade.

Portanto, o objetivo principal do presente trabalho é o desenvolvimento de uma técnica para a detecção de SSM em imagens de RM que seja independente de processos que demandem interferências externas, bem como de processos que se utilizem de estratégias de processamento baseadas em valores de intensidade de imagem e que permita uma análise mais precisa de assimetrias cerebrais em humanos.

1.2.1 Objetivos Específicos

A fim de alcançar o objetivo geral, alguns objetivos específicos foram definidos:

- Aplicar técnicas de pré-processamento de imagens, a incluir filtros e remoção do crânio.
- Aplicar uma técnica de detecção de PSM desenvolvida pelo grupo de pesquisa (FERRARI et al., 2016) para a definição de uma região de interesse.
- Decompor uma imagem de RM 3D em fatias de imagem 2D.
- Aplicar algoritmos de filtragem multiescala, remoção de resíduos e amostragem por pontos para segmentação de FIH em fatias de imagem 2D.
- Construir curvas B-spline usando um conjunto de pontos no espaço bidimensional.
- Representar uma FIH usando uma malha de pontos no espaço tridimensional.
- Avaliação do método desenvolvido usando um conjunto de validação previamente rotulado.

1.3 Organização do Trabalho

O texto deste trabalho está organizado e dividido da seguinte forma:

- Capítulo 2: trata de informações relacionadas à formação das imagens de ressonância magnética e características anatômicas e fisiológicas do cérebro humano, bem como conceitos do PSM.
- Capítulo 3: contém a revisão bibliográfica do estado da arte relacionado às técnicas de detecção de PSM e SSM.
- Capítulo 4: apresenta o método proposto para realizar a detecção de SSM usando como referência um PSM, determinado por um algoritmo outrora desenvolvido pelo grupo de estudo (FERRARI et al., 2016).
- Capítulo 5: Expõe os resultados obtidos com o projeto.
- Capítulo 6: Apresenta as conclusões, objetivos alcançados e propostas futuras.

Capítulo 2

INFORMAÇÕES CONTEXTUAIS

Este capítulo aborda a base de conhecimento necessária para entender o problema de detecção do plano sagital mediano. Em um primeiro momento, são apresentados detalhes básicos da anatomia e das características do cérebro humano, bem como o conhecimento clínico do plano sagital mediano. Posteriormente, são apresentadas diferentes modalidades de imagens médicas e o princípio da ressonância magnética e suas aplicações, considerando que a ressonância magnética é a modalidade de imagem usada nesta pesquisa.

2.1 Anatomia do Encéfalo Humano

O cérebro é o principal responsável pelo processamento de informações motoras e sensoriais, bem como todos os pensamentos conscientes e funções intelectuais do ser humano. O cérebro é um dos órgãos anatomicamente mais complexos do corpo humano (BULLMORE et al., 2009) e, em termos gerais, sua anatomia é frequentemente discutida em termos de seu modelo embrionário ou do seu modelo médico. O embrionário traz o foco na evolução do cérebro desde o embrião e nomeia as regiões cerebrais com base nas origens embrionárias. O esquema médico trata do cérebro adulto e nomeia as regiões com base na localização e na funcionalidade de seus elementos. Para esta pesquisa, vamos considerar e abordar o cérebro humano em termos de seu esquema médico (Figura 2.1):

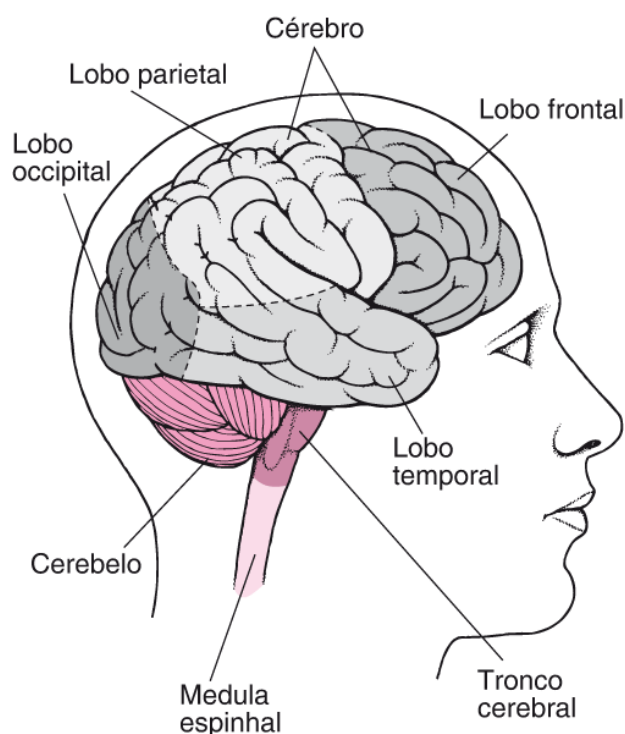


Figura 2.1 - Anatomia geral do encéfalo humano. Extraído e adaptado de (GOLDMAN, 2018)

O encéfalo e a medula espinhal formam o sistema nervoso central (SNC) de todos os animais vertebrados. O encéfalo está localizado no interior da caixa craniana, muitas vezes sendo chamado de cérebro. A região do cérebro forma a parte superior do encéfalo, cobrindo o cerebelo, e tem forma e aparência semelhante à tampa de um cogumelo. Em termos anatômicos, o cérebro se apresenta dividido em dois hemisférios, os quais representam aproximadamente 85% da massa total da estrutura cerebral (MARIEB; HOEHN, 2012). Cada hemisfério é, por sua vez, dividido em lobos, cada qual com funções diferenciadas e especializadas: lobo frontal, lobo parietal, lobo occipital e lobo temporal. Cristas de tecido, separadas por sulcos, marcam quase toda a superfície dos hemisférios cerebrais. Sulcos mais profundos, chamados fissuras, separam grandes regiões do cérebro. Uma dessas fissuras é denominada fissura inter-hemisférica (FIH), a qual é ilustrada na Figura 2.2, e é descrita como uma fenda existente entre os dois hemisférios cerebrais, o direito e o esquerdo. A FIH é um elemento bastante importante nesse trabalho, pois é por meio dela que nos baseamos para traçar uma SSM através do cérebro.

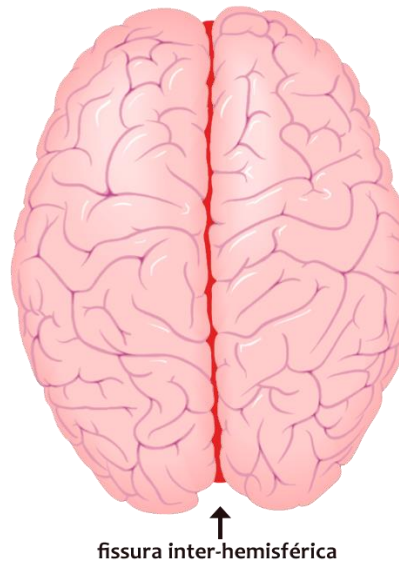


Figura 2.2 - Fissura inter-hemisférica do cérebro humano. Extraído e editado de (SMARTDRAW COLLECTION, 2018)

A região mais externa do cérebro, chamada de córtex, é considerada responsável por boa parte das manifestações humanas, sendo composta de bilhões de corpos celulares de neurônios e axônios organizados em camadas distintas (MARIEB; HOEHN, 2012). A região interna do cérebro é composta de substância branca, e nas profundezas dessa substância cerebral existe uma terceira região básica do cérebro, um composto de substância cinzenta chamado de núcleos basais, os quais são importantes reguladores do movimento dos músculos do corpo (MARIEB; HOEHN, 2012).

2.2 Eixos e Planos da Anatomia Cerebral

O cérebro, assim como quase todas as estruturas biológicas conhecidas, é concebido de forma tridimensional. Esse fato torna implícito que qualquer ponto dentro ou fora do cérebro pode ser referenciado por três eixos (ou planos) no espaço tridimensional (x, y e z).

Apesar da sua natureza tridimensional, o cérebro é frequentemente visualizado em imagens bidimensionais, algo como fatias da imagem tridimensional. Essas fatias são geralmente extraídas de um dos três planos ortogonais: frontal, axial (horizontal) e sagital, conforme mostrado na Figura 2.3.

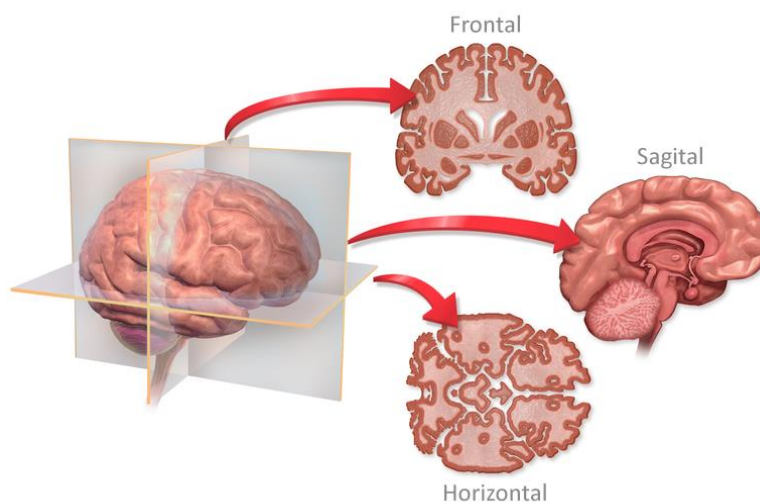


Figura 2.3 - Planos ortogonais, comumente usados para a representação das estruturas cerebrais. Extraído e editado de (BLAUSEN MEDICAL, 2014)

O plano mediano, também chamado de plano sagital mediano, é descrito como o plano sagital que cruza um determinado corpo verticalmente na linha média do mesmo, dividindo o corpo exatamente no lado esquerdo e direito (NETTER, 2015). No caso do cérebro, ele o separa em dois hemisférios, o direito e o esquerdo, através da FIH, Figura 2.4.

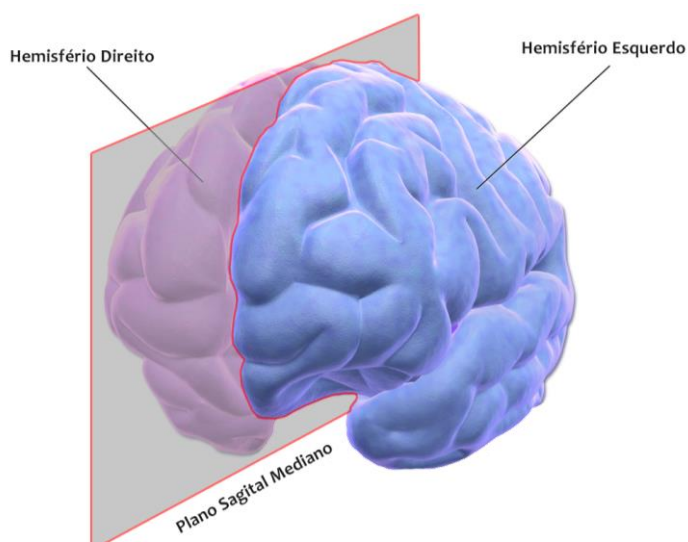


Figura 2.4 - Plano Sagital Mediano. Extraído e editado de (BLAUSEN MEDICAL, 2014)

2.3 Métodos de Aquisição de Imagens Médicas

Nos dias atuais, imagens médicas são essenciais no auxílio ao diagnóstico e prevenção e no tratamento de diversas doenças. Ademais, tais imagens são de grande valia para a realização de estudos que envolvem cálculos de medidas e volumes dos componentes do corpo humano, realizados de forma não invasiva.

A depender da técnica usada, a aquisição de imagens médicas pode ser classificada em diferentes modalidades. As mais usadas são raios-X, ressonância magnética, tomografia computadorizada de raios-X (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) e ultrassom (US).

O corpo humano consiste principalmente de água, ossos e alguns oligoelementos (microminerais) que existem em diferentes partes do corpo humano, como é o caso do iodo na tireoide e o ferro no sangue (WESTBROOK et al., 2005). As técnicas de imagens médicas utilizam variadas propriedades dos elementos citados. A radiografia, inventada por Wilhelm Rontgen em 1895, baseia-se na medição da absorção de raios X pelos tecidos corpo. Uma desvantagem da radiografia é a radiação ionizante envolvida no exame, a qual, em altas doses (> 100mSv), pode induzir doenças como câncer e catarata. Na tomografia computadorizada de raios X, de maneira análoga à radiografia convencional, o paciente fica entre uma fonte de raios X e um conjunto de detectores. A diferença da TC para a radiografia convencional, é que a fonte de raios X e o detector se movem em círculos dentro de um scanner de formato tubular. Durante a passagem pelo corpo, os raios X são atenuados, detectados e interpretados como um conjunto de imagens, as quais são combinadas usando algoritmos matemáticos para reconstruir e representar seções transversais completas, perpendiculares ao eixo do sistema de aquisição, de uma área do corpo a ser inspecionada. No caso do ultrassom, seu funcionamento se dá pela medição do reflexo das ondas ultrassônicas transmitidas para um corpo. PET e SPECT usam raios gama, e utilizam sua instrumentação apenas como receptora de informação. Nos casos do PET e SPECT, para que o processo de aquisição de imagens ocorra, é necessário administrar aos pacientes um radiofármaco marcador, quer com um emissor de pósitrons para PET, quer com um emissor de fóton simples no caso de SPECT. Imagem de RM, como o nome

sugere, baseia-se nas propriedades magnéticas inerentes às moléculas do corpo. A ressonância é um fenômeno que ocorre quando um objeto é exposto a uma perturbação oscilante que tem uma frequência próxima à sua frequência natural de oscilação. Uma das principais vantagens da técnica de RM em comparação com outras modalidades de imagem é a excelente discriminação de tecidos moles (WESTBROOK et al., 2005) e a ausência de radiação ionizante durante o processo de aquisição de imagem.

A RM é tida como uma importante técnica para detecção de alterações anômalas em diferentes partes do cérebro, principalmente em estágio inicial, e tem proporcionado um excelente auxílio na detecção precoce de doenças cerebrais. Devido as suas vantagens, a técnica de RM tem se mostrado o método escolhido para aquisição de imagens do cérebro, sendo que grande parte das pesquisas em segmentação de imagens cerebrais encontradas na literatura, usa imagens de RM.

A seguir, na Tabela 2.1, é apresentado um resumo de algumas das técnicas mencionas, bem como seus “prós” e “contras”.

Tabela 2.1 - Comparação de técnicas de diagnóstico por imagem

Técnica	Pro	Contra
PET	<ul style="list-style-type: none"> • Bastante Sensível • Resolução espacial mediana • Barato e Rápido 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquisição Lenta • Penetração ruim em tecidos
SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • Bastante Sensível • Resolução espacial mediana 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquisição Lenta • Penetração ruim em tecidos
CT	<ul style="list-style-type: none"> • Boa avaliação de defeitos ósseos • Alta resolução espacial • Baixo tempo de aquisição 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta exposição à radiação • Contraste pobre em tecidos moles • Alto custo
RM	<ul style="list-style-type: none"> • Não usa radiação ionizante • Boa resolução espacial • Excelente contraste entre tecidos moles 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquisição Lenta • Baixa Sensibilidade • Alto custo • Possíveis resultados falsos positivos
US	<ul style="list-style-type: none"> • Bom contraste entre tecidos moles • Alta resolução espacial 	<ul style="list-style-type: none"> • Corantes fluorescentes • Moléculas sensíveis à luz

2.4 Ressonância Magnética

A ressonância magnética é uma modalidade de imagem médica que utiliza campos magnéticos e ondas de radiofrequência para produzir imagens transversais de órgãos internos do corpo.

A imagem de RM explora a magnetização natural do átomo de hidrogênio, o mais abundante do corpo humano. Na maioria das aplicações médicas, os prótons (dos átomos de hidrogênio) em tecidos contendo moléculas de água criam um sinal que é processado para formar imagens do corpo. Essas imagens podem ser obtidas em 2D ou 3D, além disso a aquisição pode ser realizada tomando-se como base qualquer orientação, seja pela vista frontal, sagital ou axial. Ao contrário da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e algumas outras técnicas de imagem, na ressonância magnética não é necessária a injeção de isótopos radioativos na corrente sanguínea. A ressonância magnética opera na faixa de radiofrequência, sendo assim, não apresenta envolvimento de qualquer tipo de radiação ionizante. Uma imagem de RM disponibiliza um conteúdo de informação muito rico do objeto, tornando o conteúdo informacional da ressonância magnética diferente de outras modalidades médicas, como PET ou TC (tomografia computadorizada) (MAZZOLA, 2009). A Figura 2.5 apresenta um exemplo comparativo de imagens de TC e RM.

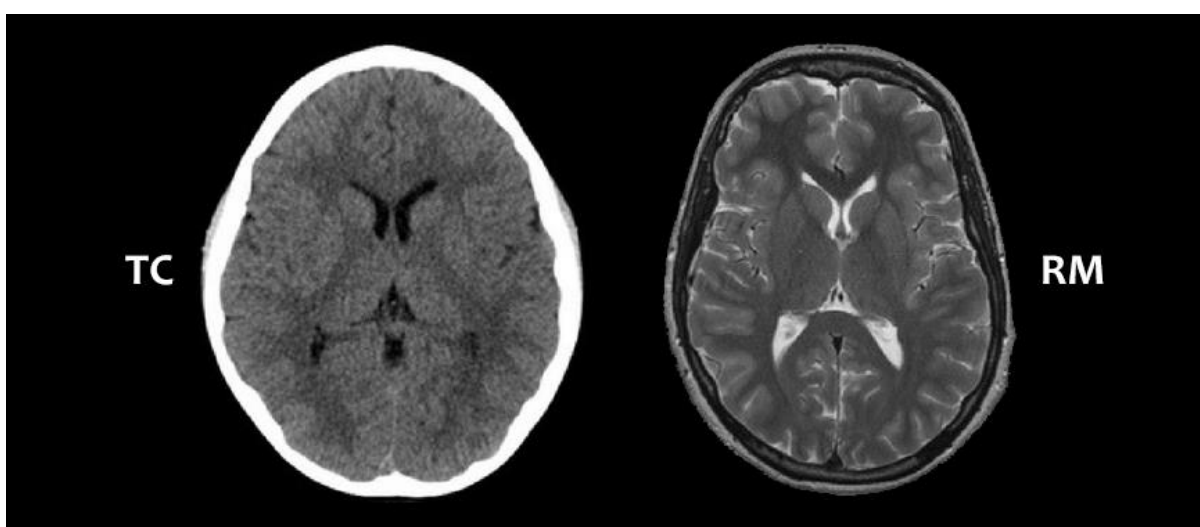


Figura 2.5 - Imagens de TC e RM do cérebro

A imagem obtida de um exame de RM é tida como uma pilha composta por um conjunto de imagens bidimensionais, as quais são mapeadas por meio de cortes ao longo da área do corpo a ser analisada. Os cortes são identificados sequencialmente e em cada um deles é realizado o mapeamento espacial de cada ponto da imagem e sua respectiva intensidade (MAZZOLA, 2009).

O projeto básico de um scanner de ressonância magnética, ilustrado na Figura 2.6, é o mesmo em quase todas as máquinas. O scanner é construído a partir de seis partes principais: o tubo, dentro do qual o exame é realizado, um ímã principal, uma bobina de radiofrequência (RF), bobinas de gradiente, mesa do paciente e um sistema de computador.

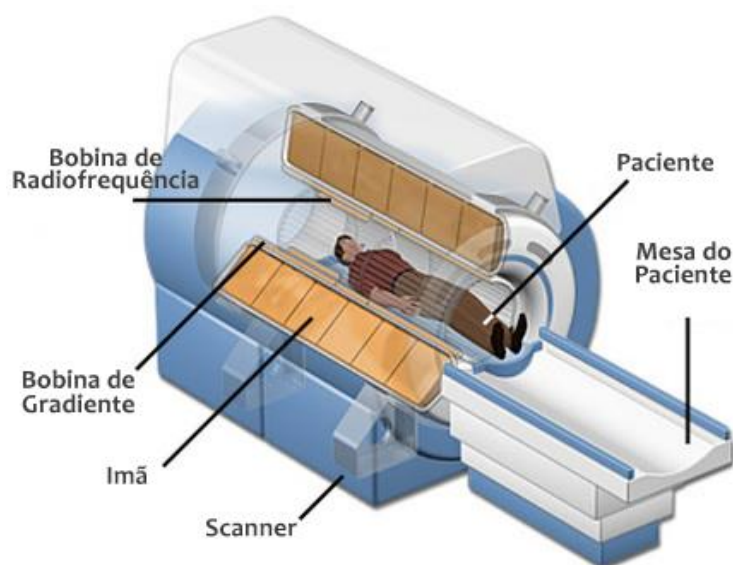


Figura 2.6 - Diagrama de um scanner de ressonância magnética. Extraído e adaptado de (MRI: A GUIDED TOUR, 2018)

O ímã é a maior e mais importante parte do dispositivo de ressonância magnética. É este ímã que permite que a máquina de ressonância magnética produza imagens de alta qualidade. O ímã é extremamente poderoso e sua força é medida em tesla (T) ou gauss (1 tesla = 10.000 gauss).

Em meados de 1985, ano do surgimento dos primeiros aparelhos comerciais de ressonância magnética, os ímãs usavam campos magnéticos da ordem de 1,5T, valor que se tornou padrão para sistemas comerciais até meados de 1998, ano em que foi feita a implementação comercial de 3T. Desde então, visando maximizar a relação sinal-ruído, tem havido um esforço contínuo para se alcançar forças de campo ainda mais altas, com sistemas comerciais operando a 7T e sistemas de

pesquisa operando a valores acima de 9,4T. Para efeitos de comparação, o campo magnético da Terra é de apenas 0,5 gauss (EDELMAN, 2014).

O campo magnético estático do aparelho é produzido pela passagem de corrente elétrica através de múltiplas bobinas que estão dentro do ímã de radiofrequência imersas em nitrogênio líquido, resultando em um estado de supercondutividade, produzindo muita energia e reduzindo a resistência dos fios condutores a zero.

Dentro da máquina de ressonância magnética existem três diferentes bobinas de gradiente (Figura 2.7) que estão localizadas dentro do ímã principal. Cada uma dessas bobinas produz um campo magnético diferente, e cada um menos forte que o campo principal. As bobinas de gradiente criam um campo variável (x, y, z) que pode ser aumentado ou diminuído para permitir a varredura de partes específicas do corpo, alterando e ajustando o campo magnético principal.

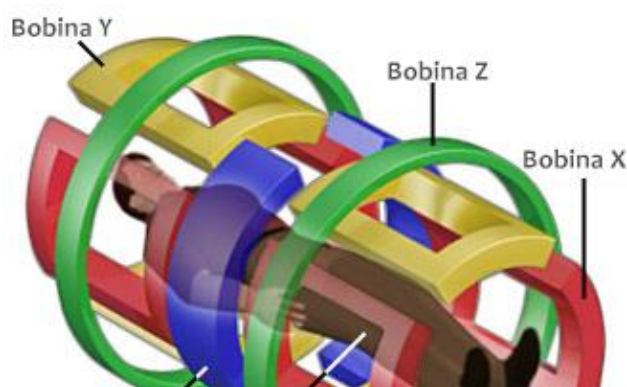


Figura 2.7 - Bobinas de Gradiente. Extraído e adaptado de (MRI: A GUIDED TOUR, 2018)

A função básica das bobinas de radiofrequência é transmitir ondas de radiofrequência ao corpo do paciente. Dentro do scanner de ressonância magnética existem diferentes bobinas, as quais são utilizadas para transmitir ondas eletromagnéticas a diferentes partes do corpo.

A mesa do paciente é usada simplesmente para deslizar o paciente para dentro da máquina de ressonância magnética. A posição em que o paciente deve se deitar na mesa é determinada pela parte do corpo que está sendo imageada. Uma vez que a parte do corpo a ser examinada está no centro exato do campo magnético, que é referido como o isocentro, o processo de varredura é iniciado.

Por fim, uma antena de alta sensibilidade detecta os sinais de RF emitidos pelo corpo do paciente e fornece essas informações a um sistema de computador. O sistema de computador, ilustrado na Figura 2.8, tem como função principal receber, registrar e analisar as imagens do corpo do paciente que foram escaneadas. Ele interpreta os dados enviados pela antena e, em seguida, ajuda a produzir uma imagem compreensível da parte do corpo que está sendo examinada.



Figura 2.8 - Sistema de computador para imagens de ressonância magnética

Em determinados casos, um meio de contraste específico para RM é injetado na corrente sanguínea para melhorar a qualidade da imagem e ajudar na segurança do diagnóstico. Esses agentes de contraste são geralmente bem tolerados pelos pacientes. Eles são diferentes dos agentes de contraste à base de iodo utilizados nos exames de raios-X e são seguros o suficiente para serem administrados aos pacientes alérgicos ao meio de contraste do raios-X.

2.4.1 Modalidades de Ponderação das Imagens de RM

As ponderações interpretam o comportamento imagiológico das estruturas anatômicas captadas pelo exame de RM. De forma conceitual, a ponderação refere-se ao tipo de informação que determina a magnitude do sinal adquirido pelo scanner de RM e, conseqüentemente, a intensidade de nível de cinza atribuída a cada ponto da imagem a ser construída (PINTO, 2016). A ponderação na imagem é controlada pelo tempo de repetição (TR) e pelo tempo de eco (TE) do pulso de RF quando esse

interage com um tecido, sendo que quanto maior a densidade de prótons em uma área, mais intensa vai ser a resposta do sinal de RF daquela região (HANSON, 2009).

Atualmente existem diferentes ponderações, cada qual com características que as tornam mais ou menos vantajosas, dependendo da aplicação, sendo elas:

- T1 – Nesta ponderação o contraste entre tecidos é otimizado quando se utilizam TE e TR curtos. Nesse tipo de ponderação a gordura aparece de forma bastante intensa e os líquidos aparecem de forma pouco intensa.
- T2 – Ao contrário do que acontece em T1, em T2 existe um maior contraste entre tecidos para TR e TE longos. A água e os líquidos adquirem hipersinal e a gordura hiposinal.
- DP (Densidade Protônica) – O sinal varia consoante a quantidade de prótons dos tecidos. Utiliza-se um TE curto para diminuir a ponderação T2 e um TR longo para diminuir a ponderação T1.

A título de exemplo, a gordura, que possui um tempo T1 bastante reduzido e um tempo T2 bastante longo, é observada com intensidade de sinal elevada em imagens ponderadas em T1 e com intensidade de sinal reduzida em imagens ponderadas em T2. Na Figura 2.9, é apresentado um comparativo visual entre as ponderações T1, T2 e DP em uma imagem cerebral de um mesmo paciente.

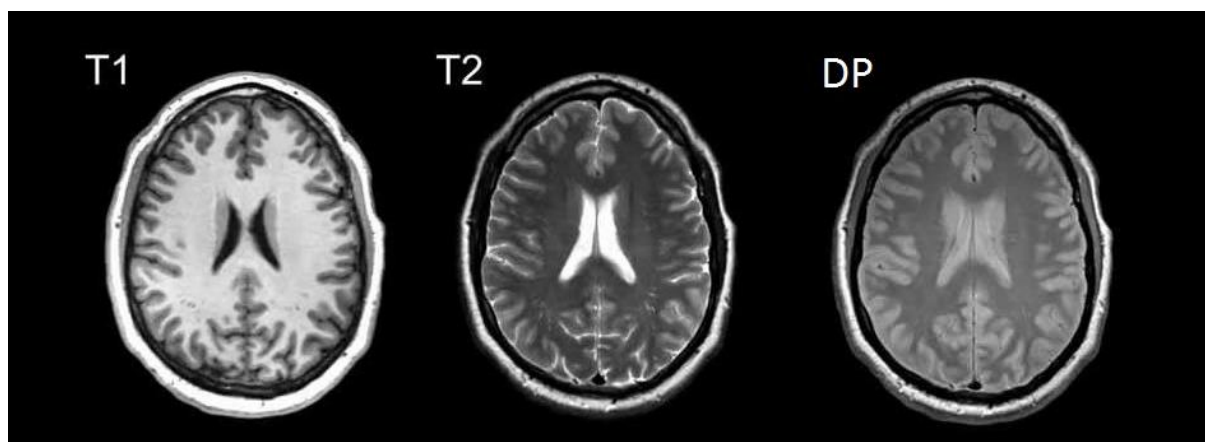


Figura 2.9 - Cortes axiais de RM Cerebral – Visão comparativa entre ponderações.

2.4.2 Bias Field

Em ressonância magnética, mesmo quando a informação é obtida de um tecido homogêneo, ocorrem heterogeneidades inevitáveis no campo magnético, que fazem com que a intensidade de um sinal de RM dificilmente permaneça uniforme. O fenômeno se manifesta devido a diversos fatores, incluindo a forma de resposta da bobina receptora e a própria interação da anatomia do paciente com as linhas do campo magnético do scanner. Como resultado, as imagens obtidas do procedimento de RM podem se apresentar corrompidas por um sinal de baixa frequência, o qual tende a degradar as bordas da imagem e alterar as distribuições de intensidade dos tecidos conforme sua correspondente localização espacial. Esse efeito, também conhecido como *bias field*, tem pouca influência em análises visuais, porém, técnicas de segmentação e detecção de tecidos que fazem uso dos valores de intensidade, podem ter seus desempenhos prejudicados (GISPERT et al., 2004; JUNTU et al., 2005).

O *bias field* é matematicamente modelado como um sinal multiplicativo que suaviza o sinal original emitido pelo tecido do paciente numa determinada localidade. A partir dessa formulação, pode-se trabalhar em métodos para a redução desse efeito, como a técnica N4, proposta por Tustison (TUSTISON et al., 2010), e empregada na presente pesquisa.

