

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE COMPUTAÇÃO
BACHARELADO EM ENGENHARIA DE COMPUTAÇÃO

RAFAEL RODRIGUES BORDIN

**SEGMENTAÇÃO DE LESÕES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
UTILIZANDO CLUSTERIZAÇÃO ITERATIVA EM IMAGENS
ESTRUTURAIS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

SÃO CARLOS
2023

RAFAEL RODRIGUES BORDIN

**SEGMENTAÇÃO DE LESÕES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA
UTILIZANDO CLUSTERIZAÇÃO ITERATIVA EM IMAGENS
ESTRUTURAIS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de São Carlos como requisito para obtenção de graduação em Bacharelado em Engenharia de Computação

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Ferrari

SÃO CARLOS
2023

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa que causa problemas de visão, mobilidade e memória podendo levar o paciente a sérias dificuldades de locomoção. É causada por lesões na bainha de mielina. A análise de imagens de ressonância magnética (RM) é essencial para o diagnóstico da EM. Dependendo da ponderação de tais imagens, as lesões aparecem hiperintensas quando comparadas a outros tecidos. Estudos recentes utilizam técnicas de visão computacional, processamento de imagens e aprendizado de máquina com o objetivo de segmentar automaticamente estas lesões e facilitar o diagnóstico da EM. O presente trabalho apresenta uma técnica baseada na execução iterativa de algoritmos de *clustering* em imagens 3D de RM do tipo FLAIR com o objetivo de segmentar áreas que contém o tecido lesionado. Este trabalho também compara os algoritmos de *clustering* K-Médias e Modelo de Mistura Finita de Gaussianas nesta tarefa utilizando coeficiente de Dice entre as máscaras de lesão geradas e as delineadas por um especialista humano.

Sumário

Sumário	iii	
1	INTRODUÇÃO	5
1.1	Contextualização e Motivação	5
1.2	Objetivo Geral	5
1.3	Objetivos Específicos	6
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
2.1	Esclerose Múltipla	7
2.2	Ressonância Magnética	7
2.3	Tecidos cerebrais	8
2.4	Atlas probabilístico de tecidos cerebrais	9
2.5	Coeficiente de Dice	9
2.6	Revisão Bibliográfica	9
3	METODOLOGIA	11
3.1	Visão Geral	11
3.2	Banco de imagens	11
3.3	Atlas probabilístico de tecidos cerebrais	11
3.4	Pré-processamento	12
3.4.1	Redução de Ruído	12
3.4.2	Correção de Heterogeneidades de Intensidade (<i>biasfield</i>)	13
3.4.3	Corregistro de imagens	13
3.5	K-Médias	13
3.6	Modelo de Mistura Finita de Gaussianas (MMFG)	14
3.7	Segmentação	15
3.8	Avaliação dos resultados	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1	Experimentos	17
4.1.1	Segmentação com K-Médias	17
4.1.2	Segmentação com MMFG	20
5	CONCLUSÕES	23
	Bibliografia	25

1 Introdução

1.1 Contextualização e Motivação

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica autoimune neurodegenerativa que atinge 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo (WALTON et al., 2020). Caracteriza-se por lesões na membrana que envolve os nervos e facilita a transmissão de impulsos elétricos conhecida como bainha de mielina. Tais lesões são causadas pelo próprio sistema imunológico do paciente, provocando inflamações que posteriormente cicatrizam afetando os axônios (DOBSON; GIOVANNONI, 2019). Não existe um consenso na comunidade médica sobre o que causa a EM, mas especula-se que seja uma combinação entre fatores genéticos e ambientais (OLSSON; BARCELLOS; ALFREDSSON, 2017). Alguns dos fatores ambientais correlacionados são deficiência de vitamina D, obesidade e tabagismo.

O melhor exame não invasivo para realizar o diagnóstico da EM é a ressonância magnética (RM). A bainha de mielina, que protege os neurônios, contém gordura e repele água. Em áreas onde a doença a danifica, a gordura não está presente. Com isso, essa área retém uma maior quantidade de água, e dependendo da imagem de RM, as lesões aparecem hiperintensas (BROWNLEE et al., 2017). Em imagens dos tipos FLAIR e T2-w as lesões destacam-se, facilitando sua identificação. Um especialista então segmenta, ou seja, marca manualmente ou com auxílio limitado de algum software, as áreas das lesões e realiza o cômputo do volume que é utilizado para o acompanhamento do progresso da doença e da efetividade do tratamento.

Por necessitar de um especialista, este processo é custoso, demorado e sujeito ao viés do especialista. Para lidar com isso, diversos métodos de segmentação automática têm sido propostos na literatura (GARCIA-LORENZO et al., 2013; DANELAKIS; THEOHARIS; VERGANELAKIS, 2018; SHOEIBI et al., 2021). Métodos clássicos de aprendizado de máquina, embora sejam custosos em tempo e recursos (devido ao uso de múltiplos algoritmos), tem ainda se mostrado bastante competitivos em relação aos métodos atuais baseados em aprendizado profundo (DANELAKIS; THEOHARIS; VERGANELAKIS, 2018). Os métodos baseados em aprendizado profundo (SHOEIBI et al., 2021), embora tenham um enorme potencial de inferir e criar atributos automaticamente, sem requerer engenharia de atributos manual, exigem grandes conjuntos de dados para o treinamento adequado dos modelos. Esse fato, muitas vezes é um fator limitante para a aplicação dessa abordagem, especialmente na área de processamento de imagens médicas, devido à inexistência de tais conjuntos e ao alto custo de rotulação das imagens (ALTAFF et al., 2019). Portanto, a segmentação automática de lesões de EM em imagens 3D de RM permanece um problema importante de ser investigado.

O presente trabalho propõe explorar a hiperintensidade dos voxels das lesões de EM nas imagens de RM do tipo FLAIR para segmentar automaticamente as lesões. Partindo de uma máscara inicial formada pelas áreas de substância branca e do líquido cefalorraquidiano, obtidas de um atlas probabilístico dos três principais tecidos cerebrais, o algoritmo proposto iterativamente refina a máscara via um processo de clusterização. A cada iteração, o agrupamento (*cluster*) de menor intensidade é excluído da máscara. Como métodos de clusterização foram investigados dois algoritmos, o K-Médias e o Modelo de Mistura de Gaussianas.

1.2 Objetivo Geral

O principal objetivo deste trabalho de conclusão de curso (TCC) de graduação foi o desenvolvimento de um método de segmentação automática de lesões de Esclerose Múltipla em imagens 3D de ressonância

magnética via um processo iterativo de clusterização.

1.3 Objetivos Específicos

Para alcançar o objetivo geral do projeto, alguns objetivos específicos foram definidos:

1. Estudar bibliografia sobre segmentação automática de lesões de EM.
2. Organizar as imagens utilizadas realizando o pré-processamento necessário.
3. Desenvolvimento do algoritmo de clusterização iterativa.
4. Aplicação do algoritmo desenvolvido nas imagens selecionadas, gerando máscaras das lesões identificadas.
5. Comparação com as máscaras dos especialistas utilizando o coeficiente de Dice.
6. Análise e discussão dos resultados.

2 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta os principais fundamentos teóricos das técnicas utilizadas neste trabalho de conclusão de curso.

2.1 Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma enfermidade neuroinflamatória crônica e autoimune, que afeta primariamente o sistema nervoso central (SNC), que compreende o cérebro e a medula espinhal. Seu perfil patológico é caracterizado por lesões desmielinizantes e áreas de inflamação disseminadas no SNC, o que desencadeia uma ampla gama de sintomas neurológicos debilitantes e de natureza progressiva. Os principais sintomas incluem baixa visão, fraqueza nos membros, dormência ou formigamento no corpo, visão dupla, dificuldade para falar ou engolir, fadiga, incontinência urinária, desequilíbrio, problema de coordenação dos membros, tontura e perda de memória (GHASEMI; RAZAVI; NIKZAD, 2017).

