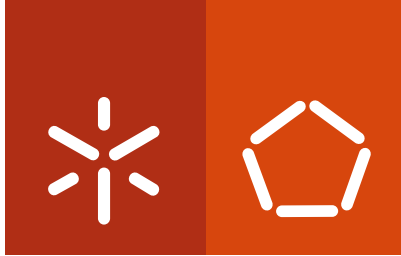


**Universidade do Minho**  
Escola de Engenharia

João Pedro Sabina dos Santos Valente

**Deteção e Segmentação Automática de  
Lesões de Esclerose Múltipla no Córtex**

julho de 2014



**Universidade do Minho**  
Escola de Engenharia

João Pedro Sabina dos Santos Valente

## **Deteção e Segmentação Automática de Lesões de Esclerose Múltipla no Córtex**

Tese de Doutoramento em Engenharia Eletrónica e Computadores

Trabalho realizado sob a orientação do

**Professor Catedrático Doutor Carlos Alberto Caridade Monteiro e Couto**

e do

**Professor Doutor Carlos Manuel Gregório Santos Lima**

julho de 2014

## Reconhecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Instituto Politécnico de Castelo Branco e à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias por me terem proporcionado as condições necessárias para desenvolver o trabalho descrito nesta tese. Quero agradecer ainda à Universidade do Minho e ao Athinoula A. Martino's Center for Biomedical Imaging Massachusetts General Hospital, Charldtown, Boston, EUA por me terem proporcionado as condições necessárias para poder trabalhar nesta área de conhecimento.

Gostaria de agradecer aos meus orientadores, Professor Catedrático Carlos Alberto Couto pela aceitação da orientação, sua confiança, amizade e apoio científico prestado e ao Professor Doutor Carlos Lima, pela total disponibilidade manifestada, no apoio constante à orientação e correção da tese bem como manifestar o meu mais profundo agradecimento pelas suas qualidades humanas que muito me ajudaram na logística necessária.

Gostaria igualmente de agradecer ao Professor Bruce Rosen pelas condições de acolhimento proporcionadas como director do Martinos Center bem como aos Professores Bruce Fischl e Douglas Greve pelo seu suporte científico durante a minha estadia lá. Gostaria ainda de agradecer à Doutora Caterina Mainero pela disponibilização e caracterização da base de dados usada nesta dissertação bem como pelo suporte científico na área médica que me forneceu durante toda a minha estadia no Martinos Center.

Quero ainda agradecer à minha esposa e filha pelas infidáveis horas de ausência que as fiz passar e pelos seus apoios incondicionais. Com elas compartilhei alegrias, tristezas, ansiedades e esperança em todo este desafio.

## Acknowledgments

First, I would like to thank the Instituto Politécnico de Castelo Branco and Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias for providing me the required **conditions to develop the work reported in this thesis. I am also very grateful to the Universidade do Minho and Athinoula A. Martino's Center for Biomedical Imaging Massachusetts General Hospital**, Charldtown, Boston, EUA for providing me the required conditions to work in this exciting filed of knowledge.

I would like to thank my advisors, Carlos Alberto Couto (Full Professor) for accepting to guiding me in this wonderfull experience, his trust, friendship and scientific support and Calos Lima, (Professor) by his full willingness, invaluable support and guidance, his thorough writing abilities that helped me to make this thesis a great deal better. For him I also would like to express my deepest gratitude for his human qualities that really helped me in the required logistics.

Also I would like to thank Professor Bruce Rosen for the hosting conditions provided as the director of the Martinos Center as well as to Professors Bruce Fischl and Douglas Greve for their scientific support during my stay there. I would also like to thank Dr. Caterina Mainero for the availability and characterization of the database used in this thesis as well as the scientific support in the medical field who provided me throughout my stay at the Martinos Center.

I would like to thank my spouse and daughter for long hours of absence and for their unconditional support. With them I shared joys, sorrows, anxieties and hope throughout all this challenge.



# Deteção e Segmentação Automática de Lesões de Esclerose Múltipla no Córtex

## Resumo

A Esclerose Múltipla é uma doença degenerativa do sistema nervoso central que resulta na progressiva perda de funções cognitivas.

O seu diagnóstico pode ser complementado com imagens de ressonância magnética nuclear, utilizando a sequência  $T2^*$  FLASH a 7T onde é possível visualizar o surgimento de placas de lesão na substância branca ou, adquirir formas mais ovais e finas extensões *subpial*, no córtex cerebral.

Nesta tese foram desenvolvidos dois algoritmos, um para extração das estruturas não-cerebrais *MRI*, designado de *BrainExtraction $T2^*$ @7T*, o outro baseado no algoritmo *bias field Fuzzy C-Means (bFCM)* onde é apresentado um novo método de estimação do mapa de gradiente e introduzida a divergência do vetor gradiente das funções pertença no controlo do ruído de alta-frequência.

A aplicação em série, destes dois algoritmos, a exames  $T2^*$  FLASH a 7T de indivíduos diagnosticados com a doença, permitiu a deteção e segmentação automática de lesões de esclerose múltipla no córtex cerebral.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla, lesões, córtex, segmentação, estimação do campo de viés, extração cerebral.

# Automatic Detection and Segmentation of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis

## Abstract

Multiple sclerosis is a degenerative disease of the central nervous system resulting in the progressive loss of cognitive functions. The diagnosis can be complemented with images of nuclear magnetic resonance by using the T2 \* FLASH sequence at 7T where the appearance of lesions or plaques can be seen in the white matter, or acquiring a more oval form and thin subpial extensions forms in the cerebral cortex.

In this thesis, two algorithms were developed; for the extraction of non-brain structures, designated BrainExtractionT2 \* @ 7T, and a new method based on Fuzzy C-Means (BFCM) was created for estimating the bias field. This new approach uses the divergence of the gradient vector of the partnership functions for controlling high frequency noise.

The application in sequence of these two algorithms to T2 \* @ 7T sequences of individuals diagnosed with the disease allowed the automatic detection and segmentation of multiple sclerosis lesions in the cerebral cortex.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, cortical lesion, segmentation, bias-field estimation, brain extraction.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

# Índice

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1-1</b>
1.1 ENQUADRAMENTO .....	1-1
1.2 MOTIVAÇÃO .....	1-2
1.3 QUADRO CONCEPTUAL E QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO. ....	1-3
1.4 OBJETIVO DA TESE .....	1-5
1.5 CONTRIBUIÇÕES .....	1-6
1.6 ORGANIZAÇÃO DA TESE .....	1-7
<b>2. ESCLEROSE MÚLTIPLA CORTICAL .....</b>	<b>2-1</b>
2.1 INTRODUÇÃO.....	2-1
2.2 MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA .....	2-2
2.3 TOPOLOGIA DAS <i>MSL</i> .....	2-3
2.4 T2* FLASH A 7T .....	2-4
2.5 CONCLUSÃO .....	2-6
<b>3. DADOS E MÉTODOS .....</b>	<b>3-1</b>
3.1 INTRODUÇÃO.....	3-1
3.2 FÍSICA DA <i>MRI</i> .....	3-1
3.3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	3-5
3.3.1 <i>T1 MPRAGE a 3T</i> .....	3-6
<i>Protocolo</i> .....	3-6
<i>Análise de Imagem</i> .....	3-6
3.3.2 <i>T2* FLASH a 7T</i> .....	3-8
<i>Protocolo</i> .....	3-8
<i>Análise de Imagem</i> .....	3-8
3.3.3 <i>T1 MPRAGE a 7T</i> .....	3-10
<i>Protocolo</i> .....	3-10
<i>Análise de Imagem</i> .....	3-11
3.4 SEGMENTAÇÃO MANUAL .....	3-11
3.5 SISTEMAS DE REFERÊNCIA, ATLAS E MAPAS.....	3-12
3.5.1 <i>Atlas Talairach</i> .....	3-13
3.5.2 <i>Mapas</i> .....	3-14
3.6 FERRAMENTAS DE NEURO-IMAGEM .....	3-14
3.6.1 <i>FreeSurfer</i> .....	3-14
3.6.2 <i>3D Slicer</i> .....	3-15
3.6.3 <i>SPM8</i> .....	3-16

3.6.4 <i>ImageJ</i> .....	3-17
3.7 MÉTODO.....	3-17
3.7.1 <i>Primeira Fase</i> .....	3-18
3.7.2 <i>Segunda Fase</i> .....	3-18
3.7.3 <i>Terceira Fase</i> .....	3-18
3.7.4 <i>Quarta Fase</i> .....	3-18
3.7 CONCLUSÃO .....	3-19
<b>4. REGISTO DE IMAGEM.....</b>	<b>4-1</b>
4.1 INTRODUÇÃO.....	4-1
4.2 CARACTERIZAÇÃO DO REGISTO DE IMAGEM .....	4-1
4.2.1 <i>Dimensionalidade Espacial</i> .....	4-1
4.2.2 <i>Natureza da base do registo</i> .....	4-2
4.2.3 <i>Natureza da transformação</i> .....	4-2
4.2.4 <i>Abrangência da transformação</i> .....	4-3
4.2.5 <i>Interação</i> .....	4-4
4.2.6 <i>Procedimento de otimização</i> .....	4-4
4.2.7 <i>Modalidades envolvidas</i> .....	4-5
4.2.8 <i>Sujeito</i> .....	4-5
4.2.9 <i>Objeto</i> .....	4-6
4.3 INTERPOLAÇÃO .....	4-6
4.4 TÉCNICAS DE REGISTO DE IMAGEM .....	4-7
4.5 ALGORITMOS AUTOMÁTICOS .....	4-8
4.6 TÉCNICAS AVANÇADAS DE REGISTO .....	4-9
4.7 REGISTO $T1@3T$ SOBRE $T2* @ 7T$ .....	4-11
4.8 RESULTADOS.....	4-13
4.9 CONCLUSÃO .....	4-15
<b>5. PRÉ-PROCESSAMENTO.....</b>	<b>5-1</b>
5.1 INTRODUÇÃO.....	5-1
5.2 EXTRAÇÃO DE ESTRUTURAS NÃO-CEREBRAIS .....	5-1
5.2.1 <i>Freesurfer</i> .....	5-2
5.2.2 <i>Brain Extration Tool (BET)</i> .....	5-3
5.2.3 <i>SkullStripper</i> .....	5-4
5.2.4 <i>SPM8</i> .....	5-5
5.2.5 <i>Atlas Based Classification ABC</i> .....	5-5
5.2.6 <i>Extração do Cérebro para Aquisições Parciais <math>T2* @ 7T</math></i> .....	5-6
5.2.7 <i>Remoção das Estruturas não-cerebrais das sequências parciais <math>T2* @ 7T</math></i> .....	5-6