2.4.3 Ruído

No processo de construção e apresentação das imagens por RM, como primeira etapa, as informações adquiridas são amostradas no espaço K, o qual representa o domínio da frequência espacial. Acontece que os dados complexos representados no espaço K são naturalmente corrompidos por ruído. Tal ruído é decorrente de flutuações térmicas que ocorrem devido à interação do corpo do próprio paciente com o scanner. Esse ruído pode ser estatisticamente modelado por uma distribuição Gaussiana, a qual corrompe de maneira independente as partes real e imaginária de cada amostra no espaço K (MACOVSKI, 1996). Entretanto, no processo de transformação do espaço K para o espaço da imagem (imagem de magnitude), o ruído deixa de ser Gaussiano e passa a ser descrito pela distribuição

de Rice (GUDBJARTSSON; PATZ, 1995). Para valores de razão sinal-ruído altos, como os presentes nas imagens de RM, a distribuição de Rice tende a aproximar de uma distribuição Gaussiana. Assim sendo, para aplicações práticas, a modelagem de ruído em imagens de RM por uma distribuição Gaussiana é, em geral, uma aproximação suficientemente precisa.

2.5 Considerações Finais

Ao longo deste capítulo foram apresentados conceitos e informações da anatomia do cérebro humano, da teoria de formação de imagens usadas na área médica e princípios do processo de RM, bem como suas diferentes modalidades de ponderação. No próximo capítulo serão abordadas as principais técnicas propostas na literatura relacionadas à detecção de PSM e SSM em imagens de RM.

Capítulo 3

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Este capítulo apresenta a revisão bibliográfica do estado da arte de técnicas de detecção de planos e superfícies sagitais medianas em imagens de ressonância magnética do cérebro humano.

3.1 Visão Geral

Os hemisférios do cérebro humano são separados por uma fissura chamada de inter-hemisférica, a qual é comumente modelada por um plano geométrico, conhecido como plano sagital mediano (PSM). Sabe-se que cada hemisfério apresenta semelhanças e diferenças em relação ao hemisfério oposto.

O PSM é comumente identificado com o intuito de auxiliar na detecção de assimetrias cerebrais (TOGA, 2013), as quais são usadas para elucidar o desenvolvimento natural do cérebro, a neurodegeneração (HARRISON, 1999) e os efeitos de doenças cerebrais, como esquizofrenia (RIBOLSI et al., 2014), epilepsia (KIM et al., 2016) e doença de Alzheimer (TOGA, 2003; MORALES, 2020), as quais têm sido associadas a padrões anormais de assimetria. Além disso, a segmentação dos hemisférios cerebrais é necessária para uma visualização clara da superfície medial dos hemisférios cerebrais, e muitas estruturas cerebrais importantes. Ademais, a análise da forma hemisférica tem sido usada para comparar populações de acordo com diferentes características (PEPE et al., 2012).

Nos últimos anos, diversos métodos computacionais têm sido desenvolvidos com o intuito de identificar de forma eficiente o PSM. Em geral duas abordagens principais são usadas na detecção do eixo de simetria do cérebro. A primeira

abordagem baseia-se na estimativa de um plano a partir de pontos ou características salientes presentes na região da FIH, enquanto que a segunda busca pelo plano que maximiza uma medida específica de simetria, derivada da informação dos hemisférios cerebrais.

Na abordagem baseada em pontos ou características salientes, a FIH é extraída considerando-se que a sua borda (ou parte dela) é visível na projeção axial da imagem RM do cérebro. Com base nessa borda, pontos salientes podem ser extraídos para serem usados na sua representação.

Na abordagem baseada em simetria, o plano sagital é definido como o plano que maximiza a similaridade entre os hemisférios cerebrais. As abordagens baseadas em simetria primeiro definem um espaço de parâmetros e, em seguida, descrevem o PSM com base em uma medida de similaridade, tendo como exemplo o método de correlação cruzada. As principais desvantagens da abordagem baseada em simetria são a sensibilidade às assimetrias cerebrais e o alto custo computacional. Por outro lado, a principal vantagem desta abordagem é a generalização e adaptabilidade a outras modalidades de imagens médicas, como CT e PET.

Independente da abordagem, baseada em pontos ou características salientes ou baseada em simetria, técnicas que buscam a extração de um elemento divisor do tipo plano sagital, conforme demonstrado por Zhao (ZHAO et al., 2010), tendem gerar resultados imprecisos. Apesar do nome, o plano sagital mediano nem sempre é um plano, visto que o cérebro não é perfeitamente simétrico. Os métodos que visam segmentações hemisféricas mais precisas podem ser baseados na busca da superfície de segmentação entre os hemisférios, geralmente otimizando alguma função de custo (LIANG et al., 2007), registro não linear (ZILLES et al., 2001) ou reconstrução de estrutura (ZHAO et al., 2009).

Como visto nos parágrafos anteriores, existem diversas técnicas que visam a extração do PSM de imagens médicas do cérebro humano, as quais estão separadas em duas grandes abordagens. No entanto, até essa data, não há consenso sobre qual abordagem funciona melhor para cenários genéricos, sendo assim, com o intuito de promover uma contextualização didática, optou-se neste trabalho pelos seguintes agrupamentos, a considerar a saída da técnica:

- A. **Plano sagital mediano:** técnicas que consideram uma superfície plana que divide o cérebro em dois hemisférios cerebrais no ponto de simetria bilateral.
- B. **Superfície sagital mediana:** técnicas que consideram uma superfície geral (não restrita a um plano) que separa o cérebro em dois hemisférios cerebrais em seu ponto de simetria bilateral.

3.2 Abordagem Baseada em Plano Sagital

Métodos usados para extrair o PSM em imagens médicas são os mais abundantes e, apesar de muitos trabalharem com abordagens diferentes (baseados em características ou baseados em simetria), o resultado final tem como elemento divisor um plano. Um exemplo de um PSM projetado sobre fatias de uma imagem de RM é ilustrado na Figura 3.1.

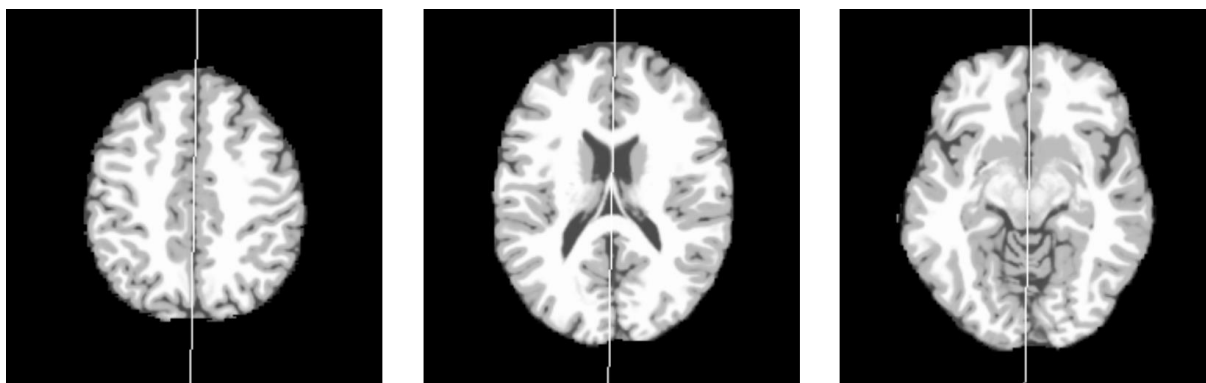


Figura 3.1 - Exemplo de plano sagital projetado sobre três fatias 2D (projeções axiais) de uma imagem de RM

Algumas das primeiras abordagens para a detecção de planos em imagens médicas do cérebro foram desenvolvidas ainda na década de 90. Um dos autores que desenvolveu trabalhos envolvendo segmentações em imagens cerebrais na referida década é Brummer (BRUMMER, 1991). Em um de seus trabalhos, analisando imagens de tomografia tiradas do cérebro pela vista coronal, Brummer observou que o PSM se evidencia como um conjunto de linhas longas. Munido dessa informação, o referido autor propôs uma extensão 3D da transformada de

Hough para a detecção do PSM. A transformada de Hough é uma técnica que realiza a detecção de formas geométricas de fácil parametrização em imagens digitais (CHAU; SIU, 2004). A abordagem envolve a detecção de linhas em mapas de borda de imagens cerebrais 2D as quais, em seguida, são usadas para ajustar um PSM por entre a imagem em seu formato volumétrico.

Passada mais de uma década, Hu e Nowinski (HU; NOWINSKI, 2003), amparados pela opinião de que um algoritmo, para ter aplicação clínica, deve ser robusto, rápido, preciso e automático, propuseram um método para a extração do PSM do cérebro humano a partir de imagens normais e patológicas do cérebro. No método apresentado, o plano sagital é definido a partir de segmentos de linha da FIH, os quais têm orientação dominante. O algoritmo é basicamente concebido em quatro etapas. Na primeira etapa são extraídas fatias da imagem volumétrica ao longo do eixo axial. A seguir, o método localiza segmentos de linha ao longo da FIH em cada fatia de imagem, oriundas da etapa anterior. Nessa etapa os segmentos de linha da fissura são determinados pela minimização do índice de simetria local nas proximidades da FIH. Na terceira etapa, valores discrepantes são removidos via análise de um histograma. Por fim, o PSM é estimado usando um ajuste de erro do método dos mínimos quadrados.

Em meados de 2006, Volkau (VOLKAU et al., 2006), propôs um método de extração do PSM em imagens volumétricas visando a simplicidade de processamento e eficiência computacional. O método possui dois estágios: um que busca uma aproximação grosseira do PSM e o outro que realiza um refinamento do PSM obtido no estágio anterior, e tem como base o cálculo da divergência de Kullback e Leibler (KL), a qual pode ser entendida como uma medida de como uma distribuição de probabilidades diverge em relação a uma segunda distribuição (AITCHISON, 1986). No primeiro estágio, as fatias da imagem volumétrica ao longo do eixo sagital são analisadas comparando-as com uma fatia de referência. O resultado é a obtenção de um PSM aproximado, aqui chamado de grosseiro. Em seguida, o plano sagital final, ou refinado, é calculado usando um algoritmo de pesquisa local.

Ferrari (FERRARI et al., 2016), em 2016, propôs um algoritmo para detecção do PSM em imagens de RM do cérebro, focado principalmente na eficácia da solução, mesmo se aplicada em imagens de indivíduos com patologias cerebrais. A técnica usa como base uma medida de planura baseada em voxel, a qual é

desenvolvida a partir do cálculo dos autovalores de uma matriz 3x3 de respostas de congruência de fase, determinando assim os voxels com maior probabilidade de pertencerem ao PSM. Primeiro, a medida de planura é computada para todos os voxels da região em torno da FIH na imagem de RM. O resultado é um mapa de intensidades, sendo que cada valor de intensidade varia de 0 a 1. Em seguida, um algoritmo de mínimos quadrados ponderados é aplicado para encontrar o melhor plano de ajuste usando as posições dos voxels a partir do mapa de intensidades.

Em 2018, Freire e colegas (FREIRE et al., 2018), desenvolveram um método para a detecção do PSM em imagens de RM usando autovalores da matriz Hessiana no plano 3D. O método busca identificar estruturas em formato de chapa (ou lâmina) e diferencia-las de outras estruturas presentes na imagem. O algoritmo trabalha com a ideia de que as paredes da FIH, quando visualizadas no plano 3D, se assemelham a estruturas na forma de chapas. Os voxels resultantes de cada estrutura identificada são usados para construir um PSM com o algoritmo de mínimos quadrados ponderados.

Os autores e trabalhos citados são uma pequena amostra dentre uma gama de trabalhos que se relacionam, direta ou indiretamente, ao tema de detecção de um elemento divisor dos hemisférios cerebrais em imagens neurológicas, porém, reforçando o que já foi citado, grande parte desses desenvolvem suas teorias objetivando extrair um elemento divisor em formato plano. A limitação de representação da fissura por um plano pode ser um empecilho em se tratando de análise de assimetrias em imagens de RM visto que tal restrição pode introduzir viés em situações de patologias, torções e variações na anatomia cerebral.

3.3 Abordagem Baseada em Superfície Sagital

Ao contrário do PSM, a superfície sagital segue a forma natural da FIH. Na presença de assimetrias causadas por variação natural ou patologias, uma superfície sagital, ao contrário de um plano sagital, é capaz de separar corretamente os dois hemisférios, enquanto um plano sagital cruzaria ou classificaria erroneamente algum tecido cerebral. Isso é demonstrado na Figura 3.2.

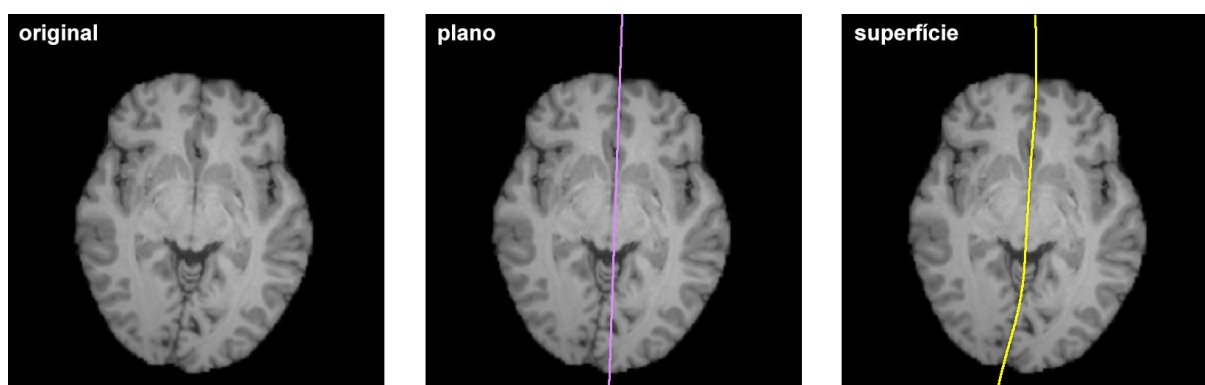


Figura 3.2 – Exemplo comparativo de projeções de plano sagital e superfície sagital

Portanto, com o pressuposto da extração de um elemento divisor em formato de superfície curva, Maes (MAES et al., 1999) propôs um algoritmo para a extração da SSM em imagens de RM, com o objetivo de quantificar assimetrias da matéria cerebral. O método consiste em correção de viés, segmentação e separação de tecidos cerebrais baseada em atlas dos hemisférios esquerdo e direito usando a intensidade de Van Leemput (VAN LEEMPUT et al., 1999) e conta com algoritmos para registro de imagens rígidas e não rígidas, além da classificação de voxels baseada em intensidade.

Em 2010, Zhao e colegas (ZHAO et al., 2010), desenvolveram um método não supervisionado para detectar a assimetria da FIH, calculando um índice de assimetria corrigida pela anatomia (ACAI) da imagem investigada e efetivamente evitando o impacto da estrutura assimétrica do cérebro. A ideia básica do método ACAI é aproveitar as informações anatômicas obtidas da RM e construir um mapa de índices de assimetria baseado na classificação de voxels.

Kuijff e sua equipe (KUIFF et al., 2014) usaram o método proposto por Volkau (VOLKAU et al., 2006) para detectar um candidato inicial para o PSM, o qual foi posteriormente deformado para encontrar uma representação mais fiel do elemento divisor dos hemisférios do cérebro em formato de uma SSM. A SSM foi representada por uma curva com pontos igualmente espaçados, e colocados ao longo de uma grade regular representando o candidato inicial. A seguir, os pontos ficaram livres para se mover nas direções esquerda ou direita, visando uma otimização da configuração da superfície. O método de Kullback e Leibler (KL) foi usado como função de custo para realizar a otimização mencionada. Imagens de RM de indivíduos com torque cerebral e indivíduos com doença aterosclerótica sintomática

foram usados para avaliar o método. As superfícies sagitais foram comparadas com delineamentos manuais por meio da avaliação do volume absoluto de tecido neural classificado incorretamente.

Em 2016, Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016) desenvolveram um método de segmentação automática dos hemisférios cerebrais usando imagens de RM do cérebro humano. O método trabalha através da delimitação de uma região de interesse em imagens 2D da vista axial, posicionada arbitrariamente no centro da imagem a ser processada, a qual subentende-se, pela anatomia intrínseca da imagem cerebral, ser ideal para cobrir elementos que possam servir de referência para o traçado de uma curva que represente a separação dos hemisférios cerebrais. A imagem da região de interesse passa por um processo de binarização, filtrando apenas pixels com altos níveis de intensidade. Os pixels oriundos do processo de binarização são considerados como pontos de uma curva, a qual é entendida como boa representação para a segmentação dos hemisférios cerebrais.

3.4 Considerações

Neste capítulo foram descritas algumas técnicas propostas na literatura para a detecção de planos e superfícies em imagens cerebrais de RM visando a separação dos hemisférios do cérebro humano. Vale ressaltar que apesar de serem maioria absoluta na literatura, trabalhos que abordam o elemento divisor dos hemisférios cerebrais como sendo um plano, não se apresentam como boas alternativas para a análise precisa de assimetrias cerebrais. Nos próximos capítulos são apresentados o método e os resultados obtidos neste trabalho.

Capítulo 4

MÉTODO

Este capítulo apresenta as bases de dados, algoritmos e técnicas empregadas e desenvolvidas neste trabalho de pesquisa.

4.1 Visão Geral

O método computacional desenvolvido nesta pesquisa para detecção automática da superfície sagital do cérebro humano em imagens de RM utilizou uma combinação de um método para a identificação de um PSM, para ser usado como referência, e métodos de construção de linhas e superfícies a partir de um conjunto de pontos de controle. O método desenvolvido foi utilizado para a segmentação automática dos hemisférios do cérebro humano e quantificação de assimetrias cerebrais, tanto em indivíduos normais, com diferentes níveis de torque, quanto em indivíduos portadores de patologias neurológicas. Até o presente momento, se tem conhecimento de um número bastante reduzido de propostas de trabalhos que se utilizam de uma abordagem baseada na segmentação dos hemisférios cerebrais através de uma superfície.

O fluxograma apresentado na Figura 4.1 ilustra de maneira didática a sequência de passos que foram desenvolvidos ao longo do projeto. Para fins de organização, o esquema computacional proposto foi concebido através de três grandes etapas, a saber: pré-processamento, processamento e pós-processamento.

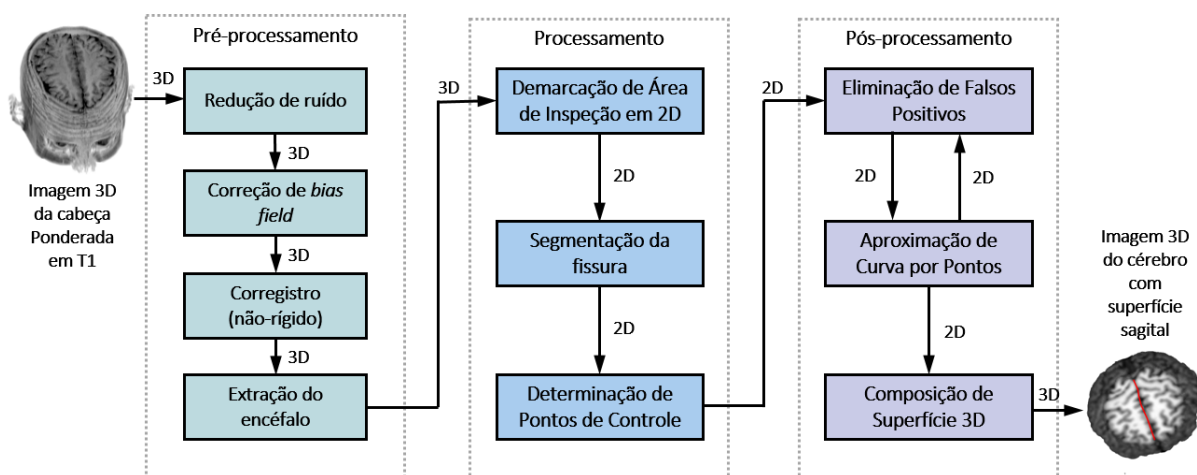


Figura 4.1 – Fluxograma de etapas do método de detecção de SSM

As técnicas e métodos pertencentes à etapa de pré-processamento tiveram como objetivo melhorar a qualidade das imagens 3D de RM pela redução de ruídos, redução do *bias field*, corregistro das imagens e extração do encéfalo. Tais técnicas são descritas nas próximas seções deste capítulo.

Após a etapa de pré-processamento, o algoritmo proposto por Ferrari (FERRARI et al., 2016) é aplicado à imagem para a detecção do PSM que será usado como referência. Com o plano demarcado, a imagem do cérebro é decomposta em fatias, extraídas ao longo da vista axial. Cada fatia, tem-se então uma linha marcada, resultante da projeção do plano de referência. As linhas marcadas nas fatias são usadas para auxiliar na definição de uma região de interesse (ROI), tomando como base a linha que atravessa a imagem. A ROI de cada fatia foi submetida para a detecção de vasos, *Vesselness Filter* (FRANGI et al., 1998), e decomposta em fragmentos, os quais são usados para a demarcação de pontos de controle que potencialmente representem regiões da FIH. No final da etapa de processamento, cada fatia da imagem 3D de RM é automaticamente marcada por pontos de controle.

Na terceira e última etapa, o pós-processamento, os pontos de controle de cada fatia de imagem, passam por um processo de remoção de falsos positivos, e então são usados na construção de uma curva via algoritmo de aproximação de curvas por pontos. No final dessa etapa tem-se uma visão bidimensional da segmentação dos hemisférios cerebrais, e que já pode ser utilizada para analisar assimetrias dos hemisférios da imagem em cada fatia. Para a composição de uma visão tridimensional da SSM, as curvas de cada imagem são reamostradas por

novos pontos igualmente espaçados e associados às suas respectivas fatias. A seguir, as fatias são empilhadas tomando-se por referência sua posição original no espaço 3D, formando assim um volume. Os pontos de controle, já com suas posições no espaço tridimensional formando uma malha de pontos, são processados para compor uma superfície.

A fim de amparar e viabilizar o desenvolvimento do projeto de pesquisa, optou-se pelo uso de 3 bibliotecas de processamento de imagens, as quais se destacam por sua grande disseminação entre os pesquisadores: VTK (SCHROEDER, 2003), ITK (YOO, 2002) e OpenCV (KAEHLER; BRADSKI, 2016).

Nos próximos tópicos serão detalhadas as bases de imagens, estratégia de análises de resultados, bem como os métodos e técnicas usadas ao longo de cada etapa do desenvolvimento desta pesquisa, com enfoque especial para o algoritmo de filtragem de sulcos (vasos), *Vesselness Filter* que, junto com o método de remoção de falsos positivos, compõem o esquema computacional proposto neste trabalho.

4.2 Base de Imagens

Para a realização deste trabalho foram utilizadas 4 bases de imagens de domínio público contendo imagens 3D de RM ponderadas em T1 de pacientes sem nenhuma patologia cerebral e de pacientes com patologias cerebrais na forma de tumores, doença de Alzheimer, entre outras.

4.2.1 Information Extraction from Images

A base de dados *Information Extraction from Images* (IXI) é desenvolvida e mantida pelo *Neuroimage Analysis Center* do *Imperial College London*, situado no Reino Unido, e faz parte do projeto *Brain Development*. Seus dados são constituídos por aproximadamente 600 imagens neurais de RM adquiridas com ponderação T1, T2 e PD, além de imagens de *Magnetic Resonance Angiography* (MRA) e DTI em 15 direções. Para compor a base, foram coletadas imagens em 3 diferentes hospitais, todos localizados em Londres. No *Hammersmith Hospital* (HH) o processo de

aquisição de imagens se deu através de um scanner desenvolvido pela empresa *Philips*, o *Medical Systems Intera 3T*. No *Guy's Hospital* (GH), as imagens foram adquiridas usando um outro scanner, também da empresa *Philips*, o *Medical Systems Gyroscan Intera 1.5T*. O terceiro e último hospital a colaborar com a base de imagens foi o *Institute of Psychiatry* (IoP), tendo sua geração de imagens oriundas do scanner GE 1.5T, da empresa *General Electric*.

Para o propósito do trabalho, foi selecionado um subconjunto de imagens contendo apenas imagens ponderadas em T1, as quais possuem as características apresentadas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Dados das Amostras dos Bancos de Imagens

Hospital	Dimensão	Orientação	Imagens
HH	256x256x150	AIL	185
GH	256x256x150	AIL	322
IoP	256x256x146	AIL	74

4.2.2 The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

A base de dados *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) faz parte de um projeto lançado em meados de 2003, e o qual tem por seu idealizador um grupo de instituições de pesquisa formada por empresas privadas do ramo farmacêutico e organizações não-governamentais sem fins lucrativos, o *National Institute of Aging*, *Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* e *Food and Drug Administration of America*, uma parceria público privada que durou 5 anos.

A iniciativa teve como principal objetivo o estudo de como a progressão da doença de Alzheimer acontece. A ADNI une pesquisadores que buscam construir uma base de dados sólida e confiável através da coleta, validação e utilização dos dados disponibilizados, tendo como ideia central da pesquisa, testar se a ressonância magnética, a tomografia por emissão de pósitrons, a avaliação clínica e a neuropsicológica podem ser combinados para medir a progressão do comprometimento cognitivo leve e precoce da Doença de Alzheimer (AD). Atualmente, a base conta com mais de 32 mil exames de RM e PET, incluindo imagens em T1-w já pré e pós-processadas, além de rotulações de tecidos. No pré-

processamento são feitas correções de escala para ajustar as diferenças no tamanho do voxel entre uma aquisição e outra (CLARKSON et al., 2009), e correções de heterogeneidade dos níveis de intensidade.

Em relação ao processo de aquisição das imagens, foram utilizados uma gama variada de scanners, tendo como principais fabricantes as empresas Philips, General Electric e Siemens.

Como o foco do projeto ADNI é a doença de Alzheimer, a aquisição das amostras de imagens é feita considerando pacientes em sua grande parte com idade acima dos 60 anos. Atualmente, a base de dados ADNI possui um total de 1884 pacientes.

4.2.3 BrainWeb

O *BrainWeb* (AUBERT-BROCHE et al., 2006) é uma base de dados de imagens sintéticas do cérebro humano, fornecida pelo *McConnel Brain Imaging Centre* da Universidade de *McGill*, Canadá, para auxiliar a validação de experimentos em pesquisas envolvendo imagens de RM do cérebro.

A base de dados é formada por um conjunto de imagens de ressonância magnética (RM) realistas, construídas por um simulador a partir de dois modelos anatômicos principais, um para cérebros normais e outro para cérebros com esclerose múltipla. Acessando o site do projeto (www.brainweb.bic.mni.mcgill.ca), além dos volumes já pré-computados, podemos gerar volumes ajustando diversos parâmetros que definirão as características das imagens que se deseja adquirir, a incluir ponderação (T1, T2 ou PD), espessura da fatia, grau de heterogeneidade dos níveis de intensidade e quantidade de ruído.

4.2.4 Atlas do cérebro da *Neuroimage Analysis Center*

O atlas do cérebro do *Neuroimage Analysis Center* (NAC), um centro de pesquisa filiado ao Surgical Planning Laboratory e a Universidade de Harvard, fornece uma imagem de referência de RM de um paciente ponderada em T1-w e T2-w, com resolução isotrópica de 1mm, e matriz imagem de dimensão 256X256X256

voxels, e um conjunto de 149 malhas 3D de estruturas cerebrais, rotulados por um especialista e alinhadas à imagem. Visto que todas as malhas se encontram alinhadas à imagem de referência T1-w, então, nesta pesquisa, esta imagem foi escolhida como objeto de referência para todas as tarefas de pré-processamento e avaliação que envolvem padronização do sistema de coordenadas e alinhamento, permitindo, assim, uma padronização entre as demais bases de dados. Mais detalhes sobre essa base podem ser encontrados no endereço www.nac.spl.harvard.edu e em Halle et al. (HALLE et al., 2013).

4.3 Etapa de Pré-processamento

A etapa de pré-processamento tem por objetivo minimizar problemas naturalmente intrínsecos ao processo de aquisição de imagens de RM. No contexto deste trabalho, tal etapa consiste no uso de técnicas de processamento de imagens para a redução de ruído, correção de *bias field*, alinhamento espacial e extração da região do encéfalo.

A restauração da qualidade das imagens degradadas pelos efeitos de ruído e *bias field*, aliado a processos de alinhamento espacial, tende a potencializar o sucesso da técnica de detecção de filtração de sulcos (vasos), garantindo resultados melhores e mais consistentes. Por sua vez, a extração da região do encéfalo visa garantir que nenhum tecido ou porção óssea indesejada interfira no experimento, além de simplificar cálculos de assimetria cerebral em etapas posteriores.

Explicações detalhadas sobre técnicas e métodos utilizados na referida etapa são detalhadas nas subseções a seguir.

4.3.1 Redução de Ruído

Conforme já mencionado em capítulos anteriores, em se tratando de imagens de RM, existe uma contaminação natural de ruído, ocasionado principalmente por variações de temperatura do corpo do paciente enquanto da realização do processo

de escaneamento. O ruído, quando em alta contaminação da imagem, pode interferir dificultando a identificação da FIH pelos algoritmos de etapas posteriores.

Neste trabalho, a redução do ruído nas imagens é feita usando o algoritmo Non Local Means (NLM), proposto por Buades et al. (BUADES; COLL; MOREL, 2005), e que possui a desejável característica de eliminar o ruído causando pouca perda de informação estrutural da imagem original, sendo considerado pela literatura como uma das ferramentas mais importantes para filtragem de ruído em imagens digitais (MILANFAR, 2013). O algoritmo explora o princípio que, em geral, imagens naturais apresentam muitas regiões semelhantes e que se repetem, próximas ou distantes umas das outras.

A Figura 4.2 apresenta um exemplo de uma fatia de imagem de RM antes e após a redução de ruído usando o algoritmo NLM.