A patogênese da EM envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (OLSSON; BARCELLOS; ALFREDSSON, 2017). Acredita-se que a resposta imune desregulada seja um componente fundamental no desenvolvimento da doença. Linfócitos T autorreativos infiltram-se no SNC, desencadeando uma reação inflamatória contra a mielina, a camada protetora que envolve as fibras nervosas. Isso resulta na desmielinização, interrupção da transmissão de sinais nervosos e eventual dano axonal (ZÉPHIR, 2018).

O diagnóstico da EM é estabelecido com base em critérios clínicos e radiológicos, utilizando especialmente imagens de RM do encéfalo e da medula espinhal, as quais revelam as distintivas lesões. Todavia, não existe um exame diagnóstico definitivo para a EM, demandando, assim, a exclusão diferencial de outras patologias neurológicas com sintomatologia similar. A distribuição no espaço e no tempo das lesões é um fator crucial que deve ser considerada. No espaço, a avaliação leva em consideração a presença de uma ou mais lesões, observadas em imagens T2-wou FLAIR de RM, em pelo menos dois dos quatro locais típicos: região periventricular, justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já quanto à distribuição no tempo, a análise é evidenciada de maneira objetiva observando-se a presença simultânea de lesões captantes (ativas) e não captantes (não ativas) de gadolínio a qualquer momento ou pela presença de uma nova lesão em T2-w (com ou sem captação de gadolínio) no seguimento clínico (BROWNLEE et al., 2017).

Apesar da ausência de cura, diversos enfoques terapêuticos têm sido utilizados com o intuito de mitigar a inflamação, controlar os sintomas e retardar a progressão da doença. Terapias imunomoduladoras, exemplificadas por interferonas e agentes moduladores da doença, têm sido amplamente empregadas para modular a resposta imune, reduzindo a frequência e intensidade dos surtos.

Para o acompanhamento da EM e estudos para o desenvolvimento de novas drogas (*clinical trials*), faz-se necessário sucessivos exames de RM do paciente e a análise da carga lesional. Para o cálculo do volume das lesões e identificação das lesões ativas e não ativas, é fundamental a segmentação das lesões nas imagens de RM. Essa tarefa, se realizada de maneira manual por um especialista, é processo custoso em tempo e recursos, além de ser propenso a variabilidades intra e interobservadores.

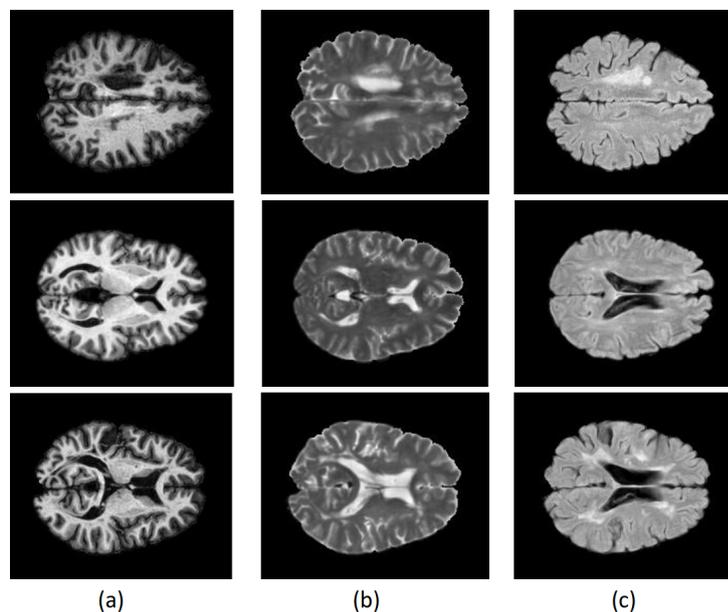
2.2 Ressonância Magnética

O imageamento por RM é, resumidamente, o resultado da interação de um forte campo magnético estático produzido pelo equipamento de ressonância com os prótons de hidrogênio do tecido humano,

criando uma condição para que se possa enviar um pulso de radiofrequência e, após, coletar a radiofrequência modificada através de uma bobina ou antena receptora. O sinal coletado é então processado e convertido em imagem (MAZZOLA, 2015). Variando a frequência dos pulsos e o tempo de detecção é possível gerar diferentes ponderações, em que para cada ponderação, determinados tecidos aparecerão mais ou menos intensos. O nível de cinza de cada voxel varia de acordo com a densidade de prótons daquele tecido. Quanto maior a densidade de prótons, mais intensa será a resposta à radiofrequência daquela área. (HANSON; GROTH, 2009)

Neste trabalho serão utilizadas imagens com a ponderação FLAIR (do inglês, *Fluid Attenuated Inversion-Recovery*), cuja vantagem é a supressão do efeito de fluídos (OKUDA et al., 1999). Nesta ponderação, as lesões de MS aparecem hiperintensas em relação aos tecidos adjacentes. A Figura 1 ilustra imagens de RM obtidas para três tipos de ponderações, T1-w, T2-w e FLAIR. Observe que nas imagens FLAIR, o tecido encefalorraquidiano aparece hipointenso, facilitando a sua diferenciação das lesões ventriculares, ou seja, próximas aos ventrículos do cérebro.

Figura 1 – Imagens de RM em plano axial para diferentes ponderações. (a) T1-w. (b) T2-w. (c) FLAIR.



Fonte: (SHOEIBI et al., 2021)

2.3 Tecidos cerebrais

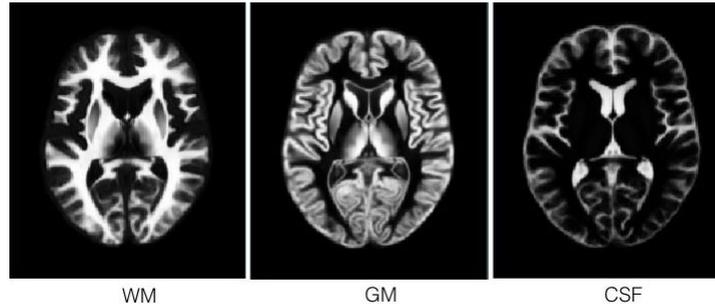
O cérebro é composto majoritariamente por três tecidos:

- Substância cinzenta (GM, do inglês *gray matter*): composta pelo corpo celular dos neurônios e tem como função interpretar e produzir impulsos nervosos (CARNEIRO; JUNQUEIRA, 2017).
- Substância branca (WM, do inglês *white matter*): composta por células gliais e axônios recobertos pela bainha de mielina. Responsáveis, respectivamente, pela nutrição das células cerebrais e condução dos impulsos elétricos (CARNEIRO; JUNQUEIRA, 2017). As lesões típicas de EM ocorrem quando o sistema imunológico ataca a bainha de mielina promovendo sua inflamação.
- Líquido cefalorraquidiano (CSF, do inglês *cerebrospinal fluid*): fluido claro e sem cor que circula pelo sistema ventricular cerebral e tem como principais funções a proteção mecânica, a manutenção da homeostase do encéfalo e a facilitação da excreção de subprodutos do metabolismo cerebral (CARNEIRO; JUNQUEIRA, 2017).

2.4 Atlas probabilístico de tecidos cerebrais

Um atlas probabilístico de tecidos cerebrais é uma imagem 3D em que o nível de intensidade de cada voxel está dentro do intervalo $[0, 1]$ e corresponde à probabilidade daquele voxel pertencer a um determinado tecido. São confeccionados a partir de múltiplas imagens de RM de uma população saudável segmentadas por especialistas. Posteriormente, as imagens são alinhadas e normalizadas usando uma imagem de referência (MAZZIOTTA et al., 1995). Com isso, é possível produzir um atlas para cada tecido conforme visto na Figura 2.

Figura 2 – Vista axial de um atlas probabilísticos dos 3 tecidos cerebrais.



