

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE INFORMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**SEGMENTAÇÃO DE HIPOCAMPO EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA UTILIZANDO
SELEÇÃO DE ATLAS POR META-INFORMAÇÕES**

VANDERSON DILL

Dissertação apresentada como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Ciência da Computação da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul.

ORIENTADOR: PROF. DR. MÁRCIO SARROGLIA PINHO

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ALEXANDRE FRANCO

Porto Alegre

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D578s Dill, Vanderson
Segmentação de hipocampo em imagens de ressonância magnética
utilizando seleção de atlas por meta-informações / Vanderson Dill. – Porto
Alegre, 2012.
129 p.

Diss. (Mestrado) – Fac. de Informática, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Sarroglia Pinho.

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Franco.

1. Informática Médica. 2. Processamento de Imagens. 3. Diagnóstico
por Imagem. 4. Espectroscopia de Ressonância Magnética. 5. Doença de
Alzheimer. 6. Hipocampo. I. Pinho, Márcio Sarroglia. II. Franco,
Alexandre. III. Título.

CDD 006.61

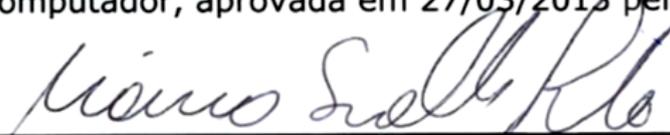
**Ficha Catalográfica elaborada pelo
Setor de Tratamento da Informação da BC-PUCRS**

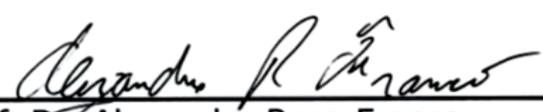
[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

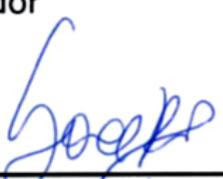


TERMO DE APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dissertação intitulada "Segmentação de Hipocampo em Imagens de Ressonância Magnética Utilizando Seleção de Atlas por Meta-Informações" apresentada por Vanderson Dill como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciência da Computação, Computação Gráfica, Processamento de Imagens, Realidade Virtual e Interação Humano Computador, aprovada em 27/03/2013 pela Comissão Examinadora:

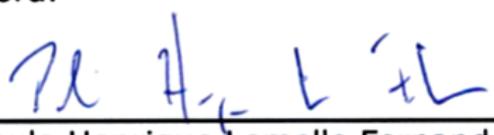

Prof. Dr. Márcio Sarroglia Pinho - PPGCC/PUCRS
Orientador


Prof. Dr. Alexandre Rosa Franco - PPGEE/PUCRS
Coorientador


Profa. Dra. Sorala Raupp Musse - PPGCC/FACIN


Prof. Dr. Alberto Barbosa Raposo - PUC - Rio

Homologada em 09/07/2013, conforme Ata No. 012 pela Comissão Coordenadora.


Prof. Dr. Paulo Henrique Lemelle Fernandes
Coordenador.

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6681 - P32- sala 507 - CEP: 90619-900

Fone: (51) 3320-3611 - Fax (51) 3320-3621

E-mail: ppgcc@pucrs.br

www.pucrs.br/facin/pos

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao meu orientador prof. Dr. Márcio Pinho, pelas oportunidades oferecidas, suporte disponibilizado à este trabalho, apoio técnico, experiência pessoal e profissional. O aprendizado, nestes dois anos de mestrado no Grupo de Realidade Virtual da Pontifícia Universidades do Rio Grande do Sul (GRV/PUCRS), foi muito além do conhecimento técnico sobre processamento de imagens.

Também não posso deixar de agradecer ao meu segundo orientador prof. Dr. Alexandre Franco, pela disponibilidade em colaborar com este trabalho, fornecendo toda a sua experiência com processamento de imagens médicas.

Quero agradecer também à Ana Paula Frohner, física do Centro de Diagnósticos por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS, pela experiência fornecida sobre segmentação de hipocampo, fundamental à definição dos rumos deste trabalho.

Finalmente, a todos os meus colegas do GRV, amigos, pai, mãe e minha irmã que, de uma ou outra forma, me ajudaram nestes dois anos. Sempre há muito o que aprender com cada pessoa com quem se convive.

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

SEGMENTAÇÃO DE HIPOCAMPO EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA UTILIZANDO SELEÇÃO DE ATLAS POR META-INFORMAÇÕES

RESUMO

A segmentação do hipocampo em imagens de ressonância magnética é um importante procedimento em variadas situações clínicas, como por exemplo, no acompanhamento da evolução da doença de Alzheimer. Porém, a delimitação manual desta estrutura, em imagens tridimensionais, é uma tarefa bastante trabalhosa e sujeita a interpretação subjetiva do profissional de saúde. Alguns métodos automatizados foram propostos nos últimos anos. Grande parte destes métodos utilizam modelos pré-segmentados, também conhecidos como atlas, que são alinhados à imagem de entrada no processo de segmentação. No entanto, a utilização de um único atlas padrão dificulta a segmentação de indivíduos com anatomia diferente da normal, como idosos e pacientes com a doença de Alzheimer. Para alcançar boa precisão nestes casos, sem nenhuma intervenção manual do usuário, novos métodos empregam técnicas nas quais vários atlas diferentes são utilizados. O alinhamento destes atlas com a imagem leva a um custo computacional elevado. Este trabalho propõem o emprego de uma técnica de seleção de atlas por meta-informação de modo a escolher o atlas ideal para um indivíduo e possibilitar o emprego de uma técnica de segmentação com baixo custo computacional. Os resultados, obtidos através de testes com exames de 350 indivíduos em variadas condições clínicas e faixas etárias, mostram que o emprego de seleção de atlas aumenta significativamente a precisão de segmentação, quando comparado à um método que utiliza um atlas padrão, mantendo o custo computacional baixo. A relevância de três parâmetros de seleção - condição clínica, faixa etária e gênero - foi avaliada e confirmada através do conjunto de testes.

Palavras-Chave: Imagens de Ressonância Magnética, Alzheimer, Segmentação de Hipocampo, Imagens Médicas, Segmentação com Atlas.

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

MAGNETIC RESONANCE IMAGING SEGMENTATION OF HIPPOCAMPUS USING ATLAS SELECTION BY META-INFORMATION

ABSTRACT

Hippocampus segmentation in magnetic resonance imaging is an important procedure in many clinical situations, such as monitoring changes in patients with Alzheimer's disease. However, the manual delineation of this structure, in three-dimensional images, is a laborious task and prone to subjective interpretation of the health professional. Some automated methods have been proposed in recent years. Much of these methods use pre-segmented templates, also known as atlas, which are aligned to the input image in the segmentation process. However, using a single standard atlas increases the difficulty targeting individuals that have non-normal anatomy, such as the elders and patients with AD. To achieve a good precision in these cases, without any manual intervention of the user, new methods employ techniques in which several different atlases are used. The alignment of these atlases with the image, leads to a high computational cost. This work proposes employing an atlas selection technique by meta-information in order to choose the ideal template for an individual, enabling low computational cost segmentation technique. The results obtained, by testing 350 individuals, in various clinical conditions and ages, showed that the use of atlas selection significantly increases segmentation accuracy, when compared to a method using a default atlas, while keeping the computational cost low. The relevance of three selection parameters - medical condition, age and gender - has been evaluated and confirmed by the test suite.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, Alzheimer, Hippocampus Segmentation, Medical Imaging, Atlas-based Segmentation.

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação entre CT e MRI para a imagem de um cérebro de um indivíduo normal (Lauric e Frisken 2007).....	27
Figura 2 – Comparação entre CT e MRI para corte axial de cérebro com hemorragia (Kidwell, et al. 2004).....	28
Figura 3 – Lesões causadas por esclerose múltipla, em quatro configurações de contraste diferentes (Trip 2005).	32
Figura 4 – Exemplo de Não-Uniformidade de Intensidades em MRI. (Boyes, et al. 2008)	33
Figura 5 – Demonstração do efeito de Volumes-Parciais	35
Figura 6 – MRI segmentada de um cérebro.....	40
Figura 7 – Exemplo de segmentação suave. (Pham, Xu e Prince 2000).....	41
Figura 8 – Resultado de Segmentação Suave. (Mehta, et al. 2005).	42
Figura 9 – Exemplos de Histograma de Intensidades	44
Figura 10 – Exemplo de supersegmentação em aplicação do método <i>Watershed</i> (Pham, Xu e Prince 2000).	46
Figura 11 – Espaço de características com duas dimensões	47
Figura 12 – Cérebro segmentado com e sem o uso de MRF (Pham, Xu e Prince 2000).	49
Figura 13 – Processo de segmentação através de Atlas-Simples	51
Figura 14 – Modelo deformável para segmentação de hipocampo em MRI.....	52
Figura 15 – Hipocampo em MRI (superior) e segmentação do hipocampo reconstruída em 3D (inferior) (<i>Hospital São Lucas/PUCRS</i>).....	57
Figura 16 – Histogramas de intensidade para diferentes estruturas cerebrais. (Fischl, et al. 2002).	59
Figura 17 – Diagrama da utilização de atlas na segmentação de hipocampo.	60
Figura 18 - Exemplo de segmentação do hipocampo através do software <i>Neuroline</i> (<i>Hospital São Lucas/PUCRS</i>).....	62
Figura 19 – Modelo de segmentação de hipocampo implementado.	82
Figura 20 – Algumas fatias do volume T1 do modelo MNI152, em vistas axial, sagital e coronal.	83

Figura 21 – Exemplo de Segmentação da massa cerebral.....	84
Figura 22 – Diagrama de funcionamento do método de segmentação do cérebro (Smith 2002).....	85
Figura 23 – Histograma de MRI utilizado pelo BET na binarização.....	86
Figura 24 – Exemplos de registro linear (ADNI).....	90
Figura 25 – Tipos de transformações em registro de imagens (Carmichael, et al. 2005)	91
Figura 26 – Exemplos de registro não-linear com método ART.	92
Figura 27 – Exemplos de registro não-linear através do método SyN.....	94
Figura 28 – Exemplos de atlas utilizados no teste.	96
Figura 29 – Perfil dos dados utilizados no teste.....	99
Figura 30 – Índices de precisão DSC obtidos para cada atlas em cada grupo de indivíduos	101
Figura 31 – Resultados da aplicação do método de segmentação proposto.	102
Figura 32 - Gráficos comparativo dos índices de precisão DSC obtidos através do uso de diferentes atlas	103
Figura 33 – Evolução do índice DSC em relação à situação clínica do paciente	105
Figura 34 – Evolução do índice DSC em relação à idade do paciente.....	105
Figura 35 - Gráficos comparativos da influência dos parâmetros de seleção utilizados.	108
Figura 36 – Comparação dos índices de precisão obtidas pelas técnicas de registro ART e SyN.....	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação de métodos de segmentação de hipocampo.....	72
Tabela 2 – Parâmetro utilizados para seleção de atlas	82
Tabela 3 – Tempos de computação de alguns métodos de segmentação de hipocampo	111

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	25
2.1	CONCEITOS BÁSICOS.....	25
2.2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA VERSUS TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA 26	
2.3	AQUISIÇÃO.....	28
2.3.1	<i>Princípios Físicos</i>	<i>28</i>
2.3.2	<i>Seqüências de Aquisição.....</i>	<i>30</i>
2.4	ARTEFATOS.....	32
2.4.1	<i>Não-Uniformidade de Intensidades</i>	<i>32</i>
2.4.2	<i>Efeito de Volumes Parciais.....</i>	<i>34</i>
2.4.3	<i>Ruído Branco.....</i>	<i>35</i>
3	SEGMENTAÇÃO DE IMAGENS MÉDICAS	38
3.1	CONCEITOS BÁSICOS.....	38
3.2	SEGMENTAÇÃO SUAVE	40
3.3	NÍVEIS DE AUTOMATIZAÇÃO	42
3.4	MÉTODOS DE SEGMENTAÇÃO.....	43
3.4.1	<i>Partição por Histograma</i>	<i>43</i>
3.4.2	<i>Métodos Baseados em Região</i>	<i>45</i>
3.4.3	<i>Classificadores</i>	<i>46</i>
3.4.4	<i>Clustering.....</i>	<i>48</i>
3.4.5	<i>Redes Neurais Artificiais.....</i>	<i>49</i>
3.4.6	<i>Métodos Guiados por Atlas</i>	<i>50</i>

3.4.7	<i>Modelos deformáveis</i>	51
3.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA SEGMENTAÇÃO	53
3.5.1	<i>Coefficientes de Sobreposição de Dice e Jaccard</i>	55
4	SEGMENTAÇÃO DO HIPOCAMPO	57
4.1	TRABALHOS RELACIONADOS	58
4.1.1	<i>Métodos semi-automáticos</i>	61
4.1.2	<i>Métodos automáticos</i>	64
5	ANÁLISE DO ESTADO DA ARTE	71
5.1	PRECISÃO DE SEGMENTAÇÃO.....	71
5.2	GRAU DE INTERVENÇÃO DO USUÁRIO.....	75
5.3	CUSTO COMPUTACIONAL.....	77
5.4	VIABILIDADE DE APLICAÇÃO CLÍNICA.....	78
6	MODELO DESENVOLVIDO	80
6.1	RESUMO DO MÉTODO	81
6.2	SEGMENTAÇÃO DO CÉREBRO.....	84
6.3	TÉCNICAS DE REGISTRO	87
6.3.1	<i>Registro Linear</i>	88
6.3.2	<i>Registro Não-Linear</i>	90
6.4	PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO	94
6.4.1	<i>Procedimento de Seleção do Atlas</i>	95
6.4.2	<i>Dados de Teste</i>	96
6.4.3	<i>Execução</i>	97
7	RESULTADOS	100

7.1	EFEITOS DA SELEÇÃO DE ATLAS.....	102
7.2	RELEVÂNCIA DE CADA PARÂMETRO NA SELEÇÃO DE ATLAS.....	106
7.3	TÉCNICAS DE REGISTRO: ART VERSUS SYN.....	109
7.4	CUSTO COMPUTACIONAL.....	110
8	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS.....	112
9	BIBLIOGRAFIA.....	115

[PÁGINA DEIXADA EM BRANCO INTENCIONALMENTE]

1 INTRODUÇÃO

A análise da morfologia do hipocampo é importante no diagnóstico e acompanhamento de várias condições clínicas. O formato do hipocampo é alterado em casos de doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia, dentre outras situações (Leemput, et al. 2009). No exame de detecção da doença de Alzheimer e MCI (*Mild Cognitive Impairment*) a atrofia do hipocampo é uma das primeiras características observáveis, mesmo em estágios anteriores à doença (Bobinski, et al. 1996). Nos quadros de esquizofrenia, a simetria entre hipocampo esquerdo e direito é utilizado como indicador (Csernansky, et al. 1998).

O diagnóstico de quadros clínicos relacionados à doença de Alzheimer tradicionalmente é feito através de inspeção visual qualitativa, isto é, sem quantificação do volume, em Imagens de Ressonância Magnética (MRI) (Frisoni 2001), conforme diretrizes da área médica (Dubois, et al. 2007).

Esta análise qualitativa da imagem, no entanto, está sujeita a inúmeros fatores que implicam na subjetividade do método, ou seja, diferentes resultados podem ser obtidos por diferentes profissionais e mesmo em análises subseqüentes de um único profissional. Desta forma, métodos de avaliação quantitativa do volume do hipocampo são ferramentas valiosas na prática diária do diagnóstico para as situações clínicas citadas.

O estágio atual de desenvolvimento da tecnologia de MRI permite a geração de imagens de estruturas internas do cérebro com boa qualidade de resolução e contraste, suficientes para uma medição com boa precisão do volume do hipocampo. No entanto, a segmentação manual do hipocampo, em MRI, é uma tarefa extremamente trabalhosa, limitando sua aplicação em rotinas com grandes quantidades de exames. Segundo Carmichael et al. (Carmichael, et al. 2005), a tarefa de segmentar o hipocampo no volume MRI de um único indivíduo pode levar até 2 horas, sendo uma tarefa altamente repetitiva. Por isso, métodos automatizados, que reduzem a subjetividade e aumentem a precisão da segmentação são altamente desejáveis.

A segmentação automática do hipocampo em MRI apresenta alguns desafios. As intensidades de cinza do hipocampo em MRI são muito similares às de outras estruturas vizinhas do cérebro, como a Amígdala, o Núcleo Caudado e o Tálamo (Fischl, et al. 2002). As regiões limítrofes, entre estas estruturas, não apresentam bordas bem definidas em todo o perímetro do hipocampo. Além disso, os efeitos de volumes parciais, que dificultam a classificação de pixels na borda e a não-uniformidade de intensidades, que insere ruído decorrente da técnica MRI, dificultam o processo.

Na segmentação manual, o profissional se beneficia de conhecimentos prévios que o possibilitam contornar estas limitações, como a posição global do hipocampo no cérebro, a posição relativa para estruturas vizinhas e conhecimento do formato comum do hipocampo. Estas informações extras não podem ser obtidas da imagem, o que dificultaria a aplicação de um método totalmente automatizado, porém elas podem ser incorporadas de outras formas, tanto pelo próprio usuário quanto de forma automática com base em dados estatísticos.

Em função destas dificuldades, métodos automatizados para segmentação do hipocampo em MRI vêm sendo propostos há mais de uma década (Haller, et al. 1997). Os mais antigos são métodos semi-automáticos, nos quais o usuário fornece manualmente algumas restrições espaciais à segmentação, o que exige a inicialização manual do algoritmo ou até mesmo interação durante todo o processo. Mais recentemente, métodos automáticos começaram a ser propostos (Duchesne, Pruessner e Collins 2002). Nestes, as restrições espaciais complementares à imagem de entrada, são obtidas em modelos com segmentação de referência, chamados de **atlas**.

Na forma mais simples de utilização de atlas para segmentação, o atlas sofre um processo chamado de registro no qual é alinhado com a imagem de entrada. Este alinhamento pode ser feito de várias formas, entre elas transformações de rotação, escala, translação ou ainda com transformações não lineares. A seguir, a segmentação de referência do hipocampo, fornecida pelo atlas, é alinhada à imagem de entrada através das transformações inversas àquelas usadas no registro.

A qualidade da segmentação alcançada através dos métodos baseados em **atlas-simples** está fortemente ligada à escolha do atlas e à qualidade do registro. A escolha de um atlas adequado é dificultado, pois as técnicas de registro disponíveis não conseguem alinhar, com a precisão necessária, indivíduos com grandes diferenças anatômicas (Klein, et al. 2009). Isto significa, por exemplo, que ao utilizar um atlas que representa um indivíduo saudável e de meia idade, para tentar segmentar o hipocampo de indivíduos doentes ou mais velhos, o registro pode falhar.

Uma forma, que vem sendo utilizada mais recentemente, para incrementar a qualidade de segmentação em grupos mais heterogêneos de indivíduos, é através da utilização de múltiplos atlas (Heckemann, et al. 2006). Nestes métodos, a imagem de um indivíduo é segmentada utilizando-se diversos atlas, cada um deles representando uma classe diferente de indivíduos. As segmentações obtidas para cada atlas são então utilizadas para gerar uma segmentação final, através de técnicas de fusão. Este tipo de método, no entanto, tem sua principal desvantagem no custo computacional, já que cada atlas deve ser registrado separadamente com a imagem de entrada.

Em vista deste desafio relacionado ao custo computacional, Aljabar et al. 2009 (Aljabar, et al. 2009) sugeriu o uso de técnicas para **seleção de atlas**. O autor propôs a redução do conjunto de atlas total, utilizado em um método multi-atlas, de modo a reduzir o número total de registros necessários. Foram empregadas técnicas de seleção por meta-informações e seleção por similaridade da imagem. O autor demonstrou que até mesmo a precisão da segmentação é aumentada se um subconjunto de atlas, mais parecidos anatomicamente à imagem-alvo, for selecionado.

Dentre as técnicas de seleção de atlas, a seleção por meta-informação tem vantagem sobre a seleção por similaridade no que diz respeito ao custo computacional. A seleção por similaridade exige o registro entre as imagens a serem comparadas, neste caso, ao menos um registro de cada atlas com a imagem-alvo deve ser realizado. A seleção por meta-informações, porém, não evita o fato de que vários atlas devem ser construídos. O número de atlas

necessários pode crescer rapidamente se vários parâmetros de seleção forem considerados. Em função disto, através do conhecimento do grau de relevância de cada parâmetro para a precisão da segmentação, um conjunto mínimo de parâmetros poderia ser escolhido.

Dentro deste contexto, este trabalho apresenta o desenvolvimento de uma técnica de segmentação baseada em atlas-simples com o emprego de seleção de atlas por meta-informações. O objetivo do estudo é avaliar o grau de influência de alguns parâmetros de meta-informação, como gênero, idade e situação clínica, na precisão da segmentação. Para realizar efetivamente o registro, duas técnicas distintas de registro são empregadas separadamente no método: **ART** (*Automatic Registration Tool*) [(Ardekani, Braun, et al. 1995), (Ardekani, Guckemus, et al. 2005)] e **SyN** (*Symmetric Diffeomorphic Image Registration*) (Avants, et al. 2008). Estas técnicas foram apontadas em estudos anteriores (Klein, et al. 2009), (Klein, et al. 2010) como as mais precisas para o alinhamento da região do hipocampo. A performance de cada uma delas é então avaliada com respeito à precisão de alinhamento.

O conteúdo do texto aqui apresentado é organizado como segue. Os capítulos 2 e 3 apresentam os fundamentos teóricos referentes à Imagens de Ressonância Magnética e Segmentação de Imagens Médicas, respectivamente. Nos capítulos 4 e 5 é apresentado o problema de segmentação do hipocampo em imagens de ressonância magnética juntamente com uma extensa análise da evolução e estado da arte de trabalhos relacionados. No capítulo 4 os métodos mais relevantes são descritos com relação às técnicas utilizadas e no capítulo 5 é feita uma comparação quantitativa e análise qualitativa dos métodos em questão. Os capítulos finais apresentam detalhes relativos ao método de segmentação desenvolvido. No capítulo 6 o modelo implementado é descrito, juntamente com as técnicas utilizadas e os detalhes sobre os procedimentos de testes executados. No capítulo 7 são apresentados os resultados obtidos, onde são analisados os efeitos da seleção de atlas proposta, a relevância de cada parâmetro utilizado na seleção e a diferença das técnicas de registro utilizadas. No último capítulo são apresentadas conclusões finais e trabalhos futuros.

2 IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As Imagens de Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging* – MRI) são o utilizadas atualmente padrão ouro para visualização de estruturas anatômicas de tecidos moles do corpo–humano considerando os métodos não invasivos. Como tal, são o formato ideal para estudos de morfologia de estruturas cerebrais.

Neste capítulo são descritas as bases teóricas sobre MRI. Inicialmente são apresentadas algumas definições, considerações gerais e explanação de dos motivos que levam a utilização de MRI. Seguem uma pequena descrição da teoria sobre aquisição por ressonância magnética, as modalidades de MRI, alguns problemas típicos em segmentação em MRI e os métodos de pré-processamento mais comuns que se utiliza.

2.1 Conceitos básicos

Uma imagem pode ser definida como um conjunto de medições relacionadas a um espaço bidimensional (2D) ou tridimensional (3D). Em uma imagem comum, obtida de uma câmera fotográfica, estas medições são quantizações diretas da luz visível (Jähne e Haussecker 2000). Na grande maioria dos tipos de imagens médicas isto não é verdade. As intensidades de cor destas imagens podem ser medidas de absorção, como em imagens de raios–X e Tomografia Computadorizada (CT), de pressão acústica, nas imagens de ultrassom, ou de amplitudes de sinais rádio frequência, no caso de MRI (Pham, Xu e Prince 2000). A aquisição destas imagens pode ser em domínio contínuo, por exemplo, em filmes de raios–X, ou em um espaço discreto, como em MRI. Em imagens discretas 2D, cada unidade mínima medida (ponto) é chamada de pixel. Em imagens 3D é chamada de voxel.

MRI fornece imagens em 3D, podendo ser em tempo real, sobre estruturas de tecidos moles do corpo–humano, com resolução espacial a partir de 0,2mm/pixel (Forrest 2007). Tipicamente são usadas imagens com resolução em potências de dois, por conveniência no processamento, normalmente com 256 ou 512 pixels para cada dimensão pelo fato de haver

uma transformação inversa rápida de Fourier (iFFT) para obtenção das imagens. Além disto, é um método não invasivo e que não expõe o paciente a nenhum tipo de radiação, como de raios-X, por exemplo, (Liew e Yan 2006). Outra vantagem da técnica de MRI é a flexibilidade na produção das imagens. Variando parâmetros de aquisição como os pulsos de radiofrequência e os tempos de relaxamento, é possível dar mais contraste a estruturas diferentes na imagem final. O processo de aquisição será visto com mais detalhes na seção 2.3.

O diagnóstico através de imagem é feito por inspeção visual de um profissional habilitado, normalmente um médico radiologista, ou então através de medidas quantitativas sobre a imagem, como a medição do volume de estruturas. Este processo de medição passa pela delimitação da estrutura na imagem ou segmentação. A segmentação é o meio pelo qual se demarca uma região da imagem com certa característica comum, como neste caso o fato de pertencer a mesma estrutura anatômica.

Para segmentação, a dimensionalidade (2D ou 3D) da imagem é um fator primordial a ser considerado. É comum na área médica o uso tanto de imagens bidimensionais quanto tridimensionais. Métodos de segmentação que dependem somente das características de cor dos pixels, como Partição por Histograma, podem ser usados em imagens de qualquer grau de dimensão. Outros métodos como os baseados em Modelos Deformáveis, Crescimento de Região e os Baseados em Atlas incorporam informações espaciais e, portanto operam de forma diferente dependendo da dimensão da imagem. É importante notar que nas imagens 3D as fatias podem ser tratadas separadamente por um método de segmentação bidimensional, como nos métodos de Pham *et al.* (Pham, J.L. and e Dagher 1997) e Ge *et al.* (Ge, et al. 1996). Esta opção pode apresentar algumas vantagens como facilidade de implementação, menor custo computacional e uso reduzido de memória (Pham, Xu e Prince 2000).

2.2 Ressonância Magnética versus Tomografia Computadorizada

Atualmente existem dois métodos considerados padrões ouro para visualização das estruturas anatômicas internas do corpo humano, a Tomografia

Computadoriza (CT) e a Ressonância Magnética (MRI). Ambos podem produzir imagens em duas ou três dimensões. A CT é uma extensão das imagens de raios-X 2D, na qual são geradas imagens bidimensionais de múltiplos ângulos e a partir delas é feita a reconstrução que forma as imagens 3D (Hounsfield 1980). Já em MRI a imagem é formada a partir da geração de um campo magnético cujas intensidades são detectadas em cada ponto do espaço 3D (este processo está detalhado na seção 2.3 sobre Aquisição).

A escolha do uso de CT ou MRI está relacionada à estrutura de interesse. MRI produz imagens com maior definição de contraste para tecidos moles, já CT produz imagens mais definidas de tecidos rígidos como o osso, por exemplo (Lauric e Frisken 2007). Sendo assim, no estudo anatômico do cérebro, MRI é o padrão estabelecido. Conforme pode ser visto no exemplo apresentado pelos autores, na Figura 1, o contraste entre substância branca e substância cinzenta é visivelmente superior em MRI.

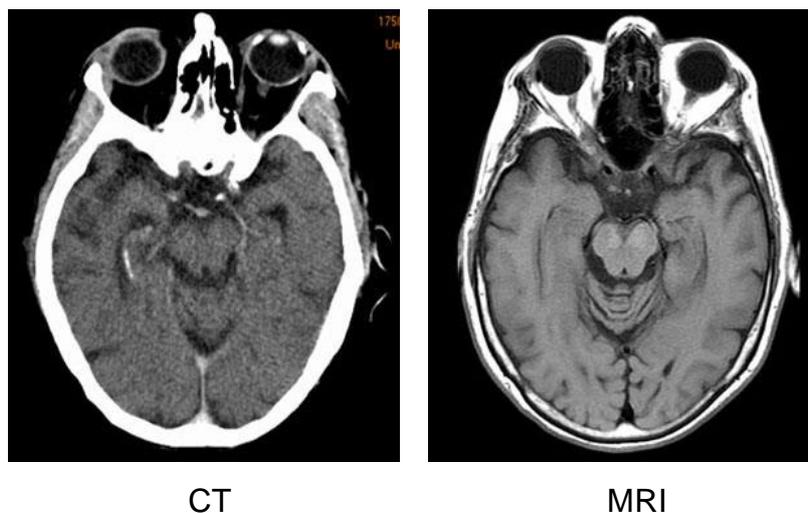


Figura 1 – Comparação entre CT e MRI para a imagem de um cérebro de um indivíduo normal (Lauric e Frisken 2007).

A Figura 2 é um exemplo extraído de um comparativo entre CT e MRI para diagnóstico de hemorragia cerebral interna, no qual os autores (Kidwell, et al. 2004) concluem que MRI é o mais indicado para este tipo de aplicação. A imagem mostra a área onde ocorreu a hemorragia que, apesar de estar mais evidente na imagem de CT, apresenta detalhes anatômicos mais definidos em MRI.

maioria destes átomos passa a girar alinhados na direção deste campo magnético.

Com o campo magnético atuando sobre o órgão que se deseja medir, são lançados pulsos de radiofrequência que fazem com que os átomos de hidrogênio, que não estão estabilizados, girem em uma direção específica, definida pelo pulso, usualmente contrária ao campo B_0 . Fisicamente, o que acontece é que o pulso anula um campo M_0 , que se criou no átomo em virtude de B_0 . Como resultado, o pulso de radiofrequência cria uma componente de magnetismo longitudinal, M_L , e outra transversal, M_T . Quando o pulso cessa, os átomos de hidrogênio voltam a ser orientados pelo campo magnético B_0 em um certo tempo. M_L volta a M_0 em um tempo de relaxamento T_1 . E M_T defasa e volta à zero em um tempo de relaxamento chamado T_2 . Neste processo de retorno a M_0 , liberam energia, que é o sinal medido para formação da imagem.

A intensidade do sinal produzido é determinada por três fatores: a densidade dos prótons no átomo de hidrogênio, e os tempos de relaxamento T_1 e T_2 . Por exemplo, em um equipamento com campo magnético de 1,5T (Tesla), $T_1 \approx 900\text{ms}$ para substância cinzenta, $T_1 \approx 700\text{ms}$ para substância branca e $T_1 \approx 4000\text{ms}$ para fluido cerebrospinal. Para o processo de relaxamento de T_2 , as constantes de tempo são aproximadamente: 70ms, 90ms, e 400ms para substância branca, substância cinzenta e líquido cerebrospinal, respectivamente.

Durante a aquisição das imagens, o pulso é repetido com certa frequência. O tempo entre a emissão de cada pulso é o Tempo de Repetição, conhecido como TR . Depois de emitido um pulso é realizado a medição do sinal refletido pelo corpo, o tempo entre a emissão e leitura é o Atraso de Tempo de Eco (*Echo Time Delay*), conhecido como TE . Portanto, TR e TE controlam o quanto os tempos de relaxamento T_1 e T_2 influenciarão as intensidades na imagem. Ajustando TR e TE podem ser geradas imagens com contraste próprio para beneficiar a visualização de determinado tipo de tecido.

2.3.2 Seqüências de Aquisição

Uma seqüência de aquisição é um ciclo de emissão e leitura. A seqüência se repete a cada imagem adquirida. Parâmetros físicos da seqüência podem ser alterados de modo a influenciar a imagem final. As seqüências são projetadas de forma a dar o melhor contraste em determinado tipo de tecido, no menor tempo de aquisição possível, minimizando os artefatos e ruído na imagem.

A configuração de cada tipo de seqüência é determinada pelos componentes básicos de um equipamento de MRI e algumas opções disponíveis ao usuário. Os principais componentes são os citados na seção 2.3.1: pulsos de radiofreqüência, gradientes de codificação espacial (2D, 3D) e leitores do sinal – que determinam o tipo de contraste.

As opções disponíveis ao usuário para configuração da seqüência são os parâmetros: *TR*, *TE*, ângulo de rotação, fator de velocidade e campo de visão. Dentro das possibilidades de combinações para *TR* e *TE* existem algumas configurações padrão estabelecidas. As mais comuns para imagens de estruturas anatômicas são: *T1-weighted*, *T2-weighted* e *Próton Density Weighted*. Imagens obtidas em alguns destes modos podem ser vistas na Figura 3.

O modo de contraste ***T1-weighted*** usa uma seqüência do tipo *Gradient Echo (GRE)*¹. Ele diferencia principalmente água de gordura, onde a água aparece em tons mais escuros e a gordura em tons claros. Aqui são usados tempos curtos tanto para *TR* quanto para *TE*. Este é um dos contrastes mais comuns na rotina médica. Para imagens do cérebro este modo fornece bom contraste entre substância branca e substância cinzenta.

T2-weighted usa uma seqüência do tipo *Spin Echo*. Este modo de contraste também diferencia água de gordura, mas aqui a gordura aparece em tons mais escuros e a água em tons mais claros. Por exemplo, no caso de imagens de cérebro ou coluna vertebral, o líquido cefalorraquidiano irá aparecer

¹ Para o escopo do estudo basta definir que um tipo de sequência é um conjunto de parâmetros físicos que influenciam a aquisição. Os tipos de sequência (ex. *Gradient Echo*, *Spin Echo*) não serão detalhados.

em tons mais claros. Esse modo contraste é adequado, em especial, para imagens de tecidos com edema. Os tempos de TR e TE são ambos longos. Devido ao fato de o tempo de decaimento para $T2$ ser menos suscetível a diferenças de homogeneidade no campo magnético, este modo apresenta imagens com menos artefato deste tipo, sendo largamente utilizado por isso.