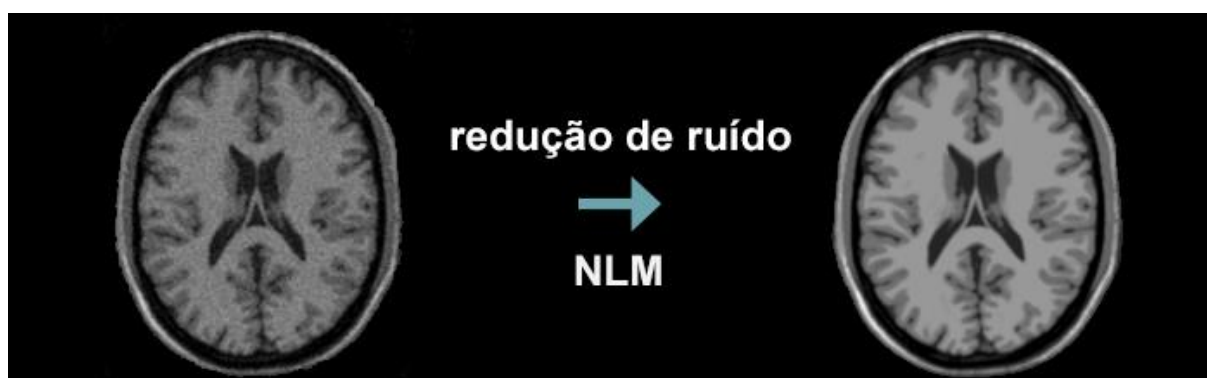


Figura 4.2 - Exemplo da redução de ruído de uma imagem da base de dados BrainWeb usando o NLM

De maneira geral, o método NLM trabalha determinando a intensidade de cada pixel por uma soma ponderada que leva em consideração a similaridade do pixel em questão com os demais pixels da imagem, ou seja, o filtro não analisa somente a vizinhança local de um pixel (Non-Local), mas sim todas as regiões similares àquela vizinhança, o que, segundo os autores, proporciona ao método a capacidade de eliminar o ruído com mínima perda de informação estrutural da imagem original, como bordas e detalhes.

4.3.2 Correção de *Bias Field*

O *Bias Field* é um fenômeno que se manifesta devido a não uniformidade na sensibilidade das bobinas de radiofrequência (RF), variações no campo magnético, má distribuição da energia de RF e interações eletromagnéticas com a anatomia do paciente. De maneira geral, esse fenômeno normalmente não afeta o diagnóstico clínico visual, porém, de acordo Arnold et al. (ARNOLD, 2001), tal fenômeno, se não corrigido, pode limitar a utilização de algoritmos de segmentação automática, pois pode causar o aparecimento de elementos fantasma na imagem.

Sled et al. (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998), visando a correção das heterogeneidades nas intensidades das imagens 3D de RM, propôs um algoritmo de normalização não-paramétrica referido por N3 (*Nonparametric Nonuniform intensity Normalization*). Esse algoritmo estima o campo de não uniformidade de intensidade dos dados de ressonância magnética e o remove da imagem adquirida.

Em meados de 2010, Tustison et al. (TUSTISON et al., 2010) propôs uma versão melhorada do algoritmo N3, o N4-ITK (ou simplesmente N4). Como melhoria foi utilizado um algoritmo de aproximação B-Spline diferente, que é mais estável e robusto a ruídos do que o usado no N3, além de um esquema de otimização hierárquico modificado.

Neste trabalho, a técnica N4, proposta por Tustison, foi utilizada para a correção das inhomogeneidades nas intensidades das imagens. A implementação do algoritmo N4-ITK utilizada é parte da biblioteca ITK (Insight ToolKit). Um exemplo de processamento de uma imagem de RM usando a técnica N4 é ilustrada na Figura 4.3.



Figura 4.3 - Exemplo da redução de bias field de uma imagem da base de dados BrainWeb usando o N4

4.3.3 Alinhamento espacial (corregistro)

Na realização de estudos com imagens de RM é ideal que todas as imagens estejam alinhadas em um mesmo sistema de coordenadas, com uma mesma origem e orientação, e que tenham as mesmas dimensões e resoluções. Tal padronização visa garantir uma medida de similaridade coerente entre as amostras do estudo.

Técnicas de corregistro realizam o alinhamento espacial entre imagens distintas em um mesmo espaço de coordenadas. O alinhamento é feito usando transformações rígidas (rotação, translação, reflexão) e não-rígidas (deformações locais). Uma representante dessas técnicas foi proposta por Ourselin et al. (OURSELIN et al., 2000; OURSELIN; STEFANESCU; PENNEC, 2002). O objetivo da técnica é obter de forma iterativa uma transformação rígida de uma imagem “fixa” para uma imagem “móvel”, ambas com dimensões idênticas, a fim de que a saída esteja alinhada à imagem rígida. Tal técnica é implementada pela ferramenta Nifty-Reg, a qual foi usada no presente trabalho. Um exemplo de corregistro de imagens de RM usando o Nifty-Reg é apresentado na Figura 4.4.



Figura 4.4 - Exemplo do corregistro entre uma imagem da base de dados ADNI e a imagem de referência na vista axial

4.3.4 Remoção do Crânio

A informação anatômica fornecida por uma imagem de RM do cérebro inclui não somente o encéfalo em si, como também a caixa craniana do paciente e tecidos de estruturas secundárias. Entretanto, tal informação extra no contexto do presente trabalho não é necessária e nem desejada, visto que tecidos e estruturas diversas

causariam interferências no delineamento automático do plano sagital, e por consequência na quantificação de assimetrias cerebrais.

Para a realização desse trabalho, fez-se o uso de uma implementação do ROBEX (*RObust Brain EXtraction*), uma ferramenta robusta de segmentação e extração automática do encéfalo humano em imagens 3D de RM ponderadas em T1, técnica vulgarmente conhecida como decapagem do crânio. A ferramenta foi proposta e desenvolvida por Iglesias et al. (IGLESIAS et al., 2011), a fim de isolar o encéfalo da caixa craniana em imagens médicas. Um exemplo de resultado do uso da técnica ROBEX pode ser visto na Figura 4.5.



Figura 4.5 - Exemplo da extração do encéfalo utilizando a ferramenta ROBEX

A ferramenta foi concebida através da combinação de dois modelos, os quais podem ser entendidos como dois estágios de processamento. O primeiro modelo tem caráter “discriminativo”, e consiste de um classificador de floresta aleatória (*Random Forest Classifier*) que rotula os voxels da imagem de entrada como pertencentes ou não às bordas do limite do encéfalo. O classificador de floresta aleatória trata de um conjunto de árvores de decisão, cada qual treinada em um diferente subconjunto de amostras de treinamento (todas alinhadas a uma imagem de referência) e tal que a classificação final de cada novo voxel de entrada se dá pela classe mais votada entre as diferentes árvores. O segundo modelo tem caráter “gerador”, e faz uso da aplicação de uma distribuição Gaussiana sobre um conjunto de pontos permitindo que o formato do cérebro possa ser representado usando uma malha de elementos triangulares. De modo geral, para cada imagem de entrada, a ferramenta encontra a instância do modelo gerador que maximiza a verossimilhança

da superfície do encéfalo de acordo com o resultado dado pelo modelo discriminativo.

O ROBEX é capaz de trabalhar de forma eficaz em vários conjuntos de dados sem exigir nenhum ajuste de parâmetro.

4.4 Algoritmos de Processamento

O item em questão apresenta algoritmos e técnicas que foram usadas para extrair dados que caracterizem a FIH nas imagens de interesse, bem como prover dados para a etapa de pós-processamento.

4.4.1 Segmentação de Região de Interesse

Uma etapa importante do método desenvolvido é a determinação de uma região de interesse (ROI) na qual é esperado a observação de traços da FIH. A determinação dessa região tem por objetivo restringir os processamentos subsequentes à região da imagem com maior probabilidade de conter a FIH.

Neste trabalho, a ROI foi definida como uma caixa imaginária retangular, posicionada em cada fatia 2D da vista axial da imagem de entrada, tomando como base a projeção de um PSM de referência.

A Figura 4.6 ilustra o fluxograma de sub-processos necessários para a segmentação da ROI.

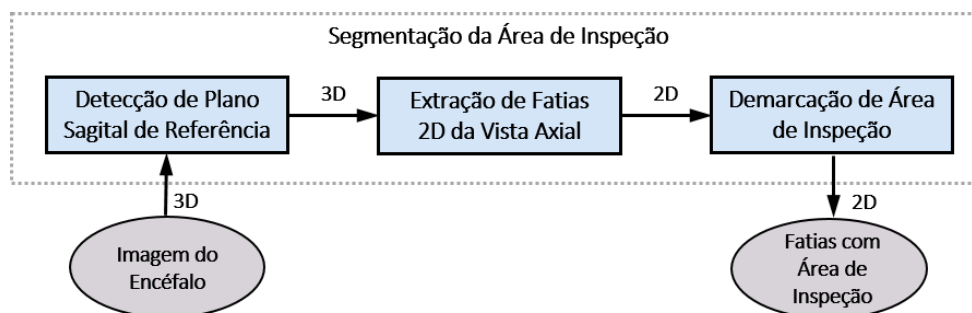


Figura 4.6 - Fluxograma do Sub Processo de Segmentação da ROI

4.4.1.1 Detecção de Plano Sagital de Referência

A detecção de um plano sagital de referência é feita com a aplicação da técnica originalmente proposta por Ferrari (FERRARI et al., 2016), a qual é indicada na seção 3.2.

Nessa etapa, o PSM, que é extraído da imagem 3D, realiza de maneira aproximada a divisão dos hemisférios cerebrais, esquerdo e direito.

Como já mencionado anteriormente, para aplicações precisas, o plano não é a melhor forma de representar a segmentação dos hemisférios cerebrais, porém, levando em consideração que tal plano é uma forma aproximada da superfície ideal, podemos considerar que o mesmo é uma referência bastante plausível para servir como guia na delimitação de uma região, demarcada no entorno do plano, que potencialmente contenha traços da FIH. A Figura 4.7 ilustra um exemplo de imagem com o PSM detectado sobreposto a ela.

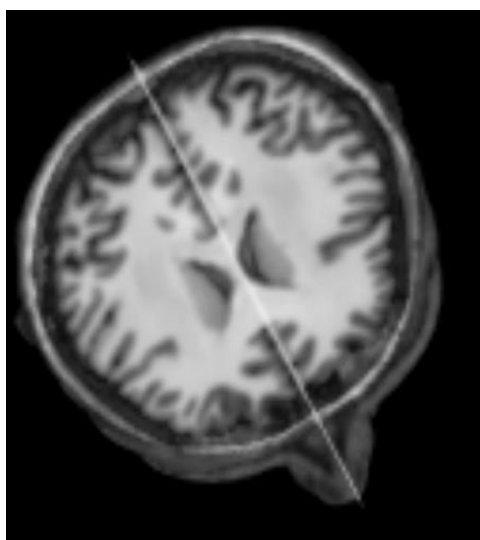


Figura 4.7 - Ilustração da detecção de um plano sagital mediando usando o algoritmo de Ferrari (FERRARI et al., 2016), projetado sobre uma fatia axial de imagem

Ao final da execução do referido passo, temos como resultado um plano π associado à imagem, representado na forma de um ponto $A = (x_0, y_0, z_0)$ pertencente ao plano π e um vetor $\vec{n} = (a, b, c)$ não nulo e normal ao plano π .

Em que:

- a , b e c são números reais;
- $\vec{n} \neq 0$;
- x_0, y_0, z_0 são coordenadas do ponto no plano 3D.

4.4.1.2 Extração de Fatias 2D de Imagem

A decomposição da imagem de RM 3D em fatias 2D é um processo simples, visto que as imagens de RM selecionadas para uso no presente projeto correspondem a um empilhamento de imagens, ou fatias, oriundas do escaneamento axial de RM do cérebro humano. Para uma identificação mais precisa da FIH, as fatias axiais foram sequencialmente selecionadas, usando a biblioteca ITK.

Cada fatia foi extraída de modo que uma imagem volumétrica de $256 \times 256 \times 128$ pixels nas coordenadas xyz , tenha 128 fatias 2D. De forma resumida, cada fatia, nada mais é do que um plano τ paralelo ao eixo xy da imagem volumétrica, quando fixado um valor do eixo z , conforme ilustrado na Figura 4.8.

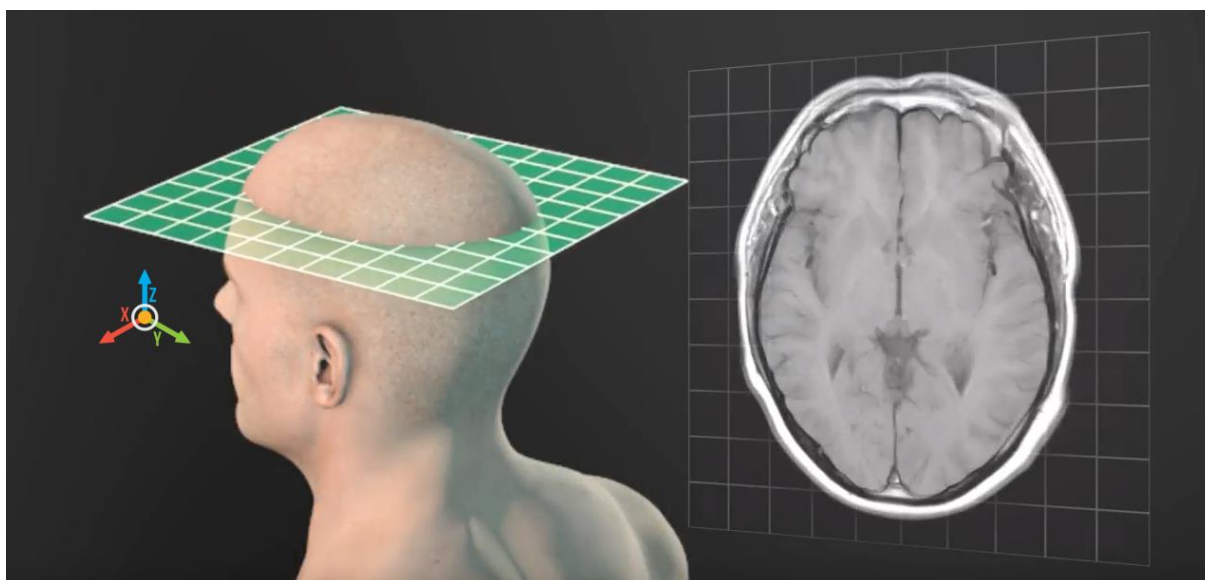


Figura 4.8 - Ilustração de uma fatia da vista axial extraída de uma posição do eixo z . A caixa craniana e demais tecidos são mostrados apenas para evidenciar a mera sensação do plano tridimensional.

Do passo 4.4.1.1 do subitem anterior, temos o plano π sendo o PSM que divide os hemisférios cerebrais direito e esquerdo. Como forma de preservar tal informação, se faz necessário a projeção do plano π em cada fatia 2D de imagem. Para o trabalho, a projeção é calculada como a interseção do plano π com o plano τ_z , sendo τ cada fatia extraída da posição z da imagem volumétrica. Agregando o fato de que os planos π e τ_z são ortogonais e sempre se cruzam, a intersecção é dada por uma reta r , aqui representada e usada na sua forma geral:

$$r : ax + by + c = 0, \quad (4.1)$$

Em que:

- a , b e c são números reais;
- a e b são simultaneamente não nulos;

Após a execução do processo de fatiamento, temos como resultado um conjunto de imagens 2D da vista axial do cérebro humano, referenciadas pela sua posição z na imagem original, e com uma equação de reta associada, representando a projeção do plano sagital de referência em cada fatia da imagem.

4.4.1.3 Demarcação da Região de Interesse

Neste trabalho a ROI corresponde a uma caixa delimitadora, demarcada em cada fatia 2D usando como referência a equação de reta associada a fatia, a qual, via de regra, projeta uma reta que é traçada nos arredores da FIH.

A caixa delimitadora é posicionada de modo que seus lados no sentido longitudinal sejam paralelos e equidistantes da reta demarcada na imagem. A largura l_c da caixa delimitadora é calculada dinamicamente tomando-se por base a largura l_i da imagem, da seguinte forma:

$$l_c = (l_i * w/100), \quad (4.2)$$

em que w é um número real positivo.

Através de um estudo investigativo da anatomia cerebral, no qual, de maneira aleatória, foram analisadas 100 amostras das bases de imagens ADNI e IXI, notou-se que w quando ajustado com o valor 18, ou seja, a largura da caixa delimitadora sendo de aproximadamente 18% da largura da imagem, é suficiente para que a ROI englobe a estrutura da FIH. A Figura 4.9 ilustra a demarcação da largura da ROI.

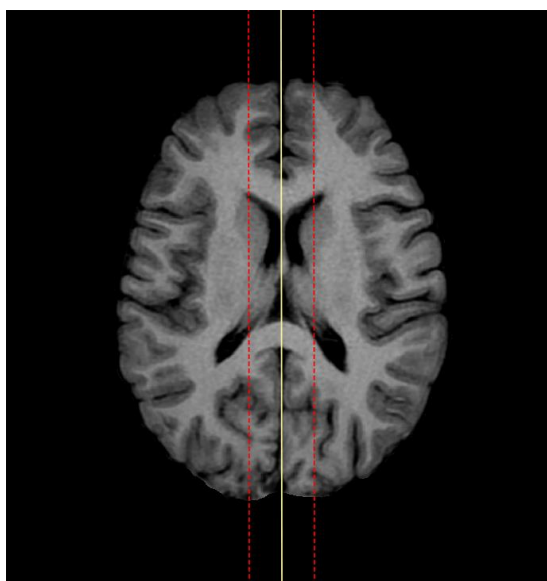


Figura 4.9 - Imagem com traçado de largura da caixa delimitadora em vermelho

O comprimento c_c da caixa delimitadora é calculado com base nos pixels mais distantes do eixo longitudinal que apresentam valores de intensidade diferentes de zero e que estejam dentro dos limites da largura l_c . Para tanto, as linhas de pixel da imagem são percorridas no sentido longitudinal, eixo y do plano cartesiano, em ordem crescente até encontrar uma linha de posição y_i com algum pixel de intensidade diferente de zero, conforme Figura 4.10. De forma análoga, o processo se repete, agora percorrendo as linhas de pixel em ordem decrescente até encontrar uma linha de posição y_f com algum pixel de intensidade diferente de zero.

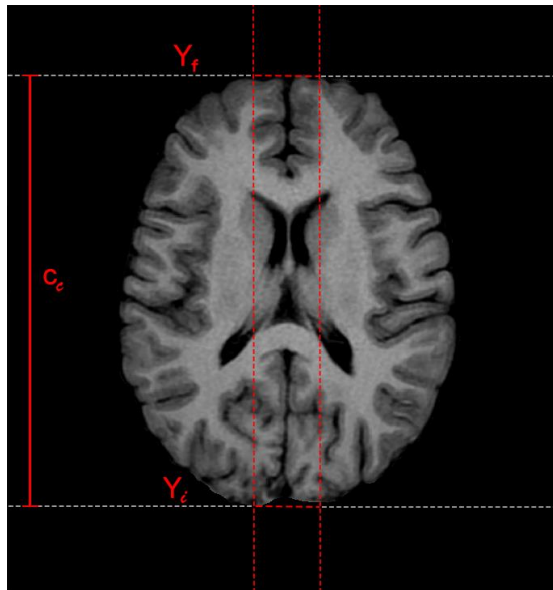


Figura 4.10 - Imagem com traçado de comprimento da caixa delimitadora

A forma do comprimento da caixa delimitadora é calculada da seguinte forma:

$$c_c = (y_f - y_i), \quad (4.3)$$

Caso o algoritmo não encontre o valor y_i ou y_f , e caso todos os pixels da imagem tenham valor de intensidade igual a zero, a fatia em questão é descartada de processamentos subsequentes, considerando que tal fatia não apresenta nenhum fragmento da FIH, tampouco qualquer outro elemento visível do encéfalo. Via de regra, como o escaneamento do processo de ressonância magnética nem sempre se inicia exatamente no início do encéfalo, algumas fatias das extremidades da imagem, principalmente após o processo remoção do crânio, não apresentam nenhuma evidência do encéfalo. Tal processo de descarte de fatias é extremamente útil para evitar processamentos desnecessários em etapas posteriores.

A Figura 4.11 apresenta uma ilustração da caixa delimitadora posicionada em uma fatia de imagem da vista axial do cérebro.



Figura 4.11 - Imagem com traçado da caixa delimitadora em vermelho

4.4.2 Segmentação de Estruturas da Fissura Inter-Hemisférica

Em processamento de imagens a segmentação consiste na separação de um determinado objeto de interesse do resto da imagem, processo considerado fundamental na análise de imagens médicas (Bankman, 2008). No entanto, não existe uma técnica definitiva que possa ser usada de forma padronizada em todos os contextos e aplicações, sendo que a escolha de um algoritmo está intrinsecamente ligada às características da imagem alvo e do objetivo da segmentação, razão pela qual muitos dos métodos de segmentação são específicos para determinadas regiões do corpo.

Neste trabalho, nossa estrutura alvo é o sulco principal do cérebro humano, a FIH. Os sulcos do cérebro humano, a incluir a própria FIH, quando visualizados como uma projeção de suas características no plano bidimensional da vista axial, tendem a ser representados como uma rede de estruturas curvilíneas, muito se assemelhando à representação de vasos. Um dos métodos bastante difundidos e utilizados para destacar estruturas em formato de vasos em imagens é o método de *vesselness filter*, introduzido por Frangi et al. (1998), que é baseada na análise multiescala da matriz Hessiana.

Por potencialmente atender os objetivos da presente etapa do trabalho, o método *vesselness filter* foi escolhido para a extração da estrutura alvo, a FIH.

4.4.2.1 Vesselness Filter

Na extração de características de interesse de uma imagem, é de extrema importância considerar que determinadas informações apenas fazem sentido (ou são mais relevantes) sob certas condições de observação. Como exemplo, se analisarmos visualmente características dos galhos de uma árvore, a análise só faz sentido se nos postarmos a uma distância pequena da árvore. Por outro lado, se a observação fosse realizada a uma distância de vários metros, a análise dos galhos perderia o sentido, visto que nesse caso, provavelmente perderíamos a capacidade visual de enxergar e distinguir de talhes dos galhos. De forma análoga, caso a observação fosse executada a uma distância de poucos milímetros, ou até nanômetros, a análise faria mais sentido para as moléculas do caule, e não os galhos (LINDEBERG, 1998). Este fato está relacionado ao conceito de escala, e em processamento digital de imagens, refere-se aos diferentes tipos de estruturas visualizados em uma imagem. Em outras palavras, a relação entre o tamanho de uma determinada estrutura e o tamanho dos operadores utilizados nas transformações da imagem digital contendo essa estrutura, determina a explicitação de diferentes informações.

Neste trabalho, uma estratégia multiescala é usada para extrair os elementos que compõem a FIH da imagem de entrada. A ideia básica consiste em analisar diferentes níveis de representação da imagem e utilizar aqueles que exibem apenas determinadas características de interesse, no nosso caso, as bordas da FIH nas fatias 2D de RAM. Um exemplo ilustrando a ideia do método é apresentado na figura 4.12.

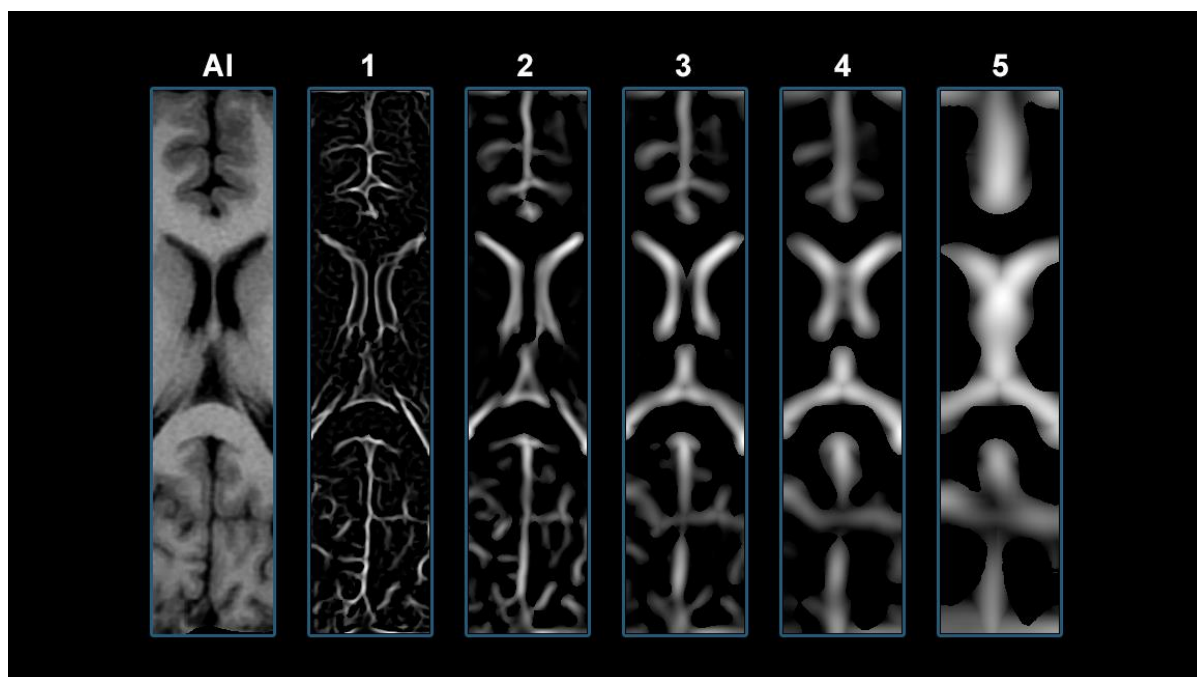


Figura 4.12 – Exemplo de imagem da ROI representada com diferentes escalas (1 a 5)

A teoria espaço-escala estabelece as condições necessárias para a definição de transformações que possibilitem a manipulação de características presentes em diferentes níveis de representação de maneira consistente. Sua motivação vem da semelhança com os campos receptores do sistema visual humano e tem como objetivo a representação de um objeto em múltiplas escalas simultaneamente, obedecendo certos axiomas como linearidade, invariância de deslocamento espacial, isotropia e invariância de escala (FLORACK et al., 1992).

Com base na teoria do espaço escala, Frangi et al. (FRANGI et al., 1998), propuseram o método *vesselness filter*, concebido como um filtro que trabalha com uma abordagem multiescala e faz uso dos autovalores da matriz Hessiana para determinar localmente a probabilidade de um pixel ser considerado como parte de uma estrutura do tipo vaso (caso 2D) e do tipo tubular (caso 3D). O filtro varre a imagem e atribui maiores valores às regiões com maior similaridade a uma estrutura do tipo vaso.

O princípio de funcionamento do método segue que, dado um ponto x_0 em uma imagem, se expande a aproximação na vizinhança da estrutura, até a segunda ordem, em uma Série de Taylor como mostrado na equação a seguir:

$$L(x_0 + \delta x_0, s) \approx L(x_0 + x_0, s) + \delta x_0^T \Delta_{0,s} + \delta x_0^T H_{0,s} \delta x_0, \quad (4.4)$$

em que $\Delta_{0,s}$ corresponde ao vetor gradiente, computado em x_0 na escala s , e H representa a matriz Hessiana, uma matriz 2x2 contendo a segunda derivada parcial da imagem $I(x, y)$ no plano bidimensional. A matriz Hessiana provê recursos para se extrair informações de contraste e direção de um pixel da imagem através da obtenção de seus autovalores e direção dos seus autovetores.

$$H(x, y) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \end{pmatrix}, \quad (4.5)$$

A Hessiana é uma função discreta e pode ser aproximada por uma função contínua usando um filtro Gaussiano bidimensional, expresso por

$$G(x, y) = e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x^2}{\sigma_1^2} + \frac{y^2}{\sigma_2^2} \right)}, \quad (4.6)$$

sendo que σ_1 e σ_2 correspondem respectivamente aos valores de desvio padrão de x e y na imagem $I(x, y)$. Através da propriedade de diferenciação da convolução temos que

$$H(x, y) \approx G * \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 G}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 G}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 G}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 G}{\partial y^2} \end{pmatrix} * I(x, y), \quad (4.7)$$

em que G é o filtro Gaussiano da Equação $G(x, y)$, $*$ é o símbolo matemático da operação de convolução, e ∂ e ∂^2 correspondem a primeira e segunda derivadas de x e y na imagem $I(x, y)$.

No caso do plano 2D, a decomposição dos autovalores da Hessiana fornece dois eixos ortonormais, os quais são invariantes a um fator de escala quando mapeados pela matriz Hessiana. Neste caso, uma vizinhança circular centrada em x_0 , com raio 1, será mapeada pela Hessiana H_0 em uma elipse (Figura 4.13) cujos eixos correspondem às direções dadas pelos autovetores da Hessiana e os respectivos semieixos correspondem às magnitudes de seus autovalores.

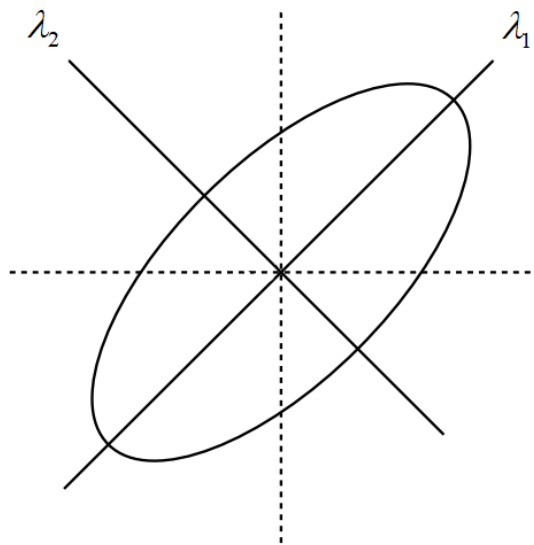


Figura 4.13 - Esquema da elipse e seus autovalores λx

Seja $|\lambda_1| \leq |\lambda_2|$ dois autovalores calculados da matriz Hessiana e sejam u_1 e u_2 os correspondentes autovetores. Uma vez que $|\lambda_1|$ é o valor de menor magnitude, ele corresponde ao vetor u_1 apontando na direção de menor curvatura, e $|\lambda_2|$ corresponde ao autovetor u_2 apontando na direção de maior curvatura.

Em termos de estruturas no formato de vasos, isto significa que u_1 é paralelo ao eixo longitudinal do vaso e $|\lambda_1| \cong 0$, enquanto u_2 é paralelo ao eixo radial.

