

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

**João Gabriel Coli de Souza Monteneri  
Nacinben**

**Aprimoramento de um modelo iterativo  
de segmentação de lesões de esclerose  
múltipla em imagens de ressonância  
magnética**

São Carlos  
2022

**João Gabriel Coli de Souza Monteneri  
Nacinben**

**Aprimoramento de um modelo iterativo  
de segmentação de lesões de esclerose  
múltipla em imagens de ressonância  
magnética**

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

Área de concentração: Processamento Digital de Imagens

Orientador: Ricardo José Ferrari

São Carlos  
2022

*Dedico este trabalho à minha família, amigos, professores e a todos que de alguma maneira ajudaram-me a me tornar quem sou e a chegar onde estou.*

---

# Agradecimentos

---

Agradeço primeiramente à minha família. Aos meus pais, Paulo e Francislene, pelo inesgotável amor e suporte, bem como por ensinar todos os valores que levo comigo. Aos meus irmãos, João Lucas e João Pedro, por todo o companheirismo e amizade desde sempre. Aos meus grandes amigos e irmãos de vida, Italo, Leonardo, Ricardo e Vitor, por todos os momentos dentro e fora da Universidade, tanto os passados quanto os que ainda virão. Ao Prof. Dr. Ricardo José Ferrari pela orientação e ensinamentos, por confiar no meu potencial no mundo acadêmico e por seu trabalho de excelência. A todos os meus demais colegas e amigos com quem dividi minha jornada. A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de São Carlos pelos ensinamentos e serviços prestados. E a todos que ao longo de todos esses anos tenham impactado minha vida de alguma maneira.

*“See, in all our searching, the only thing we’ve found that makes the emptiness bearable,  
is each other.”  
(Carl Sagan)*

---

# Resumo

---

Esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória, crônica e desmielinizante que afeta o sistema nervoso central (SNC). A EM é possivelmente autoimune e acomete principalmente a população de jovens adultos. Embora seu diagnóstico seja primariamente clínico, o imageamento por ressonância magnética (RM) tem se mostrado uma ferramenta subsidiária muito importante na confirmação do diagnóstico, no acompanhamento da evolução da doença e de sua terapia, uma vez que permite evidenciar a evolução da doença no espaço e no tempo. Visto que a delimitação manual (ou semiautomática) das lesões de EM em imagens RM consome muito tempo e é propensa a variabilidades intra e interobservadores, técnicas de segmentação de imagens têm sido desenvolvidas para o cálculo automático do volume das lesões em imagens RM tridimensionais (3D), dentre os quais pode-se citar o método *iterative Student's t Mixture Model* (iStMM) do Departamento de Computação da Universidade Federal de São Carlos - projeto FAPESP Número 2016/15661-0. Apesar de apresentar resultados próximos aos presentes na literatura, o método possui duas limitações que foram alvo de estudo desse trabalho de conclusão de curso, sendo elas: (a) falta de uma estratégia de parada para a técnica, que executa um número fixo de iterações; (b) falta de um critério automático para a seleção do número de agrupamentos do modelo de mistura t-Student, que atualmente sempre busca segmentar uma quantidade fixa de *clusters*. Neste âmbito, este trabalho analisou padrões de textura das máscaras de lesões, obtidas a cada iteração do algoritmo, de forma a definir um critério de parada. Adicionalmente, foram investigados os critérios *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC) como ferramenta para seleção automática do número de agrupamentos no modelo de mistura. Por fim, foi desenvolvida uma plataforma *web* baseada em microsserviços que possibilita a execução deste algoritmo (bem como outros que venham a ser publicados) por usuários autenticados.

**Palavras-chave:** Esclerose Múltipla. Processamento de Imagens 3D. Imagens de Ressonância Magnética. Matriz de co-ocorrências. Modelos de mistura. Análises de textura.

---

# Abstract

---

Multiple Sclerosis (MS) is a cronical, inflammatory and demyelinating disease that impairs the central nervous system (CNS). MS is possibly autoimmune and mainly affects the young adult population. Although its diagnosis is primarily clinical, magnetic resonance imaging (MRI) has proved to be a very important subsidiary tool in confirming the diagnosis and assessing the disease's progression and treatment, since it allows highlighting the neurological changes in space and time. As manual (or semi-automatic) delineation of MS lesions in MR images is time-consuming and prone to intra and inter-observer variabilities, segmentation techniques have been proposed to assist in the segmentation and volumetric measurement of MS lesions using tridimensional (3D) MR images, among which can be mentioned the iterative Student's t Mixture Model (iStMM), developed inside the Biomedical Image Processing (BIP) Group at the Computing Department of Federal University of São Carlos - FAPESP project number 2016/15661-0. In spite of producing results comparable to those in current scientific literature, the method has two limitations that were the subject of study of this work: (a) the lack of a stopping criterion for the model, which currently uses a fixed number of iterations; (b) the lack of a criterion for automatically selecting the number of clusters, which currently considers the same number of possible clusters at all iterations. Thus, this work improved the aforementioned limitations by investigating the use of texture patterns of lesion masks, obtained at each iteration of the method, to define a stopping criterion for the algorithm. In addition, the Bayesian Information Criterion (BIC) and Akaike Information Criterion (AIC) were analyzed as a way to automatically determine the number of clusters for the mixture model, also at each iteration. At last, a microservices-based web platform was developed as means to allow the execution of this algorithm (and also any other technique that may be included) by authenticated users.

**Keywords:** Multiple Sclerosis. 3D Image Processing. MRI. Co-occurrence matrix. Mixture models. Texture analysis.

---

# Lista de ilustrações

---

Figura 1 – Comparação entre a arquitetura de hipervisor (a) e a de contêineres (b).	27
Figura 2 – Fluxograma inicialmente proposto para a técnica, incluindo os novos procedimentos. No fluxograma: $i$ representa a iteração atual; $I^{(0)}$ é a imagem de entrada; $BM^{(0)}$ é a máscara binária inicial, $BM^{(i)}$ são as máscaras binárias produzidas a cada iteração e $BM_{\text{lesões}}$ é a máscara final; finalmente, $N_0$ e $N_{\text{max}}$ são o número máximo e mínimo de possíveis agrupamentos, respectivamente, sendo $n$ a variável utilizada para iterar entre o intervalo de possíveis valores. . . . .	28
Figura 3 – Representação da arquitetura da aplicação <i>web</i> . Cada caixa representa um serviço, sendo cada um deles um contêiner. As setas indicam as possibilidades de comunicação entre serviços. . . . .	32
Figura 4 – Diagrama lógico da base de dados. . . . .	34
Figura 5 – Cortes de uma imagem de RM FLAIR para o Paciente 1 da base ISBI-2015. A primeira coluna contém cortes axiais; a segunda linha, sagitais; e a terceira, coronais. As linhas (I) e (II) contém as imagens antes e depois das etapas de pré-processamento e a linha (III) ilustra a máscara binária para a região do encéfalo. . . . .	36
Figura 6 – Produtos resultantes dos procedimentos de pré-processamento para o Paciente 1 da base ISBI-2015. (a) é o corte axial do atlas anatômico probabilístico do tecido de WM registrado à imagem do paciente, e (b) é o corte axial da máscara originalmente proposta com o intuito de se restringir a região de segmentação. . . . .	37
Figura 7 – Histograma da imagem FLAIR do Paciente 3 da base ISBI-2015. Foram amostrados 10% dos voxels da imagem, e, desta vez, aplicada a máscara originalmente proposta. Estão sobrepostas sobre o histograma as distribuições de cada componente do modelo de mistura finito com 3 classes em uma imagem na ponderação FLAIR. . . . .	37



Figura 8 – Comparação entre as máscaras binárias de segmentação. (a) e (b) são cortes da visão axial das máscaras geradas para uma imagem do Paciente 3 da base ISBI-2015. (a) é a máscara originalmente proposta e (b) é a nova máscara criada. . . . .	38
Figura 9 – Histogramas da imagem FLAIR do Paciente 3 da base ISBI-2015, com 10% dos voxels da imagem e com a aplicação de uma máscara. Estão sobrepostas sobre os histogramas as distribuições de cada componente dos modelos de mistura correspondentes. Em (a) tem-se uma ampliação do gráfico representado na Figura 7 e (b) é a ampliação correspondente para o gráfico da segmentação a partir da nova máscara. . . . .	38
Figura 10 – Comparação entre segmentações com diferentes números de agrupamentos. (a) e (b) são cortes da visão axial das segmentações geradas para uma imagem do Paciente 4 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação com 4 agrupamentos e a escolhida pela nova técnica e (b) é a segmentação com 3 agrupamentos que teria sido escolhida na técnica original. . . . .	42
Figura 11 – Comparação entre os resultados de diferentes métodos de segmentação. (a)-(c) são cortes da visão axial para uma imagem do Paciente 1 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação para o método apenas com o novo critério de parada, (b) é a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos e (c) é a segmentação manual do avaliador 1. . . . .	43
Figura 12 – Comparação entre os resultados de diferentes métodos de segmentação. (a)-(c) são cortes da visão axial para uma imagem do Paciente 5 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação para o método apenas com o novo critério de parada, (b) é a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos e (c) é a segmentação manual do avaliador 1. . . . .	43
Figura 13 – Tela de autenticação da aplicação. . . . .	45
Figura 14 – Tela de acompanhamento de <i>status</i> de requisições. . . . .	46
Figura 15 – Formulário de requisição para o procedimento automático de segmentação de lesões. . . . .	47
Figura 16 – Formulário de requisição para o procedimento automático de segmentação de lesões. . . . .	47

---

# Lista de tabelas

---

Tabela 1 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com a nova máscara, consideração a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. . . . .	39
Tabela 2 – Atributos de textura calculados a partir do programa desenvolvido para uma imagem do paciente 2 da base ISBI-2015, com uso de diferentes máscaras. . . . .	39
Tabela 3 – Atributos de textura calculados a partir do programa desenvolvido para uma imagem do paciente 4 da base ISBI-2015, com uso de diferentes máscaras. . . . .	39
Tabela 4 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada, consideração a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. . . . .	40
Tabela 5 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada, consideração a delimitação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação. . . . .	40
Tabela 6 – Frequências (f) de seleção de um número de agrupamentos para cada valor de penalização utilizado, e considerando-se a segmentação com a máscara inicial para o paciente 1 (terceiro imageamento) da base ISBI. . . . .	41
Tabela 7 – Frequências (f) de seleção de um número de agrupamentos para cada valor de penalização utilizado, e considerando-se a segmentação com a máscara inicial para o paciente 5 (primeiro imageamento) da base ISBI. . . . .	41
Tabela 8 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4. . . . .	42

Tabela 9 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4. . . . .	44
Tabela 10 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4. . . . .	44
Tabela 11 – Métricas calculadas (média $\pm$ desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4. . . . .	44
Tabela 12 – Comparação entre os resultados médios para as modificações propostas, para o método original e para o software <i>FreeSurfer</i> . A média é calculada de acordo com cada avaliador, no padrão avaliador1/avaliador2 (exceto para o software <i>FreeSurfer</i> ). . . . .	45

---

# Lista de siglas

---

<b>AIC</b>	Cr�terio de Informa�o de Akaike - <i>Akaike Information Criterion</i>
<b>API</b>	Interface de Programa�o de Aplica�o - <i>Application Programming Interface</i>
<b>BET</b>	<i>Brain Extraction Tool</i>
<b>BIC</b>	Cr�terio de Informa�o Bayesiano - <i>Bayesian Information Criterion</i>
<b>CSF</b>	L�quido Cefalorraquidiano - <i>CerebroSpinal Fluid</i>
<b>DSC</b>	Coefficiente de Similaridade de Dice - <i>Dice Similarity Coefficient</i>
<b>DV</b>	Diferen�a de Volume
<b>EDSS</b>	Escala Expandida de Estado de Incapacidade - <i>Expanded Disability Status Scale</i>
<b>EM</b>	Esclerose M�ltipla
<b>EM-algo</b>	M�ximizac�o da Esperan�a - <i>Expectation Maximization</i>
<b>FDP</b>	Fun�o Densidade de Probabilidade
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
<b>FN</b>	Falsos Negativos
<b>FP</b>	Falsos Positivos
<b>GLCM</b>	Matriz de Coocorr�ncia de N�veis de Cinza - <i>Grey Level Co-occurrence Matrix</i>
<b>GM</b>	Massa Cinzenta - <i>Gray Matter</i>

<b>GMM</b>	Modelo de Mistura Gaussiano - <i>Gaussian Mixture Model</i>
<b>HTTP</b>	Protocolo de Transferência de Hipertexto - <i>HyperText Transfer Protocol</i>
<b>IDM</b>	Momento de Diferença Inverso - <i>Inverse Difference Moment</i>
<b>iStMM</b>	<i>Iterative Student's t Mixture Model</i>
<b>JI</b>	Índice de Jaccard - <i>Jaccard's Index</i>
<b>ML</b>	Máxima Verossimilhança - <i>Maximum Likelihood</i>
<b>MSP</b>	Plano Sagital Mediano - <i>Mid-Sagittal Plane</i>
<b>N3</b>	<i>Nonparametric Nonuniform intensity Normalization</i>
<b>NIFTI</b>	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
<b>NLM</b>	<i>Non-Local Means</i>
<b>PVE</b>	Efeito de Volume Parcial - <i>Partial Volume Effect</i>
<b>REST</b>	<i>Representational State Transfer</i>
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SGBD</b>	Sistema Gerenciador de Banco de Dados
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TFP</b>	Taxa de Falsos Positivos
<b>TVP</b>	Taxa de Verdadeiros Positivos
<b>VP</b>	Verdadeiros Positivos
<b>WM</b>	Matéria Branca - <i>White Matter</i>