Fonte: Retirado de <https://nist.mni.mcgill.ca/multi-contrast-pd25-atlas/>

2.5 Coeficiente de Dice

O coeficiente de Dice (DSC, do inglês *Dice Similarity Coefficient*) (DICE, 1945), que será utilizado nesta pesquisa para comparar os resultados da segmentação das imagens obtidos pelo método automático desenvolvido e por marcações de especialistas, é definido por:

$$DSC = \frac{2 \times TP}{2 \times TP + FP + FN}, \quad (2.1)$$

sendo que TP é o número de verdadeiros positivos, FP é o número de falsos positivos e FN é o número de falsos negativos. É uma métrica bastante usada para medir a performance de técnicas de segmentação automáticas.

2.6 Revisão Bibliográfica

Segmentação é o processo de delimitar as fronteiras entre os tecidos cerebrais com intensidades homogêneas dos níveis de cinza. O estudo de métodos para automatização deste processo remonta a algumas décadas atrás (SUZUKI; TORIWAKI, 1991). Diversos métodos já foram propostos para a segmentação de tecidos cerebrais (BALAFAR et al., 2010). Devido a especificidade do campo, técnicas para segmentação de lesões de EM são mais desafiadoras (DANELAKIS; THEOHARIS; VERGANELAKIS, 2018; GARCIA-LORENZO et al., 2013).

Existem algumas dificuldades objetivas em fornecer uma comparação confiável das metodologias. Tais dificuldades decorrem do fato de que estas empregam diferentes métricas de avaliação aplicadas em diferentes bases de imagens. Idealmente, todas as metodologias deveriam ser aplicadas no mesmo banco de dados para fornecer uma comparação direta (DANELAKIS; THEOHARIS; VERGANELAKIS, 2018). Levando isso em consideração, a presente revisão bibliográfica levou em consideração apenas os trabalhos que utilizaram o conjunto de imagens *2015 ISBI Longitudinal Challenge* (CARASS et al., 2017), o mesmo utilizado neste trabalho.

Em (FREIRE; FERRARI, 2016), os autores propuseram um método iterativo utilizando misturas de distribuições *t-Student* e atlas probabilísticos para segmentar lesões em imagens de RM FLAIR. Assim

como o método proposto neste trabalho, a abordagem refina a máscara da lesões iterativamente em classes menores até que as lesões de EM sejam agrupadas como regiões hiperintensas.

Para superar a limitada quantidade de dados rotulados, Andermatt, Pezold e Cattin (2018) (ANDERMATT; PEZOLD; CATTIN, 2018) empregaram a técnica de aumento de dados, explorando uma abordagem de aprendizado profundo baseada em *Multi-dimensional Gated Recurrent Units*, uma classe de redes neurais recorrentes (RNN, do inglês *Recurrent Neural Network*).

No estudo de Ghafoorian e Platel (2015) (GHAFOORIAN; PLATEL, 2015), uma rede neural convolucional (CNN, do inglês *Convolutional Neural Network*) de cinco camadas foi empregada para desenvolver um classificador de voxels. Nessa estrutura, um *patch* é inserido como entrada da rede, e a saída corresponde à classificação do voxel central.

Em relação a Jesson e Arbel (2015) (JESSON; ARBEL, 2015), a abordagem metodológica adotada atribui rótulos aos voxels a nível local por meio de um Campo Aleatório de Markov, o qual é construído com base em probabilidades prévias de nove tipos de tecidos saudáveis, alcançadas por meio da fusão de diversos atlas. Essa etapa inicial de segmentação cria distribuições de lesões e tecidos saudáveis, que são subsequentemente empregadas para o treinamento de um classificador *Random Forest*, atuando a nível regional.

Com base nos dados apresentados na Tabela 1, é possível constatar que, embora os métodos profundos possuam uma considerável capacidade de extrair atributos latentes dos dados, eles demonstram desempenho comparável aos métodos tradicionais no contexto abordado por este estudo. Uma explicação plausível para essa observação, amplamente reconhecida na literatura (SHOEIBI et al., 2021), é a exigência desses métodos por uma quantidade substancial de dados de treinamento a fim de alcançarem uma generalização efetiva. Ainda que existam estratégias para abordar essa limitação (ALTAF et al., 2019), os métodos tradicionais ainda preservam vantagens notáveis em termos de escalabilidade e interpretabilidade.

Tabela 1 – Comparação entre os resultados obtidos pelas metodologias.

Referência	Técnica	Resultados (DSC)
(FREIRE; FERRARI, 2016)	Método iterativo de mistura de distribuições <i>t-Student</i>	0,659
(ANDERMATT; PEZOLD; CATTIN, 2018)	<i>RNN</i>	0,629
(GHAFOORIAN; PLATEL, 2015)	<i>CNN</i>	0,614
(JESSON; ARBEL, 2015)	Campo Aleatório de Markov e <i>Random Forest</i>	0,638

Fonte: elaborada pelo autor.

3 Metodologia

Este capítulo apresenta a metodologia adotada neste trabalho de conclusão de curso de graduação.

3.1 Visão Geral

O desenvolvimento deste trabalho é resumido nas etapas seguintes:

1. Seleção das imagens clínicas do tipo FLAIR com maior carga lesional para cada paciente.
2. Pré-processamento das imagens e alinhamento destas com os atlas.
3. Criação da máscara inicial a partir dos atlas probabilísticos.
4. Aplicação do algoritmo iterativo usando como algoritmos de agrupamento o K-Médias e o Modelo de Mistura Finita de Gaussianas.
5. Comparação dos resultados com as máscaras de lesões segmentadas pelos especialistas.

3.2 Banco de imagens

Para aferir o desempenho do método proposto, foram utilizadas imagens de RM 3D de ponderação FLAIR retiradas da base ISBI-2015 (CARASS et al., 2017). Essa base de dados é composta por 21 exames (imagens com contrastes T1-w, T2-w, PD e FLAIR) de cinco pacientes, uma mulher e quatro homens, diagnosticados com EM. A diferença entre dois exames consecutivos para um mesmo paciente é de aproximadamente um ano. Cada exame contém duas imagens contendo as máscaras de lesões, cada uma delineada por um especialista, sendo que o especialista #1 tem quatro anos de experiência com delineação manual de lesões e o especialista #2 tem dez anos de experiência com delineação de lesões e dezessete anos de experiência com análise de imagens de RM. As imagens estão alinhadas com o espaço MNI (EVANS et al., 1993) e têm dimensões de $181 \times 217 \times 181$ e voxels isotrópicos de 1mm^3 .

Como a carga lesional entre exames de um mesmo paciente varia pouco, neste trabalho selecionou-se apenas o exame com maior carga lesional de cada paciente para avaliação do método. A carga lesional média de cada paciente está na Tabela 2.

Tabela 2 – Média de volume de lesões por paciente.

Paciente	Especialista 1 (ml)	Especialista 2 (ml)
#1	16,67	19,07
#2	30,52	31,80
#3	5,40	7,81
#4	2,17	3,23
#5	4,55	3,96

3.3 Atlas probabilístico de tecidos cerebrais

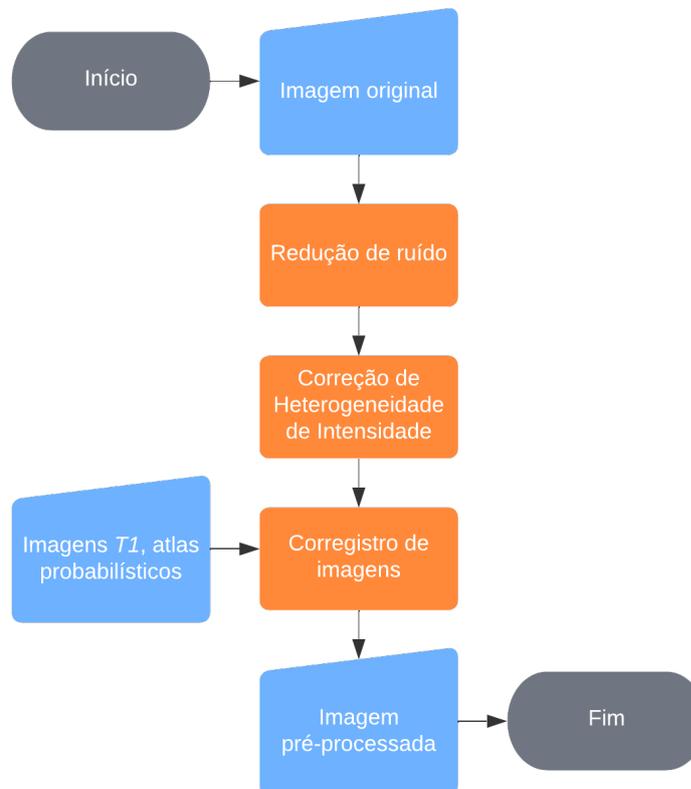
Para a seleção das áreas iniciais de atuação do modelo, ou seja as regiões mais prováveis da presença das lesões, utilizou-se o atlas probabilístico de tecidos ICBM (FONOV et al., 2009) que tem dimensões $256 \times 256 \times 256$ com voxels de 1mm^3 e é composto por três imagens, uma para cada tecido cerebral. Neste trabalho, foram usados os atlas de WM e CSF. O atlas de WM foi utilizado por ser neste tecido que encontramos a bainha de mielina, ou seja, é onde surgem as lesões. Já o atlas de CSF foi usado