Com a obtenção desses valores, duas medidas baseadas na elipse são criadas para avaliar a anisotropia e o contraste do pixel. Essas medidas são calculadas pelas seguintes equações:

$$R_a = \frac{MST / \pi}{(MSE)^2} = \frac{|\lambda_1|}{|\lambda_2|} \quad e \quad (4.8)$$

$$R_b = \frac{A/(4\pi/3)}{(MST/\pi)^{\frac{3}{2}}} = \sqrt{|\lambda_1|^2 + |\lambda_2|^2}, \quad (4.9)$$

em que MST representa a maior seção transversal, MSE representa o maior semi-eixo e A representa a área.

Na primeira equação, R_a é a medida de limiar do filtro que indica estruturas planas, mas não distingue entre estruturas lineares e estruturas em forma de disco, enquanto na segunda equação, o valor de R_b é essencial para distinguir as estruturas em forma de disco das estruturas em forma de linha (FRANGI et al., 1998).

A Tabela 4.2 mostra os possíveis padrões assumidos pela combinação dos valores dos autovalores da matriz Hessiana, os quais são ordenados em ordem crescente de seus valores absolutos, ($|\lambda_1| < |\lambda_2|$), considerando uma imagem 2D. Cada autovalor pode assumir os valores alto (Alto, na tabela), baixo (Baixo, na tabela) ou ruídos randômicos infinitesimais (Ruído). Os sinais + e - indicam o sinal dos autovalores.

Tabela 4.2 - Possíveis padrões locais que podem ser detectados em uma imagem via análise dos autovalores da matriz Hessiana.

Autovalores		Padrão de Orientação
λ_1	λ_2	
Ruído	Ruído	Ruído, sem direção preferida
Baixo	Alto-	Estrutura em forma de vaso, clara em relação do fundo
Baixo	Alto+	Estrutura em forma de vaso, escura em relação do fundo
Alto-	Alto-	Estrutura em forma de "blob", clara em relação do fundo
Alto+	Alto+	Estrutura em forma de "blob", escura em relação do fundo

Durante o processo de classificação de um dado pixel, quanto menor R_a maior a probabilidade deste pixel ser considerado como parte de um vaso. R_b será baixo se ambos autovalores são pequenos pela falta de contraste, de forma que quanto maior for R_b , maior será a probabilidade do pixel ser considerado parte de um vaso, uma vez que esta relação denota uma maior seção transversal da elipse.

Para imagens em que os vasos tem uma tonalidade mais clara que o fundo da imagem, o que significa que esses vasos são representados como vales, a

curvatura será negativa e, portanto, obteremos $\lambda_2 < 0$, como mostrada na Tabela 4.2. Essas conclusões conduziram ao desenvolvimento de uma função de probabilidade também conhecida com *vesselness equation* em cada escala s , mostrada na Equação a seguir (FRANGI et al., 1998):

$$V_0(s) = \begin{cases} 0 & \text{se } \lambda_2 > 0 \\ \exp\left(-\frac{R_a^2}{2\alpha^2}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{R_b^2}{2\beta^2}\right)\right) & \text{caso contrário} \end{cases}, \quad (4.10)$$

em que α e β são limiares que podem ser ajustados para controlar a sensibilidade dos componentes do filtro.

Neste trabalho, os sulcos do encéfalo, incluindo a FIH, quando visualizados em imagens de ressonância magnética ponderada em T1, se assemelham a estruturas curvilíneas (ou vasos) escuros em um fundo claro. De acordo com a Tabela 4.2, para a detecção de estruturas isotrópicas escuras de aspecto curvilíneo em imagens bidimensionais, deve-se procurar por regiões na imagem cujos autovalores λ_1 e λ_2 da matriz Hessiana local são, respectivamente, baixo e alto positivo.

4.4.2.2 Remoção de Resíduos da Filtragem

Resíduo é um nome genérico atribuído às sobras deixadas de algo que é removido. Para exemplificar tal conceito, podemos fazer a seguinte analogia: quando algo é limpo ou filtrado, aquilo que fica, ou não passa pelo filtro, é o resíduo.

No caso da FIH, quando observada pela vista axial é evidenciada como uma estrutura em formato de vaso no sentido longitudinal da imagem. Tal estrutura é naturalmente conectada por outras estruturas periféricas, também em forma de vasos, que em sua maioria se manifestam como ramificações no sentido perpendicular à FIH, e são proporcionalmente menores. Do algoritmo da etapa anterior, *vesselness filter*, teremos como resultado uma imagem que evidencia estruturas do tipo vaso, que inclui tanto o sulco da FIH, quanto sulcos periféricos, indesejados para presente trabalho. Sendo assim, podemos considerar que o

vesselness filter, no contexto do presente trabalho, pode resultar elementos residuais, os quais podem ser confundidos com elementos parte do objeto alvo. Para tanto, uma remoção de resíduos se faz necessária para eliminar qualquer elemento potencialmente indesejado.

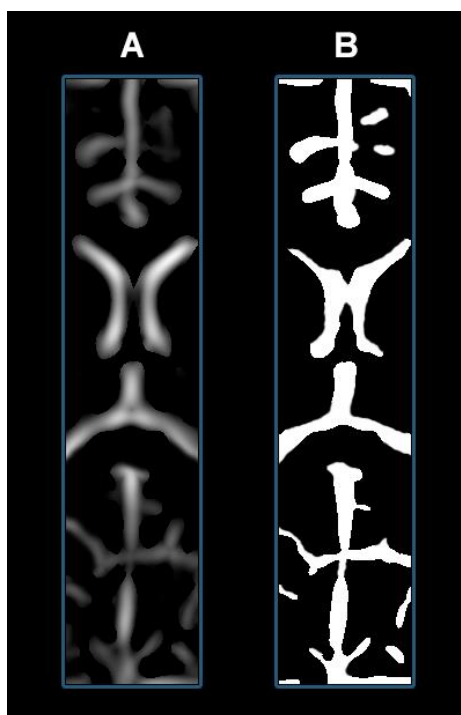


Figura 4.14 – Exemplo de Imagem da ROI com Vesselness Filter, A, e binarizada, B

Valendo-se do fato que o objeto alvo é projetado longitudinalmente na imagem, e que os elementos indesejados se manifestam em sua maioria no sentido perpendicular ao objeto alvo, e são proporcionalmente menores que o mesmo, neste trabalho, optou-se por realizar a etapa de remoção de resíduos usando uma combinação de operadores morfológicos, tanto de erosão, quanto de dilatação, conforme indica a Figura 4.15

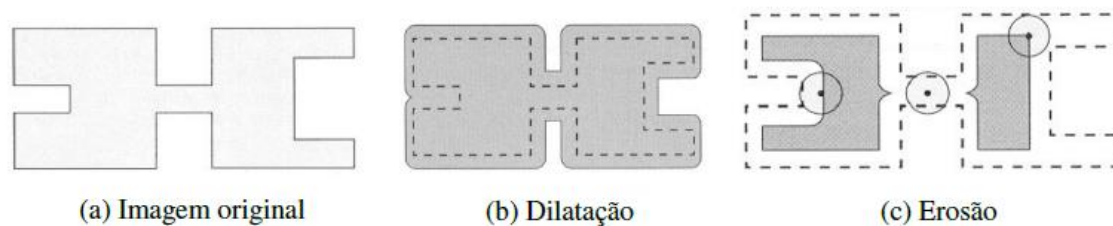


Figura 4.15 - Imagem original com aplicação dos filtros de dilatação e erosão. Extraído e adaptado de (GONZALEZ et al., 2008).

Neste trabalho, para a realização de remoção de resíduos, a imagem oriunda da etapa anterior, com estruturas de vasos em evidencia, é binarizada (Figura 4.14) usando a técnica de Otsu (OTSU, 1979), e em seguida são aplicados operadores morfológicos de erosão e de dilatação.

Em um primeiro momento, a fim de remover elementos indesejados com sentido diferente do sentido da FIH, é realizada uma operação de erosão usando como elemento estruturante um bastão, orientado de forma que seu comprimento c_e esteja alinhado com o comprimento c_c da ROI. Sendo l_c a largura da ROI, temos que as dimensões de largura l_e e comprimento c_e do elemento estruturante da operação de erosão, são calculadas da seguinte forma

$$l_e = \text{round}(l_c * \kappa / 100) \quad e \quad (4.11)$$

$$c_e = \text{round}(c_c * \kappa / 100), \quad (4.12)$$

em que k é um número inteiro positivo, e *round* é uma função que retorna um valor inteiro, positivo e diferente de zero, sendo esse o arredondado para o número inteiro mais próximo do valor passado como parâmetro.

O próximo passo do método é a aplicação de uma operação de dilatação usando um elemento estruturante de mesmo sentido e forma daquele usado no processo de erosão.

De forma análoga à erosão, e sendo l_d e c_d respectivamente a largura e o comprimento do elemento estruturante da operação de dilatação, as dimensões do elemento estruturante da operação de dilatação são calculadas da seguinte forma

$$l_d = \text{round}(l_c * \kappa / 100) e \quad (4.13)$$

$$c_d = \text{round}(c_c * \kappa / 100), \quad (4.14)$$

A aplicação de uma operação de erosão, seguida por uma operação de dilatação com mesmo elemento estruturante, recebe o nome de fechamento, e tem como objetivo eliminar as partículas indesejáveis de uma imagem, sem modificar radicalmente o tamanho das outras entidades.

Através de um estudo investigativo das dimensões das estruturas cerebrais analisadas, análogo ao descrito na seção 4.4.1.3, e no qual, de maneira aleatória, foram analisadas 100 amostras das bases de imagens ADNI e IXI, o valor de k foi ajustado com o valor 3.

O processo de abertura é repetido até não existir elementos de imagem que possam ser considerados como resíduos, ou até se esgotarem 5 repetições. Neste trabalho, elementos com área inferior a 4 pixels são considerados resíduos. Um exemplo de imagem após o processo de remoção de resíduos é ilustrado na Figura 4.16.

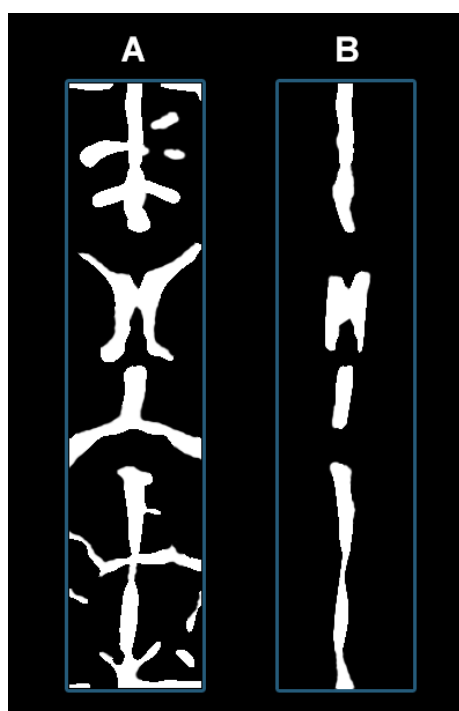


Figura 4.16 - Exemplo de imagem binarizada, A, após o processo de remoção de resíduos, B

4.4.3 Determinação de Pontos de Controle

O terceiro e último passo da etapa de processamento consiste em determinar pontos de marcação, aqui chamados de pontos de controle, estrategicamente posicionados ao longo da estrutura da FIH (anteriormente segmentada), de maneira a representar o seu aspecto geométrico.

No contexto desse trabalho, os elementos podem ser entendidos como um conjunto de pixels conectados, com valores de intensidade diferente de zero e área definida.

Da etapa de segmentação da FIH, e pelo próprio propósito do algoritmo, temos uma imagem com poucos elementos, cada qual, com alta dimensão de área. Tal característica acaba limitando o uso de estratégias para representação de tais estruturas como um conjunto de pontos. Para tanto, neste trabalho, foi proposta uma estratégia para a determinação de pontos de controle a partir da fragmentação dos elementos da FIH, de maneira a facilitar o processamento por pontos.

A fragmentação é realizada através do traçado de retas, igualmente espaçadas por um valor e_c , ao longo do eixo y , e paralelas ao eixo x da ROI. Um exemplo da ROI com as demarcações de reta é apresentado na Figura 4.17.

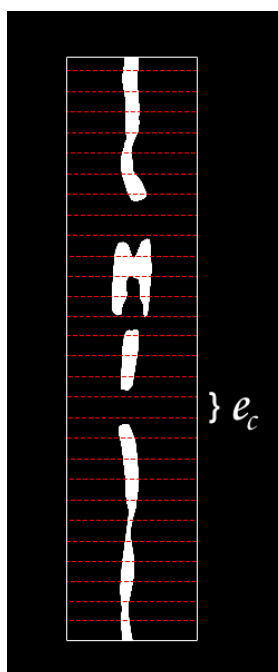


Figura 4.17 - Imagem de AI com demarcação de linhas de fragmentação

Cada reta determina uma subárea da ROI original. Neste trabalho, após um estudo investigativo, adotamos o valor de e_c como sendo

$$e_c = \text{aprox}(c_c * 2/100), \quad (4.15)$$

em que *aprox* é uma função que retorna um valor inteiro, positivo e diferente de zero, sendo este arredondado para o número inteiro mais próximo do valor passado como parâmetro. Em resumo, o valor de e_c é calculado tomando-se como referência o valor de comprimento da ROI c_c , que, neste caso, corresponde a 2% de c_c . Marcações que por ventura extrapolem os limites da ROI são desconsideradas, fazendo com que a última subárea, localizada no topo da ROI, tenha valor maior ou menor que e_c , porém, sem causar qualquer efeito colateral ao método.

Posterior ao processo de fragmentação dos elementos da imagem, nosso objetivo foi o de determinar marcadores que melhor representem a forma e o perímetro dos fragmentos. Neste trabalho, tal processo é realizado percorrendo cada fragmento e tomando o valor do seu ponto de centroide.

O centroide de uma região da imagem é calculado através do somatório das coordenadas dos pontos que constituem o perímetro dessa região, dividido pelo cardinal dos pontos que constituem esse perímetro.

Este procedimento requer o processamento prévio da imagem de modo a segmentar a região de interesse e definir os pontos que constituem o seu perímetro.

Ao final do passo em questão, temos um conjunto de pontos associados a cada fatia de imagem 2D, representando amostras que potencialmente melhor descrevam a FIH. Um exemplo de resultado do procedimento descrito acima é apresentado na Figura 4.18.

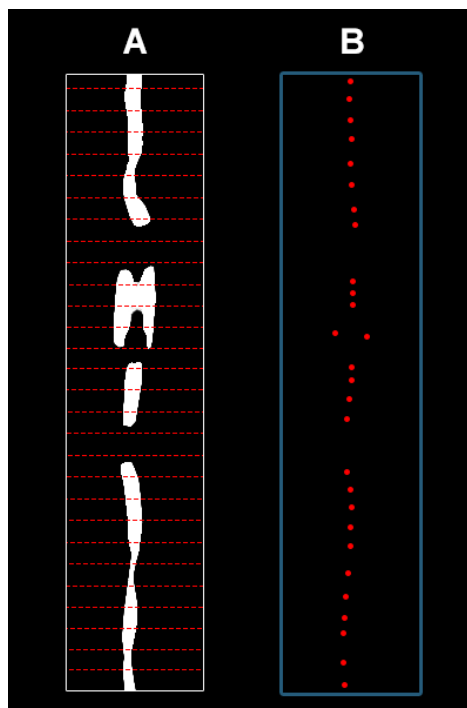


Figura 4.18 - Exemplo de imagem fragmentada, A, após o processo de determinação de marcadores, B

4.5 Algoritmos de Pós-processamento

A subseção em questão apresenta algoritmos e técnicas que serão usadas para compor a representação final da SSM. A fim de contextualizar os métodos usados em tal etapa, é apresentada também uma breve explicação da teoria de curvas e superfícies B-spline.

4.5.1 Curva e Superfície B-Spline

Intuitivamente, curvas podem ser vistas como subconjuntos de um espaço de dimensão igual a 2, como, por exemplo, o gráfico de funções de uma variável real ou figuras desenhadas com um único traço, sem tirar o lápis do papel.

Na área da matemática o termo spline é usado para definir curvas formadas por segmentos de polinômios (BARBARINI, 2007). Uma curva spline pode ser comparada a uma corda, a qual pode ser curvada de forma a passar por um conjunto pré-determinado de pontos. O Termo "B-spline" é uma abreviação de "basis spline", ou base de splines (BOOR, 1978).

As curvas B-spline nada mais são do que versões da curva spline que implementam o controle local da curva. O controle diz respeito ao fato de que a alteração de um ponto de controle altera a curva somente na região dos pontos vizinhos mais próximos. Estas curvas são ajustadores de aproximação, isto é, as curvas não necessariamente passam por algum ponto de controle.

Segundo (COHEN et al., 1995), (LIANG et al., 2002) e (PERERIRA, 2014), uma curva B-spline é tida como uma das mais eficientes representações de curva e superfície, pois possui as seguintes propriedades:

- Tem a capacidade de representar formas livres com poucos dados;
- Possui controle local, implicando que as alterações locais na forma da curva estão restritas apenas aos parâmetros locais da mudança.
- Tem a capacidade para controlar a suavidade e a continuidade da curvatura.
- Possui a característica de invariância de forma sob transformação afim, o que significa que a curva de transformação afim ainda é uma curva B-spline cujos pontos de controle estão relacionados com os pontos de controle das curvas originais.

No caso de superfícies, a construção de uma B-spline pode ser definida como um processo que gera uma malha que representa corretamente a forma e a topologia do objeto original, de onde é amostrado um conjunto de pontos (MARI, 2007). De maneira geral, as superfícies são uma generalização das curvas, e também podem ser geradas por um conjunto de pontos, em conjunto com o método B-spline.

O algoritmo B-spline é implementado em diversas ferramentas de processamento matemático e através de bibliotecas para diversas linguagens de programação, inclusive na biblioteca ITK.

4.5.2 Demarcação da Curva Sagital Mediana

O resultado proveniente da aplicação do algoritmo anterior, para a extração de pontos de controle, fornece um conjunto de pontos representando a FIH em cada fatia axial 2D.

A tarefa agora é processar tais pontos de modo a obter apenas os pontos mais significativos para a construção de uma curva que melhor represente a FIH, e posteriormente usar a informação de tal curva do plano bidimensional para compor uma estrutura tridimensional que represente a SSM.

A tarefa como um todo é realizada utilizando as duas etapas descritas a seguir:

- **Eliminação de Falsos Positivos:** Nesta etapa todos os pontos de controle são avaliados e classificados como significativos ou não significativos. Pontos não significativos são eliminados, considerando que esses são falsos positivos. Tal processo ocorre cooperativamente e iterativamente com a etapa seguinte, de que modo que, fatias de imagem já com curvas demarcadas são usadas como referência para guiar a geometria de curvas em fatias subsequentes. Ademais, como procedimento complementar, os falsos positivos são eliminados com base na localização de cada ponto em relação à média da amostra.
- **Aproximação de Pontos por Curva:** Nesta etapa os pontos de controle mais significativos na representação da forma e geometria da FIH são usados na aproximação de uma curva usando um algoritmo B-Spline da biblioteca ITK.

4.5.2.1 Eliminação de Falsos Positivos

O objetivo deste passo é eliminar o maior número de pontos de controle detectados que não se enquadram como significativos para compor uma curva representando a geometria da FIH, tentando assim manter as taxas de acurácia altas.

Tal estratégia é bastante útil, visto que, mesmo após a realização da remoção de resíduos indesejados, apresentado em 4.4.2.2, dada a ocorrência de lesões, patologias, ou mesmo tecidos de outras estruturas do próprio cérebro, o algoritmo pode falhar em remover 100% dos resíduos.

A eliminação de falsos positivos, ou comumente chamados de *outliers*, é realizada através de dois passos distintos e complementares, sendo o primeiro

através da média das coordenadas dos pontos de controle e o segundo através da eliminação a partir de uma fatia de referência inicial.

No primeiro passo, a eliminação de falsos positivos é feita usando uma abordagem de eliminação por desvio da média, através de um método denominado z-scores. O método em questão representa o quanto uma medida se afasta da média da amostra em termos de desvios padrão. Se o valor do z-score for positivo, então o dado estará acima da média e, quando seu valor for negativo, o dado estará abaixo da média. Seus valores oscilam entre $-3 < Z < +3$, o que corresponde a 99,72% da área sob a curva Normal.

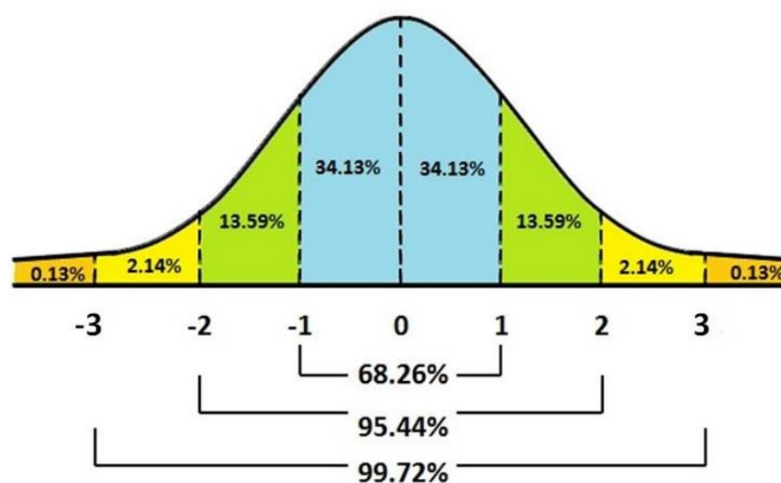


Figura 4.19 - Curva de z-scores. Extraído e adaptado de (JUNIOR, 2020).

Para conjuntos de amostra pequenos, inferior a 50 observações, valores que tenham z-scores inferiores a -2,5 ou superiores a 2,5 devem ser considerados *outliers*. Caso o conjunto dos dados seja grande, valores que tenham z-scores inferiores a -3,3 ou superiores a 3,3 são tipicamente considerados *outliers*.

O cálculo do z-score é realizado da seguinte forma

$$Z = \frac{x - \bar{x}}{DP_{amostra}}, \quad (4.16)$$

em que x é um valor da amostra, \bar{x} é a média da amostra e $DP_{amostra}$ é o desvio padrão da amostra.

Neste trabalho, como o conjunto de amostras é inferior a 50 pontos de controle, valores de z-score inferiores a -2,5 ou superiores a 2,5 são eliminados, ou seja, são tratados como falsos positivos.

No segundo passo, uma fatia é escolhida como referência inicial, e usada para guiar a eliminação de falsos positivos de maneira que, pontos de controle da fatia subsequente à referência, e que estejam deslocados fora de uma margem de tolerância, quando comparados com os pontos da respectiva posição do eixo y na fatia de referência, são eliminados.

Nesse processo, ilustrado na Figura 4.20, cada ponto da posição y do eixo longitudinal da imagem atual I_a é comparado com o ponto de mesma posição y da imagem de referência I_r , de forma que se um ponto de I_a estiver fora de uma margem de tolerância β , tanto a direita, quanto à esquerda do seu respectivo ponto em I_r , tal ponto é descartado, considerando que o mesmo é um falso positivo. A aplicação é executada considerando que, pontos em posições iguais, de camadas muito próximas, não devem se afastar acima de uma margem β de tolerância, pois representariam estruturas de formato agudo, improváveis de ocorrência na anatomia da FIH do cérebro humano. O processo acontece de forma iterativa, e de modo que, a cada passo, a imagem I_a , após a eliminação de falsos positivos, e da aproximação de seus pontos por uma curva (ver 4.6.2.2), passa a ser a I_r para a fatia subsequente. A iteração acontece em duas vertentes:

1. Iniciando pela imagem de referência inicial, processando todas as fatias em ordem sequencial ascendente, até que não exista mais fatias a serem processadas.
2. Iniciando pela imagem de referência inicial, processando todas as fatias em ordem sequencial descendente, até que não exista mais fatias a serem processadas.

A referência inicial I_{ini} é escolhida como uma fatia de imagem dentre todas, com ao menos 1 pixel de intensidade diferente de zero, e de forma que tal fatia tenha uma representação da FIH bastante evidente, servindo de referência para guiar a eliminação de potenciais falsos positivos ao longo das fatias restantes.

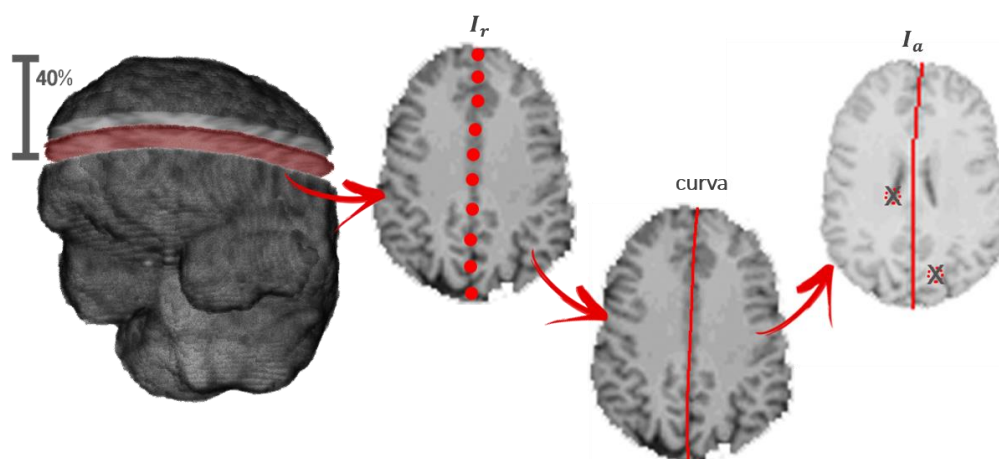


Figura 4.20 - Exemplo de eliminação de falsos positivos por fatia de referência

Neste trabalho, a I_{ini} foi escolhida de modo experimental, em que várias fatias, de diferentes posições do encéfalo, considerando indivíduos com idade variada, e já com a demarcação da curva representando uma projeção da SSM, como descrita na Seção 4.5.2.2, foram fixadas como I_{ini} . Para cada experimento, analisou-se o comportamento da incidência de falsos positivos ao longo das demais fatias quando a curva de determinada fatia era usada como I_{ini} . Para uma maior clareza do processo, os passos descritos acima são esboçados pelo Algoritmo 4.6.

Algoritmo 4.6 Eliminação de Falsos Positivos

Entrada: Conjuntos de fatias de imagem da vista axial, **Recuperalmagens()**

1. $Imgs \leftarrow \text{Recuperalmagens}()$
2. $ImgRef \leftarrow \text{RecuperaReferenciaComCurva}(Imgs)$
3. $ImgsAcima \leftarrow \text{RecuperalmagensAcima}(Imgs, ImgRef)$
4. $ImgsAbaixo \leftarrow \text{RecuperalmagensAbaixo}(Imgs, ImgRef)$
- 5.
6. **For** ($i = 0; i < ImgsAbaixo.size(); i++$)
7. $\text{EliminaFalsosPositivos}(ImgRef, ImgsAbaixo(i))$
8. $\text{ProcessaCruva}(ImgsAbaixo(i))$
9. $ImgRef \leftarrow ImgsAbaixo(i)$
10. **End For**
11. **For** ($i = ImgsAcima.size() - 1; i \geq 0; i--$)
12. $\text{EliminaFalsosPositivos}(ImgRef, ImgsAcima(i))$
13. $\text{ProcessaCruva}(ImgsAcima(i))$
14. $ImgRef \leftarrow ImgsAcima(i)$
15. **End For**

Os resultados do experimento mostraram que o algoritmo atinge melhores resultados quando fatias representando em média a posição que compreende a faixa dos 40% da sequência a partir do topo do encéfalo são usadas como I_{ini} . Como exemplo, para um conjunto de 50 imagens organizadas de forma sequencial, onde a imagem 1 representa a primeira fatia contendo traços de tecido do topo do encéfalo, a imagem que apresenta o melhor resultado para as marcações do conjunto das 49 imagens restantes, quando usada como I_{ini} para eliminação de falsos positivos dessas fatias, é a fatia de número 20. Tal fato vai de encontro com a própria anatomia do encéfalo, visto que, a FIH é proporcionalmente mais intensa, e não sofre interferência de outros tecidos, exatamente nas fatias próximas aos 40% da sequência de imagens. Sendo assim, tal valor foi considerado para a escolha de fatias de I_{ini} , sendo que o índice da fatia é obtido como

$$ref_{ini} = approx(f_t * 40 / 100), \quad (4.17)$$

em que f_t representa a quantidade de fatias de imagem com algum pixel de intensidade diferente de zero, e $approx$ é uma função que retorna um valor inteiro, positivo e diferente de zero, sendo esse o arredondado para o número inteiro mais próximo do valor passado como parâmetro.

De forma também experimental, o valor da margem β de tolerância, para este trabalho foi definido como 8 pixels.

4.5.2.2 Aproximação de curva por pontos

Com os pontos de controle mais significativos, a intenção agora é usar o algoritmo B-spline, descrito na seção 4.5.1, para aproximar tais pontos, contidos nas fatias de imagens axiais, por uma curva no plano bidimensional.

Para a aplicação do algoritmo é necessário determinar a sequência de ligação entre os pontos obtidos. A ordem de ligação entre os pontos pode resultar em curvas distintas, as quais podem não descrever com fidelidade o traçado desejado, para tanto, a definição correta da sequência de pontos é crucial para uma boa representação do resultado esperado.

O processo é iniciado escolhendo o ponto mais extremo no topo do eixo longitudinal da ROI. Posteriormente, através de uma variação de valor do eixo longitudinal da caixa delimitadora, é realizada uma varredura a fim de enumerar os pontos em ordem sequencial. Ao final do processo são obtidos os pontos, em ordem de conectividade, que definem o contorno da curva. Com os pontos, é possível traçar uma curva que melhor representa a FIH de cada seção (fatia) através da aplicação do algoritmo B-spline por aproximação, usado via implementação numérica da biblioteca ITK.

Ao final dessa etapa podemos visualizar cada fatia axial 2D com seu respectivo traçado da curva sagital mediana, o que nada mais é do que uma representação bidimensional da SSM.