No modo ***Próton Density Weighted*** também conhecido como *Spin Density Weighted* a leitura das intensidades provém tanto do decaimento de $T1$ quanto de $T2$, com TR longo e TE curto (Bernstein, et al. 2005).

É comum a administração ao paciente de substâncias que ajudam a melhorar o contraste de regiões específicas de interesse, como por exemplo, o uso de Gadolínio em contrastes *T1-weighted*. Um estudo sobre o uso deste tipo de substância é apresentado no trabalho sobre Imagens em Esclerose Múltipla de Trip (Trip 2005), no qual são comparados vários modos de aquisição de MRI que beneficiem a visualização das lesões ocasionadas por esta doença. Na Figura 3 são exibidas imagens obtidas usando alguns dos contrastes testados pelos autores, onde as lesões aparecem nas manchas de tons mais claros. O modo *FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)* é uma configuração para aplicações específicas onde o sinal é atenuado em líquidos, resultando em imagens mais escuras nas regiões líquidas.

2.4 Artefatos

Imagens de Ressonância Magnética estão sujeitas a alguns tipos de artefatos característicos. Os mais significativos são a Não-Uniformidade de Intensidades (*Intensity Non-Uniformity – INU*) e o efeito de Volumes Parciais (*Partial Volume – PV*) (Pham, Xu e Prince 2000). Ambos são amplamente discutidos e tratados na literatura da área. Além destes, um artefato comum em qualquer tipo de imagem, que também merece atenção é o ruído branco. A seguir cada um deles será detalhado e métodos de correção serão brevemente apresentados.

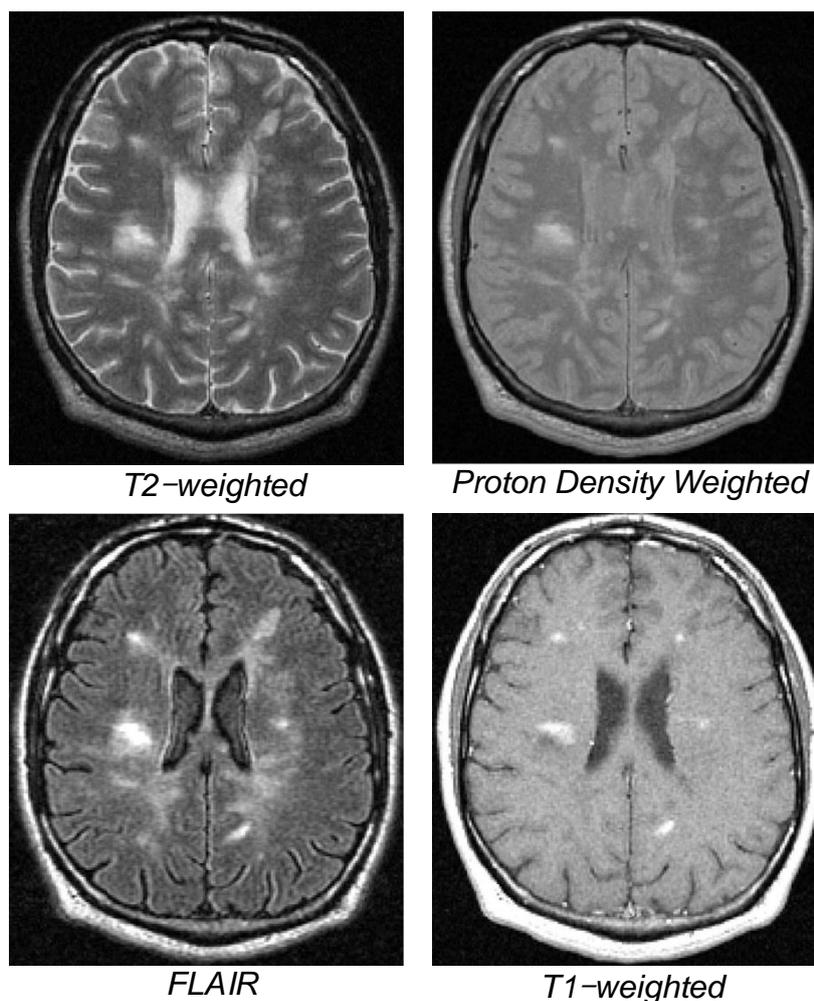


Figura 3 – Lesões causadas por esclerose múltipla, em quatro configurações de contraste diferentes (Trip 2005).

2.5

2.5.1 Não-Uniformidade de Intensidades

A INU é causada quando o campo magnético principal não é homogêneo, por diferenças de sensibilidade na bobina receptora e até mesmo por influência do corpo que está sendo medido. Isto resulta em um ruído de baixa frequência na imagem, onde áreas aparecem mais escuras. Este efeito pode ser visualizado no exemplo da Figura 4, onde, na imagem original (a), regiões de substância branca apresentam níveis de cinza mais claros no centro da imagem e mais escuras nas bordas, quando deveriam apresentar níveis de

cinza similares, como na imagem corrigida (b). A variação de intensidade pode ser na ordem de 10–20% em equipamentos de 1,5T (Liew e Yan 2006). Para equipamentos com força magnética mais intensa, a variação pode ser ainda maior. Apesar deste efeito não ter muito impacto na eficácia dos métodos tradicionais de diagnóstico de MRI por inspeção manual, ele causa problemas significativos para métodos de segmentação baseados em intensidades de pixels.

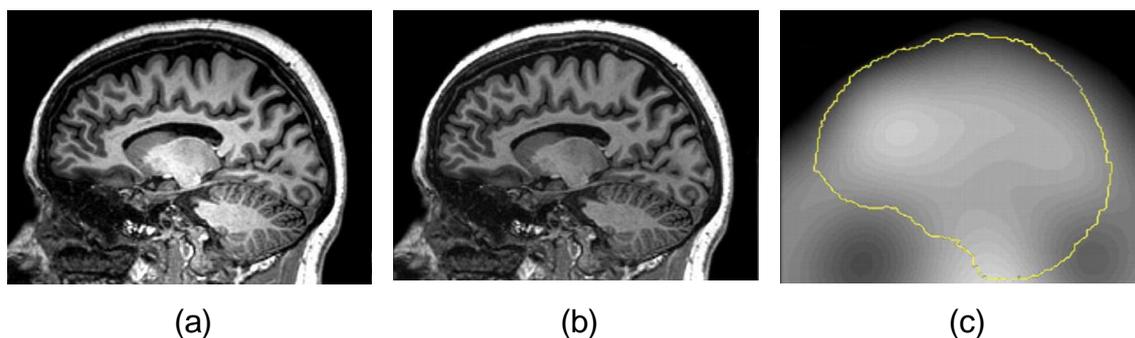


Figura 4 – Exemplo de Não-Uniformidade de Intensidades em MRI. (Boyes, et al. 2008)

Existem vários métodos para tratar o INU. Uma extensa revisão sobre estes métodos é feita por Belaroussi *et al.* (Belaroussi, et al. 2006), na qual os métodos disponíveis são classificados em dois grandes grupos, os baseados em intensidades de cor e os que trabalham com os dados em domínios alternativos, usando transformadas.

Os **métodos baseados em intensidades** de cor assumem que a variação indesejada nas intensidades de cinza é distribuída suavemente. Dentro deste conjunto de métodos, os baseados em Ajuste a Superfícies (*Surface Fitting*) buscam uma superfície onde a distribuição de intensidades seja o mais próximo possível da imagem original e após fazem a correção através da diferença entre essa superfície e a imagem. Os métodos baseados em Filtros Espaciais (*Spatial Filtering*) utilizam filtros de baixa frequência para realizar a correção.

Outro grupo de métodos é formado pelos baseados em transformadas. Nestes, os dados da imagem são transformados para um domínio diferente do

espacial. As operações de correção são realizadas neste domínio, e após, é aplicado uma transformada inversa que trás os dados de volta ao domínio do espaço, recompondo a imagem. A vantagem é que no domínio alternativo é possível realizar operações que no domínio espacial seriam extremamente complexas. Neste grupo estão métodos baseados em *Probability Density Functions (PDF)*, Transformada de Fourier e Transformada Wavelet (Pham, Xu e Prince 2000).

No trabalho publicado por Arnold *et al.* (Arnold, et al. 2001), seis algoritmos são comparados quantitativamente: (Sled e Pike 1998), (Brinkmann, Manduca e Robb 1998), (Cohen, DuBois e Zeineh 2000), (Shattuck, et al. 2001), (Ashburner 1998) e um algoritmo fornecido pelo Centro de Análise Morfométrica do Hospital Geral de Massachusetts. As análises apresentadas mostram que nenhum dos métodos disponíveis é superior em todas as situações. Particularmente, alguns métodos não são robustos quando a não uniformidade das intensidades é pequena ou não existe.

Alguns métodos de segmentação são imunes a INU por natureza. Dentre eles, Belaroussi cita particularmente alguns modelos estatísticos usados em métodos classificadores e de *clustering*, como o *Maximum Likelihood (ML)*, *Maximum a Posteriori (MAP)* e *Fuzzy C-Means (FCM)*. Estes métodos de segmentação estão detalhados na seção 3.4.

2.5.2 *Efeito de Volumes Parciais*

O efeito de volumes parciais é um artefato no qual mais de um tecido forma a intensidade de um pixel, resultando em bordas mal definidas entre dois tecidos, como pode ser visto no exemplo da Figura 5, onde o pixel afetado pelo efeito apresenta um tom de cinza que é a média dos tons de cinza dos pixels vizinhos. O efeito acontece por causa da resolução discreta da imagem, quanto menor for a imagem, mais significativo é o efeito. Em MRI, especialmente, este efeito é muito presente dada a baixa resolução se comparadas às de raios-X 2D, por exemplo (Pham, Xu e Prince 2000).

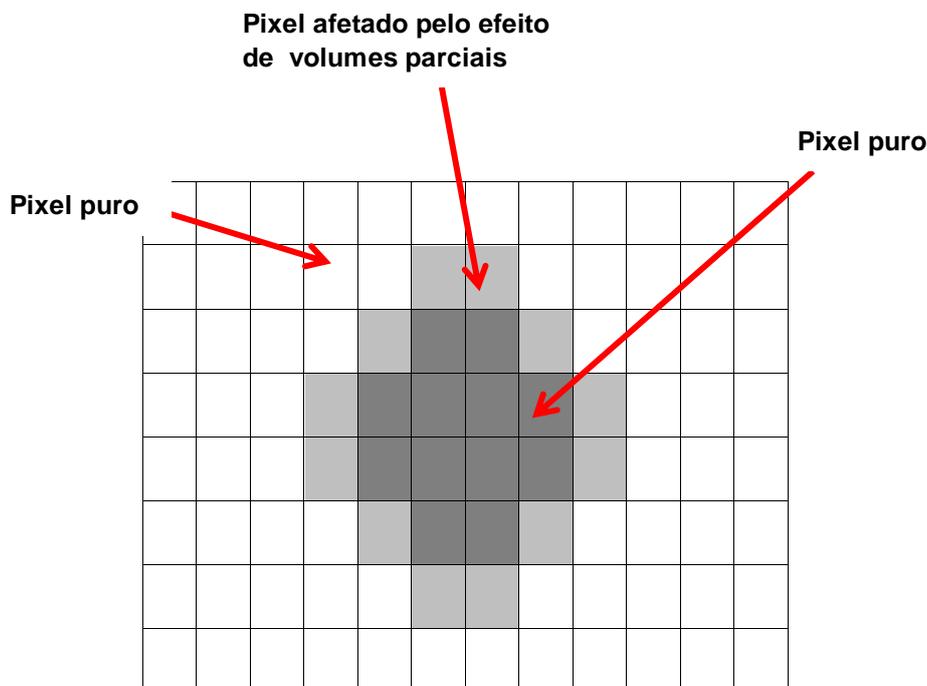


Figura 5 – Demonstração do efeito de Volumes-Parciais

Este artefato causa perda de detalhes finos das estruturas e é especialmente prejudicial quando o objetivo da segmentação requer demarcação precisa ou quantização de volume (Liew e Yan 2006).

Para segmentação, o modo mais comum de tratar este artefato é permitir que haja sobreposição de regiões, através da segmentação suave, por exemplo. Detalhes sobre segmentação suave são apresentados na seção 3.2.

2.5.3 Ruído Branco

Também conhecido como ruído aleatório ou simplesmente ruído, este é um tipo de artefato comum, que afeta vários tipos de imagem. É caracterizado por interferência de qualquer frequência na imagem, por isso o nome ruído branco – a cor que é formada por todas as frequências – ou aleatório. Ao lidar com este tipo de ruído é comum o uso do conceito de *Signal to Noise (SNR)*. SNR é uma medida da relação entre sinal (dados relevantes da imagem) e o ruído. Quanto maior o SNR, menos ruidosa a imagem.

Métodos de remoção para MRI incluem os filtros básicos como os lineares até filtros mais avançados como os não-lineares, anisotrópicos não-lineares (*anisotropic nonlinear diffusion filtering*), modelos *Markov Random*

Field (MRF), modelos *wavelet*, modelos não-locais e métodos de correção analítica.

Cada método tem suas vantagens e desvantagens. Nenhum deles é melhor que todos os outros, em termos de custo computacional, qualidade da remoção de ruído e preservação de bordas, assim remoção de ruído para MRI ainda é um problema em aberto na área (Balafar, et al. 2010).

Filtros lineares são conceitualmente simples. Eles atualizam o valor de intensidade de um pixel baseados na média dos pixels vizinhos. Esses filtros reduzem o ruído, mas eliminam detalhes da imagem, principalmente bordas. Por outro lado, os **filtros não lineares** preservam mais as bordas, mas degradam estruturas finas da imagem, reduzindo a resolução da imagem.

Filtros anisotrópicos não lineares de difusão (Perona e Malik 1990) são bastante efetivos em regiões planas da imagem, porém não funcionam tão bem em imagens muito ruidosas.

No **método baseado em modelo MRF** informações de correlação espacial são incorporadas para preservar detalhes finos (Geman e Geman 1984), ou seja, ao invés de suavizar o ruído e o sinal principal, é feita uma uniformização espacial somente do ruído. A desvantagem deste método é o alto custo computacional.

O **método baseado em *wavelet*** é aplicado no domínio da frequência e tenta distinguir o ruído do sinal, eliminando as frequências que correspondem a este último. Este método não preserva detalhes finos das estruturas, especialmente em imagens relação SNR baixa (Tisdall e Atkins 2005).

O **método de correção analítica** tenta estimar o ruído e o sinal sem ruído na imagem. Neste método é usado um estimador do tipo *Maximum Likelihood Estimation* (MLE) para estimar o sinal sem ruído (Sijbers, Dekker, et al. 1998), assumindo varias hipóteses para o formato do ruído. Normalmente o sinal é considerado constante localmente em regiões pequenas e é realizada uma suavização através dos pixels vizinhos, o que causa degradação nas bordas da imagem.

Métodos mais novos têm sido propostos para redução de ruído sem eliminar informação de bordas da imagem, como o proposto por Buades *et al.* (Buades, Coll e Morel 2005). O método é baseado em um modelo não local e se utiliza da redundância para preservar bordas na imagem. Ele tem se mostrado muito eficiente na redução de ruído em vídeos, devido ao alto grau de redundância neste tipo de dado. Porém, em MRI não é comum haver detalhes repetitivos, mas sim estruturas mais complicadas, e assim alguns detalhes da imagem podem ser eliminados na aplicação.

3 SEGMENTAÇÃO DE IMAGENS MÉDICAS

Este capítulo contém a fundamentação teórica sobre as principais questões relacionadas à segmentação de imagens médicas. São apresentados conceitos clássicos de segmentação, detalhamento de um método de segmentação suave, os níveis de automatização possíveis, os principais métodos em uso e métricas de validação de resultados.

3.1 Conceitos básicos

A segmentação é o processo pelo qual uma imagem é dividida em várias regiões, sem sobreposição e homogêneas com relação a alguma característica, como intensidade de cor ou textura (Haralick e Shapiro 1985). Como método de visão computacional, ela busca encontrar na imagem, objetos (classes) previamente definidos. Através deste processo normalmente se deseja demarcar o mais fielmente possível a região que corresponde a este objeto (Jain, Kasturi e Schunck 1995). Sobre a região segmentada aplicam-se métodos para quantificar características do objeto de interesse, com área, volume e formato.

A segmentação pode ser definida como um problema de subdivisão de um espaço. Se o domínio da imagem inteira é Ω e S_k é cada uma destas regiões, a união de todas elas deve ser igual a Ω . Assim temos a definição de segmentação tradicional:

$$\Omega = \bigcup_{k=1}^K S_k \quad (1)$$

Onde cada S_k é uma região conectada². É possível que nem toda a imagem seja coberta por estas regiões, neste caso tem-se uma região S_k especial que é a região de fundo (Shapiro e Stockman 2001).

Quando se remove da definição tradicional, a restrição de a região ser conectada, o problema passa a ser chamado de classificação de pixels e neste

² **Região Conectada:** Em uma região conectada cada pixel que pertence a ela deve ter como vizinho ao menos outro pixel da mesma região (Shapiro e Stockman 2001)

caso os conjuntos S_k são chamados de **classes**. Classificação de pixels ao invés de segmentação clássica é comum em imagens médicas, quando regiões não conectadas pertencem ao mesmo tipo de tecido (Pham, Xu e Prince 2000), como no caso das duas regiões exibidas em verde-claro na Figura 6, que representam a substância branca do lado esquerdo do cérebro. Neste caso o número de classes é o número de tipos de tecido. Determinar o número de classes K pode ser um problema difícil. Muitas vezes K é assumido previamente, baseado no tipo de anatomia que está sendo segmentada. Como no caso de segmentação de tecidos do cérebro em MRI, por exemplo, é comum assumir $K = 3$: substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal (Rajapakse, Giedd e Rapoport 1997).

O resultado da segmentação é uma imagem de tamanho idêntico à original, onde cada pixel está atribuído a uma das classes segmentadas. Normalmente, para visualização do profissional, cada classe é exibida na tela em uma cor diferente. Este é o processo conhecido como marcação (*labelling*). Na Figura 6 pode ser visto um exemplo de segmentação onde as classes são exibidas em cores diferentes sobre a imagem original.

A identificação da classe segmentada com uma estrutura anatômica depende do método de segmentação utilizado. Métodos não-supervisionados, que não assumem características próprias de uma estrutura específica, fornecem somente a segmentação em si, sem identificar as regiões como uma estrutura propriamente. Neste caso, a identificação das classes fica por conta do usuário ou é feita como etapa adicional após a segmentação. Algumas publicações abordam esse problema, como (Li, Goldgof e Hall 1993), (Clark, et al. 1994) e (Desikan, et al. 2006). Já nos métodos supervisionados e naqueles que buscam segmentar uma estrutura conhecida previamente, esta identificação das regiões é automática (Clarke, et al. 1995).

Detalhes dos principais métodos de segmentação utilizados em MRI serão apresentados na seção 3.4.

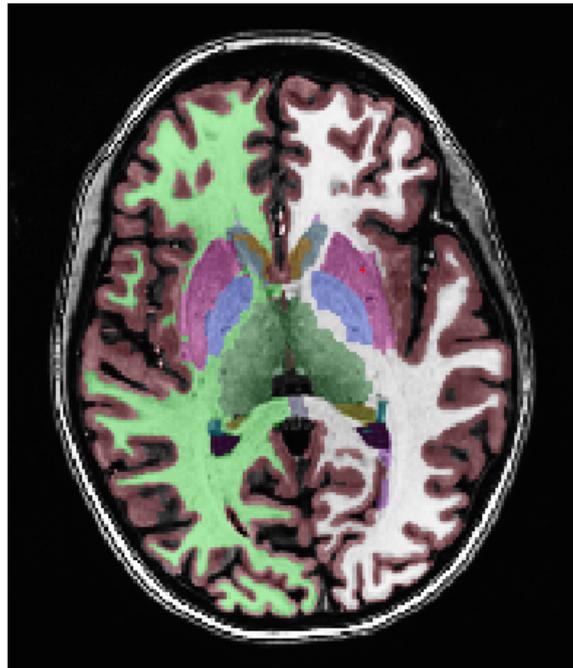


Figura 6 – MRI segmentada de um cérebro.

3.2 Segmentação Suave

Como já foi descrito na seção 2.5.2, um problema comum em segmentação de MRI, assim como em CT, é o efeito de volumes parciais. As baixas resoluções das imagens geradas, nestes casos, fazem com que este efeito tome proporções significativamente prejudiciais à precisão da segmentação.

Até há algum tempo este fato era ignorado. Atualmente uma solução largamente empregada é a Segmentação Suave (*Soft-Segmentation*) (Lauric e Frisken 2007). Esta técnica altera a definição tradicional de segmentação, permitindo que haja sobreposição de regiões.

Na segmentação tradicional há uma decisão binária para definir se o pixel faz parte ou não de uma classe. A segmentação suave trata esta decisão como um índice de probabilidade, ou seja, a cada pixel é atribuído certa probabilidade de ele pertencer ou não à uma classe. Isso faz com que o mesmo pixel possa pertencer a mais de uma classe, sendo que a soma das probabilidades de todas à que ele pertence deve totalizar 100%. Assim, a segmentação suave aborda diretamente o problema de volumes parciais. Por exemplo, um pixel de uma imagem do cérebro pode pertencer 70% à uma zona de substância cinzenta e 30% à outra de substância branca, se ele estiver na

borda entre estas duas regiões. O resultado da segmentação suave guarda mais informação sobre o tecido original que a segmentação tradicional.

A Figura 7 é um exemplo de um corte axial da ressonância magnética de um coração no qual aparece em (a) a imagem original, em (b) uma segmentação binária tradicional, em três classes, e de (c) a (e) as mesmas três classes segmentadas com a técnica suave.

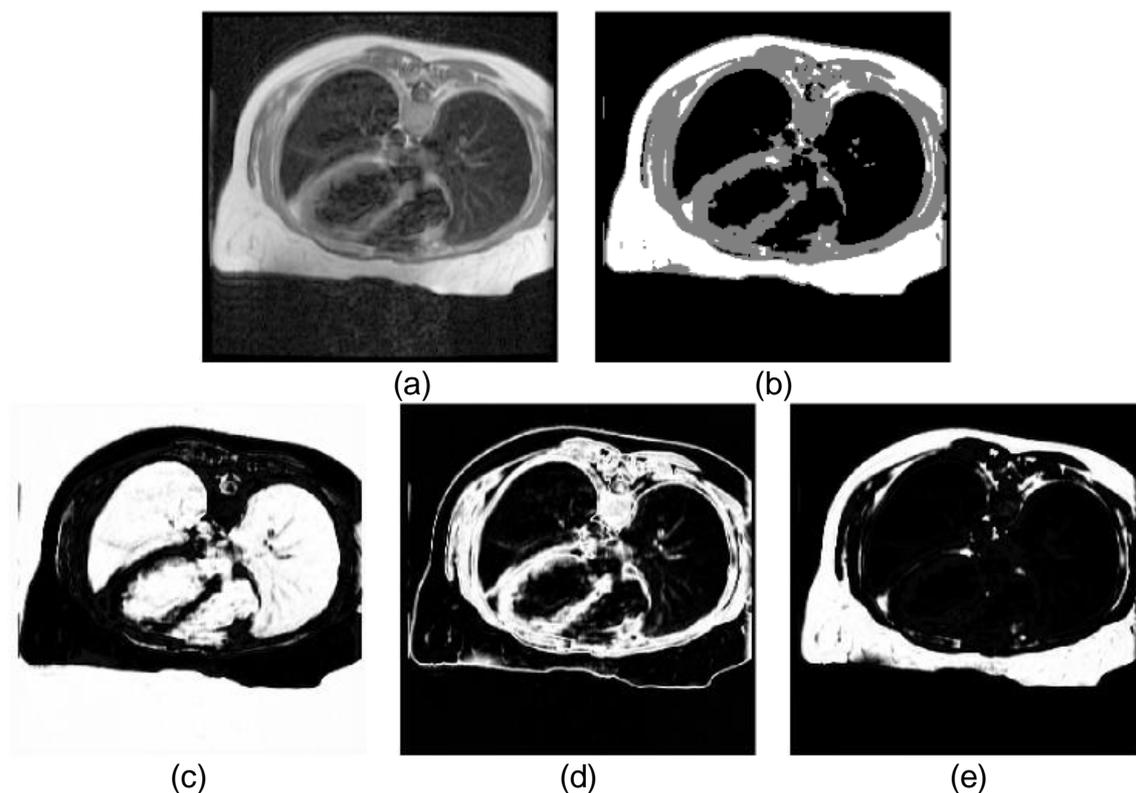


Figura 7 – Exemplo de segmentação suave. (Pham, Xu e Prince 2000).

A segmentação suave também pode ser usada para fins de melhoria na visualização, como no trabalho de Mehta *et al.* (Mehta, et al. 2005), por exemplo, é utilizado um método de segmentação suave para MRI que permite a visualização de áreas de sobreposição entre dois tecidos, quando há efeito de volumes parciais. Um exemplo de resultado pode ser visto na Figura 8, onde regiões de substância-cinza estão visualizadas em verde, substância branca em azul e regiões onde há sobreposição das duas em vermelho.

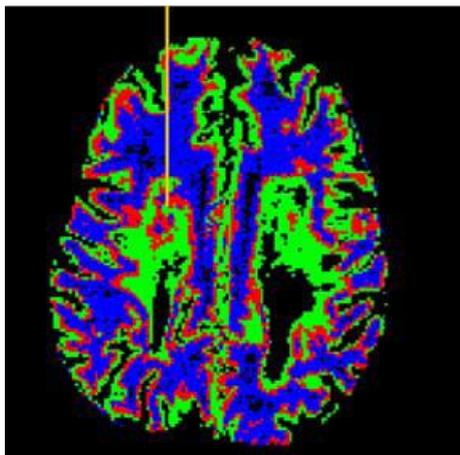


Figura 8 – Resultado de Segmentação Suave. (Mehta, et al. 2005).

3.3 Níveis de automatização

Na aplicação de um método de segmentação existe um compromisso entre interação manual e desempenho. A interação manual pode diminuir o custo computacional, já que evita uma tarefa computacionalmente complexa, e aumentar a precisão do método, pois este passa a incorporar a experiência de um operador. Porém, para grandes quantidades de dados qualquer tipo de interação, por mínima que seja, pode resultar em muito trabalho para o usuário.

Para segmentação de uma área do cérebro, como, por exemplo, o hipocampo, usando uma distância entre fatias 2D de 3mm são geradas 20 fatias para garantir cobertura total do volume do hipocampo. Nestes, normalmente o usuário irá segmentar manualmente em torno de 10 imagens 2D, considerando um comprimento médio de 2,5cm para o hipocampo.

Métodos com algum grau de interação do usuário são chamados de semi-automáticos. O tipo de interação requerido para segmentação pode variar desde a demarcação completa da área de uma estrutura anatômica até a escolha de um único ponto de início, para um algoritmo por Crescimento de Região, por exemplo (Pham, Xu e Prince 2000). Uma pequena diferença entre dois tipos de interação pode significar muito trabalho a mais em uma rotina com muitos dados. Além disso, métodos que requerem interação manual são vulneráveis a questões de confiabilidade.

Métodos onde não há interação do usuário são chamados de métodos automáticos de segmentação. Estes costumam ter custo computacional mais elevado, já que, normalmente, as tarefas realizadas pelo usuário, quando passíveis de automatização, possuem alto grau de complexidade computacional. Mesmo em métodos automáticos é comum que o usuário necessite definir alguns parâmetros iniciais. Estes parâmetros podem afetar significativamente a qualidade da segmentação (Pham, Xu e Prince 2000).

3.4 Métodos de Segmentação

Muitos métodos de segmentação têm sido usados em MRI. A seguir estão descritos os conceitos de sete modelos básicos. Muitas vezes os modelos propostos são modificações destes, ou combinações de mais de um deles.

3.4.1 Partição por Histograma

O método de Partição por Histograma é a forma mais simples de segmentação, largamente usado em várias aplicações. Através dele um ponto de corte é escolhido no histograma de níveis (intensidades) de cinza e a partir do valor de cinza escolhido é feita uma partição binária na imagem. Também podem ser escolhidos mais de um ponto de corte, neste caso são geradas mais de duas classes, conforme quantidade de pontos de corte. A grande vantagem deste método é o baixo custo computacional.

O problema principal é a escolha do ponto de corte. Em imagens com grupos de intensidades de cinza bem distintos o histograma apresenta boa separação nos níveis e a escolha de um ponto de corte que separe estes grupos é facilitada, como por exemplo, no histograma bimodal da Figura 9, no qual o ponto de corte “A” é facilmente determinado. Quando a divisão não é clara ou existem muitos grupos de níveis de cinza (histogramas multimodais) de pontos de corte adequados é mais difícil.

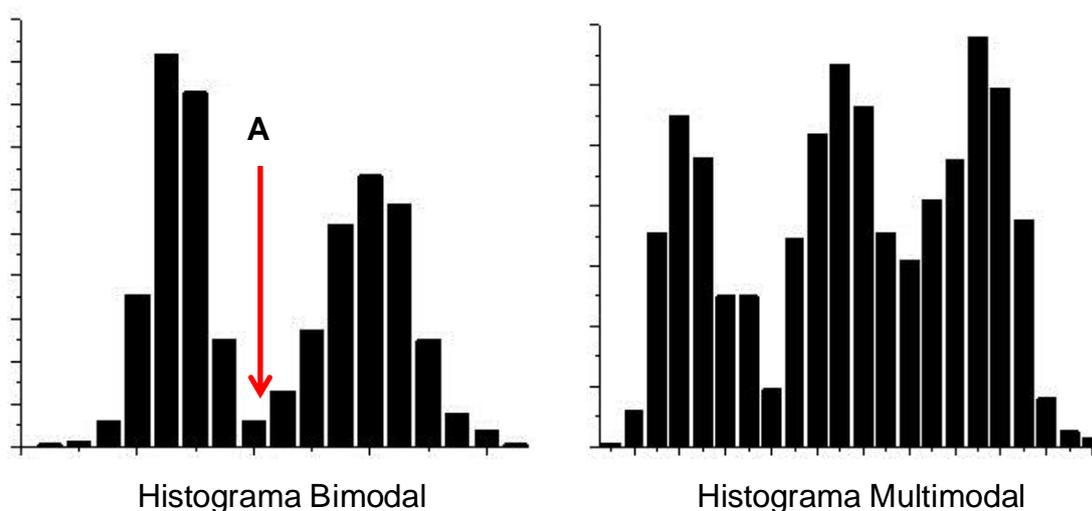


Figura 9 – Exemplos de Histograma de Intensidades

Em aplicações da área médica é comum que o usuário escolha interativamente o ponto de corte (Pham, Xu e Prince 2000). Nos métodos automáticos, a escolha do ponto de corte normalmente é feita iterativamente através de uma função de qualidade do resultado da segmentação. No método proposto por Suzuki & Toriwaki (Suzuki e Toriwaki 1991), por exemplo, esta função de qualidade é baseada na geometria das regiões geradas.

O método de Partição por Histograma não usa nenhum tipo de informação espacial na segmentação, causando baixa qualidade de resultados em imagens com muito artefato. Assim, a aplicação deste método é usada para alguns tipos de estruturas simples e imagens sem artefatos, como de Volumes Parciais e Não-Uniformidade de Intensidades. Muitas vezes ele é aplicado em uma etapa específica do processo de segmentação. Uma variação do método de partição por histograma global é a aplicação localizada desta partição, onde o ponto de corte é calculado em sub-regiões da imagem. Esta abordagem apresenta melhores resultados em imagens com Não-Uniformidade de Intensidades, mas ainda com aplicação muito restrita em MRI, exigindo o uso de outros métodos (Clarke, et al. 1995).

3.4.2 Métodos Baseados em Região

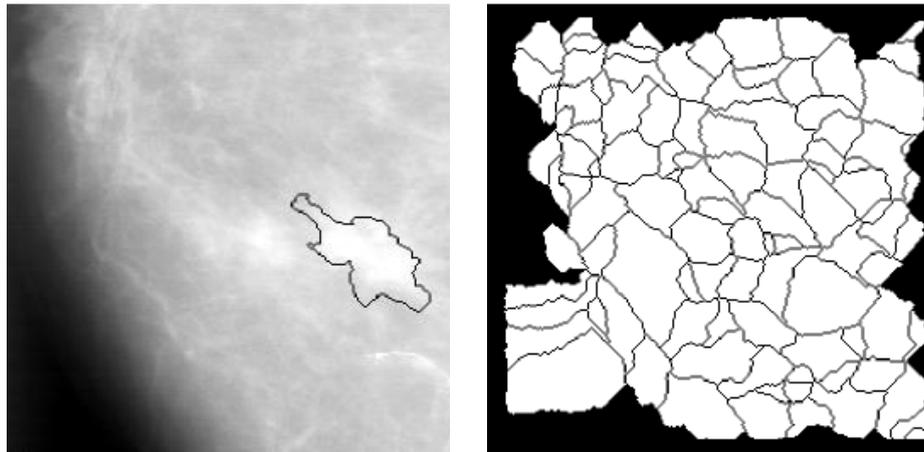
Os métodos baseados em regiões extraem da imagem regiões conectadas por alguma característica comum, como intensidades de cinza. A diferença da Partição por Histograma é que estes fazem restrições espaciais à geração das regiões.

A forma mais simples deste método é através do crescimento da região em volta de um ponto chamado de semente. Os pixels vizinhos são examinados e incluídos na região se estiverem dentro dos parâmetros de homogeneidade. Também é comum verificar se eles são parecidos o suficiente dos pixels que já estão na região. Após, cada pixel se torna uma nova semente.