para evitar que lesões ventriculares sejam ignoradas, uma vez que o corregristo entre a imagem clínica e o atlas não é totalmente preciso. Como o CSF é atenuado em imagens FLAIR, ou seja aparece como hipointensidade, sua presença na máscara inicial não prejudica os resultados finais, visto que as regiões do CSF serão eliminadas já na primeira iteração do método.

3.4 Pré-processamento

Antes da aplicação do método proposto, as imagens foram pre-processadas para reduzir o ruído característico de imagens de RM, corrigir variações heterogêneas de intensidade dos voxels do mesmo tecido e alinhar as imagens clínicas com os atlas utilizados. O fluxograma da Figura 3 ilustra a ordem dos procedimentos realizados na etapa de pré-processamento das imagens.

Figura 3 – *Pipeline* de pré-processamento.



3.4.1 Redução de Ruído

As imagens de RM são predominantemente contaminadas por ruído térmico (interferências no sinal da imagem) que pode interferir nos demais estágios do processamento. Para a atenuação de tal ruído foi aplicado o filtro *Non-Local Means* (NLM) (COLL; MOREL 2005). Essa técnica de filtragem funciona suavizando pequenas variações de forma adaptativa, reduzindo a quantidade de suavização em regiões de borda e aumentando-a fora destas regiões.

O NLM também considera que certas características em uma imagem podem estar presentes não apenas em uma escala local, mas também de maneira global. Dessa forma, ele calcula a média ponderada de todos os voxels da imagem para estimar o valor de um voxel. Em resumo, esse filtro não avalia somente a vizinhança de um voxel, mas considera várias regiões, definidas dentro de uma janela de análise, que apresentam semelhança com essa vizinhança.

3.4.2 Correção de Heterogeneidades de Intensidade (*biasfield*)

A heterogeneidade na intensidade das imagens de RM, ou do Inglês *biasfield* Arnold et al. (2001), refere-se à situação em que voxels do mesmo tecido cerebral exibem variações não uniformes de intensidade. Esse fenômeno pode ser atribuído a diversos fatores, como distribuição inadequada de energia de radiofrequência e variações não uniformes do campo magnético estático. Embora uma variação de intensidade de 10 a 20% possa ter um impacto limitado na análise visual, se não for corrigida, essa variação pode significativamente prejudicar o resultado da segmentação automática dos tecidos cerebrais nas imagens de RM. (ARNOLD et al., 2001). Para a correção do *biasfield* neste trabalho foi utilizado o método N4ITK (TUSTISON et al., 2010), que é uma variante do método N3 (*Nonparametric Nonuniform Normalization*) (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998) e possui a vantagem da independência de segmentação prévia da imagem e da robustez à presença de patologias na imagem.

3.4.3 Corregistro de imagens

O corregistro envolve determinar a transformação espacial que otimamente associa os pontos de uma imagem aos pontos correspondentes em outra imagem, com base em um critério de semelhança (OLIVEIRA; TAVARES, 2014). Realizar esse processo entre as imagens clínicas e os atlas probabilísticos é fundamental para viabilizar a incorporação destes últimos no modelo proposto. Os atlas desempenham um papel de restrição na área de segmentação, reduzindo as ambiguidades resultantes de voxels com intensidades semelhantes mas originados de diferentes tecidos.

O alinhamento foi realizado utilizando as imagens ponderadas em T1-w como referência, com transformações deformáveis aplicadas aos atlas. A escolha das imagens ponderadas em T1-w como base de referência é motivada pela preservação de características anatômicas cerebrais, o que as torna ideais para o processo de alinhamento. Adicionalmente, as imagens FLAIR já se encontram alinhadas com as imagens T1-w.

Para o alinhamento, optou-se por empregar transformações deformáveis B-Spline, fazendo uso do método paralelizável proposto em (MODAT et al., 2010).

3.5 K-Médias

O K-Médias (NA; XUMIN; YONG, 2010) é um algoritmo não supervisionado de agrupamento. Dados k agrupamentos e n amostras (intensidade dos *voxels* da imagem), o método tem como objetivo agrupar as amostras aos agrupamentos, de modo que a soma dos quadrados das distâncias de cada amostra ao centroide do agrupamento mais próximo seja mínima. Ou seja, o algoritmo visa escolher centroides que minimizem a inércia,

$$Inercia_C = \sum_{i=1}^n \min_{\mu_j \in C} (\|x_i - \mu_j\|^2) \quad (3.1)$$

O algoritmo K-Médias, descrito de maneira simplificada em Algoritmo 3.1, foi escolhido pela sua simplicidade e capacidade de lidar com um grande número de amostras.

Algoritmo 3.1 K-Médias

1. Determinar K centroides $\{\mu_1, \dots, \mu_k\}$ iniciais.
2. Para cada amostra x_i , $i \in \{1, \dots, n\}$, associar o centroide mais próximo e assinalar seu grupo.

$$r_{ik} = 1 \text{ if } k = \arg \min_j \|x_i - \mu_j\|^2, \text{ else } 0 \quad (3.2)$$

3. Atualizar a posição dos K centroides.

$$\mu_k = \frac{\sum_i r_{ik} x_i}{\sum_i r_{ik}} \quad (3.3)$$

4. Repetir os passos 2 e 3 até a convergência.

3.6 Modelo de Mistura Finita de Gaussianas (MMFG)

O MMFG é um modelo probabilístico que assume que todas as amostras são geradas pela soma ponderada de um número finito de distribuições gaussianas com parâmetros desconhecidos (PLATANOTIS; HATZINAKOS, 2017). Ou seja, assume-se que as amostras são geradas a partir da combinação linear ponderada de uma mistura finita de funções massa de probabilidade (*probability mass functions* - pmfs) gaussianas como:

$$f(\mathbf{x} \mid \Theta) = \sum_{k=1}^K p_k f_k(\mathbf{x} \mid \theta_k), \quad (3.4)$$

em que $p_k \in [0, 1]$ representa a probabilidade *a priori* do cluster k ($k = 1, \dots, K$), ou seja, $\sum_{k=1}^K p_k = 1$. Cada função f_k representa uma função massa de probabilidade multivariada gaussiana, cuja equação é dada por:

$$f_k(\mathbf{x} \mid \theta_k) = \frac{1}{(2\pi)^d |\Sigma_k|^{1/2}} \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{x}_k - \boldsymbol{\mu}_k)^T \Sigma_k^{-1} (\mathbf{x}_k - \boldsymbol{\mu}_k) \right], \quad (3.5)$$

em que, $\theta_k = (\boldsymbol{\mu}_k, \Sigma_k)$ representa o conjunto de parâmetros da $k^{\text{ésima}}$ pmf, com vetor de médias $\boldsymbol{\mu}_k$ e matriz de covariância Σ_k . O conjunto completo de parâmetros do MMFG pode então ser representado por $\Theta \equiv \{p_1, \dots, p_k, \theta_1, \dots, \theta_k\}$.