4.5.3 Composição de Superfície Sagital Mediana

No processo de construção da superfície sagital mediana, as curvas, associadas à sua respectiva fatia de imagem, são reamostradas por um conjunto de pontos, cada qual com suas respectivas coordenadas xy do plano cartesiano. Para a construção de uma estrutura tridimensional do plano, os pontos são “empilhados”, de forma que, o índice da fatia a qual cada ponto pertence, norteia o empilhamento. Nessa etapa, cada ponto, anteriormente amostrado no espaço xy , ganha uma nova coordena z , a qual representa o índice da fatia a qual determinado ponto está associado. Como exemplo, um ponto de coordenadas (35, 10) no espaço xy , associado à fatia de imagem de índice 70, quando visualizado no espaço tridimensional, xyz , recebe o valor (35,10,70). O processo é executado percorrendo cada fatia de imagem, em ordem sequencial, e convertendo os respectivos pontos associados a fatia para o plano 3D. Da mesma forma que as fatias, os pontos também são percorridos em ordem sequencial, do topo à base do eixo longitudinal da fatia.

Ao final do processo temos um conjunto de pontos, cada qual com sua coordenada no plano tridimensional e devidamente ordenados. A malha de pontos é então processada com um algoritmo de ajuste de plano por interpolação de uma malha de pontos usando a biblioteca VTK. A interpolação pode ser feita usando

diversos algoritmos e diversas métricas, a depender do propósito da análise a ser executada. Neste trabalho consideramos que a malha de pontos por si só é uma representação adequada da superfície sagital, como indicado na Figura 4.21.

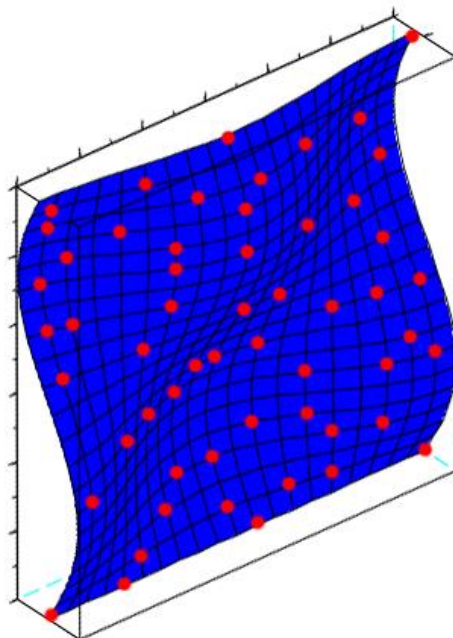


Figura 4.21 - Projeção de Superfície por Interpolação de Malha de Pontos

4.6 Métricas de Avaliação de Resultados

A fim de avaliar a precisão dos resultados do método proposto neste trabalho, um conjunto de imagens de fatias 2D da vista axial do cérebro humano com suas respectivas projeções da SSM, foram analisadas por métodos de avaliação por discrepância. Tais métodos medem a qualidade dos algoritmos indiretamente através de testes em imagens previamente processadas. A discrepância é uma medida computada entre a detecção realizada e uma detecção de referência. O método mais comum de obtenção desta referência é realizado através de marcações manuais (WUST, et al. 1998).

No contexto do presente trabalho, os indicadores de discrepância são dados em dois aspectos: distância média entre delimitações e similaridade de áreas de hemisférios cerebrais segmentadas entre delimitações.

A detecção de referência (*ground truth*) é construída através do traçado de curvas a mão livre que melhor representam a separação dos hemisférios cerebrais em um conjunto pré-selecionado de imagens bidimensionais da vista axial do cérebro humano, de diferentes posições, delineadas por dois especialistas da área médica, sendo eles a Dra. Beatriz Kajjura e o Dr. Lucas Tadashi Wada Amaral, ambos residentes da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), e aqui abreviados respectivamente como especialista 1 e especialista 2. Para as marcações, os especialistas fizeram o uso do software Fiji¹.

Para encontrar a distância média entre delineações, $x_{distancia}$, as distâncias absolutas entre as coordenadas $x_{coord}(E)$ das marcações do especialista e as correspondentes coordenadas $x_{coord}(A)$ da projeção da superfície calculada automaticamente, são somadas e divididas pela quantidade de pontos comparados ao longo do eixo y, $dim(y)$.

$$x_{distancia} = \frac{\sum_{(y)} (|x_{coord}(E) - x_{coord}(A)|)}{dim(y)}, \quad (4.18)$$

A Figura 4.22 ilustra de maneira visual como é feito o cálculo do valor de $x_{distancia}$ em uma fatia de imagem da vista axial com duas marcações sobrepostas.

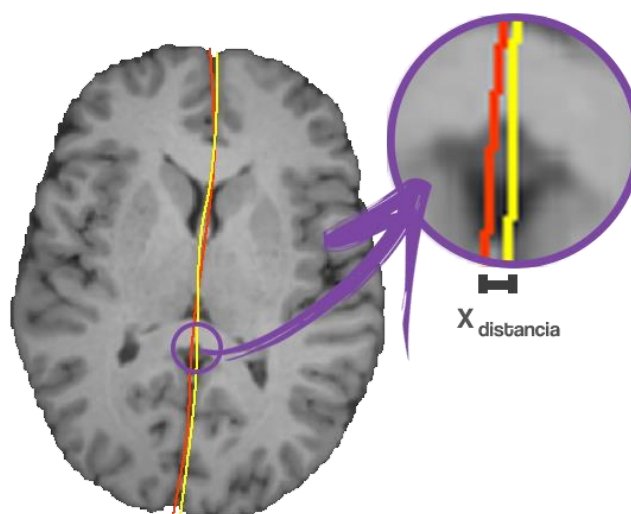


Figura 4.22 - Exemplo visual do cálculo de $x_{distancia}$

¹ <https://imagej.net/Fiji>

Para avaliar a similaridade entre os hemisférios cerebrais segmentados a partir das marcações, as áreas dos hemisférios, oriundas de marcações dos especialistas e automáticas, são binarizadas e submetidas a cálculos de coeficientes de similaridade usando Dice (DSC) (DICE, 1945).

O DSC, ou coeficiente de similaridade de Dice (*Dice Similarity Coeficiente*), foi proposto por Dice como métrica de associação entre duas espécies, inicialmente aplicado na área da biologia (DICE, 1945). Em processamento de imagens ele é usado como métrica de sobreposição entre duas máscaras binárias, definido por

$$DSC = \frac{2 * |A \cap M|}{|A| + |M|}, \quad (4.19)$$

em que, A é a região segmentada pelo método automatizado e M é a região obtida através de segmentação manual via especialista. O operador de intersecção, \cap , fornece a quantidade de pixels comuns à A e M . Já o operador $+$ dá a soma do total de pixels das duas regiões. O valor final do DSC é uma quantificação normalizada, obtida pelo coeficiente entre a quantidade de pixels comuns às duas regiões e a média de pixels em cada região. Quando nenhum pixel é comum para as duas regiões o DSC é 0. Quando todos os pixels de ambas as regiões são comuns o DSC é 1. De acordo com Bartko (1991), valores de DSC acima de 0,7 indicam boa concordância espacial entre as imagens.

Para avaliar a qualidade da SSM perante outra técnica, parte dos resultados são visualizados ao lado dos resultados quando da aplicação da técnica de detecção de plano sagital mediando, proposto por Ferrari (FERRARI et al, 2016).

Por fim, para analisar a concordância entre as áreas dos hemisférios cerebrais, oriundas da segmentação através da marcação automática e das marcações dos especialistas, optou-se pelo uso do coeficiente de correlação de Pearson (BLAND, 2000). O valor do coeficiente, normalmente representado por r , mede o grau da correlação linear entre duas variáveis. É um índice adimensional com valores situados ente -1,0 e 1.0.

- $r = 1$ Significa uma correlação perfeita positiva entre as duas variáveis.

- $r = -1$ Significa uma correlação negativa perfeita entre as duas variáveis, isto é, se uma aumenta, a outra sempre diminui.
- $r = 0$ Significa que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra.

Em

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (4.20)$$

x_i representa os valores da variável x , \bar{x} representa a média da amostra x , y_i representa os valores da variável y , \bar{y} representa a média da amostra y e n a quantidade de valores da amostra.

Como valores extremos, 0 ou 1, dificilmente são observados na prática, ao longo dos tempos pesquisadores tem realizado trabalhos buscando interpretar a magnitude dos coeficientes de correlação. Cohen (1988), propôs a seguinte interpretação: valores entre 0,10 e 0,29 podem ser considerados pequenos; valores entre 0,30 e 0,49 podem ser considerados como médios; e valores entre 0,50 e 1 podem ser interpretados como grandes. Outra abordagem, apresentada por Dancey e Reidy (2005), descreve uma classificação diferente: valores de 0,10 até 0,30 são considerados fracos, valores de 0,40 até 0,6 são considerados moderado e valores entre 0,70 e 1 são considerados forte.

Outro procedimento comum, é testar se a correlação encontrada foi de fato significativa. Para isso, se estabelece as seguintes hipóteses:

$$H_0 : r = 0 \quad (4.21)$$

$$H_1 : r \neq 0, \quad (4.22)$$

em que H_0 e H_1 representam, respectivamente, a primeira e segunda hipótese.

A estatística do teste é dada por

$$t_c = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}, \quad (4.23)$$

em que n representa a quantidade de valores da amostra e r representa o valor do coeficiente de correlação.

Para a conclusão do resultado o valor de t_c é comparado com um valor crítico oriundo da tabela t de *Student* com $n-2$ graus de liberdade e α representando o nível de significância. Caso o valor de t_c seja superior ao valor crítico de t , devemos rejeitar a hipótese H_0 . Se a hipótese nula, ao nível de significância α , for rejeitada podemos concluir que efetivamente existe uma relação significativa entre as variáveis. Em outras palavras, caso o valor de t_c seja superior ao valor crítico t , podemos concluir que existem evidências suficientes para afirmar que os valores observados do coeficiente de correlação não foram causados por amostragem aleatória e, por consequência, a correlação é verdadeira (NUZZO, 2014).

Com base nessa teoria, e como conceito final, temos o *p-valor*, o qual é definido como a menor escolha que teríamos feito para o nível de significância, de forma a rejeitar H_0 . Como exemplo, para um nível de significância fixado em $\alpha = 0,05$, um *p-valor* igual a 0,20 indica que nós teríamos rejeitado H_0 se tivéssemos escolhido um nível de significância menor ou igual 0,20. Como escolhemos $\alpha = 0,05$, não rejeitamos H_0 . Isto leva a uma regra simplista, de forma que rejeitamos H_0 se o *p-valor* é menor que α e não rejeitamos H_0 caso contrário.

Para o presente trabalho o valor de α foi estabelecido como 0,01.

4.7 Considerações Finais

Ao longo deste capítulo foram descritos os procedimentos, estratégias e métodos, usados para a detecção automática de SSM em imagens de ressonância magnética de cérebros humanos ponderados em T1. A contextualização do conteúdo foi organizada em três etapas principais, sendo que cada etapa possui passos distintos, que combinados visam potencializar o sucesso dos resultados. No

capítulo seguinte serão apresentados os resultados obtidos durante o desenvolvimento da pesquisa.

Capítulo 5

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo apresenta os resultados obtidos em função do pré-processamento da base de imagens, da técnica de detecção de um plano sagital de referência e a extração de pontos de controle ao longo da fissura inter-hemisférica.

5.1 Visão Geral

Neste capítulo apresentamos os resultados do método de detecção de SSM em imagens de ressonância magnética de cérebros humanos ponderadas em T1. Os resultados são fruto da aplicação das etapas de pré-processamento, processamento e pós-processamento, tal como descrito no capítulo anterior.

Para validar o método proposto, foram selecionadas 20 amostras de imagens dentre os bancos de dados descritos na seção 4.2 (ADNI, IXI e Brain Web). A seleção de imagens foi realizada de maneira manual a fim de cobrir diferentes bases de dados e de forma a contemplar pacientes que, visualmente, apresentam diferentes níveis de torque cerebral. Cada amostra foi processada pelo método automático proposto e decomposta em um conjunto de fatias 2D da vista axial, sendo que cada fatia foi identificada e agrupada de acordo com sua base de dados e sua posição no eixo axial. Por fim, de maneira aleatória, dentre os grupos de imagens, foram selecionadas 50 fatias para serem usadas no experimento, sendo: 22 fatias do grupo ADNI, 23 fatias do grupo IXI e 5 fatias do grupo Brain Web. Conforme descrito na Seção 4.6, em cada uma das 50 fatias a FIH foi manualmente demarcada por dois especialistas da área médica. Para compor os resultados foram

utilizados métodos de avaliação por discrepância. O objetivo do experimento foi verificar a precisão da delimitação automática comparada à marcação manual. Como introdução aos resultados, a Figura 5.1 apresenta um fluxograma com a saída de diferentes etapas do processo.

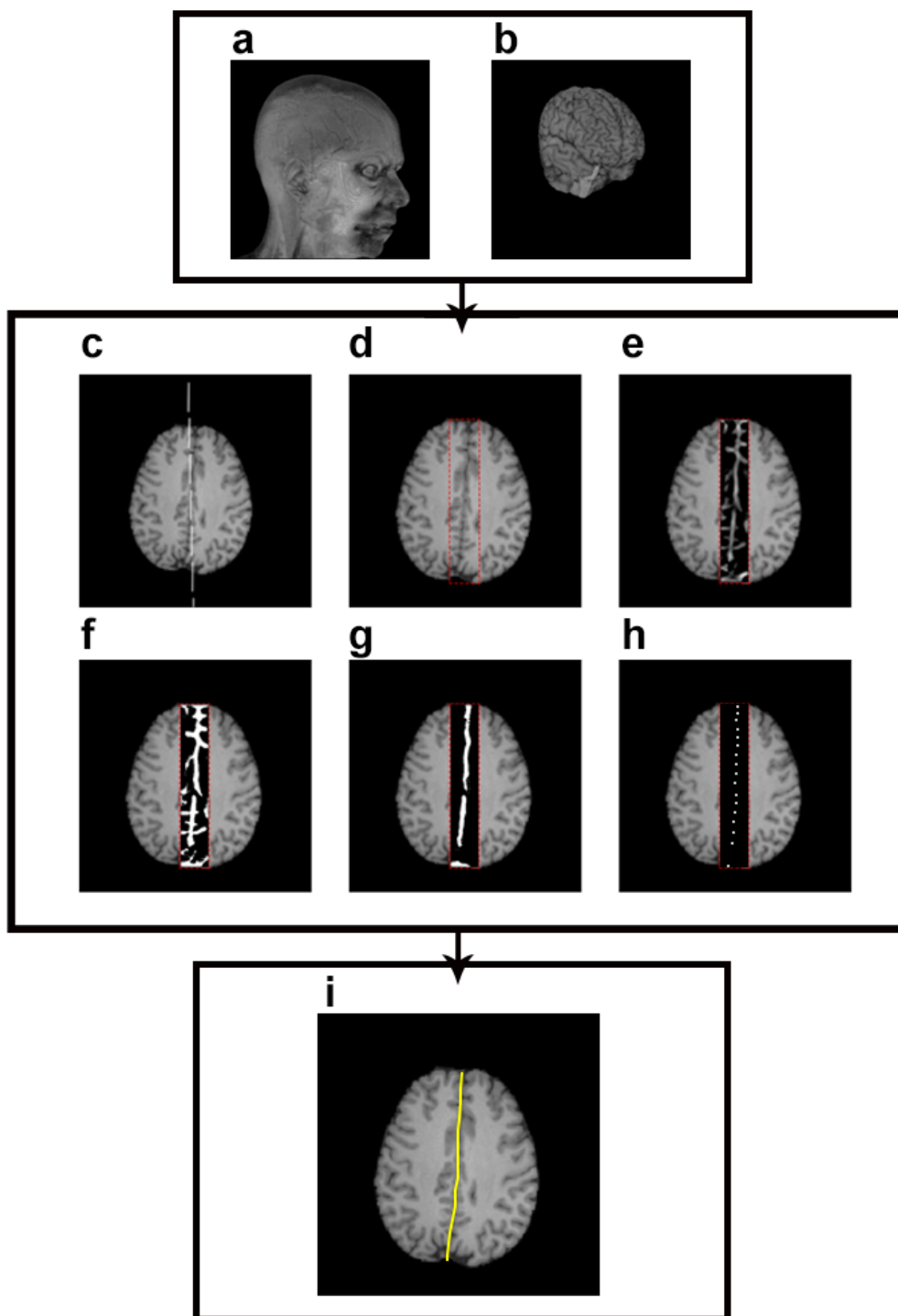


Figura 5.1 - Exemplo do fluxo de resultados da aplicação do método, sendo: (a) entrada, (b) remoção do crânio, (c) PSM de referência, (d) ROI, (e)(f) filtragem da FIH, (g) remoção de resíduos, (h) pontos de controle e (i) projeção da SSM

A Figura 5.2 apresenta um exemplo de imagem 3D de RM processada com sua respectiva SSM (cor vermelha), visualizada em três ângulos diferentes.

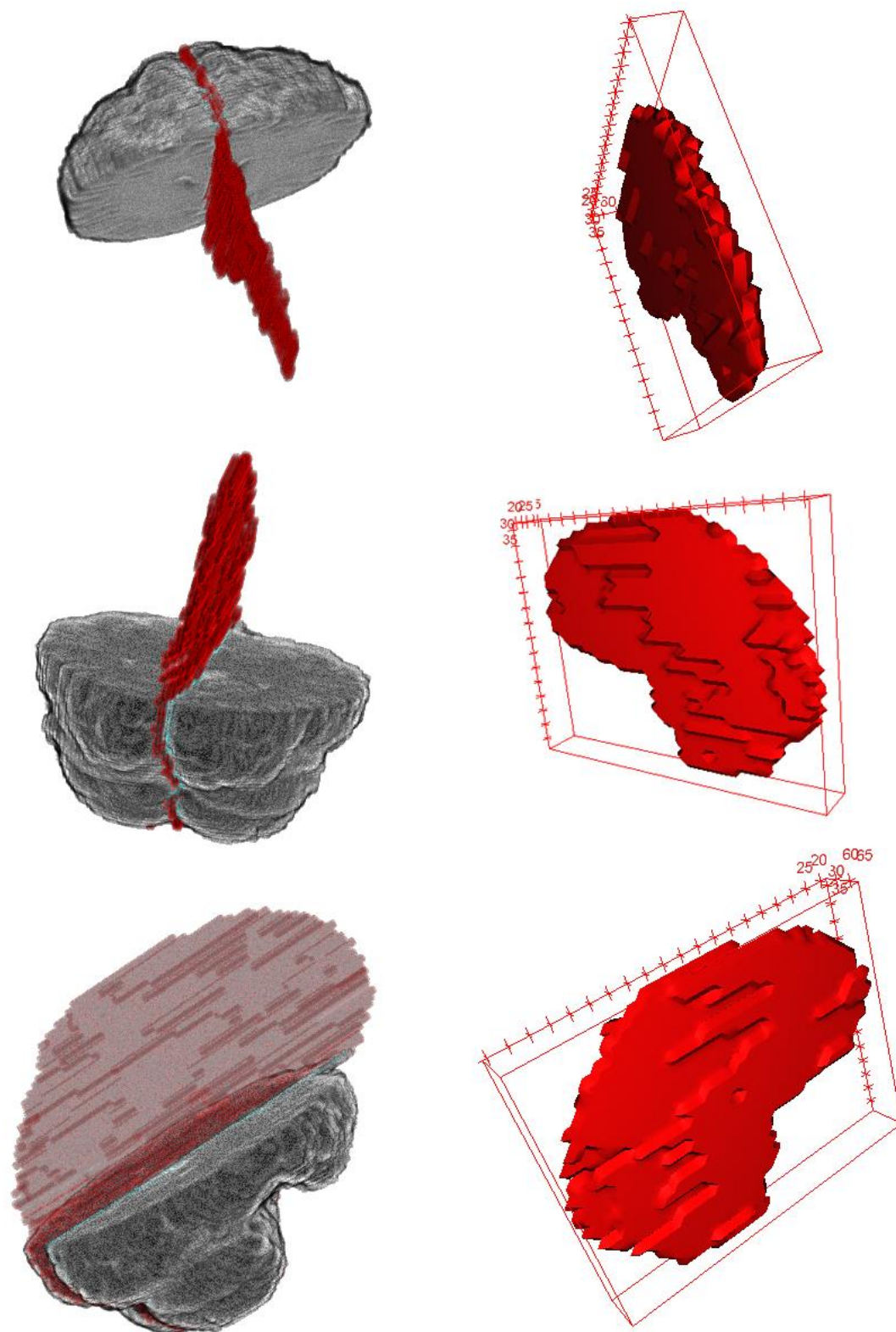


Figura 5.2 - Exemplo de imagem com SSM visualizada em diferentes ângulos

Vale mencionar que, apesar de o método proposto ter como saída final uma superfície 3D, optou-se pela avaliação dos resultados usando amostras de fatias 2D da imagem de entrada, visto que delineações manuais realizadas diretamente na imagem 3D se mostraram inviáveis de serem realizadas pois, demandaria o uso softwares proprietários específicos e alocação de tempo considerável dos especialistas. Ademais, considerando que praticamente todas as etapas estratégicas do método proposto são executadas no plano 2D, a avaliação de fatias acaba se mostrando bastante coerente e representativa.

Nas próximas seções serão apresentados resultados qualitativos (análise visual) e quantitativos. Como forma de enriquecer os resultados, oportunamente são apresentados resultados comparativos com delineações executadas pelo método de referência (FERRARI et al., 2016).

5.2 Análise Visual

Como forma de contextualizar os resultados, as Figuras 5.3 e 5.4 trazem exemplos de imagens com suas respectivas delineações manuais, delineações oriundas da aplicação do método de detecção automático e delineações executadas de forma também automática pelo algoritmo de detecção de plano, o qual é usado como referência para o presente trabalho. Nas imagens, os números 1, 2, 3 e 4 representam fatias da vista axial de diferentes posições do encéfalo, enquanto que E1, E2, AUT e REF referem-se respectivamente a delineações realizadas pelo especialista 1, pelo especialista 2, pelo método de detecção automático usando SSM e pelo método de referência.

Os resultados, apesar de nesse primeiro momento serem apresentados de forma visual, trazem uma boa representação da execução dos experimentos e seus resultados.

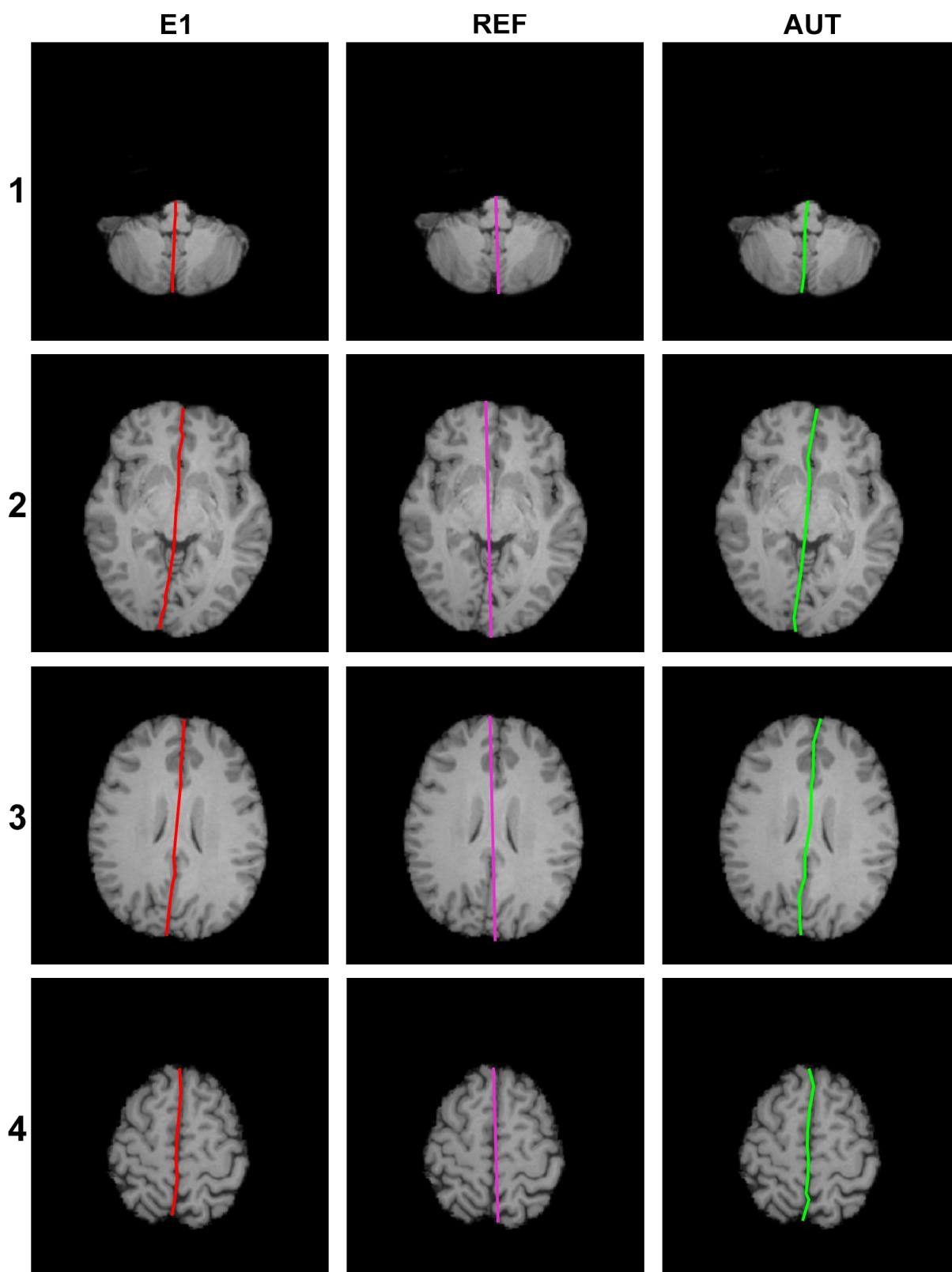


Figura 5.3 - Exemplo de resultado visual da aplicação do método automático (AUT) quando comparado com as marcações realizadas pelo especialista 1 (E1), e com as marcações do método de referência (REF)

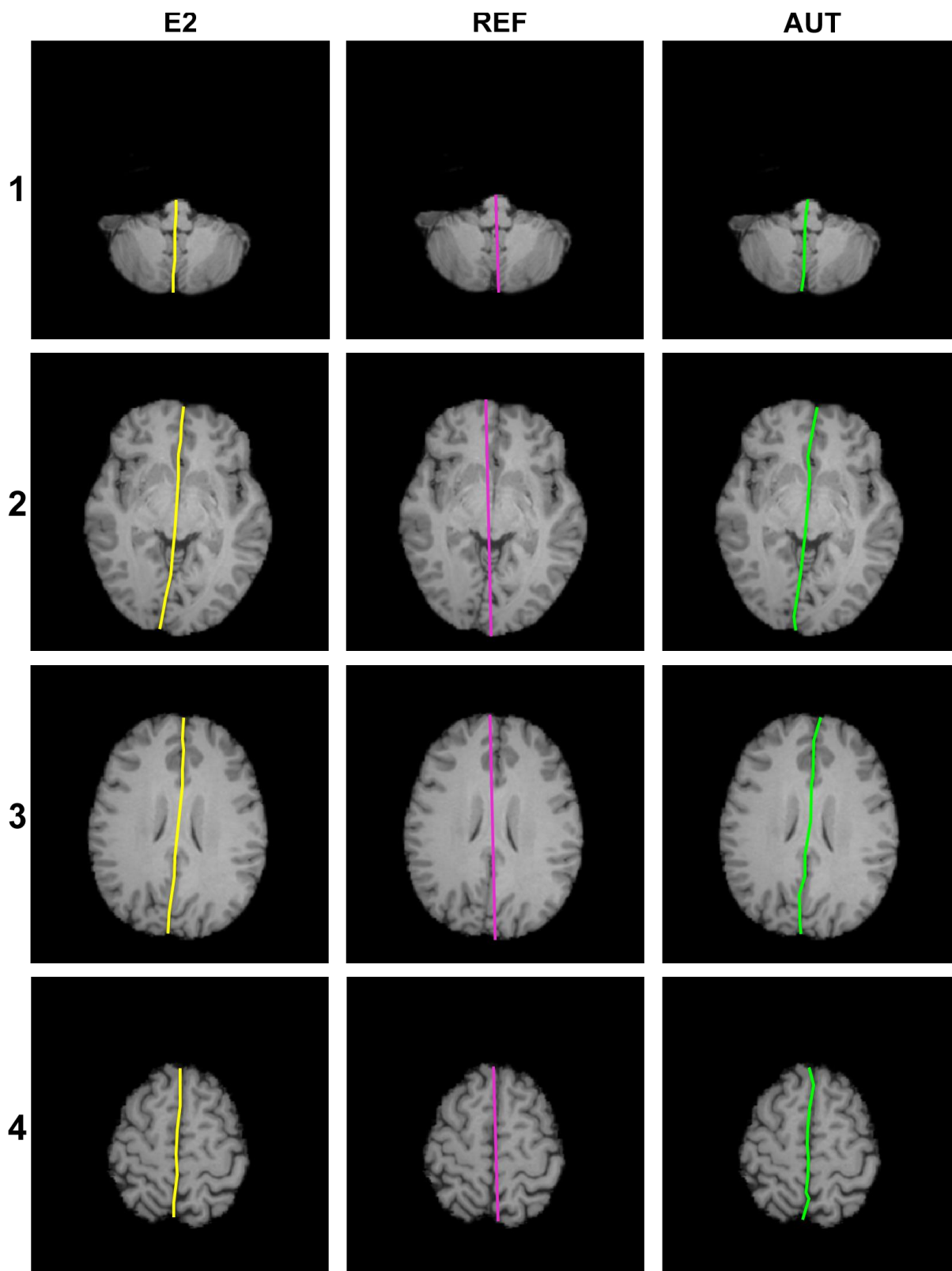


Figura 5.4 - Exemplo de resultado visual da aplicação do método automático (AUT) quando comparado com as marcações realizadas pelo especialista 2 (E2), e com as marcações do método de referência (REF)

5.3 Avaliação de Concordância entre Especialistas

Uma análise que merece atenção, é em relação à concordância de delineações de amostras entre o especialista 1 e o especialista 2. Para tanto, nas tabelas a seguir é demonstrado o resultado do cálculo do valor de $x_{distancia}$ quando comparamos as marcações entre especialistas.