---

# Sumário

---

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
1.1.1	Objetivo Geral	17
1.1.2	Objetivos Específicos	17
<b>2</b>	<b>EMBASAMENTO TEÓRICO</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Pré-processamento</b>	<b>18</b>
2.1.1	Redução de ruído	18
2.1.2	Correção de <i>bias field</i>	19
2.1.3	Padronização de histogramas	19
2.1.4	Alinhamento espacial	19
2.1.5	Restrição da região de segmentação	20
2.1.6	Remoção do plano sagital mediano	20
<b>2.2</b>	<b>Modelos de mistura de distribuições Gaussiana e t-Student</b>	<b>20</b>
2.2.1	Estimação de parâmetros	21
2.2.2	Modelo de mistura gaussiano	22
2.2.3	Modelo de mistura <i>t-Student</i>	22
<b>2.3</b>	<b>Extração de características de textura</b>	<b>22</b>
2.3.1	<i>Grey Level Co-occurrence Matrix</i>	23
<b>2.4</b>	<b>Seleção automática do número de agrupamentos</b>	<b>25</b>
2.4.1	Crítérios AIC e BIC	25
<b>2.5</b>	<b>Arquitetura de microsserviços</b>	<b>26</b>
2.5.1	Containerização	26
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Base de dados</b>	<b>29</b>
3.1.1	ISBI-2015: “ <i>The 2015 Longitudinal MS Lesion Segmentation Challenge</i> ”	29

3.1.2	Atlas anatômicos probabilísticos . . . . .	29
<b>3.2</b>	<b>Extração de características de textura e criação de um critério de parada . . . . .</b>	<b>29</b>
<b>3.3</b>	<b>Seleção automática do número de agrupamentos . . . . .</b>	<b>30</b>
<b>3.4</b>	<b>Métricas . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>3.5</b>	<b>Aplicação <i>web</i> . . . . .</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES . . . . .</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Pré-processamento . . . . .</b>	<b>35</b>
4.1.1	Restrição da região de segmentação . . . . .	35
<b>4.2</b>	<b>Extração de características de textura e criação de um critério de parada . . . . .</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Seleção automática do número de agrupamentos . . . . .</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Métricas . . . . .</b>	<b>42</b>
<b>4.5</b>	<b>Aplicação <i>web</i> . . . . .</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES . . . . .</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>50</b>

---

# Capítulo 1

## Introdução

---

Esclerose Múltipla (EM), ou esclerose em placas, é uma doença inflamatória e desmielinizante, ou seja, com perda de mielina. EM é considerada uma doença autoimune pelo fato do sistema imune reconhecer erroneamente a bainha de mielina do sistema nervoso central (SNC), que age como uma capa de proteção dos nervos, como um elemento externo e atacá-lo, resultando em inflamação e formação de cicatrizes gliais (escleroses) em múltiplas áreas da substância branca do SNC (NOSEWORTHY et al., 2000; BAKSHI et al., 2008).

A EM é a doença neurológica mais comum em adultos jovens com idades entre 20 e 40 anos, com um risco de desenvolvimento (“*lifetime risk*”) de 1 para 400, e afeta mais de 1 milhão de pessoas mundialmente. Essa doença ocasiona um custo econômico-social muito elevado, uma vez que acomete pessoas que estão na sua fase de maior capacidade produtiva (NOSEWORTHY et al., 2000).

Embora o diagnóstico da doença de EM seja primariamente clínico, o imageamento por ressonância magnética (RM) tem se mostrado uma ferramenta subsidiária muito importante, tanto para a confirmação do diagnóstico quanto para o acompanhamento da evolução da doença e sua terapia, pois permite evidenciar o comprometimento do SNC e a disseminação da doença no espaço e tempo (GOLDENBERG, 2012; KAUNZNER; GAUTHIER, 2017). De acordo com a revisão de 2010 dos critérios de McDonald (MCDONALD et al., 2010) (revisão 2017<sup>1</sup>) para o diagnóstico da EM, a disseminação espacial pode ser demonstrada com evidência objetiva clínica pela presença de uma ou mais lesões, observadas em imagens T2-w (T2-*weighted*) ou FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) de RM, em pelo menos dois dos quatro locais típicos de acometimento da doença no SNC, que são: região periventricular, justacortical, infratentorial e medula espinhal. Em

---

<sup>1</sup> [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext)



relação à disseminação temporal, essa pode ser também evidenciada de maneira objetiva observando-se a presença simultânea de lesões captantes e não captantes de gadolínio a qualquer momento, ou pela presença de uma nova lesão em T2-w ou FLAIR (com ou sem captação de gadolínio) no seguimento clínico.

Além de auxiliar de maneira objetiva no diagnóstico da EM, e mesmo diante de algumas controvérsias (CARAMANOS et al., 2012), a carga lesional, medida em imagens T2-w ou FLAIR de RM, continua sendo uma medida da evolução da doença, mesmo nas fases mais avançadas da incapacidade clínica. Nesse caso, a avaliação dos tratamentos da EM é baseada na correlação entre um índice de mobilidade do paciente, como a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS (KURTZKE, 1983)) e a carga lesional (volume das lesões) medida em imagens T2-w ou FLAIR de RM, a qual é atualmente calculada de maneira aproximada<sup>2</sup> após a marcação manual das lesões por um especialista nas imagens de RM (MITCHELL et al., 1996; ZHANG et al., 2018).

Visto que o procedimento manual (ou semiautomático) de marcação das lesões de EM em imagens de RM consome muito tempo e é propenso a variabilidades intra e interobservadores, técnicas de segmentação de imagens têm sido desenvolvidas para o cálculo automático do volume das lesões em imagens tridimensionais (3D) de RM (EGGER et al., 2017; BENTO et al., 2017; FREIRE; FERRARI, 2016; BORSCH et al., 2015; GARCÍA-LORENZO et al., 2013; X. et al., 2012), dentre as quais se destaca neste trabalho o método *iterative Student's t Mixture Model* (iStMM) (FREIRE; FERRARI, 2016), desenvolvido dentro do Departamento de Computação da Universidade Federal de São Carlos pelo *Biomedical Image Processing Group*, o *BIP Group* - projeto FAPESP Número 2016/15661-0;

Embora o método iStMM apresente resultados muito próximos aos apresentados na literatura, ele possui duas limitações que podem ser aprimoradas para melhorar ainda mais os atuais resultados, que são: (a) falta de uma estratégia de parada para o método, que é iterativo, mas que, atualmente, usa um número fixo de iterações, e (b) falta de um critério automático para a seleção do número de agrupamentos do modelo de mistura, o qual também é fixo no atual modelo. Como soluções para essas limitações, neste trabalho vamos analisar os padrões de textura dos mapas de lesões obtidos a cada iteração do método para definir uma estratégia de parada. Adicionalmente, serão investigados os critérios *Bayesian Information Criterion* (BIC) e *Akaike Information Criterion* (AIC) (BURNHAM; ANDERSON, 2004) como uma maneira de selecionar o número de agrupamentos para o modelo de mistura.

Como iniciativa para a divulgação do método, este trabalho inclui também o desenvolvimento de uma plataforma *web* na qual sejam permitidos aos usuários submeter imagens para posterior aplicação da técnica. A aplicação poderia ser hospedada num servidor público, por exemplo, possibilitando a especialistas o acesso e a utilização da técnica, tendo

<sup>2</sup> O volume das lesões é calculado a partir de marcações manuais realizadas usando projeções axiais.

como retorno a segmentação de lesões de EM para as imagens enviadas. Esse mesmo sistema *web* poderia incluir também outros métodos e modelos desenvolvidos (inclusive para outras doenças, como o *Alzheimer*), evidenciando um possível impacto social.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo Geral

Aprimorar um modelo de mistura de distribuições *t-Student* iterativo e não-supervisionado usado para a segmentação de lesões de EM em imagens 3D de RM, via pesquisa e desenvolvimento de estratégias de parada da técnica iterativa e seleção do número de agrupamentos do modelo de mistura.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

1. Investigar o uso de informações de textura extraídas dos mapas de lesões obtidos a cada iteração do iStMM como uma possível estratégia de parada para a técnica iterativa;
2. Avaliar os critérios BIC (BURNHAM; ANDERSON, 2004) e AIC (BURNHAM; ANDERSON, 2004; AKAIKE, 1974) como uma maneira de selecionar o número de agrupamentos para o modelo de mistura;
3. Comparar quantitativamente os resultados obtidos a partir do método aqui proposto com as marcações de dois especialistas e com o próprio método original;
4. Disponibilizar a técnica proposta a partir de uma aplicação *web*.

---

# Capítulo 2

## Embasamento Teórico

---

*Este capítulo contém o embasamento teórico necessário para o desenvolvimento deste trabalho. São abordados os processos de preparação e tratamento das imagens de entrada, bem como as técnicas utilizadas para a segmentação das lesões, que passam por modelos de mistura, extração de características de textura e análise estatística de modelos de agrupamentos. Ademais, passa-se também pela enunciação da arquitetura de microsserviços.*

### 2.1 Pré-processamento

A etapa de pré-processamento das imagens de RM tem por objetivo padronizar e preparar as imagens de entrada de forma que os algoritmos e técnicas nela aplicados tenham resultados consistentes (e os melhores possíveis). Devido à variabilidade de modos com o qual se pode obter uma imagem de RM (diferentes sensores, diferentes resoluções, diferentes metadados etc.), este trabalho aplicou um conjunto de técnicas a todas as entradas. Para cada imagem, aplicou-se: redução de ruído, correção de *bias field*, padronização de histogramas, alinhamento espacial de atlas anatômicos probabilísticos, restrição da região de segmentação e remoção do plano sagital mediano.

#### 2.1.1 Redução de ruído

Em imagens de RM, o ruído predominante é o ruído térmico. Portanto, como procedimento de redução de ruído das imagens de RM, utilizou-se o algoritmo Non-Local Means (NLM), proposto por (BUADES; COLL; MOREL, 2005), adaptado para ruído do tipo Rician. O funcionamento do filtro consiste em aplicar pequenas variações nos níveis de cinza da imagem, fazendo um borramento de menor intensidade em áreas mais próximas às bordas e de maior intensidade em outras áreas da imagem. O algoritmo se apoia no con-

ceito de que há nas imagens características que se repetem, seja na área próxima ao pixel analisado ou em áreas mais distantes do mesmo. Por essa razão, o NLM, a fim de reduzir o ruído da imagem, busca por regiões (denominadas *patches*) minimamente semelhantes àquela ao redor do pixel analisado e, a partir do pixel central de cada *patch*, computa uma média ponderada e utiliza o valor obtido como o novo valor para o pixel central atual. Quando comparado a outras técnicas conhecidas na literatura, o NLM apresenta perdas menores nas regiões de bordas e texturas das imagens - artefatos mais facilmente identificados em métodos como o filtro Gaussiano e de difusão anisotrópica (PERONA; MALIK, 1990).

### 2.1.2 Correção de *bias field*

O efeito conhecido por *bias field* remete à frequente baixa uniformidade da intensidade do sinal de RM, característica ocasionada por variações no campo magnético (não-uniforme) do aparelho de ressonância. Sua correção nas imagens se deu pela utilização do algoritmo N4-ITK (TUSTISON et al., 2010), o qual é diretamente derivado do algoritmo *Nonparametric Nonuniform intensity Normalization* (N3) proposto por (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998).

### 2.1.3 Padronização de histogramas

Imagens de RM são, geralmente, obtidas a partir de aparelhos de modelos e vendedores distintos e vão possuir, portanto, alta variabilidade de características entre si. Contudo, mesmo para aquisições do mesmo paciente, num mesmo *scanner* e comparando-se os mesmos tecidos, a variabilidade de intensidades é significativa (NYÚL; UDUPA, 1999). É comum, portanto, que seja notável uma diferença na distribuição das intensidades de níveis de cinza entre uma aquisição e outra, o que por sua vez afeta diretamente a identificação e reconhecimento de tecidos e estruturas cerebrais. Neste trabalho buscou-se mitigar tal problema por meio do algoritmo proposto por (MADABHUSHI; UDUPA, 2006) para a padronização de histogramas.

### 2.1.4 Alinhamento espacial

Uma etapa essencial do procedimento de pré-processamento é o alinhamento espacial entre as imagens clínicas e os atlas anatômicos probabilísticos, os quais são utilizados como forma de se restringir a região de segmentação. Os atlas foram registrados às imagens clínicas — e não o contrário — a fim de preservar metainformações das imagens, como espaçamento e orientação. Sem a etapa de alinhamento entre as imagens a detecção de tecidos estaria prejudicada pois cada aquisição (uma imagem 3D) pode conter seu próprio sistema de coordenadas e orientação e, assim sendo, a mesma região (mesmo no caso de

mesma resolução) entre os diferentes arquivos podem representar tecidos completamente diferentes entre si.

### 2.1.5 Restrição da região de segmentação

Foram extraídas máscaras binárias para toda a região do encéfalo das imagens através da ferramenta *Brain Extraction Tool* (BET)(SMITH, 2002), com o objetivo de remover da análise estruturas que não sejam pertencentes ao encéfalo.

Ademais, como forma de se ampliar a restrição da região de segmentação, foram criadas máscaras binárias a partir dos atlas anatômicos probabilísticos alinhados às imagens clínicas, especialmente os de massa branca (WM) e massa cinzenta (GM). Dessa maneira, as regiões com maior probabilidade de pertencimento ao líquido cefalorraquidiano (CSF), tipicamente hipointensas nos tipos de imagem analisados (FREIRE; FERRARI, 2016), deixam de ser considerados e dão maior margem a detecção de pequenas variações de níveis de cinza em regiões com intensidades mais altas.

### 2.1.6 Remoção do plano sagital mediano

Em imagens de RM, especialmente do tipo FLAIR, há uma região denominada plano sagital mediano (*MSP*) que apresenta intensidades de níveis de cinza muito similares à de lesões de EM (hiperintensas), embora não seja capaz de desenvolvê-las. Portanto, utilizou-se o método aplicado por Freire e Ferrari (2016) para a remoção do MSP a fim de se obter melhores resultados.

## 2.2 Modelos de mistura de distribuições Gaussiana e t-Student

Um modelo de mistura é um modelo estocástico frequentemente utilizado na representação de subpopulações pertencentes a uma população geral (TITTERINGTON et al., 1985). Supondo uma variável aleatória  $X$  com valores pertencentes a um espaço amostral  $K$ , cuja respectiva função de densidade de probabilidade (FDP) se dá por

$$p(x) = \sum_{i=1}^k w_i f_i(x) \quad (x \in K), \quad (1)$$

em que  $w_i > 0$ ,  $i = 1, \dots, k$ ;  $\sum_{i=1}^k w_i = 1$  e  $f_i(x) \geq 0 \quad \forall x$ ,  $\int_K f_i(x) dx = 1$ ,  $i = 1, \dots, k$ , diz-se que  $X$  possui um modelo de distribuição finito e que a função definida na equação 1 é uma função densidade de misturas finitas. Ademais, os valores  $w_i$  são comumente intitulados pesos ou proporções de mistura de cada componente, representados aqui por  $f_i(x)$  (TITTERINGTON et al., 1985; MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE,

2019). Cada componente  $f_i(x)$  representa, por conseguinte, uma função densidade de probabilidade que geralmente requer um certo conjunto de parâmetros e, em geral, todos os componentes da mistura pertencem a uma mesma família paramétrica (TITTERINGTON et al., 1985). Assim, para  $\theta_i$  o vetor de parâmetros aceitos por  $f_i(x)$ , pode-se substituir  $f_i(x)$  na Equação 1 por  $f(x; \theta_i)$ .