Dois exemplos deste tipo de método são o *Split-and-merge* e o *Watersheds*. No *Split-and-merge* a imagem é subdivida em pequenas regiões a partir de certo critério e após regiões vizinhas com características similares são fundidas (Manousakas, et al. 1998). O *Watersheds* tem analogia ao fenômeno natural de inundação de um terreno irregular (Sijbers, Scheunders, et al. 1997). A imagem é imersa em água e as regiões mais baixas (níveis de cinza menores) começam a inundar. A imagem continua sendo imersa até que os vários pontos de inundação se encontrem. O resultado final é a imagem subdivida em várias regiões. Um problema comum do *Watershed* é a supersegmentação, quando muitas regiões falsas são geradas. Na Figura 10 está apresentado um exemplo deste efeito, onde é exibida a segmentação de um tumor em imagem de mamografia, realizada por um operador e por *Watershed*, no qual múltiplas regiões são geradas na área correspondente ao tumor.

Os métodos de segmentação baseados em regiões raramente são utilizados sozinhos, mas geralmente junto a outros ou em operações de pré-processamento, particularmente para regiões pequenas como tumores e lesões, como nos trabalhos de Pohlman *et al.* (Pohlman 1996) e Gibbs *et al.* (Gibbs, et al. 1996). A principal desvantagem destes métodos é que necessitam de interação manual, na escolha dos pontos de sementes. Além disto, são bastante sensíveis a ruído, fazendo com que regiões de interesse fiquem

desconectadas (supersegmentação). Quando o efeito de Volumes Parciais é significativo o efeito inverso pode ocorrer, fazendo com que regiões distintas acabem fundidas na mesma região. Devido a isto, normalmente são usados somente para segmentação de regiões bem definidas (Clarke, et al. 1995).



Segmentação manual

Segmentação por *Watershed*

Figura 10 – Exemplo de supersegmentação em aplicação do método *Watershed* (Pham, Xu e Prince 2000).

3.4.3 Classificadores

Os métodos baseados em classificadores funcionam como reconhecedores de padrões (Pham, Xu e Prince 2000). O reconhecedor é treinado com dados de exemplo, por isso este tipo de método é chamado de supervisionado. A classificação é feita baseada no que se chama de espaço de características (*feature space*). O espaço de características pode ser baseado em qualquer informação da imagem, como por exemplo, suas intensidades. Neste caso o espaço de características é unidimensional – o histograma. Um espaço de características pode ter mais de uma dimensão. Na Figura 11 é exibido um espaço de características de duas dimensões, y_2 e y_1 . O problema da classificação é encontrar a divisão ideal do espaço de características como mostrado na figura.

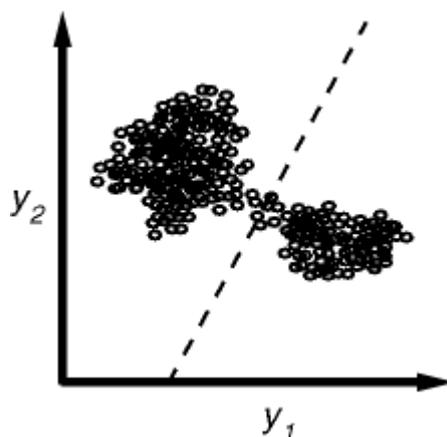


Figura 11 – Espaço de características com duas dimensões

Os métodos classificadores são comumente usados com imagens MRI do tipo *dual-echo*. *Dual-echo* é uma seqüência de aquisição que produz dois tipos de imagens em paralelo, cada uma com um contraste diferente. Assim, no exemplo da Figura 11, o eixo y_1 poderia ser formado pelas intensidades da imagem em contraste *T1-weighted* e o y_2 pelas intensidades da imagem *Próton Density Weighted*, por exemplo.

Para o treinamento, são aplicados vários métodos matemáticos. O mais simples deles é o *Nearest-Neighbor*, no qual cada pixel é colocado na classe mais parecida dos dados de treinamento. O método *K-Nearest Neighbor* (KNN), é uma generalização deste, no qual o pixel é classificado de acordo com a classe da maioria dos k pixels mais parecidos. Além destes existem métodos mais elaborados, como o *maximum-likelihood*.

O resultado da segmentação por este tipo de método são classes conhecidas, já que elas são pré-definidas através do treinamento. O custo computacional é relativamente baixo. Além disto, outra vantagem é o fato de poder aplicá-los de forma direta sobre imagens de seqüência *Dual-echo*. Uma desvantagem de classificadores é que normalmente eles não incorporam restrições espaciais na classificação. Alguns métodos tratam esta deficiência com o uso de um modelo estatístico MRF (Held, et al. 1997). Outra desvantagem é que estes métodos requerem interação manual na obtenção

dos dados de treinamento. Os dados de treinamento podem ser obtidos para cada imagem segmentada, que é um processo bastante trabalhoso, pois as imagens tem que ser segmentadas manualmente. Outra opção é fazer o treinamento sobre uma base de dados inicial grande, o que pode influenciar os resultados se os dados escolhidos não forem representativos (Pham, Xu e Prince 2000).

3.4.4 *Clustering*

Métodos de clustering funcionam de forma semelhante aos classificadores, porém são não-supervisionados. Isto significa que eles funcionam sem dados de treinamento e o resultado são classes sem significado anatômico, sendo que esta identificação deve ser feita posteriormente. Para compensar a ausência de treinamento os métodos de *clustering* funcionam alternando entre segmentar a imagem e caracterizar propriedades de cada classe, assim eles realizam um auto-treinamento.

Três algoritmos de *clustering* são os mais comuns: *K-means*, *Fuzzy C-Means* (FCM) e *Expectation-Maximization* (EM). O algoritmo *K-means* classifica os dados calculando iterativamente uma média de intensidade para cada classe e classificando cada pixel de acordo com a classe com média mais próxima. O FCM pode realizar segmentação suave, pois classifica cada pixel de modo ponderado entre várias classes (Liew e Yan 2006). Já o algoritmo EM assume um modelo Gaussiano mais complexo que é atualizado a cada iteração.

Os algoritmos de *clustering* apesar de não requererem dados de treinamento requerem alguns parâmetros iniciais. O algoritmo EM tem mostrado mais sensibilidade a estes parâmetros iniciais, no que diz respeito à variação do resultado final, do que o *k-means* e o FCM (Pham, Xu e Prince 2000). Assim como os métodos classificadores os métodos de *clustering* também não incorporam diretamente informações espaciais, são mais sensíveis a ruído. Da mesma forma que nos classificadores, o modelo estatístico MRF tem sido usado com bastante sucesso para este fim. Na Figura 12 é exibido um exemplo de corte axial de cérebro onde foi aplicado o método

k-means padrão e *k-means* com MRF para segmentação em três classes: substância branca, substância cinza (cinza claro) e fluido cerebrospinal (cinza escuro), onde pode ser visto a significativa redução de ruído afetando as regiões da imagem da direita, devido às restrições espaciais do MRF.

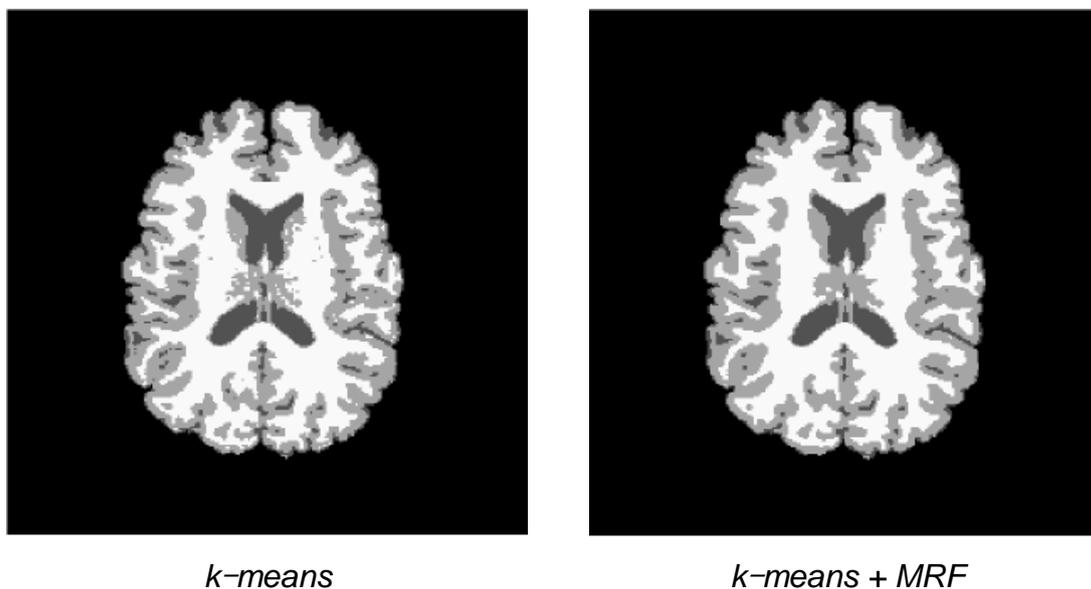


Figura 12 – Cérebro segmentado com e sem o uso de MRF (Pham, Xu e Prince 2000).

3.4.5 Redes Neurais Artificiais

Redes neurais artificiais são redes de processamento paralelo que simulam o processo de aprendizado biológico. Cada nodo da rede é capaz de realizar um processamento básico. O aprendizado é adquirido através da adaptação dos pesos que conectam os nodos.

As redes neurais artificiais são o estado da arte em aprendizado em computação e podem ser usadas de várias formas para segmentação de imagens. O uso mais comum é como um classificador, no qual os pesos são formados através do treinamento e a rede é usada posteriormente para segmentar dados novos, (Hall, et al. 1992) e (Gelenbe, Feng e Krishnan 1996). Elas também podem usadas de maneira não-supervisionada como métodos de *clustering* (Reddick, et al. 1997) ou modelos deformáveis (Vilariño, et al. 1998). Por causa das muitas interconexões entre os nodos, a incorporação de informações espaciais pode ser feita de forma facilitada. Redes neurais realizam, por definição, processamento paralelo, apesar de normalmente serem processadas em computadores seriais (Pham, Xu e Prince 2000).

3.4.6 *Métodos Guiados por Atlas*

Um atlas, no contexto de segmentação, é uma imagem para a qual existe uma segmentação considerada correta para a estrutura de interesse. O atlas pode ser a imagem de um único indivíduo, se ele for considerado um bom representante médio da população ou uma compilação das imagens de vários indivíduos (Cabezas, et al. 2011).

Os atlas podem ser utilizados de várias formas no processo de segmentação. Em sua forma mais simples, um único atlas é registrado diretamente com a imagem-alvo. Através do registro as duas imagens são alinhadas o mais precisamente possível uma com a outra. Este processo normalmente envolve um alinhamento linear, que coloca as duas imagens no mesmo sistema de coordenadas, e um registro não-linear subsequente que sobrepõem as estruturas internas de forma fina. A partir disto, as regiões segmentadas do atlas são transferidas de volta à imagem-alvo através da transformação inversa que originou o registro da imagem. Este método será chamado de **Atlas-Simples**. Um esquema de seu funcionamento pode ser visto na Figura 13. A principal desvantagem do emprego de um único atlas é que a segmentação de indivíduos com anatomia muito diferente da imagem do atlas é prejudicada, já que os métodos de registro tem precisão limitada (Hammers, et al. 2003).

Uma segunda forma de utilização é o registro de vários atlas diferentes com o volume-alvo. As regiões segmentadas obtidas de cada atlas devem ser então combinadas para obtenção da segmentação final através de técnicas de fusão de segmentação. Esta técnica é conhecida como **Multi-Atlas**, e tem a vantagem de possibilitar a segmentação de indivíduos com variabilidade anatômica maior. Outra forma de utilização de atlas na segmentação é através de **Atlas-Probabilístico**. Nesta técnica vários atlas são registrados entre si e sobre eles são compiladas informações estatísticas sobre as estruturas de interesse, com relação ao formato geométrica do hipocampo, intensidades da imagem e textura . Estas informações são então utilizadas em um segundo algoritmo que pode ser um modelo deformável, classificador ou otimizador.

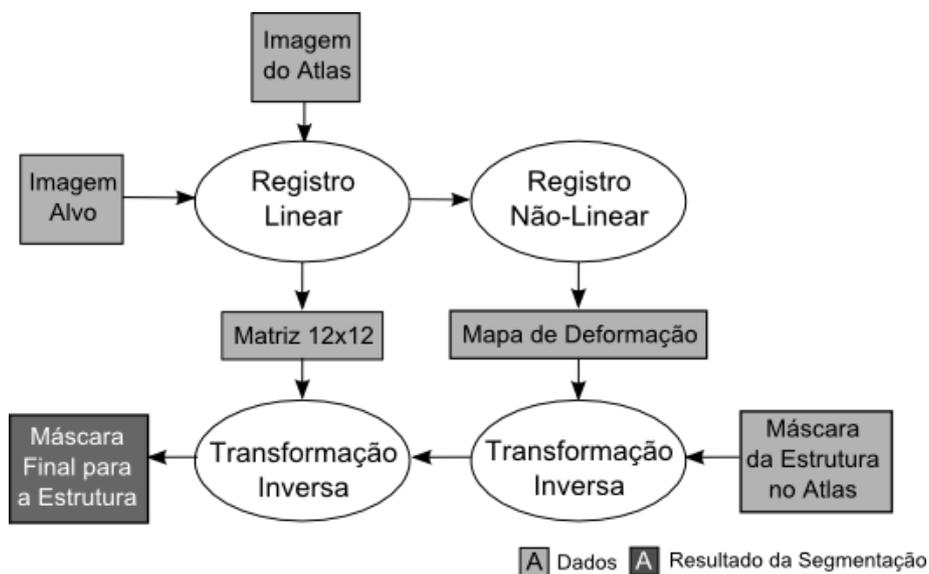


Figura 13 – Processo de segmentação através de Atlas-Simples

Uma das vantagens dos métodos de segmentação por atlas é que a informação relacionada às regiões, como o tipo de estrutura à que se referem, é transferida do atlas à imagem, resultando em uma segmentação com classes conhecidas, diferente do que acontece nos métodos não-supervisionados. Porém, o problema do método é o registro com imagens que apresentem estruturas muito diferentes das presentes no atlas. Este problema ocorre principalmente em indivíduos com lesões ou tumores. Por isso, o método é mais apropriado para segmentação de indivíduos com órgãos normais (Balafar, et al. 2010). Os métodos baseados em múltiplos atlas e atlas probabilísticos em geral funcionam melhor para este fim. (Thompson e Toga 1997).

3.4.7 Modelos deformáveis

Técnicas de modelos deformáveis também são muito comuns na segmentação de imagens médicas. Neste tipo de técnica um contorno inicial é posicionado na imagem e é deformado de forma iterativa, em cada iteração um novo contorno é gerado. A Figura 14 apresenta a imagem de um hipocampo com um contorno inicial (azul) e o contorno final (vermelho) gerado pelo algoritmo

de deformação. O contorno inicial é desenhado pelo usuário, em métodos semi-automáticos, ou pode ser obtido através de registro com um atlas, em métodos automáticos.

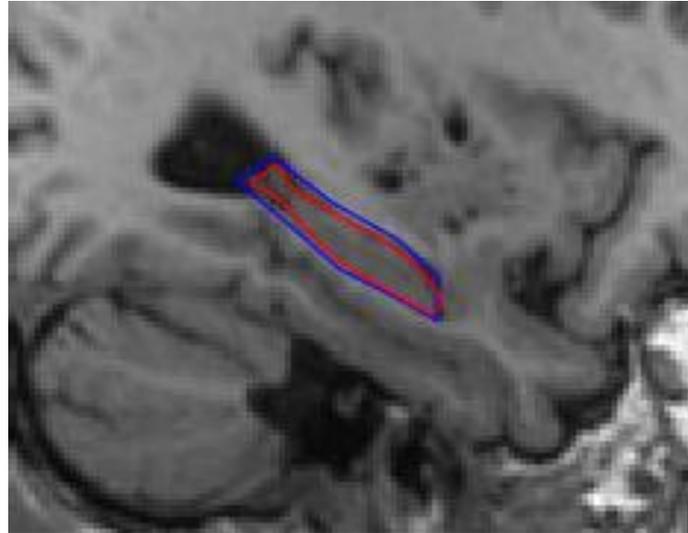


Figura 14 – Modelo deformável para segmentação de hipocampo em MRI.

Na forma mais simples de modelo deformável, conhecida como *Active Contour Model (ACM)* (Kass, Witkin e Terzopoulos 1988), o contorno inicial é deformado por energias internas e externas. A energia interna é a que mantém o contorno suave. A energia externa é definida pelas intensidades da imagem. Vetores de energia são aplicados à curva inicial, deformando-a conforme os contornos da imagem. Estes vetores são calculados pela influência da energia individual de três componentes: linhas (E_l), bordas (E_b) e terminações (E_t). As linhas são simplesmente as intensidades da imagem. As bordas são as variações de intensidades na imagem, também podem ser chamadas de gradientes. As terminações são discontinuidades na imagem, ou ainda, componentes de alta frequência, como por exemplo, um pixel branco no centro de uma região com gradiente suave de cinza-claro para cinza-escuro. As terminações também são chamadas de *corners*. A energia externa de deformação é definida então como:

$$E = p_l E_l + p_b E_b + p_t E_t \quad (2)$$

Onde os pesos p determinam a influencia de cada componente na energia total.

Uma evolução desta técnica, é a *Active Shapes Model (ASM)* (Cootes, et al. 1995) no qual a energia interna, além de manter o contorno suave, também impede que sejam gerados deformações que extrapolem a variação geométrica normal da estrutura que está sendo segmentada, através do uso de restrições geradas a partir de modelos reais. Uma terceira forma de modelo deformável é o *Active Appearance Model (AAM)* (Cootes, Edwards e Taylor 1998) que incorpora adicionalmente às restrições de variação geométrica também restrições de variação de intensidades da imagem.

As principais vantagens dos modelos deformáveis são o fato de produzirem com facilidade curvas parametrizáveis, devido à natureza do método, e a alta imunidade ao ruído (Liew e Yan 2006). Além disso, estruturas específicas podem ser usadas no modelo inicial, fornecendo informação inicial de formato da estrutura. A principal desvantagem é a necessidade de posicionar a superfície inicial de forma precisa na imagem. Esta tarefa normalmente é realizada de forma manual.

As técnicas ASM e AAM também podem ser consideradas como casos específicos de utilização de Atlas-Probabilísticos, já que as informações probabilísticas utilizadas na deformação podem ser provenientes de atlas.

3.5 Avaliação da Qualidade da Segmentação

A medida de qualidade de uma região segmentada é o quanto a sua área ou volume é semelhante ao volume do objeto de interesse na imagem original. Vários métodos foram propostos ao longo dos anos para quantificar essa medida. Nem um deles é por si só um indicador completo da qualidade da segmentação, sendo que muitos são complementares.

Zhang, em (Y.J. e Zhang 1996) e (Zhang 2001) propõe uma categorização dos métodos de avaliação disponíveis e apresenta uma divisão destes em três categorias: métodos analíticos, métodos empíricos de qualidade (*goodness*) e métodos empíricos de discrepância.

Os **métodos analíticos** trabalham diretamente sobre o algoritmo de segmentação, analisando seus princípios teóricos e propriedades. O problema destes métodos é a obtenção das propriedades a partir da definição do algoritmo. Dado que não existe uma teoria de formalização unificada para segmentação, é difícil definir com precisão estes atributos (Haralick e Shapiro 1992). Por enquanto os métodos analíticos funcionam somente para alguns modelos em particular. Um exemplo deste tipo de método é o proposto por Liedtke *et al.* (Liedtke, et al. 1987), onde alguns algoritmos de segmentação são avaliados pela quantidade de informação prévia incorporada.

Os **métodos empíricos**, por sua vez, medem a qualidade dos algoritmos indiretamente através de testes em imagens segmentadas. Podem ser divididos em duas categorias: os que quantificam a qualidade da região segmentada por si só e os que quantificam a discrepância da região segmentada em relação a uma referência. O primeiro grupo realiza a avaliação do algoritmo de segmentação através do uso de alguma medida de qualidade aplicada à imagem segmentada. Esta medida de qualidade normalmente é criada sobre o que intuitivamente seria a segmentação ideal. A vantagem deste tipo de método é não necessitar de uma referência (*ground truth*) para a região segmentada. Alguns exemplos de medidas de qualidade são: uniformidade da região segmentada, contraste entre as regiões, formato da região. A segunda categoria de métodos empíricos são os que realizam medidas de discrepância entre a segmentação obtida e uma segmentação de referência. O método mais comum de obtenção desta referência é através de segmentação manual (Wust, et al. 1998). Neste caso a segmentação feita por um ou mais operadores é considerada como referência para a comparação. Os indicadores de discrepância neste caso podem ser: número de pixels classificados incorretamente, discrepância na posição dos pixels, diferença no número de classes segmentadas e discrepância baseada nas características da imagem na região segmentada.

Os métodos de avaliação empíricos por discrepância são os que fornecem medidas mais precisas de qualidade da segmentação. A grande desvantagem deles é a necessidade de existir uma referência para a

segmentação, além disto, não garantem uma referencia sólida, pois o desempenho do operador também pode ser falho. Uma alternativa é o uso de *phantoms* que são estruturas sintéticas usadas na avaliação de qualidade de equipamentos de imagens médicas em geral. Normalmente tentam imitar características de estruturas físicas do corpo humano. Como possuem estrutura conhecida, fornecem referências exatas para as estruturas segmentadas. Estes aparatos podem ser físicos ou virtuais. *Phantoms* físicos simulam com precisão o processo de aquisição da imagem, mas tipicamente não representam uma descrição realística de estruturas reais da anatomia do corpo humano. Por outro lado, *phantoms* virtuais conseguem representar características geométricas de forma realística, porém não simulam com realismo o processo de aquisição da imagem (Pham, J.L.and e Dagher 1997).

3.5.1 Coeficientes de Sobreposição de Dice e Jaccard

Uma medida de discrepância muito usada para segmentação de imagens cerebrais é o coeficiente de similaridade de Dice (*DSC – Dice Similarity Coefficient*) (Cabezas, et al. 2011). O DSC foi proposto por Dice como métrica de associação entre duas espécies, na área de biologia (Dice 1945). Em segmentação ele é usado como métrica de sobreposição entre duas máscaras binárias, definido por:

$$DSC = 2 \cdot \frac{|A \cap M|}{|A| + |M|} \quad (3)$$

Onde, A é a região segmentada pelo método automatizado e M é a região obtida através de segmentação manual. Operador de intersecção \cap , fornece a quantidade de voxels comuns à A e M. Já o operador + dá a soma do total de voxels das duas regiões. O valor final do DSC é uma quantificação normalizada, obtida pelo coeficiente entre a quantidade de voxels comuns às duas regiões e a média de voxels em cada região. Quando nenhum pixel é comum para as duas regiões o DSC é 0. Quando todos os pixels de ambas as regiões são comuns o DSC é 1.

Outro índice de sobreposição muito utilizado é o índice *Jaccard (J)* (Jaccard 1912), definido por:

$$JI = \frac{|A \cap M|}{|A \cup M|} \quad (4)$$

A relação entre os dois pode ser dada por:

$$DSC = \frac{2 \cdot JI}{1 + JI} \quad (5)$$

Estes coeficientes são sensíveis a deslocamento, ou seja, o deslocamento espacial entre a segmentação automática e a manual causa variação nos índices, mesmo que a forma seja igual (Fischl, et al. 2002).

4 SEGMENTAÇÃO DO HIPOCAMPO

O hipocampo é uma estrutura localizada nos lobos temporais do cérebro humano, considerada a principal sede da memória e um dos componentes do sistema límbico – responsável pelas emoções, também está relacionado à localização espacial do indivíduo (Nadel 1991). O hipocampo tem formato alongado, cilíndrico, sendo, em geral, levemente curvado. Na Figura 15 são apresentados três de uma MRI do cérebro em planos diferentes: coronal, sagital e axial, respectivamente, onde a localização do hipocampo está indicada pelo cruzamento das linhas verdes. Na figura também pode ser visto a segmentação do hipocampo corresponde reconstruída em 3D.

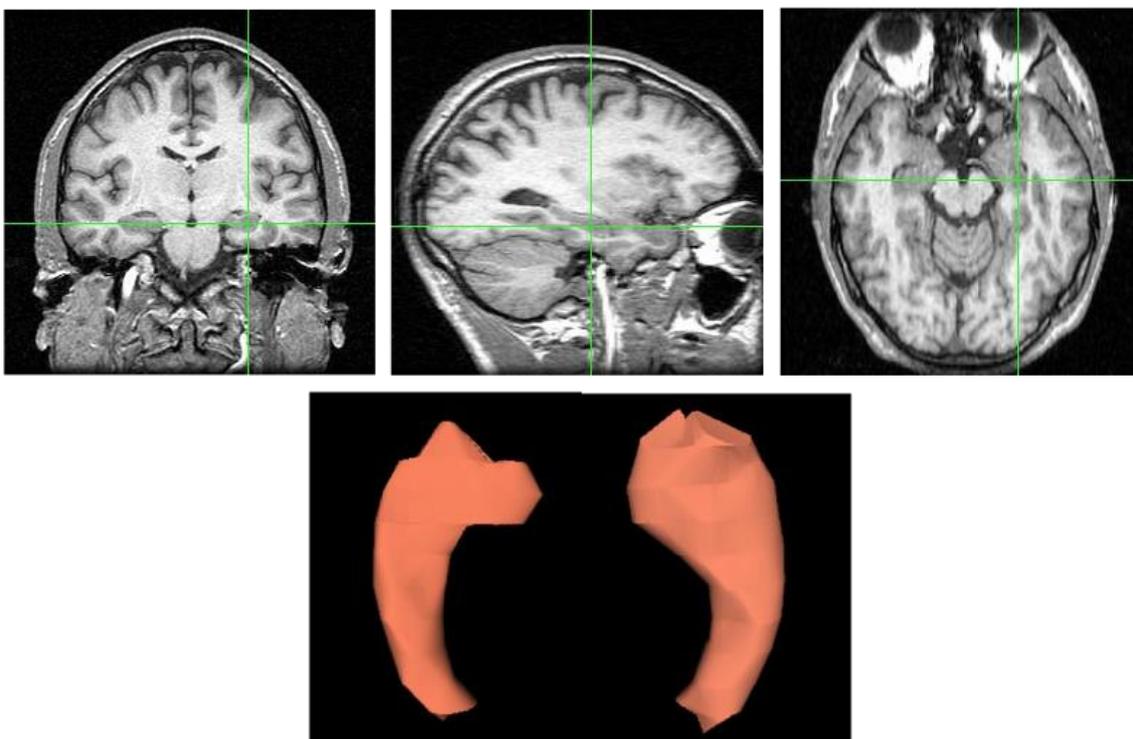


Figura 15 – Hipocampo em MRI (superior) e segmentação do hipocampo reconstruída em 3D (inferior) (*Hospital São Lucas/PUCRS*).

Em diagnóstico médico a atrofia do hipocampo tem sido usada como marcador clínico para detecção da doença de Alzheimer e estágios anteriores, como o *Mild Cognitive Impairment* (MILD), comprometimento cognitivo leve. O

formato do hipocampo também é alterado pela esquizofrenia, epilepsia, entre outras condições clínicas (Leemput, et al. 2009).

A segmentação manual do hipocampo é uma tarefa trabalhosa e necessita treinamento. Tipicamente o trabalho de segmentar o hipocampo em um exame MRI de um indivíduo leva de 30 minutos até 2 horas (Carmichael, et al. 2005), sendo uma tarefa altamente repetitiva, causando fadiga facilmente. Além disso, grande variação nas segmentações de um mesmo operador e entre vários operadores são comuns (Chupin, Mukuna-Bantumbakulu, et al. 2007). Por isso, métodos automatizados que reduzem a subjetividade na segmentação são altamente desejáveis.

A segmentação manual do hipocampo é realizada com base em várias informações incluindo as intensidades da imagem, posição global no cérebro, posição relativa para estruturas vizinhas assim como marcadores anatômicos referenciais. Alto grau de experiência e conhecimento prévio são necessários por parte do profissional que realiza esta segmentação, tornando-a uma tarefa de alta subjetividade.

O desafio da segmentação automática do hipocampo em MRI está em realizá-la somente com o uso das intensidades da imagem. Conforme pode ser visto na Figura 16, onde histogramas de intensidade das estruturas do cérebro são exibidos, o hipocampo compartilha aproximadamente todas as faixas de intensidades com a Amígdala (Am), assim como uma faixa significativa com o Núcleo Caudado (Ca) e o Tálamo (Th) (Fischl, et al. 2002). Além disso, em muitos casos algumas regiões limítrofes entre o hipocampo e estruturas vizinhas não apresentam bordas bem definidas na imagem.

4.1 Trabalhos Relacionados

O problema de segmentar o hipocampo pode ser abordado pelo problema mais genérico de segmentar uma estrutura do cérebro qualquer. Nas técnicas de Atlas-Simples ou Multi-Atlas esta generalização é facilitada, já que a segmentação de novas estruturas pode ser obtida simplesmente pela adição das máscaras correspondentes aos atlas de referência, já que o registro é

normalmente feito de forma global. Nas técnicas que utilizam dados probabilísticos obtidos de conjuntos de atlas, como os modelos deformáveis ASM e AAM e técnicas baseadas em classificadores, este procedimento é mais complexo, pois exige a compilação de dados estatísticos específicos para a estrutura de interesse.

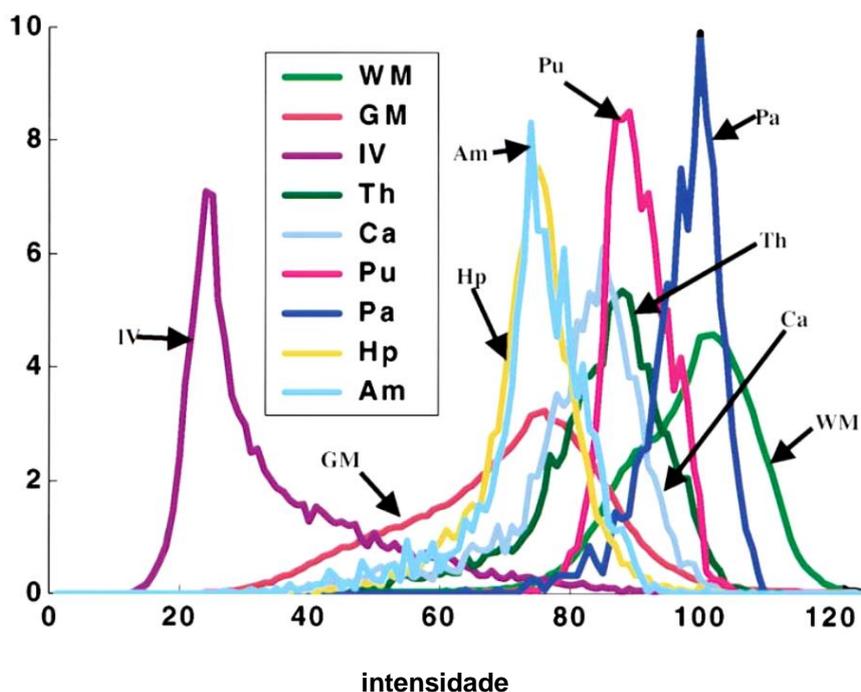


Figura 16 – Histogramas de intensidade para diferentes estruturas cerebrais. (Fischl, et al. 2002).

Muitos autores que empregam as duas primeiras técnicas, desenvolvem métodos para segmentação de variadas estruturas subcorticais do cérebro. Já entre os autores que utilizam modelos deformáveis ou classificadores é mais comum o desenvolvimento de métodos específicos para segmentação de hipocampo. Nesta revisão, somente foram citados métodos do primeiro grupo em que houve validação específica para segmentação do hipocampo. Na Figura 17 esta ilustrada a relação entre diversas técnicas utilizadas na segmentação de hipocampo. Estas técnicas são utilizadas separadamente e também combinadas. Na figura, as setas indicam o fluxo de dados que ocorre quando elas combinadas.

A seguir, os métodos são descritos com relação às técnicas utilizadas, classificados em dois grandes grupos: os semi-automáticos e os totalmente automáticos. Nos semi-automáticos o usuário fornece restrições de formato geométrico e localização global, por meio de marcação de pontos ou desenho de contornos iniciais. Já nos métodos totalmente automáticos estas informações são fornecidas por atlas de referência.