Tabela 5.1 - Concordância entre especialistas em relação às amostras da base ADNI

Amostra	Fonte	$x_{distancia}$
A-1	ADNI	0,596 ± 0,071
A-10	ADNI	0,802 ± 0,135
A-11	ADNI	0,749 ± 0,158
A-12	ADNI	1,047 ± 0,227
A-13	ADNI	0,930 ± 0,201
A-14	ADNI	0,593 ± 0,098
A-15	ADNI	0,594 ± 0,101
A-16	ADNI	0,943 ± 0,159
A-17	ADNI	0,826 ± 0,118
A-18	ADNI	1,027 ± 0,247
A-19	ADNI	0,912 ± 0,199
A-2	ADNI	0,530 ± 0,107
A-20	ADNI	0,679 ± 0,168
A-21	ADNI	0,728 ± 0,164
A-22	ADNI	0,664 ± 0,117
A-3	ADNI	1,054 ± 0,201
A-4	ADNI	0,554 ± 0,194
A-5	ADNI	0,931 ± 0,229
A-6	ADNI	0,796 ± 0,237
A-7	ADNI	1,023 ± 0,271
A-8	ADNI	0,532 ± 0,197
A-9	ADNI	0,945 ± 0,211
Média:		0,985 ± 0,176

Tabela 5.2 - Concordância entre especialistas em relação às amostras da base IXI

Amostra	Fonte	$x_{distancia}$
I-1	IXI	0,751 ± 0,189
I-10	IXI	0,705 ± 0,194
I-11	IXI	1,113 ± 0,253
I-12	IXI	1,502 ± 0,266
I-13	IXI	1,089 ± 0,245
I-14	IXI	1,381 ± 0,286
I-15	IXI	1,079 ± 0,272
I-16	IXI	1,210 ± 0,199
I-17	IXI	0,982 ± 0,156
I-18	IXI	1,362 ± 0,227
I-19	IXI	1,322 ± 0,301

I-2	IXI	1,094 ± 0,293
I-20	IXI	0,650 ± 0,188
I-21	IXI	1,360 ± 0,312
I-22	IXI	1,411 ± 0,322
I-23	IXI	0,763 ± 0,189
I-3	IXI	0,988 ± 0,214
I-4	IXI	1,067 ± 0,267
I-5	IXI	0,797 ± 0,249
I-6	IXI	0,988 ± 0,234
I-7	IXI	1,296 ± 0,316
I-8	IXI	1,034 ± 0,305
I-9	IXI	1,028 ± 0,285
Média:		0,997 ± 0,257

Tabela 5.3 - Concordância entre especialistas em relação às amostras da base BrainWeb

Amostra	Fonte	$x_{distância}$
B-1	B.Web	0,823 ± 0,198
B-2	B.Web	0,687 ± 0,166
B-3	B.Web	0,690 ± 0,161
B-4	B.Web	1,129 ± 0,261
B-5	B.Web	0,727 ± 0,206
Média:		0,921 ± 0,204

Por meio da análise dos resultados, podemos notar que marcações entre especialistas tendem a ter alto grau de concordância, independente da base de imagens. O valor médio de $x_{distância}$ foi próximo de 1px, o que pode indicar um erro associado à sensibilidade dos periféricos usados no processo de marcação e não do conhecimento clínico em si.

Para a confirmação da existência de concordância, as delimitações de cada especialista foram usadas para a segmentação dos hemisférios cerebrais em cada amostra de imagem. As áreas dos hemisférios cerebrais de cada amostra foram analisadas entre especialistas através do coeficiente de similaridade de Dice (DSC). O valor médio de DSC tanto para o hemisfério esquerdo, quanto para o hemisfério direito foi de 0,9981. Segundo Bartko (1991), valores de DSC acima de 0,7 indicam boa concordância entre as marcações, ou seja, podemos concluir que existe uma concordância entre especialistas. Para complementar o resultado, foi realizado o cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (GAYEN, 1951) para as áreas dos hemisférios cerebrais. O valor foi $r = 0,9367$, com p -valor menor que 0,00001 com $\alpha = 0,01$, ou seja, podemos concluir que existem evidências para afirmar que os

valores observados do coeficiente de correlação não foram causados por mera amostragem aleatória.

5.4 Avaliação Quantitativa de Distância

Nesta seção são apresentados os resultados oriundos da comparação do método automático, proposto nesse trabalho, com as delineações realizadas pelos especialistas. De forma análoga, como referência, são apresentados também os resultados do método de detecção de plano sagital (FERRARI et al., 2016) quando confrontado com as marcações dos especialistas. Ambas as comparações são dadas em relação a diferença média em pixels entre as curvas das delineações a serem comparadas.

Cada amostra representa uma fatia de imagem da vista axial de indivíduos das bases de dados Brainweb, ADNI e IXI. Para cada amostra foram obtidos os valores de média e desvio padrão da métrica $x_{distancia}$ apresentada na seção 4.7. Os resultados são mostrados nos gráficos das Figuras 5.5 e 5.6.

Os elementos dos gráficos são nomeados e contextualizados como segue:

- Amostra: representa a identificação de determinada amostra de imagem usada no experimento, em que a letra inicial representa a base de dados da qual a amostra foi extraída, sendo a letra “A” para ADNI, “I” para IXI e “B” para BrainWeb;
- A (E1): $x_{distancia}$ da curva delineada pelo método de SSM, proposto quando comparada com a delineação do especialista 1;
- A (E2): $x_{distancia}$ da curva delineada pelo método de SSM, proposto quando comparada com a delineação do especialista 2;
- R (E1): $x_{distancia}$ da linha delineada pelo método de PSM de FERRARI (2016) quando comparada com a delineação do especialista 1;
- R (E2): $x_{distancia}$ da linha delineada pelo método de PSM de FERRARI (2016) quando comparada com a delineação do especialista 2.

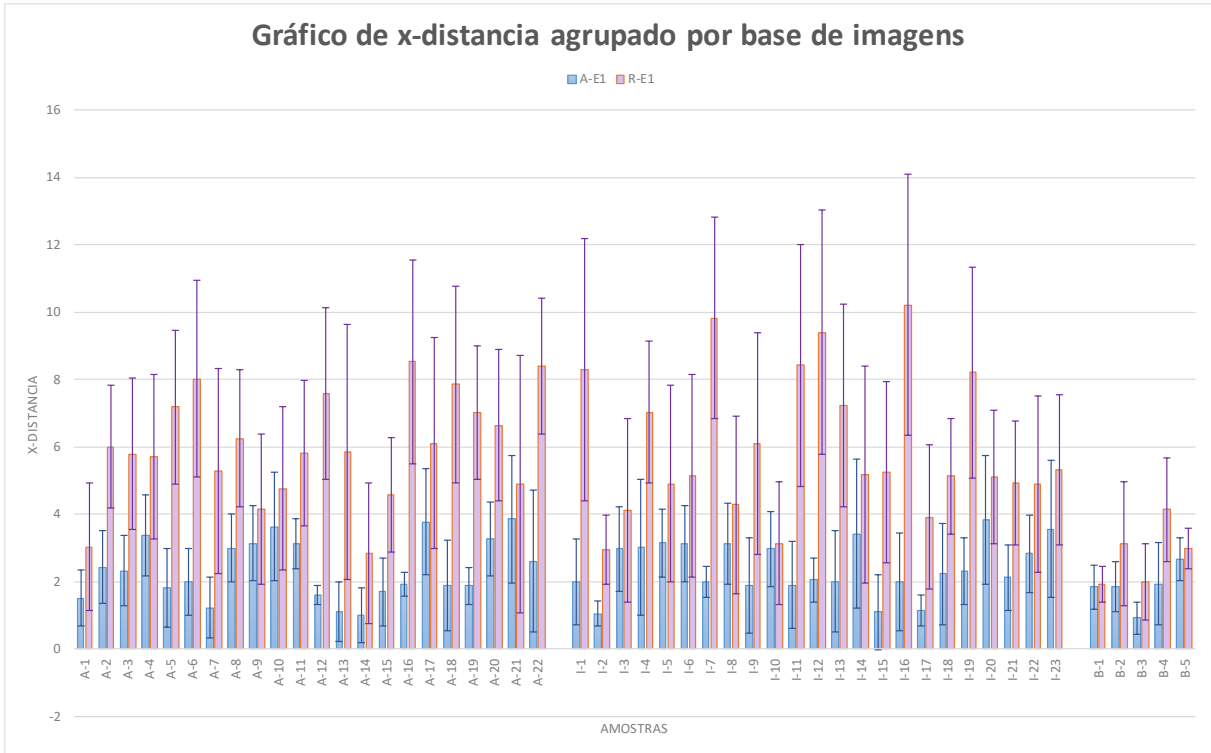


Figura 5.5 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por base de imagens

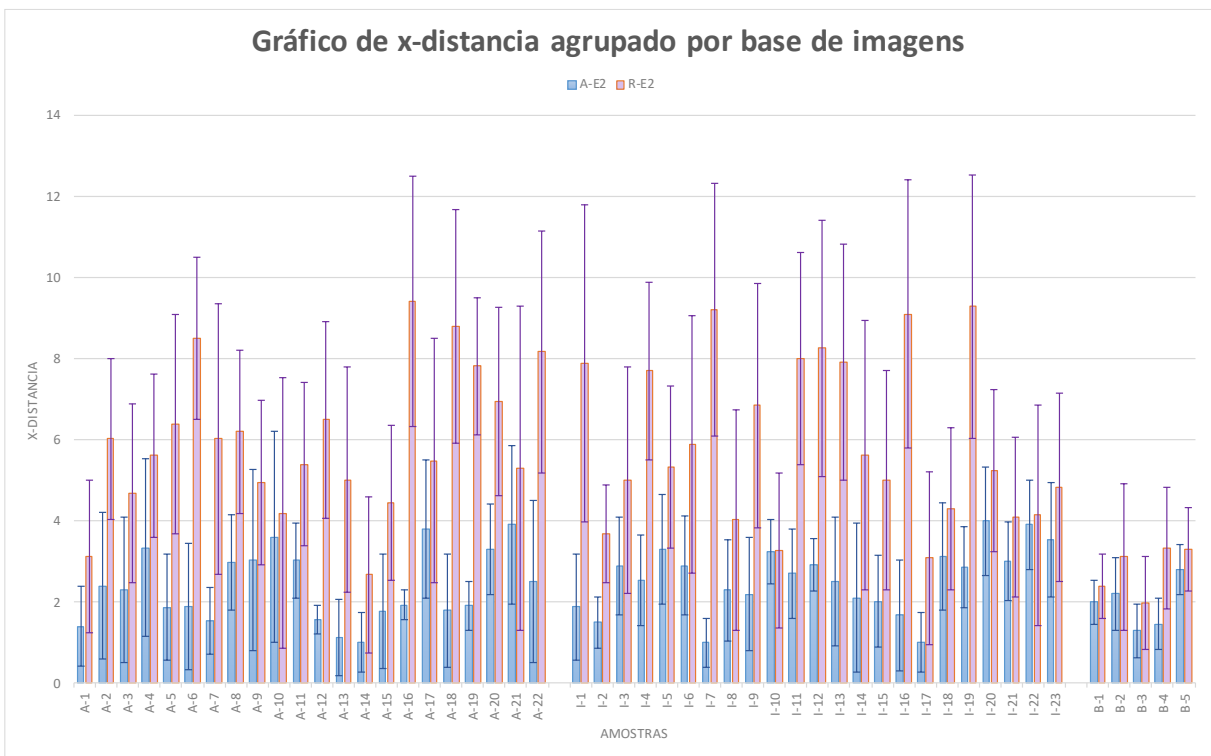


Figura 5.6 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 2 e agrupado por base de imagens

A interpretação dos resultados é feita de forma que, valores de $x_{distancia}$ quando tendem a zero, indicam proximidade entre o valor obtido experimentalmente e o valor verdadeiro, ou seja, observado os gráficos, o método automático tende a ter altos valores de acurácia quando comparado com valores de especialistas.

Analisando os resultados dos desvios padrões mostrados nas Figuras 5.5 e 5.6, podemos notar que os valores de $x_{distancia}$ do método proposto apresentam uniformidade entre os resultados, independente da fonte de dados, fato que não se repete entre os resultados do método de PSM.

Um dado interessante aparece quando agrupamos os resultados considerando a característica da posição da fatia da amostra. Para a extração do mencionado resultado, dividimos o volume do cérebro em 3 grandes grupos de amostras, igualmente espaçados ao longo do eixo z, de forma que amostras oriundas da porção representando 33,33% do topo do volume do cérebro são classificadas como amostras “superior” (S). De forma análoga, amostras oriundas das porções representando 33,33% do centro e da base inferior são respectivamente classificadas como “centro” (C) e “inferior” (I). A Figura 5.7 ilustra os 3 agrupamentos usados nessa etapa.

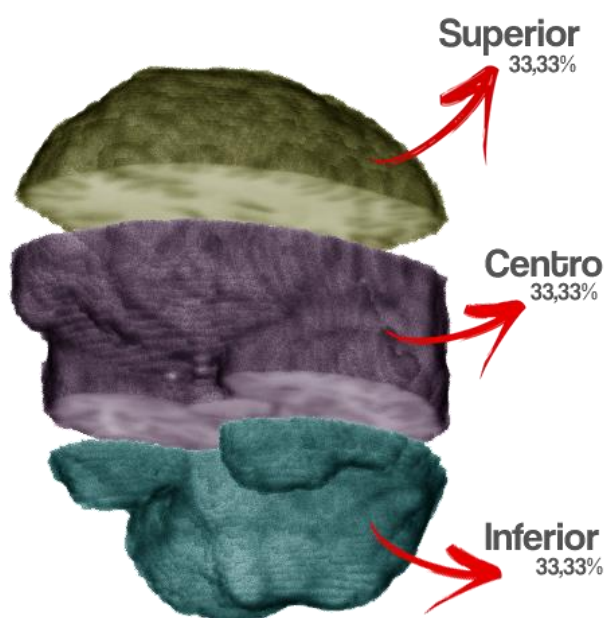


Figura 5.7 – Ilustração de posição das fatias de imagem

Os gráficos das Figuras 5.8 e 5.9 apresentam a média do valor $x_{distancia}$ quando as amostras são classificadas e agrupadas pela sua posição em relação ao cérebro.

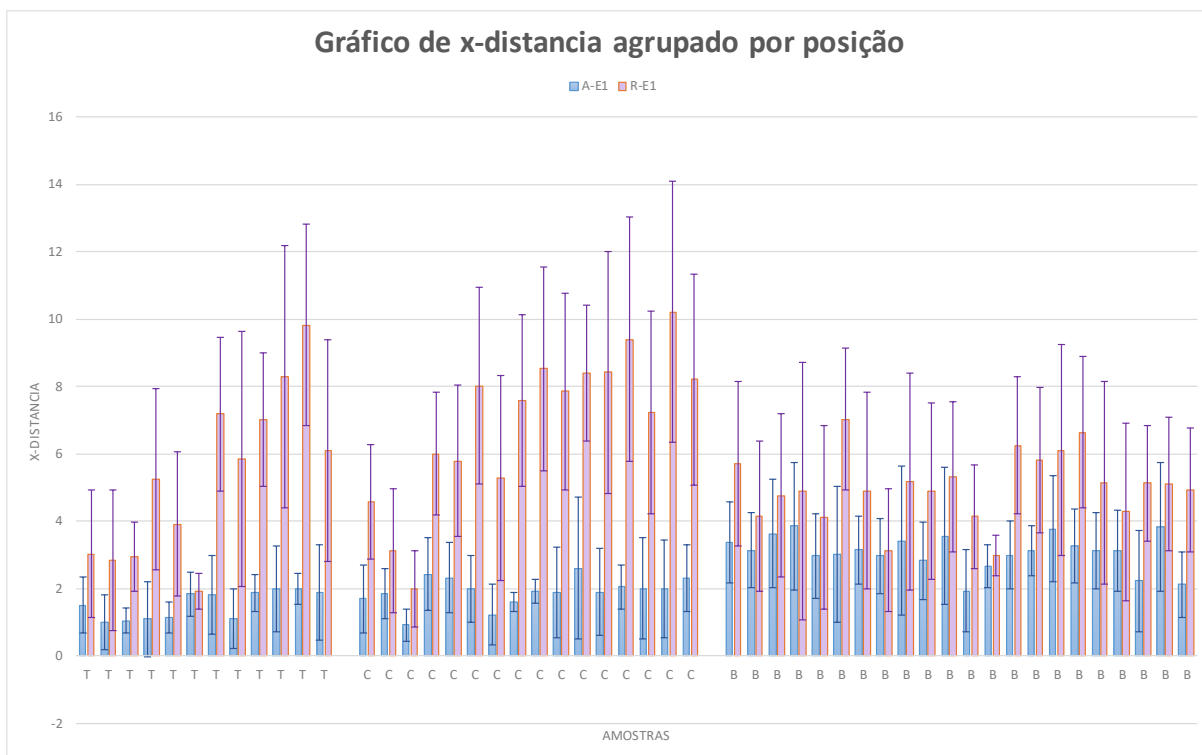


Figura 5.8 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por posição axial da fatia na imagem original

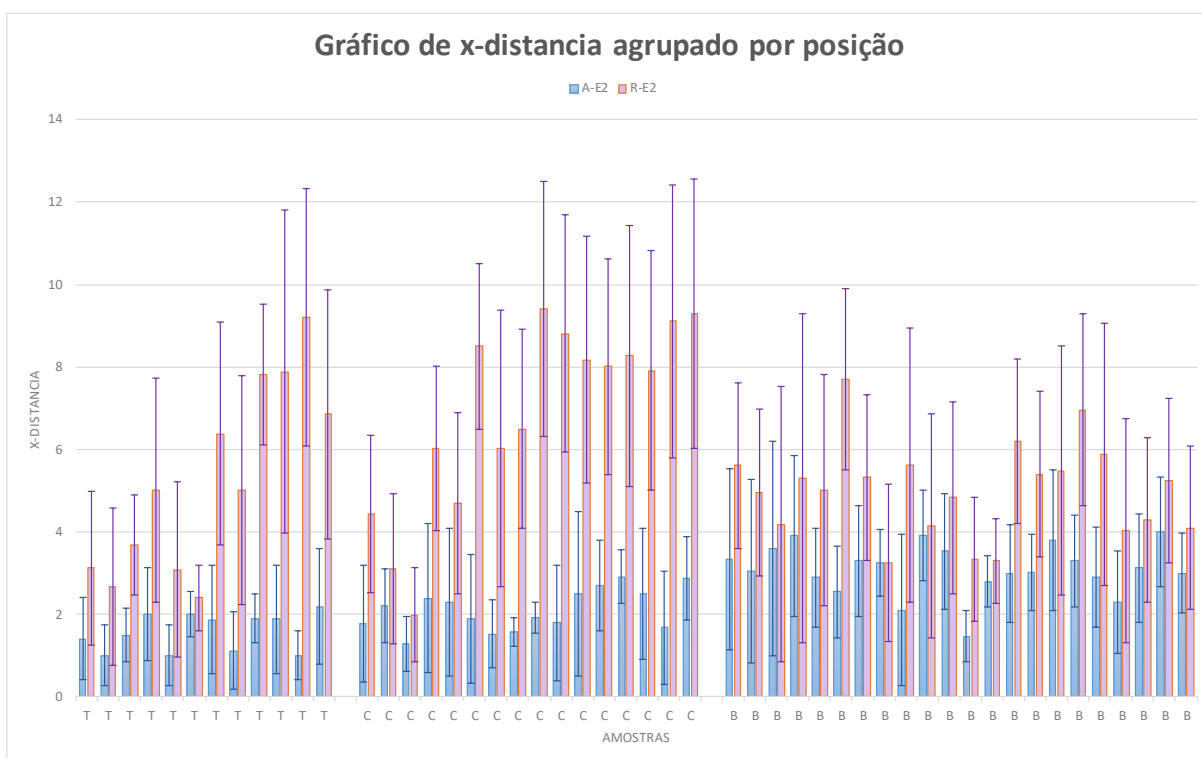


Figura 5.9 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 2 e agrupado por posição axial da fatia na imagem original

Dos valores dos gráficos das Figuras 5.8 e 5.9, quando analisamos os resultados do método automático proposto em função da posição da fatia da amostra, notamos que amostras da porção inferior do encéfalo apresentam piores resultados. Como mencionado em capítulos anteriores, tal região do encéfalo é de difícil processamento automático para extração dos elementos da FIH, pois além de não apresentar traços claros da mesma, sofre a interferência de tecidos e elementos indesejados para o objetivo desse trabalho, o que de certa forma vai de encontro a tal resultado.

Em um último contexto, conforme gráficos das Figuras 5.11 e 5.12, os dados de $x_{distância}$ foram analisados em função do tipo de torque das amostras. Como não existe consenso sobre a métrica mais adequada para classificar diferentes tipos de torque, para este trabalho, as amostras foram classificadas e agrupadas em 2 tipos:

- S: Com torque visível (C.T.V). São imagens que ao serem analisadas de forma visual, apresentam algum grau de curvatura em algum ponto da FIH.
- N: Sem torque visível (S.T.V). São imagens que ao serem analisadas de forma visual, não apresentam nenhum grau de curvatura na FIH.

A classificação do tipo de torque foi realizada manualmente e anotada de forma conjunta e consensual pelos 2 especialistas. A Figura 5.10 ilustra um exemplo de imagens C.T.V e S.T.V.

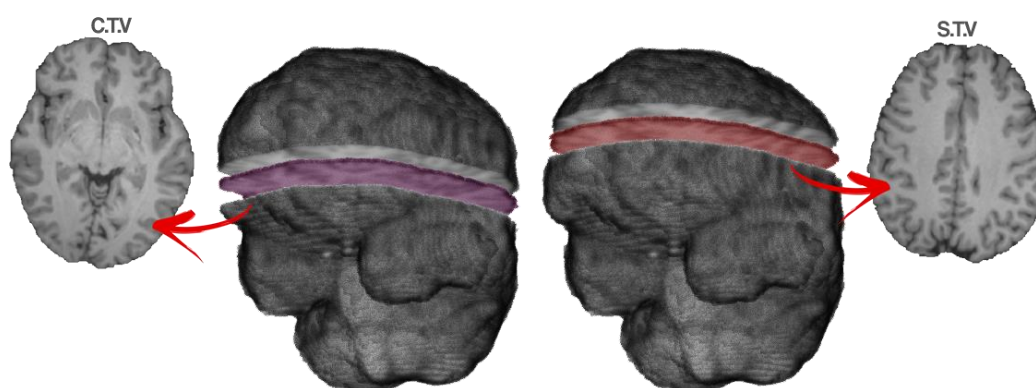


Figura 5.10 – Exemplo de fatias de imagem com torque visível e sem torque visível

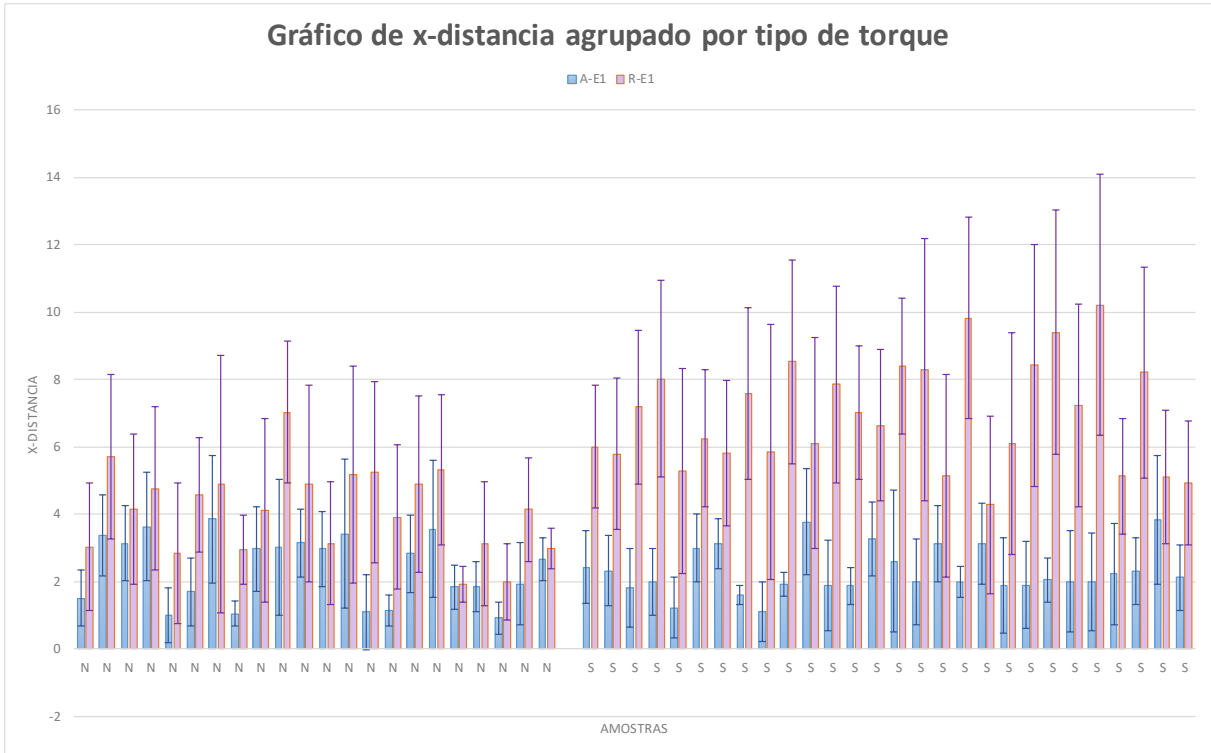


Figura 5.11 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 1 e agrupado por tipo de torque

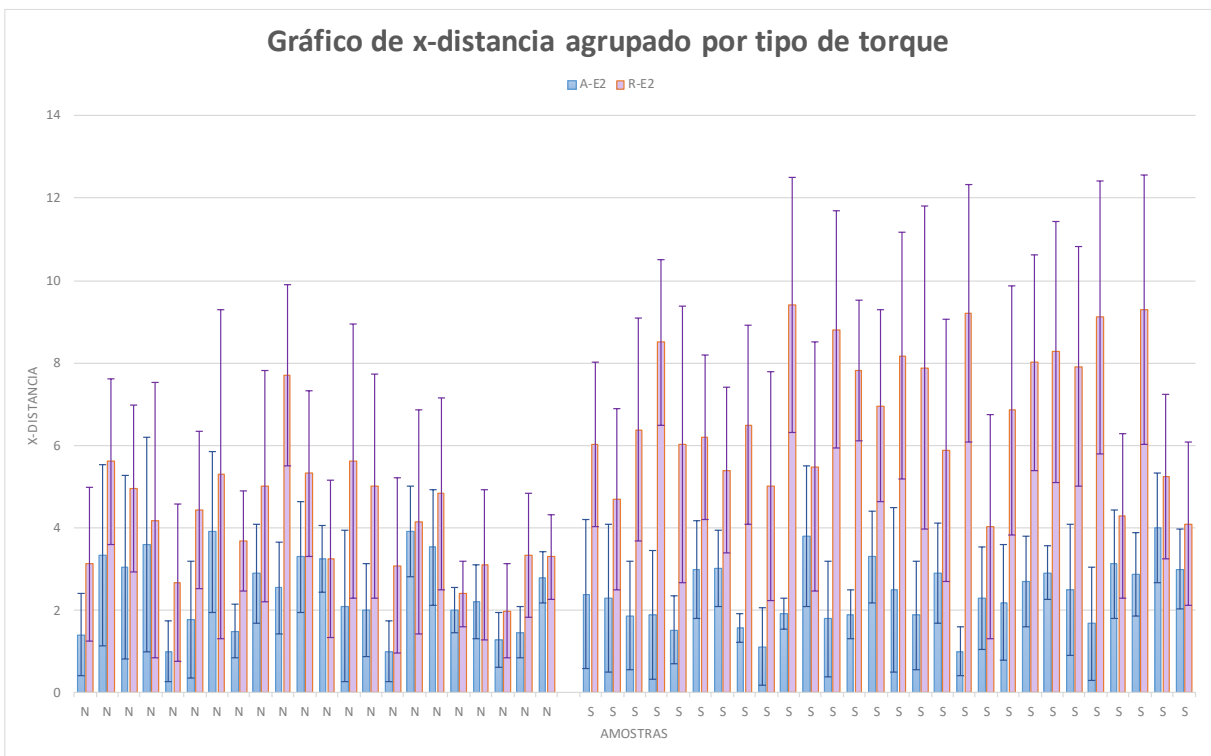


Figura 5.12 - Gráfico do resultado de avaliação quantitativa de x-distancia em relação ao especialista 2 e agrupado por tipo de torque

Dos valores dos gráficos das Figuras 5.11 e 5.12, podemos observar que o tipo de torque pouco afeta os resultados do método automático proposto. Em contrapartida, quando analisamos os resultados do método de referência, notamos que o valor de $x_{distancia}$ aumenta de forma significativa na presença de imagens com torque cerebral. Tal fato está diretamente associado ao tipo de elemento divisor usado no método, visto que, enquanto a superfície oriunda do método proposto nesse trabalho tem real capacidade de modelar as curvaturas da FIH, o mesmo não acontece com um plano. Por melhor que seja a aproximação de uma superfície por um plano, o mesmo não tem as características geométricas para contemplar as assimetrias dos hemisférios cerebrais.

5.4.1 Avaliação do Coeficiente de Correlação de Pearson

A fim de avaliar a concordância de delimitações feitas pelos especialistas 1 e 2 e a delimitação calculada pelo método automático deste trabalho, optamos pela realização do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (GAYEN, 1951). A intenção aqui é responder a seguinte pergunta: existe relação entre as marcações dos especialistas e as marcações realizadas de forma automática?