5.2.8 Resultados Obtidos .....	5-7
5.3 CORREÇÃO DAS NÃO-HOMOGENEIDADES .....	5-8
5.4 CORREÇÃO DO HISTOGRAMA .....	5-9
5.5 RESOLUÇÃO DOS VOLUMES ADQUIRIDOS .....	5-10
5.5 CONCLUSÃO .....	5-11
<b>6. ANÁLISE DE DADOS E MISTURA DE GAUSSIANAS .....</b>	<b>6-1</b>
6.1 INTRODUÇÃO.....	6-1
6.2 EVOLUÇÃO DOS MODELOS ESTATÍSTICOS .....	6-2
<i>Máxima Verossimilhança</i> .....	6-2
6.3 EXPECTATION-MAXIMIZATION .....	6-4
6.3.1 Algoritmo EM .....	6-5
6.4 MODELO DE MISTURA ADAPTATIVO .....	6-6
6.5 CAMPOS ALEATÓRIOS DE MARKOV ( <i>MRF</i> ) .....	6-8
6.5.1 Implementação e Análise de Desempenho da Abordagem MAP com e sem <i>MRFs</i> .....	6-10
6.6 SEGMENTAÇÃO DE TECIDOS COM RECURSO A ATLAS .....	6-11
6.7 CARACTERIZAÇÃO DE TECIDOS E LESÕES .....	6-12
6.7.1 Efeito das não-Homogeneidades sobre o Algoritmo EM.....	6-18
6.7.2 Influência das Estruturas Não-Cerebrais no Algoritmo EM .....	6-19
6.8 CONCLUSÃO .....	6-21
<b>7. EVOLUÇÃO DO ALGORITMO FUZZY C-MEANS .....</b>	<b>7-1</b>
7.1 INTRODUÇÃO.....	7-1
7.2 EVOLUÇÃO DO <i>K-MEANS</i> .....	7-1
7.3 MODELAÇÃO DOS TECIDOS CEREBRAIS .....	7-2
7.4 ESTIMATIVA DOS PARÂMETROS DO MODELO <i>BNFCMR</i> .....	7-4
7.4.1 Funções de Pertença.....	7-4
7.4.2 Estimativa dos Centros.....	7-6
7.4.3 Estimativa do Campo de Gradientes .....	7-6
7.4.4 Estimativa do ruído de alta frequência $\eta_i$ .....	7-8
7.5 MÉTODOS BASEADOS EM CONTORNOS.....	7-9
7.6 FUNCIONAL DE MUMFORD-SHAH.....	7-11
7.7 ALGORITMO <i>BFCM</i> MODIFICADO .....	7-13
7.8 RESULTADOS DO <i>BFCM</i> MODIFICADO .....	7-15
7.10 MAPA DE GRADIENTE.....	7-23
7.9 CONCLUSÃO .....	7-26
<b>8. SEGMENTAÇÃO DE LESÕES.....</b>	<b>8-1</b>

8.1 INTRODUÇÃO.....	8-1
8.2 SUPRESSÃO DE TECIDOS.....	8-1
8.3 SEGMENTAÇÃO DE LESÕES.....	8-3
8.4 ALGORITMO.....	8-4
8.5 RESULTADOS DO ALGORITMO.....	8-4
8.5.1 <i>Análise dos Parâmetros Utilizados</i> .....	8-9
8.6 CONCLUSÃO.....	8-11
<b>9. AVALIAÇÃO DOS ALGORITMOS E CONCLUSÕES.....</b>	<b>9-1</b>
9.1 INTRODUÇÃO.....	9-1
9.2 DESEMPENHO DO ALGORITMO.....	9-1
9.3 ÍNDICE DE SIMILARIDADE.....	9-4
9.3.1 <i>Índice de Similaridade de Jaccard (SI*)</i> .....	9-4
9.3.2 <i>Índice de Similaridade de Sorensen (SI**)</i> .....	9-5
9.4 ANÁLISE DE RESULTADOS.....	9-5
9.4.1 <i>Extração de Estruturas não-Cerebrais</i> .....	9-5
9.4.2 <i>Correção de não-Homogeneidades de Campo</i> .....	9-5
9.4.3 <i>Atenuação do Ruído Aditivo de Alta-Frequência</i> .....	9-5
9.4.4 <i>Segmentação de Lesões Corticais e não Corticais</i> .....	9-6
9.4 CONCLUSÕES.....	9-7
9.5 SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTURO.....	9-9
<b>10. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>1</b>
<b>11. ANEXO 1 – NATUREZA DA TRANSFORMAÇÃO NO REGISTO DE IMAGEM.....</b>	<b>5</b>
<b>12. ANEXO 2 – MÉTRICAS DE SIMILARIDADE.....</b>	<b>9</b>
<b>13. ANEXO 3 – TIPOS DE INTERPOLAÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>14. ANEXO 4 – MÉTODO DA MÁXIMA VEROSSIMILHANÇA.....</b>	<b>15</b>
<b>15. ANEXO 5 – ARTIGOS.....</b>	<b>18</b>

## Lista de Abreviaturas

- AAM – Active Appearance Model
- AC – Anterior Commissure (Comissura Anterior)
- ADSCLMS - Automatic Detection and Segmentation of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (Detecção e Segmentação Automática de Lesões no Córtex com Esclerose Múltipla)
- AIC – Akaike Information Criterion
- AMM – Adaptative Mixture Model (Modelo Misto Adaptativo)
- ASM – Active Shape Model
- AT – Acquisition Time (Tempo de Aquisição)
- $B_0$  – External Magnetic Field (Campo Magnético Externo)
- $B_1$  – (Campo magnético de gradiente)
- BBR – Boundary-Based Registration
- BCFCM – Bias-Corrected Fuzzy C-Means
- BIC – Bayesian Information Criterion
- Brain\_HR – Brain High Resolution
- CC – Cross Correlation (Correlação Cruzada)
- CL – Cortical lesions (Lesões Corticais)
- CLIC – Coherent Local Intensity Clustering
- CNS – Central Nervous System (Sistema Nervoso Central)
- CR – Correlation Ratio (Rácio de Correlação)
- CSF – Cerebrospinal Fluid (Líquido Cefalorraquidiano)
- DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine (Imagem Digital e Comunicações em Medicina)
- DIR – Double Inversion Recovery (Recuperação de Dupla Inversão)
- EF – Extra Fraction
- EM – Expectation-maximization
- EM/MPM – Expectation Maximization with Maximization of Posterior Marginals
- EPI – Echo-Planar Imaging
- EQM – Erro Quadrático Médio
- FCM – Fuzzy C-means
- FID – Free Induction decay (Decaimento de indução livre)
- FLAIR – Fluid Acquisition Inversion Recovery



- FLASH – Fast Low Angle Shot
- fMRI – Functional Magnetic Resonance Image (Ressonância Magnética Funcional)
- FN – False Negative (Falsos Negativos)
- FoV – Field of View (Campo de Visão)
- FP – False Positive (Falsos Positivos)
- GM – Gray Matter (Substância Cinzenta)
- GMM – Gaussian Mixture Model (Modelo Misto Gaussiano)
- GNC – Graduated Non-Convexity (Modelo de Blake-Zisserman)
- ICBM – International Consortium for Brain Mapping
- IHC – Intensity Inhomogeneity Correction (Correcção da Intensidade da Não-homogeneidade)
- $K_G$  – Kernel gaussiano
- LDA – Linear Discriminant Analysis (Análise Linear Discriminante)
- LPC – Local Pearson Correlation
- LS – Least Squares
- MAP – Maximum A Posteriori
- MI – Mutual Information (Informação Mútua)
- MIP – Maximum Intensity Projection (Intensidade Máxima Projetada)
- MLL – Multi-Level Logistic
- MNI – Montreal Neurological Institute
- MPRAGE – Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo
- MRF – Markov Random Field (Campo Aleatório de Markov)
- MRI – Magnetic Resonance Imaging (Imagiologia de Ressonância Magnética)
- MS – Multiple Sclerosis (Esclerose Múltipla)
- MSL – Multiple Sclerosis Lesion (Lesão de Esclerose Múltipla)
- NC – Normalized Correlation (Correlação Normalizada)
- NCC – Normalized Cross Correlation (Correlação Cruzada Normalizada)
- NMI – Normalized Mutual Information (Informação Mútua Normalizada)
- OF – Overlap Fraction
- PC – Posterior Commissure (Comissura Posterior)
- PCA – Principal Components Analysis (Análise dos Componentes Principais)
- PDM – Point Distribution Model

- RF –Radiofrequency (Radiofrequência)
- RRMS – Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (Esclerose Múltipla tipo Surto/Remissão)
- SI – Similarity Index (Critério de Similaridade)
- SNR – Signal-to-Noise Ratio (Rácio Sinal-Ruído)
- SPMS – Secondary Progressive Multiple Sclerosis (Esclerose Múltipla Progressiva Secundária)
- SS – Surface to Surface (Superfície/Superfície)
- TA – Tempo de Aquisição
- TE – Tempo de Eco (Echo Time)
- TN – True Negative (Verdadeiros Negativos)
- TP – True Positive (Verdadeiros Positivos)
- TR – Tempo de Repetição (Repetition Time)
- UCLA – University of California
- WM – White Matter (Substância Branca)

# Índice de Figuras

FIGURA 2-1. TIPOS DE LESÕES CORTICAIS, ADAPTADO DE KIDD, BARKHOF ET AL. 1999.....	2-3
FIGURA 2-2. VISUALIZAÇÃO COM RECURSO AO FREEVIEW DA DELIMITAÇÃO CORTICAL COM RECURSO À SUPERFÍCIE PIAL E WM SOBREPOSTAS SOBRE O VOLUME T2* FLASH A 7T .....	2-5
FIGURA 3-1. DIAGRAMA REPRESENTATIVO DO EFEITO DE ZEEMAN. ....	3-2
FIGURA 3-2. EFEITO DE VOLUME PARCIAL. ....	3-3
FIGURA 3-3. EFEITO DAS NÃO-HOMOGENEIDADES. ....	3-4
FIGURA 3-4. CONTRASTE DOS TECIDOS EM MRI. ....	3-4
FIGURA 3-5. CORTES SAGITAIS DO VOLUME T1 MPRAGE A 3T. ....	3-6
FIGURA 3-6. HISTOGRAMA DA SEQUÊNCIA T1 MPRAGE A 3T E RESPECTIVA VISTA CORONAL. ....	3-7
FIGURA 3-7. AQUISIÇÃO DE 3 SUB-VOLUMES DE 20 CORTES CADA EM T2*FLASH A 7T. ....	3-8
FIGURA 3-8. VISTA CORONAL DA JUNÇÃO DOS TRÊS SUB-VOLUMES DA SEQUÊNCIA EM T2*FLASH A 7T. ....	3-9
FIGURA 3-9. MODELAÇÃO DO HISTOGRAMA DA IMAGEM EM T2*FLASH A 7T EM 3 GAUSSIANAS. ....	3-9
FIGURA 3-10. PRÉ-ALINHAMENTO DOS 3 SUB-VOLUMES EM T2*FLASH A 7T. ....	3-10
FIGURA 3-11. SEQUÊNCIA T1 MPRAGE A 7T. ....	3-11
FIGURA 3-12. MARCAÇÃO MANUAL DE MSL.....	3-12
FIGURA 3-13. ÁREAS DE BRODMANN REGISTRADAS SOBRE O SISTEMA DE COORDENADAS ESTEREOTÁXICO. ....	3-12
FIGURA 3-14. INDEXAÇÃO DAS ÁREAS DE BRODMANN. ....	3-13
FIGURA 3-15. ERRO NA SUPERFÍCIE WM/CÓRTEX. ....	3-15
FIGURA 3-16. PROCESSO SPM. ....	3-17
FIGURA 4-1. PROCEDIMENTO DE CO-REGISTO T1@3T E T2@7T PELO BBR. ....	4-10
FIGURA 4-2. ERROS OBSERVADOS NO VOLUME T2COMBINED.....	4-11
FIGURA 4-3. MATRIZES DE TRANSFORMAÇÃO ENTRE VOLUMES ADQUIRIDOS E TRANSFORMADOS. ....	4-11
FIGURA 4-4. AQUISIÇÕES PARCIAIS EM T2*@7T COM DIFERENTES RESOLUÇÕES E DIFERENTES SISTEMAS DE REFERÊNCIA. ....	4-13
FIGURA 4-5. AQUISIÇÃO TOTAL T1@3T E PARCIAL EM T1@7T COM DIFERENTES RESOLUÇÕES E DIFERENTES SISTEMAS DE REFERÊNCIA. ....	4-13
FIGURA 4-6. RESULTADO DEPOIS DO REGISTO DO VOLUME T1@3T SOBRE UMA AQUISIÇÃO PARCIAL T2*@7T.....	4-14
FIGURA 5-1. PROCESSO – AUTORECONI DO FREESURFER. ....	5-2
FIGURA 5-2. BRAIN EXTRACTION NO FREESURFER. ....	5-3
FIGURA 5-3. BET APLICADO AO SUJEITO MS20. ....	5-4
FIGURA 5-4. SKULLSTRIPER APLICADO AO SUJEITO MS20.....	5-4
FIGURA 5-5. BRAIN EXTRACTION COM RECURSO À FERRAMENTA SEGMENT DO SPM8, APLICADO AO SUJEITO MS20.5 -	5
FIGURA 5-6. SEGMENTAÇÃO UTILIZANDO O ALGORITMO ABC, APLICADO AO SUJEITO MS20.....	5-6
FIGURA 5-7. RESULTADO DA APLICAÇÃO SOBRE AS 3 AQUISIÇÕES EM T2*@7T.....	5-7
FIGURA 5-8. APLICAÇÃO DO ALGORITMO A T2*@7T. ....	5-8