O surgimento do tópico remete ao século XIX através de nomes como o de Karl Pearson e o de Adolphe Quételet, e tem sido aplicado a diferentes áreas como biologia, economia, engenharia, genética, processamento de imagens e diversas outras (TITTERINGTON et al., 1985; MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE, 2019). Nas áreas de processamento de imagens e neurologia, a título de exemplo, podemos citar a técnica que pauta este trabalho, o iStMM (FREIRE; FERRARI, 2016); nesse caso, os componentes que se deseja segmentar são os diferentes tecidos cerebrais.

Embora demonstre ser uma ferramenta de grande utilidade numa vasta gama de áreas do saber, técnicas de modelos de mistura carregam consigo diferentes dificuldades e problemas – herdados de sua natureza estatística. Complexidades e dificuldades referentes a modelos de mistura, como a necessidade de um número pré-fixado de classes e os cuidados necessários com o conjunto amostral são abordadas em Titterington et al. (1985) e Grädel et al. (2007).

### 2.2.1 Estimação de parâmetros

Há uma grande quantidade de técnicas e procedimentos desenvolvidos com o intuito de se estimar os parâmetros de um modelo de mistura, sendo o método da Máxima Verossimilhança (ML), do inglês *Maximum Likelihood*, o mais amplamente adotado (TITTERINGTON et al., 1985; MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE, 2019). O ML visa estimar os parâmetros do modelo por meio da maximização de uma função de verossimilhança (*likelihood function*). A função de verossimilhança representa a probabilidade de um valor amostrado  $x_i$  ter sido obtido a partir de uma FDP com vetor de parâmetros  $\theta$ . Tal função pode ser composta de diferentes maneiras, tal como

$$L(\Psi) = \prod_{i=1}^n p(x_i; \Psi) \quad (2)$$

para um modelo de mistura qualquer, em que  $x_i, \dots, x_n$  são as amostras. Definida a função, o ML postula que o conjunto de parâmetros que melhor representa o conjunto amostral é aquele que maximiza a equação 2 – e em muitos casos, por razões computacionais, maximiza-se a função  $\mathcal{L}(\Psi) = \log L(\Psi)$  (TITTERINGTON et al., 1985; MYUNG, 2003; MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE, 2019). Para tal, o método da ML geralmente está acompanhado do algoritmo de Maximização da Esperança, do inglês Expectation Maximization (EM-algo), utilizado para se encontrar máximos locais da função de ve-

rossimilhança (TITTERINGTON et al., 1985; MYUNG, 2003; HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2009; MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE, 2019).

### 2.2.2 Modelo de mistura gaussiano

Um modelo de mistura gaussiano (GMM) é um modelo de mistura que busca representar as eventuais subpopulações existentes num conjunto de dados por meio da mistura ponderada de distribuições normais, ou curvas gaussianas, sendo amplamente aplicado em situações que envolvam dados biométricos (como no reconhecimento de voz) (REYNOLDS; QUATIERI; DUNN, 2000; REYNOLDS, 2009), ou ainda na segmentação de imagens de RM (ROUSSEAU et al., 2008; FREIFELD; GREENSPAN; GOLDBERGER, 2009; GARCIA-LORENZO et al., 2011).

Como as funções densidade de probabilidade são, nesse modelo, distribuições normais, tem-se que cada FDP  $f(x; \theta_i)$  tem média  $\mu_i$  e matriz de covariância  $\Sigma_i$  como componentes do vetor de parâmetros  $\theta_i$ . Há também os pesos  $w_i$  atribuídos a cada distribuição, fazendo com que o conjunto de parâmetros para todo o modelo possa ser representado por  $\Psi = \{w_i, \mu_i, \sigma_i\} \quad i = 1, \dots, k$ . A estimação dos parâmetros do GMM pode ocorrer por meio do EM-algo e variações do mesmo (REYNOLDS, 2009).

### 2.2.3 Modelo de mistura t-Student

Por utilizar distribuições t-Student, um modelo de mistura que usa tal distribuição oferece maior robustez contra ruído presente em imagens por apresentar uma “cauda” mais pesada em relação a outras distribuições, como as normais, por exemplo (PEEL; MCLACHLAN, 2000). Seu conjunto paramétrico, assim como uma curva gaussiana, é representado pela média  $\mu$  e matriz de covariância  $\Sigma$ , porém possui um parâmetro adicional,  $\nu$ , denominado grau de liberdade. Quanto maior o valor de  $\nu$  maior a similaridade entre a distribuições normais e t-Student, ao passo que valores mais baixos para os grau de liberdade conferem à curva sua característica de cauda pesada.

## 2.3 Extração de características de textura

Apesar de não haver uma definição única e globalmente aceita para o termo textura, técnicas de análise e extração de texturas são utilizadas em diferentes áreas que envolvam ou possam de alguma forma envolver processamento de imagens e visão computacional (HUMEAU-HEURTIER, 2019). De forma geral, entretanto, texturas podem ser entendidas como padrões visuais presentes em todo o tipo de material, e descritas como ásperas ou suaves, por exemplo (HALL-BEYER, 2017; HUMEAU-HEURTIER, 2019).

O estudo da quantificação de texturas em imagens já ocorre há décadas, tendo surgido uma grande quantidade de métodos que objetivam extrair informações e características de

texturas em imagens. Este projeto prevê a utilização do método *Grey Level Co-occurrence Matrix* (GLCM).

### 2.3.1 *Grey Level Co-occurrence Matrix*

Proposto por Haralick, Shanmugam e Dinstein (1973), o método da GLCM (matriz de coocorrência de níveis de cinza, em português) é um método estatístico utilizado para a extração de características de texturas em imagens. Uma matriz de coocorrência normalizada  $M$  contém, na posição  $M_{ij}$ , a probabilidade de um pixel de intensidade  $i$  coocorrer com um pixel de intensidade  $j$ , dadas uma distância  $d$  e uma direção  $\theta$  predefinidas. A distância define, portanto, o tamanho da janela a ser analisada a partir de um pixel central e a direção define o modo com o qual se percorre tal janela.

A coocorrência de intensidades é contabilizada para cada uma das direções escolhidas, tendo como saída de cada execução uma matriz (para imagens em tons de cinza) de dimensão  $N \times N$ , em que  $N$  é a quantidade de níveis de cinza únicos pertencentes à imagem. Todas essas matrizes são então somadas de forma a se obter o comportamento completo para todas as direções e, então, obtém-se a GLCM normalizada pela divisão de cada célula da matriz conjunta pela soma de todos os seus elementos. Assim, cada célula da matriz de coocorrência normalizada representa a probabilidade de se encontrar um dado par de intensidades de cinza, considerando-se a distância e direção utilizadas para a obtenção da matriz.

A partir da GLCM normalizada podem ser extraídos diferentes atributos estatísticos – atributos de textura, no caso – a fim de se caracterizar a imagem. Embora tenham sido originalmente propostos 14 atributos distintos (HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973), são apresentados abaixo alguns dos mais utilizados, levando-se em consideração as seguintes definições:

- $g(i, j)$  é o elemento da célula  $(i, j)$  da GLCM normalizada;
- $\mu = \sum_{i,j} i \cdot g(i, j) = \sum_{i,j} j \cdot g(i, j)$  é a média ponderada de pixels/voxels;
- $\sigma = \sum_{i,j} (i - \mu)^2 \cdot g(i, j) = \sum_{i,j} (j - \mu)^2 \cdot g(i, j)$  é a variância ponderada de pixels/voxels.

1. Energia: quantificação da uniformidade local da textura. Quanto maior o valor de energia, mais uniforme e organizada é a textura.

$$\text{Energia} = \sum_{i,j} g(i, j)^2 \quad (3)$$

2. Entropia: quantifica o nível de organização de uma textura. Uma distribuição totalmente randômica de níveis de cinza no volume de uma imagem teria alta entropia,



enquanto uma imagem constante (contendo o mesmo nível de cinza em todos os *pixels*) teria baixa entropia.

$$\text{Entropia} = \begin{cases} \sum_{i,j} g(i,j) \log_2 g(i,j) & \text{se } g(i,j) \neq 0 \\ 0 & \text{se } g(i,j) = 0 \end{cases} \quad (4)$$

3. Correlação: quantifica a dependência linear dos valores de nível de cinza na matriz de coocorrência.

$$\text{Correlação} = \sum_{i,j} \frac{(i - \mu)(j - \mu) g(i,j)}{\sigma^2} \quad (5)$$

4. Momento de diferença inverso (IDM): quantifica a homogeneidade da imagem. O IDM será baixo para imagens não-homogêneas e alto para imagens homogêneas.

$$\text{IDM} = \sum_{i,j} \frac{1}{1 + (i - j)^2} g(i,j) \quad (6)$$

5. Inércia (ou contraste): quantifica a variação local de níveis de cinza na matriz GLCM. Se pixels adjacentes na textura são muito similares em termos de valores de níveis de cinza, o contraste será, então, muito baixo. O contraste será zero para uma imagem constante.

$$\text{Contraste} = \sum_{i,j} (i - j)^2 g(i,j) \quad (7)$$

6. Sombra de agrupamentos: característica de assimetria da matriz, ligada à percepção de uniformidade numa imagem. Possui valor elevado para imagens assimétricas.

$$\text{Sombra de agrupamentos} = \sum_{i,j} ((i - \mu) + (j - \mu))^3 g(i,j) \quad (8)$$

7. Proeminência de agrupamentos: outra característica relacionada ao percentual de simetria de uma imagem. Quando um agrupamento possui valor de proeminência elevado, a imagem é menos simétrica.

$$\text{Proeminência de agrupamentos} = \sum_{i,j} ((i - \mu) + (j - \mu))^4 g(i,j) \quad (9)$$

8. Correlação de Haralick: medida original de correlação desenvolvida por Haralick em 1973. Quantifica a dependência linear de pixels/voxels relacionados entre si.

$$\text{Haralick} = \frac{\sum_{i,j} (i,j) g(i,j) - \mu^2}{\sigma^2} \quad (10)$$

## 2.4 Seleção automática do número de agrupamentos

O método iStMM, tendo como um de seus pilares a segmentação através de modelos de mistura t-Student, herda deste a necessidade de se prefixar um número de agrupamentos. Visando a obtenção automática de um número de agrupamentos para o modelo, e de selecionar o modelo mais adequado aos dados que se deseja representar, este trabalho pauta-se na investigação dos critérios AIC e BIC como funções de penalização a modelos complexos.

### 2.4.1 Critérios AIC e BIC

Apesar de visarem representar da melhor maneira possível algum fenômeno do mundo real através de um conjunto amostral, modelos estatísticos são muito mais aproximações do que representantes fidedignos da realidade (BURNHAM; ANDERSON, 2004). Nesse contexto surgem ferramentas como os critérios AIC e BIC (este também conhecido como *Schwarz Information Criterion*), que buscam quantificar a “qualidade” de um modelo perante outros, dadas as amostras e quantidade de parâmetros de cada um. Originalmente propostos por Akaike (1974) e Schwarz et al. (1978), respectivamente, podem ser matematicamente definidos por

$$\text{AIC} = 2k - 2 \ln(\hat{L}), \quad (11)$$

e

$$\text{BIC} = k \ln(n) - 2 \ln(\hat{L}), \quad (12)$$

em que  $k$  é a quantidade de parâmetros,  $\hat{L}$  é o máximo valor encontrado para a função de verossimilhança e  $n$  é a quantidade de amostras (ou número de observações) utilizados para se estimar o modelo. Considerando-se modelos de mistura finitos com funções densidade de probabilidade pertencentes à mesma família paramétrica, pode-se entender  $k$  como a quantidade de componentes de cada modelo.

A definição formal de ambos os critérios pode ser separada em duas seções: a primeira ( $2k$  para o AIC e  $k \ln(n)$  para o BIC) é o termo de penalização para a quantidade de parâmetros, que é geralmente maior no BIC (dado que  $n$  costuma ser muito maior que  $k$ ); já a segunda, comum às duas, representa a adaptação do modelo aos dados por meio do valor de máxima verossimilhança. O modelo que possuir o menor valor para AIC ou BIC é tido como o que provavelmente melhor representa o conjunto de observações (dentro das opções possíveis), sendo essa uma estratégia simples de seleção de modelos.

Outra simples alternativa possível é utilizar os próprios valores AIC ou BIC como penalização: dado  $\hat{L}_i$  o valor de máxima verossimilhança obtido para um modelo  $i$ , pode-se encontrar:

$$LP_i = \hat{L}_i - C_i, \quad (13)$$

em que  $C_i$  pode ser substituído pelo valor AIC ou BIC (ou mesmo a soma de ambos) para o modelo  $i$ . O mais adequado seria definido, portanto, como aquele que possuísse o maior valor  $LP_i$ .

Apesar da simplicidade, os métodos anteriores partem do princípio de que apenas um modelo será válido e, uma vez selecionado, prossegue-se como se nunca tivesse havido outros. Ao ignorar a variabilidade intrínseca dos modelos (advinda do fato de o conjunto amostral não representar o conjunto completo de dados) e considerar apenas um modelo, que, mesmo no melhor caso, continua sendo uma aproximação da realidade, pode-se obter resultados imprecisos ou mesmo incorretos (BURNHAM; ANDERSON, 2004). Contribui ainda o fato de que mesmo o critério o BIC, o qual possui em teoria uma maior penalização para modelos complexos, é geralmente mais “favorável” à escolha de modelos com mais componentes (MCLACHLAN; LEE; RATHNAYAKE, 2019).