Em um primeiro momento, o coeficiente é usado na avaliação da correlação dos valores de concordância de $x_{distancia}$ entre especialistas (Tabelas 5.1, 5.2 e 5.3), com os valores de concordância do método automático entre o especialista 1 e também entre o especialista 2 (Figuras 5.5 e 5.6). O objetivo é identificar se o padrão de concordâncias entre os especialistas (padrão real), se repete de maneira análoga nas concordâncias do método automático. Em outras palavras, buscamos identificar se, para uma determinada amostra quando o $x_{distancia}$ entre os especialistas aumenta ou diminui, o correspondente $x_{distancia}$ entre o método automático proposto e cada especialista também aumenta ou diminui proporcionalmente às demais amostras. Os coeficientes são ilustrados a seguir através de gráficos de dispersão.

Dispersão de x-distancia

A-E1 x E1-E2

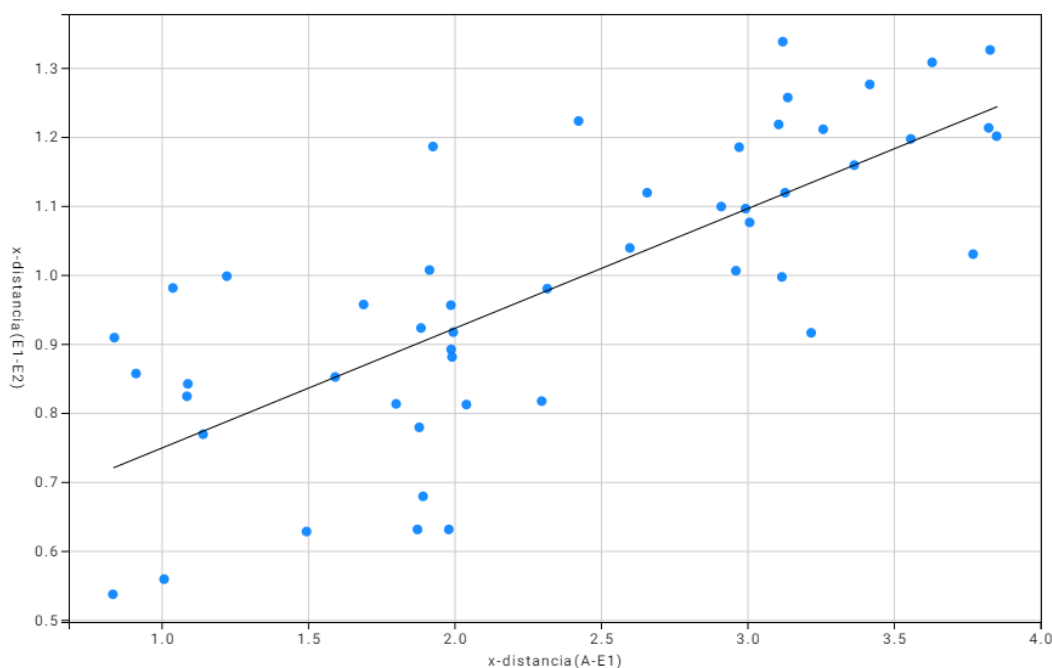


Figura 5.13 - Gráfico de dispersão de x-distancia do método automático x especialista 1 (A-E1) com o x-distancia do especialista 1 x especialista 2 (E1-E2); com $r = 0,7549$

Dispersão de x-distancia

A-E2 x E1-E2

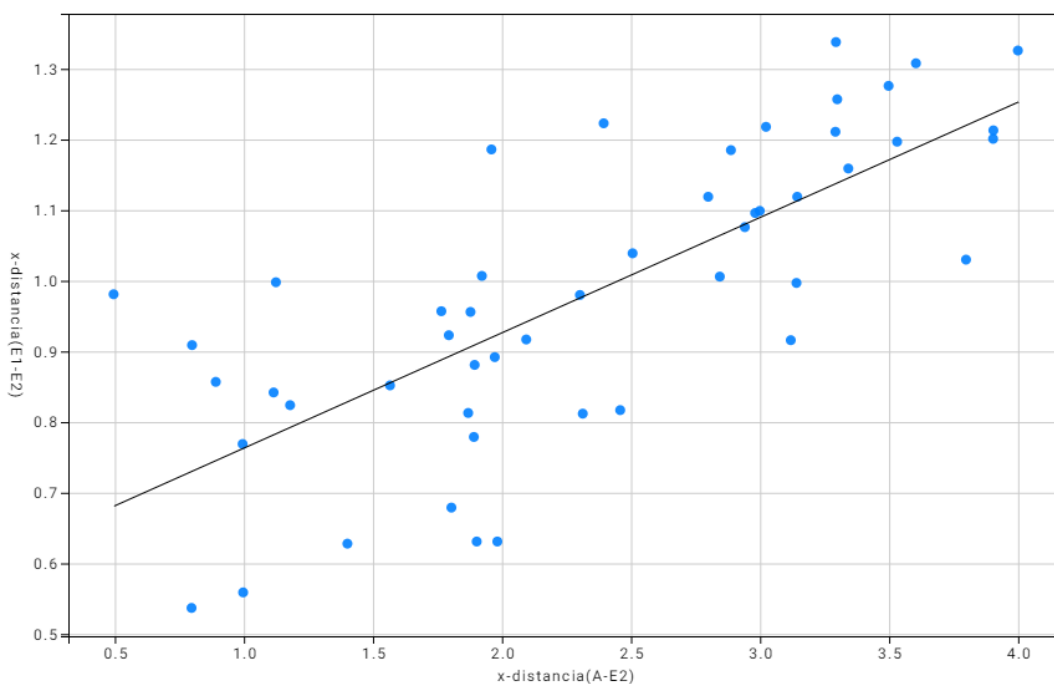


Figura 5.14 - Gráfico de dispersão de x-distancia do método automático x especialista 2 (A-E2) com o x-distancia do especialista 1 x especialista 2 (E1-E2); com $r = 0,7432$

Os resultados do coeficiente de correlação de Pearson, tanto para o gráfico da Figura 5.6, quanto para o gráfico da figura 5.7, foram $r = 0.7549$ e $r = 0.7432$, respectivamente, e indicam uma correlação positiva forte (DANCEY, REIDY, 2005). Isso significa que há uma tendência para altos escores das variáveis $x_{distancia}(A - E1)$ e $x_{distancia}(A - E2)$ acompanharem altos escores das variáveis $x_{distancia}(E1 - E2)$.

Para ambos os casos, ao se aplicar o teste de hipótese descrito na seção 4.7, os resultados apontam que as correlações são significativas, visto que nas duas situações o p -valor é $< 0,00001$ com $\alpha = 0,01$.

Em um segundo momento, o coeficiente foi usado para avaliar se existe correlação entre as marcações do x -valor do método automático com as marcações do especialista 1 e também do especialista 2. O x -valor corresponde às coordenadas do eixo x dos pixels que compõem as projeções curvilíneas, representando a SSM, em cada amostra de imagem. Em outras palavras, queremos testar se curvaturas delineadas pelos especialistas se correlacionam às curvaturas identificadas pelo método automático. A seguir são mostrados exemplos do coeficiente de correlação para o x -valor de amostras selecionadas.

Dispersão de x-valor (automático x especialista 1)

Amostra 7-I

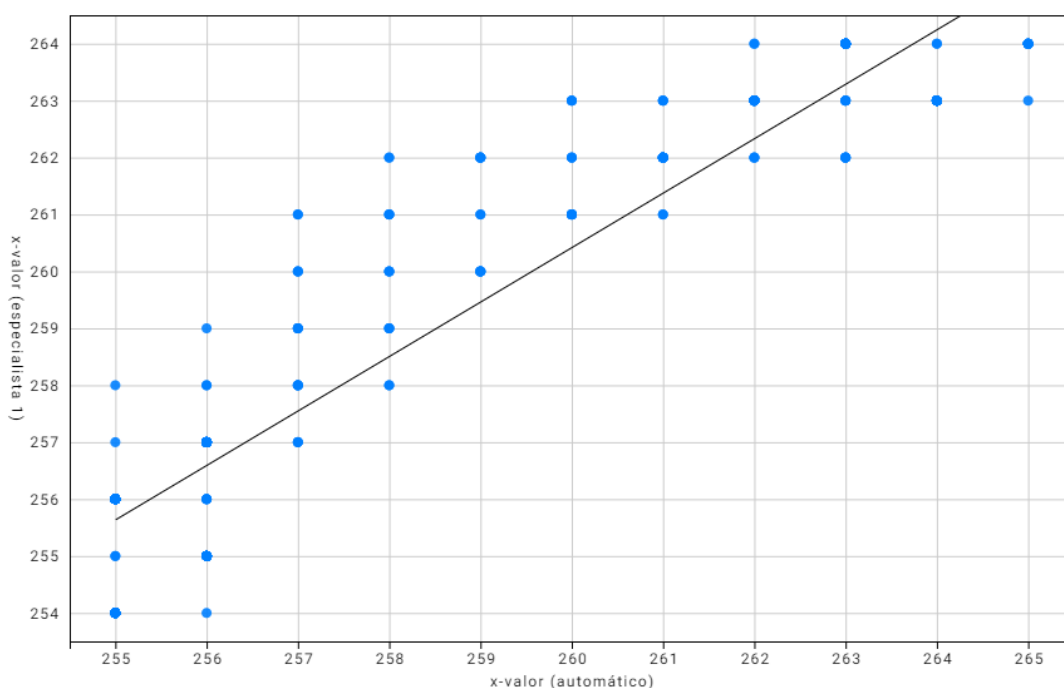


Figura 5.15 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 1 para a amostra 7-I; com $r = 0,9375$

Dispersão de x-valor (automático x especialista 2)

Amostra 2-I

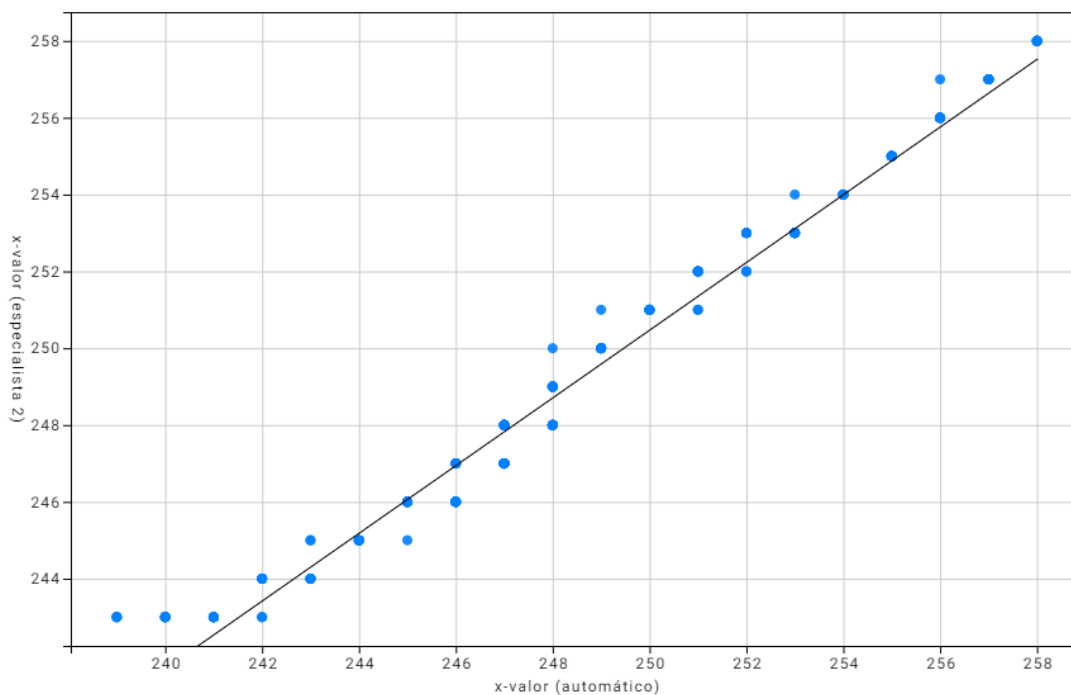


Figura 5.16 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 2 para a amostra 2-I; com $r = 0,9881$

Dispersão de x-valor (automático x especialista 2)

Amostra 20-A

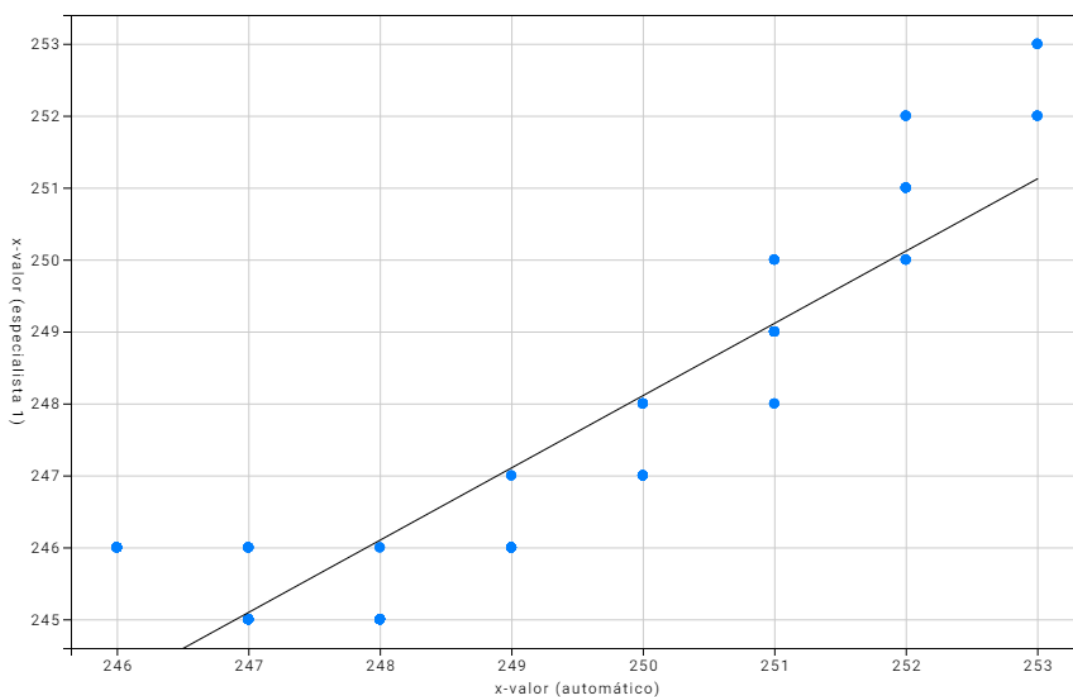
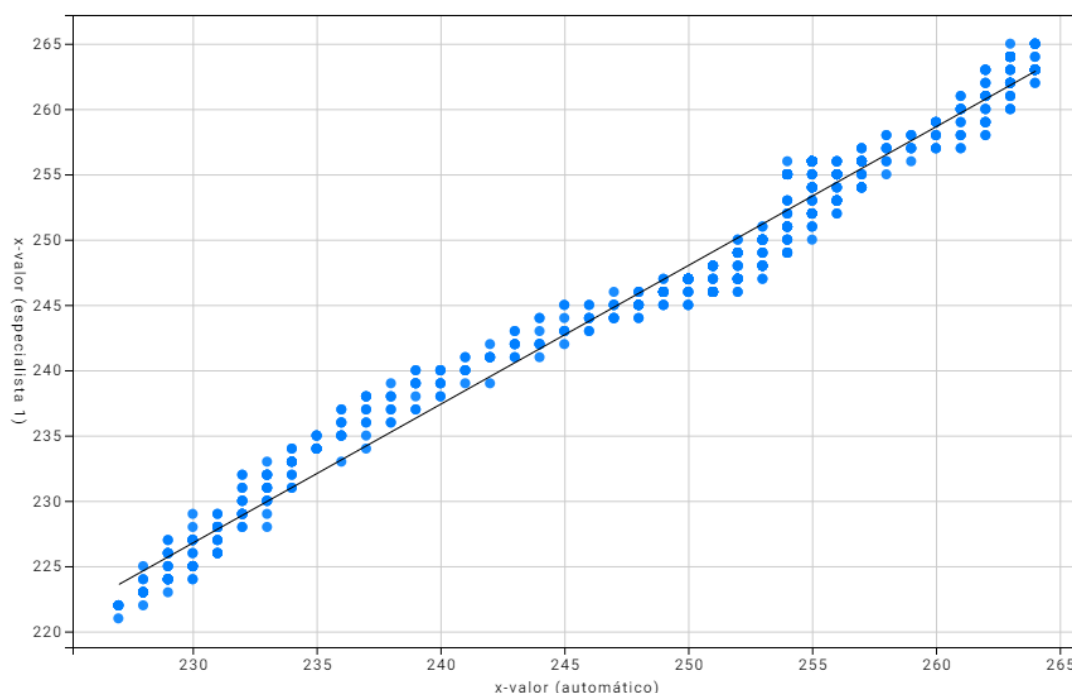


Figura 5.17 - Gráfico de dispersão de x-valor do método automático com o x-valor do especialista 2 para a amostra 20-A; com $r = 0,8882$

Dispersão de x-valor (automático x especialista 1)

Amostra 3-A

**Figura 5.18 - Gráfico de Dispersão de x-valor com $r = 0,9473$**

Apesar do cálculo de correlação de *x-valor* ter sido ilustrado em apenas 5 imagens, no presente trabalho o mesmo foi realizado no conjunto total de amostras (50 imagens), uma a uma. O cálculo para o método automático, tanto entre o especialista 1, como entre o especialista 2, culminou em valores de correlação entre 0,7859 e 0,9895, o que representa uma correlação positiva forte (DANCEY, REIDY, 2005), ou seja, há uma tendência para altos *escores* da variável *x-valor* (A) acompanhar altos *escores* das variáveis *x-valor* (E1) e *x-valor* (E2). Ademais, para todas as amostras, o teste de hipótese descrito na seção 4.6, apontou que as correlações são significativas, visto que em todas as situações o *p-valor* é $< 0,00001$ com $\alpha = 0,01$.

Como reflexão final, podemos concluir que tanto a abordagem através do cálculo de $x_{distancia}$, quanto a abordagem através do cálculo de *x-valor*, apresentaram bons índices de correlação, os quais somados às evidências de bons níveis de significância, mostram que os resultados da aplicação do método automático, além de serem satisfatórios, tendem a uma boa representação da realidade.

5.5 Análise Quantitativa e Qualitativa de Área

Analisando o método em outro contexto, e a fim de avaliar a eficácia do mesmo na análise de assimetrias cerebrais, nesta seção são apresentados os resultados da segmentação dos hemisférios cerebrais quando comparamos as áreas segmentadas pelo método automático proposto com as áreas oriundas da delimitação dos especialistas. Um exemplo visual da aplicação da segmentação automática dos hemisférios cerebrais quando projetada em uma fatia de imagem, é apresentado na Figura 5.19.

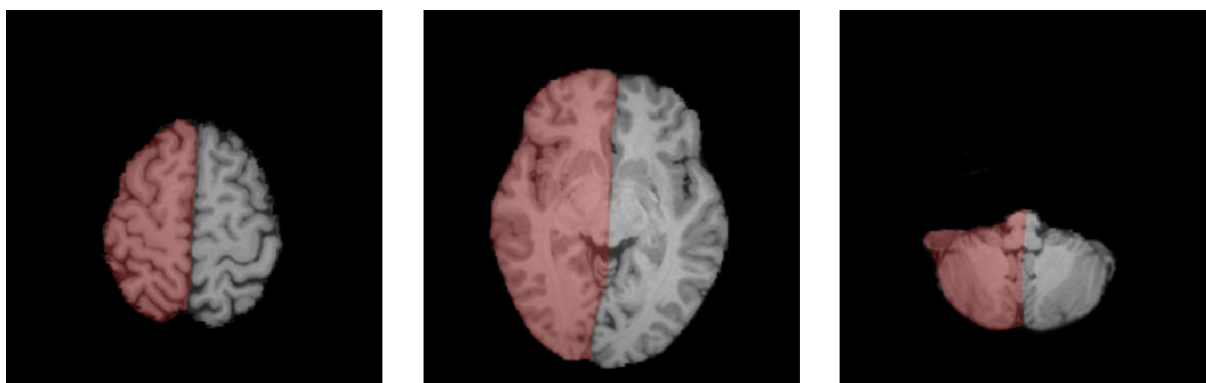


Figura 5.19 - Exemplo visual de segmentação dos hemisférios cerebrais a partir de delimitação automática.

Nos gráficos a seguir são apresentados os valores *DSC* dos resultados da aplicação do método proposto nesse trabalho, de forma que os elementos dos gráficos são nomeados e contextualizados como segue:

- Amostra: representa a identificação de determinada amostra de imagem usada no experimento, em que a letra inicial representa a base de dados da qual a amostra foi extraída, sendo a letra “A” para ADNI, “I” para IXI e “B” para BrainWeb;
- *DSC* A-D (E1): coeficiente de similaridade de Dice da área do hemisfério cerebral direito (em pixels), quando da delimitação do método automático proposto comparada com a delimitação do especialista 1;

- *DSC A-E (E1)*: coeficiente de similaridade de Dice da área do hemisfério cerebral esquerdo (em pixels), quando da delimitação do método automático proposto comparada com a delimitação do especialista 1;
- *DSC A-D (E2)*: coeficiente de similaridade de Dice da área do hemisfério cerebral direito (em pixels), quando da delimitação do método automático proposto comparada com a delimitação do especialista 2;
- *DSC A-E (E2)*: coeficiente de similaridade de Dice da área do hemisfério cerebral esquerdo (em pixels), quando da delimitação do método automático proposto comparada com a delimitação do especialista 2;

Vale mencionar que, detalhes do cálculo de DSC são descritos na seção 4.6, sendo que esta seção se limita à aplicação do mesmo.

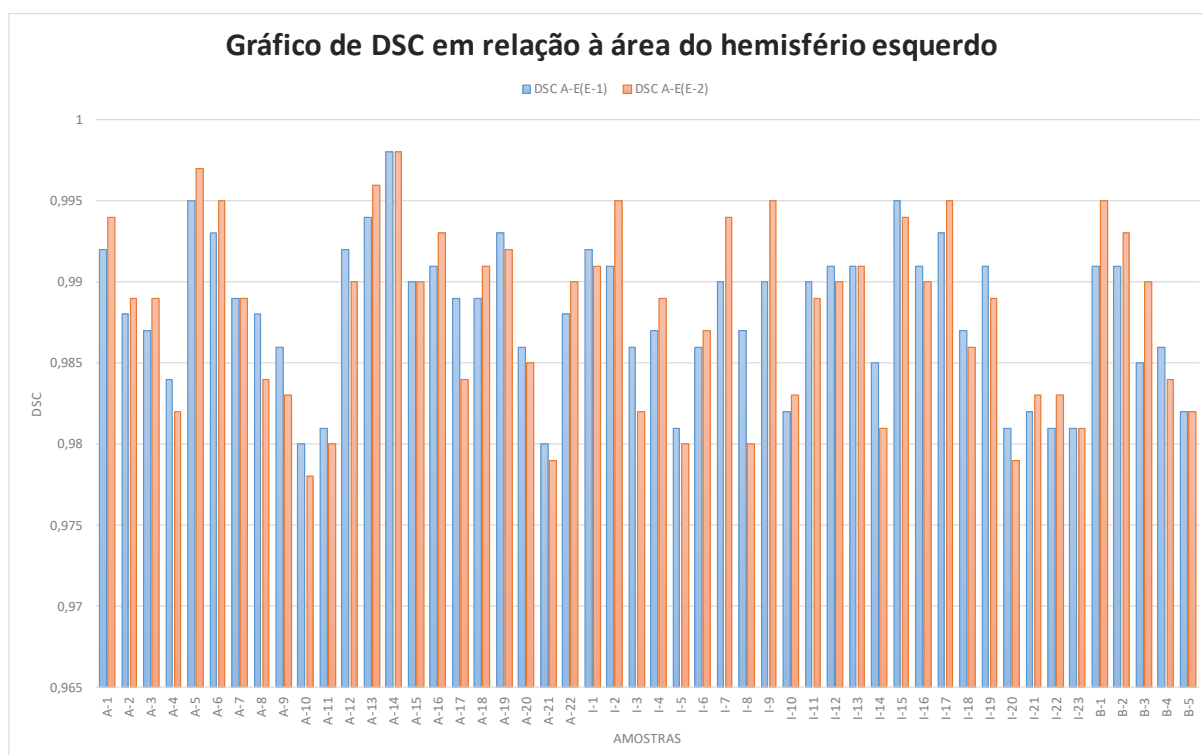


Figura 5.20 - Gráfico de DSC em relação à área segmentada do hemisfério esquerdo

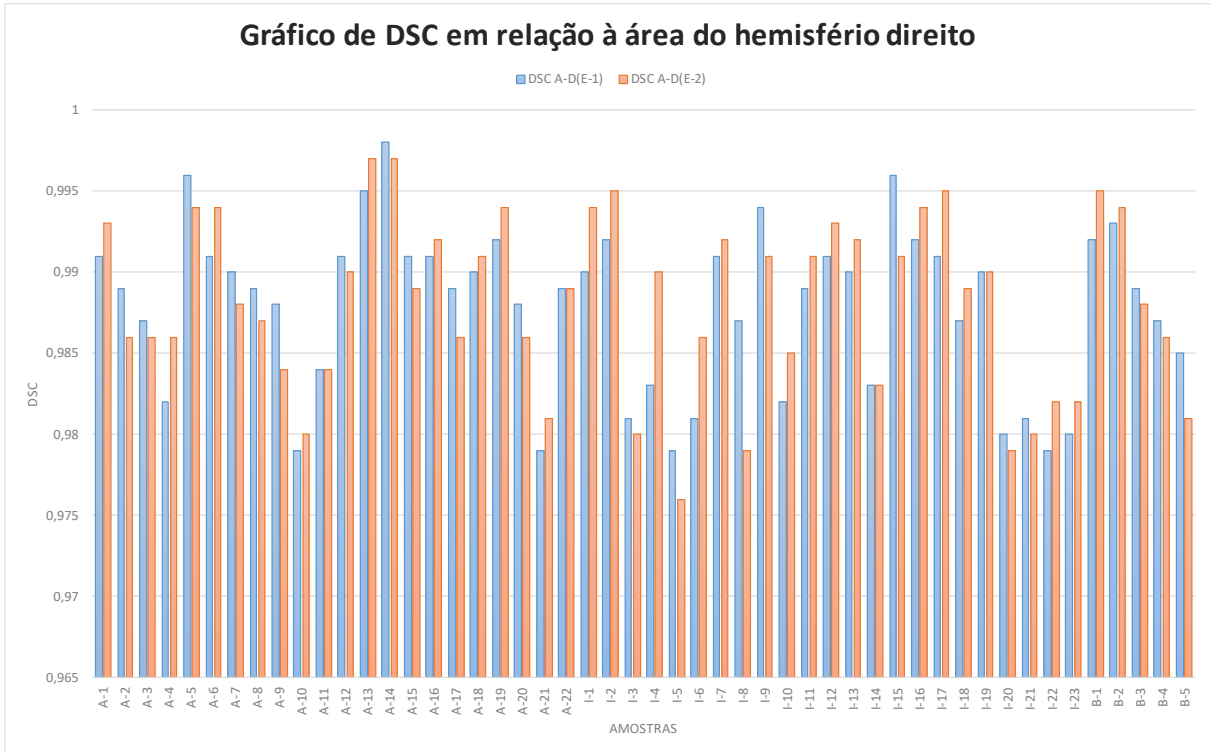


Figura 5.21 - Gráfico de DSC em relação à área segmentada do hemisfério direito

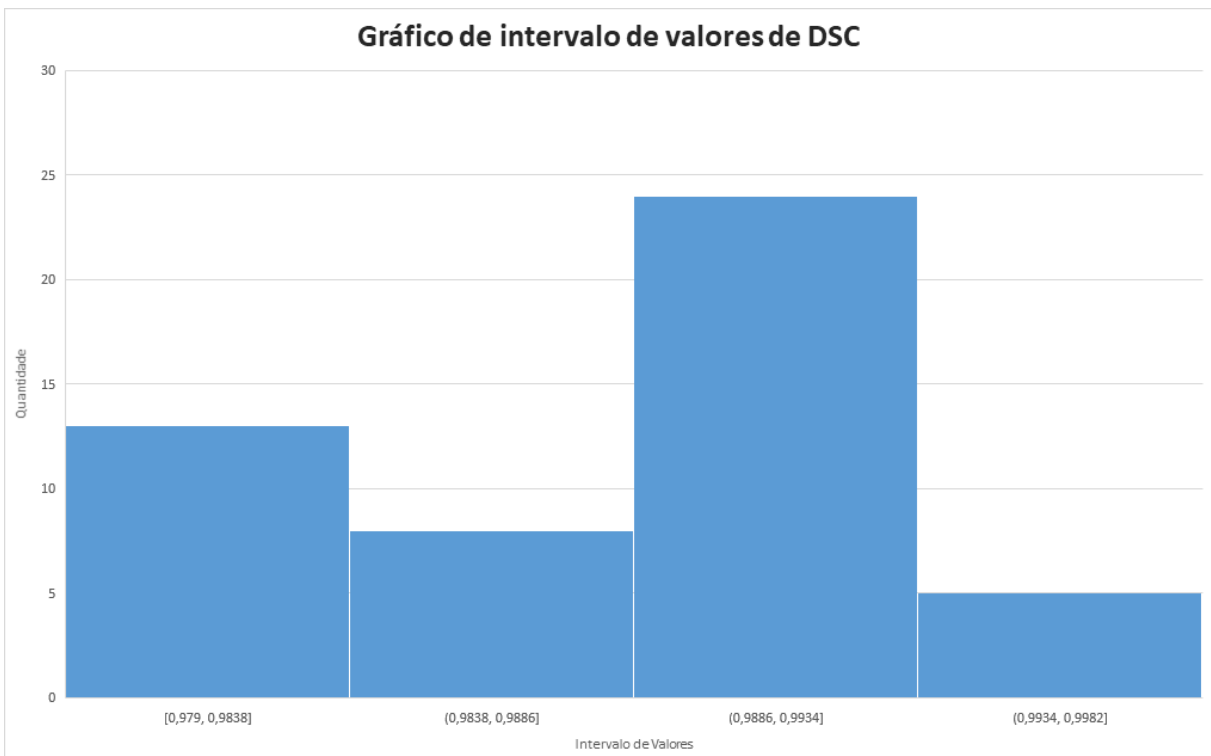


Figura 5.22 - Gráfico de DSC em relação ao intervalo de valores usando os dados de ambos os hemisférios cerebrais

Dados os valores de *DSC*, entre 0,979 e 0,9982, e relevando que segundo Bartko (1991), valores de *DSC* acima de 0,7 indicam boa concordância entre as imagens, podemos considerar que a técnica proposta foi capaz de manter uma boa consistência na segmentação dos hemisférios cerebrais e em consequência tende a cálculos de assimetrias cerebrais com significativa precisão.