FIGURA 5-9. REMOÇÃO DO CAMPO DE GRADIENTE A UM VOLUME T2\*@T7. ....5-9

FIGURA 6-1. RESULTADO DA APLICAÇÃO DO ALGORITMO EM NO AJUSTE DE MISTURA GAUSSIANAS. ....6-10

FIGURA 6-2. APLICAÇÃO DO ALGORITMO EM AO CÉREBRO EXTRAÍDO DAS SEQUÊNCIAS T2@7T, JÁ COM CORREÇÕES DE GRADIENTE. ....6-11

FIGURA 6-3. PROBABILIDADE A POSTERIORI COM INFORMAÇÃO A PRIORI DE MAPAS PROBABILÍSTICOS DE TECIDOS, UTILIZANDO O SPM8. ....6-12

FIGURA 6-4. PRÉ-PROCESSAMENTO. ....6-14

FIGURA 6-5. ANÁLISE DE TECIDOS EM T2COMBINED. ....6-15

FIGURA 6-6. ANÁLISE DE TECIDOS EM T1@3T. ....6-17

FIGURA 6-7 INFLUÊNCIA DO CAMPO DE GRADIENTE NA SEGMENTAÇÃO DE IMAGENS UTILIZANDO O ALGORITMO EM. 6-19

FIGURA 6-8 INFLUÊNCIA DAS ESTRUTURAS NÃO-CEREBRAIS NO ALGORITMO EM A SEGMENTAR EM 3 CLASSES. ....6-20

FIGURA 6-9 INFLUÊNCIA DAS ESTRUTURAS NÃO-CEREBRAIS NO ALGORITMO EM A SEGMENTAR EM 3 CLASSES. ....6-20

FIGURA 7-1. EFEITO DO TERMO DE SUAVIZAÇÃO SOBRE UMA FUNÇÃO. ....7-12

FIGURA 7-2. EFEITO DO NÚMERO DE CLASSES ESCOLHIDAS. ....7-16

FIGURA 7-3. EFEITO DA DIMENSÃO DO KERNEL GAUSSIANO SOBRE O CAMPO DE GRADIENTES DE INTENSIDADE. ....7-17

FIGURA 7-4. SEGMENTAÇÃO EM 3 CLASSES UTILIZANDO A ESTIMATIVA DE B, RESTRINGINDO B PELA APLICAÇÃO DO  $K_G=3MM$ . ....7-17

FIGURA 7-5. SEGMENTAÇÃO EM 3 CLASSES UTILIZANDO A ESTIMATIVA DE B, RESTRINGINDO B PELA APLICAÇÃO DO  $K_G=3MM$  E UTILIZANDO UM LIMAR DE RESTRIÇÃO DE 4. ....7-18

FIGURA 7-6. EFEITO DA UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES VARIÂNCIAS NA SEGMENTAÇÃO DOS VOLUMES. ....7-19

FIGURA 7-7. ERROS DE SEGMENTAÇÃO COM A VARIAÇÃO DA DIMENSÃO DO  $\sigma$  E UM ERRO COM TOLERÂNCIA DE 10%. ....7-20

FIGURA 7-8. VARIAÇÃO DO CAMPO DE GRADIENTE B CONSOANTE AS DIMENSÕES DO  $\sigma$  E TOLERÂNCIA 10%. ....7-20

FIGURA 7-9. VARIAÇÃO DO NÚMERO DE ITERAÇÕES, CONSOANTE A DIMENSÃO DO SIGMA E TOLERÂNCIA 10%. ..7-20

FIGURA 7-10. ERROS DE SEGMENTAÇÃO COM A VARIAÇÃO DA DIMENSÃO DO  $\sigma$  E TOLERÂNCIA DE 0.1%. ....7-21

FIGURA 7-11. VARIAÇÃO DO NÚMERO DE ITERAÇÕES, CONSOANTE A DIMENSÃO DO SIGMA E TOLERÂNCIA 0.1%. ....7-21

FIGURA 7-12. VARIAÇÃO DO CAMPO DE GRADIENTE B CONSOANTE AS DIMENSÕES DO  $\sigma$ , COM TOLERÂNCIA 0.1%. ..7-22

FIGURA 7-13. EVOLUÇÃO DOS CENTROS COM AUMENTO DE SIGMA, PARA UMA TOLERÂNCIA DE 10% E 3 CLASSES. 7 - 22

FIGURA 7-14. EVOLUÇÃO DOS CENTROS COM AUMENTO DE SIGMA, PARA UMA TOLERÂNCIA DE 0.1% E 3CLASSES. 7 - 23

FIGURA 8-1. SUPRESSÃO DE WM, GM E CSF. ....8-3

FIGURA 8-2 ETAPAS DO ALGORITMO DE SEGMENTAÇÃO DE LESÕES DE MS. ....8-5

FIGURA 8-3 VISUALIZAÇÃO DO RESULTADO DA SEGMENTAÇÃO DE MSL EM 9 CORTES CONSECUTIVOS. ....8-6

FIGURA 8-4 VISUALIZAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO MANUAL DE MSL, FEITA POR ESPECIALISTAS, EM 9 CORTES CONSECUTIVOS. ....8-7

FIGURA 8-5 EFEITO DO RUÍDO DE ALTA FREQUÊNCIA E MEDIDAS DE CORREÇÃO. ....8-10

<i>FIGURA 9-1. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO (TESTE) EM COMPARAÇÃO COM UM GOLD STANDARD (MARCAÇÃO MANUAL DE UMA LESÃO) .....</i>	<i>9-2</i>
<i>FIGURA 9-2. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALGORITMO.....</i>	<i>9-4</i>
<i>FIGURA 13-1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTERPOLAÇÃO PELO VIZINHO MAIS PRÓXIMO.....</i>	<i>12</i>
<i>FIGURA 13-2. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTERPOLAÇÃO BILINEAR OU TRILINEAR .....</i>	<i>13</i>
<i>FIGURA 13-3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTERPOLAÇÃO BICÚBICA .....</i>	<i>13</i>
<i>FIGURA 13-4. POLINÓMIO DE 3º GRAU INTERPOLA A FUNÇÃO EM 4 PONTOS.....</i>	<i>14</i>

# Índice de Tabelas

<i>TABELA 4.1. TRANSFORMAÇÕES ESPACIAIS QUE PODEM OCORRER NO PROCESSO DE REGISTO DE IMAGEM.....</i>	<i>4 -2</i>
<i>TABELA 4.2. CARACTERÍSTICAS DAS TRANSFORMAÇÕES EUCLIDIANAS, DE SIMILARIDADE, AFIM E PROJETIVA. ADAPTADO DE (PEDRINI AND SCHWARTZ 2008). .....</i>	<i>4 -3</i>
<i>TABELA 4.3. CARACTERÍSTICAS DAS MEDIDAS DE SIMILARIDADE. ....</i>	<i>4 -4</i>
<i>TABELA 4.4. REGISTOS ENTRE SUJEITOS, MODALIDADES E ATLAS.....</i>	<i>4 -5</i>
<i>TABELA 4.5. TIPOS DE INTERPOLAÇÃO. ....</i>	<i>4 -7</i>
<i>TABELA 9.1. TABELA DE VERDADE DAS OPERAÇÕES LÓGICAS DE CLASSIFICAÇÃO DE UM TESTE DE DIAGNÓSTICO.....</i>	<i>9 -2</i>
<i>TABELA 9.2. RESUMO DE ALGUNS ÍNDICES UTILIZADOS PARA AVALIAR A EFICÁCIA DE UM TESTE OU ALGORITMO.....</i>	<i>9 -3</i>

# 1. Introdução

A detecção e segmentação manual de lesões de esclerose múltipla é uma tarefa que exige concentração, tempo, destreza e depende do operador. O desenvolvimento de algoritmos automáticos capazes de auxiliar nesta tarefa, permite reduzir o tempo de marcação, aumentar a precisão e repetibilidade tornando-a independente do operador. Neste capítulo introdutório são apresentados os objetivos, as hipóteses estudadas e os contributos desta tese para a detecção e segmentação automática de lesões de esclerose múltipla no córtex.

## 1.1 Enquadramento

Estudos histopatológicos, no início do milénio, realizados com novos métodos imunohistoquímicos mostraram que as lesões de esclerose múltipla *MS* (do inglês *Multiple Sclerosis*) no córtex cerebral podem ser detetadas numa fase mais precoce da doença comparativamente ao que acontece na substância branca *WM* (do inglês *White Matter*). Estas descobertas abriram uma nova era no desenvolvimento de tecnologia de Imagiologia de Ressonância Magnética *MRI* (do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) para a detecção de *MSL* (do inglês *Multiple Sclerosis Lesion*) corticais em pacientes diagnosticados com *MS*. No final da década passada estudos feitos sobre as sequências *T2\* FLASH a 7T* (referidos daqui em diante por *T2\*@7T*) demonstram a capacidade desta imagem na revelação de lesões corticais através da concordância de estudos de marcação manual feita por especialistas. Devido ao grande volume de dados a marcar, ao tempo necessário e à dependência do operador, é desejável desenvolver algoritmos capazes de realizarem a detecção e segmentação automática de lesões de esclerose múltipla no córtex *ADSCLMS* (do inglês *Automatic Detection and Segmentation of Cortical Lesion in Multiple Sclerosis*). Como resultado destes procedimentos de detecção e segmentação, medidas quantitativas e topológicas sobre as *MSL* podem ser calculadas e utilizadas para a caracterização, prevenção e seguimento da doença. Nesta tese foram desenvolvidos e testados dois novos algoritmos, um para extração das estruturas não-cerebrais nas imagens nativas *T2\*@7T* descrito na sub-secção 5.2.6 e outro descrito na secção 8.3 e seguintes, para detecção de lesões corticais e não corticais através da pesquisa e segmentação automáticas de hiper-intensidades que surgem nestas sequências e são compatíveis com sinal de lesão, encontradas em indivíduos diagnosticados com esclerose múltipla.

## 1.2 Motivação

São muitas as motivações envolvidas na produção da energia suficiente para a realização deste trabalho:

O desafio de criar ou adaptar algoritmos automáticos para a detecção de *MSL* corticais em *MRI*.

O impacto ao nível do diagnóstico precoce e correção de terapêutica que estes algoritmos poderão trazer à prática clínica.

A substituição do trabalho realizado por especialistas na marcação das *MSL*, reduzindo o tempo e o custo e aumentando a repetibilidade.

A segmentação automática de *MSL* que permitirá a utilização de outras métricas como medidas de volumes, áreas, formas, intensidades, padrões e posicionamento topográfico que trarão novos dados para o estudo da doença e para a previsão da sua evolução e ainda, para a previsão dos seus efeitos permitindo um planeamento de ações terapêuticas e acompanhamento mais adaptado a cada fase da doença para cada paciente.

O desafio de trabalhar em áreas de ponta da neuro-imagem que utiliza *scanners* de muito alto campo magnético *7T* só disponíveis em grandes centros e que me permitiu ser investigador durante um ano no *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging* do *Massachusetts General Hospital (MGH)* e trabalhar com investigadores da *Harvard Medical School (HMS)* e do *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* em Boston.

Adquirir conhecimentos a nível de aprendizagem de máquina, reconhecimento de padrões e algoritmos de agrupamentos muito úteis, não só em neuro-imagem, mas também em áreas tão diversas da ciência, como o marketing, economia, gestão, entre outras.

Adquirir conhecimentos ao nível da inferência estatística aplicada à segmentação de imagem, algoritmos de correção de intensidades, co-registo de imagem e extração de estruturas não-cerebrais.

Trabalhar com atlas do cérebro, sistemas de referência e ferramentas de reconstrução cerebral.