Para a estimação de Θ , o algoritmo mais usado é o algoritmo de Maximização da Esperança (EM-algo, do inglês *Expectation-Maximization*) (BISHOP, 2006). No EM-algo, as variáveis não observáveis formam um conjunto de K rótulos $Z = \{z^1, \dots, z^K\}$ associados às amostras \mathbf{x}_i , vetores de intensidade obtidos das imagens de RM com diferentes ponderações. O EM-algo gera então uma sequência de estimações do conjunto de parâmetros $\{\Theta^k, k = 1, 2, \dots\}$, alternando entre dois passos até a convergência do algoritmo, como mostrado no Algoritmo 3.2. O passo E, denominado “*expectation*”, calcula a esperança do logaritmo da verossimilhança dos dados completos condicionado aos dados observados. Em outras palavras, determina-se a probabilidade das amostras \mathbf{x} pertencerem a uma das possíveis classes. No passo M, denominado “*maximization*”, a função de verossimilhança é maximizada sob a suposição de que os dados não observáveis sejam conhecidos.

Algoritmo 3.2 Maximização da Esperança

1. **Passo E:** Calcular $Q(\Theta; \Theta^{(k)}) = E_{\Theta^{(k)}} \{\log L(\Theta) | \mathbf{x}\}$.
2. **Passo M:** Encontrar $\Theta = \Theta^{(k+1)}$ que maximize $Q(\Theta; \Theta^{(k)})$, de modo que $\Theta^{(k+1)} = \arg \max_{\Theta} Q(\Theta; \Theta^{(k)})$
3. Repetir E e M até $L\{\Theta^{k+1}\} - L\{\Theta^{(k)}\} < \epsilon$

O algoritmo EM possui uma formulação matemática bastante estabelecida, porém, assim como outros métodos de otimização iterativos, ele depende uma boa inicialização dos seus parâmetros para evitar mínimos locais. No contexto deste trabalho, aplicou-se o MMFG como método de clusterização no método iterativo proposto de segmentação.

3.7 Segmentação

Segmentação é o processo de delimitar as fronteiras entre os tecidos cerebrais. Neste trabalho, especificamente, o objetivo é gerar máscaras de lesão de EM a partir de imagens de RM do tipo FLAIR, conforme demonstrado na Figura 4.

Para realização deste procedimento, este trabalho utilizou como base o método proposto em (FREIRE; FERRARI, 2016). A ideia é, a partir de uma imagem clínica de RM do tipo FLAIR e de uma máscara inicial, iterativamente refinar a máscara a partir da clusterização dos voxels da imagem clínica e, a cada iteração, remover da máscara o cluster com menor intensidade média.

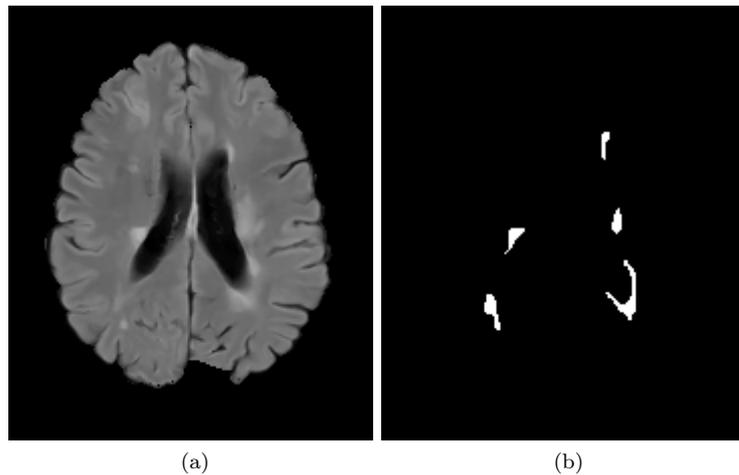


Figura 4 – (a) Corte axial de imagem de RM do tipo FLAIR; (b) Corte axial de máscara de lesão da imagem (a).

Um pseudocódigo do algoritmo implementado pode ser visto no Algoritmo 3.3. Como entrada, fornecemos o número máximo de iterações (*iter_max*), o algoritmo de agrupamento que deverá ser utilizado (*cluster_algorithm*), a imagem clínica do tipo FLAIR já pré-processada (*clinical_image*) e a máscara inicial (*initial_mask*). A partir disso, a cada iteração serão selecionados os voxels que estão dentro da máscara, o algoritmo de agrupamento será aplicado e o *cluster* de menor intensidade será retirado da máscara.

Algoritmo 3.3 `iterative_segmentation(iter_max, cluster_algorithm, n_clusters, clinical_image, initial_mask)`

```
mask = initial_mask
iter = 1
while iter <= iter_max:
    masked_image = apply_mask(clinical_image, mask)
    clusters = cluster_algorithm(masked_image, n_clusters)
    minimum_intensity = get_min_intensity(clusters)
    mask = get_mask_from_threshold(masked_image, minimum_intensity)
    iter++

return mask
```

Como algoritmos de clustering, foram aplicados tanto o K-Médias quanto o MMFG.

3.8 Avaliação dos resultados

Para avaliar a qualidade das máscaras geradas pelo método proposto, utilizou-se o Coeficiente de Dice considerando como *ground truth* a máscara do especialista número 2, por este ter maior tempo de experiência.

4 Resultados e Discussão

Este capítulo apresenta os resultados obtidos durante o desenvolvimento do trabalho de conclusão de curso.

4.1 Experimentos

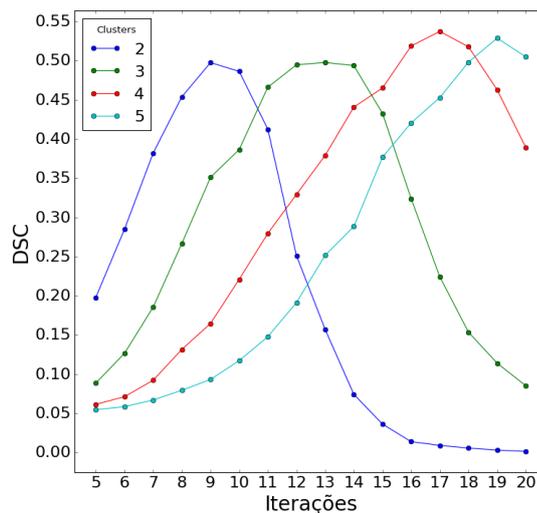
Os experimentos foram elaborados focando na verificação da hipótese de que é possível segmentar as lesões de EM em imagens 3D de RM do tipo FLAIR utilizando métodos de agrupamentos de maneira iterativa e explorando o fato de que as lesões aparecem nas imagens como hiperintensidades. A abordagem iterativa proposta no Algoritmo 3.3 possui três parâmetros que podem variar:

- *iter_max*: número máximo de iterações que o algoritmo será executado. Foram testados valores entre 5 e 20.
- *cluster_algorithm*: algoritmo de *clustering* que será utilizado a cada iteração. Foram testados os algoritmos K-Médias e MMFG.
- *n_clusters*: número de *clusters* que será utilizado na execução do *cluster_algorithm*. Foram testados valores entre 2 e 5.

Executou-se o algoritmo proposto para cada tripla (*iter_max*, *cluster_algorithm*, *n_clusters*) em cada uma das 5 imagens clínicas e calculou-se o DSC com relação à máscara delineada pelo especialista, então calculou-se o DSC médio.

4.1.1 Segmentação com K-Médias

Figura 5 – Desempenho do método iterativo proposto utilizando a técnica K-Médias.



A Figura 5 apresenta um resumo dos resultados da utilização do método iterativo proposto usando o K-Médias como algoritmo de *clustering*. Observa-se que, para um determinado número de *clusters*, há um pico na performance seguido de rápida degeneração dos resultados. Além disso, também é possível observar que quanto menor o número de *clusters*, menor o número de iterações necessárias para se atingir o pico, o que pode ser explicado pela maior “agressividade” na remoção das áreas hipointensas: quanto

menos *clusters*, maior será a média de intensidade do agrupamento de menor intensidade, eliminando-se assim áreas maiores em iterações iniciais. Isso explica também a queda abrupta no DSC para um número maior de iterações.