## 2.5 Arquitetura de microsserviços

O modelo arquitetural baseado em microsserviços, de acordo com Dragoni et al. (2017), é um modelo de estruturação no qual uma aplicação ou sistema é dividido em módulos independentes - denominados microsserviços - que operando em conjunto, alcançam um comportamento de aplicação pré-determinado. Por serem independentes entre si, os serviços não dependem da disponibilidade um do outro, e podem inclusive ser implementados e arquitetados com base em tecnologias totalmente diferentes.

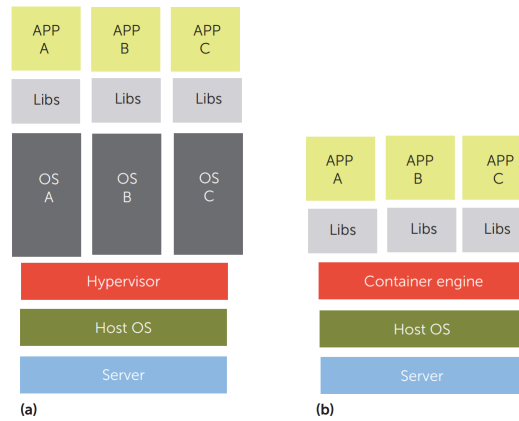
Numa aplicação baseada em microsserviços, cada serviço pode operar em máquinas e ambientes distintos (física ou virtualmente), sendo cada vez mais comum o desenvolvimento de serviços em contêineres (tecnologia que ajudou a popularizar esse modelo arquitetural) (DRAGONI et al., 2017).

### 2.5.1 Containerização

Contêineres são uma tecnologia capaz de prover uma camada de isolamento e multi-locação de recursos, permitindo que diferentes aplicações ou sistemas sejam executados através de recursos compartilhados. Efetivamente, são uma forma de virtualização em nível de sistema, diferenciando-se da virtualização por meio de máquinas virtuais devido à ausência de um hipervisor (BERNSTEIN, 2014), não necessitando encapsular um sistema operacional completo. Um contêiner contém as partes necessárias para que uma (ou mais) aplicações requisitadas funcionem, e tem seus recursos gerenciados pelo *kernel* do sistema operacional hospedeiro, de modo que seja facilmente replicável e distribuível (PAHL, 2015).

Nas Figura 1 (a) e (b) se encontra uma comparação estrutural entre máquinas virtuais com um hipervisor e contêineres, ilustrando como os contêineres se situam em relação ao sistema operacional e as demais aplicações.

Figura 1 – Comparação entre a arquitetura de hipervisor (a) e a de contêineres (b).



Fonte: Extraído de Bernstein (2014).

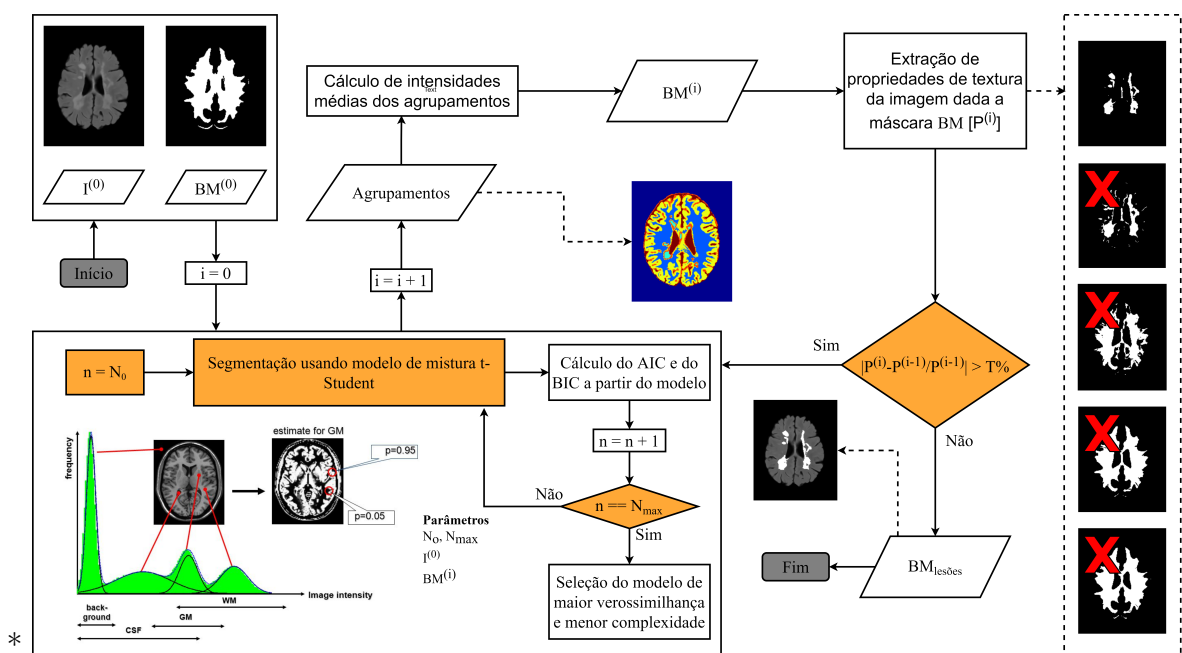
Por não serem um sistema completo, contêineres são também mais leves e mais facilmente gerenciáveis (dado que o controle que se deve ter está nas aplicações a serem executadas, unicamente), tendo ganhado cada vez mais popularidade em infraestrutura em nuvem para alta performance e escalabilidade (BERNSTEIN, 2014; PAHL, 2015).

## Capítulo 3

# Materiais e métodos

*Este capítulo contém o conjunto metodológico adotado. Especificam-se as bases de imagens utilizadas, bem como as estratégias de parada e de seleção do número de agrupamentos definidas. A Figura 2 ilustra o fluxograma inicialmente proposto. Finalmente, especifica-se a arquitetura da plataforma web.*

Figura 2 – Fluxograma inicialmente proposto para a técnica, incluindo os novos procedimentos. No fluxograma:  $i$  representa a iteração atual;  $I^{(0)}$  é a imagem de entrada;  $BM^{(0)}$  é a máscara binária inicial,  $BM^{(i)}$  são as máscaras binárias produzidas a cada iteração e  $BM_{\text{lesões}}$  é a máscara final; finalmente,  $N_0$  e  $N_{\text{max}}$  são o número máximo e mínimo de possíveis agrupamentos, respectivamente, sendo  $n$  a variável utilizada para iterar entre o intervalo de possíveis valores.



Fonte: Criado pelo autor

## 3.1 Base de dados

A base de dados utilizada neste trabalho contém imagens 3D de RM de pacientes diagnosticados com EM.

### 3.1.1 ISBI-2015: “*The 2015 Longitudinal MS Lesion Segmentation Challenge*”

Esta base de dados contém imagens (ponderações T1-w, T2-w, PD e FLAIR) de 5 pacientes com um total de 21 aquisições em diferentes períodos de tempo (CARASS et al., 2017). A idade média dos pacientes era de 43.5 anos e a diferença temporal entre cada aquisição para cada paciente era de, em média, um ano. A base de dados pode ser encontrada no endereço eletrônico do desafio<sup>1</sup>. É a base de imagens utilizada para a validação do método modificado.

### 3.1.2 Atlas anatômicos probabilísticos

Foram obtidos três atlas anatômicos probabilísticos referentes aos tecidos cerebrais de WM, GM e CSF do projeto ICBM<sup>2</sup> (FONOV et al., 2009). Cada atlas vem originalmente nas dimensões  $256 \times 256 \times 256$  e na resolução espacial  $1 \times 1 \times 1$  mm.

## 3.2 Extração de características de textura e criação de um critério de parada

A extração de atributos de textura é realizada por meio das classes *HistogramToTextureFeaturesFilter* e *ScalarImageToCooccurrenceMatrixFilter* da biblioteca ITK (JOHNSON et al., 2015). Definiu-se que seriam extraídos das imagens os atributos de energia, entropia e IDM, já que, como mencionado na Seção 2.3.1, tecidos de lesão – especialmente os hiperintensos em imagens FLAIR – são potencialmente distinguíveis de outros tecidos por meio dessas características. A entropia de lesões de EM, por exemplo, é comumente a mais alta entre todos os tecidos cerebrais em imagens FLAIR. Também foi definida uma distância  $d=2$  utilizada em todos os casos. O valor final é então dado como a média dos valores calculados para quatro diferentes vetores de direção:  $(d,0,0)$ ,  $(0,d,0)$ ,  $(0,0,d)$  e  $(d,d,d)$ . Nos quatro casos, usa-se a mesma distância, imagem e máscara.

O critério de parada definido começa com a extração das características de textura para a máscara inicial (do encéfalo), sem nenhuma segmentação prévia, para que os atributos iniciais sejam armazenados (especificamente o de entropia). Em seguida, os atributos são

<sup>1</sup> <http://iacl.ece.jhu.edu/index.php/MSChallenge>

<sup>2</sup> <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>

calculados para a nova máscara gerada, e, para cada atributo, é atribuída uma “pontuação” definida pela diferença entre os valores do atributo  $a$  na iteração atual e na passada (dados por  $V_a^{(n)}$  e  $V_a^{(n-1)}$ , respectivamente),  $D_a^{(n)} = \left| 1 - \frac{V_a^{(n-1)}}{V_a^{(n)}} \right|$ , e pelo percentual de volume removido da máscara atual,  $V_R^{(n)}$ , sendo então definida por  $SC_a^{(n)} = \frac{D_a^{(n)}}{V_R^{(n)}}$ ; para a primeira iteração, considera-se como valores anteriores os obtidos para a máscara inicial. As novas pontuações são utilizadas no cálculo da pontuação média de cada atributo nas iterações executadas. Por fim, por meio de um limiar  $LI \in (0, 1]$  define-se a diferença máxima que cada atributo pode sofrer na iteração corrente,  $DM_a^{(n)} = LI \times \overline{SC}_a^{(n)}$ , em que  $\overline{SC}_a^{(n)}$  é a pontuação média calculada para o atributo na iteração atual. O valor para  $LI$  é dinamicamente definido de forma a se tornar mais flexível para casos de lesões de baixo volume: caso a máscara da iteração atual represente mais de 10% (0.1) do volume da máscara inicial,  $LI = 0.5$ ; do contrário,  $LI = 0.5 + 10 \times \frac{0.1 - R_V}{3}$ , em que  $R_V$  é a razão entre o volume da máscara atual e o da máscara inicial. O critério é atingido se todos os valores de atributos para a iteração corrente tiverem diferença estritamente menor que seus respectivos valores  $DM_a^{(n)}$ . Vale mencionar que o valor 0.5 foi determinado arbitrariamente, e este influencia a sensibilidade do critério – valores maiores tornam o critério mais propenso a incluir Falsos Positivos na segmentação final, enquanto valores menores causam o oposto.

São ainda definidos dois critérios auxiliares. Caso o critério anterior seja atingido mas o valor de entropia para a máscara atual seja inferior ao obtido para a máscara inicial, o algoritmo continua; e caso o atributo de entropia tenha seu valor diminuído entre iterações consecutivas e esse novo valor seja superior ao obtido para a máscara inicial, o algoritmo para.

### 3.3 Seleção automática do número de agrupamentos

A seleção automatizada do número de agrupamentos passa pela utilização dos critérios AIC e BIC como funções de penalização ao valor de máxima verossimilhança. Foram explorados três caminhos: apenas o critério AIC, apenas o critério BIC e a junção de ambos. A escolha do número de *clusters* dada pela equação  $LP_i = \hat{L}_i - C_i$  (Equação 13), em que  $\hat{L}_i$  é o valor de máxima verossimilhança obtido para um modelo e  $C_i$  é o valor utilizado como penalização, adotou como possibilidades para  $C_i$ , portanto, o conjunto  $C = \{\text{AIC}, \text{BIC}, \text{AIC+BIC}\}$ .

O modelo no qual a técnica de seleção será aplicada é o utilizado pelo algoritmo iStMM original, que utiliza distribuições *t-Student* para a separação de *clusters*. A quantidade fixa de 3 *clusters* por iteração será substituída pelo intervalo [3, 4] como possíveis valores para o número agrupamentos, de acordo com o critério de máxima verossimilhança (com penalização) anteriormente definido.

A escolha de um intervalo reduzido se dá devido ao impacto computacional gerado

pela segmentação adicional que deve ser executada, que é minimizada ao se escolher um conjunto com duas possibilidades. Além das razões computacionais, vale ressaltar que a escolha também leva em consideração a análise dos tecidos cerebrais potencialmente presentes: como a restrição proposta na Seção 2.1.5 remove praticamente todas as regiões de CSF, restam na região delimitada voxels que podem pertencer a tecidos de WM, GM ou de lesão (3 diferentes tecidos, portanto); contudo, dada a iminente ocorrência do efeito de volume parcial (PVE) nas imagens de RM dos pacientes, não se pode descartar a possibilidade de que uma parcela dos voxels possua intensidades distintas às do tecido a que deveria corresponder, potencialmente gerando regiões que não se enquadram em nenhum dos 3 tecidos que são esperados na região da máscara. Para este último caso, a segmentação com 4 agrupamentos é mais propensa a retornar resultados melhores.

### 3.4 Métricas

Como forma de análise dos resultados são considerados o Coeficiente de Similaridade Dice (DSC), a Taxa de Verdadeiros Positivos (TVP), a Taxa de Falsos Positivos (TFP) e a Diferença de Volume (DV), propostos em Freire e Ferrari (2016), Carass et al. (2017). O DSC é dado por

$$\text{DSC} = 2 \frac{|M_m \cap M_s|}{|M_m| + |M_s|}, \quad (14)$$

em que  $M_m$  é a máscara binária da delimitação manual de lesões da base de dados,  $M_s$  é a máscara binária de lesões gerada pelo algoritmo e  $|\cdot|$  representa a quantidade de voxels ativos da respectiva máscara (CARASS et al., 2017). Em termos da quantidade de Verdadeiros Positivos (VP), Falsos Positivos (FP) e Falsos Negativos (FN), tem-se também

$$\text{DSC} = \frac{2\text{VP}}{\text{FP} + \text{FN} + 2\text{VP}} \quad (15)$$

como alternativa à equação 14 (FREIRE; FERRARI, 2016). Os valores para TVP, TFP e DV são obtidos por  $\text{TVP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}}$ ,  $\text{TFP} = \frac{\text{FP}}{\text{VP} + \text{FN}}$  e  $\text{DV} = \left|1 - \frac{V_s}{V_m}\right|$  para  $V_s$  volume da segmentação pelo método proposto e  $V_m$  o volume da delimitação manual das lesões.