### **1.3 Quadro Conceptual e Questões de Investigação.**

Os procedimentos de boas práticas de investigação em medicina requerem o estabelecimento de hipóteses e a prova da evidência estatística destas mesmas hipóteses na figura da confirmação ou rejeição da chamada hipótese nula. A questão de investigação é o primeiro passo no processo de investigação e deve ter associado um método capaz de a provar. Sendo este um trabalho de engenharia de apoio à medicina foca-se essencialmente em fornecer os meios adequados à área médica para que se possam provar as hipóteses de investigação. Tendo este trabalho sido executado parcialmente no Athinoula A. Martinos center for Biomedical Imaging foi condicionado às características do material existente, nomeadamente bases de dados e interesses específicos do pessoal médico envolvido. Os dados disponíveis são constituídos pelas três sequências;  $T1W a 3T$ ,  $T1W a 7T$  e  $T2^*@7T$ , e ainda pelo volume de alta resolução  $T2COMBINED$ , obtido a partir do registo no espaço *Tailarach* já com as devidas correções das não-homogeneidades de intensidade. Estão ainda disponíveis os volumes nativos de alta resolução onde foram efectuadas segmentações manuais pelo pessoal médico envolvido neste trabalho. Os principais objetivos desta tese estão contidos nas respostas às seguintes questões de investigação:

*Questão 1: Os volumes  $T2COMBINED$  são adequados para a aplicação de algoritmos de segmentação automática de MSL.*

*Questão 2: Os volumes nativos adquiridos em  $T2^*@7T$  são adequados para a aplicação de algoritmos de segmentação automática de MSL.*

*Questão 3: As não-homogeneidades de campo produzidas pelas antenas de gradiente interferem nos algoritmos de segmentação.*

*Questão 4: As estruturas não-cerebrais influenciam na resposta dos algoritmos.*

*Questão 5: O ruído de alta frequência não influencia na resposta dos algoritmos de segmentação.*

*Questão 6: A supressão digital de tecidos melhora a visualização das MSL.*

*Questão 7: A junção da informação proveniente dos dois volumes ( $T2^*@7T$  e  $T1@3T$ ) aumenta a eficácia na deteção das MSL.*

*Questão 8: A utilização isolada do córtex ou WM aumenta a eficácia da deteção das MSL.*

*Questão 9: É possível detetar Automaticamente e segmentar MSL usando apenas as aquisições parciais adquiridas em  $T2^* @ 7T$ .*

*Questão 10: Não é possível identificar Automáticamente MSL corticais usando apenas as aquisições parciais adquiridas em  $T2^* @ 7T$ .*

*Questão 11: É possível identificar Automáticamente os tipos de MSL corticais.*

## 1.4 Objetivo da Tese

O objetivo desta tese é adaptar os algoritmos existentes ou se necessário desenvolver novos algoritmos capazes de detectar e segmentar automaticamente lesões de esclerose múltipla no córtex para aplicar em sequências  $T2^*@7T$ . Tradicionalmente a doença é estudada na WM e os algoritmos existentes não são adequados para fazer o seu trabalho no córtex. Este objectivo geral pode ser dividido em objetivos específicos que tentam responder no contexto da engenharia às questões de investigação médicas apresentadas na secção 1.3. Os objectivos específicos identificados são os seguintes:

- Estudar a viabilidade da utilização dos volumes gerados pelo Freesurfer  $T2COMBINED$  que combinam as aquisições parciais em  $T2^*@7T$  registados no espaço Talairach para a deteção de  $MSL$ .
- Estudar a viabilidade da utilização das sequências nativas  $T2^*@7T$  para aplicação de algoritmos de  $ADSCMLS$ .
- Extrair as estruturas não-cerebrais das aquisições  $T2^*@7T$ .
- Desenvolver algoritmos tolerantes às não-homogeneidades de intensidades, provocadas pelas antenas de gradiente, encontradas nas  $MRI$ .
- Integrar métodos de controlo do ruído aditivo de alta-frequência se este interferir no desempenho dos algoritmos de segmentação.
- Pesquisar por hiper-intesidades nas imagens compatíveis com sinal das  $MSL$ .

## 1.5 Contribuições

Os algoritmos de *ADSCLMS* propostos nesta tese visam melhorar o diagnóstico da *MS* utilizando os novos equipamentos de *MRI* de muito alto campo (*7T*), através da automatização dos processos de marcação manual realizada por especialistas. Os contributos específicos da presente investigação são:

- O desenvolvimento de um novo algoritmo de extração de estruturas não-cerebrais para aplicar às aquisições incompletas em  $T2^*@7T$ ;
- Um novo método de estimar o campo de viés aplicado ao algoritmo *bFCM*.
- Um novo método baseado na utilização da divergência do vetor gradiente para redução do ruído aditivo de alta-frequência
- A segmentação de *MSL* corticais e não-corticais no contexto dos dados disponibilizados e usando as contribuições acima descritas.
- Finalmente, e em jeito de resumo, poderá haver uma considerável contribuição para trabalhos futuros conseguida pela conceção e implementação de um algoritmo robusto *ADSCLMS* aplicado a sequências  $T2^*@7T$ , potenciando algum impacto e contribuição na área clínica, servindo de apoio ao especialista na deteção de *MSL*, na análise de sequências e na minimização dos erros de marcação.

## 1.6 Organização da Tese

A presente tese está organizada em 9 capítulos.

Após o presente capítulo introdutório geral da tese, o capítulo 2 expõe o estudo da problemática da detecção de *MSL*, a nível clínico, bem como o estado da arte das técnicas mais promissoras *MRI* na identificação de lesões corticais. É também justificada a utilização das sequências  $T2^* @ 7T$  nesta tese.

No capítulo 3 são apresentados e analisados os dados adquiridos para o estudo, sistemas de referência, atlas e mapas utilizados, software *FreeSurfer* e identificados os problemas mais frequentes encontrados nos volumes adquiridos.

No capítulo 4, são abordados o registo e co-registo de imagem e apresentadas as diferentes técnicas de registo de imagem que foram utilizadas para fazer o alinhamento dos volumes de baixa e alta resolução, diferente informação espectral, com atlas e mapas cerebrais para obtenção da reconstrução cerebral.

No capítulo 5 são descritas as etapas de pré-processamento necessárias para remoção das estruturas não-cerebrais, correção de campo, otimização de histograma, reamostragem e dimensionamento de filtros antes da aplicação de algoritmos de segmentação. É também apresentado um novo algoritmo de extração de estruturas não-cerebrais de sequências  $T2^* @ 7T$ .

O capítulo 6 foi dedicado ao estudo dos algoritmos de segmentação baseados em mistura de Gaussianas, campos aleatórios de Markov e a caracterização e modelação dos tecidos e lesões por Gaussianas.

O capítulo 7 descreve a evolução do modelo de agrupamentos *K-Means* para os modelos *FCM* e mostra como estes foram adaptados para lidarem com problemas de não-homogeneidades de intensidades e ruído de alta frequência. São ainda abordados os modelos de contornos ativos. Termina com a adaptação do modelo *bFCM*, implementação de um novo método de estimação do campo de viés e aplicação a sequências *MRI*.

O capítulo 8 é dedicado à segmentação automática de *MSL* em sequências  $T2^* @ 7T$ , através da implementação da chamada sequencial do algoritmo *bFCM* alterado, para remoção das estruturas não-cerebrais, correção do histograma, segmentação de regiões e segmentação de *MSL*.

No capítulo 9 é feita uma análise e avaliação geral dos resultados face aos objetivos definidos no primeiro capítulo, seguido por conclusões e perspetivas futuras.

## 2. Esclerose Múltipla Cortical

Com o objetivo de perceber e caracterizar as lesões da *MS* no córtex, este capítulo expõe a problemática desta doença, assim como o estado da arte relativamente às técnicas de *MRI* mais promissoras na identificação de lesões corticais e a justificação da utilização das sequências *T2\* FLASH* a *7T*.

### 2.1 Introdução

A *MS* é uma doença desmielinizante auto-imune do Sistema Nervoso Central (do inglês *Central Nervous System - CNS*), que atinge com mais frequência os adultos em idade jovem (Kornek, Storch et al. 2000). A *MS* foi inicialmente considerada uma doença da *WM* do *CNS*. No entanto, estudos posteriores revelaram que se trata também de uma doença da *GM* (Bo, Vedeler et al. 2003), (Kutzelnigg and Lassmann 2005); (Wegner, Esiri et al. 2006). À semelhança das lesões na *WM*, as lesões na *GM* são descritas como áreas de desmielinização que abrangem o córtex, os gânglios basais, os núcleos centrais, da espinhal medula e do tronco cerebral, refletindo-se num processo neuro-degenerativo, progressivamente incapacitante (Zivadinov, Dolezal et al. 2006).

Estudos histopatológicos recentes, utilizando novos métodos imuno-histoquímicos, mostraram que as lesões corticais na *MS* podem ser detetadas com mais frequência do que anteriormente era relatado. Este facto abriu uma nova era no estudo desta doença, direcionando a investigação para o córtex e para a pesquisa de novas sequências de *MRI* capazes de detetar *in-vivo* as lesões corticais. Nesse sentido, foram realizados vários estudos utilizando campos magnéticos *ultra-high* de modo a testar novas sequências capazes de evidenciar a doença a nível cortical. Sequências mais tradicionais, como as ponderadas em *T1*, *T2* e *T2\** a *3T*, foram testadas mas os resultados não revelaram uma grande proximidade com os dados clínicos. A avaliação *in vivo* da doença no córtex é uma tarefa muito complexa devido às alterações de intensidades, que podem ser subtis e ao facto de algumas lesões se estenderem por grandes regiões onde as não-homogeneidades de campo dificultam a sua deteção. Por outro lado, a marcação das *MSL* por parte de especialistas é um processo demorado e difícil, estando o resultado depende diretamente do operador. A principal razão para a dificuldade na avaliação nas *MSL* está relacionada com a quase inexistente visualização dos limites do córtex e da proximidade das lesões corticais com a pia-máter.

Os equipamentos de *MRI* de uso comum utilizam campos de *1,5T* e *3T* o que é manifestamente insuficiente para a deteção de lesões, principalmente as localizadas junto da pia-máter e em zonas profundas do córtex (Pouwels, Kuijer et al. 2006); (Bagnato, Butman et al. 2006). Uma alternativa é a utilização de imagens adquiridas a partir de equipamentos de *MRI* de elevados campos magnéticos, *7* a *9.4T* (Mainero 2012) (Mainero, Benner et al. 2009).

Já no início da segunda década do século *XXI* surgiram alguns estudos que apontam as sequências ponderadas em *T2\** *Fast Low Angle Shot (FLASH)* a *7T* como o *gold standard* para a identificação e classificação *in-vivo* de lesões corticais, com grande vantagem em relação às sequências Recuperação de Dupla Inversão (do inglês *Double Inversion Recovery – DIR*) a *3T*, principalmente a nível da identificação de lesões *subpial* (Tallantyre, Morgan et al. 2010); (Nielsen, Kinkel et al. 2012).

## 2.2 Manifestações da Doença

Tendo como base a evolução no tempo, a *MS* é normalmente classificada em quatro tipos (Confavreux and Vukusic 2006); (Tremlett, Zhao et al. 2009):

- **Benigna** - Manifesta-se apenas uma vez, não se vindo a observar a sua reincidência na maioria dos casos. No entanto, este tipo pode também ser associado a recaídas ocasionais durante um período de tempo, seguido por uma recuperação completa. Em alguns casos, o diagnóstico da *MS* benigna pode vir a alterar-se com ressurgimentos muitos anos depois.

- **Surto / remissão** - A maioria dos pacientes é diagnosticado com *MS* do tipo surto / remissão (do inglês *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis – RRMS*). São observados episódios de atividades que desaparecem ao fim de algum tempo. No entanto, novos sintomas podem aparecer ou piorar os já existentes. As recaídas podem ser de alguns dias a vários meses e a sua gravidade pode também variar de um nível mais suave a um de maior intensidade. Devido aos malefícios causados no *CNS*, os sintomas são facilmente observados na maioria dos pacientes. Nos períodos de remissão, a atividade acalma durante um período de tempo que pode chegar a vários anos.