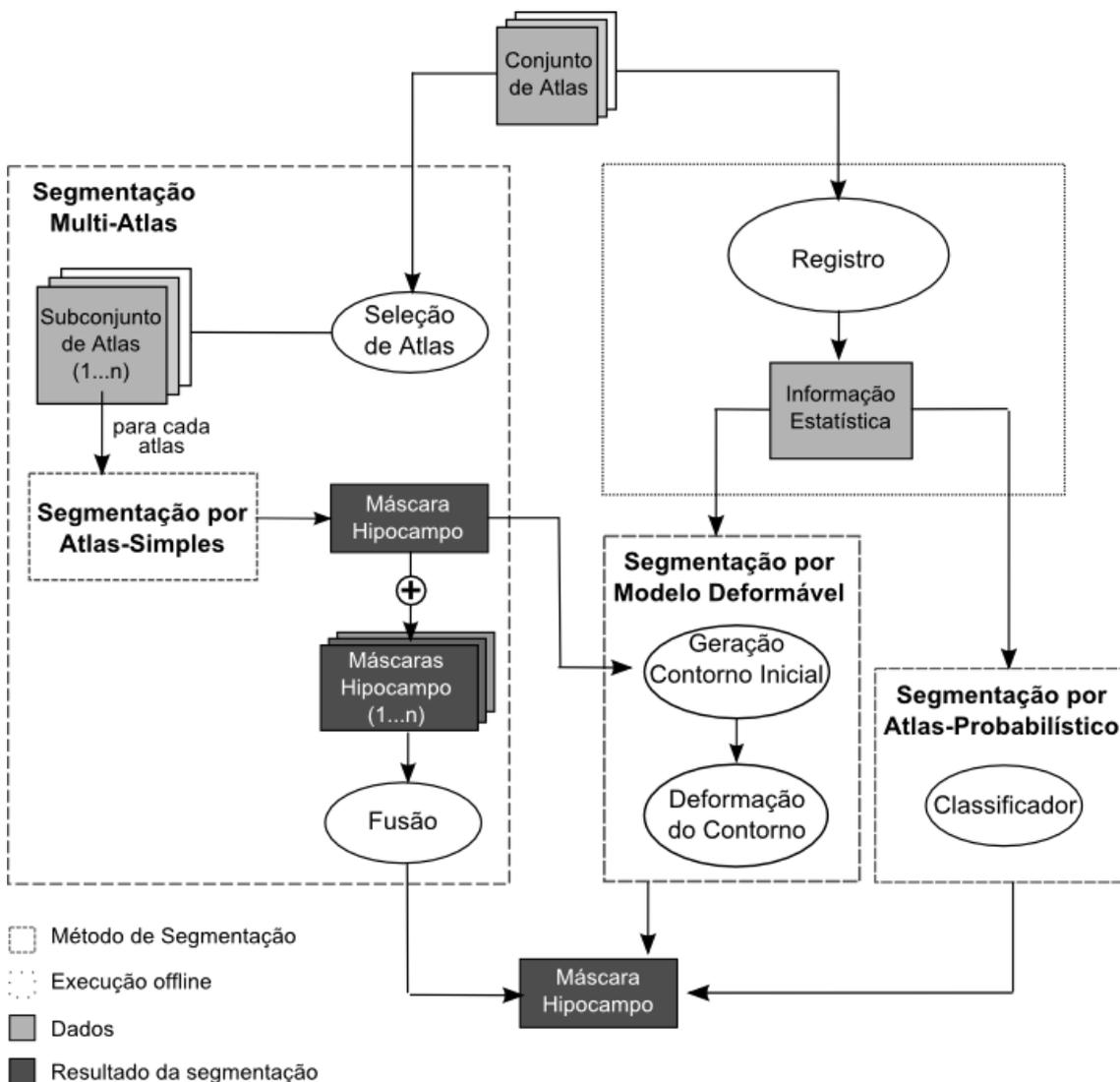


Figura 17 – Diagrama da utilização de atlas na segmentação de hipocampo.

4.1.1 Métodos semi-automáticos

Métodos para segmentação semi-automática do hipocampo têm sido propostos desde o final da década de 90. Alguns deles fazem uso de técnicas básicas de segmentação, como Limiarização e Crescimento de Regiões. A maioria dos métodos utilizam técnicas mais elaboradas que permitem incorporação de restrições geométricas à estrutura segmentada. Dentre as técnicas utilizadas estão modelos deformáveis, diferentes tipos de técnicas baseadas em atlas e em menor número técnicas baseadas em classificadores, como redes neurais artificiais.

Os métodos baseados em técnicas básicas de segmentação não incorporam nenhum tipo de restrição geométrica à região gerada, o que faz com que exijam um grau elevado de interação do usuário. Normalmente nestes métodos, o usuário interage com o *software* durante várias etapas do processamento. Dentre estes métodos, por exemplo, Freeborough *et al.* (Freeborough, Fox e Kitney 1997), propõem o uso da técnica de Limiarização por Histograma (*Thresholding*) juntamente com técnicas básicas de Crescimento de Regiões (*Region Growing*). No *software* implementado, o usuário altera os parâmetros de *threshold*, relacionados às técnicas em questão, e, interativamente, observa os resultados em tempo real na tela.

Outro exemplo de técnica de segmentação baseada em algoritmo de Crescimento de Regiões é o método desenvolvido pelo Grupo de Neuroimagem da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), (Rondina, Cendes e Lotufo 2002) e (Carnevalle, Rondina e Cendes 2002) que utiliza um algoritmo do tipo *Watersheds*. O usuário interage durante o processo de segmentação através do desenho de linhas na imagem. Estas linhas servem de sementes para o algoritmo. O estudo desenvolvido gerou o *software Neuroline* no qual o usuário segmenta o hipocampo em cada fatia do volume MRI. Na Figura 18 é exibida uma destas fatias segmentadas no *Neuroline*, onde as regiões de hipocampo segmentadas estão demarcadas por linhas brancas e as sementes estão em vermelho (hipocampo esquerdo), amarelo (hipocampo direito) e azul (demais tecidos).

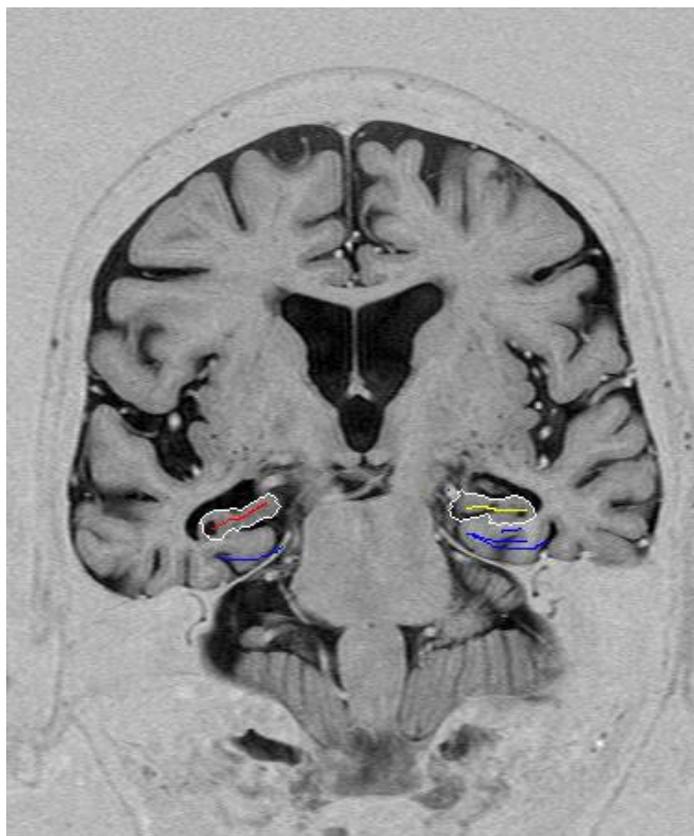


Figura 18 - Exemplo de segmentação do hipocampo através do software *Neuroline* (Hospital São Lucas/PUCRS).

O segundo grupo de métodos semi-automáticos envolve o uso de técnicas de segmentação mais elaboradas, como as baseadas em Modelos Deformáveis e Atlas. Ambas, incorporam informações geométricas pré-compiladas, que podem ser geradas a partir de bases de dados de pacientes reais. Nestes métodos, normalmente a interação do usuário se dá somente na etapa inicial, assim o trabalho manual exigido é reduzido. Nos métodos com Modelos Deformáveis o trabalho inicial tipicamente é a criação de um contorno inicial que será deformado. Nos métodos baseados em atlas normalmente é requerida a marcação de alguns pontos, que são usados pelo método para realização do registro linear inicial.

Ashton *et al.* (Ashton, et al. 1997) propuseram um método baseado em modelos deformáveis do tipo ACM em que o usuário desenha uma linha central em 3D, que representa um esqueleto aproximado para o hipocampo. Esta linha serve de inicialização para o algoritmo, que será expandida para obtenção do contorno final. No método ACM de Ghanei *et al.* (Ghanei, Soltanian-Zadeh e

Windham 1998) o usuário desenha um contorno inicial em cada fatia. Como o número de fatias pode ser muito elevado o método implementa a utilizar da linha da fatia anterior como base para a subsequente. Os autores apresentam um novo formato de cálculo para a energia externa do ACM, menos suscetível a descontinuidades nas bordas do hipocampo.

Uma abordagem híbrida de segmentação de hipocampo que combina Atlas-Simples e ACM é apresentada por Schnabel *et al.* (Schnabel, et al. 1999). Nesta, o usuário segmenta manualmente o primeiro volume MRI de um paciente e o método faz a segmentação automática das aquisições posteriores. Para a segmentação automática a primeira aquisição é registrada com cada uma das posteriores, servindo como um atlas. Um método semelhante para segmentação de aquisições em série foi apresentado por Com *et al.* (Crum, Scahill e Fox 2001). Estes não são métodos tradicionais de segmentação de hipocampo, já que segmentam, automaticamente, somente volumes a partir do segundo exame de cada paciente, porém tem aplicação útil no acompanhamento da evolução de doenças como Alzheimer, por exemplo, nos quais exames em série são comuns.

Um método de segmentação de hipocampo pioneiro no uso de técnica ASM foi proposto por Kelemen *et al.* (Kelemen, Szekely e Gerig 1999). O método considera, durante a deformação do contorno, a variabilidade geométrica e dos tons de cinza possíveis para o hipocampo. O contorno inicial é posicionado com base em pontos que o usuário marca na imagem-alvo. Um método semelhante foi proposto por Shen *et al.* (Shen, et al. 2002).

Mais recentemente Chupin *et al.* (Chupin, Mukuna-Bantumbakulu, et al. 2007) propuseram um método baseado numa técnica de *Region Growing* no qual as regiões da Amígdala e do Hipocampo são crescidas concorrentemente a partir de dois pontos iniciais. Esta abordagem minimiza o erro na obtenção da borda entre estas duas regiões, que é freqüentemente bastante tênue, maximizando a precisão de segmentação do hipocampo.

Métodos semi-automáticos baseados em Atlas também são bastante comuns. Nestes, o usuário é responsável por selecionar alguns pontos

específicos na imagem, que serão usados em um registro linear inicial. Após, um registro não-linear é aplicado sobre o primeiro passo. No método proposto por Christensen *et al.* (Christensen, Joshi e Miller 1997) mais duas etapas de registro são aplicadas sobre o alinhamento inicial obtido da marcação manual. Já em Haller *et al.* (Haller, et al. 1997) e em Hogan *et al.* (Hogan, et al. 2000) uma única etapa subsequente é aplicada através do uso de uma transformação calculada com base em equações de mecânica fluida. Um método semelhante foi apresentado recentemente por Tang *et al.* (Tang, et al. 2012), no qual a etapa de registro não-linear é feita com o uso de uma técnica conhecida como *Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping* (LDDMM) (Beg, et al. 2005).

Em contraponto à grande utilização de modelos deformáveis e atlas, alguns métodos semi-automáticos com uso de técnicas alternativas podem ser encontrados. No método de De Alejo *et al.* (Alejo, et al. 2003) são utilizadas Redes Neurais em duas etapas de classificação. Na primeira etapa uma rede-neural realiza classificação não-supervisionada dos *voxels*. Na segunda etapa, o usuário segmenta manualmente a imagem em uma das fatias do volume e esta segmentação é usada como treinamento para a segunda rede neural, que realiza uma classificação supervisionada sobre o resultado da etapa anterior. No método baseado em atlas de Pluta *et al.* (Pluta, et al. 2009) o usuário realiza um procedimento parecido de segmentar manualmente algumas regiões-chave. Estas são usadas, juntamente com um atlas registrado à imagem-alvo, em uma etapa de otimização.

4.1.2 Métodos automáticos

A partir do início dos anos 2000, métodos para segmentação totalmente automática do hipocampo começaram a ser apresentados. Ao invés de informações geométrico-espaciais iniciais fornecidas pelo usuário, como nos métodos semi-automáticos, nos métodos totalmente automatizados é incorporada informação estatística sobre a anatomia da estrutura a ser segmentada. A grande maioria destes métodos faz uso, em alguma etapa, de atlas pré-segmentados, tanto em abordagens típicas baseadas em Atlas-Simples, Multi-Atlas ou Atlas-Probabilístico ou com o emprego de atlas

em abordagens híbridas com modelos deformáveis. Alguns métodos alternativos também fazem uso de classificadores.

4.1.2.1 Métodos com Modelos Deformáveis

Dentre os métodos automáticos que fazem uso de modelos deformáveis está o proposto por Duchesne *et al.* (Duchesne, Pruessner e Collins 2002) que emprega um modelo deformável do tipo AAM. O modelo desenvolvido trabalha nativamente no espaço 3D e foi construído para segmentação genérica de estruturas em MRI, sendo que foi validado para segmentação de hipocampo. Os autores reportam coeficientes de similaridade parecidos aos de um método anterior baseado em Atlas-Simples (Collins e Evans 1997), com um tempo de computação inferior.

Uma abordagem híbrida de Atlas-Simples com Modelos Deformáveis foi apresentada por Klemencic *et al.* (Klemencic, et al. 2004). Nesta, o atlas é registrado com a imagem-alvo e a seguir a região do hipocampo transportada à imagem-alvo serve de contorno inicial para um método AAM.

Outros métodos que utilizam a técnica AAM foram propostos mais recentemente por (Patenaude, et al. 2011), (Kim, et al. 2012) e (Hu, et al. 2011). Neste último, é utilizada uma entrada MRI multimodal, com uso simultâneo de volumes T1, T2 e PD. O método de Kim et al é extensamente validado para paciente com *Temporal Lobe Epilepsy* (TLE), sendo que índices de precisão altos são obtidos para pacientes deste tipo.

4.1.2.2 Métodos com Atlas-Simples

Alguns autores utilizaram técnicas baseadas puramente em Atlas-Simples. No método de Barnes *et al.* (Barnes, Boyes, et al. 2007), por exemplo, um único atlas é registrado com a imagem-alvo em duas etapas. Inicialmente um registro linear é realizado para obtenção da ROI correspondente ao hipocampo. Em seguida, um novo registro linear é aplicado somente na área definida na etapa anterior.

Sobre o uso de atlas-simples em segmentação de hipocampo Carmichael *et al.* (Carmichael, et al. 2005) faz uma extensa avaliação da

influência do tipo de atlas e dos métodos de registro utilizados, através da comparação de várias técnicas. São utilizadas técnicas de registro linear (*Affine*), semi-deformável (*Semi-Deformable*) e totalmente deformáveis (*Fully-Deformable*), através do uso das ferramentas AIR (*Automated Image Registration*) (Woods, et al. 1998), SPM (*Statistical Parametric Mapping*) (Friston, et al. 1995) e FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*) (Jenkinson, et al. 2002) e dos métodos de registro de Chen *et al.* (Chen, et al. 1999). Através da avaliação em vários volumes de indivíduos normais e com Alzheimer, os autores demonstram que o uso de técnicas de registro que permitem total deformação aumenta significativamente a precisão da segmentação.

O uso de um único atlas como modelo para a segmentação restringe a variabilidade anatômica das imagens-alvo que pode ser segmentada com boa precisão. Na aplicação destes métodos, quanto maior a diferença entre a imagem-alvo e o atlas, mais precisão é requerida do método de registro. Assim, novas técnicas baseadas no uso de múltiplos-atlas começaram a serem propostas. Duas categorias deste tipo de técnica são aqui denominadas de Multi-Atlas e Atlas-Probabilísticos. Como já foi descrito no início desta seção, elas diferem na maneira de utilizar a informação dos atlas.

4.1.2.3 Métodos Multi-Atlas

Uma das formas de empregar mais de um atlas na segmentação de hipocampo é através de técnicas Multi-Atlas. Através dela, a imagem-alvo é segmentada através de uma técnica de Atlas-Simples com cada um dos atlas de um conjunto. Tem-se então um conjunto de segmentações diferentes que devem gerar uma única segmentação final. A geração da segmentação final é realizada através de técnicas de fusão, que são o grande desafio no desenvolvimento destes métodos.

Heckemann *et al.* (Heckemann, et al. 2006) utilizam 30 atlas de indivíduos normais em um método deste tipo. Para geração da segmentação final, é atribuída a cada voxel a classe de maior ocorrência dentre os 30 atlas.

O autor reporta resultados com precisão comparável aos métodos de segmentação manual. Sabuncu *et al.* (Sabuncu, et al. 2010) implementa um método Multi-Atlas genérico e diferentes algoritmos de fusão de atlas para obtenção da segmentação final são testados. Índices de precisão superiores aos obtidos pelo *FreeSurfer* (Fischl, et al. 2002) são reportados. Chen et al. (Chen, et al. 2011) também implementa um método Muti-Atlas testando técnicas diferentes de fusão, alcançando os melhores resultados com a técnica *COLLATE* (Asman e Landman 2011). No método de (Coupé, et al. 2011) os *labels* são fundidos através de um método *Patch-Based*.

Um problema comum relacionado a métodos baseados em múltiplos-atlas é que a presença de modelos anatomicamente muito diferentes da imagem-alvo pode reduzir a precisão do resultado final. Aljabar *et al.* (Aljabar, et al. 2009), propõem uma solução para este problema através da seleção de atlas do conjunto total. Ao invés de utilizar os 275 modelos disponíveis, o método proposto seleciona alguns deles, baseado em características globais do volume e meta-informações do paciente. Métricas de similaridade locais à estrutura de interesse são aplicadas por Akhondi et al. (Akhondi-Asl, et al. 2011) e Leung et al. (Leung, et al. 2010).

Artaechevarria *et al.* (Artaechevarria, Munoz-Barrutia e Ortiz-de-Solorzano 2009), sugeriram que mesmo com o uso destas métricas de seleção, conjuntos de atlas não ideais para a imagem-alvo ainda poderiam ser selecionados. Os autores testaram métricas de seleção de modelos baseadas em informações globais do volume e também métricas locais das áreas vizinhas à estrutura de interesse. O estudo apontou que as métricas melhoraram significativamente a qualidade do resultado final, porém nenhuma delas é melhor para todos os tipos anatômicos e estruturas. Métodos de seleção de modelos em múltiplos atlas também foram o alvo de estudo de Lötjönen *et al.* (J. M. Lötjönen, et al. 2010). O autor conclui que apesar da seleção de alguns modelos melhorarem o resultado da segmentação, ainda não se consegue garantir a seleção do conjunto ideal de modelos. No método de Khan et al. (Khan, et al. 2011) são combinadas métricas dinâmicas de

seleção com um classificador supervisionado treinado estaticamente. Os autores reportam resultados melhores quando comparados com técnicas de seleção que usam somente métricas dinâmicas ou somente classificadores supervisionados.

Recentemente, Lötjönen *et al.* (J. Lötjönen, et al. 2011) demonstrou uma versão melhorada do método original, com duas alterações. A primeira é uma modificação no método de registro dos modelos do atlas com a imagem-alvo, que permitiu uma redução no custo computacional, diminuindo o tempo de segmentação de cada volume para em torno de 2 minutos, o melhor retratado na literatura da área, segundo o autor. A segunda melhoria é o tratamento do efeito de volumes parciais, que permitiu aumentar a precisão do método. Os autores também fazem uma análise do método para diagnóstico de doença de Alzheimer e MCI em um teste com mais de 1000 pacientes, obtendo índices de acerto de 80% e 65%, respectivamente.

No trabalho de Collins *et al.* (Collins & Pruessner 2010), é feita uma avaliação de três métodos para segmentação propostos previamente: o método ANIMAL (*Automatic Nonlinear Image Matching and Anatomical Labeling*), dos próprios autores (Collins e Evans 1997), o método Multi-Atlas de Barnes *et al.* (Barnes, Foster, et al. 2008) e um terceiro método Multi-Atlas, proposto anteriormente para segmentação de cérebros de abelhas, de Rohlfing *et al.* (Rohlfing, et al. 2004). Os autores conseguem índices de precisão altos através deste último.

4.1.2.4 Métodos com Atlas-Probabilístico

O uso de métodos baseados em Atlas-Probabilístico inicia com o registro de um conjunto de atlas à um espaço padrão. Neste espaço padrão é possível compilar estatísticas referentes à estrutura de interesse, como probabilidades de ocorrência em relação às intensidades da imagem, posicionamento global e em relação à estruturas vizinhas. No processo de segmentação de uma nova imagem-alvo cada voxel é classificado como pertencente ou não à região do hipocampo. Essa classificação é realizada com o uso das probabilidades calculadas *a priori*.

Um dos pioneiros no uso destes métodos na segmentação de estruturas neuro-anatômicas foi Fischl *et al.* (Fischl, et al. 2002). O software *FreeSurfer* que implementa o método, tornou-se uma referência na área de segmentação de estruturas cerebrais em MRI. O método propõe a divisão do córtex cerebral em 21 classes, entre elas o hipocampo. Os resultados da segmentação automática apresentados, são comparáveis aos da segmentação manual, quando levado em consideração a variabilidade existente entre diferentes operadores humanos. Os autores também fazem uma extensa avaliação da capacidade do método em detectar pequenas variações de volume no hipocampo em pacientes com início de doença de Alzheimer, concluindo que nos estágios iniciais da doença o método consegue boa precisão. Posteriormente, Han & Fischl (Han e Fischl 2007) propuseram um estágio de pré-processamento para o método, que consiste na normalização das intensidades da imagem, de modo a melhorar o desempenho em diferentes plataformas de aquisição.

Uma forma comum de utilizar atlas-probabilístico na segmentação é o emprego de uma etapa de inferência com uso das probabilidades calculadas no atlas. Esta etapa de inferência pode ser realizada formas diferentes. Ashton *et al.* (Ashton, et al. 2003), Zhou & Rajapakse (Zhou e Rajapakse 2005) e Morra *et al.* (Morra, et al. 2010) utilizam classificadores, treinados sobre os atlas. Van der Lijn *et al.* (Lijn, et al. 2008) utilizam um otimizador do tipo *Graph Cuts* (Greig, Porteous e Seheult 1989). Os termos utilizados para o cálculo da solução ótima são as probabilidades espaciais de presença de hipocampo em dado voxel, as probabilidades de distribuição das intensidades da imagem e as probabilidades de ocorrência de hipocampo em dado voxel, dados as classes de seus vizinhos. Em um trabalho mais recente dos autores (van der Lijn et al. 2012), as probabilidades de intensidades puras são substituídas por um modelo de aparência, que utiliza características de intensidades mais avançadas, como gradientes e derivadas gaussianas de primeira e segunda ordem. A alteração aumenta a robustez do método para volumes com maior variabilidade nas intensidades, segundo os autores.

Existem também abordagens de classificação hierárquicas que iniciam avaliando as probabilidades de cada voxel no atlas. Em seguida, voxels vizinhos são agregados para formação de níveis superiores que representam partes maiores da estrutura segmentada. (Pohl, et al. 2007) e (Akselrod-Ballin, et al. 2007),

Outra possibilidade é a utilização de atlas-probabilístico na aplicação de modelos deformáveis do tipo ASM, como em Chupin et al. (Chupin, et al. 2008), (Chupin, Gérardin, et al. 2009) e Bishop et al. (Bishop, et al. 2011). Nesta abordagem, marcadores anatômicos são encontrados automaticamente na imagem e servem de inicialização para o modelo deformável, que é ajustado seguindo as restrições anatômicas impostas pelo atlas.

4.1.2.5 Técnicas Alternativas

Alguns métodos alternativos ao uso de Modelos Deformáveis e Atlas foram apresentados recentemente. No trabalho de Atho et al. (Atho, et al. 2011) é utilizado uma técnica conhecida como *Cloud Model*, formulada originalmente por Miranda et al. (Miranda, Falcao e Udupa 2009). Através desta técnica é compilado um mapa de probabilidade através de modelos segmentados manualmente, o mapa indica onde há certeza de presença de hipocampo, onde há certeza de pertencer ao background e ainda onde não há certeza o tipo de tecido. Nos pixels pertencentes a esta última categoria é aplicado uma etapa de decisão.

O método de Wang et al. (Wang, et al. 2011) é uma etapa posterior que realiza a otimização do resultado da segmentação, obtida por outras técnicas, através de algoritmos de aprendizagem. O algoritmo é treinado sobre volumes segmentados previamente e a idéia é que ele infira erros sistemáticos destes métodos, ou seja, os erros que acontecem com mais freqüência na segmentação. Vários métodos de segmentação tradicionais são testados com o algoritmo e os melhores resultados são obtidos com uma abordagem Multi-Atlas.

5 ANÁLISE DO ESTADO DA ARTE

Além de uma métrica quantitativa da precisão de segmentação alguns aspectos qualitativos podem ser levados em consideração ao avaliar a qualidade de um método de segmentação. Nos tópicos a seguir é feita uma análise dos métodos apresentados no capítulo 4 com respeito a quatro fatores de qualidade: precisão de segmentação, grau de automatização, custo computacional, e viabilidade de aplicação na rotina clínica.

5.1 Precisão de Segmentação

Na Tabela 1 é feita uma síntese dos métodos descritos no capítulo 4. São relacionadas as principais técnicas utilizadas, o índice de precisão reportado e a quantidade de volumes e tipos de pacientes sobre os quais o índice foi calculado. As técnicas empregadas foram classificadas dentre as apresentadas no capítulo 3, sendo que quando mais de uma delas é utilizada, ambas foram listadas. São listados somente métodos nos quais a segmentação específica para hipocampo foi validada. Além disso, não são listados métodos como o proposto por Schnabel et al. (Schnabel, et al. 1999), que realiza segmentação automática somente de aquisições seriais para o mesmo paciente.

O índice quantitativo utilizado é o coeficiente DSC (*Dice Similarity Coefficient*) (seção 3.5.1), um dos mais empregados atualmente para quantificação de precisão de segmentação (Cabezas, et al. 2011). Nos casos em que o autor reporta o índice *Jaccard* o mesmo foi convertido para DSC através da equação (5). Nos casos em que índices diferentes foram apresentados sobre grupos diferentes de pacientes, ou separadamente para hipocampo esquerdo e direito, é calculada a média dos índices, ponderando cada índice pelo número de pacientes em cada grupo que foi calculada.

Alguns métodos não foram listados na tabela, pois não permitem comparação direta através do índice DSC. Dentre eles, os métodos de Ashton et al. (Ashton, et al. 1997), (Ashton, et al. 2003), Christensen et al. (Christensen, Joshi e Miller 1997), Freeborough et al. (Freeborough, Fox e Kitney 1997) e Haller et al. (Haller, et al. 1997) apresentam índices de erro percentual na quantificação de volume, porém não apresentam índice de

sobreposição. Além disto, a forma de cálculo do erro percentual de volume é diferente entre eles, sendo que em alguns esta forma não é sequer apresentada. No gráfico de índices *Jaccard* apresentado por Kelemen et al. (Kelemen, Szekely e Gerig 1999), não são apresentados valores numéricos. Já (Zhou e Rajapakse 2005) apresentam um índice de sobreposição diferente de DSC e *Jaccard*.

Tabela 1 – Comparação de métodos de segmentação de hipocampo

Autor	Interv. Usuário	Método(s)	DSC (M ± DP)	# de Volumes Testados
Ghanei et al., 1998	Semi	ACM	0,94	1
Hogan et al., 2000	Semi	Atlas-Simples	0,83	5
Duchesne et al., 2002	Auto	AAM	0,68	80 N
Fischl et al., 2002	Auto	Atlas-Probabilístico	0,80	7 N, 134 AD
Shen et al., 2002	Semi	ASM	0,88	10
Alejo et al., 2003	Semi	Redes Neurais	0,80 ± 0,70	-
Klemencic et al., 2004	Auto	AAM	0,80 ± 0,05	28 N
Carmichael et al., 2005	Auto	Atlas-Simples	0,71	15 N, 19 MCI, 20 AD
Heckemann et al., 2006	Auto	Multi-Atlas	0,84 ± 0,01	30
Akselrod-Ballin et al., 2007	Auto	Atlas-Probabilístico	0,68	18
Barnes et al., 2007	Auto	Atlas-Simples	0,83	19 N, 30 pAD
Chupin et al., 2007	Semi	Region Growing	0,84 ± 0,03	15 NJ, 8 AD
Han & Fischl., 2007	Auto	Atlas-Probabilístico	0,83	27
Barnes et al., 2008	Auto	Múlti-Atlas	0,86 ± 0,05	19 N, 30 pAD
Chupin et al., 2008	Auto	AAM	0,86 ± 0,03	15 NJ, 8 AD
Artaechevarria et al., 2009	Auto	Multi-Atlas	0,75	18 IBSR
Pluta et al., 2009	Semi	Atlas-Probabilístico	0,84	19

Autor	Interv. Usuário	Método(s)	DSC (M ± DP)	# de Volumes Testados
Aljabar et al. 2009	Auto	Multi-Atlas	0,83	275 N
Morra et al., 2010	Auto	Atlas-Probabilístico	0,85	21
Collins et al., 2010	Auto	Multi-Atlas	0,88	80 NJ
Lotjonen et al., 2010	Auto	Atlas-Probabilístico	0,85	18 IBSR, 60 ADNI
Leung et al., 2010	Auto	Multi-Atlas	0,89	682 ADNI
Sabuncu et al., 2010	Auto	Multi-Atlas	0,87	28 N, 11 pAD
Hu et al., 2011	Auto	AAM	0,87	80NJ
Wang et al., 2011	Auto	Multi-Atlas, Classificador	0,90	57 N, 82 MCI
Akhondi-Asl et al., 2011	Auto	Multi-Atlas	0,72 ± 0,09	46 mTLE
Lotjonen et al., 2011	Auto	Atlas-Probabilístico	0,87	838 ADNI, 106 Kuopio, 72 GEHC
Khan et al., 2011	Auto	Multi-Atlas	0,85 ± 0,03	69 NJ, 19 MCI, 18 N
Atho et al., 2011	Auto	Cloud Model	0,86 ± 0,05	54 N, 181 TLE
Chen et al., 2011	Auto	Multi-Atlas	0,87 ± 0,04	33
Bishop et al., 2011	Auto	ASM	0,81 ± 0,01	9 N, 16 NJ, 8 AD, 16 BP
Coupé et al., 2011	Auto	Multi-Atlas	0,88	80NJ
Patenaude et al., 2011	Auto	AAM	0,81	336 (N, NJ, AD, E)
Tang et al., 2012	Semi	Atlas-Simples	0,76	8NJ, 15AD
Kim et al., 2012	Auto	AAM	0,87 ± 0,03	40 NJ, 144 TLE
Van der Lijn et al., 2012	Auto	Atlas-Probabilístico	0,87 ± 0,02	38

Legenda: **N** = Normais Idosos, **BP** = Bipolar, **pAD** = Provável Alzheimer, **AD** = Alzheimer, **MCI** = *Mild Cognitive Impairment*, **E** = Esquizofrênicos, **NJ** = Normais Jovens (Não Idosos), **P** = Psicóticos., **TLE** = *Temporal Lobe Epilepsy*, **ADNI** = *Alzheimer Disease Neuroinitiative Imaging* (envolve indivíduos com diagnósticos em vários estágios da doença), **IBSR** = Internet Brain Segmentation Repository, **Kuopio**=Base de dados da Universidade de Kuopio (todos com MCI), **GEHC**=27pAD/20MCI/15N/10NJ.

Os índices apresentados são calculados sobre quantidades de imagens diferentes, e mais do que isto, sobre imagens de tipos de indivíduos diferentes no que diz respeito à condição clínica e idade. Por isso, não é possível afirmar que algum dos métodos é o melhor para todos os tipos de indivíduos. Neste sentido, deve ser destacada a importância de bases de dados públicas como a ADNI³ e a IBSR⁴, que disponibilizam conjuntos de dados representativos e possibilitam que a precisão dos métodos testados sobre eles seja comparada de modo mais direto.

Poucos autores, entretanto, dentre os apresentados, utilizaram estas bases para cálculo do índice de precisão, entre eles Artaechevarria et al. (Artaechevarria, Munoz-Barrutia e Ortiz-de-Solorzano 2009), (Chupin, Gérardin, et al. 2009), (J. Lötjönen, et al. 2011) e (Leung, et al. 2010).

Um índice DSC de 0,80 pode ser considerado um bom valor de precisão e tem sido usado como referência na avaliação de métodos automatizados (Fischl, et al. 2002). Este valor foi medido por estudos anteriores como o índice médio entre duas segmentações manuais por profissionais experientes. No caso da avaliação de um método automático ele indica que 80% da região do hipocampo obtida como resultado, para determinada imagem-alvo, esta sobreposta à região considerada como referência. A maioria dos métodos apresentados alcançou este índice, sendo que alguns deles apresentam índices significativamente melhores.

Ghanei et al. (Ghanei, Soltanian-Zadeh e Windham 1998), obteve o índice mais alto entre todos (0,94), através de um método semi-automático. Estes resultados, entretanto, não são representativos pois os autores calcularam o índice sobre um volume apenas. Dentre os métodos semi-automáticos cabe destacar o índice de similaridade alto obtido pelo

³ *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*: é uma organização que busca incentivar a pesquisa de métodos para diagnóstico e acompanhamento de doença de Alzheimer, fornecendo bases de dados, principalmente imagens, para pesquisadores da área.

⁴ *Internet Brain Segmentation Repository*: base de dados pública de imagens de ressonância magnética do cérebro, segmentadas manualmente.

método de Chupin et al., calculado sobre uma quantidade razoável de volumes normais e com doença de Alzheimer. Já entre os métodos totalmente automáticos a maior precisão é o Wang et al. (Wang, et al. 2011), com um índice DSC de 0,90.

Dentre os métodos totalmente automatizados publicados mais recentemente observa-se uma relação entre o índice de precisão obtida e o conjunto de indivíduos utilizados para testes. Nos métodos que utilizam conjuntos de indivíduos menores ou restritos a determinadas condições clínicas ou faixas etárias, o DSC alcançado fica em torno de 0,87. Já nos métodos que utilizam conjuntos de indivíduos mais heterogêneos, como Bishop et al. (Bishop, et al. 2011) e Pateunaude et al. (Patenaude, et al. 2011), este índice cai para em torno de 0,81. O método automático de Lotjönen et al. foi o que utilizou a maior e mais variada base de dados para teste, obtendo um índice de similaridade entre os mais altos, de 0,87.