Outras métricas definidas são a sobreposição total e o índice de Jaccard (JI) (TUSTISON; GEE, 2009), este dado por

$$\text{JI} = \frac{|M_m \cap M_s|}{|M_m \cup M_s|}. \quad (16)$$

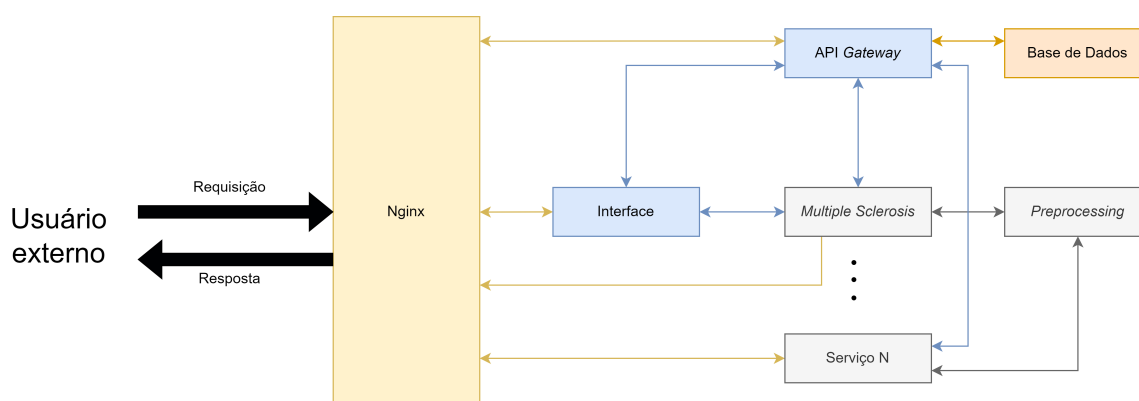


### 3.5 Aplicação web

De forma a possibilitar que usuários interessados na utilização do método tenham fácil acesso a este, previu-se o desenvolvimento de uma aplicação web que permitisse sua execução (bem como a de outros métodos). O desenvolvimento desta plataforma foi colaborativo, contando com a participação dos alunos Italo Antonio Duarte de Oliveira, Leonardo Henrique Fernandes da Silva, Vitor Hugo Chaves Cambui, tendo cada um disponibilizado suas próprias técnicas (como parte de seus Trabalhos de Graduação em Engenharia de Computação) no *website*.

A plataforma, baseada em microsserviços, tem sua estrutura denotada na Figura 3. A partir do diagrama são identificados serviços como o balanceador de carga Nginx<sup>3</sup>, responsável por centralizar todas as requisições e repassá-las aos serviços adequados. Uma requisição para a página inicial da aplicação, por exemplo, seria redirecionada para o serviço de Interface (que fornece o conteúdo visual da aplicação), que pode, por sua vez, fazer requisições a outros serviços relevantes também por meio do Nginx.

Figura 3 – Representação da arquitetura da aplicação web. Cada caixa representa um serviço, sendo cada um deles um contêiner. As setas indicam as possibilidades de comunicação entre serviços.



Fonte: Criado pelo autor

Além do balanceador de carga, a plataforma possui dois outros serviços principais. O primeiro deles, o contêiner de Interface anteriormente mencionado, é responsável por toda a interação visual da aplicação, tendo sido desenvolvido com a biblioteca JavaScript React<sup>4</sup> - amplamente utilizado na criação de páginas dinâmicas que se comunicam com interfaces de programação de aplicações (APIs). Já o segundo, denominado *API Gateway*, é o serviço centralizador da comunicação entre serviços que contenham algoritmos e técnicas utilizáveis. É o *gateway* que efetivamente se comunica com a base de dados e agenda a execução das técnicas disponibilizáveis, bem como gerencia todo o processo de autenticação de usuários e fornece os dados para a Interface. Foi desenvolvido com a

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

<sup>4</sup> <https://reactjs.org/>

biblioteca Django<sup>5</sup>, da linguagem Python, e foi escolhido por sua extensa documentação e facilidade de implementação de modelos de autenticação.

Outros serviços possíveis incluem aqueles que contêm métodos disponibilizados para usuários. O contêiner *Multiple Sclerosis* incluiria o algoritmo desenvolvido neste projeto para a segmentação de lesões de EM, enquanto um possível componente de Pré-processamento incluiria uma gama de técnicas de pré-processamento aplicáveis em imagens 3D de RM. Tais serviços se comunicam com outros também por meio de APIs, dessa vez utilizando a biblioteca FastAPI<sup>6</sup> - desenvolvida em Python e com enfoque na simplicidade e rapidez de desenvolvimento.

O fluxo da aplicação passa pela autenticação do usuário (passando pela Interface e se comunicando com o API *Gateway*) que, com as credenciais corretas, passa a ter acesso a todos os algoritmos incorporados à plataforma, cada qual com seus dados de entrada requisitados. Uma vez escolhido o algoritmo e preenchidos os dados, o *gateway* envia requisições ao serviço do algoritmo correto, iniciando um processamento de execução por etapas. A Figura 4 apresenta o diagrama lógico do banco de dados que armazena os dados de usuário e execução de tarefas.

No diagrama, a tabela *User* representa o usuário credenciado e todos os seus dados. Já a tabela *Task* representa um algoritmo disponível na plataforma (iStMM, por exemplo). Um mesmo usuário pode, dentro da aplicação, solicitar (mais de uma vez) a execução de um algoritmo - gerando uma *UserTask*, a tarefa do usuário. Finalmente, cada *UserTask* pode possuir diferentes etapas entre seu início e fim. Para o caso do algoritmo deste trabalho estas etapas podem ser 'requisitado', 'pré-processando', 'segmentando' e 'finalizado', por exemplo. Todas as *Tasks* podem ser requisitadas múltiplas vezes por múltiplos usuários.

Vale citar que o sistema gerenciador de banco de dados (SGBD) utilizado é o PostgreSQL<sup>7</sup>, que é um SGBD objeto-relacional de código aberto.

Toda a comunicação entre API de serviços e com o balanceador de carga se dão através do Protocolo de Transferência de Hipertexto (HTTP). Especialmente as APIs seguem o modelo arquitetural *Representational State Transfer* (REST), que, dentre seus múltiplos critérios, define um formato de padronizado para transferência de dados e garante a independência entre requisições (comunicação *stateless*).

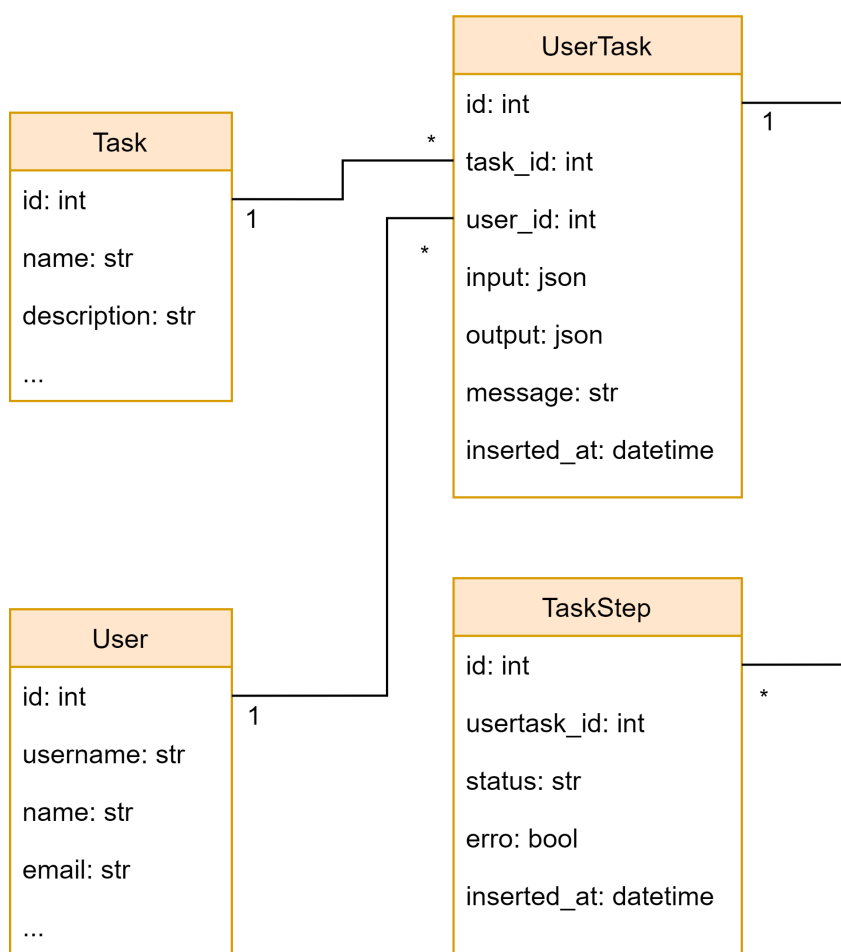
---

<sup>5</sup> <https://www.djangoproject.com/>

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

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

Figura 4 – Diagrama lógico da base de dados.



Fonte: Criado pelo autor

---

## Capítulo 4

# Resultados e Discussões

---

*Esta seção descreve os principais resultados obtidos neste trabalho, propondo ainda discussões pertinentes ao que foi encontrado. São analisados os ganhos graduais obtidos com a implementação de cada etapa, culminando no uso do algoritmo proposto na aplicação web desenvolvida*

### 4.1 Pré-processamento

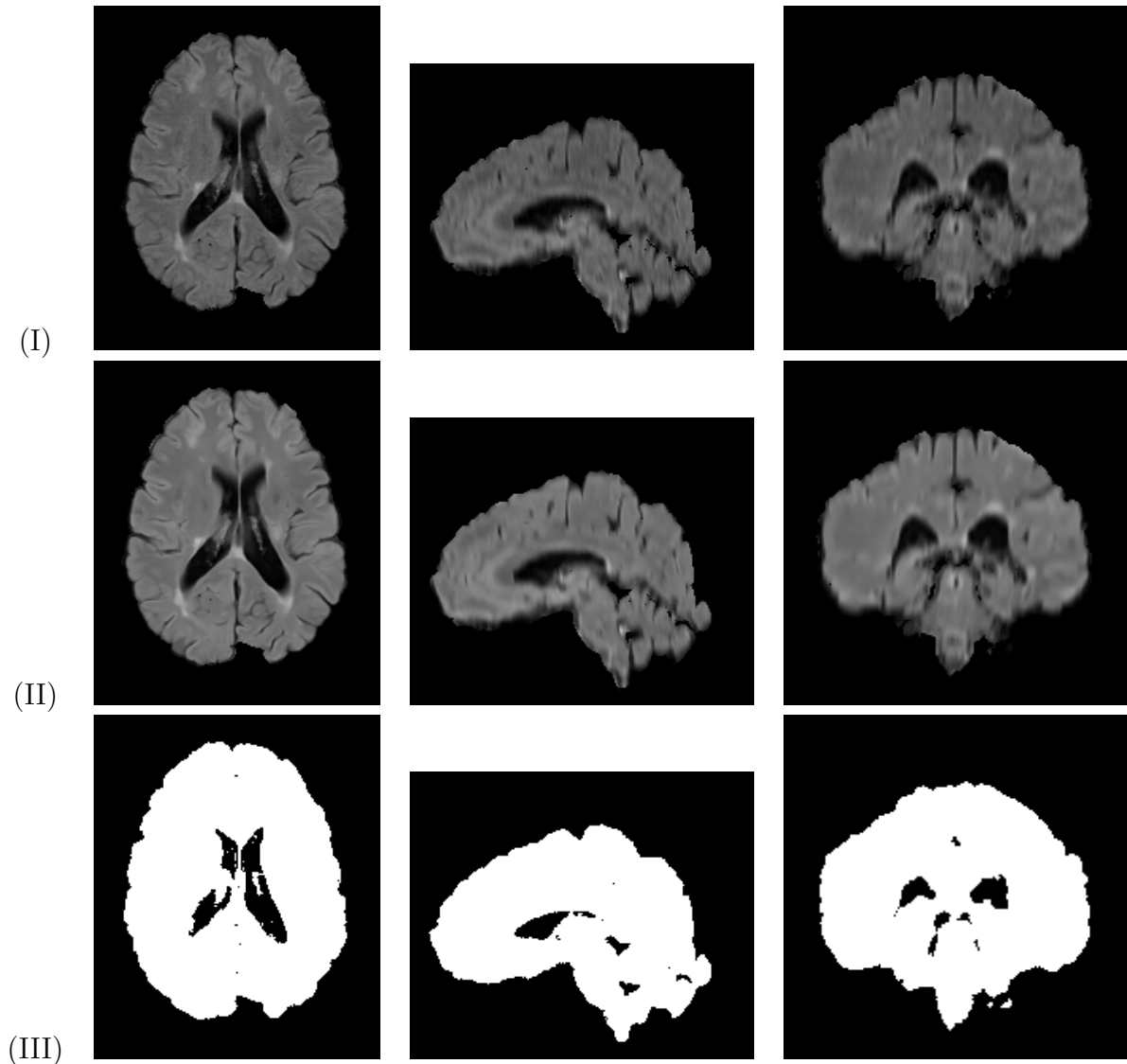
As técnicas de pré-processamento enunciadas na Seção 2.1 foram executadas para a base ISBI-2015. A Figura 5 contém uma amostra dos resultados do procedimento para imagens do Paciente 1 dessa base. Por fim, as Figuras 6 (a)-(b) ilustram projeções axiais do atlas anatômico probabilístico da região de WM na Figura 6 (a) e da máscara com a restrição proposta na Figura 6 (b), para o mesmo paciente.

#### 4.1.1 Restrição da região de segmentação

A máscara binária inicialmente proposta na Seção 2.1.5 e utilizada originalmente no método iStMM pode, em casos específicos como os de lesões pouco volumétricas, sabotar a si mesmo. Um desses casos está representado na Figura 7. Apesar das regiões de CSF e lesão possuírem intensidades de cinza muito distintas em imagens FLAIR (CSF é hipointenso e as lesões tendem a ser hiperintensas), o algoritmo de segmentação classifica as regiões de lesão – as mais hiperintensas – juntamente com regiões de LCR – as hipointensas.