- **Progressiva secundária** - Esta manifestação da *MS*, designada por Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (do inglês *Secondary Progressive Multiple Sclerosis – SPMS*), consiste no diagnóstico inicial de *RRMS*, progredindo depois, num intervalo de vários anos, para uma fase da doença degenerativa progressiva, com a observação de períodos de remissão cada vez mais curtos até que a doença se instala em definitivo.

- **Progressiva primária** - Os pacientes aos quais é diagnosticado o tipo progressivo primário de *MS*, não há histórico de fases de remissão da doença. Neste caso a doença apresenta uma evolução lenta, mas progressiva, em que os sintomas pioram gradualmente ao longo do tempo.

### 2.3 Topologia das *MSL*

As lesões de *MS* encontram-se classificadas em 7 tipos conforme a sua topologia e localização no córtex (Kidd, Barkhof et al. 1999), no entanto, apenas 4 tipos são relatados nos exames de *MRI*. Na Figura 2-1 é apresentada, a laranja, a topologia dos 3 tipos de lesões corticais, normalmente observados em indivíduos diagnosticados.

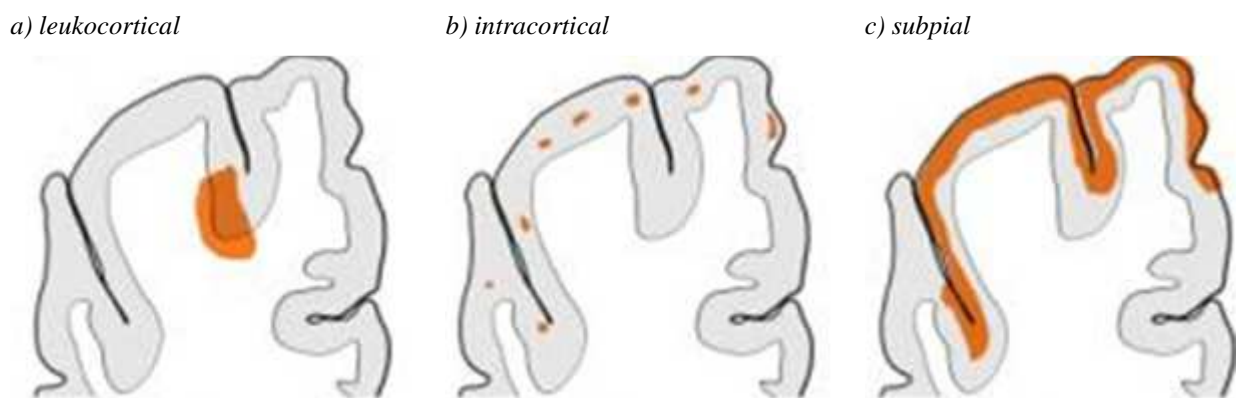


Figura 2-1. Tipos de lesões corticais, adaptado de Kidd, Barkhof et al. 1999.

- a) Tipo I (*leukocortical*): lesões que surgem na fronteira *WM*/córtex e que se estendem tanto pela *WM* como pelo córtex Figura 2-1 a);
- b) Tipo II (*intracortical*): pequenas lesões localizadas dentro do córtex cerebral Figura 2-1 b);
- c) Tipo III e Tipo IV (*subpial*): lesões que se estendem desde a pia-máter, envolvendo 3 a 4 camadas corticais e frequentemente envolvendo vários giros Figura 2-1 c) (Dutta and Trapp 2010).

A dificuldade de observar lesões de *MS* a nível do córtex cerebral levou ao desenvolvimento de novos scâneres com um campo magnético *ultra-high*, na gama dos 7 a 9.4T. As vantagens trazidas são ao nível da relação sinal/ruído, contraste tecido/lesão e aumento da resolução espacial (Pitt, Boster et al. 2010). Estudos com sequências a  $T2^* @ 7T$  envolvendo vários especialistas (Nielsen, Kinkel et al. 2012), confirmaram a sua utilidade na revelação de hiperintensidades compatíveis com sinal de esclerose múltipla *in vivo*.



## 2.4 T2\* FLASH a 7T

*In vivo*, a MRI a 7T permite identificar e caracterizar placas corticais de lesões dos tipos I, II, III/IV (Mainero, Benner et al. 2009). Os resultados obtidos no conjunto de indivíduos em estudo, indicam que as lesões de placas corticais dos Tipos III e IV são as mais frequentes (50,2%), seguidas pelo tipo I (36,2%) e tipo II (13,6%). Cada tipo de lesão é mais frequente na MS progressiva secundária, comparativamente à MS surto/remissão. Esta diferença, no entanto, é significativa apenas para as lesões do tipo III / IV. Neste estudo é também demonstrado que as sequências T2\* FLASH a 7T apresentam uma boa relação contraste/ruído quando comparadas com outras técnicas, e que em pacientes com maior instalação da doença, as lesões tipo III / IV são mais frequentes. Estudos posteriores (Nielsen, Kinkel et al. 2012) envolvendo 4 especialistas na marcação e classificação da doença a nível cortical, confirmam que as sequências T2\* FLASH a 7T fornecem um elevado grau de concordância entre marcadores, quer na classificação manual do tipo de lesões quer no maior número de lesões identificadas, em comparação com a utilização de sequências DIR a 3T.

Estes estudos apontam no sentido de se considerar que as sequências T2\* FLASH a 7T são o *gold standard in-vivo*, na identificação e classificação de lesões corticais, em particular as *subpial*.

A maior desvantagem da utilização destas sequências para o estudo da doença a nível do córtex é a difícil visualização dos limites do mesmo, sendo, normalmente, utilizadas sequências T1 *magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE)* a 3T para esse fim. A utilização eficiente das duas sequências obriga ao uso de ferramentas avançadas de neuro-imagem, Figura 2-2, que incluem co-registo de imagem, junção de volumes adquiridos por partes, segmentação e reconstrução cortical, geração de superfícies *pial* e WM/córtex capazes de delimitar eficientemente as fronteiras do córtex e por conseguinte classificar o tipo de lesão. A marcação por parte de especialistas é uma tarefa morosa, depende do operador, das condições de visualização e da luminosidade, o que dificulta a sua repetibilidade entre operadores. Para a validação do método de marcação manual é, normalmente, recomendável a concordância de marcação por pelo menos dois especialistas. Este procedimento aumenta ainda mais o tempo e o custo, o que é um dos principais motivos para o desenvolvimento de técnicas automáticas de segmentação, que possam garantir a repetibilidade entre resultados e aumentar a precisão das medidas obtidas.

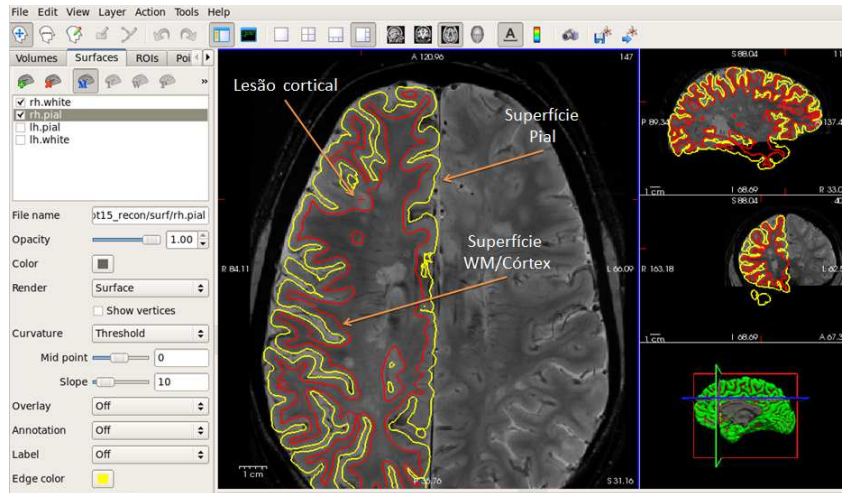


Figura 2-2. Visualização com recurso ao FreeView da delimitação cortical com recurso à superfície pial e WM sobrepostas sobre o volume T2\* FLASH a 7T .

Todos estes aspetos permitem um seguimento mais eficiente da doença, bem como o estudo sobre o efeito de determinados fármacos.

## 2.5 Conclusão

Neste capítulo foram estudados os tipos de lesões de *MS* visíveis em *MRI*, a sua forma e localização a nível cortical tendo-se concluído que as lesões mais comuns são as *leukocortical* de forma arredondada que se estendem à *WM*, as *intracortical* de forma oval circunscrita apenas ao córtex e as *subpial* de forma alongada que se estendem por vários giros e se localizam junto à pia-máter, envolvendo 3 a 4 camadas corticais. A sua visualização *in-vivo* apresenta melhor definição nas sequências *T2\* FLASH* a *7T*, no entanto, o seu posicionamento (relativamente aos limites do córtex) e consequente caracterização apenas são possíveis recorrendo às sequências de *T1 MPRAGE* a *3T*. A utilização de métricas para o estudo e acompanhamento da evolução da doença é feita a partir da sua marcação, podendo esta tarefa ser realizada manualmente, tratando-se de uma técnica operador-dependente e com elevados custos temporais ou automaticamente, apresentando a vantagem de possuir baixo custo, repetibilidade e independência do operador.

Tendo em conta a vantagem de uma marcação automática de lesões de *MS* e as desvantagens associadas à marcação manual, o desenvolvimento de ferramentas automáticas é desejável, não só pela independência do operador como também pelo incremento da precisão e repetibilidade do processo.

Por uma questão de facilidade de escrita, nos próximos capítulos as sequências de *T1 MPRAGE* a *3T* e *T2\* FLASH* a *7T* serão designadas por *T1@3T* e *T2\*@7T*, respetivamente.

### 3. Dados e Métodos

Neste capítulo são apresentados numa primeira fase os princípios da formação das *MRI*, seguindo-se as especificações e características dos dados disponíveis e terminando com a metodologia de trabalho utilizada na presente tese.

#### 3.1 Introdução

A grande variabilidade dos meios complementares de diagnóstico por imagem médica requer inevitavelmente conhecimentos específicos, na maioria das vezes, obtidos através de um estudo prévio para conhecer os padrões anatómicos, patológicos e de artefactos característicos de cada modalidade. Ter um conhecimento geral dos princípios físicos da formação da imagem por ressonância magnética desde a geração de contraste, ao espaço  $K$ , passando pelo movimento dos pacientes e o tempo de aquisição é fundamental para se perceber as suas limitações, vantagens e desvantagens e formas de atuar eficazmente no sentido de segmentar as regiões anatómicas e patológicas, contornando os artefactos.

#### 3.2 Física da *MRI*

A *MRI* é uma técnica utilizada para obter imagens anatómicas, patológicas e funcionais do corpo humano. Esta modalidade baseia-se no facto do corpo ser constituído por um grande número de moléculas de água e os seus núcleos de hidrogénio fornecerem uma fonte de prótons essenciais para as técnicas de *MRI*. Os prótons possuem um momento magnético designado por *spin*, que tende a alinhar-se na direção do campo magnético externo aplicado,  $B_0$ . A aplicação de  $B_0$  provoca um movimento de precessão dos *spins* em torno de  $B_0$ , ficando uns alinhados na direção e sentido paralelo ao campo e outros no sentido contrário (sentido antiparalelo). A frequência de precessão  $\nu_0$ , designada por frequência de Larmor, varia de acordo com a intensidade de  $B_0$ , segundo a lei  $\nu_0 = \gamma B_0$ , onde  $\gamma$  é a razão giromagnética, que no caso dos átomos de hidrogénio é de 42.6MHz/Tesla e  $B_0$  o campo externo aplicado (Weishaupt, Kochli et al. 2008); (Pooley 2005). Por outro lado, a aplicação de  $B_0$  provoca o efeito de Zeeman (Brown and Semelka 2010), que divide uma linha espectral em componentes ou estados. O estado paralelo de menor energia corresponde aos *spins* alinhados na direção do campo e o estado antiparalelo de maior energia aos *spins* alinhados em sentido oposto. A razão entre o número de prótons no estado paralelo  $N_p$  e no estado antiparalelo  $N_{AP}$  varia com a diferença

de energia entre os níveis,  $\Delta E = h\gamma B_0$ , e com a temperatura do corpo, seguindo a lei estatística de Boltzmann.

$$\frac{N_p}{N_{AP}} = e^{-\frac{\Delta E}{KT}} \quad \text{Equ.3.1}$$

onde  $\Delta E$  é a variação de energia entre os estados,  $T$  a temperatura e  $K$  a constante de Boltzmann. Na Figura 3-1, está representado o efeito de Zeeman, caracterizando a distribuição paralela e antiparalela dos núcleos de hidrogénio quando sujeitos a diferentes campos magnéticos, onde se pode verificar que o número de prótons que contribui para o sinal de *MRI* é apenas de 3 em 2 milhões para um campo de  $0,5T$ , e de 9 para um campo de  $1.5T$ .