5.2 Grau de Intervenção do Usuário

O baixo contraste do hipocampo em relação às regiões vizinhas e a falta de bordas definidas torna necessário o emprego de informações definidas a priori sobre sua posição global e relativa a outras estruturas e seu formato, como já foi citado na seção 4. Nos métodos semi-automáticos, esta informação é fornecida pelo usuário. Mais recentemente, com o uso de atlas em métodos de segmentação, foi possível substituir as informações fornecidas pelo usuário pelas informações disponíveis nos atlas.

Os métodos baseados em atlas apresentam alto custo computacional devido principalmente às técnicas de registro empregadas. Assim, o uso de intervenção do usuário não foi totalmente descartado. Um mínimo de procedimentos manuais pode significar tempos de computação significativamente mais baixos. Métodos semi-automáticos mais recentes podem ser encontrados em Chupin *et al.* e Pluta *et al.*

Nos métodos que não são totalmente automatizados, o grau de interação é um fator importante a ser considerado. O tipo de intervenção

necessária depende da técnica de segmentação utilizada. Algumas técnicas baseadas em Limiarização por Histograma e Crescimento de Regiões exigem interação contínua do usuário, já que este ajusta os parâmetros iterativamente, buscando o resultado ideal. Já nas técnicas baseadas em modelos deformáveis, atlas e classificadores, a intervenção do usuário acontece somente na inicialização do método. Neste caso a intervenção pode envolver marcação de pontos, desenho de linhas e contornos e seleção de regiões na imagem.

Nos métodos baseados em modelos deformáveis é comum o usuário ter que desenhar uma linha central ou um contorno grosseiro na região do hipocampo. Normalmente este tipo de método é realizado em 2D, ou seja, aplicado independentemente em cada fatia do volume MRI. Neste caso, a intervenção do usuário é alta, pois a segmentação é feita em cada fatia. No método ACM de Ghanei *et al.*, por exemplo, o tempo de segmentação por fatia é de 15 segundos. O tempo é menor se comparado à uma segmentação totalmente manual, que leva em média 40 segundos, segundo o autor, mas quando envolve a segmentação de muitos volumes, a abordagem semi-automática continua trabalhosa. Já os métodos semi-automáticos baseados em atlas utilizam marcação de alguns pontos como entrada do usuário, definidos na borda do hipocampo. Estes pontos são então utilizados para realizar um registro linear inicial com o atlas. O número de marcadores varia bastante, em Haller *et al.* e Hogan *et al.*, por exemplo, o usuário marca 28 pontos, já em Shen *et al.* são até 200 marcadores. Conforme Shen *et al.* há um compromisso entre o número de marcadores e a precisão da segmentação, sendo que testes com 100 e 50 marcadores apresentaram resultados inferiores.

Outro método de intervenção possível é a seleção de regiões correspondentes ao hipocampo, que são utilizadas para treinamento de um classificador. O classificador tenta aprender o padrão de intensidades e texturas destas regiões. Este tipo de interação pode ser observado nos métodos de De Alejo *et al.* e Pluta *et al.*

Dentre os métodos semi-automáticos, o grau mais alto de automatização foi observado na técnica apresentada por Chupin *et al.* O usuário marca apenas um ponto central que serve como semente para a região e um retângulo que restringe o crescimento (*Bounding Box*).

Além de demandar tempo do usuário, o uso de métodos semi-automáticos está sujeito à baixa reprodutibilidade, ou seja, o resultado final depende da entrada que o usuário forneceu. Isto acarreta em variação da precisão em segmentações inter-operador (de usuários diferentes) e intra-operador (entre duas segmentações do mesmo usuário). Este é um inconveniente típico de segmentação manual, porém ele é amenizado dependendo do tipo de interação que o usuário faz com o método semi-automático. Nos métodos baseados em modelos deformáveis este problema é mais evidente. Já em métodos com maior grau de automatização, como os de Chupin *et al.*, De Alejo *et al.* e Pluta *et al.*, a reprodutibilidade é mais alta.

5.3 Custo Computacional

O tempo de computação do método é reportado pela maioria dos autores. Porém, é uma métrica de difícil comparação quantitativa já que depende da capacidade do hardware em que a segmentação foi processada. Em geral, o tempo de computação é bastante superior nos métodos que utilizam atlas, tanto automáticos quanto semi-automáticos. O processo de registro é a principal causa, em especial quando técnicas de registro não-linear são empregadas. Este fato pode ser observado nos métodos semi-automáticos de Kelemen *et al.* e de Crum *et al.* O primeiro baseado em um modelo deformável, tem um tempo de computação de 2 minutos por exame, já o segundo, baseado em atlas-simples, consome 3 horas para a mesma tarefa, em um hardware similar (*Workstation Sun Ultra*).

Os métodos automáticos que utilizam técnicas Multi-Atlas ou Atlas-Probabilísticos são os que apresentam os tempos mais altos de computação. No método de Van Der Lijn *et al.*, por exemplo, o tempo de

computação reportado para um volume chega a 8 horas. No caso da técnica Multi-Atlas o alto tempo de computação é decorrente da necessidade de registrar a imagem-alvo com vários atlas. Na abordagem de Atlas-Probabilísticos além do emprego de registro não-linear há uma etapa de otimização que também contribui significativamente para o tempo total. O trabalho mais recente de Lotjönen *et al.* aborda o alto custo computacional como uma das principais desvantagens dos métodos automáticos baseados em atlas. O autor sugere algumas melhorias no método publicado por ele anteriormente (J. M. Lötjönen, et al. 2010) e consegue tempos expressivamente menores, que chegam a 2 minutos por volume.

Em métodos semi-automáticos, para a obtenção do tempo de segmentação deve ser somado tempo de computação ao tempo de interação do usuário. Em métodos automáticos o tempo de computação pode ser considerado igual ao tempo de segmentação, já que não existe trabalho do usuário. Segundo Carmichael *et al.* (Carmichael, et al. 2005) o tempo para segmentar manualmente o hipocampo varia de 30 minutos a 2 horas, dependendo do protocolo utilizado. Métodos semi-automáticos normalmente têm tempo de segmentação menor que isto, porém exigem que o usuário esteja presente na etapa inicial do processo ou até interagindo durante todo o processo de segmentação.

5.4 Viabilidade de Aplicação Clínica

Conforme Lötjönen *et al.* (J. Lötjönen, et al. 2011), a segmentação automática de hipocampo ainda não atingiu um nível de amadurecimento suficiente para aplicação no diagnóstico médico diário. Na prática, o diagnóstico ainda é feito de forma qualitativa por inspeção visual ou com o uso de ferramentas de segmentação semi-automáticas primitivas. Vários fatores ainda contribuem para este distanciamento entre o desenvolvimento científico e a utilização dos métodos na prática médica.

Um destes fatores é a complexidade na implantação e uso destes métodos. Os métodos baseados em modelos deformáveis, por exemplo, exigem uma fina calibração de parâmetros do modelo, que é fundamental para

o bom funcionamento em ambientes de aquisição diferentes. Já nos métodos que utilizam atlas faz-se necessário a seleção cuidadosa ou construção destes, o que normalmente não está ao alcance dos profissionais da área de saúde.

O custo computacional destes métodos é outro empecilho. Os primeiros métodos, que usavam múltiplos atlas para segmentação, levavam horas para segmentar um único indivíduo. Melhorias mais recentes têm alcançado tempos mais praticáveis, de alguns minutos.

A falta de avaliação abrangente que garanta a robustez destes métodos também é um forte fator impeditivo. A maioria dos autores faz a validação em um conjunto reduzido de volumes, devido à dificuldade em obter segmentação de referência para comparação, já que a segmentação manual de muitos volumes é demorada. Da mesma forma, um pequeno número de métodos foi validado em modalidades de aquisição e equipamentos diferentes.

6 MODELO DESENVOLVIDO

Métodos de segmentação que utilizam Atlas-Simples propostos, em trabalhos anteriores, não apresentam bom desempenho em grupos de indivíduos com anatomia muito variável em relação ao atlas (ver **Tabela 1**) devido ao fato de que os métodos de registro não-linear disponíveis não tem precisão suficiente nestes casos. Por outro lado, métodos Multi-Atlas, apesar de alcançarem precisão maior, têm custo computacional elevado, pois é necessário aplicar o registro não-linear da imagem-alvo a vários atlas diferentes.

O método implementado no presente trabalho utiliza métodos baseados em atlas-simples, em função de sua velocidade, porém faz uma pré-seleção deste atlas a partir de um conjunto de atlas, no qual, cada atlas busca representar indivíduos com categorias anatômicas específicas. A seleção do atlas utiliza meta-informações de características paciente, como idade, gênero e situação clínica.

O uso de uma técnica de seleção similar a esta foi proposto por Aljabar et al. (Aljabar, et al. 2009). No método é realizada uma pré-seleção por meta-informação, criando um subconjunto de atlas. A seguir, os atlas deste subconjunto são selecionados novamente por similaridade de imagem, resultando em um segundo subconjunto. A seleção de atlas por similaridade tem custo computacional alto, pois cada atlas do conjunto selecionado deve ser registrado linearmente com a imagem-alvo. Além disso, na técnica Multi-Atlas do autor, cada atlas é registrado de forma não-linear com a imagem-alvo.

As diferenças do método desenvolvido, para o método de Aljabar et al. objetivam a diminuição do custo computacional através de duas alterações principais: (1) seleção de atlas somente por meta-informação, ao invés de seleção por similaridade, e (2) utilização de uma técnica Atlas-Simples ao invés de Multi-Atlas.

Além disto, Aljabar et al. não especifica quais parâmetros foram utilizados na seleção por meta-informação. Neste sentido, a proposta aqui é

definir o grau de influência de alguns parâmetros na qualidade da segmentação. A possibilidade de haver parâmetros que não insiram variabilidade anatômica nos indivíduos dispensa a utilização deles na construção dos atlas específicos, e assim a redução da quantidade total de atlas necessários.

No que tange à segunda parte do método, referente ao registro não-linear, duas técnicas recentes de registro não-linear são avaliadas: *Automatic Registration Tool (ART)* (Ardekani, Braun, et al. 1995), (Ardekani, Guckemus, et al. 2005) e *Symmetric Diffeomorphic Image Registration (SyN)* (Avants, et al. 2008). Estas técnicas foram escolhidas pois são apontadas em um estudo anterior (Klein, et al. 2010) como as mais precisas no alinhamento da região do hipocampo.

6.1 Resumo do Método

O diagrama completo do método desenvolvido está apresentado na Figura 19. O atlas é formado por dois volumes: uma imagem estrutural do cérebro, em níveis de cinza e uma imagem binária contendo a máscara para o hipocampo correspondente. A imagem-alvo é a imagem de entrada que vai ser segmentada.

Devido à natureza dos métodos de registro utilizados, não há restrição quanto ao formato de aquisição para a imagem estrutural nem para as imagens de entrada, sendo que o método foi validado com imagens no formato T1.

A execução da segmentação é iniciada com a **Seleção do Atlas** apropriado à imagem-alvo, utilizando-se a técnica de seleção por meta-informação, na qual o atlas correspondente às características do indivíduo é escolhido. Os parâmetros de seleção utilizados neste trabalho são gênero, situação clínica e faixa etária. Os valores válidos para cada um destes parâmetros podem ser vistos na **Tabela 2**. A partir da combinação destes, chega-se a 24 atlas distintos.

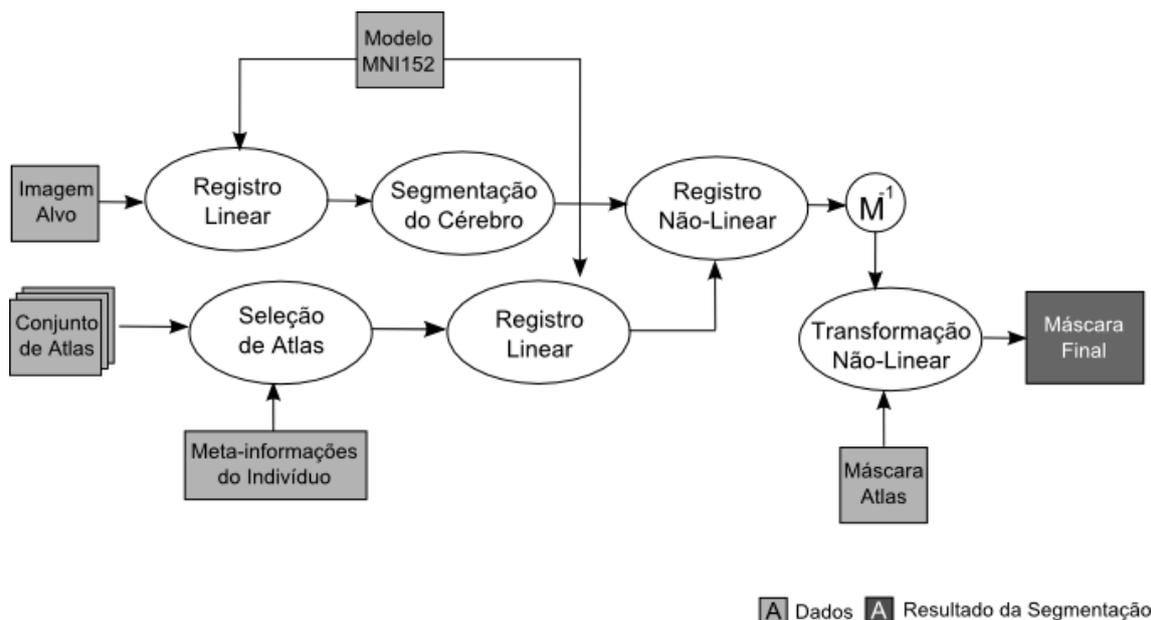


Figura 19 – Modelo de segmentação de hipocampo implementado.

Tabela 2 – Parâmetro utilizados para seleção de atlas

Parâmetro	Valores válidos
Gênero	Masculino (M), Feminino (F)
Faixa Etária	70–75, 75–80, 80–85, 85–90 anos
Situação Clínica	Normal (N), Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer (AD)

Feita a seleção do atlas, as imagens do atlas e a imagem-alvo são transportadas para um mesmo espaço de coordenadas. Neste trabalho, o processo é realizado através de uma operação de **Registro Linear** destas imagens com o modelo MNI152, (V. Fonov, et al. 2011), criado pelo *Montreal Neurological Institute*, a partir da média da estrutura cerebral de 152 indivíduos normais diferentes. Na Figura 20 podem ser visto alguns cortes do volume T1-weighted deste modelo.

Esta etapa normaliza as imagens para as etapas posteriores de segmentação do cérebro e de registro não-linear. Este registro é importante pois as técnicas de registro não-linear assumem que as duas imagens de entrada já estejam registradas linearmente, já que são destinadas a fazer o

alinhamento fino das estruturas internas e não são capazes de deslocar estruturas que estejam em distâncias grandes de uma imagem a outra. Mais detalhes sobre a técnica de registro linear utilizada podem ser vistos na seção 6.3.1.

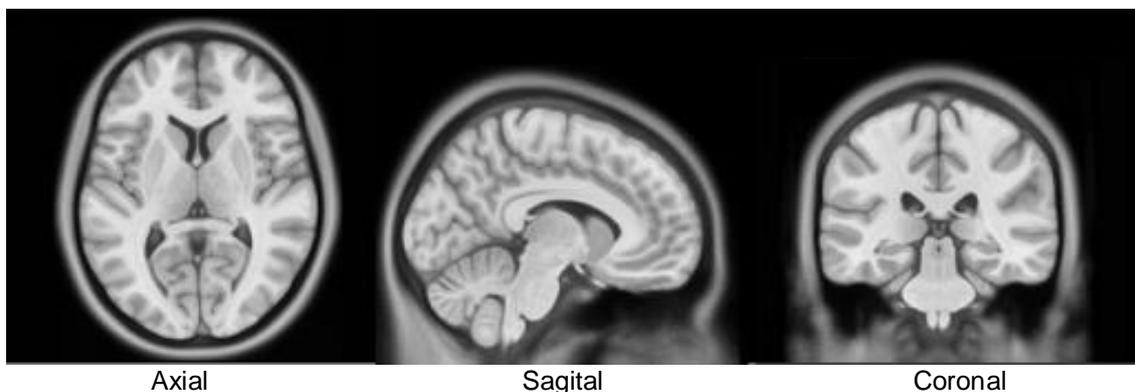


Figura 20 – Algumas fatias do volume T1 do modelo MNI152, em vistas axial, sagital e coronal.

Após o registro linear, é realizada uma **Segmentação do Cérebro** na imagem-alvo. Esta etapa é responsável por eliminar a caixa craniana da imagem original, mantendo somente o cérebro. Este passo é importante, pois diminui o tempo de computação e aumenta a precisão do método de registro não-linear que será aplicado em seguida. Mais detalhes sobre a técnica de segmentação do cérebro podem ser vistos na seção 6.2.

Com a massa cerebral segmentada, o algoritmo de registro não-linear é então aplicado, registrando o atlas com a imagem-alvo. Esta é a etapa mais demorada do processo e influencia diretamente a precisão da segmentação final. O resultado do registro não-linear é um mapa de deformações que, aplicado à imagem-alvo, faz o alinhamento preciso do cérebro como um todo, inclusive das subestruturas cerebrais.

Para obtenção da segmentação final do hipocampo o mapa de deformação é invertido (M^{-1} na Figura 19) e aplicado sobre a máscara do hipocampo do atlas, gerando desta forma uma máscara para o hipocampo da imagem-alvo. Detalhes sobre os dois algoritmos de deformação não-linear testados são apresentados na seção 6.3.2.

6.2 Segmentação do Cérebro

Antes do procedimento de registro não-linear entre o atlas e a imagem-alvo é realizada a segmentação da substância cerebral na imagem-alvo. Assim, se assume que o atlas já esteja com a massa cerebral segmentada previamente. A segmentação do cérebro aumenta a precisão do registro não-linear (Smith 2002) e, além disso, diminui o custo computacional, já que reduz o volume de pixels a serem considerados. Na Figura 21 pode ser visto um exemplo de resultado deste processo.

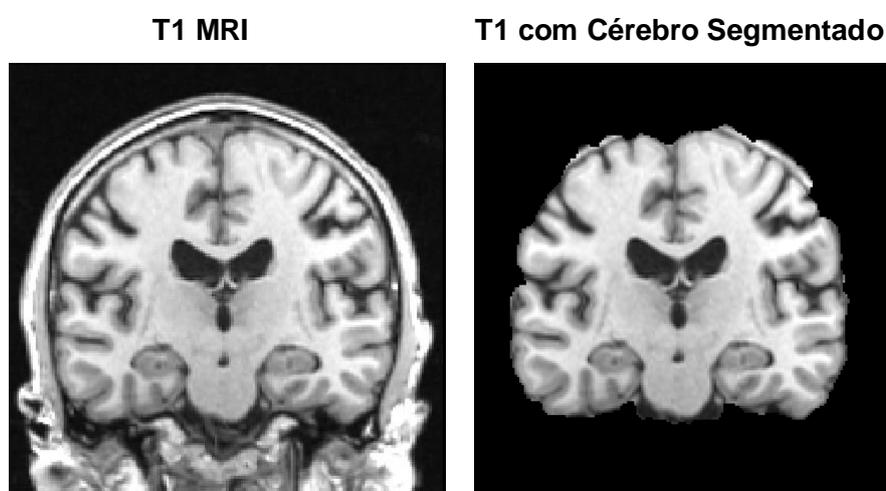


Figura 21 – Exemplo de Segmentação da massa cerebral

Em termos gerais existem três tipos de técnicas para segmentação de massa cerebral disponíveis: manual; baseada em *thresholds* com operadores morfológicos e; baseados em modelos deformáveis. A segmentação manual do cérebro é a mais precisa, porém o tempo requerido é um forte fator impeditivo. A segmentação de um único volume leva em torno de 2h (Smith 2002), além de necessitar treinamento. Os métodos baseados em *threshold* e operadores morfológicos normalmente são semi-automáticos, exigem interação contínua na escolha dos valores de corte, além de terem precisão inferior (Smith 2002). A terceira categoria de métodos são os baseados em modelos deformáveis, mais robustos do que a categoria anterior já que impõem restrições geométricas à região segmentada (mais detalhes sobre modelos deformáveis podem ser vistos na seção 3.4.7).

A técnica utilizada no presente trabalho, proposta por Smith (Smith 2002), é baseada em um modelo deformável e está implementada na ferramenta BET (*Brain Extraction Tool* – <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET>). Nesta, uma superfície esférica representada por uma malha de polígonos é posicionada no centro de gravidade do cérebro e deformada iterativamente até a borda da massa cerebral. Na Figura 22 pode ser visto um diagrama em alto nível do funcionamento do algoritmo.

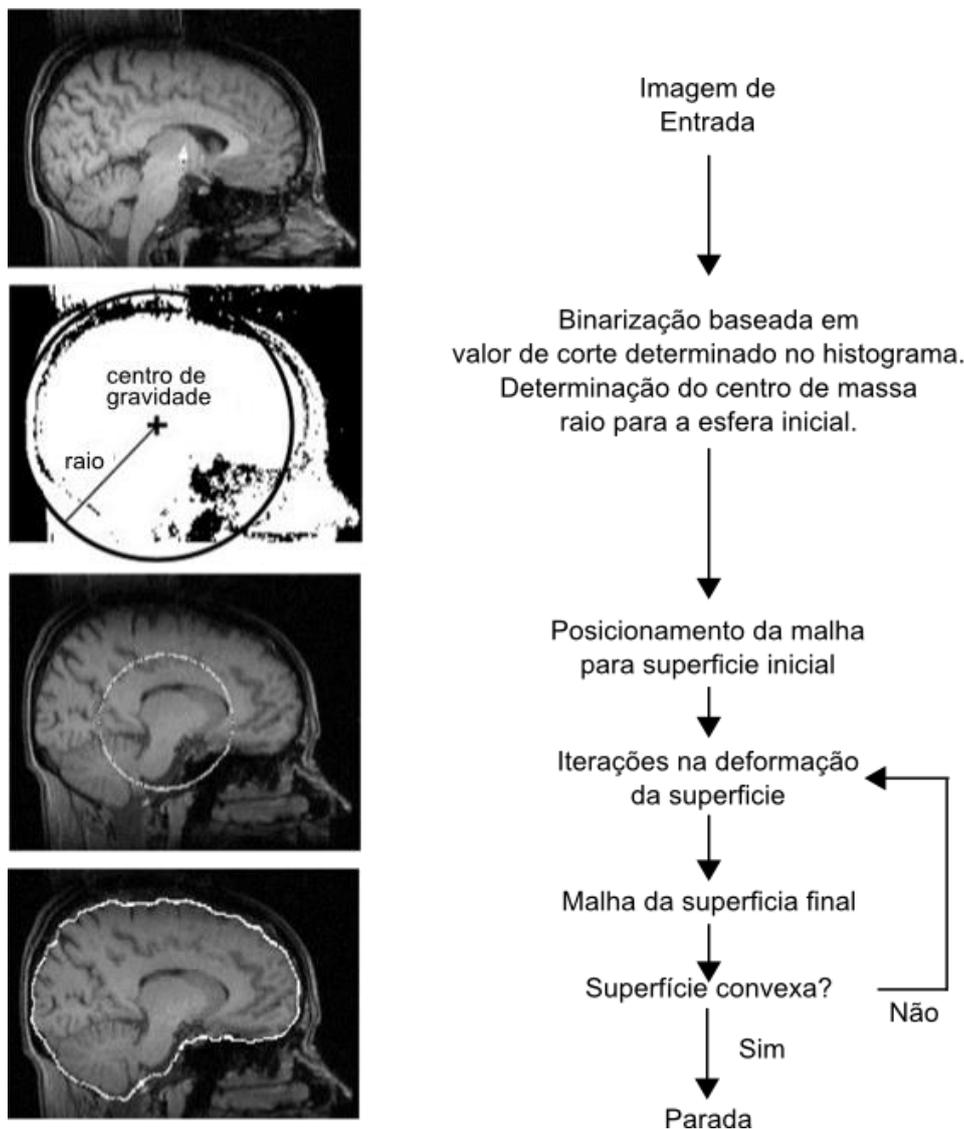


Figura 22 – Diagrama de funcionamento do método de segmentação do cérebro (Smith 2002).

Inicialmente a imagem de entrada é binarizada, assim é gerada uma máscara aproximada para toda a região da cabeça. O ponto de corte para esta binarização é escolhido através do processamento do histograma dos níveis de

cinza, como o da Figura 23. Um ponto t_1 é posicionado no valor em que o histograma atinge 2% do valor cumulativo total e um ponto t_2 é posicionado ao valor total atingir 98% do total. O ponto de corte t final é posicionado à uma distância de 10% entre t_1 e t_2 .

Com a imagem binarizada, é encontrado o centro de gravidade da máscara e uma esfera estimando o cérebro é posicionada no centro de gravidade. A partir disso é posicionada uma malha de triângulos em formato esférico com metade do tamanho do raio da esfera maior. Esta malha será deformada iterativamente para geração da superfície cerebral final.

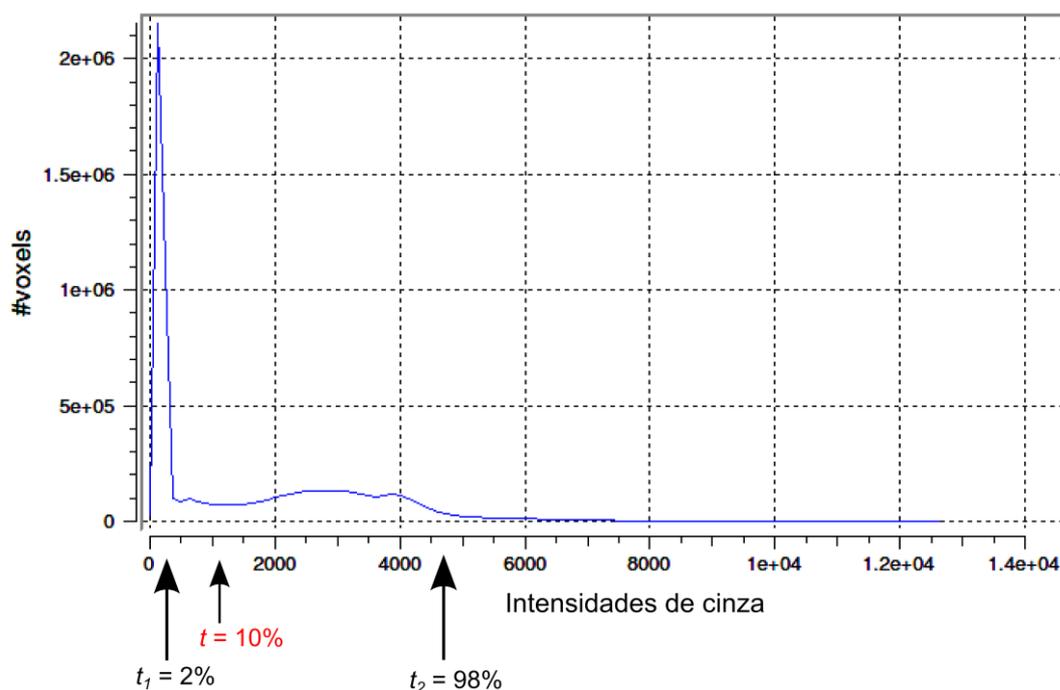


Figura 23 – Histograma de MRI utilizado pelo BET na binarização

A geração de novas posições para os vértices da malha seguem a convenção padrão para modelos deformáveis do tipo ACM (seção 3.4.7), no qual três termos de energia são utilizados: o primeiro é responsável por manter distância o mais uniforme possível entre os vértices, o segundo mantém a superfície suave, não permitindo grandes angulações e o terceiro é o que propriamente leva em consideração as intensidades da imagem de entrada, levando o contorno a se adequar às bordas e regiões de transição presentes na imagem.

6.3 Técnicas de Registro

Registro de imagem é o processo de transformação de imagens diferente em um sistema de coordenadas único. As imagens podem ter sido obtidas sobre o mesmo objeto com diferentes sensores, em tempos diferentes, a partir de diferentes pontos de vista ou ainda de objetos diferentes (Brown 1992). No contexto deste trabalho as imagens a serem registradas são MRIs cerebrais obtidas de indivíduos diferentes e possivelmente tempos diferentes.

O problema de registro normalmente é tratado como um problema de otimização matemática, no qual é utilizada uma função custo (similaridade) para avaliar a qualidade de alinhamento das duas imagens, dada uma transformação, e uma função de otimização que gera novas transformações. O algoritmo de otimização ideal deve encontrar a transformação ótima sempre, da forma mais rápida possível. Na prática, encontrar a transformação ideal não é um problema trivial, já que a função de otimização gera mínimos locais, ou seja, transformações para as quais a função custo indica grau de similaridade alto mas que estão erradas pois não alinham as duas imagens corretamente (Smith 2002).

As transformações geradas pela função de otimização estão restritas ao espaço de transformações permitido pelo método, ou seja, o tipo de operações possíveis dentro de uma transformação. Estas operações podem ser lineares, como rotação e translação, ou não-lineares, quando operações mais complexas como senóides ou funções polinomiais, por exemplo, são utilizadas.

No método de segmentação aqui apresentado, ambos os tipos de registros são utilizados, o registro linear, em uma etapa inicial, é responsável pelo alinhamento da caixa craniana como um todo e, o registro não-linear e responsável pelo alinhamento interno das estruturas cerebrais. O registro é feito, nas diferentes etapas, entre a imagem de um indivíduo a ser segmentada e um atlas, entre a imagem do indivíduo e a imagem padrão MNI152 e ainda entre um atlas e o padrão MNI152. A seguir, as técnicas utilizadas em cada uma destas etapas são descritas.

6.3.1 *Registro Linear*

Quatro tipos de operação são possíveis no registro linear: translação, escala, rotação e torção (*skew*). Estas operações são aplicadas sobre uma das imagens do par a ser registrado de forma igual sobre toda a imagem. Uma transformação linear em três dimensões é representada por uma matriz de tamanho 12×12 , na qual triplas de parâmetros representam cada uma das quatro operações possíveis, nos três eixos coordenados.

Uma solução básica para o registro linear seria utilizar uma função de otimização que gerasse todas as combinações possíveis de cada um destes parâmetros em incrementos constantes. Esta solução porém é computacionalmente inviável. Desta forma, funções de otimização mais inteligentes devem ser utilizadas.

A técnica utilizada no método de segmentação de hipocampo aqui apresentado, foi proposta por Jenkinson em dois trabalhos (Jenkinson & Smith 2001), (Jenkinson, et al. 2002). Ela foi projetada especificamente para registro linear de imagens cerebrais, já que faz uso de informações específicas deste tipo de imagem na escolha das transformações pela função de otimização.

De forma geral a técnica utiliza uma função de otimização que trabalha com múltiplas resoluções para gerar soluções iniciais e posteriormente realiza uma busca mais refinada partindo dessas múltiplas soluções iniciais. A técnica não garante a solução ótima para o registro em tempo hábil, porém soluções consideradas boas são encontradas em tempo restrito.

Quatro escalas de resolução diferentes são utilizadas gradativamente, 8, 4, 2 e 1mm/pixel. Em cada escala, após um filtro gaussiano de desfoque, as duas imagens são reamostradas para a resolução correspondente. Na resolução menor, de 8mm/pixel, somente as características de mais larga escala do cérebro permanecem, assim uma busca aproximada, pela função de otimização, deve indicar as principais diferenças na rotação, translação e escala isotrópica, permitindo que erros grotescos no registro sejam evitados. Nesta etapa inicial são executados os seguintes passos:

1. Para cada passo em um conjunto de rotações (com incremento de 60° , resultando em $6^3 = 216$ ângulos diferentes) é executada uma rotina de busca em translação e escala isotrópica⁵. Ou seja, a rotação é mantida fixa e a melhor translação e melhor escala isotrópica para cada passo são encontradas;
2. Uma busca mais refinada pelos parâmetros de rotação é executada, agora com incrementos de 18° , resultado em $20^3 = 8000$ ângulos diferentes. A diferença aqui é que somente uma translação e escala é avaliada para cada ângulo, sendo que esta é obtida pela interpolação dos resultados dos ângulos mais próximos obtidos no passo anterior.

As melhores transformações dentre as 8000 anteriores são então processadas em resolução de 4mm/pixel. Nesta resolução, perturbações são inseridas em cada transformação, nos quais, para cada candidato, são inseridas, 6 variações de rotação e 4 variações em escala. A partir destas perturbações o melhor candidato entre todos é escolhido para realizar buscas mais completas em resolução de 2mm/pixel, agora com os 12 parâmetros (rotação + translação + escala + torção). Por fim, uma única busca completa é realizada na resolução de 1mm/pixel, da qual o melhor candidato é o resultado final do registro.

No método de segmentação do hipocampo implementado, a imagem-alvo e o atlas são registrados separadamente com o volume padrão MNI152 através da ferramenta *FMRIB's Linear Image Registration (FLIRT)* que implementa a técnica de Jenkinson et al . O processo de registro envolve uma reamostragem da imagem pela resolução da imagem de referência, no caso deste trabalho, imagens com resolução de 1mm/voxel em uma matriz com 182x218x182 voxels. Exemplos da aplicação da etapa de registro linear de dois indivíduos da base ADNI com o volume MNI152 estão exibidos na Figura 24, onde são exibidas as imagens originais (esquerda) e resultantes (direita), além do mapa de deformação aplicado (centro).