O componente 3 (curva vermelha) da Figura 7, em tese, representa o CSF. O CSF, contudo, heterogêneo e hipointenso, faz com que seu respectivo componente possua tanto

Figura 5 – Cortes de uma imagem de RM FLAIR para o Paciente 1 da base ISBI-2015. A primeira coluna contém cortes axiais; a segunda linha, sagitais; e a terceira, coronais. As linhas (I) e (II) contém as imagens antes e depois das etapas de pré-processamento e a linha (III) ilustra a máscara binária para a região do encéfalo.

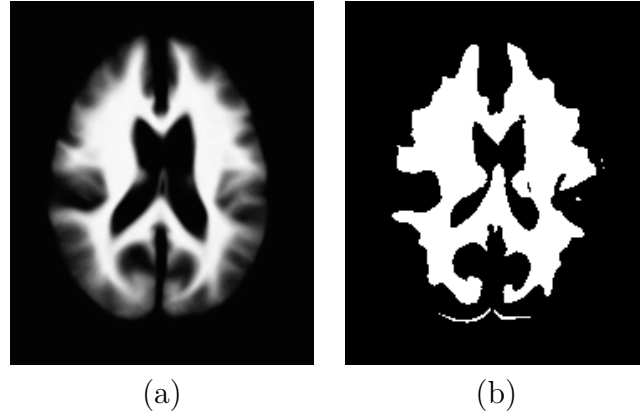


Fonte: Criado pelo autor

uma ponderação muito pequena quanto um desvio padrão muito elevado, sendo justamente esta última característica a responsável pelo comportamento indesejável: em intensidades mais altas, como após o valor 180, o componente 3 é o que apresenta a maior probabilidade mesmo estando “distante” – isto é, a média dos outros componentes está mais próxima das intensidades mais altas do que a média do terceiro componente.

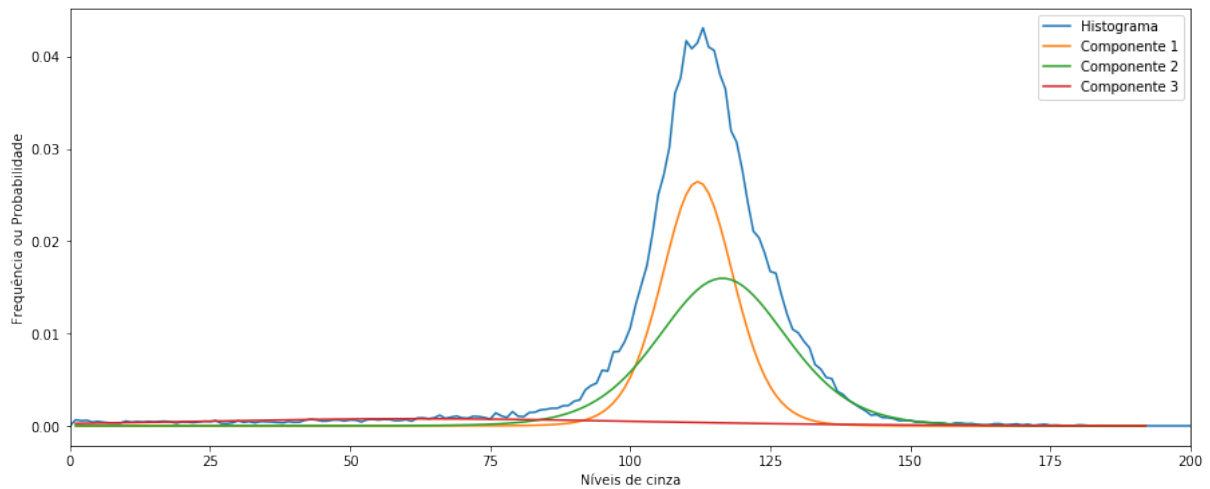
Nessa situação o algoritmo teria desconsiderado regiões de lesão logo na primeira iteração (pois tais regiões estariam na classificação de menor média), o que é indesejável. Como medida para mitigar tal problema, foi gerada uma nova máscara visando eliminar

Figura 6 – Produtos resultantes dos procedimentos de pré-processamento para o Paciente 1 da base ISBI-2015. (a) é o corte axial do atlas anatômico probabilístico do tecido de WM registrado à imagem do paciente, e (b) é o corte axial da máscara originalmente proposta com o intuito de se restringir a região de segmentação.



Fonte: Criado pelo autor

Figura 7 – Histograma da imagem FLAIR do Paciente 3 da base ISBI-2015. Foram amostrados 10% dos voxels da imagem, e, desta vez, aplicada a máscara originalmente proposta. Estão sobrepostas sobre o histograma as distribuições de cada componente do modelo de mistura finito com 3 classes em uma imagem na ponderação FLAIR.

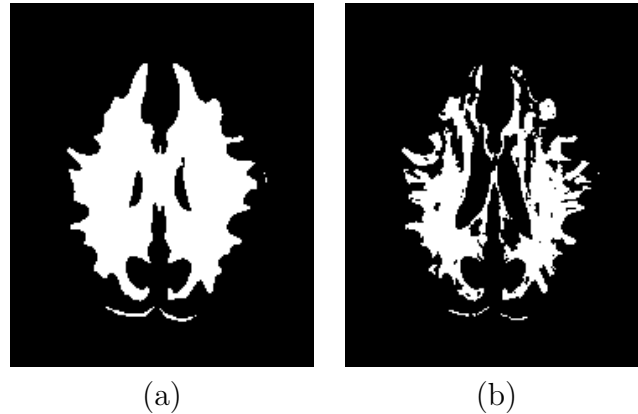


Fonte: Criado pelo autor

regiões hipointensas. Dado que  $S$  é a máscara proposta na Seção 2.1.5,  $I_F$  uma imagem de RM na ponderação FLAIR,  $\nu_I$  um voxel de  $I_F$ ,  $S_m$  o valor médio das intensidades de cinza dos voxels de  $I_F$  (considerando que  $S$  foi aplicada) e  $\nu$  um voxel qualquer, gera-se o conjunto  $S_N = \{\nu : \nu_I > S_m\}$ , e a partir dos voxels pertencentes a  $S_N$  constitui-se uma nova máscara  $S_N$ . A Figura 8 representa uma comparação entre a máscara  $S$  e a nova máscara  $S_N$ , presentes nas Figuras 8 (a) e (b), respectivamente.

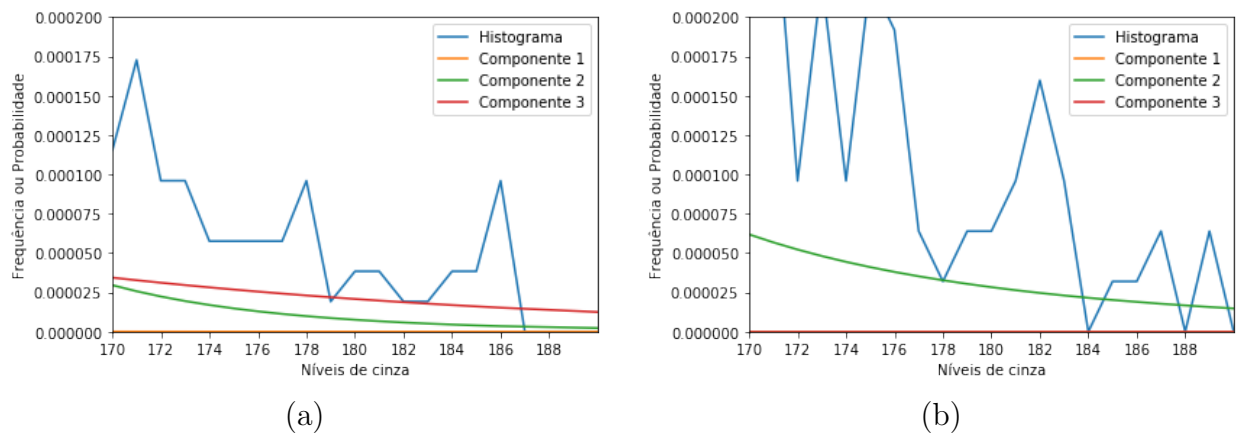
Ao se realizar o procedimento de segmentação pelo modelo de mistura com a nova

Figura 8 – Comparação entre as máscaras binárias de segmentação. (a) e (b) são cortes da visão axial das máscaras geradas para uma imagem do Paciente 3 da base ISBI-2015. (a) é a máscara originalmente proposta e (b) é a nova máscara criada.



Fonte: Criado pelo autor

Figura 9 – Histogramas da imagem FLAIR do Paciente 3 da base ISBI-2015, com 10% dos voxels da imagem e com a aplicação de uma máscara. Estão sobrepostas sobre os histogramas as distribuições de cada componente dos modelos de mistura correspondentes. Em (a) tem-se uma ampliação do gráfico representado na Figura 7 e (b) é a ampliação correspondente para o gráfico da segmentação a partir da nova máscara.



Fonte: Criado pelo autor

delimitação gerada, nota-se na Figura 9 uma melhor distinção entre os diferentes componentes. As Figuras 9 (a) e (b) evidenciam como o Componente 3 (o de menor média, em ambos os casos) passa a ter comportamento distinto em regiões hiperintensas. Enquanto o terceiro componente é o que apresenta as maiores probabilidades para as altas intensidades na segmentação com a máscara original, não se observa o mesmo comportamento para a nova máscara. Neste caso, o componente com a maior probabilidade é justamente o que possui a média mais próxima das altas intensidades.

Por se tratar de uma mudança na máscara de segmentação, não havia garantia de

Tabela 1 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com a nova máscara, considerando a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação.

Paciente	DSC	TVP	TFP	DV
1	$0.654 \pm 0.106$	$0.622 \pm 0.181$	$0.262 \pm 0.184$	$0.195 \pm 0.223$
2	$0.837 \pm 0.038$	$0.8 \pm 0.1$	$0.109 \pm 0.026$	$0.09 \pm 0.08$
3	$0.496 \pm 0.181$	$0.813 \pm 0.064$	$2.05 \pm 2.02$	$1.86 \pm 2.08$
4	$0.152 \pm 0.038$	$0.866 \pm 0.028$	$10.1 \pm 3.2$	$10 \pm 3$
5	$0.215 \pm 0.034$	$0.863 \pm 0.056$	$6.39 \pm 1.69$	$6.25 \pm 1.74$

melhoras nos resultados – já que o algoritmo foi originalmente pensado e planejado para a máscara proposta. A Tabela 1 contém os resultados para a base ISBI-2015, utilizando-se a nova máscara. Em casos com lesões volumosas (1 e 2) o algoritmo retorna segmentações mais refinadas que as de casos em que as lesões são menos volumosas (3, 4 e 5). Evidencia-se, então, a necessidade de uma nova estratégia de parada que seja capaz de contemplar as variações de cada imagem.

## 4.2 Extração de características de textura e criação de um critério de parada

As Tabelas 2 e 3 apresentam os resultados retornados pelo programa para uma imagem dos pacientes 2 e 4 da base ISBI-2015, respectivamente, com a segmentação com  $S_N$  ainda usando o critério de parada original (5 iterações fixas). Enquanto a Tabela 2, para o paciente cuja segmentação apresenta bons resultados, todas as máscaras retornam valores próximos, a Tabela 3 evidencia a discrepância entre a segmentação falha e as delimitações dos avaliadores.

Tabela 2 – Atributos de textura calculados a partir do programa desenvolvido para uma imagem do paciente 2 da base ISBI-2015, com uso de diferentes máscaras.

Máscara	Energia	Entropia	IDM
Avaliador 1	0.0015	9.4577	0.1859
Avaliador 2	0.0013	9.6003	0.1807
Segmentação com $S_N$	0.0017	9.3236	0.1831

Tabela 3 – Atributos de textura calculados a partir do programa desenvolvido para uma imagem do paciente 4 da base ISBI-2015, com uso de diferentes máscaras.

Máscara	Energia	Entropia	IDM
Avaliador 1	0.0014	9.6989	0.1299
Avaliador 2	0.0014	9.8698	0.1466
Segmentação com $S_N$	0.0115	7.0495	0.3165



Com a implementação do novo critério de parada baseado nas informações de textura foram extraídas as métricas para todos os pacientes da base de dados. As Tabelas 4 e 5 apresentam os resultados da segmentação usando os novos critérios de parada e os validados pelos avaliadores 1 e 2, respectivamente – além da manutenção do número fixo de agrupamentos. Apesar da melhora dos resultados, nota-se que os casos de lesões de pouco volume possuem as maiores diferenças de volume, seja para mais (paciente 5) ou para menos (pacientes 3 e 4).

Tabela 4 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada, consideração a delineação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação.

Paciente	DSC	TVP	TFP	DV
1	$0.65 \pm 0.04$	$0.712 \pm 0.110$	$0.481 \pm 0.222$	$0.266 \pm 0.2111$
2	$0.813 \pm 0.028$	$0.883 \pm 0.036$	$0.289 \pm 0.036$	$0.171 \pm 0.038$
3	$0.667 \pm 0.026$	$0.555 \pm 0.053$	$0.107 \pm 0.046$	$0.338 \pm 0.097$
4	$0.64 \pm 0.09$	$0.533 \pm 0.125$	$0.119 \pm 0.069$	$0.348 \pm 0.170$
5	$0.524 \pm 0.114$	$0.53 \pm 0.16$	$0.66 \pm 1.05$	$0.791 \pm 0.793$

Tabela 5 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada, consideração a delineação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação.

Paciente	DSC	TVP	TFP	DV
1	$0.655 \pm 0.074$	$0.673 \pm 0.133$	$0.376 \pm 0.188$	$0.211 \pm 0.146$
2	$0.818 \pm 0.030$	$0.871 \pm 0.044$	$0.261 \pm 0.107$	$0.132 \pm 0.140$
3	$0.573 \pm 0.078$	$0.424 \pm 0.089$	$0.045 \pm 0.028$	$0.53 \pm 0.11$
4	$0.492 \pm 0.060$	$0.354 \pm 0.059$	$0.079 \pm 0.024$	$0.567 \pm 0.070$
5	$0.493 \pm 0.133$	$0.528 \pm 0.148$	$0.894 \pm 1.382$	$0.918 \pm 1.185$

### 4.3 Seleção automática do número de agrupamentos

De modo a comparar as diferentes funções de penalização definidas no conjunto de possibilidades da Seção 2.4, foi realizado um teste no qual, dado uma imagem de RM para um paciente e uma das possibilidades de penalização, executou-se processo de segmentação por 100 vezes para cada função de penalização e, ao término de cada segmentação, a quantidade de agrupamentos escolhida foi guardada e contabilizada. O principal objetivo desse experimento foi verificar se os métodos de escolha de fato possuíam alguma tendência bem definida ou não. As Tabelas 6 e 7 contém os resultados do procedimento citado anteriormente para um imageamento do primeiro e do quinto paciente da base ISBI-2015 (CARASS et al., 2017), respectivamente. As colunas representam a frequência com que cada número de agrupamentos foi escolhido, podendo variar de 2 a 4 agrupamentos por segmentação.