O melhor resultado obtido foi com 17 iterações e quatro *clusters*, atingindo um DSC de 0,537, no entanto, os picos de performance são próximos. Os cinco melhores resultados obtidos são apresentados na Tabela 3. É correto afirmar que, com o K-Médias como algoritmo de *clustering*, melhores resultados são obtidos elevando-se o número de *clusters* e o número de iterações, ou seja, tornando a eliminação de áreas hipointensas mais gradual. Ademais, observando a Figura 6, nota-se que o elevado número de Falsos Positivos é o principal ponto de falha do modelo, sendo extremamente altos quando utilizamos poucas iterações, mas apresentando queda acentuada até tenderem a zero. Isso pode ser explicado pelo fato de que quanto maior o número de iterações, maior é o limiar de eliminação de voxels da máscara, o que também afeta o número de Verdadeiros Positivos.

Tabela 3 – Os cinco melhores resultados utilizando K-Médias.

Iterações	<i>Clusters</i>	DSC
17	4	0,537
19	5	0,528
16	4	0,518
18	4	0,517
20	5	0,505

Na Figura 7 é possível observar uma comparação entre a máscara utilizada como *ground truth* e a máscara gerada pelo algoritmo apresentado. A partir de uma comparação visual, percebemos que a máscara obtida como resultado pelo método, embora estruturalmente próxima à delineada pelo especialista, carece de detalhamento.

Figura 7 – (a) Corte axial da imagem clínica, (b) corte axial da máscara delineada pelo especialista e (c) corte axial da máscara segmentada pelo método proposto utilizando o K-Médias.

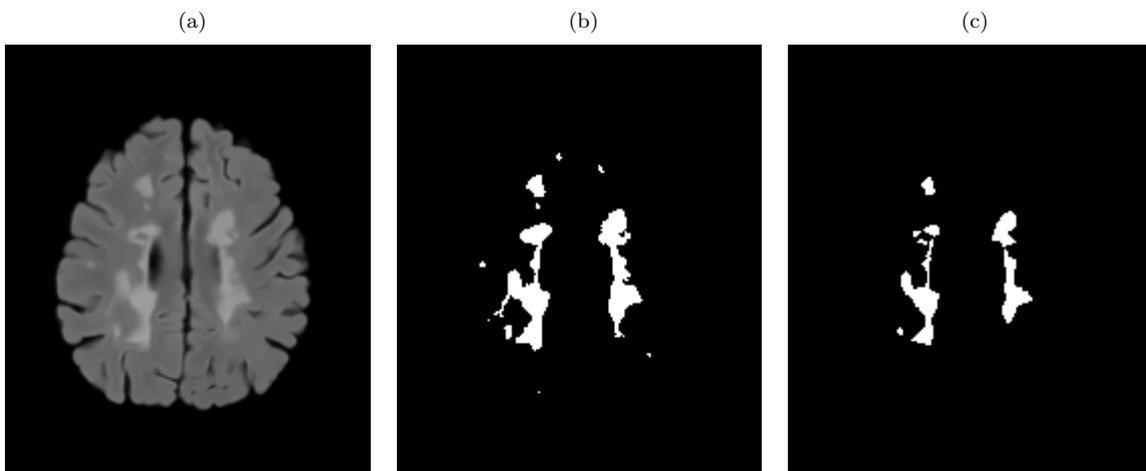
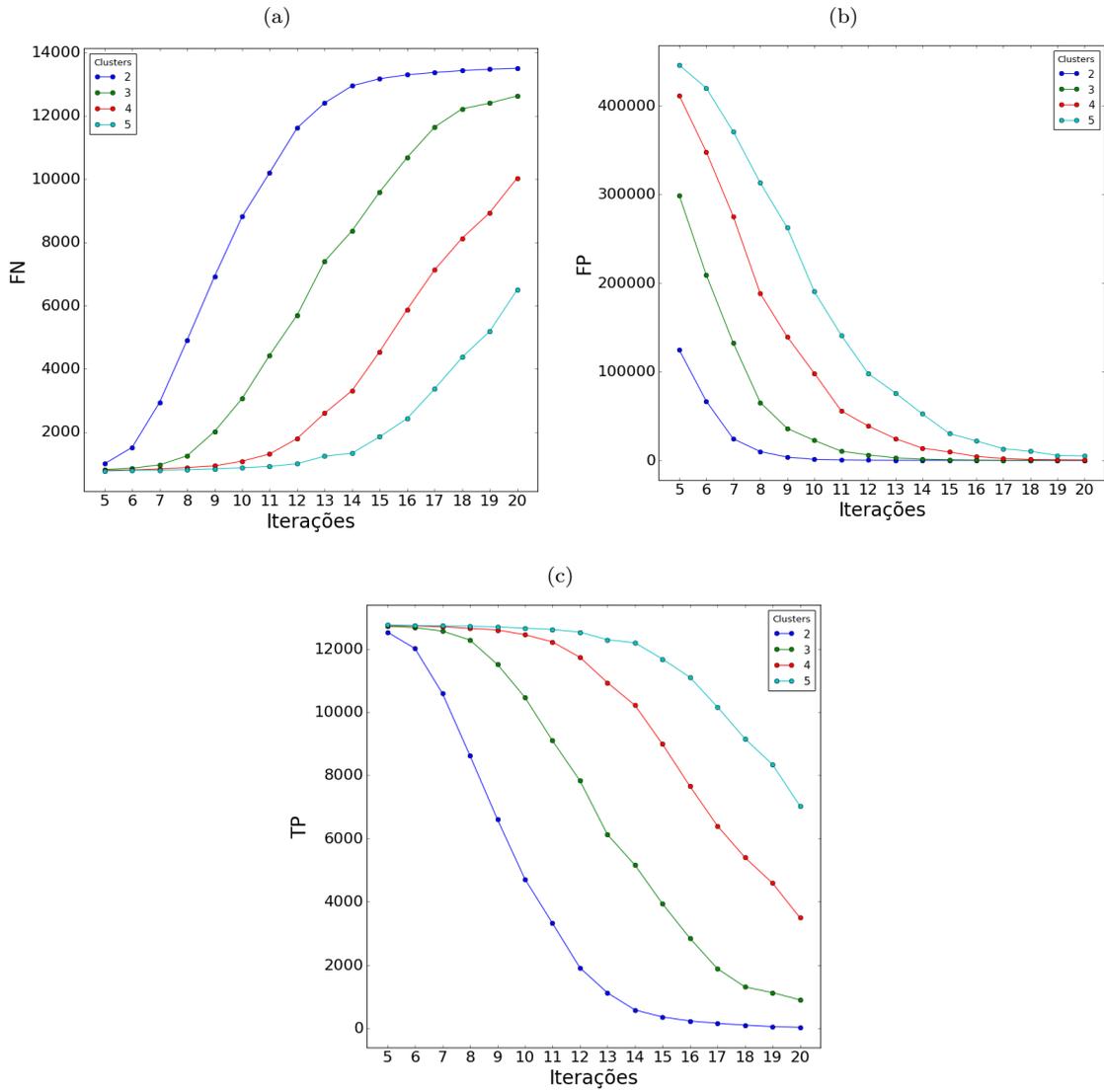
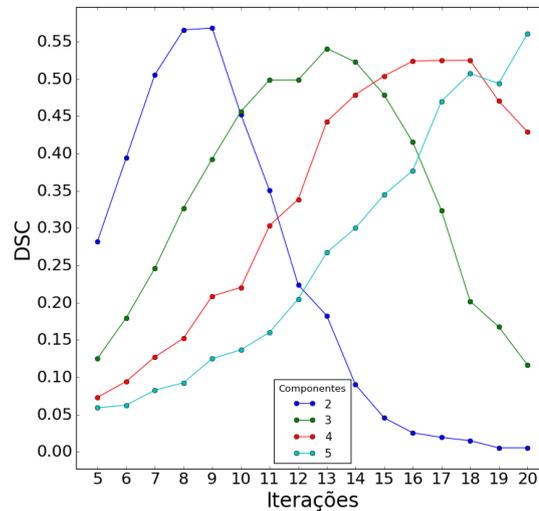


Figura 6 – (a) Médias dos Falso Negativos, (b) Falsos Positivos e (c) Verdadeiros Positivos por iteração e por número de *clusters* utilizando o K-Médias.