⁵ Escala uniforme para em todos os eixos, onde um valor de escala igual é aplicado aos três eixos.

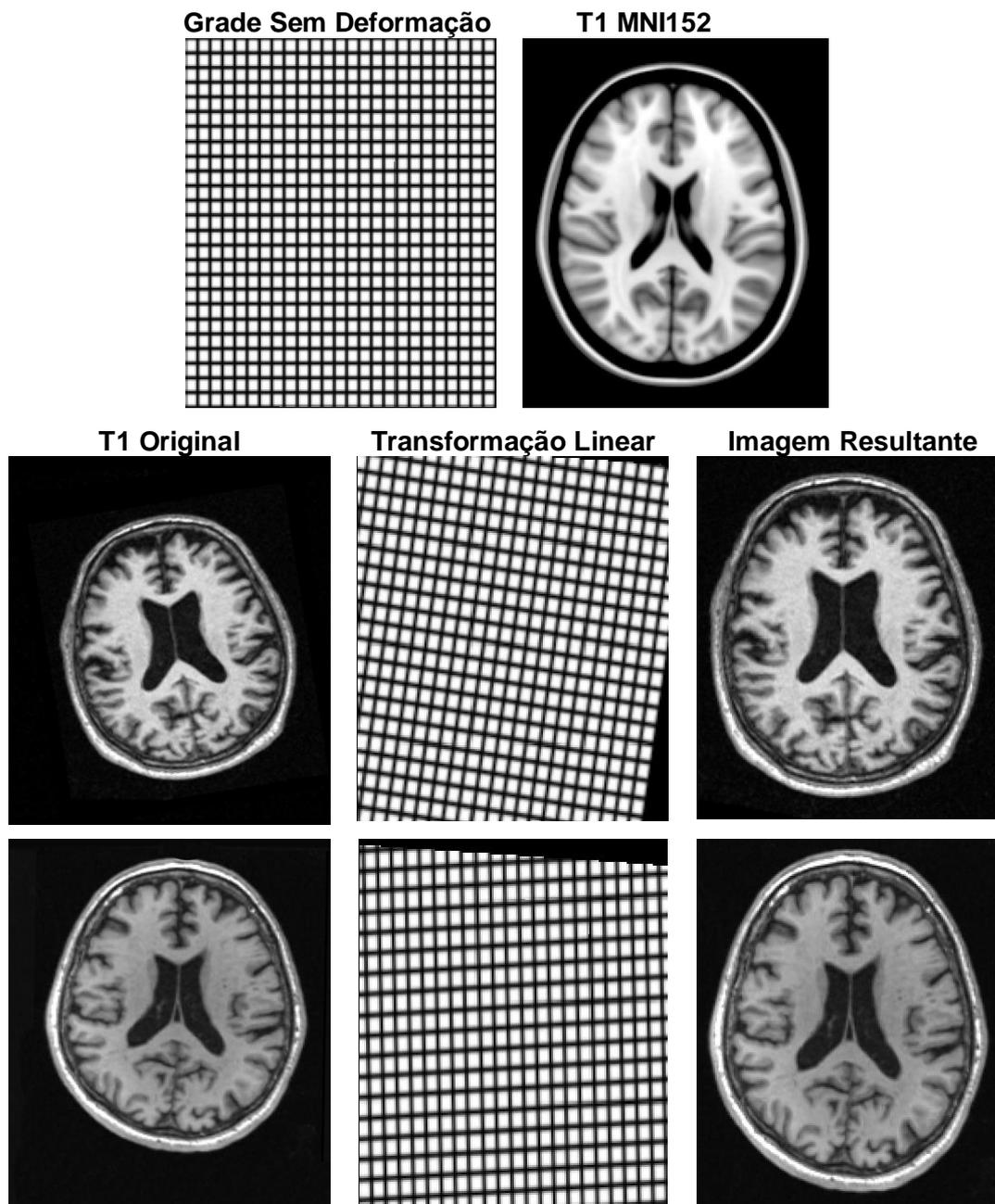


Figura 24 – Exemplos de registro linear (ADNI).

6.3.2 Registro Não-Linear

Qualquer método de registro que utilize operações diferentes daquelas 4 básicas – rotação, translação, escala, torção – ou que utilize operações locais - em sub-regiões distintas da mesma imagem - pode ser considerado um método de registro não-linear (Maintz e Viergever 1998). Na Figura 25 estão ilustradas diferentes tipos de transformações geradas por métodos de registro onde podem ser vistos uma transformação linear (b) e uma transformação não-linear

resultante da aplicação local de operações lineares (c) sobre a imagem original (a). Nos métodos de registro não-linear para MRI as transformações entre o par de imagens normalmente são representados por polinômios (d, e na Figura 25) ou mapas vetoriais de deslocamento (f).

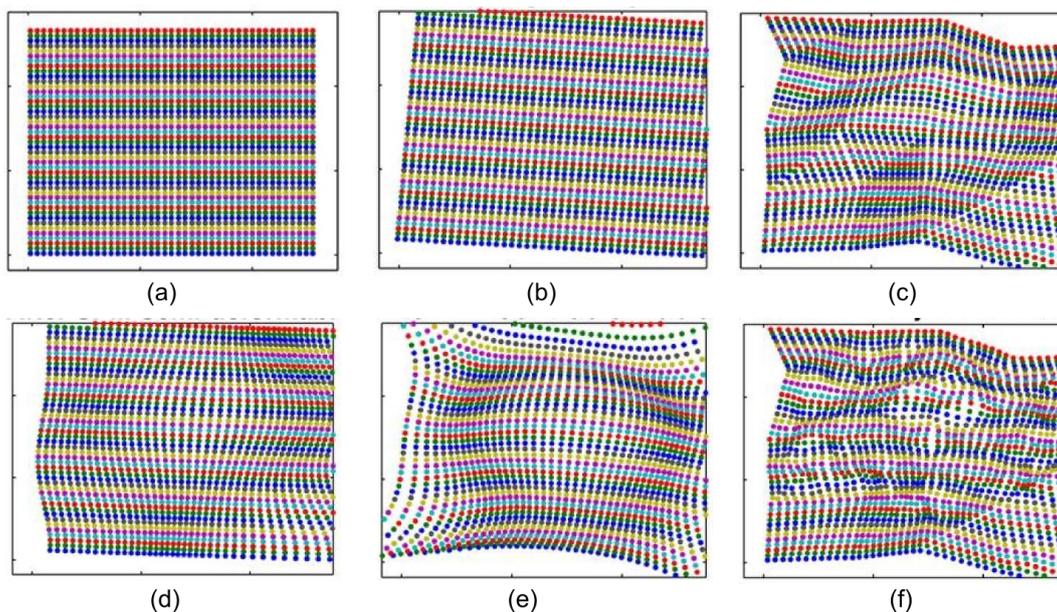


Figura 25 – Tipos de transformações em registro de imagens (Carmichael, et al. 2005)

A seguir são detalhados as duas técnicas de registro não-linear testadas para aplicação no método de segmentação de hipocampo implementado.

6.3.2.1 Método *Automatic Registration Tool (ART)*

O Automatic Registration Tool (ART), proposto por Ardekani et al. [(Ardekani, Braun, et al. 1995), (Ardekani, Guckemus, et al. 2005)] é um método de registro não-linear que gera mapas de deformação entre duas imagens numa abordagem baseada na teoria de fluxo ótico. Para cada voxel da imagem original é buscado, na segunda imagem, o voxel mais parecido, dentro de uma região de vizinhança.

Este processo de busca é realizado para todos os pixels em um processo multi-resolução, no qual inicialmente as imagens são reamostradas em resoluções mais baixas. Nas resoluções mais baixas os deslocamentos de maior escala são encontrados e nas resoluções mais altas é possível refinar a deformação contabilizando deslocamentos menores. Ao fim de cada etapa é

feita uma suavização dos vetores de deslocamentos, de modo que pixels vizinhos não tenham deslocamentos muito diferentes. As transformações geradas são representadas em mapas de vetores ou ainda séries de Fourier.

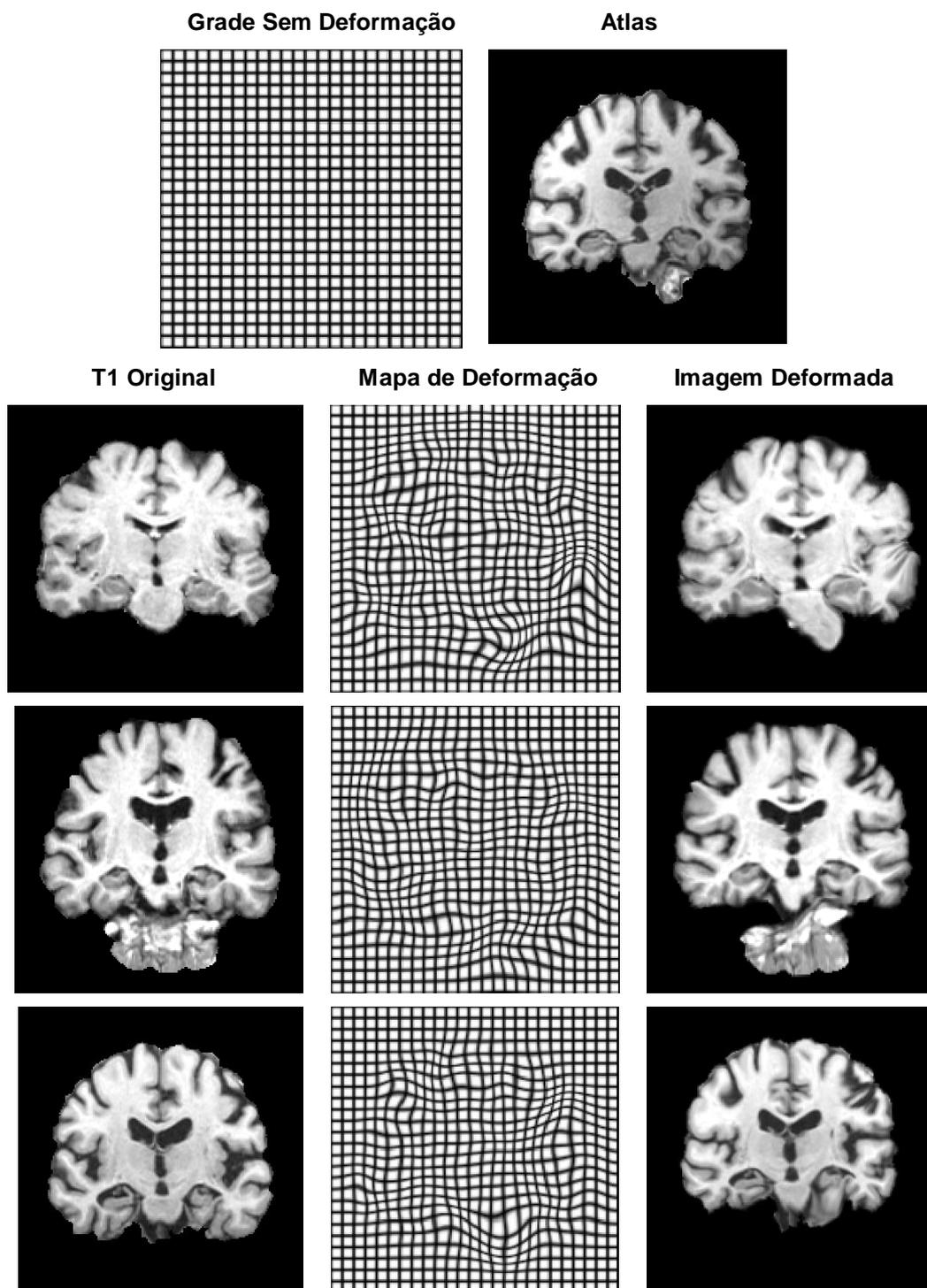


Figura 26 – Exemplos de registro não-linear com método ART.

Para o método de segmentação de hipocampo o ART foi testado através do uso das ferramentas disponibilizadas pelo autor (<https://www.nitrc.org/projects/art>). O custo computacional do ART é bastante reduzido quando comparado com outros métodos de registro não-linear (Klein, et al. 2010). Nos testes realizados, o registro entre dois volumes MRI de resolução 182x218x182 pixels, registrados previamente de forma linear, é em torno de 3 minutos, em uma estação Intel 2.8GHZ com arquitetura 64bits. Na Figura 26 podem ser vistos três exemplos de registro entre um atlas e imagens-alvo obtidos da base de dados ADNI, onde a imagem original está na coluna da esquerda, o mapa de deformação aplicada, na coluna central e a imagem resultante na coluna direita.

6.3.2.2 Método *Symmetric Diffeomorphic Mapping*

O *Symmetric Diffeomorphic Mapping* (SyN) (Avants, et al. 2008) é um método de registro não-linear que gera mapas vetoriais de deformação do tipo difeomórfico. Um mapa difeomórfico é um mapa de deformação que pode ser representado por uma função suave, ou seja, uma função que possui derivadas de qualquer ordem. O SyN gera deformações simétricas, isto é, cria a transformação entre as duas imagens e a sua inversa de forma paralela. O processo de geração da transformação segue o modelo padrão para registro de imagens através de otimização matemática, no qual são utilizadas uma função custo e uma função de otimização, conforme detalhado na seção 6.3.

O SyN é um método de registro mais elaborado que o ART e, por isto, tem custo computacional mais elevado. Nos testes realizados, o tempo de registro entre dois volumes MRI de resolução 182x218x182 pixels, registrados previamente de forma linear, ficou em torno de 8 minutos, quase três vezes o tempo do ART, executando na mesma máquina, sobre as mesmas imagens. A implementação do SyN, utilizada nos testes, é disponibilizada pelo autor através da ferramenta ANTS (<http://www.picsl.upenn.edu/ANTS/>). Na Figura 27 são exibidos exemplos de deformação gerados pelo SyN no registro de algumas imagens da base ADNI com um atlas.

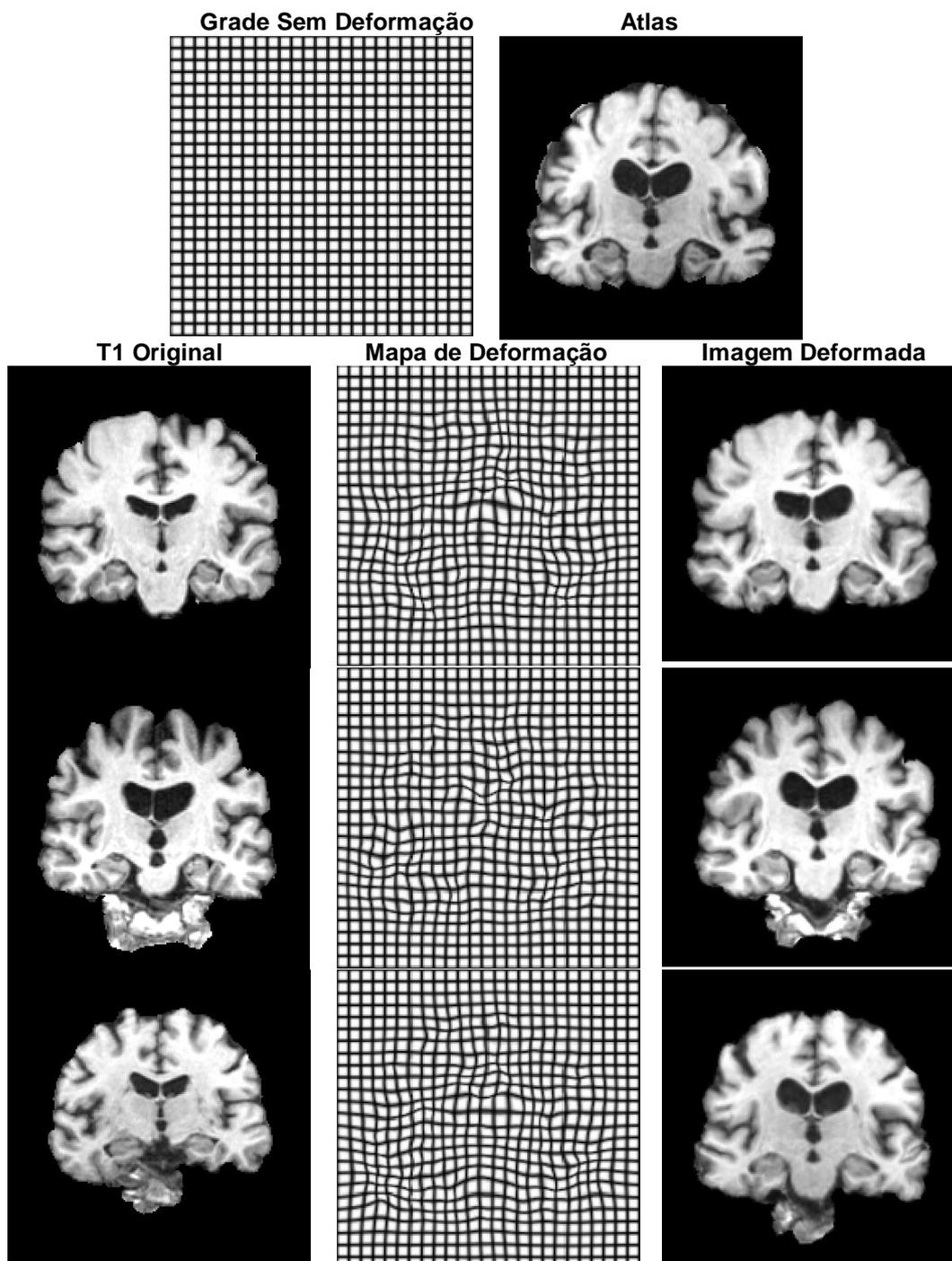


Figura 27 – Exemplos de registro não-linear através do método SyN.

6.4 Procedimentos de Avaliação

A fim de avaliar a eficácia da seleção de atlas por meta-informação foi realizado um procedimento de testes com um conjunto de dados da base ADNI, que é destinada a estudos sobre a doença de Alzheimer. Nesta base são

disponibilizadas tanto imagens de indivíduos normais quanto em vários estágios de desenvolvimento da doença.

Os testes foram planejados de modo a avaliar a influência da seleção de atlas por meta-informação, o grau de relevância dos parâmetros utilizados na seleção, assim como a diferença no uso das técnicas de registro ART e SyN, na precisão de segmentação.

A avaliação de influência do atlas visa mensurar o quanto a precisão é melhorada quando se utiliza um atlas que possui características iguais às do indivíduo que está sendo segmentado (gênero, faixa etária, situação clínica). Dois conjuntos distintos foram extraídos da base ADNI, um para os atlas e o outro para os indivíduos de testes. Cada imagem do conjunto de testes foi segmentada com cada atlas extraído da ADNI e com um atlas padrão.

A avaliação da precisão de segmentação obtida com a seleção de atlas por meta-informação foi comparada com duas metodologias de controle: através do uso do atlas padrão e através da média dos atlas da ADNI excetuando-se o atlas selecionado para o paciente. Esta última metodologia permite avaliar a precisão de segmentação se um atlas aleatório do mesmo conjunto de imagens for utilizado.

Para avaliar a precisão de segmentação obtida pelas técnicas ART e SyN, foram utilizadas duas versões diferentes do algoritmo de segmentação, cada uma utilizando uma técnica de registro diferente. Todo o procedimento de testes foi então executado duas vezes, sobre o mesmo conjunto de dados, uma para cada versão do algoritmo.

A seguir são detalhados a escolha dos atlas (6.4.1) e dos dados de teste (6.4.2) utilizados, assim como os procedimentos executados (6.4.3)

6.4.1 *Procedimento de Seleção do Atlas*

No total foram utilizados 25 atlas nos testes, sendo cada um escolhido para representar uma combinação de características entre os três parâmetros (gênero, faixa etária e situação clínica). Como controle foi utilizado o atlas de estruturas subcorticais Harvard-Oxford (<http://www.cma.mgh.harvard.edu>),

disponibilizado pelo Centro de Análises Morfométricas de Harvard (*Harvard Center for Morphometric Analysis*), que contém a segmentação de referência para o modelo MNI152 de 21 estruturas subcorticais, incluindo o hipocampo.

Os demais 24 atlas foram selecionados da base de dados ADNI. Os volumes disponíveis na base ADNI fornecem segmentação de referência para o hipocampo. Para cada combinação de características dentre os 3 parâmetros testados foi escolhido um indivíduo representante na base. A escolha do indivíduo foi realizada de forma aleatória, sendo que uma inspeção visual foi realizada de forma a confirmar a integridade da imagem e da máscara para o hipocampo. Na Figura 28 são exemplificados três atlas utilizados no teste, com a indicação do hipocampo segmentado. O atlas padrão MNI152 com segmentação Harvard-Oxford é apresentado na coluna da esquerda e dois atlas escolhidos da base ADNI são apresentados nas duas outras colunas.

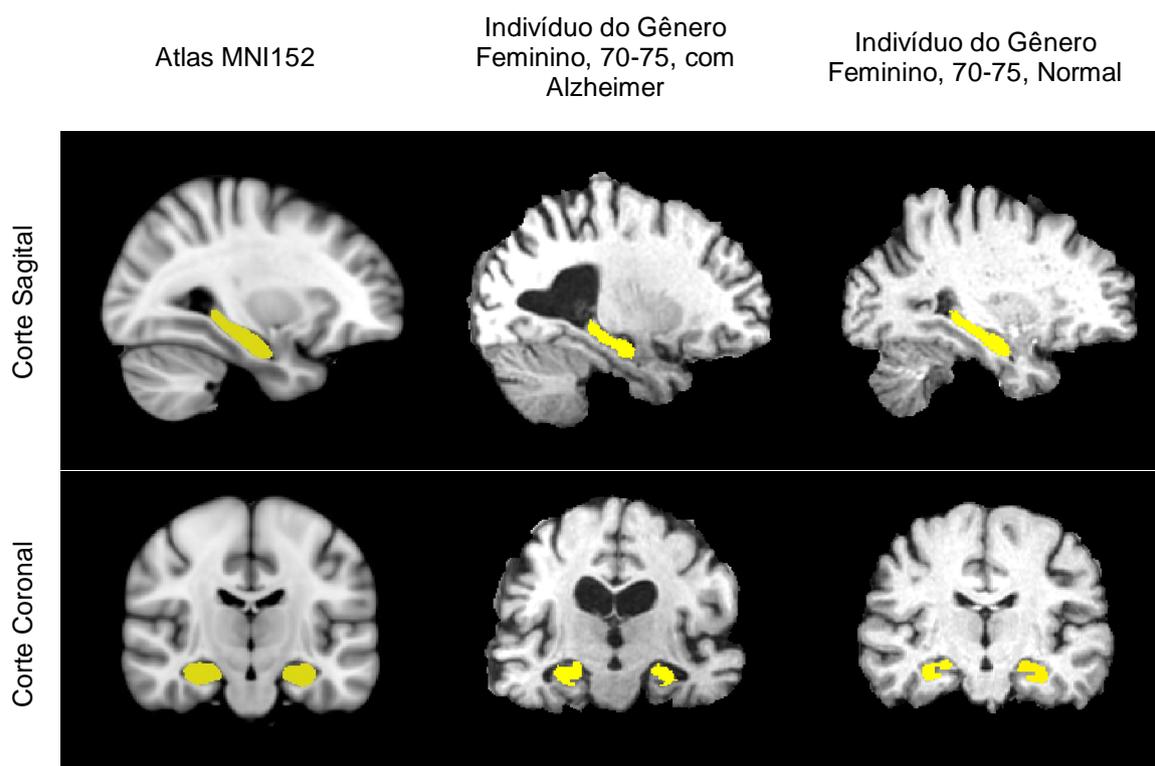


Figura 28 – Exemplos de atlas utilizados no teste.

6.4.2 Dados de Teste

O conjunto de imagens utilizados para avaliação é composto por 352 volumes MRI no formato T1. Estes volumes foram selecionados da base de dados

ADNI. A ADNI é uma iniciativa da Universidade da Califórnia (UCLA) que visa reunir pesquisadores em torno do estudo da evolução da doença de Alzheimer. Para tanto, são disponibilizados dados de pacientes nos mais variados estágios da doença, que incluem marcadores sanguíneos, de líquido cefalorraquidiano e imagens MRI e PET. Os dados disponibilizados incluem pacientes em variadas faixas etárias, etnias e gêneros diferentes.

Para os presentes testes foi realizada uma seleção dentre as imagens MRI disponibilizadas. Foram utilizadas somente as imagens para as quais estava disponível segmentação de referência. Além disso, são comuns nesta base várias aquisições seqüenciais para um mesmo indivíduo, pelas quais é feito o acompanhamento da doença, nestes casos somente a primeira aquisição foi utilizada. Do conjunto resultante desta seleção, algumas imagens ainda foram excluídas de modo que os dados ficassem distribuídos de maneira aproximadamente uniforme segundo as três características de seleção utilizadas: gênero, faixa etária e situação clínica.

Todas as imagens utilizadas possuem segmentação de referência para o hipocampo, disponibilizada pela ADNI. Esta segmentação é utilizada como padrão-ouro para a segmentação obtida através do método proposto, sendo que, através dela é calculado o índice de sobreposição DSC (seção 3.5.1). As segmentações de referência disponibilizadas pela ADNI são geradas, também de forma automática, através dos software *FreeSurfer* (Fischl, et al. 2002) e validadas por profissionais da área de saúde.

Informações sobre a distribuição dos dados segundo algumas características dos indivíduos e das imagens são apresentadas na Figura 29.

6.4.3 Execução

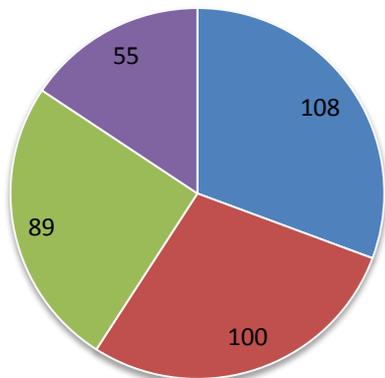
A execução dos testes foi paralelizada no Laboratório de Alto Desempenho da PUCRS (LAD/PUCRS). Ao todo 17.600 execuções foram realizadas, nas quais cada uma das 352 imagens-alvo foram segmentadas com cada um dos 25 atlas, utilizando duas versões diferentes do algoritmo. A versão 1 utilizou a técnica de registro elástico ART e a versão 2, a técnica SyN. Cada execução da

versão 1 foi processada em um CPU AMD Opteron 2.0GHz. Os testes da versão 2 foram executados em CPUs biprocessados Intel Xeon 3.0GHz.

Os resultados da segmentação foram analisados posteriormente através da comparação com as segmentações de referência disponibilizadas para cada imagem pela ADNI, pelo índice de sobreposição DSC. Os resultados dos testes e a análise sobre os mesmos são apresentados no capítulo 7.

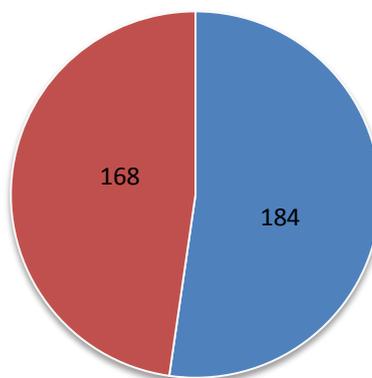
Faixa Etária dos Indivíduos

■ 70-75 ■ 75-80 ■ 80-85 ■ 85-90



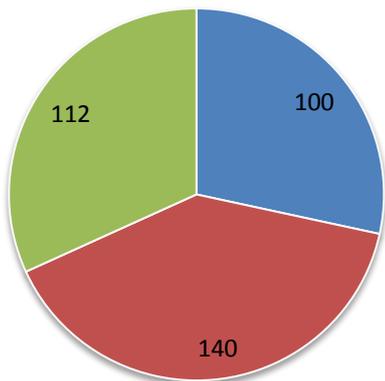
Gênero do Indivíduos

■ Masculino ■ Feminino



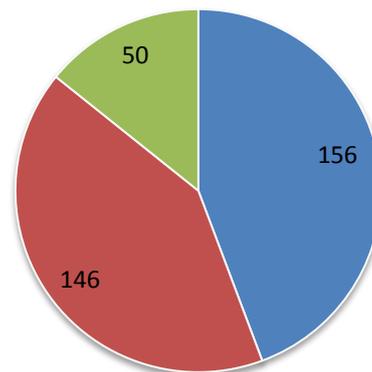
Situação Clínica dos Indivíduos

■ AD ■ MCI ■ Normal



Resolução das Imagens

■ 192.0 x 192.0 x 160.0 ■ 256.0 x 256.0 x 180.0
 ■ 256.0 x 256.0 x 166.0



Equipamento de Aquisição das Imagens

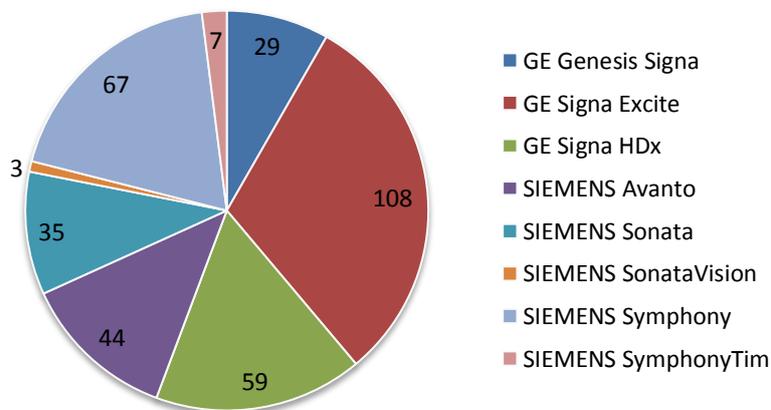


Figura 29 – Perfil dos dados utilizados no teste

7 RESULTADOS

O resultado da aplicação do método de segmentação é uma máscara tridimensional para a região do hipocampo. A Figura 31 mostra alguns exemplos de resultados, sobre diferentes indivíduos. Nela são exibidas algumas fatias da imagem T1 original (imagem superior), e da imagem com a máscara gerada para o hipocampo, resultado da segmentação (região vermelha). Na mesma imagem é exibida a máscara de referência para o hipocampo, obtida da base ADNI (região azul), e a região de sobreposição das duas (roxa), que corresponde à região de acerto. As regiões em azul e em vermelho correspondem a voxels onde a segmentação obtida através do método proposto e a segmentação de referência da ADNI não concordam. A quantificação de precisão utilizada é dada pelo índice DSC (detalhado na seção 3.5.1), que representa a região de sobreposição roxa.

O índice DSC geral obtido com a técnica de registro SyN com o uso de atlas selecionado por meta-informação foi de $0,68 \pm 0,11$. A técnica de registro SyN foi a que apresentou melhores resultados quando comparada com a ART. O uso de seleção de atlas apresentou um ganho significativo quando comparado com o uso do atlas padrão MNI152 Harvard-Oxford, para o qual foi obtido um índice DSC geral de $0,62 \pm 0,12$, sobre os mesmos indivíduos de teste.

Quando segmentados com um atlas aleatório, o conjunto de testes apresentou um índice DSC geral de $0,64 \pm 0,11$, para o qual também há uma diferença significativa, quando comparado com o método de seleção de atlas. Os índices DSC médios obtidos, por grupo de indivíduos, utilizando registro não-linear SyN, em relação à cada um dos 25 atlas, podem ser consultados na Figura 30

As próximas seções deste capítulo apresentam detalhes sobre os índices obtidos com relação ao efeito da seleção de atlas (7.1), à influência de cada parâmetro utilizado na seleção de atlas (7.2) e às técnicas de registro (7.3). Ao final são apresentadas algumas considerações sobre o custo computacional do método implementado (7.4).