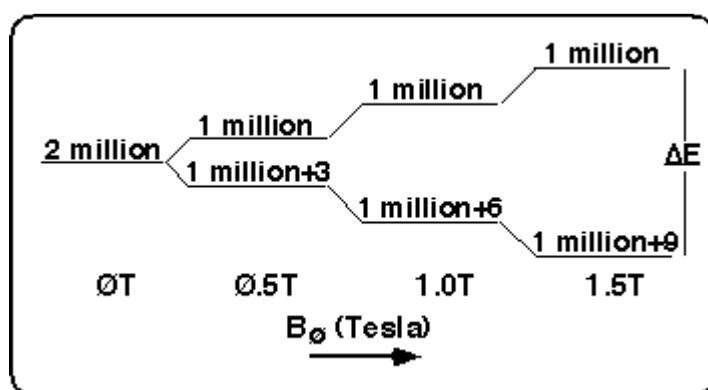


Figura 3-1. Diagrama representativo do efeito de Zeeman.

Este fenómeno é extremamente relevante na definição da resolução e intensidade do campo a utilizar em *MRI*. A quantidade de tecido incluído no volume elementar que um scâneres de *MRI* consegue isolar irá fornecer uma intensidade proporcional à diferença entre o número de prótons no estado paralelo e antiparalelo. Se por um lado campos mais elevados colocam mais prótons a contribuírem para a intensidade do sinal, o aumento da resolução diminui a população de prótons envolvidos e por conseguinte diminui a intensidade do sinal, originando um menor contraste nas imagens. Outra implicação direta é o designado efeito de volume parcial. Cada amostra obtida contém a informação do tecido cerebral encerrado num volume elementar com as dimensões da resolução adquirida, por exemplo  $1\text{mm}^3$ . A quantização ocorrida faz com que nas zonas fronteiras dos tecidos possa ocorrer a inclusão de informação de dois tecidos e como consequência a intensidade do sinal é formada pela combinação da informação parcial da quantidade de prótons provenientes de cada tecido que contribuem para o sinal *MRI*. Este aspeto produz zonas de transição suaves nas fronteiras dos tecidos, sendo mais acentuado quando a resolução é baixa  $1.0\text{mm}^3$ , e pode ser observado por exemplo, na transição *WM-Córtex-CSF* em  $T1@3T$ , Figura 3-2 a) e mais atenuado nas imagens de alta

resolução,  $0.33 \text{ mm}^3$ , na transição *WM-Córtex-CSF* em  $T2^* @ 7T$ , Figura 3-2 b). Este, efeito contribui normalmente para o aumento dos erros de classificação produzidos pelos algoritmos de segmentação, Figura 3-2 c).

O controlo da resolução é conseguido através da configuração do *Field of View (FoV)*. Um *FoV* maior produz imagens de baixa resolução e um *FoV* menor produz imagens de maior resolução.

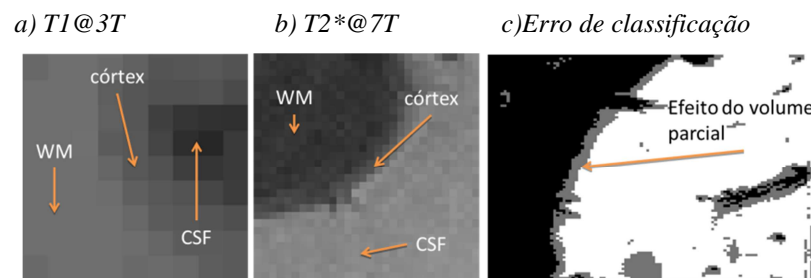


Figura 3-2. Efeito de Volume Parcial.

No caso particular do estudo da *MS* a nível cortical, a espessura do córtex (1 a 4,5 mm) (Fischl and Dale 2000) é extremamente fina e imagens com resolução de  $1 \text{ mm}^3$  implicam a observação de 4 a 10 *voxels* corticais, tendo ainda incluído o efeito do volume parcial. A forma de obter mais *voxels*, que possam aumentar a informação sobre o estado do tecido cortical, é aumentar a resolução, provocando a diminuição do número de prótons que contribuem para o sinal, facto este que seria compensado com a utilização de campos magnéticos mais elevados e com a diminuição do efeito de volume parcial. Daí a justificação para a utilização de campos magnéticos *ultra-high* de  $7T$  ou  $9.4T$  na pesquisa de lesões corticais.

Outro aspeto relevante para a qualidade da *MRI* é a homogeneidade do  $B_0$  em todo o espaço. Como este campo é produzido a partir de bobinas, estas não produzem um campo homogéneo, provocando nas imagens adquiridas heterogeneidades espaciais de intensidade. Outro fenómeno físico que contribui para os desvios de campo são as variações de suscetibilidade magnética existentes entre tecidos diferentes e entre o tecido e o ar. No caso do cérebro humano este efeito é observado principalmente na fronteira tecido-ar, devido ao efeito paramagnético do oxigénio no ar, que produz um ruído com carácter sinusoidal e variações suaves de intensidade que podem por vezes comprometer o exame. Estes dois últimos fenómenos combinados contribuem para as não-homogeneidades observadas nas imagens obtidas com esta modalidade.

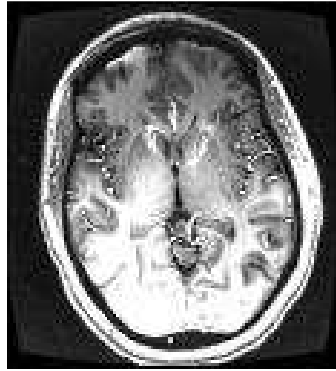
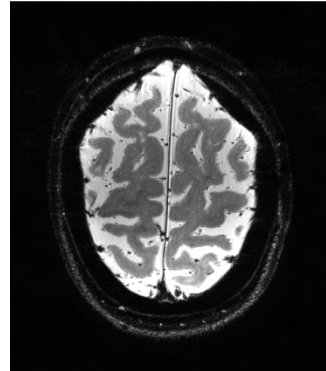
a)  $T1$  a  $7T$ .b)  $T2^*$  a  $7T$ .

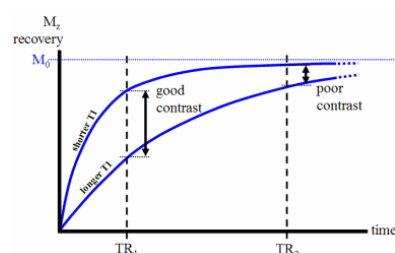
Figura 3-3. Efeito das não-homogeneidades.

Na Figura 3-3 a), é apresentado um corte axial de uma imagem obtida através de uma sequência ponderada em  $T1@7T$ , onde é facilmente observado este efeito, afetando a visualização da região devido à hiper-intensidade resultante. O mesmo pode ser observado na Figura 3-3 b), onde é mostrado um corte axial da sequência ponderada em  $T2^*@7T$ .

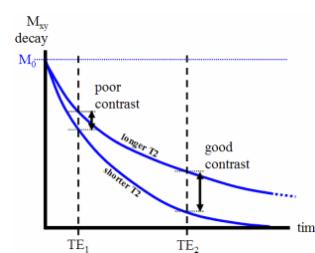
Porém existem procedimentos que podem ser utilizados para corrigir os desvios do campo (Balafar 2012). Um dos exemplos é o *Shimming*. Esta técnica consiste em colocar no scâneres uma amostra e medir os desvios do campo, através da análise do sinal decaimento de indução livre (do inglês *Free Induction Decay - FID*). De seguida são ativados campos secundários criados a partir de bobinas resistivas, que produzem calor e corrigem os efeitos esféricos e harmônicos do campo (Hong and Zu 2006).

Em *MRI*, o contraste nos tecidos é obtido pela utilização de sequências de pulso de radiofrequência que alteram a direção do vetor magnetização transversal  $M$ . Após a aplicação do pulso de radiofrequência, os *spins* dos prótons realinham-se com  $B_0$  e as mesmas bobinas captam o sinal *FID*, sendo utilizadas as curvas da recuperação da magnetização longitudinal  $M_z$ , e decaimento transversal  $M_{xy}$ , para obter o contraste nos tecidos como se mostra na Figura 3-4.

a) Recuperação da magnetização longitudinal



b) Decaimento transversal.

Figura 3-4. Contraste dos tecidos em *MRI*.

O controlo do contraste é feito pela configuração do Tempo de Repetição (*TR*) (do inglês *Time Repetition*) e do Tempo de Eco (*TE*) (do inglês *Echo Time*), procurando otimizar a diferenciação dos tecidos em estudo, ou a diferenciação tecido/lesão. Este facto levou ao desenvolvimento de uma série de sequências otimizadas para serem aplicadas a casos específicos de patologias, como é o caso da *MS* ou na segmentação cortical, no caso do estudo da variabilidade da espessura do córtex na presença de determinadas doenças neurodegenerativas.

A identificação da posição de cada volume elementar que emite sinal em *MRI* é conseguida através de antenas de gradiente que produzem um campo  $B_1$  que se sobrepõe ao campo  $B_0$ . As antenas de gradiente produzem um  $B_1$  que gera, como o nome indica, um gradiente de frequência e de fase que se estende pelo espaço, permitindo desta forma, que cada volume elementar de tecido seja codificado por um par de valores (frequência, fase) atribuindo-lhe uma posição no espaço  $K$ . Por fim, é aplicada a transformada inversa de Fourier para obter a *MRI*.

O conhecimento profundo das propriedades do espaço  $K$  permitiu explorar ao máximo as sequências e desenvolver protocolos capazes de realizarem aquisições muito rápidas como as utilizadas em *Functional Magnetic Resonance Image (fMRI)* ou de elevada resolução em estudos de *MS* no córtex.

As não verificações da regra de Nyquist, com número reduzido de codificações de frequência e fase levam ao aparecimento de imagens sobrepostas, designadas por imagens fantasma, que são a manifestação do fenómeno de *aliasing*. O surgimento de ruído de alta frequência comumente encontrado em sequências *Echo-Planar Imaging (EPI)* devido à comutação rápida das antenas de gradiente levou ao desenvolvimento de técnicas de preenchimento do espaço  $K$  em forma helicoidal. A exploração ao máximo do sinal *FID* permitiu desenvolver sequências *multi-echo* e formas diferenciadas de preenchimento do espaço  $K$ , explorando o facto da informação colocada no centro ser responsável pelo contraste e da periferia ser responsável pelo detalhe. Por último, outro fenómeno intrínseco à ressonância magnética que se revela de uma forma indesejada nas *MRI* é o deslocamento químico que na prática posiciona incorretamente alguns tecidos, como por exemplo a gordura.