Tabela 6 – Frequências (f) de seleção de um número de agrupamentos para cada valor de penalização utilizado, e considerando-se a segmentação com a máscara inicial para o paciente 1 (terceiro imageamento) da base ISBI.

Quantidade de agrupamentos	$f_{AIC}$	$f_{BIC}$	$f_{AIC + BIC}$
2	0/100 (0%)	0/100 (0%)	1/100 (1%)
3	19/100 (19%)	12/100 (12%)	3/100 (3%)
4	81/100 (81%)	88/100 (88%)	96/100 (96%)

Tabela 7 – Frequências (f) de seleção de um número de agrupamentos para cada valor de penalização utilizado, e considerando-se a segmentação com a máscara inicial para o paciente 5 (primeiro imageamento) da base ISBI.

Quantidade de agrupamentos	$f_{AIC}$	$f_{BIC}$	$f_{AIC + BIC}$
2	1/100 (1%)	1/100 (1%)	5/100 (5%)
3	31/100 (31%)	44/100 (44%)	65/100 (65%)
4	68/100 (68%)	55/100 (55%)	30/100 (30%)

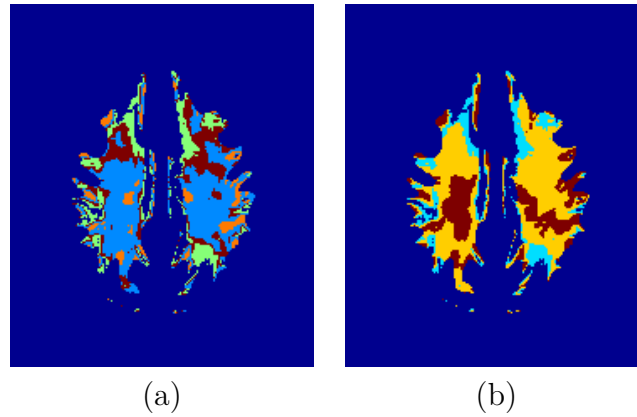
Mesmo resultando na seleção prioritária de diferentes números de agrupamentos para um mesmo paciente, os resultados finais de segmentação mostraram pouca ou nenhuma variação entre os modos de penalização, indicando que somente a ocorrência ocasional da seleção de uma quantidade de *clusters* diferente de 3 (o número pré-fixado no algoritmo iStMM original) é capaz de provocar melhora nos resultados. Portanto, fez-se a escolha de manter a utilização do critério AIC como função única de penalização, por ter retornado os melhores resultados.

O algoritmo do modelo de mistura é o mesmo utilizado no método iStMM, sendo apenas executado mais de uma vez por iteração. A Figura 10(a) denota a segmentação inicial para uma imagem do Paciente 4 da base ISBI-2015 em que o número de agrupamentos foi fixado em quatro, enquanto a Figura 10 (b) representa a mesma segmentação porém com 3 agrupamentos – que seria a única escolha possível no algoritmo original.

Experimentalmente, pacientes com lesões menos volumosas mostraram desde o início uma tendência para a escolha de 4 agrupamentos, enquanto os casos mais volumosos, inicialmente, possuíam como escolha mais comum a segmentação com 3 agrupamentos. Contudo, com o avanço da segmentação, as pequenas variações das intensidades mais altas dos histogramas das imagens passam a se tornar mais evidentes e todos os casos mostram tendência para a segmentação com a maior quantidade de classes. Embora tenha sido adicionada apenas uma possibilidade adicional, pode-se perceber relativa melhora nos resultados do método, como evidenciado nas Tabelas 8 e 9, que usam como critério de validação os avaliadores 1 e 2 da base ISBI-2015, respectivamente.

A piora no Paciente 1 indica o potencial para eventuais adaptações e correções tanto ao critério de parada quanto ao critério de seleção do número de agrupamentos, ou ainda a quantidade de agrupamentos quem podem ser testadas. Esta última, porém, requer

Figura 10 – Comparação entre segmentações com diferentes números de agrupamentos. (a) e (b) são cortes da visão axial das segmentações geradas para uma imagem do Paciente 4 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação com 4 agrupamentos e a escolhida pela nova técnica e (b) é a segmentação com 3 agrupamentos que teria sido escolhida na técnica original.



Fonte: Criado pelo autor

Tabela 8 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, considerando a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4.

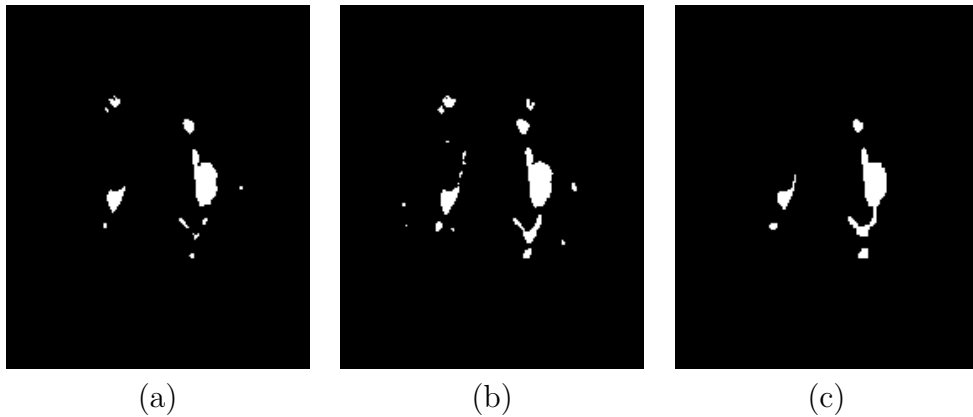
Paciente	DSC	TVP	TFP	DV
1	$0.632 \pm 0.048$	$0.755 \pm 0.104$	$0.638 \pm 0.248$	$0.402 \pm 0.314$
2	$0.825 \pm 0.054$	$0.859 \pm 0.003$	$0.233 \pm 0.143$	$0.117 \pm 0.120$
3	$0.675 \pm 0.032$	$0.588 \pm 0.079$	$0.149 \pm 0.078$	$0.262 \pm 0.157$
4	$0.645 \pm 0.087$	$0.535 \pm 0.085$	$0.119 \pm 0.051$	$0.346 \pm 0.061$
5	$0.619 \pm 0.047$	$0.534 \pm 0.037$	$0.194 \pm 0.115$	$0.272 \pm 0.123$

mais cuidado devido ao alto impacto computacional. Ademais, o método já se mostra ligeiramente mais consistente por manter ou melhorar a qualidade dos resultados quando comparados ao avaliador 1, e por melhorar os resultados dos 3 últimos pacientes quando comparados ao avaliador 2. As Figuras 11 e 12 (a)-(c) representam comparações entre os resultados de segmentação obtidos e a marcação manual do avaliador 1 para os pacientes 1 e 5 da base ISBI-2015, respectivamente.

## 4.4 Métricas

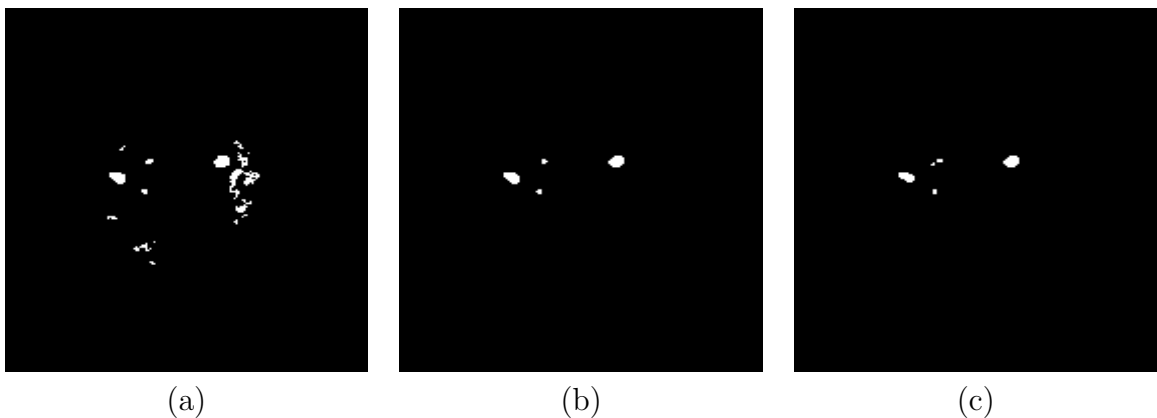
Uma vez redefinido o algoritmo iStMM de forma a incorporar as novas máscaras binárias, a estratégia de parada e a seleção automática do número de agrupamentos, foram extraídas métricas com o intuito de mensurar quantitativa e qualitativamente os resultados. As Tabelas 10 e 11 contém as mensurações do coeficiente de similaridade de Dice, Taxa de Verdadeiros Positivos, índice de Jaccard, Taxa de Falsos Positivos e

Figura 11 – Comparação entre os resultados de diferentes métodos de segmentação. (a)-(c) são cortes da visão axial para uma imagem do Paciente 1 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação para o método apenas com o novo critério de parada, (b) é a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos e (c) é a segmentação manual do avaliador 1.



Fonte: Criado pelo autor

Figura 12 – Comparação entre os resultados de diferentes métodos de segmentação. (a)-(c) são cortes da visão axial para uma imagem do Paciente 5 da base ISBI-2015. (a) é a segmentação para o método apenas com o novo critério de parada, (b) é a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos e (c) é a segmentação manual do avaliador 1.



Fonte: Criado pelo autor

Tabela 9 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4.

Paciente	DSC	TVP	TFP	DV
1	$0.656 \pm 0.079$	$0.725 \pm 0.105$	$0.486 \pm 0.199$	$0.215 \pm 0.235$
2	$0.82 \pm 0.05$	$0.842 \pm 0.061$	$0.223 \pm 0.208$	$0.175 \pm 0.180$
3	$0.592 \pm 0.085$	$0.456 \pm 0.107$	$0.068 \pm 0.044$	$0.477 \pm 0.147$
4	$0.49 \pm 0.06$	$0.355 \pm 0.057$	$0.091 \pm 0.058$	$0.553 \pm 0.095$
5	$0.59 \pm 0.06$	$0.541 \pm 0.058$	$0.297 \pm 0.129$	$0.162 \pm 0.149$

Diferença de Volume como propostos por Freire e Ferrari (2016), Carass et al. (2017) para cada paciente da base ISBI, e considerando as delimitações do avaliadores 1 e 2, respectivamente.

Tabela 10 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 1 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4.

Paciente	DSC	JI	TVP	TFP	DV
1	$0.632 \pm 0.048$	$0.463 \pm 0.052$	$0.755 \pm 0.104$	$0.638 \pm 0.248$	$0.402 \pm 0.314$
2	$0.825 \pm 0.054$	$0.704 \pm 0.078$	$0.859 \pm 0.003$	$0.233 \pm 0.143$	$0.117 \pm 0.120$
3	$0.675 \pm 0.032$	$0.510 \pm 0.036$	$0.588 \pm 0.079$	$0.149 \pm 0.078$	$0.262 \pm 0.157$
4	$0.645 \pm 0.087$	$0.480 \pm 0.092$	$0.535 \pm 0.085$	$0.119 \pm 0.051$	$0.346 \pm 0.061$
5	$0.619 \pm 0.047$	$0.450 \pm 0.048$	$0.534 \pm 0.037$	$0.194 \pm 0.115$	$0.272 \pm 0.123$

Tabela 11 – Métricas calculadas (média  $\pm$  desvio padrão) para a segmentação com o novo critério de parada e seleção automática do número de agrupamentos, consideração a delimitação manual do avaliador 2 da base ISBI-2015 como validação. Os possíveis números de agrupamentos foram definidos como 3 e 4.

Paciente	DSC	JI	TVP	TFP	DV
1	$0.656 \pm 0.079$	$0.493 \pm 0.090$	$0.725 \pm 0.105$	$0.486 \pm 0.199$	$0.215 \pm 0.235$
2	$0.82 \pm 0.05$	$0.698 \pm 0.077$	$0.842 \pm 0.061$	$0.223 \pm 0.208$	$0.175 \pm 0.180$
3	$0.592 \pm 0.085$	$0.425 \pm 0.085$	$0.456 \pm 0.107$	$0.068 \pm 0.044$	$0.477 \pm 0.147$
4	$0.49 \pm 0.06$	$0.326 \pm 0.050$	$0.355 \pm 0.057$	$0.091 \pm 0.058$	$0.553 \pm 0.095$
5	$0.59 \pm 0.06$	$0.420 \pm 0.053$	$0.541 \pm 0.058$	$0.297 \pm 0.129$	$0.162 \pm 0.149$

Ademais, a Tabela 12 contém a comparação entre o método aqui proposto, o método original (dados apresentados em Freire e Ferrari (2016)) e os resultados de segmentação divulgados para o software *FreeSurfer* (CERRI et al., 2021). Os dados para este último, porém, são limitados e o *website* do desafio ISBI não contém os resultados para tal método.

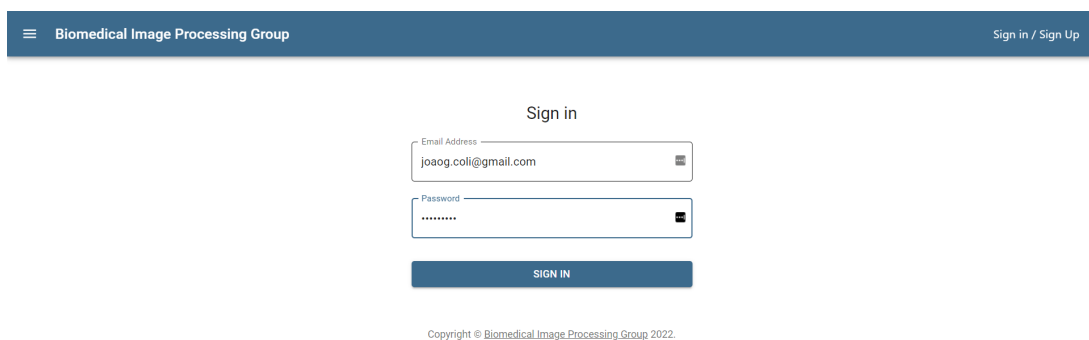
Tabela 12 – Comparação entre os resultados médios para as modificações propostas, para o método original e para o software *FreeSurfer*. A média é calculada de acordo com cada avaliador, no padrão avaliador1/avaliador2 (exceto para o software *FreeSurfer*).