	Normal												MCI												AD												MINI152 Harvard- Oxford
	70-75			80-85			85-90			70-75			80-85			85-90			70-75			80-85			85-90												
	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	F										
Normal	F	0,62	0,65	0,72	0,70	0,67	0,72	0,75	0,71	0,68	0,58	0,65	0,56	0,79	0,72	0,59	0,58	0,58	0,66	0,72	0,54	0,68	0,71	0,61	0,59	0,67											
	M	0,64	0,68	0,62	0,69	0,72	0,67	0,68	0,59	0,55	0,59	0,68	0,67	0,69	0,70	0,68	0,65	0,62	0,64	0,69	0,67	0,64	0,69	0,53	0,67	0,64											
	F	0,75	0,60	0,73	0,63	0,68	0,71	0,74	0,66	0,68	0,56	0,62	0,57	0,75	0,72	0,61	0,57	0,61	0,69	0,68	0,53	0,68	0,72	0,59	0,60	0,69											
	M	0,64	0,68	0,59	0,72	0,72	0,63	0,68	0,67	0,64	0,61	0,69	0,60	0,77	0,55	0,67	0,68	0,59	0,70	0,73	0,61	0,65	0,71	0,55	0,66	0,66											
	F	0,69	0,68	0,73	0,71	0,68	0,71	0,75	0,71	0,70	0,56	0,67	0,54	0,73	0,72	0,62	0,64	0,64	0,69	0,70	0,62	0,67	0,66	0,59	0,63	0,66											
	M	0,67	0,68	0,70	0,65	0,72	0,67	0,69	0,67	0,64	0,53	0,67	0,61	0,67	0,68	0,64	0,69	0,62	0,73	0,68	0,65	0,71	0,73	0,56	0,66	0,63											
MCI	F	0,68	0,67	0,76	0,70	0,74	0,66	0,78	0,74	0,72	0,53	0,65	0,55	0,69	0,71	0,68	0,54	0,64	0,65	0,64	0,54	0,65	0,67	0,61	0,63	0,69											
	M	0,72	0,65	0,70	0,66	0,63	0,60	0,70	0,68	0,61	0,56	0,69	0,57	0,73	0,64	0,60	0,64	0,65	0,44	0,62	0,67	0,68	0,72	0,55	0,66	0,68											
	F	0,65	0,64	0,64	0,70	0,65	0,65	0,64	0,64	0,66	0,57	0,66	0,57	0,71	0,69	0,63	0,71	0,69	0,63	0,73	0,68	0,70	0,67	0,54	0,67	0,63											
	M	0,62	0,67	0,65	0,65	0,70	0,65	0,61	0,65	0,56	0,58	0,70	0,59	0,66	0,62	0,64	0,70	0,64	0,70	0,67	0,59	0,63	0,72	0,54	0,66	0,56											
	F	0,64	0,68	0,70	0,66	0,68	0,68	0,72	0,72	0,67	0,59	0,70	0,59	0,71	0,58	0,74	0,66	0,62	0,66	0,67	0,59	0,69	0,73	0,47	0,71	0,65											
	M	0,66	0,63	0,60	0,64	0,66	0,57	0,64	0,60	0,54	0,59	0,68	0,63	0,68	0,64	0,67	0,68	0,63	0,56	0,70	0,68	0,68	0,71	0,51	0,63	0,62											
AD	F	0,59	0,59	0,68	0,63	0,72	0,72	0,63	0,67	0,60	0,54	0,68	0,58	0,68	0,58	0,64	0,65	0,63	0,67	0,73	0,71	0,70	0,67	0,60	0,63	0,62											
	M	0,62	0,66	0,63	0,65	0,69	0,63	0,65	0,64	0,59	0,56	0,64	0,66	0,75	0,63	0,56	0,70	0,65	0,69	0,66	0,67	0,65	0,66	0,54	0,62	0,61											
	F	0,54	nan	0,72	0,63	0,73	0,75	0,74	0,73	0,56	0,58	0,73	0,54	0,73	0,57	0,68	0,65	0,62	0,70	0,66	0,61	0,63	0,70	0,57	0,73	0,64											
	M	0,68	0,68	0,69	0,73	0,72	0,55	0,56	0,58	0,54	0,55	0,64	0,68	0,66	0,60	0,69	0,69	0,62	0,69	0,68	0,63	0,64	0,75	0,45	0,67	0,57											
	F	0,64	0,57	0,65	0,61	0,69	0,63	0,64	0,66	0,51	0,60	0,69	0,57	0,58	0,66	0,59	0,65	0,68	0,63	0,69	0,68	0,69	0,73	0,53	0,61	0,61											
	M	0,52	0,65	0,56	0,58	0,59	0,56	0,55	0,56	0,55	0,58	0,67	0,66	0,58	0,57	0,63	0,67	0,67	0,66	0,65	0,73	0,62	0,74	0,45	0,56	0,51											
AD	F	0,61	0,62	0,67	0,64	0,56	0,65	0,66	0,64	0,56	0,58	0,65	0,66	0,64	0,68	0,60	0,59	0,64	0,67	0,73	0,63	0,63	0,72	0,45	0,62	0,55											
	M	0,57	0,61	0,53	0,54	0,62	0,57	0,63	0,60	0,47	0,62	0,65	0,63	0,58	0,49	0,71	0,70	0,70	0,61	0,69	0,60	0,57	0,61	0,49	0,68	0,54											
	F	0,59	0,65	0,62	0,66	0,71	0,65	0,72	0,55	0,60	0,54	0,68	0,50	0,71	0,55	0,68	0,66	0,65	0,72	0,69	0,72	0,69	0,70	0,46	0,65	0,60											
	M	0,50	0,60	0,56	0,56	0,65	0,63	0,54	0,58	0,45	0,52	0,74	0,59	0,64	0,62	0,65	0,68	0,59	0,62	0,67	0,61	0,62	0,68	0,55	0,70	0,53											
	F	0,62	0,70	0,56	0,67	0,71	0,66	0,71	nan	0,62	0,59	0,72	0,67	0,76	0,64	0,52	0,71	0,47	0,67	0,71	0,70	0,61	0,68	0,63	0,76	0,63											
	M	0,57	0,49	0,56	0,61	0,60	0,46	0,62	0,62	0,56	0,57	0,69	0,63	0,59	0,60	0,69	0,68	0,68	0,58	0,67	0,64	0,61	0,66	0,44	0,78	0,60											

Escala de cores: 0,40 0,50 0,60 0,70 0,80

Figura 30 – Índices de precisão DSC obtidos para cada atlas em cada grupo de indivíduos

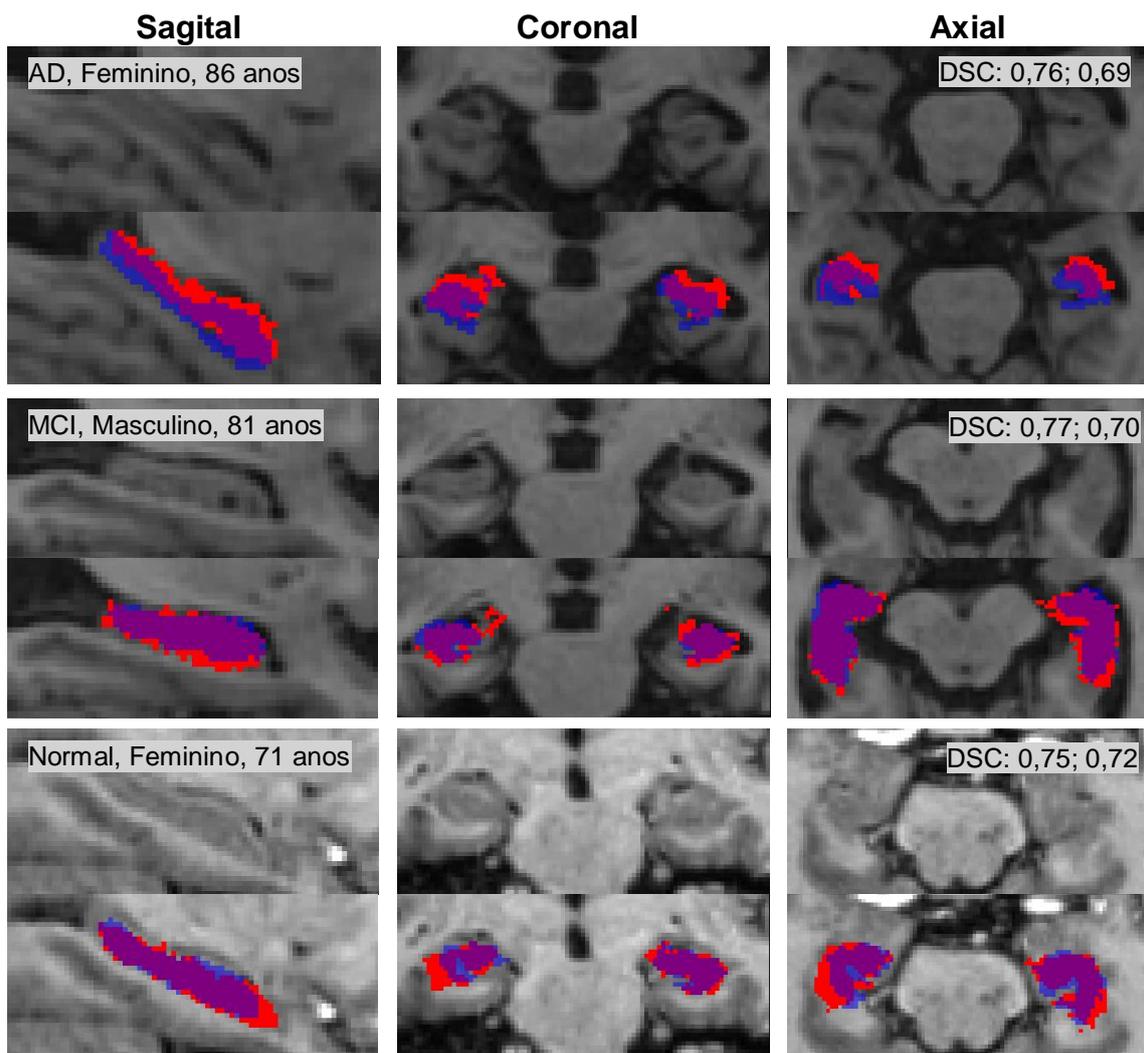


Figura 31 – Resultados da aplicação do método de segmentação proposto.

7.1 Efeitos da Seleção de Atlas

Para avaliar a influência da seleção de atlas através de meta-informação, os índices de precisão obtidos por tal método são comparados com os índices obtidos pela segmentação com duas metodologias de controle: através do uso do atlas padrão MNI152 Harvard-Oxford e através do cálculo da média da precisão dos atlas específicos. Neste último, é feita a média dos índices de precisão obtidos segmentando a imagem-alvo com os 23 atlas específicos disponíveis, excluindo-se o atlas específico que corresponde às características do paciente da imagem-alvo. A primeira abordagem permite comparar os índices alcançados com os índices obtidos através do uso de um atlas do cérebro padrão, no caso o MNI152 Harvard-Oxford. A segunda abordagem

permite avaliar a diferença de precisão entre utilizar um atlas selecionado pelas características do paciente ou um atlas selecionado aleatoriamente, dentro do mesmo conjunto.

O gráfico da Figura 32 apresenta os índices de precisão médios de cada grupo de imagens, separados pelas características dos indivíduos, obtidos através do método proposto e das duas metodologias de controle. Cada grupo de indivíduos corresponde a uma combinação única das três características utilizadas. Os grupos estão ordenados no eixo horizontal primeiramente por situação clínica (Normal, MCI, Alzheimer), após por faixa etária em ordem crescente e por fim pelo gênero (Feminino, Masculino).

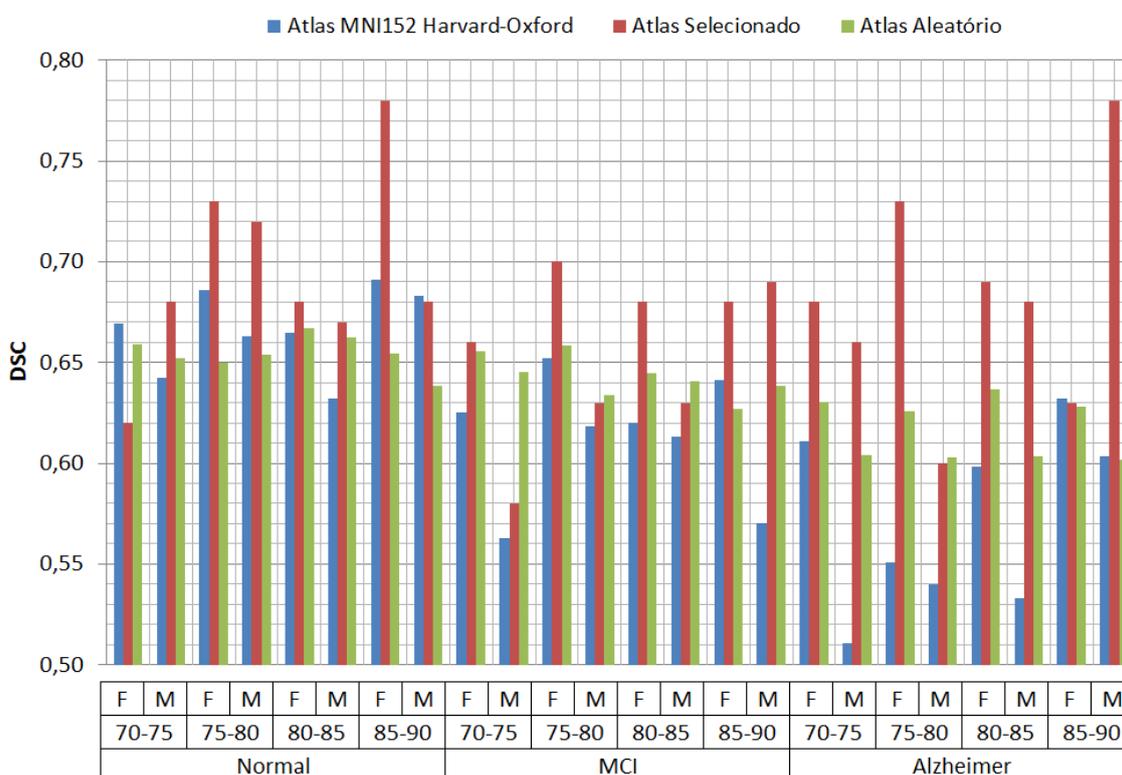


Figura 32 - Gráficos comparativo dos índices de precisão DSC obtidos através do uso de diferentes atlas

Em 17 dos 24 grupos houve aumento da precisão média de segmentação na utilização do atlas selecionado, tanto em comparação ao atlas padrão MNI152, quanto em relação ao índice médio dos demais atlas. O atlas selecionado é melhor que o atlas MNI152 em 21 grupos, sendo que em 2

grupos há um índice similar. Em comparação à média dos demais atlas, a utilização do atlas selecionado pelas características do paciente apresenta melhora no índice de precisão em 17 grupos, sendo que em 5 deles o índice é similar.

Na média geral, o índice DSC aumentou de $0,62 \pm 0,12$ com o atlas MNI152 para $0,68 \pm 0,11$ com o atlas selecionado. Através do teste T de significância para média de amostras verifica-se que este aumento é significativo ($p > 0,05$; $x = 0,62$; $\mu_0 = 0,68$; $s = 0,11$; $n = 352$). Na comparação com a média de todos os atlas o índice DSC aumentou de $0,64 \pm 0,11$ para $0,68 \pm 0,11$, que também é uma diferença significativa confirmada através do mesmo teste ($p > 0,05$; $x = 0,64$; $\mu_0 = 0,68$; $s = 0,11$; $n = 352$).

Na utilização do atlas padrão MNI152 e no índice médio dos atlas específicos há uma clara perda de precisão, nas situações clínicas mais avançadas, aqui, nos casos de MCI e Alzheimer, em relação aos indivíduos com situação clínica normal. Através da regressão linear dos índices de cada atlas (Figura 33) é possível observar que a reta é decrescente para estes dois atlas e permanece praticamente constante quando utilizando o atlas selecionado por meta-informação.

Esta observação pode ser explicada pelo fato de que nas situações mais avançadas de Alzheimer a atrofia do hipocampo é gradativamente maior, fazendo com que haja uma diferença maior para um hipocampo normal, como no caso do MNI152. O uso de atlas selecionado reduz este efeito, já que imagens mais similares passam a exigir menos da técnica de registro.

No que tange a idade dos indivíduos, observa-se uma pequena degradação dos índices de precisão para indivíduos mais velhos ao utilizar-se o atlas aleatório (Figura 34), porém menos acentuada que no caso da situação clínica. Este fato não é observado ao utilizar o atlas MNI152, apesar dos índices serem mais baixos de forma geral, para este atlas.

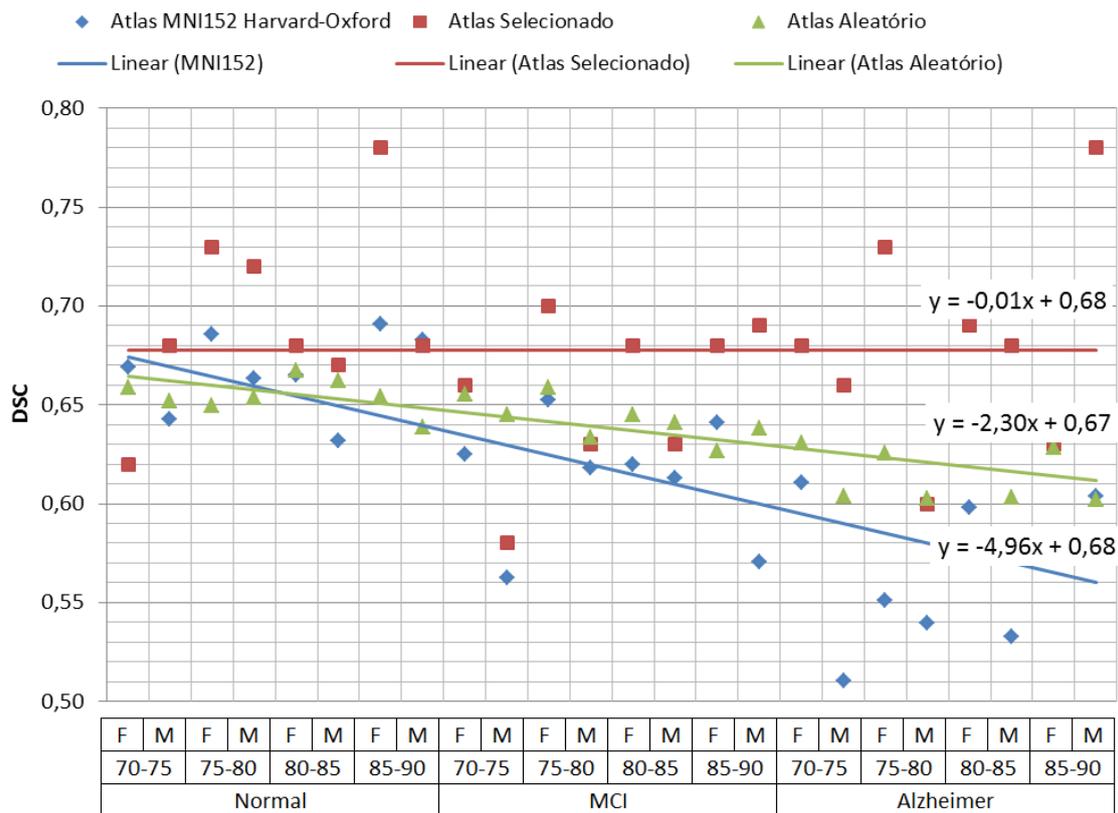


Figura 33 – Evolução do índice DSC em relação à situação clínica do paciente

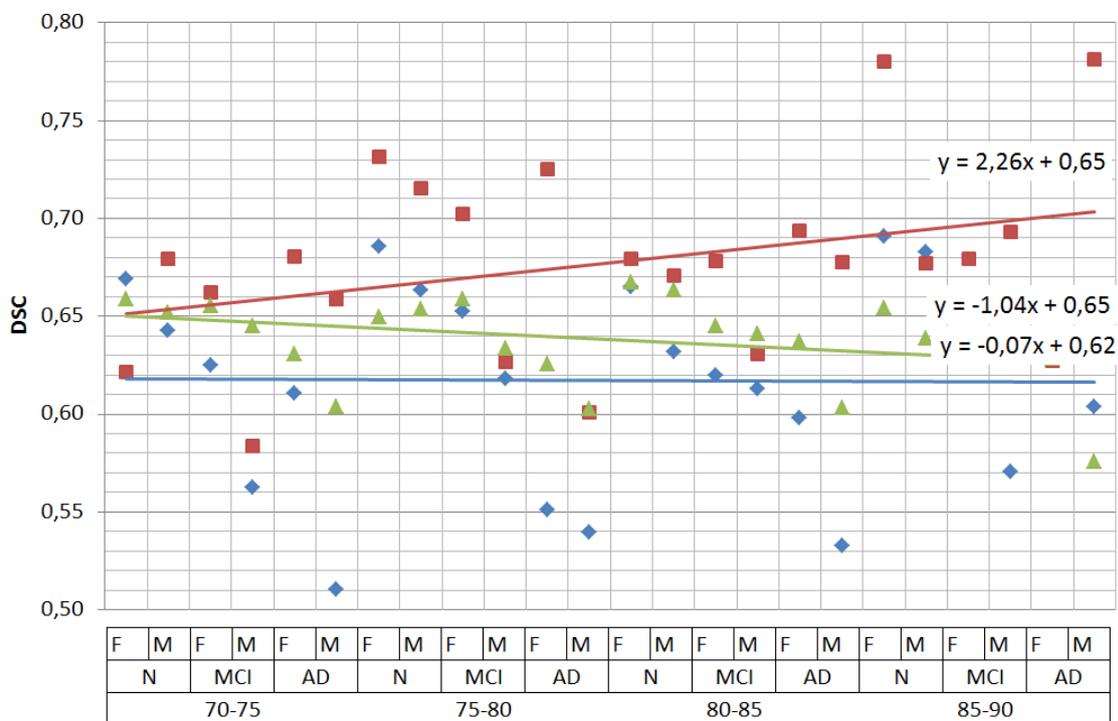


Figura 34 – Evolução do índice DSC em relação à idade do paciente

O Atlas MNI152 Harvard–Orford é mais “distante” dos indivíduos testados, do que o atlas construído a partir da média dos atlas da base ADNI, em termos de situação clínica, já que é construído com indivíduos normais jovens, enquanto os atlas utilizados são de indivíduos com situação clínica variada (normais, com MCI e Alzheimer). Neste sentido, é perceptível que a perda de precisão do atlas MNI152, para indivíduos doentes, é maior do que no atlas médio.

7.2 Relevância de cada parâmetro na seleção de atlas

De modo a avaliar separadamente a relevância de cada um dos três parâmetros para a precisão de segmentação, quando utilizando um atlas específico, foi empregada uma metodologia em que cada característica – faixa etária, situação clínica e gênero – foi excluída dos parâmetros de seleção e o resultado da segmentação comparado com o resultado quando utilizados os três parâmetros em conjunto.

Para o cálculo dos índices, quando determinado parâmetro não é utilizado na seleção, foi feita uma média dos índices obtidos com os atlas de todas as variações possíveis do parâmetro em questão. Por exemplo, para calcular o índice de precisão para o grupo de indivíduos Masculinos, com Alzheimer e na faixa etária 70–75 anos, quando a Faixa Etária não é utilizada na seleção, foi calculada uma média dos índices obtidos com os atlas Masculinos, com Alzheimer em todas as faixas etárias: 70-75, 75–80, 80–85 e 85–90 anos. Este procedimento foi realizado de forma análoga para os parâmetros Situação Clínica e Gênero.

Os gráficos da Figura 35 exibem os índices de precisão obtidos na exclusão de cada parâmetro com relação ao índice obtido quando utilizando os três parâmetros em conjunto. Os indivíduos estão agrupados por características da mesma forma que na seção 7.2.

Na supressão da faixa etária como parâmetro de seleção, utilizando somente a situação clínica e gênero, a média dos índices de precisão caiu de $0,68 \pm 0,11$ para $0,66 \pm 0,11$. Esta diferença é significativa ($p > 0,05$, $x = 0,68$; $\mu_0 =$

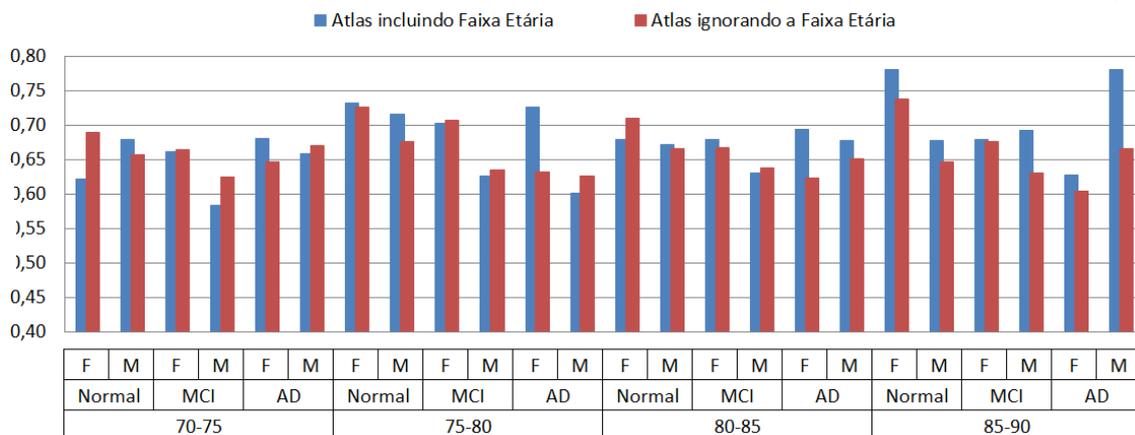
0,66; $s = 0,11$; $n = 1056$). Como é possível observar no primeiro gráfico da Figura 35, a diferença é mais acentuada na faixa etária de 85–90 (DSC $0,71 \pm 0,10$ para $0,66 \pm 0,11$). Este é um resultado esperado, já que nos indivíduos mais idosos a atrofia do hipocampo aumenta.

Conforme pode ser observado no segundo gráfico da Figura 35 a Situação Clínica também é relevante para a seleção de atlas. A sua exclusão dos parâmetros de seleção, utilizando somente a faixa etária e gênero ocasionou uma diminuição da precisão de $0,68 \pm 0,11$ para $0,66 \pm 0,11$, diferença significativa ($p > 0,05$; $x = 0,68$; $\mu_0 = 0,66$; $s = 0,11$; $n = 1056$).

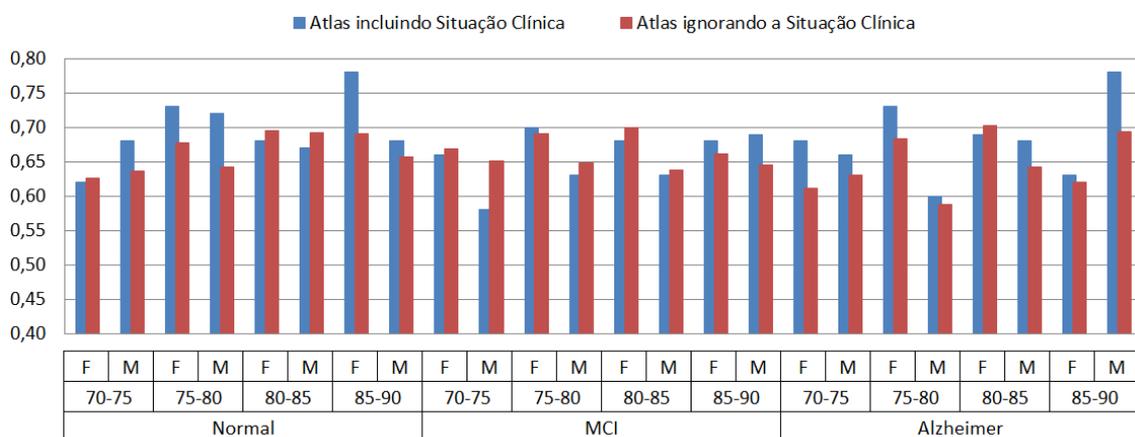
Por fim, a supressão do gênero como parâmetro de seleção, utilizando somente faixa etária e situação clínica, também gera uma diminuição na precisão de $0,68 \pm 0,11$ para $0,66 \pm 0,10$ ($p > 0,05$; $x = 0,68$; $\mu_0 = 0,66$; $s = 0,10$; $n = 1056$), significativa com 99,95% de confiança. Porém, a diferença é observada somente no grupo feminino (DSC de $0,70 \pm 0,10$ para $0,67 \pm 0,11$), sendo que no masculino não há diferença na média geral (DSC de $0,66 \pm 0,11$ para $0,66 \pm 0,11$).

Portanto, pode-se afirmar que os três parâmetros utilizados na seleção, faixa etária, situação clínica e gênero, são relevantes para o aumento de precisão, sendo que a supressão de qualquer um deles acarreta em diminuição da precisão.

Influência da Faixa Etária



Influência da Situação Clínica



Influência do Gênero

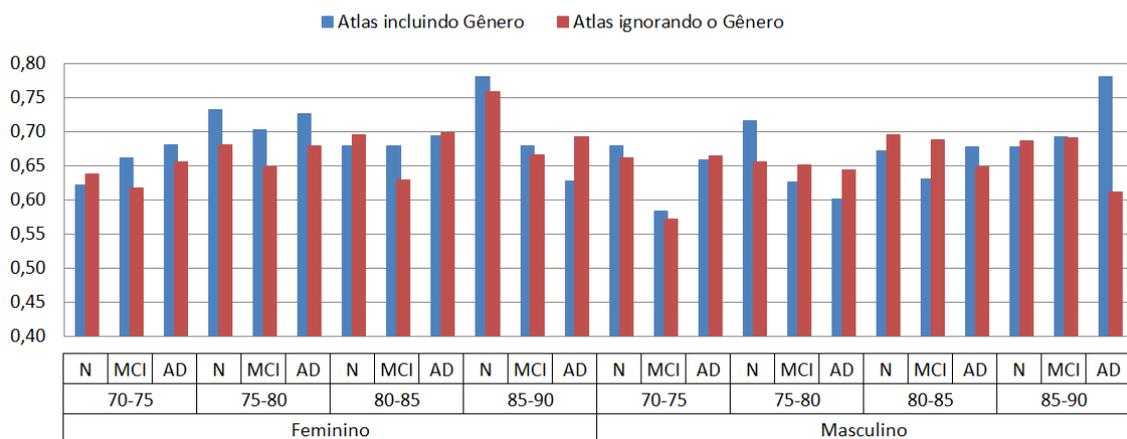


Figura 35 - Gráficos comparativos da influência dos parâmetros de seleção utilizados.

7.3 Técnicas de Registro: ART versus SyN

Para avaliar a influência das duas técnicas de registro na precisão de segmentação do método desenvolvido, foram realizadas duas baterias de testes com os 352 volumes, cada uma com um dos métodos de registro não-linear. Em cada bateria, os volumes foram segmentados com os 25 atlas. O primeiro gráfico da Figura 36 exibe os índices de precisão obtidos para as duas versões, quando utilizado o atlas padrão MNI152 Harvard-Oxford. O segundo gráfico exibe os índices obtidos para as duas versões quando utilizando o atlas selecionado por meta-informação.

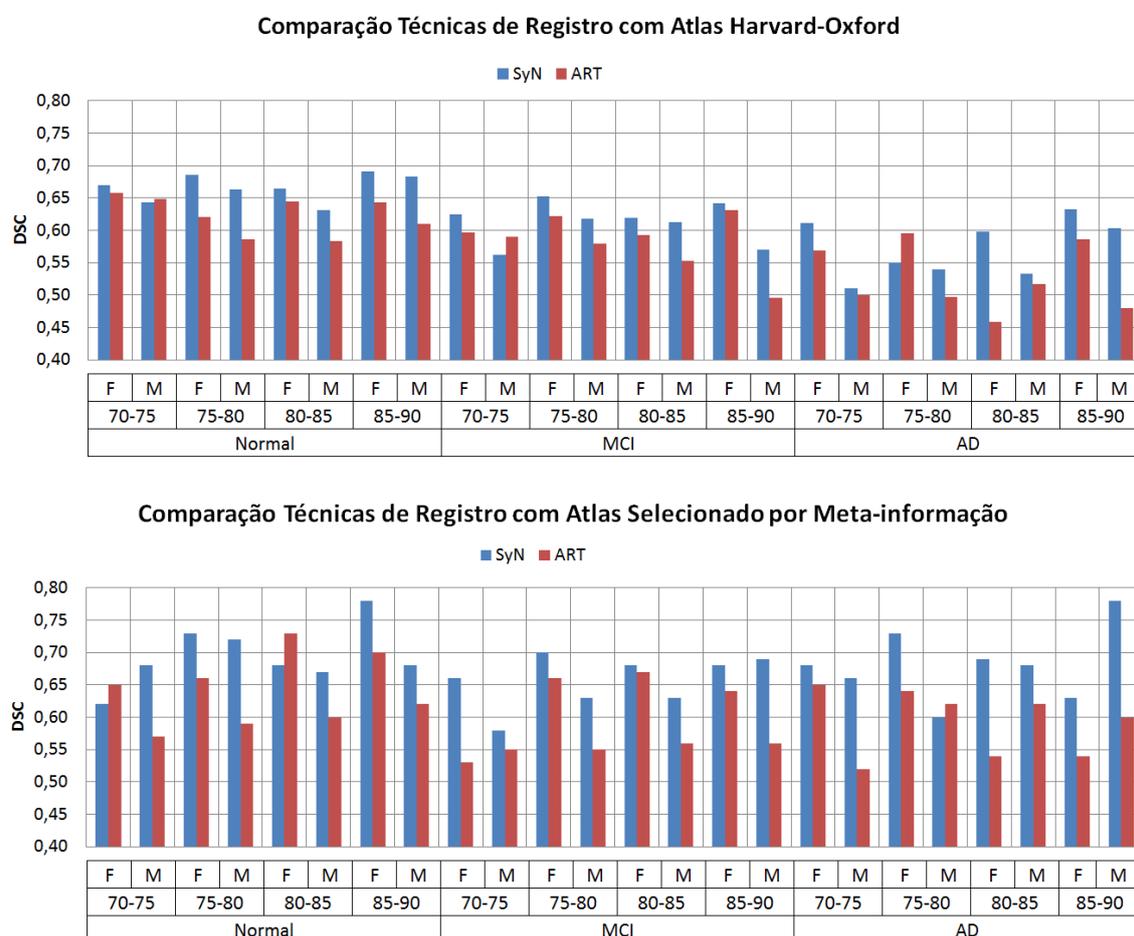


Figura 36 – Comparação dos índices de precisão obtidas pelas técnicas de registro ART e SyN

Na média geral, utilizando o método de segmentação com seleção de atlas por meta-informação, o emprego da técnica SyN resultou em um índice DSC de $0,68 \pm 0,11$ em contrapartida à $0,61 \pm 0,10$ da técnica ART. Esta diferença

é significativa pelo teste t para média de amostra ($p > 0,05$; $\bar{x} = 0,68$; $\mu_0 = 0,61$; $s = 0,10$; $n = 352$).

Estes resultados são semelhantes aos do experimento de Klein et al. (Klein, et al. 2009), que observaram uma precisão superior do SyN em relação ao ART para registro da região do hipocampo. Os autores obtiveram índices DSC de aproximadamente 0,5 com o ART e 0,6 para o SyN, para a região do hipocampo, em imagens de indivíduos normais. A superioridade dos índices obtidos pelo método utilizado, em relação aos índices de Klein et al. demonstra a importância da utilização de atlas específicos na segmentação do hipocampo.