### 3.3 Materiais e Métodos

Como referido no capítulo anterior, as sequências  $T2^* @ 7T$  são atualmente, as indicadas para a identificação e classificação das lesões corticais de *MS* (Mainero 2012). Nesse sentido, para este trabalho foram utilizadas várias sequências, umas que facilitam a identificação das lesões,



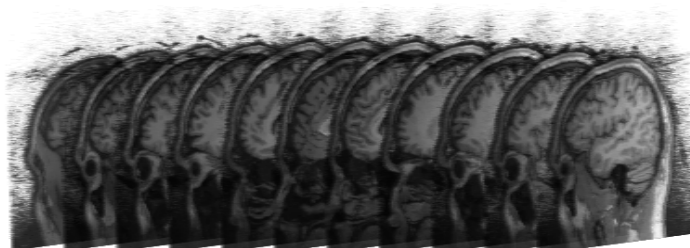
outras que permitem a delimitação dos tecidos cerebrais e outras ainda que facilitam o processo de registo para além de atlas e mapas de probabilidade espacial. Neste estudo foram utilizadas imagens de 16 pacientes, 9 com diagnóstico de *RRMS*, 7 com *SPMS* e 8 pacientes saudáveis, com idades próximas, para controlo. Os exames de *MRI* foram adquiridos num scâneres de *3T* utilizando sequências ponderadas em *T1 MPRAGE (T1@3T)* e num scâneres de *7T* sequências ponderadas em *T1 MPRAGE (T1@7T)* e ponderadas em *T2\*FLASH a 7T (T2\*@7T)*, do centro de investigação *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging* em Boston. De seguida são apresentados detalhadamente os dados e as sequências utilizadas.

### **3.3.1 *T1 MPRAGE a 3T***

As aquisições em *T1 MPRAGE a 3T*, são as recomendadas para serem usadas em softwares de segmentação cortical devido ao ótimo contraste *WM/GM*, como é o caso do software *FreeSurfer* (Dale, Fischl et al. 1999).

#### ***Protocolo***

As sequências ponderadas em *T1@3T* foram adquiridas num scâneres com um  $B_0$  de *3T* (*TIM Trio, Siemens Medical Solutions*) a partir do protocolo da sequência ponderada em *T1* e produzindo volumes *3D* com uma dimensão de *voxel* ( $0.9 \times 0.9 \times 0.9 \text{mm}^3$ ) por *MPRAGE*, configurado com os parâmetros *TR/TE/inversion time* = 2,600/3.26/1,100msec, largura de banda = 205Hz/px, tendo resultado na aquisição de 192 cortes com um *FoV* de  $230 \times 230 \times 172.8 \text{mm}^3$  e uma profundidade de 12bits (Figura 3-5). Para diminuir o efeito das não-homogeneidades do campo magnético foi executado o *Shimming*.



*Figura 3-5. Cortes Sagitais do volume T1 MPRAGE a 3T.*

As sequências *MPRAGE* são particularmente importantes para este trabalho, pois produzem um excelente contraste na fronteira *WM/GM*, reduzindo os erros de segmentação do córtex.

#### ***Análise de Imagem***

Nas sequências *T1@3T* a *GM* tem intensidade inferior à *WM*, surgindo o *CSF* com a intensidade mais baixa. A Figura 3-6 representa a modelação do histograma por 3 Gaussianas,

da esquerda para a direita *CSF*, *GM* e *WM* e onde a linha verde corresponde à mistura das 3 Gaussianas que modela o histograma. As *MSL* são hipo-intensas, em relação à *GM* e *WM* mas, no entanto, apresentam uma intensidade superior ao *CSF*. Ordenando por ordem crescente de intensidades temos  $CSF < MSL < GM < WM$ .

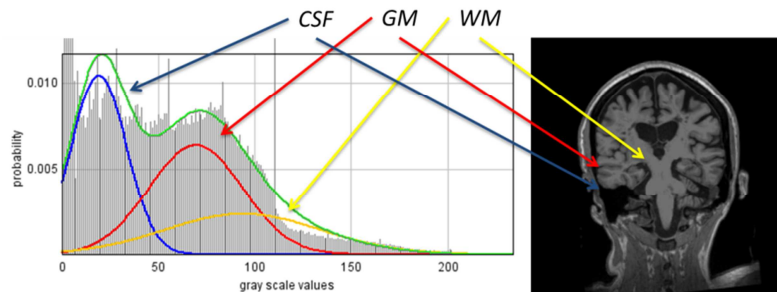


Figura 3-6. Histograma da Sequência T1 MPRAGE a 3T e respectiva vista coronal.

#### **Desvantagens:**

- As *MSL* são bem visíveis na *WM* e relativamente mais difíceis de serem identificadas no córtex onde, por vezes, surgem grandes dúvidas em relação às lesões *subpial* pois, o efeito de volume parcial não permite distinguir com facilidade as *MSL* do *CSF*;
- As variações dos valores de intensidades no mesmo tecido cerebral em função da região do cérebro. Estas variações podem ser observadas nas estatísticas das regiões resultantes do parcelamento do córtex, fornecidas pelo *FreeSurfer*.

Resumo das características da sequência *T1@3T*:

- ✓ **Sequência:** *T1 MPRAGE*;
- ✓ **TR/TE/inversion time:** 2,600/3.26/1,100msec;
- ✓ **Campo magnético:** 3Tesla;
- ✓ **Largura de banda:** 205Hz/px;
- ✓ **FOV:** 230x230x172.8 mm<sup>3</sup>, (256x256 pixel<sup>2</sup>);
- ✓ **Volume elementar:** 0.9x0.9x0.9mm<sup>3</sup>;
- ✓ **Nº de cortes adquiridos :** 192 cortes sagitais;
- ✓ **Profundidade:** 12Bits;
- ✓ **Intensidades:**  $CSF < MSL < GM < WM$ ;
- ✓ **Shimming:** Sim.
- ✓ **Efeito de volume parcial:**  $CSF \cong$  Lesão subpial de MS;
- ✓ **Variabilidade dentro dos tecidos:** Sim.
- ✓ **Otimização:** Contraste WM/GM;

### 3.3.2 $T2^*$ FLASH a 7T

Estas são, como visto no capítulo 2, as sequências mais indicadas para identificação das lesões corticais.

#### **Protocolo**

As sequências  $T2^*$  FLASH foram adquiridas no scâneres de MRI a 7T (Siemens, Erlangen, Germany), com um *phased array coil* de 8 ou 32 canais. Para cada indivíduo foram adquiridos 2 ou 3 *FoV*, cada um com 20 cortes a duas dimensões (2D) em FLASH - $T2^*$  *spoiled gradient echo* com *TR* e *TE* dados por  $TR/TE=1000/22$  ms, *flip angle* de  $55^\circ$ , *FoV* de  $168 \times 192$ , largura de banda de 30Hz/px, produzindo 20 cortes com uma resolução de  $0.33 \times 0.33 \times 1.5$  mm<sup>3</sup>, com o tempo de aquisição (*TA*) aproximadamente de 8 minutos.

#### **Análise de Imagem**

Devido à necessidade de adquirir imagens de elevada resolução espacial ( $0.333 \times 0.333$ ) foram ajustados *FoV* específicos contendo 20 cortes. Para cobrir a região do cérebro onde há maior probabilidade de ocorrência de *MSL*, foram realizadas 3 aquisições parciais (Figura 3-7) da parte superior a), intermédia b) e inferior da cabeça c), resultando em 3 sub-volumes. O aumento desta resolução implica uma maior definição dos detalhes, que se torna essencial para discriminar estruturas tão finas, como é o caso do córtex cerebral com uma espessura que pode variar entre 1 a 4,5 mm (Fischl and Dale 2000) e por outro lado identificar *MSL* dentro deste.

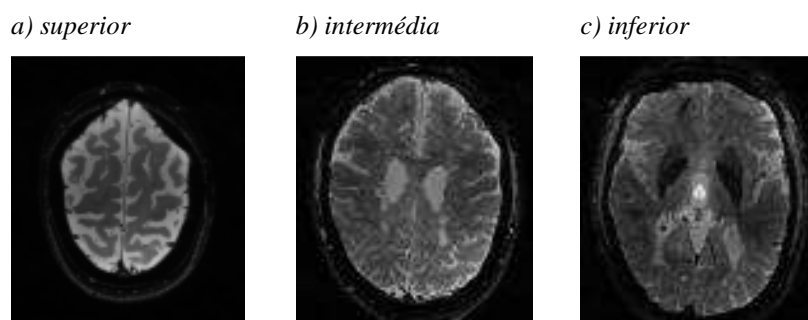


Figura 3-7. Aquisição de 3 sub-volumes de 20 cortes cada em  $T2^*$ FLASH a 7T.

O pré-alinhamento destes 3 volumes é feito através da utilização de um volume a  $T1@7T$  adquirido na mesma sessão. O resultado do pré-alinhamento pode ser observado na Figura 3-8. É de notar que o volume cerebral não foi adquirido na sua totalidade e este facto acarreta maiores dificuldades para os algoritmos de registo de imagem.

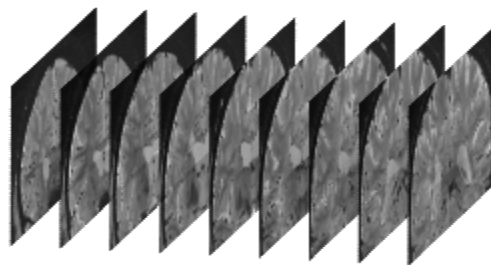


Figura 3-8. Vista coronal da junção dos três sub-volumes da sequência em T2\*FLASH a 7T.

Nestas sequências, os principais tecidos cerebrais surgem com valores diferentes de intensidade quando comparados com as sequências *T1*. Ordenando os tecidos por ordem crescente de intensidades vem *WM* < *GM* < *MSL* < *CSF*, conforme a Figura 3-9, representadas pela linha azul, vermelha e amarela, respetivamente; a linha verde corresponde à mistura das 3 Gaussianas que modela o histograma. De salientar que não é facilmente visível a fronteira entre a *WM* e a *GM*, sendo necessário recorrer a imagens *T1* para delimitar os tecidos.

Nestas imagens as *MSL* apresentam híper-intensidades que podem ser confundidas com o *CSF*, que também apresenta híper-sinal, ou seja, é expectável que as lesões apresentem uma intensidade superior à *GM* mas inferior ao *CSF*.

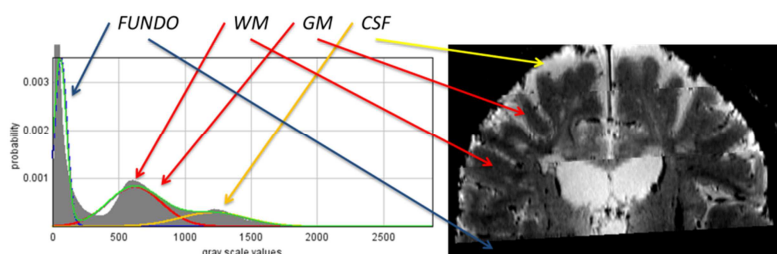


Figura 3-9. Modelação do histograma da imagem em T2\*FLASH a 7T em 3 Gaussianas.

Resumo das características da sequência T2\*@7T:

- ✓ **Sequência:** T2\* FLASH, flip angle de 55°;
- ✓ **TR/TE:** 1000/22 ms;
- ✓ **Campo magnético:** 7Tesla;
- ✓ **Largura de banda:** 30Hz/px;
- ✓ **FOV:** 168x192 mm<sup>2</sup>, (504x576 pixel<sup>2</sup>)
- ✓ **Volume elementar:** 0.33x0.33x1.5 mm<sup>3</sup>;
- ✓ **Nº de cortes adquiridos:** 20 ou 40 cortes axiais;

- ✓ **Profundidade:** *12Bits*;
- ✓ **Intensidades:** *WM <GM <MSL <CSF*
- ✓ **Shimming:** *Não*.
- ✓ **Efeito de volume parcial:** *CSF  $\cong$  Lesão subpial de MS*;
- ✓ **Variabilidade dentro dos tecidos:** *Sim*.
- ✓ **Otimização:** *Contraste GM/MSL*;

### 3.3.3 *T1 MPRAGE a 7T*

Esta é uma sequência rápida adquirida na mesma secção da aquisição de  $T2^*@7T$  para poder ser utilizado no pré-alinhamento dos sub-volumes. As posições relativas aos sub-volumes ficam guardadas nos ficheiros de *DICOM* (do inglês *Digital Imaging and Communications in Medicine*). Se durante as duas aquisições ( $T1@7T$  e  $T2^*@7T$ ) o paciente não se mover, é possível utilizar a informação guardada nos cabeçalhos *DICOM* das duas aquisições para realizar o pré-alinhamento dos volumes, exemplo da Figura 3-10. Caso exista movimento do paciente durante a realização dos exame pode-se vir a observar a ausência de alguns cortes ou sobreposição nas junções entre cada sub-volume.