4.1.2 Segmentação com MMFG

Figura 8 – Desempenho do método utilizando MMFG



A Figura 8 apresenta um resumo dos resultados da utilização do método iterativo com o agrupamento realizado pelo MMFG e a Figura 9 mostra os dados mais detalhadamente. O formato das curvas é similar ao que observamos com a utilização do K-Médias, porém, o pico de DSC em 0,569 encontra-se em nove iterações com dois *clusters*. O desempenho do método utilizando 20 iterações e 5 *clusters* foi próximo, porém com número ligeiramente maior de Falsos Positivos. A Tabela 4 apresenta os cinco melhores resultados utilizando MMFG. Pode-se afirmar que o MMFG como algoritmo de *clustering* atinge resultados melhores com menor número de iterações, além disso, este método tem maior número de Verdadeiros Positivos e menor número de Falsos Negativos quando comparado com o K-Médias. Os métodos apresentam números similares de Falsos Positivos, ou seja, apresentam o mesmo problema discutido anteriormente.

Tabela 4 – Os cinco melhores resultados utilizando MMFG.

Iterações	Componentes	DSC
9	2	0,569
8	2	0,565
20	5	0,560
13	3	0,540
18	4	0,525

A Figura 10 mostra uma comparação visual entre uma máscara delineada pelo especialista e a correspondente máscara gerada pelo método utilizando MMFG. É possível notar que esta máscara apresenta mais detalhes que a gerada pelo K-Médias.

Figura 9 – (a) Médias dos Falso Negativos, (b) Falsos Positivos e (c) Verdadeiros Positivos por iteração e por número de *clusters* utilizando o MMFG

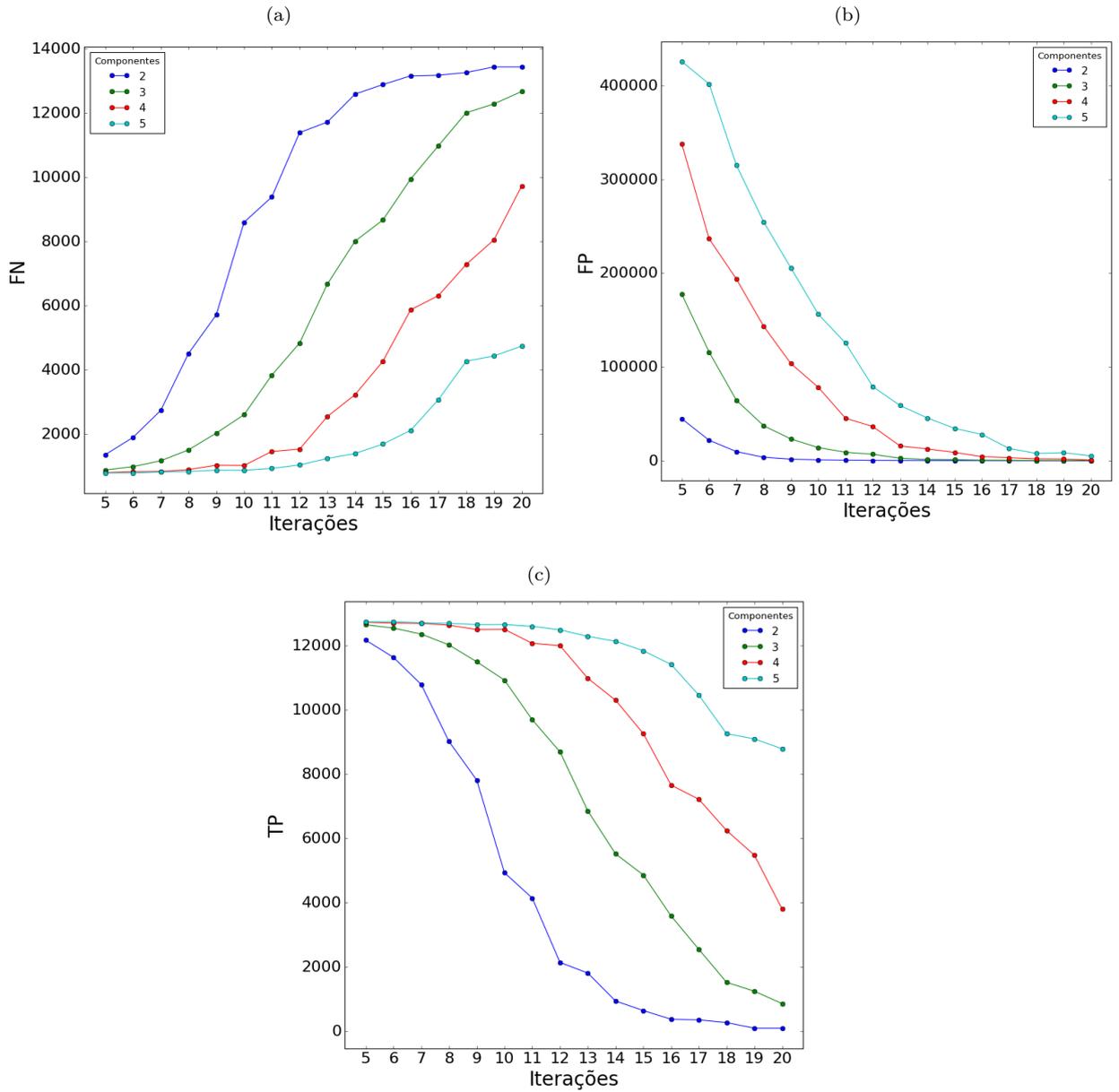
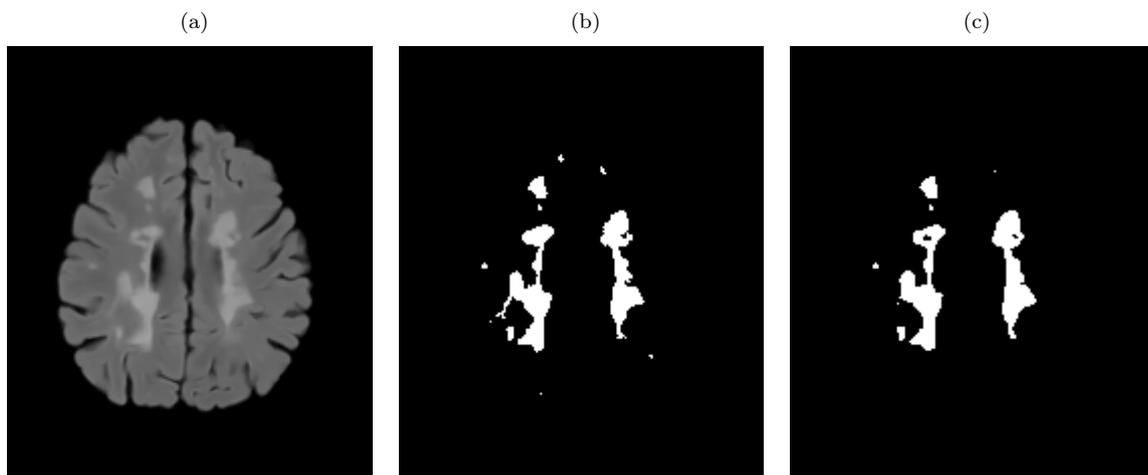


Figura 10 – (a) Corte axial da imagem clínica, (b) corte axial da máscara delineada pelo especialista e (c) corte axial da máscara segmentada pelo método proposto utilizando o MMFG.