De forma análoga ao apresentado na seção 5.4.1, foi realizado o cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (GAYEN, 1951) para as áreas dos hemisférios cerebrais, esquerdo e direito, das 50 amostras de imagens, quando comparamos as segmentações realizadas através do método automático com as segmentações realizadas através das delimitações tanto do especialista 1, como do especialista 2. O objetivo foi analisar se as áreas dos hemisférios cerebrais calculadas da aplicação do método automático são proporcionalmente relacionadas às áreas calculadas da aplicação das delimitações tanto do especialista 1, como do especialista 2.

Quando analisamos os resultados entre a segmentação automática e a segmentação através das marcações do especialista 1, o valor foi $r = 0,8953$. Já para os resultados entre segmentação automática e a segmentação através do especialista 2, o valor foi $r = 0,8822$. Desta forma, tais valores indicam uma correlação positiva forte (DANCEY, REIDY, 2005). Ademais, em ambos os casos o *p-valor* foi menor que 0,00001 com $\alpha = 0,01$. Ou seja, podemos concluir que existem evidências para afirmar que os valores observados do coeficiente de correlação não foram causados por mera amostragem aleatória.

5.6 Análise Comparativa com Métodos de SSM

Para enriquecer os resultados e prover um comparativo entre o método proposto nesse trabalho, aqui abreviado como SSM-AME, e métodos da literatura concebidos com o mesmo propósito, nesta seção é realizada uma breve discussão dos resultados do método proposto em relação aos resultados apresentados nos trabalhos de Kuijf (KUIJF et al., 2014) e de Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016), ambos apresentados na seção 3.3. Vale mencionar que a análise comparativa a ser realizada é genérica, visto que tanto as bases de imagens, quanto

as estratégias de avaliação dos resultados entre os trabalhos são, em parte, diferentes.

O trabalho proposto por Kuijf e amigos (KUIF et al., 2014), aqui abreviado de SSM-MK, foi avaliado com um conjunto de 100 imagens de RM, divididas em dois conjuntos, A e B. O conjunto A foi construído com amostras aleatórias, já o conjunto B foi composto de imagens com algum grau de torque cerebral. As amostras foram extraídas da base SMART-MR, um conjunto de imagens de pacientes com manifestação de doenças arteriais, oriundas de um estudo sobre envelhecimento cerebral conduzido por Geerlings (GEERLINGS et al., 2010). Como métrica de avaliação foi usado o valor da quantidade absoluta de volume (em ml) do tecido cerebral, resultante da diferença entre marcações do referido método e de delineações realizadas por dois especialistas (E1 e E2). As marcações do especialista E2 são usadas apenas para calcular a concordância intra-especialistas. A qualidade do algoritmo foi computada através da comparação entre os dados do experimento e dos dados extraídos com o método de PSM de Volkau (PSM-V) (VOLKAU et al., 2006). Os resultados do método SSM-MK são apresentados na Tabela 5.4, de forma que as colunas e linhas da tabela são nomeadas e contextualizadas da seguinte forma:

- Resultado: Valores do experimento para intra-especialistas (Intra), método de SSM de Kuijf (KUIF et al., 2014) e método de PSM de Volkau (PSM-V);
- Fonte: Fonte de dados das imagens do experimento;
- Va: Quantidade absoluta de volume (em ml) para o conjunto A;
- Vb: Quantidade absoluta de volume (em ml) para a amostra B.

Tabela 5.4 - Resultados apresentados no trabalho de Kuijf (KUIF et al., 2014)

Resultado	Fonte	Va	Vb
Intra	SMART-MR	1,24 ± 0,36	1,40 ± 0,40
SSM-MK	SMART-MR	2,02 ± 0,66	2,23 ± 0,77
PSM-V	SMART-MR	2,71 ± 1,05	4,85 ± 2,79

Apesar das métricas e referências usadas na avaliação do trabalho de Kuijf (KUIF et al., 2014) serem diferentes das usadas em SSM-AME, ao analisarmos o percentual de ganho do método SSM-MK em relação a um método de delineação de

plano, o método proposto em SSM-AME, considerando os valores de $x_{distancia}$ como comparativo, é proporcionalmente superior. O método SSM-MK conseguiu uma melhora média de 25% em um conjunto de amostras aleatórias e 55% em amostras com algum grau de torque. Em contrapartida, o método proposto em SSM-AME atingiu uma melhora média de 52% em um conjunto de amostras aleatórias e 65% em amostras com torque. Ademais os desvios-padrão dos resultados de SSM-AME são proporcionalmente menores, o que significa que seus resultados tendem a ser mais consistentes.

Em relação ao trabalho de Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016), aqui abreviado como SSM-KP, o mesmo foi avaliado usando um conjunto de 18 imagens de RM, extraídas da base *Internet Brain Segmentation Repository* (IBSR). A precisão da abordagem proposta é avaliada usando medidas de similaridade baseadas em sobreposição de região, Dice (DICE, 1945) e Jacard (JACCARD, 1912). As medidas são extraídas comparando o volume dos hemisférios cerebrais, esquerdo e direito, segmentados a partir do método SSM-KP, com volumes previamente delineados por especialistas.

Os resultados de SSM-KP são apresentados na Tabela 5.5, de forma que as colunas e linhas da tabela são nomeadas e contextualizadas da seguinte forma:

- Resultado: Valores do experimento para as áreas dos hemisférios cerebrais, esquerdo (H-ESQ) e direito (H-DIR);
- Fonte: Fonte de dados das imagens do experimento;
- DSC: Medida de Dice (DICE, 1945);
- J: Medida de Jacard (JACCARD, 1912).

Tabela 5.5 - Resultados apresentados no trabalho de Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016)

Resultado	Fonte	DSC	J
H-ESQ	IBSR	0,931 ± 0,046	0,913 ± 0,065
H-DIR	IBSR	0,922 ± 0,038	0,906 ± 0,039

Para fins de comparação do método SSM-KP com o método SSM-AME, nos limitamos à investigação das medidas de DSC. Apesar do valor DSC do método SSM-KP ser dado em “volume” e o valor de DSC do método SSM-AME ser dado em “área”, ambos foram aplicados dentro do mesmo contexto, assim sendo,

consideramos justa uma avaliação comparativa entre ambos os métodos usando tal medida. Como primeira reflexão a respeito do método SSM-KP, apesar dos resultados do experimento indicarem, segundo Bartko (1991), boa concordância com o valor real, notamos que 18 amostras é um conjunto de dados relativamente pequeno, o qual pode ter induzido viés nos resultados. Outro fato que vale ser mencionado, é que não se sabe se as amostras possuem ou não torque cerebral, fato que também pode influenciar no resultado. Através de uma comparação quantitativa dos resultados entre o método SSM-KP e SSM-AME, notamos que os valores de DSC são próximos, com uma pequena vantagem para o método SSM-AME: $0,987 \pm 0,044$ contra $0,931 \pm 0,046$ em relação ao hemisfério esquerdo e $0,988 \pm 0,051$ contra $0,922 \pm 0,038$ em relação ao hemisfério direito.

5.7 Considerações Finais

De maneira geral, os resultados obtidos pela delimitação automática da FIH obtida pelo método desenvolvido neste trabalho apresentaram relativa concordância com as marcações manuais realizadas tanto pelo especialista 1 como pelo especialista 2, sendo capaz de manter boa consistência na delimitação mesmo entre imagens de diferentes bases de dados e com diferentes tipos de torque, e apresenta resultados superiores ao método de PSM de referência e aos métodos de Kuijf (KUIJF et al., 2014) e de Kalavathi e Prasath (KALAVATHI; PRASATH, 2016).

Um ponto importante a ser observado, é que o método automático proposto teve desempenho superior em relação ao método de referência em praticamente todas as amostras perante o valor de $x_{distancia}$. Porém, em contrapartida, um fato a ser mencionado, é que o sucesso do método proposto nesse trabalho, é dependente do método de referência (PSM). Ou seja, erros demasiadamente grosseiros no método de referência, possivelmente levariam ao insucesso do método proposto nesse trabalho (SSM).

Um último ponto a ser discutido é em relação ao tamanho da amostra utilizada para computar os resultados. Apesar de optarmos por computar os resultados usando 50 imagens, seria importante compor uma base com um número de amostras suficientemente variada nas características idade, raça, e traços

patológicos, inclusive com fonte diversa no quesito marca e característica de aparelhos de ressonância magnética. No entanto, o grande problema é que tal abordagem necessitaria de um estudo investigativo das imagens amparado por especialistas, além de possíveis parcerias com hospitais, visto que as bases disponíveis de forma aberta são limitadas, e normalmente tratam de indivíduos com características específicas. Construir tal base, seria tarefa dispendiosa, financeiramente cara e complexa, não cabendo no escopo desse trabalho. No quesito idade dos indivíduos da amostra, vale mencionar, que o método ROBEX, usado na etapa de remoção do crânio (seção 4.3.4), trabalha com um modelo de pessoa adulta como padrão para o treinamento do modelo discriminativo, impossibilitando seu uso em imagens de populações muito jovens, e automaticamente limitando o método do presente trabalho a ser aplicado apenas em populações com intervalo de idade específico.

Capítulo 6

CONCLUSÕES

Este capítulo apresenta as conclusões finais deste trabalho de Mestrado e indica alguns possíveis trabalhos futuros.

6.1 Conclusões Finais

Este trabalho de Mestrado teve por objetivo desenvolver um método de detecção automática de SSM em imagens de RM do cérebro humano, o qual pudesse ser usada como base para a análise de assimetrias cerebrais. A motivação por trás desta pesquisa está relacionada a demanda por medidas quantitativas mais precisas e necessárias ao estudo e compreensão de doenças neurológicas, as quais são descritas em vários trabalhos de pesquisa, como tendo possível relação com assimetrias cerebrais. Técnicas computacionais automáticas, como a proposta neste trabalho, podem proporcionar maior agilidade e confiabilidade à tarefa de pesquisa e análise de imagens médicas, diminuindo assim, falsos resultados referentes ao comportamento e ao diagnóstico de doenças neurológicas.

Conforme explicado ao longo dos capítulos anteriores, o desenvolvimento de técnicas automáticas para a detecção de uma superfície que represente de maneira fiel as assimetrias do cérebro humano possui muitos desafios, dentre os quais podemos citar: problemas no processo de aquisição de imagens, diferenças nas intensidades de imagens entre aparelhos, tecidos indesejados ao processo, patologias e deformações naturais da anatomia do encéfalo. As poucas propostas encontradas na literatura a respeito do problema apresentam pontos de fragilidade,

seja no quesito avaliação do método proposto, na clareza dos resultados, na facilidade de reprodutibilidade do método ou em pontos sensíveis do processo. Para tanto, no presente trabalho, buscou-se o desenvolvimento de uma nova abordagem, realizada através de técnicas de processamento de imagens e visão computacional, combinando informações volumétricas (3D), como remoção do crânio, detecção de plano sagital de referência e construção de superfície sagital, e bidimensionais (2D), como as obtidas do processamento da ROI, segmentação da FIH através de filtragem baseada em hessianas e aproximação de curva por pontos de controle.

Como reflexão, um ponto que pode ser melhorado na técnica diz respeito à opção por um algoritmo de demarcação da região de interesse que seja independente de um método terceiro, visto que, no caso do presente trabalho, erros exacerbados no método de referência, o qual é vinculado ao processo de demarcação de área de interesse, levariam ao insucesso do método proposto nesse trabalho. Ademais, a técnica de filtragem da estrutura da FIH usando matriz Hessiana, poderia ter sua aplicabilidade melhorada, de modo a detectar os sulcos de maneira direcional, evitando assim a filtragem de sulcos periféricos ao elemento principal da FIH. Por fim, uma melhoria menos importante seria efetuar a substituição do método de remoção do crânio, por um método mais aprimorado, que contemple indivíduos com idades irrestritas.

De maneira geral, dentro do espaço de amostras em que o método foi testado, e por meio da análise quantitativa e qualitativa das delineações e segmentações apresentadas, foi possível observar que a técnica proposta se mostrou muito promissora, obtendo ótima concordância com as marcações manuais fornecidas pelos especialistas.

Mesmo com as dificuldades relatadas, o processo de detecção de uma superfície que se adéque as assimetrias do cérebro, mostrou-se plausível de ser aplicado e utilizado, ao menos como referência, em amostras de imagens reais distintas, colaborando com medidas quantitativas mais precisas em estudos de doenças neurológicas, como esquizofrenia, epilepsia e doença de Alzheimer.

6.2 Contribuições

Com base no que foi realizado nesta pesquisa, pode-se dizer que este trabalho teve as seguintes contribuições:

- Elaboração de estratégia para transpor o problema, originalmente volumétrico, para o espaço bidimensional, através do “fatiamento” da imagem de entrada;
- Criação de estratégia para segmentação da fissura inter-hemisférica no plano 2D usando filtragem de estruturas em forma de vasos através do uso de matriz Hessiana;
- Elaboração de estratégia para realização de marcações em uma fatia de imagem, considerando marcações de fatias anteriores;
- Criação de base de imagens rotuladas por especialistas.

6.3 Trabalhos Futuros

Os trabalhos futuros derivados deste projeto envolvem o estudo e análise de atributos de assimetria nas imagens cerebrais de RM, a fim de quantificar e identificar indícios da manifestação de doenças neurológicas antes que elas entrem no estágio irreversível, provendo assim, meios de referência para a aplicação de diagnósticos precoces.

REFERÊNCIAS

AITCHISON, J. The Statistical Analysis of Compositional Data. New York, NY, USA: Chapman and Hall, 1986.

ANGULAKSHMI, M.; PRIYA, G. G. L. Automated brain tumour segmentation techniques - A review. International Journal of Imaging Systems and Technology, v. 27, n. 1, p. 66-67, 2017.

ARNOLD, J.; LIOW, J.; SCHAPER, K.; STERN, J.; SLED, J.; SHATTUCK, D.; WORTH, A.; COHEN, M.; LEAHY, R.; MAZZIOTTA, J.; ROTTENBERG, D. Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects. NeuroImage, v. 13, n. 5, p. 931–943, 2001.

BARRICK, T. R.; MACKAY, C. E.; PRIMA, S.; MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; CROW, T. J.; ROBERTS, N. Automatic analysis of cerebral asymmetry: an exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. NeuroImage, v. 24, n. 3, p. 678–691, 2005.

BARTKO, J. J. Measurement and reliability: Statistical thinking considerations. Schizophrenia Bulletin, v. 17, n. 3, p. 483-489, 1991.

BERGER, A. Magnetic resonance imaging. BMJ (Clinical research ed.), v. 324, p. 35, 2002.

BILDER, R.; WU, H.; BOGERTS, B.; DEGREEF, G.; ASHTARI, M.; ALVIR, J.; SNYDER, P.; LIEBERMAN, J. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. American Journal of Psychiatry, v. 151, n. 10, p. 1437–1447, 1994.

BLAUSEN MEDICAL. Medical gallery of Blausen Medical 2014. 2014. Disponível em: <https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014>.

BOOR, C. D. A Practical Guide to Splines. New York, NY, USA: Springer-Verlag, 1978.

BRADSKY, G.; KAEHLER, A. Learning OpenCV: Computer Vision with the OpenCV Library. New York, NY, USA: O'Reilly Media, 2008.

BRUMMER, M. Hough transform detection of the longitudinal fissure in tomographic head images. IEEE Transactions on Medical Imaging, v.10, p. 74–81, 1991.

BULLMORE, E. et al. Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. *Neuroimage*, v. 47, n. 3, p. 1125-1134, 2009.

CADAR, D. *Volumetric Evaluations of Brain Imaging (MRI) and Cognitive Correlates in Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment and Elderly controls*. Dissertação (Mestrado) - King's College, Institute of Psychiatry, London, UK, 2009.

CHAU, C.; SIU, W. Generalised Hough Transform using Regions with Homogeneous Color. *International Journal of Computer Vision*, v. 59, p. 183-199, 2004.

COHEN, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, NY, USA: Erlbaum, 1988.

CROW, T. J. Schizophrenia as an anomaly of cerebral asymmetry. In: *Imaging of the Brain in Psychiatry and Related Fields*. Heidelberg, DE: Springer, 1993. p. 3–17.

DANCEY, C. P.; REIDY, J. *Estatística Sem Matemática para Psicologia: Usando SPSS para Windows*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

DAVIDSON, R. J, HUGDAHL, K. *Brain Asymmetry*. Cambridge, MA, USA: MIT Press/Bradford Books, 1996.

DICE, L. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* v. 26, n. 3, p. 297–302, 1945.

EDELMAN, R. R. The History of MR Imaging as Seen through the Pages of Radiology. *Radiology*, v. 273, n. 2, p. 181–200, 2014.

FACON, J. *Morfologia Matemática: Teoria e Exemplos*. Curitiba: Editora Universitária Champagnat, 1996.

FERRARI, R. J.; PINTO, C. H. V.; MOREIRA, C. A. F. Detection of the midsagittal plane in MR images using a sheetness measure from eigenanalysis of local 3D phase congruency responses. In: *IEEE International Conference on Image Processing*. Phoenix, AZ, USA: IEEE, 2016, p. 2335-2339.

FILHO, O. M.; NETO, H. V. *Processamento Digital de Imagens*. Rio de Janeiro: Brasport, 1999.

FLORACK, L. M. et al. Scale and the differential structure of images. *Image and Vision Computing*, v. 10, n. 6, p. 376–388, 1992.

FREIRE, P.; SILVA, B. G.; PINTO, C. V.; MOREIRA, C. F.; FERRARI, R. Midsagittal plane detection in magnetic resonance images using phase congruency, Hessian matrix and symmetry information: a comparative study. In: *International Conference on Computational Science and its Applications*. Melbourne, AUS: Computational Science and Its Applications, 2018, p. 245-260.

GANZETTI, M.; WENDEROTH, N.; MANTINI, D. Quantitative Evaluation of Intensity Inhomogeneity Correction Methods for Structural MR Brain Images. *Neuroinformatics*, v. 14, p. 5–21, 2016.

GEERLINGS, M. I., APPELMAN, A. P. A., VINCKEN, K. L., ALGRA, A., WITKAMP, T. D., MALI, W. P. T. M., VAN DER GRAAF, Y. Brain volumes and cerebrovascular lesions on MRI in patients with atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *Atherosclerosis*, v. 210, n.1, p. 130–136, 2010.

GESCHWIND, N. Human brain: Left-right asymmetries in temporale speech region. *Boston Studies in the Philosophy of Science*, v. 16, p. 364–369, 1974.

GOLDMAN, S. A. Overview of Brain Tumors. 2018. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/home/brain,-spinal-cord,-and-nerve-disorders/tumors-of-the-nervous-system/overview-of-brain-tumors>>

GONÇALVES, N. *Advances in Analysis and Exploration in Medical Imaging*. Tese (Doutorado) - Aalto University, Espoo, FIN, 2014.

GONZALEZ, R; WOODS, R. Digital Image Processing. New Jersey, USA: Prentice Hall, 2002.

GUDBJARTSSON, H.; PATZ, S. *The Rician distribution of noisy MRI data*. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 34, n. 6, p. 910–914, 1995.

HANSON, L. G. Introduction to Magnetic Resonance Imaging techniques. Copenhagen, DK: DRCMR, 2009.

HARRISON, P. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, v. 122, n. 4, p. 593-624, 1999.

HERBERT, M. et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole brain analysis. *Brain*, v. 128, n. 1, p. 213-226, 2005.

HIGHLEY, J. R.; DELISI, L. E.; ROBERTS, N.; WEBB, J. A.; RELJA, M.; RAZI, K.; CROW, T. J. Sex-dependent effects of schizophrenia: an MRI study of gyral folding, and cortical and white matter volume. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, v. 124, n. 1, p. 11–23, 2003.

HU, Q.; NOWINSKI, W. L. A rapid algorithm for robust and automatic extraction of the midsagittal plane of the human cerebrum from neuroimages based on local symmetry and outlier removal. *NeuroImage*, v. 20, n. 4, p. 2153–2165, 2003.

IBÁÑEZ, L. et al. The ITK software guide 2.4. New York, USA : Kitware, 2005.

IGLESIAS, J. E.; LIU, C. Y.; THOMPSON, P. M.; Z. TU. Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 30, n. 9, p. 1617–1634, 2011.

JACCARD, P. étude comparative de la distribution florale dans une portion des alpes et des jura. Bulletin de la Société vaudoise des Sciences Naturelles, Impr. Corbaz, v. 37, p. 547–579, 1901.

JUNIOR, G. B. V. ESTATÍSTICA: Teste Z (ou Escore Padronizado). 2012. Disponível em: <http://www.cpaqv.org/estatistica/teste_z.pdf>.

KAEHLER, A.; BRADSKI, G. Learning OpenCV 3: Computer Vision in C++ with the OpenCV Library. Boston, MA, USA: O'Reilly Media, 2016.

KALAVATHI, P.; PRASATH, V. B. S. Automatic segmentation of cerebral hemispheres in MR human head scans. International Journal of Imaging Systems and Technology, v. 26, n.3, p. 15-23, 2016.

KIM, J. S.; KOO, D. L.; JOO, E. Y.; KIM, S. T.; SEO, D. W.; HONG, S. B. Asymmetric Gray Matter Volume Changes Associated with Epilepsy Duration and Seizure Frequency in Temporal-Lobe-Epilepsy Patients with Favorable Surgical Outcome. Journal of Clinical Neurology, v. 12, n. 3, p. 323-331, 2016.

KRUGGEL, F., CRAMON, D.Y. Alignment of magnetic-resonance brain datasets with the stereotactical coordinate system. Med. Image Anal., v. 3, n. 2, p. 175–185, 1999.

KUIJF, H. J. et al. Automatic Extraction of the Midsagittal Surface from Brain MR Images using the Kullback–Leibler Measure. Neuroinformatics, v. 12, p. 395–403, 2014.

KWONG, R. Y.; YUCEL, E. K. Computed tomography scan and magnetic resonance imaging. Circulation. Cardiology patient pages, v. 108, p. 104–106, 2003.

LIANG, L.; RELLY, K.; WOODS, R.; ROTTENBERG, D. Automatic segmentation of left and right cerebral hemispheres from MRI brain volumes using the graph cuts algorithm. NeuroImage, v. 34, p. 1160-1170, 2007.

LINDEBERG, T. Feature detection with automatic scale selection. International Journal of Computer Vision, Kluwer Academic Publishers, v. 30, n. 2, p. 79–116, 1998.

LIU, C. H. Anatomical, functional and molecular biomarker applications of magnetic resonance neuroimaging. Future Neurology, v. 10, n. 1, p. 49–65, 2015.

MACKAY, C. E.; BARRICK, T. R.; ROBERTS, N.; DELISI, L. E.; MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; CROW, T. J. Application of a new image analysis technique to study brain asymmetry in schizophrenia. Psychiatry Research, v. 124, n. 1, p. 25–35, 2003.

MACOVSKI, A. Noise in MRI. Magnetic Resonance in Medicine, v. 36, n. 3, p. 494–497, 1996.

MADABHUSHI, A.; UDUPA, J. K. New methods of MR image intensity standardization via generalized scale. Med Phys, v. 33, n. 9, p. 3426-3434, 2006.

MAES, F.; VAN, L. K.; DELISI, L.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P. Quantification of cerebral grey and white matter asymmetry from MRI. *Lecture Notes in Computer Science*, v. 1679, p. 348–357, 1999.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. *Human Anatomy & Physiology*: 9. ed. Boston, MA, USA: Pearson, 2012.

MILANFAR, P. A tour of modern image filtering: new insights and methods, both practical and theoretical. *IEEE Sign. Proc. Mag.*, v. 30, n. 1, p. 106-128, 2013.

MORALES, E. B.; GONZALEZ, J. L. P.; SAAVEDRA, K. C. R.; MEDINA, V. Evaluation of Brain Tortuosity Measurement for the Automatic Multimodal Classification of Subjects with Alzheimer's Disease. *Computational Intelligence and Neuroscience*, v. 2020, p. 1-11, 2020.

MAGNET ACADEMY. *MRI: A Guided Tour*. 2020. Disponível em: <<https://nationalmaglab.org/education/magnet-academy/learn-the-basics/stories/mri-a-guided-tour>>.

NETTER, F. *Atlas de Anatomia Humana*: 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NOTESTINE, C. et al. Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: effects of diagnosis, bias correction, and slice location. *Hum Brain Mapp.*, v. 27, n. 2, p. 99–113, 2006.

NUZZO, R. Scientific method: statistical errors. *Nature*, v. 506, n. 7487, p. 150–152, 2014.

NYUL, L.; UDUPA, J. K.; ZHANG, X. New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 19, n. 2, p. 143–150, 2000.

OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, v. 9, p. 62-66, 1979.

OURSELIN, S.; STEFANESCU, R.; PENNEC, X. Robust registration of multi-modal images: Towards real-time clinical applications. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, v. 2489, p. 140–147, 2002.

PEPE A. et al. Automatic statistical shape analysis of cerebral asymmetry in 3D T1-weighted magnetic resonance images at vertex-level: application to neuroleptic-naïve schizophrenia. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 31, n. 5, p. 676-687, 2013.

PEREIRA, L. R. Ajuste de curvas B-Spline fechada com peso. *Dissertação (Mestrado)* — Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2014.

PINTO, C. H. V.; FERRARI, R. J. Initialization of deformable models in 3D Magnetic Resonance Images guided by automatically detected phase congruency point landmarks. *Pattern Recognition Letters*, v. 79, p. 1–7, 2016.

PINTO, C. H. V. Construção e aplicação de atlas de pontos salientes 3D na inicialização de modelos geométricos deformáveis em imagens de Ressonância Magnética. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2016.

POLONI, K. M. Detecção automática de alterações estruturais cerebrais em imagens de Ressonância Magnética de pacientes com a doença de Alzheimer. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2018.

RIBOLSI, M; DASKALAKIS, Z. J.; SIRACUSANO, A.; KOCH, G. Abnormal asymmetry of brain connectivity in Schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 8, 2014.

RITTER, F.; BOSKAMP, T.; HOMEYER, A.; LAUE, H.; SCHWIER, M.; LINK, F.; PEITGEN, H. O. Medical image analysis: a visual approach. *IEEE Pulse*, v. 2, n. 6, p. 60–70, 2011.

SALADIN, K. *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*, 10 ed. New York, NY, USA: McGraw Hill, 2014.

SCHROEDER, W. et al. *The Visualization Toolkit*, 3rd Edition. New York, USA: Kitware, 2003.

SHIRLY, S.; RAMESH, K. Review on 2D and 3D MRI Image Segmentation Techniques. *Current Medical Imaging*, v. 15, n. 2, p. 150–160, 2019.

SLED, J. G. et al. A non-parametric Method for Automatic Correction of Intensity Non-uniformity in MRI Data. *IEEE Trans Med Imaging*, v. 17, n. 1, p. 87-97, 1998.

SMARTDRAW COLLECTION. Professional Healthcare and Anatomy Chart Templates. 2018. Disponível em: <<https://www.smartdraw.com/nervous-system/examples/the-brain-superior-view>>.

THOMPSON, P. et al. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, v. 8, n. 6, p. 492-509, 1998.

TOGA, W; THOMPSON, P. M. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 4, p. 37-48, 2003.

TUSTISON, N. J.; AVANTS, B. B.; COOK, P. A.; ZHENG, Y.; EGAN, A.; YUSHKEVICH, P. A.; GEE, J. C. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, 2010.

VAN LEEMPUT, K.; MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P. Automated Model-Based Bias Field Correction of MR Images of the Brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 18, n. 10, p. 885-896, 1999.

VOLKAU, I.; PRAKASH, B.; ANANTHASUBRAMANIAM, A.; GUPTA, V.; AZIZ, A.; NOWINSKI, W.L. Quantitative analysis of brain asymmetry by using the divergence

measure: normal-pathological brain discrimination. *Acad. Radiol.* v. 13, p. 752–758, 2006.

WECKER, J.; SOARES, M.; LENZ, D. Aula de anatomia. 2001. Disponível em: <www.auladeanatomia.com>.

WESTBROOK, C.; ROTH, C.; TALBOT, J. *MRI in Practice*. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2005.

WU, W. C.; HUANG, C. C.; CHUNG, H. W.; LIOU, M.; HSUEH, C. J.; LEE, C. S.; WU, M. L.; CHEN, C. Y. Hippocampal alterations in children with temporal lobe epilepsy with or without a history of febrile convulsions: Evaluations with MR volumetry and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 26, n. 5, p. 1270–1275, 2005.

YOO, T. S. et al. Engineering and Algorithm Design for an Image Processing API: A Technical Report on ITK - The Insight Toolkit. *Stud Health Technol Inform*, v. 85, p. 586-592, 2002.

ZHAO, L.; HIETALA, J.; TOHKA, J. Shape analysis of human brain interhemispheric fissure bending in MRI. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, v. 12, n. 2, p. 216 - 223, 2009.

ZHAO, L.; RUOTSALAINEN, U.; HIRVONEN, J.; HIETALA, J.; TOHKA, J. Automatic cerebral and cerebellar hemisphere segmentation in 3D MRI: adaptive disconnection algorithm. *Medical Image Analysis*, v. 14, p. 360–372, 2010.

ZILLES, K.; KAWASHIMA, R.; DABRINGHAUS, A.; FUKUDA, H.; SCHORMANN, T. Hemispheric shape of European and Japanese brains: 3D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage*, v. 13, n. 2, p. 262-271, 2001.