Método	DSC	TVP	TFP
iStMM + Novo critério de parada + Seleção automática do número de agrupamentos	0.68/0.63	0.65/0.58	0.26/0.23
iStMM	0.65/0.59	0.58/0.51	0.21/0.18
<i>FreeSurfer</i>	0.58	-	-

## 4.5 Aplicação web

O método desenvolvido foi disponibilizado numa aplicação *web* baseada em microsserviços. Considerando-se o fluxo de um usuário já cadastrado no sistema (sendo o registro gerido pelos administradores da plataforma), a Figura 13 representa a tela de autenticação apresentada ao usuário, que requer *e-mail* e senha. Sem o processo de *login*, as funcionalidades e demais páginas do *website* não se fazem acessíveis.

Figura 13 – Tela de autenticação da aplicação.



Fonte: Criado pelo autor

Após o processo de autenticação tem-se acesso à página inicial da plataforma, que contém uma listagem de todos os processamentos requisitados pelo usuário (para todos os algoritmos possíveis) - como apresentado na Figura 14. São dispostas informações como a etapa atual da requisição, o algoritmo solicitado, dados do paciente da imagem processada, o algoritmo escolhido e o *download* dos resultados de saída quando disponíveis. Há ainda,

em todas as páginas, um menu lateral que dá acesso às páginas de cada algoritmo presente na plataforma.

Figura 14 – Tela de acompanhamento de *status* de requisições.

The screenshot shows a web interface for the Biomedical Image Processing Group. On the left is a sidebar menu with options: Home, Segmentation Hippocampus, Asymmetry Analysis, and Multiple Sclerosis Lesion Segmentation. The main content area displays a table with the following data:

ID	Gender	Age	Solicitation Date	Algorithm	Step	Results
61	Female	32	23/03/2022 16:13:50	Hippocampus Segmentation	COMPLETED	<a href="#">DOWNLOAD</a>
62	Male	22	24/03/2022 19:16:20	Hippocampus Segmentation	HIPPOCAMPUS SEGMENTATION	<a href="#">DOWNLOAD</a>

At the bottom of the table, there is a pagination indicator '1-2 of 2' and navigation arrows. Below the table, the text 'Copyright © Biomedical Image Processing Group 2022.' is visible.

Fonte: Criado pelo autor

Dentro da página de segmentação de lesões de esclerose múltipla, que permite a execução da técnica aqui desenvolvida, encontra-se um formulário para o preenchimento dos dados de entrada - demonstrado na Figura 15. Além do campo para envio da imagem a ser segmentada, que deve ser um arquivo no formato da *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*<sup>1</sup> (NIfTI), existem dois campos para a captura de dados do paciente da imagem: idade e sexo. O intuito desses campos é puramente para a identificação dos pacientes aos quais pertencem as imagens.

Com os dados preenchidos e enviados, a tela inicial (de acompanhamento de requisições) pode ser utilizada a fim de se identificar a etapa na qual a requisição atual se encontra (coluna *Step*), como demonstrado na Figura 16 e anteriormente na Figura 14. Ao término de todas as etapas, o botão *download* é ativado para a requisição e o resultado (segmentação das lesões, neste caso) é retornado ao usuário.

<sup>1</sup> <https://radiopaedia.org/articles/nifti-file-format#:text=NIFTI%20is%20a%20type%20of,neuroscience%20and%20>

Figura 15 – Formulário de requisição para o procedimento automático de segmentação de lesões.

Fonte: Criado pelo autor

Figura 16 – Formulário de requisição para o procedimento automático de segmentação de lesões.

ID	Gender	Age	Solicitation Date	Algorithm	Step	Results
61	Female	32	23/03/2022 16:13:50	Hippocampus Segmentation	COMPLETED	<a href="#">DOWNLOAD</a>
62	Male	22	24/03/2022 19:16:20	Hippocampus Segmentation	HIPPOCAMPUS SEGMENTATION	<a href="#">DOWNLOAD</a>
63	Male	32	24/03/2022 19:20:22	Multiple Sclerosis Lesion Segm...	LESION SEGMENTATION	<a href="#">DOWNLOAD</a>

Fonte: Criado pelo autor



---

## Capítulo 5

# Conclusões

---

Com o desenvolvimento deste trabalho foi possível realizar um levantamento e estudo das teorias relacionadas tanto ao algoritmo iStMM quanto das técnicas usadas para a implementação das modificações propostas, passando por modelos de mistura finitos, extração de características de textura, critérios AIC e BIC e processamento de imagens no geral (com o pré-processamento).

As modificações propostas foram capazes de propiciar uma melhora perceptível nos resultados quando comparado ao algoritmo iStMM original, superando mesmo o *FreeSurfer* ou outras técnicas aplicadas ao mesmo desafio (FREIRE; FERRARI, 2016; DANELAKIS; THEOHARIS; VERGANELAKIS, 2018). Uma análise mais aprofundada a cada iteração do método, porém, levanta a hipótese de que o método iterativo não-supervisionado possa ter chegado ao seu limite, ao menos com os atributos utilizados nessa pesquisa. Ainda assim há muita terreno a ser explorado como a possibilidade de se utilizar atributos de textura com o modelo de misturas a fim de se refinar a segmentação (é recorrente que regiões hiperintensas não sejam tecidos de lesão, e uma abordagem baseada apenas na intensidade dos voxels é incapaz de realizar tal distinção), incluir outros atributos de textura (que não se pautem somente na GLCM, por exemplo) para identificar diferentes tecidos cerebrais ou ainda otimizar a seleção automática do número de agrupamentos, que atualmente é computacionalmente custosa e não necessariamente garante a melhor escolha. Essas e outras possíveis abordagens permitem a continuação do tema em trabalhos futuros.

Em todo caso, o resultados mantém-se satisfatórios em relação aos objetos de comparação e, a partir do desenvolvimento da plataforma *web* proposta, torna-se possível sua utilização por parte da comunidade. Essa possibilidade de acesso permite não só a fácil utilização de uma técnica robusta como pode também contribuir para o avanço do próprio

método - ou de outros que possam surgir desse.

---

## Referências

---

- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.
- BAKSHI, R. et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. **Lancet Neurology**, v. 7, n. 7, p. 615–25, 2008.
- BENTO, M. et al. Probabilistic Segmentation of Brain White Matter Lesions Using Texture-Based Classification. In: KARRAY, F.; CAMPILHO, A.; CHERIET, F. (Ed.). **Proceedings of the 2017 Internatinal Confere on Image Analysis and Recognition**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 71–78.
- BERNSTEIN, D. Containers and cloud: From lxc to docker to kubernetes. **IEEE Cloud Computing**, IEEE, v. 1, n. 3, p. 81–84, 2014.
- BORSCH, T. et al. Deep 3D convolutional encoder networks with shortcuts for multiscale feature Integration applied to multiple sclerosis lesion segmentation. **Transactions on Medical Imaging**, 2015.
- BUADES, A.; COLL, B.; MOREL, J.-M. A non-local algorithm for image denoising. **IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition**, v. 2, p. 60–65, 2005.
- BURNHAM, K.; ANDERSON, D. Multimodel inference: Understanding AIC and BIC in model selection. **Social Methods & Research**, v. 33, n. 2, p. 261–304, 2004.
- CARAMANOS, Z. et al. Large, nonplateauing relationship between clinical disability and cerebral white matter lesion load in patients with multiple sclerosis. **The Journal of the American Medical Association - Neurology**, v. 69, n. 1, p. 89–95, 2012.
- CARASS, A. et al. Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation: resource and challenge. **NeuroImage**, Elsevier, v. 148, p. 77–102, 2017.
- CERRI, S. et al. A contrast-adaptive method for simultaneous whole-brain and lesion segmentation in multiple sclerosis. **NeuroImage**, Elsevier, v. 225, p. 117471, 2021.
- DANELAKIS, A.; THEOHARIS, T.; VERGANELAKIS, D. A. Survey of automated multiple sclerosis lesion segmentation techniques on magnetic resonance imaging. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, Elsevier, v. 70, p. 83–100, 2018.

- DRAGONI, N. et al. Microservices: yesterday, today, and tomorrow. **Present and ulterior software engineering**, Springer, p. 195–216, 2017.
- EGGER, C. et al. MRI FLAIR lesion segmentation in multiple sclerosis: Does automated segmentation hold up with manual annotation? **NeuroImage: Clinical**, v. 13, p. 264–270, 2017.
- FONOV, V. S. et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. **NeuroImage**, n. 47, p. S102, 2009.
- FREIFELD, O.; GREENSPAN, H.; GOLDBERGER, J. Multiple sclerosis lesion detection using constrained gmm and curve evolution. **International journal of biomedical imaging**, Hindawi, v. 2009, 2009.
- FREIRE, P. G. L.; FERRARI, R. J. Automatic iterative segmentation of multiple sclerosis lesions using student's t mixture models and probabilistic anatomical atlases in flair images. **Computers in Biology and Medicine**, v. 73, p. 10–23, 2016.
- GARCÍA-LORENZO, D. et al. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. **Medical Image Analysis**, v. 17, n. 1, p. 1–18, 2013.
- GARCIA-LORENZO, D. et al. Trimmed-likelihood estimation for focal lesions and tissue segmentation in multisequence mri for multiple sclerosis. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, IEEE, v. 30, n. 8, p. 1455–1467, 2011.
- GOLDENBERG, M. Multiple sclerosis review. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 175–184, 2012.
- GRÄDEL, E. et al. **Finite Model Theory and its applications**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2007.
- HALL-BEYER, M. Glcm texture: a tutorial v. 3.0 march 2017. Available at <http://hdl.handle.net/1880/51900>, 2017.
- HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K.; DINSTEN, I. H. Textural features for image classification. **IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics**, IEEE, n. 6, p. 610–621, 1973.
- HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. **The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2009.
- HUMEAU-HEURTIER, A. Texture feature extraction methods: A survey. **IEEE Access**, IEEE, v. 7, p. 8975–9000, 2019.
- JOHNSON, H. et al. **The ITK Software Guide**. Fourth. "<http://www.itk.org/ItkSoftwareGuide.pdf>", 2015.
- KAUNZNER, U.; GAUTHIER, S. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. **Therapeutic Advances in Neurological Disorde**, v. 10, n. 6, p. 247–261, 2017.

- KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (edss). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444–1452, 1983.
- MADABHUSHI, A.; UDUPA, J. New methods of MR image intensity standardization via generalized scale. **Medical Physics**, v. 33, n. 9, p. 3426–3434, 2006.
- MCDONALD, W. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, v. 50, n. 1, p. 121–127, 2010.
- MCLACHLAN, G. J.; LEE, S. X.; RATHNAYAKE, S. I. Finite mixture models. **Annual review of statistics and its application**, Annual Reviews, v. 6, p. 355–378, 2019.
- MITCHELL, J. et al. The variability of manual and computer assisted quantification of multiple sclerosis lesion volumes. **Medical Physics**, v. 23, n. 1, p. 85–97, 1996.
- MYUNG, I. J. Tutorial on maximum likelihood estimation. **Journal of mathematical Psychology**, Elsevier, v. 47, n. 1, p. 90–100, 2003.
- NOSEWORTHY, J. et al. Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 938–52, 2000.
- NYÚL, L. G.; UDUPA, J. K. On standardizing the mr image intensity scale. **Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine**, Wiley Online Library, v. 42, n. 6, p. 1072–1081, 1999.
- PAHL, C. Containerization and the paas cloud. **IEEE Cloud Computing**, IEEE, v. 2, n. 3, p. 24–31, 2015.
- PEEL, D.; MCLACHLAN, G. Robust mixture modelling using the t distribution. **Statistics and Computing**, v. 10, p. 339–348, 2000.
- PERONA, P.; MALIK, J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v. 12, n. 7, p. 629–639, 1990.
- REYNOLDS, D. A. Gaussian mixture models. **Encyclopedia of biometrics**, Berlin, Springer, v. 741, 2009.
- REYNOLDS, D. A.; QUATIERI, T. F.; DUNN, R. B. Speaker verification using adapted gaussian mixture models. **Digital signal processing**, Elsevier, v. 10, n. 1-3, p. 19–41, 2000.
- ROUSSEAU, F. et al. An a contrario approach for outliers segmentation: Application to multiple sclerosis in mri. In: **IEEE. 2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro**. [S.l.], 2008. p. 9–12.
- SCHWARZ, G. et al. Estimating the dimension of a model. **The annals of statistics**, Institute of Mathematical Statistics, v. 6, n. 2, p. 461–464, 1978.
- SLED, J.; ZIJDENBOS, A.; EVANS, A. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.

- SMITH, S. Fast robust automated brain extraction. **Human Brain Mapping**, v. 17, n. 3, p. 143–155, 2002.
- TITTERINGTON, D. et al. **Statistical Analysis of Finite Mixture Distributions**. Wiley, 1985. (Applied section). ISBN 9780471907633. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=hZ0QAQAIAAJ>>.
- TUSTISON, N.; GEE, J. **Introducing Dice, Jaccard and Other Label Overlap Measures To ITK**. [S.l.], 2009. Disponível em: <"<http://www.itk.org/ItkSoftwareGuide.pdf>">.
- TUSTISON, N. J. et al. N4ITK: Improved N3 bias correction. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, 2010.
- X., L. et al. Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain mri: A review of automated approaches. **Information Sciences**, v. 186, n. 1, p. 164–185, 2012.
- ZHANG, S. et al. Diagnostic accuracy semiautomatic lesion detection plus quantitative susceptibility mapping in the identification of new enhancing multiple sclerosis lesions. **Neuroimage Clinical**, v. 18, p. 143–148, 2018.