5 Conclusões

Neste projeto, foi apresentado um algoritmo que utiliza *clustering* iterativo para eliminar regiões hipointensas em imagens 3D de RM com ponderação FLAIR, com o objetivo de segmentar lesões de EM. Dois algoritmos de agrupamento amplamente reconhecidos foram adotados para testar a hipótese: K-Médias e o Modelo de Mistura Finita de Gaussianas.

A análise quantitativa dos resultados deu-se pela comparação das máscaras geradas pelo método com a máscara delineada por um especialista com dez anos de experiência com delimitação de lesões e dezessete anos de experiência com análise de imagens de RM. Tal comparação foi realizada com o Coeficiente de Dice, que agrega em seu cálculo os números verdadeiros positivos, falsos negativos e falsos positivos. A análise de cada um dos componentes separadamente também foi importante para podermos afirmar que o método iterativo proposto sacrifica verdadeiros positivos para assim diminuir o número de falsos positivos. A partir de tal análise constatou-se que o MMFG teve um melhor desempenho mesmo com um menor número de iterações, embora o K-Médias tenha tido desempenho similar com um número maior de iterações, o que é relevante dado que o tempo de iteração de ambos os algoritmos é bastante similar.

A Tabela 5 compara os resultados mais destacados deste trabalho com resultados encontrados na literatura analisada. Dado a sua simplicidade em relação a abordagens de aprendizado profundo, o desempenho do método proposto pode ser considerado satisfatório.

Tabela 5 – Comparação entre resultados da literatura e o melhor resultado deste trabalho.

Referência	Técnica	Resultados (DSC)
(FREIRE; FERRARI, 2016)	Método iterativo de mistura de distribuições <i>t-Student</i>	0,659
(ANDERMATT; PEZOLD; CATTIN, 2018)	<i>RNN</i>	0,629
(GHAFOORIAN; PLATEL, 2015)	<i>CNN</i>	0,614
(JESSON; ARBEL, 2015)	Campo Aleatório de Markov e <i>Random Forest</i>	0,638
Este trabalho	Método iterativo de agrupamento utilizando Modelo de Mistura Finita de Gaussianas	0,569

Para trabalhos futuros, é aconselhável explorar estratégias para reduzir o número de Falsos Positivos sem compreender a contagem de Verdadeiros Positivos. Isso pode envolver a aplicação de pré-processamento das imagens para melhorar o contraste entre regiões com lesões e tecidos saudáveis, ou a otimização do número de iterações para gerar uma máscara que abranja uma área maior que a área lesionada, seguida de um refinamento usando uma etapa de pós-processamento empregando outros métodos. Também seria relevante o estudo de critérios de parada dinâmicos para a definição do número de iterações. Além disso, seria relevante investigar o desempenho de modelos de misturas que utilizem diferentes distribuições de probabilidade, já que a distribuição gaussiana utilizada neste trabalho pode ser sensível a *outliers*.

Bibliografia

- ALTAF, Fouzia et al. Going Deep in Medical Image Analysis: Concepts, Methods, Challenges, and Future Directions. **IEEE Access**, v. 7, p. 99540–99572, 2019.
- ANDERMATT, Simon; PEZOLD, Simon; CATTIN, Philippe C. Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions Using Multi-dimensional Gated Recurrent Units. In: p. 31–42.
- ARNOLD, James B. et al. Qualitative and Quantitative Evaluation of Six Algorithms for Correcting Intensity Nonuniformity Effects. **NeuroImage**, v. 13, n. 5, p. 931–943, 2001. ISSN 1053-8119.
- BALAFAR, M. A. et al. Review of brain MRI image segmentation methods. **Artificial Intelligence Review**, v. 33, n. 3, p. 261–274, 2010. ISSN 1573-7462.
- BISHOP, Christopher M. **Pattern Recognition and Machine Learning**. [S.l.]: Springer, 2006.
- BROWNLEE, Wallace J et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **Lancet**, v. 389, n. 10076, p. 1336–1346, 2017.
- CARASS, Aaron et al. Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation: Resource and challenge. **NeuroImage**, v. 148, p. 77–102, 2017. ISSN 1053-8119.
- CARNEIRO, José; JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia Básica**. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2017.
- COLL, Bartomeu; MOREL, Jean-Michel. A non-local algorithm for image denoising. In: v. 2, 60–65 vol. 2. ISBN 0-7695-2372-2.
- DANELAKIS, Antonios; THEOHARIS, Theoharis; VERGANELAKIS, Dimitrios A. Survey of automated multiple sclerosis lesion segmentation techniques on magnetic resonance imaging. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 70, p. 83–100, 2018. ISSN 0895-6111.
- DICE, Lee R. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. **Ecology**, v. 26, n. 3, p. 297–302, 1945.
- DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis â a review. **European Journal of Neurology**, v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019.
- EVANS, A.C. et al. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: 1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. [S.l.: s.n.], 1993. 1813–1817 vol.3.
- FONOV, Vladimir et al. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. **Neuroimage**, v. 47, jul. 2009.
- FREIRE, Paulo G.L.; FERRARI, Ricardo 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. ISSN 0010-4825.
- GARCIA-LORENZO, Daniel 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. ISSN 1361-8415.
- GHAFOORIAN, Mohsen; PLATEL, Bram. Convolutional neural networks for ms lesion segmentation, method description of diag team. **Proceedings of the 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge**, p. 1–2, 2015.

- GHASEMI, Nazem; RAZAVI, Shahnaz; NIKZAD, Elham. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. **Cell Journal (Yakhteh)**, Royan Institute, v. 19, n. 1, p. 1, 2017.
- HANSON, Lars G.; GROTH, Theis. **Introduction to Magnetic Resonance Imaging Techniques**. [S.l.: s.n.], 2009.
- JESSON, Andrew; ARBEL, Tal. Hierarchical MRF and random forest segmentation of MS lesions and healthy tissues in brain MRI. **Proceedings of the 2015 longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation challenge**, p. 1–2, 2015.
- MAZZIOTTA, John C. et al. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development: The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). **NeuroImage**, v. 2, 2, Part A, p. 89–101, 1995. ISSN 1053-8119.
- MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, 117–129, 2015.
- MODAT, Marc et al. Fast free-form deformation using graphics processing units. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 98, n. 3, p. 278–284, 2010. HP-MICCAI 2008. ISSN 0169-2607.
- NA, Shi; XUMIN, Liu; YONG, Guan. Research on k-means Clustering Algorithm: An Improved k-means Clustering Algorithm. In: 2010 Third International Symposium on Intelligent Information Technology and Security Informatics. [S.l.: s.n.], 2010. P. 63–67.
- OKUDA, Tomoko et al. Brain Lesions: When Should Fluid-attenuated Inversion-Recovery Sequences Be Used in MR Evaluation? **Radiology**, v. 212, n. 3, p. 793–798, 1999.
- OLIVEIRA, Francisco P.M.; TAVARES, João Manuel R.S. Medical image registration: a review. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, Taylor Francis, v. 17, n. 2, p. 73–93, 2014.
- OLSSON, Tomas; BARCELLOS, Lisa F.; ALFREDSSON, Lars. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 1, p. 25–36, jan. 2017. ISSN 1759-4766.
- PLATANIOTIS, Kostantinos N; HATZINAKOS, Dimitris. Gaussian mixtures and their applications to signal processing. **Advanced signal processing handbook**, CRC Press, p. 89–124, 2017.
- SHOEIBI, Afshin et al. Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review. **Computers in Biology and Medicine**, v. 136, p. 104697, 2021. ISSN 0010-4825.
- SLED, J.G.; ZIJDENBOS, A.P.; EVANS, A.C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.
- SUZUKI, Hidetomo; TORIWAKI, Jun-ichiro. Automatic segmentation of head mri images by knowledge guided thresholding. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 15, n. 4, p. 233–240, 1991. ISSN 0895-6111.
- TUSTISON, Nicholas J. et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, 2010.
- WALTON, Clare et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 14, p. 1816–1821, 2020.
- ZÉPHIR, H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 6, p. 358–363, 2018. ISSN 0035-3787.