A observação da evolução dos índices obtidos com o atlas padrão MNI152 (Figura 36), quando os grupos são ordenados por faixa etária e situação clínica, mostra que as duas técnicas de registro apresentam comportamentos similares, no sentido de que os índices de precisão caem para indivíduos mais idosos e doentes. Portanto, nenhuma das duas técnicas consegue registrar corretamente indivíduos com diferenças anatômicas tão grandes quanto as observadas nestes casos. De mesma forma, as duas técnicas mantêm comportamentos similares quando é utilizado um atlas selecionado com as características do indivíduo segmentado, com os índices de precisão se mantendo estáveis.

7.4 Custo Computacional

O tempo de computação médio para um volume de entrada, com resolução 256x256x180 pixels, é de aproximadamente 5 minutos, quando empregado a técnica de registro não-linear ART e 10 minutos quando utilizado a técnica SyN. Esta média é calculada pela execução em uma CPU Intel 3,0Ghz. O registro não-linear corresponde a grande parte do custo computacional do método de segmentação implementado, chegando a aproximadamente 60% na do tempo total do processo de segmentação na versão com ART e pouco mais de 80% na versão com SyN. Nestas condições, o registro linear corresponde a aproximadamente 1,5 minutos da execução. Os demais processos: seleção de atlas, segmentação do cérebro e conversões de formato entre as etapas, são executados em menos de 30 segundos.

Este tempo de computação é reduzido se comparado a outros métodos de segmentação do tipo Multi-Atlas, Atlas-Probabilístico, que consomem mais tempo conforme se pode observar na **Tabela 3**. Na utilização em rotina clínica o tempo de 10 minutos é viável, dado que o método não requer nenhum tipo de intervenção do usuário durante a execução e poderia, portanto, ser executado em lote, por exemplo.

Tabela 3 – Tempos de computação de alguns métodos de segmentação de hipocampo

Autor	Tipo de Método	Tempo de Computação	Hardware
Duschesne et al. 2002	AAM	40min	Pentium III 500MHz
Pitiot et al. (2004)	ASM	6min	Pentium III 1GHz
Fischl et al. 2002	Atlas-Probabilístico	30min	Pentium III 1GHz
Klemencic et al. 2004	ASM	3min	Pentium III 1,6GHz
Van der Lijn et al. 2008	Atlas-probabilístico	5 – 8h	Opteron 2,2GHz
Aljabar et al. 2009	Multi-Atlas	3h	Pentium IV 2,4GHz

8 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho apresentou uma nova abordagem para um método automático de segmentação de hipocampo, através da segmentação baseada em atlas-simples com a seleção do atlas por meio de meta-informação.

Através de avaliação com um conjunto de imagens de teste com mais de 350 indivíduos, da base ADNI, pode-se verificar que a seleção de atlas por meta-informação proporciona um aumento significativo na precisão de segmentação, quando comparado à técnica de atlas-simples padrão, ou à técnica similar, proposta por Aljabar *et al* (Aljabar, et al. 2009), que também faz seleção de atlas com bases e meta-informação.

Além disso, foi possível confirmar a relevância das três características escolhidas como parâmetros de seleção.

Na avaliação realizada, o método de seleção por meta-informação, alcançou índices DSC médios de 0,68, frente ao índice de 0,62 obtido quando foi utilizado o atlas padrão MNI152. O índice representa um ganho significativo, principalmente em indivíduos com MCI ou Alzheimer, situações nas quais a precisão se mantém estável, diferente do que acontece com a abordagem padrão em que a precisão decresce de forma constante, conforme a situação clínica avança para o quadro de Alzheimer.

Índices similares, e até superiores, foram obtidos em métodos do tipo atlas-simples propostos anteriormente (Hogan, et al. 2000), (Carmichael, et al. 2005), (Barnes, Boyes, et al. 2007), (Tang, et al. 2012), porém, a robustez destes métodos, para indivíduos idosos, com MCI ou Alzheimer não é garantida, já que os mesmos não são validados para este tipo de indivíduos ou são validados com um número reduzido de imagens, conforme pode ser visto na **Tabela 1**. O índice aqui apresentado, para o método implementado, foi obtido sobre 352 indivíduos, todos idosos, divididos entre os normais, com MCI ou Alzheimer.

Em termos de custo computacional, o método implementado tem é bastante inferior ao método similar que também realiza seleção com meta-informação, proposto por Aljabar (Aljabar, et al. 2009), pois este emprega

uma técnica multi-atlas ao invés da atlas-simples aqui utilizada. Enquanto que o método proposto aqui realiza a segmentação de um indivíduo no tempo de 10 minutos, o método de Aljabar et al. leva de 3 a 4 horas. Esta diferença deve-se principalmente ao grande número de registros não-lineares executados em uma técnica multi-atlas. Além disso, no método de Aljabar et al. é empregada seleção de atlas por similaridade de imagem, que é mais custo computacionalmente quando comparada com a seleção por meta-informação.

Adicionalmente cabe comentar que no trabalho de Aljabar et al. não são especificados quais características são utilizadas como parâmetros de seleção para o atlas. Na abordagem implementada aqui, do tipo atlas-simples, isto é importante, já que um atlas diferente deve ser preparado para cada combinação de valores dos parâmetros utilizados. Desta forma, para uma quantidade grande de parâmetros, o número de atlas necessários cresce rapidamente. Como a escolha de um bom atlas não é tarefa simples, o ideal é que o número de parâmetros seja reduzido, suprimindo aqueles que não produzem variabilidade anatômica no indivíduo.

Através dos testes executados, foi possível avaliar a relevância dos três parâmetros utilizados na seleção de atlas: gênero do indivíduo, faixa etária e situação clínica. Através de uma metodologia de supressão de um parâmetro por vez, foi possível concluir que estas três características são relevantes como parâmetros de seleção, pois ao não utilizar um deles na seleção do atlas a precisão de segmentação caiu significativamente.

Das técnicas de registro não-linear testadas para o método de segmentação, o SyN (Avants, et al. 2008) mostrou-se superior ao ART (Ardekani, Guckemus, et al. 2005), apesar de ter um custo computacional mais elevado. O seu uso elevou o índice DSC de 0,61 para 0,68. No entanto, a precisão de ambos cai ao registrar indivíduos com diferença grande na anatomia, como no caso do registro de um indivíduo normal com um atlas criado a partir de indivíduos com Alzheimer, por exemplo. Este fato é observado pela curva decrescente de precisão gerada quando se utiliza um atlas fixo na segmentação, problema que é contornado pela uso de seleção de atlas.

O registro não-linear tem grande influência, tanto na precisão de segmentação, quanto no custo computacional, de grande parte das abordagens de métodos computacionais para segmentação de hipocampo e demais estruturas cerebrais, em especial aquelas baseadas em atlas. Da mesma forma, no método implementado, a precisão da técnica de registro influencia diretamente a precisão da segmentação final, como pode ser observado na comparação das duas técnicas testadas. Com relação ao custo computacional do registro, mais de 90% do tempo de computação, do método implementado, é em decorrência das duas etapas de registro linear e não-linear. Assim, melhorias nas técnicas de registro beneficiariam métodos de segmentação baseados em atlas, nestes dois quesitos.

Como trabalho futuro sugere-se também a incorporação de Modelos Deformáveis (seção 3.4.7) ao processo de segmentação proposto. O uso de registro com um atlas selecionado fornece fortes restrições geométricas e espaciais à superfície gerada pela segmentação, o que é necessário já que as intensidades da imagem por si só não permitem a detecção inequívoca das bordas. Porém, as técnicas de registro não-linear tem precisão limitada, mesmo ao registrar indivíduos com anatomia semelhante (Klein, et al. 2009). Assim, os modelos deformáveis podem adicionar flexibilidade ao processo de segmentação, fazendo o ajuste fino do contorno final. No caso do modelo apresentado neste trabalho, a incorporação de um modelo deformável no processo de segmentação pode ser feita sem alterações, através do uso do resultado da segmentação como contorno inicial para o modelo deformável. Além disso, o uso de modelos deformáveis, apesar de exigir extenso treinamento inicial, tem custo computacional baixo (Liew e Yan 2006), conforme também pode ser visto na **Tabela 3**.

9 BIBLIOGRAFIA

- Akhondi-Asl, Alireza, Kourosh Jafari-Khouzani, Kost Elisevich, e Hamid Soltanian-Zadeh. "Hippocampal volumetry for lateralization of temporal lobe epilepsy: Automated versus manual methods." *NeuroImage* 54, Supplement 1, n. 0 (2011): pp. S218 - S226.
- Akselrod-Ballin, Ayelet, Meirav Galun, John Moshe Gomori, Achi Brandt, e Ronen Basri. "Prior knowledge driven multiscale segmentation of brain MRI." *Proceedings of the 10th international conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Berlin, Heidelberg, 2007. pp. 118--126.
- Aljabar, P., R.A. Heckemann, A. Hammers, J.V. Hajnal, e D. Rueckert. "Multi-atlas based segmentation of brain images: Atlas selection and its effect on accuracy." *NeuroImage* 46, n. 3 (2009): pp. 726-738.
- Ardekani, B.A., et al. "Quantitative comparison of algorithms for inter-subject registration of 3D volumetric brain MRI scans." *Journal of neuroscience methods* 142, n. 1 (2005): pp. 67-76.
- Ardekani, B.A., M. Braun, B.F. Hutton, I. Kanno, e H. Iida. "A fully automatic multimodality image registration algorithm." *Journal of computer assisted tomography* 19, n. 4 (1995): pp. 615.
- Arnold, James B., et al. "Qualitative and Quantitative Evaluation of Six Algorithms for Correcting Intensity Nonuniformity Effects." *NeuroImage* 13, n. 5 (2001): pp. 931-943.
- Artaechevarria, X., A. Munoz-Barrutia, e C. Ortiz-de-Solorzano. "Combination Strategies in Multi-Atlas Image Segmentation: Application to Brain MR Data." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28, n. 8 (2009): pp. 1266-1277.
- Ashburner, J. "MRI sensitivity correction and tissue classification." *NeuroImage* 7 (1998).

- Ashton, E.A., K.J. Parker, M.J. Berg, e Chang Wen Chen. "A novel volumetric feature extraction technique with applications to MR images." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16, n. 4 (1997): pp. 365-371.
- Ashton, Edward A., Jonathan K. Riek, Larry Molinelli, Michel J. Berg, e Kevin J. Parker. "A method for fully automated measurement of neurological structures in MRI." Edição: Milan Sonka, & J. Michael Fitzpatrick. 2003. pp. 1125-1134.
- Asman, A., e B. Landman. "Robust Statistical Label Fusion through Consensus Level, Labeler Accuracy and Truth Estimation (COLLATE)." *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, n. 99 (2011): pp. 1.
- Atho, F.E.C., A.J.M. Traina, C. Traina, P.R.B. Diniz, e A.C. dos Santos. "The Similarity Cloud Model: A novel and efficient hippocampus segmentation technique." *Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2011 24th International Symposium on*. 2011. pp. 1-6.
- Avants, B.B., CL Epstein, M. Grossman, e J.C. Gee. "Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain." *Medical image analysis* 12, n. 1 (2008): pp. 26-41.
- Balafar, M. A., A. R. Ramli, M. I. Saripan, e S. Mashohor. "Review of brain MRI image segmentation methods." *Artif. Intell. Rev.* 33, n. 3 (2010): pp. 261–274.
- Barnes, J., et al. "A comparison of methods for the automated calculation of volumes and atrophy rates in the hippocampus." *NeuroImage* 40, n. 4 (2008): pp. 1655-1671.
- Barnes, J., et al. "Automatic calculation of hippocampal atrophy rates using a hippocampal template and the boundary shift integral." *Neurobiology of Aging* 28, n. 11 (2007): pp. 1657-1663.
- Beg, M.F., M.I. Miller, A. Trounev, e L. Younes. "Computing large deformation metric mappings via geodesic flows of diffeomorphisms." *International Journal of Computer Vision* 61, n. 2 (2005): pp. 139-157.

- Belaroussi, Boubakeur, Julien Milles, Sabin Carme, Yue Min Zhu, e Hugues Benoit-Cattin. "Intensity non-uniformity correction in MRI: Existing methods and their validation." *Medical Image Analysis* 10, n. 2 (2006): pp. 234-246.
- Bernstein, Matt A., Kevin E. King, Xiaohong Joe Zhou, e Wilson Fong. "Handbook of MRI Pulse Sequences." *Medical Physics* 32, n. 5 (2005): pp. 1452.
- Bishop, Courtney A., Mark Jenkinson, Jesper Andersson, Jerome Declerck, e Dorit Merhof. "Novel Fast Marching for Automated Segmentation of the Hippocampus (FMASH): Method and validation on clinical data." *NeuroImage* 55, n. 3 (2011): pp. 1009-1019.
- Bobinski, Maciej, et al. "Neurofibrillary pathology and correlation with hippocampal formation atrophy in Alzheimer disease." *Neurobiology of Aging* 17, n. 6 (1996): pp. 909-919.
- Boyes, Richard G., et al. "Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils." *NeuroImage* 39, n. 4 (2008): pp. 1752-1762.
- Brinkmann, B. H, A. Manduca, e R. A Robb. "Optimized homomorphic unsharp masking for MR grayscale inhomogeneity correction." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, n. 2 (1998): pp. 161-171.
- Brown, Lisa Gottesfeld. "A survey of image registration techniques." *ACM Comput. Surv.* 24, n. 4 (1992): pp. 325-376.
- Buades, A., B. Coll, e J. M Morel. "A non-local algorithm for image denoising." *IEEE*, 2005. pp. 60-65.
- Cabezas, Mariano, Arnau Oliver, Xavier Lladó, Jordi Freixenet, e Meritxell Bach Cuadra. "A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images." *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 104, n. 3 (2011): pp. e158-e177.

- Carmichael, Owen T., et al. "Atlas-based hippocampus segmentation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." *NeuroImage* 27, n. 4 (2005): pp. 979-990.
- Carnevalle, A.D., J.M. Rondina, e F. Cendes. "Estudo Comparativo para Validação de Sistema Semi-Automático na Segmentação da Região Hipocampal em Imagens de RMN." CBIS, 2002.
- Chen, M., T. Kanade, D. Pomerleau, e J. Schneider. "3-D deformable registration of medical images using a statistical atlas." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention--MICCAI'99*. 1999. pp. 621-630.
- Chen, Wenyan, Shutao Li, Fucang Jia, e Xiaodong Zhang. "Segmentation of hippocampus based on ROI atlas registration." *IT in Medicine and Education (ITME), 2011 International Symposium on*. 2011. pp. 226-230.
- Christensen, G.E., S.C. Joshi, e M.I. Miller. "Volumetric transformation of brain anatomy." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 16, n. 6 (1997): pp. 864-877.
- Chupin, M., et al. "Fully automatic hippocampus segmentation discriminates between early Alzheimer's disease and normal aging." *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*. 2008. pp. 97-100.
- Chupin, Marie, et al. "Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease." *NeuroImage* 34, n. 3 (2007): pp. 996-1019.
- Chupin, Marie, et al. "Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI." *Hippocampus* 19, n. 6 (2009): pp. 579-587.
- Clark, M. C, L. O Hall, D. B Goldgof, L. P Clarke, R. P Velthuizen, e M. S Silbiger. "MRI segmentation using fuzzy clustering techniques." *IEEE*

- Engineering in Medicine and Biology Magazine* 13, n. 5 (1994): pp. 730-742.
- Clarke, L.P., et al. "MRI segmentation: Methods and applications." *Magnetic Resonance Imaging* 13, n. 3 (1995): pp. 343-368.
- Cohen, Mark S, Richard M DuBois, e Michael M Zeineh. "Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging." *Human Brain Mapping* 10, n. 4 (2000): pp. 204-211.
- Collins, D. Louis, e Jens C. Pruessner. "Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion." *NeuroImage* 52, n. 4 (2010): pp. 1355-1366.
- Collins, DL, e AC Evans. "Animal validation and applications of online registration-based segmentation." *International journal of pattern recognition and artificial intelligence* 11, n. 8 (1997): pp. 1271-1294.
- Cootes, T., G. Edwards, e C. Taylor. "Active appearance models." *Computer Vision—ECCV'98*, 1998: pp. 484-498.
- Cootes, T.F., C.J. Taylor, D.H. Cooper, e J. Graham. "Active shape models-their training and application." *Computer vision and image understanding* 61, n. 1 (1995): pp. 38-59.
- Coupé, Pierrick, José V. Manjan, Vladimir Fonov, Jens Pruessner, Montserrat Robles, e D. Louis Collins. "Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation." *NeuroImage* 54, n. 2 (2011): pp. 940-954.
- Crum, William R., Rachael I. Scahill, e Nick C. Fox. "Automated Hippocampal Segmentation by Regional Fluid Registration of Serial MRI: Validation and Application in Alzheimer's Disease." *NeuroImage* 13, n. 5 (2001): pp. 847-855.
- Csernansky, John G., et al. "Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95, n. 19 (1998): pp. 11406-11411.

- de Alejo, Pérez, et al. "Computer-assisted enhanced volumetric segmentation magnetic resonance imaging data using a mixture of artificial neural networks." *Magnetic Resonance Imaging* 21, n. 8 (2003): pp. 901 - 912.
- Desikan, Rahul S., et al. "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest." *NeuroImage* 31, n. 3 (2006): pp. 968-980.
- Dice, Lee R. "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species." *Ecology* 26, n. 3 (1945): pp. 297-302.
- Dubois, Bruno, et al. "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." *The Lancet Neurology* 6, n. 8 (2007): pp. 734-746.
- Duchesne, S., J.C. Pruessner, e D.L. Collins. "Appearance-Based Segmentation of Medial Temporal Lobe Structures." *NeuroImage* 17, n. 2 (2002): pp. 515-531.
- Fischl, Bruce, et al. "Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain." *Neuron* 33, n. 3 (2002): pp. 341-355.
- Fonov, V., A.C. Evans, K. Botteron, C.R. Almli, R.C. McKinstry, e D.L. Collins. "Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies." *NeuroImage* 54, n. 1 (2011): pp. 313.
- Forrest, Wayne. "3-tesla MRI goes mainstream with powerful new applications." *auntminnie.com - Special Report: Trends in Radiology*, 2007.
- Freeborough, Peter A., Nick C. Fox, e Richard I. Kitney. "Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3-D MRI brain scans." *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 53, n. 1 (1997): pp. 15-25.
- Frisoni, G. B. "Structural imaging in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: problems and tools." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 70, n. 6 (2001): pp. 711-718.

- Friston, K.J., J. Ashburner, C.D. Frith, J.B. Poline, J.D. Heather, e R.S.J. Frackowiak. "Spatial registration and normalization of images." *Human brain mapping* 3, n. 3 (1995): pp. 165-189.
- Ge, Y., J. M Fitzpatrick, B. M Dawant, J. Bao, R. M Kessler, e R. A Margolin. "Accurate localization of cortical convolutions in MR brain images." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 15, n. 4 (1996): pp. 418-428.
- Gelenbe, E., Yutao Feng, e K. R.R Krishnan. "Neural network methods for volumetric magnetic resonance imaging of the human brain." *Proceedings of the IEEE* 84, n. 10 (1996): pp. 1488-1496.
- Geman, Stuart, e Donald Geman. "Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and the Bayesian Restoration of Images." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* PAMI-6, n. 6 (1984): pp. 721-741.
- Ghanei, A., Hamid Soltanian-Zadeh, e Joe P Windham. "A 3D deformable surface model for segmentation of objects from volumetric data in medical images." *Computers in Biology and Medicine* 28, n. 3 (1998): pp. 239-253.
- Gibbs, P, D L Buckley, S J Blackband, e A Horsman. "Tumour volume determination from MR images by morphological segmentation." *Physics in Medicine and Biology* 41, n. 11 (1996): pp. 2437-2446.
- Greig, DM, BT Porteous, e A.H. Seheult. "Exact maximum a posteriori estimation for binary images." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 1989: pp. 271-279.
- Hall, L.O., A.M. Bensaid, L.P. Clarke, R.P. Velthuizen, M.S. Silbiger, e J.C. Bezdek. "A comparison of neural network and fuzzy clustering techniques in segmenting magnetic resonance images of the brain." *Neural Networks, IEEE Transactions on* 3, n. 5 (1992): pp. 672-682.
- Haller, J W, et al. "Three-dimensional hippocampal MR morphometry with high-dimensional transformation of a neuroanatomic atlas." *Radiology* 202, n. 2 (1997): pp. 504-510.

- Hammers, A., et al. "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe." *Human brain mapping* 19, n. 4 (2003): pp. 224-247.
- Han, Xiao, e Bruce Fischl. "Atlas Renormalization for Improved Brain MR Image Segmentation Across Scanner Platforms." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 26, n. 4 (2007): pp. 479-486.
- Haralick, Robert M, e Linda G Shapiro. *Computer and Robot Vision*. Vol. 1. Addison-Wesley, 1992.
- Haralick, Robert M., e Linda G. Shapiro. *Image segmentation techniques*. Vol. 29. 1985.
- Heckemann, Rolf A., Joseph V. Hajnal, Paul Aljabar, Daniel Rueckert, e Alexander Hammers. "Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion." *NeuroImage* 33, n. 1 (2006): pp. 115-126.
- Held, K., E.R. Kops, B.J. Krause, W.M. Wells, R. Kikinis, e H.-W. Muller-Gartner. "Markov random field segmentation of brain MR images." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16, n. 6 (1997): pp. 878-886.
- Hogan, Robert, et al. "Magnetic resonance imaging deformation-based segmentation of the hippocampus in patients with mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy." *Journal of Digital Imaging* 13 (2000): pp. 217-218.
- Hounsfield, Godfrey N. *Computed Medical Imaging*. Vol. 210. 1980.
- Hu, Shiyan, Pierrick Coupé, Jens C. Pruessner, e D. Louis Collins. "Appearance-based modeling for segmentation of hippocampus and amygdala using multi-contrast MR imaging." *NeuroImage* 58, n. 2 (2011): pp. 549-559.
- Jaccard, Paul. "The Distribution of the Flora in the Alpine Zone." *New Phytologist* 11, n. 2 (1912): pp. 37-50.
- Jähne, Bernd, e Horst Haussecker. *Computer vision and applications: a guide for students and practitioners*. Academic Press, 2000.

- Jain, Ramesh, Rangachar Kasturi, e Brian G. Schunck. *Machine vision*. McGraw-Hill, 1995.
- Jenkinson, M., P. Bannister, M. Brady, e S. Smith. "Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images." *Neuroimage* 17, n. 2 (2002): pp. 825-841.
- Jenkinson, M., S. Smith, e others. "A global optimisation method for robust affine registration of brain images." *Medical image analysis* 5, n. 2 (2001): pp. 143-156.
- Kass, M., A. Witkin, e D. Terzopoulos. "Snakes: Active contour models." *International journal of computer vision* 1, n. 4 (1988): pp. 321-331.
- Kelemen, A., G. Szekely, e G. Gerig. "Elastic model-based segmentation of 3-D neuroradiological data sets." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 18, n. 10 (1999): pp. 828-839.
- Khan, Ali R., Nicolas Cherbuin, Wei Wen, Kaarin J. Anstey, Perminder Sachdev, e Mirza Faisal Beg. "Optimal weights for local multi-atlas fusion using supervised learning and dynamic information (SuperDyn): Validation on hippocampus segmentation." *NeuroImage* 56, n. 1 (2011): pp. 126-139.
- Kidwell, Chelsea S., et al. "Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 292, n. 15 (2004): pp. 1823-1830.
- Kim, Hosung, Tommaso Mansi, Neda Bernasconi, e Andrea Bernasconi. "Surface-based multi-template automated hippocampal segmentation: Application to temporal lobe epilepsy." *Medical Image Analysis*, n. 0 (2012).
- Kim, SH, et al. "Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients." *J Comput Assist Tomogr* 17, n. 4 (1993): pp. 633-640.
- Klein, A., et al. "Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration." *Neuroimage* 46, n. 3 (2009): pp. 786.

- Klein, Arno, et al. "Evaluation of volume-based and surface-based brain image registration methods." *NeuroImage* 51, n. 1 (2010): pp. 214-220.
- Klemencic, J., J.P.W. Pluim, M.A. Viergever, H.G. Schnack, e V. Valencic. "Non-rigid registration based active appearance models for 3D medical image segmentation." *Journal of Imaging Science and Technology* 48, n. 2 (2004): pp. 166-171.
- Lauric, Ra, e Sarah Frisken. "Soft Segmentation of CT Brain Data." 2007.
- Leung, Kelvin K., et al. "Automated cross-sectional and longitudinal hippocampal volume measurement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." *NeuroImage* 51, n. 4 (2010): pp. 1345-1359.
- Li, Chunlin, D. B Goldgof, e L. O Hall. "Knowledge-based classification and tissue labeling of MR images of human brain." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 12, n. 4 (1993): pp. 740-750.
- Liedtke, C E, T Gahm, F Kappei, e B Aeikens. "Segmentation of microscopic cell scenes." *Analytical and Quantitative Cytology and Histology / the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology* 9, n. 3 (1987): pp. 197-211.
- Liew, Alan W.C., e Hong Yan. "Current Methods in the Automatic Tissue Segmentation of 3D Magnetic Resonance Brain Images." *Current Medical Imaging Reviews* 2, n. 1 (2006): pp. 91-103.
- Lijn, van der, Tom den Heijer, Monique M.B. Breteler, e Wiro J. Niessen. "Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts." *NeuroImage* 43, n. 4 (2008): pp. 708-720.
- Lötjönen, Jyrki MP., et al. "Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images." *NeuroImage* 49, n. 3 (2010): pp. 2352-2365.
- Lötjönen, Jyrki, et al. "Fast and robust extraction of hippocampus from MR images for diagnostics of Alzheimer's disease." *NeuroImage* 56, n. 1 (2011): pp. 185-196.

- Maintz, J.B.A., e M.A. Viergever. "An overview of medical image registration methods." *UU-CS*, n. 1998-22 (1998).
- Manousakas, I.N., P.E. Undrill, G.G. Cameron, e T.W. Redpath. "Split-and-Merge Segmentation of Magnetic Resonance Medical Images: Performance Evaluation and Extension to Three Dimensions." *Computers and Biomedical Research* 31, n. 6 (1998): pp. 393-412.
- Mehta, Shashi Bhushan, Santanu Chaudhury, Asok Bhattacharyya, e Amarnath Jena. "A soft-segmentation visualization scheme for magnetic resonance images." *Magnetic Resonance Imaging* 23, n. 7 (2005): pp. 817-828.
- Miranda, P.A.V., A.X. Falcao, e J.K. Udupa. "Cloud bank: A multiple clouds model and its use in MR brain image segmentation." *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI '09. IEEE International Symposium on*. 2009. 506-509.
- Morra, J.H., Zhuowen Tu, L.G. Apostolova, A.E. Green, A.W. Toga, e P.M. Thompson. "Comparison of AdaBoost and Support Vector Machines for Detecting Alzheimer's Disease Through Automated Hippocampal Segmentation." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 29, n. 1 (2010): pp. 30-43.
- Nadel, Lynn. "The hippocampus and space revisited." *Hippocampus* 1, n. 3 (1991): 221-229.
- Patenaude, Brian, Stephen M. Smith, David N. Kennedy, e Mark Jenkinson. "A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation." *NeuroImage* 56, n. 3 (2011): pp. 907-922.
- Perona, P., e J. Malik. "Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 12, n. 7 (1990): pp. 629-639.
- Pham, D., C. Prince, J.L.and, e A.P. Dagher. "An Automated Technique for Statistical Characterization of Brain Tissues in Magnetic Resonance Imaging." 1997.

- Pham, Dzung L., Chenyang Xu, e Jerry L. Prince. "Current Methods in Medical Image Segmentation." *Annual Review of Biomedical Engineering* 2, n. 1 (2000): pp. 315-337.
- Pluta, John, Brian B. Avants, Simon Glynn, Suyash Awate, James C. Gee, e John A. Detre. "Appearance and incomplete label matching for diffeomorphic template based hippocampus segmentation." *Hippocampus* 19, n. 6 (2009): pp. 565-571.
- Pohl, K.M., et al. "A Hierarchical Algorithm for MR Brain Image Parcellation." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 26, n. 9 (2007): pp. 1201-1212.
- Pohlman, Scott. "Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms." *Medical Physics* 23, n. 8 (1996): pp. 1337.
- Rajapakse, J.C., J.N. Giedd, e J.L. Rapoport. "Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 16, n. 2 (1997): pp. 176-186.
- Reddick, W. E, J. O Glass, E. N Cook, T. D Elkin, e R. J Deaton. "Automated segmentation and classification of multispectral magnetic resonance images of brain using artificial neural networks." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16, n. 6 (1997): pp. 911-918.
- Rohlfing, T., R. Brandt, R. Menzel, e C.R. Maurer. "Evaluation of atlas selection strategies for atlas-based image segmentation with application to confocal microscopy images of bee brains." *NeuroImage* 21, n. 4 (2004): pp. 1428-1442.
- Rondina, J.M., F. Cendes, e RA Lotufo. "Desenvolvimento de um sistema semi-automático para a segmentação de estruturas cerebrais em imagens de ressonância magnética." CBIS, 2002.
- Sabuncu, M.R., B.T.T. Yeo, K. Van Leemput, B. Fischl, e P. Golland. "A Generative Model for Image Segmentation Based on Label Fusion." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 29, n. 10 (2010): pp. 1714-1729.

- Schnabel, Julia A., Louis Lemieux, U. C. Wiesmann, e Simon R. Arridge. "Measurement of hippocampal volume changes in serial MRI scans." Edição: Kenneth M. Hanson. SPIE, 1999. pp. 1367-1376.
- Shapiro, Linda G., e George C. Stockman. *Computer vision*. Prentice Hall, 2001.
- Shattuck, David W., Stephanie R. Sandor-Leahy, Kirt A. Schaper, David A. Rottenberg, e Richard M. Leahy. "Magnetic Resonance Image Tissue Classification Using a Partial Volume Model." *NeuroImage* 13, n. 5 (2001): pp. 856-876.
- Shen, Dinggang, Scott Moffat, Susan M. Resnick, e Christos Davatzikos. "Measuring Size and Shape of the Hippocampus in MR Images Using a Deformable Shape Model." *NeuroImage* 15, n. 2 (2002): pp. 422-434.
- Sijbers, J., A.J. den Dekker, J. Van Audekerke, M. Verhoye, e D. Van Dyck. "Estimation of the Noise in Magnitude MR Images." *Magnetic Resonance Imaging* 16, n. 1 (1998): pp. 87-90.
- Sijbers, J., P. Scheunders, M. Verhoye, A. Van der, D. van Dyck, e E. Raman. "Watershed-based segmentation of 3D MR data for volume quantization." *Magnetic Resonance Imaging* 15, n. 6 (1997): pp. 679-688.
- Sled, J. G, e G. B Pike. "Standing-wave and RF penetration artifacts caused by elliptic geometry: an electrodynamic analysis of MRI." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, n. 4 (1998): pp. 653-662.
- Smith, S.M. "Fast robust automated brain extraction." *Human brain mapping* 17, n. 3 (2002): pp. 143-155.
- Suzuki, Hidetomo, e Jun-ichiro Toriwaki. "Automatic segmentation of head mri images by knowledge guided thresholding." *Computerized Medical Imaging and Graphics* 15, n. 4 (1991): pp. 233-240.
- Tang, Xiaoying, S. Mori, T. Ratnanather, e M.I. Miller. "Segmentation of hippocampus and amygdala using multi-channel landmark large deformation diffeomorphic metric mapping." *Bioengineering Conference (NEBEC), 2012 38th Annual Northeast*. 2012. pp. 414-415.

- Thompson, Paul M., e Arthur W. Toga. "Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformations." *Medical Image Analysis* 1, n. 4 (1997): pp. 271-294.
- Tisdall, Dylan, e M. Stella Atkins. "MRI denoising via phase error estimation." *IN PROC. SPIE, 5747 5747* (2005): pp. 646-654.
- Trip, S A. "Imaging in multiple sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76, n. 3 (2005): pp. iii11-iii18.
- van der Lijn, F., et al. "Automated Brain Structure Segmentation Based on Atlas Registration and Appearance Models." *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 31, n. 2 (2012): pp. 276-286.
- Van Leemput, Koen, et al. "Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI." *Hippocampus* 19, n. 6 (2009): pp. 549-557.
- Vilariño, D.L., V.M. Brea, D. Cabello, e J.M. Pardo. "Discrete-time CNN for image segmentation by active contours." *Pattern Recognition Letters* 19, n. 8 (1998): pp. 721-734.
- Wang, Hongzhi, et al. "A learning-based wrapper method to correct systematic errors in automatic image segmentation: Consistently improved performance in hippocampus, cortex and brain segmentation." *NeuroImage* 55, n. 3 (2011): pp. 968-985.
- Woods, R.P., S.T. Grafton, C.J. Holmes, S.R. Cherry, e J.C. Mazziotta. "Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation." *Journal of computer assisted tomography* 22, n. 1 (1998): pp. 139.
- Wust, P, et al. "Evaluation of segmentation algorithms for generation of patient models in radiofrequency hyperthermia." *Physics in Medicine and Biology* 43, n. 11 (1998): pp. 3295-3307.
- Y.J., e Zhang. "A survey on evaluation methods for image segmentation." *Pattern Recognition* 29, n. 8 (1996): pp. 1335-1346.

Zhang, Yu Jin. "A review of recent evaluation methods for image segmentation." IEEE, 2001. pp. 148-151.

Zhou, Juan, e Jagath C. Rajapakse. "Segmentation of subcortical brain structures using fuzzy templates." *NeuroImage* 28, n. 4 (2005): pp. 915-924.