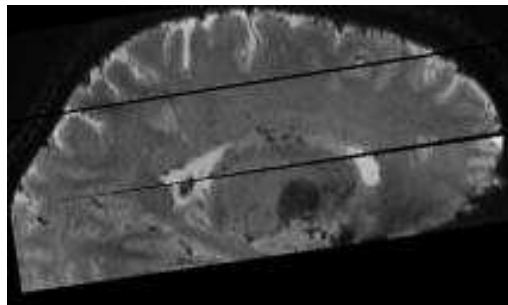


Figura 3-10. Pré-alinhamento dos 3 sub-volumes em  $T2^*FLASH$  a 7T.

#### **Protocolo**

As sequências *T1 MPRAGE a 7T* foram adquiridas com um *FoV* de  $1704 \times 192 \text{ mm}^2$  e com uma matriz de *pixels* ( $290 \times 320$ ) com 96 cortes, ou seja, um tamanho de *voxel* de  $0.6 \times 0.6 \times 1.5 \text{ mm}^3$ , cuja sequência obtida é utilizada para o pré-alinhamento dos sub-volumes  $T2^*@7T$  e onde também é possível observar os gradientes de intensidade como se mostra na Figura 3-11.

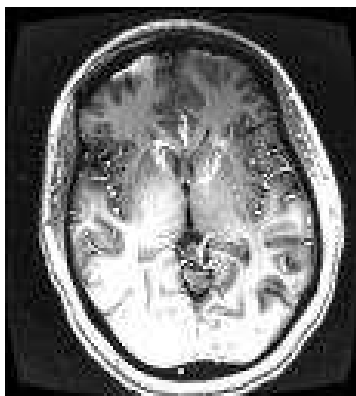


Figura 3-11. Sequência T1 MPRAGE a 7T.

### *Análise de Imagem*

É notavelmente visível o efeito que as antenas de gradiente provocam no volume adquirido, no entanto, e tendo em conta que destas imagens apenas são utilizadas as informações guardadas no ficheiro *DICOM*, este efeito não necessita de ser trabalhado.

### **3.4 Segmentação Manual**

A segmentação manual realizada por especialistas é um passo fundamental no teste e validação dos algoritmos aplicados. A identificação do padrão correspondente a lesão ou tecido normal não é fácil e na verdade só é possível determinar se o padrão encontrado é ou não compatível com o padrão patológico, correspondente a *MSL*, recorrendo a estudos histopatológicos pós-morte. Estes estudos, para além de identificarem as áreas de lesões, permitem validar quais as sequências de *MRI* mais adequadas para a patologia em causa, sendo estes dados depois extrapolados e testados *in vivo*. Após este processo de validação são formados especialistas capazes de identificar e marcar os padrões compatíveis com *MS* em sequências de *MRI* adequadas para o efeito (Mainero, Benner et al. 2009).

O grande investimento em algoritmos de identificação automática de *MSL*, quer a nível cortical quer a nível da *WM*, é justificado pelo excessivo tempo que um especialista necessita de despender para realizar esta tarefa, num volume tão grande de dados como estes exames produzem. Outro problema da marcação manual é a variabilidade nos resultados entre operadores e o mesmo operador pode realizar marcações diferentes devido a diversos fatores como fadiga, luz ambiente, contraste e resolução da imagem, efeito do volume parcial, semelhança com outras estruturas, presença de ruído, projeção de marcação inadequada, entre outros.

a) Lesões corticais a vermelho e na WM a verde em T2\*@7T. b) Visualização do mesmo corte em T1@7T.

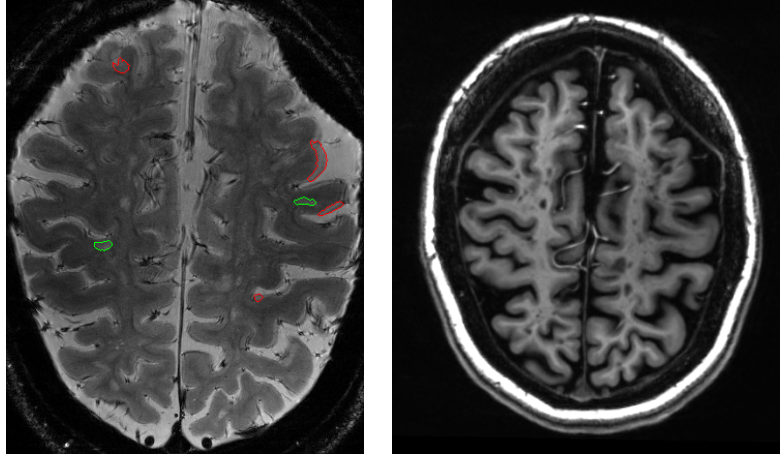


Figura 3-12. Marcação manual de MSL.

Na Figura 3-12 a) As imagens foram marcadas utilizando o software *Alice v4.4.4* desenvolvido pela *PAREXEL International, Corp.* De salientar que *in vivo*, a melhor referência, ou seja, a referência padrão para os algoritmos de imagem é a marcação manual feita por especialistas. Estas referências para serem credíveis envolvem mais do que um operador e os dados são cruzados de forma a obter uma maior repetibilidade nos resultados apresentados. No caso de haver um bom co-registo de imagem é possível observar hipo-intensidades nas sequências *T1@3T*, compatíveis com sinal de lesão, Figura 3-12 b).

### 3.5 Sistemas de Referência, Atlas e Mapas

A necessidade crescente de saber como referenciar as diferentes regiões anatómicas do cérebro levou em 1909 o neurologista alemão *Korbinian Brodmann* a cartografar várias regiões do cérebro, conhecidas como áreas de *Brodmann* (Figura 3-13). Posteriormente, dois neurocirurgiões franceses, *Jean Talairach* e *Pierre Tournoux*, resolveram criar um sistema de referência utilizando as comissuras anterior e posterior *AC-PC* como referência no planeamento cirúrgico, dissecando, fotografando e mapeando as coordenadas com as áreas de *Brodmann*.

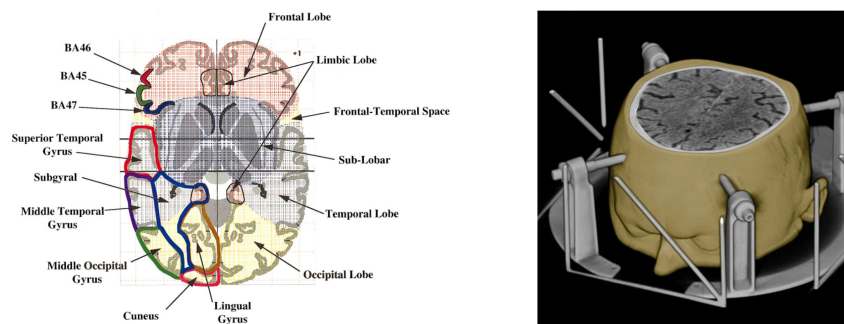


Figura 3-13. Áreas de Brodmann registadas sobre o sistema de coordenadas estereotáxico.

Devido à fraca amostra utilizada como referência - cérebro pós-morte de uma mulher de 69 anos alcoólica - surgiram outras iniciativas como as de *Shaltenbrand*, que utilizou um conjunto de 111 cérebros desde recém-nascidos a adultos de 86 anos de idade (Shaltenbrand and Warhren 1977) e as do *Montreal Neurological Institute – MNI*, que definiu um novo sistema de coordenadas, conhecido como sistema *MNI*. Este sistema baseia-se em 305 *MRI* ponderadas em *T1* e é constituído por 239 indivíduos do sexo masculino e 66 do feminino, com uma média de idades de  $23,4 \pm 4,1$  anos. Foi adotado posteriormente como padrão pelo *International Consortium for Brain Mapping – ICBM*, consórcio instituído em 1993 por iniciativa do *NIMH*, composto por 4 instituições de pesquisa: *UCLA (University of California)*, *MNI*, *University of Texas e Juelich/Heinrich Heine University* na Alemanha.

Os atlas cerebrais permitem o alinhamento, a localização e a correlação das áreas cerebrais com a respectiva função. Um atlas é composto por 4 elementos: um sistema de referências ortonormado 3D do cérebro, um mapa da média de  $n$  indivíduos registado sobre o sistema de referências, um volume cerebral cujos valores dos *voxels* representam os índices dos rótulos das regiões cerebrais e a lista de nomes estruturada em níveis hierárquicos.

### 3.5.1 Atlas Talairach

*Talairach Daemon* é um atlas anatómico que tem indexado cada *pixel* com um rótulo estruturado em 5 níveis de informação baseados nas áreas de *Brodman* (Figura 3-14). Tem como base as marcas anatómicas *AC-PC* e serve de referência para o alinhamento estereotáxico. Contudo, apresenta várias debilidades como o facto de derivar de um cérebro de uma mulher alcoólica de 69 anos. Para além disso são ignorados fatores relevantes como as diferenças do hemisfério esquerdo, assumindo que é simétrico ao hemisfério direito, não estar incluído o cerebelo e outras divergências como a atrofia (o lobo occipital é mais pequeno no atlas do que na maioria dos cérebros).

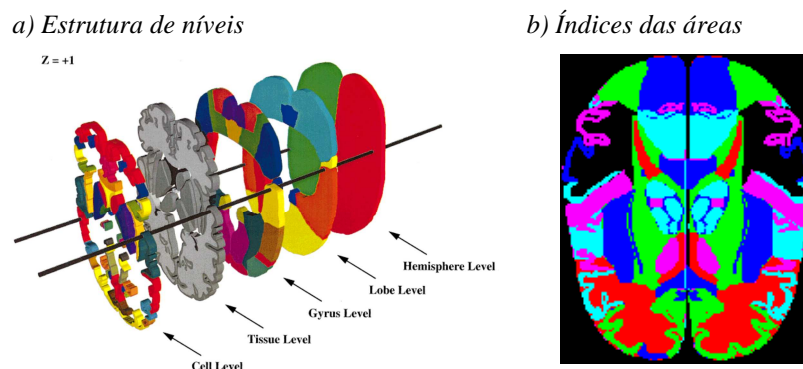


Figura 3-14. Indexação das áreas de Brodmann.



No entanto, continua a ser a base de referência para muitos outros atlas que foram posteriormente criados.

### **3.5.2 Mapas**

Os mapas cerebrais subdividem-se em estatísticos e probabilísticos. Os mapas estatísticos são obtidos a partir das intensidades médias das regiões cerebrais de  $n$  indivíduos registados sobre uma referência exemplo e podem ser encontrados em vários atlas *MNI\_305\_T1*, *MNI\_152\_T2*, *ICBM\_452\_T1*, *ICB\_150\_(T1, T2 e PD)* onde a sigla representa o organismo, número de sujeitos registados e a modalidade. Os mapas probabilísticos fornecem informação sobre a probabilidade de determinado tecido ocorrer numa região. Neste sentido, existem mapas anatómicos baseados em sequências de *MRI* ponderadas em *T1*, como os da *WM*, *GM* e *CSF* que mapeiam a probabilidade de numa determinada zona cerebral encontrar um destes 3 tecidos cerebrais. Existem também mapas funcionais que são mapas probabilísticos, que apresentam os padrões de ativação de resposta a estímulos funcionais do *CNS*. De facto, podem ser encontrados ou desenvolvidos mapas intrínsecos a cada modalidade existente e inclusive mapas intrínsecos a determinadas patologias, como é o caso das doenças neurodegenerativas, desde que apresentem um padrão de comportamento típico, dividido em vários estágios. Podem ainda ser definidos outros mapas como da espessura cortical ou das superfícies típicas de determinadas estruturas. No caso específico do estudo do córtex, um mapa muito importante é o que coloca em relevo, numa superfície esférica, as fronteiras entre os sulcos e os giros, que serve de referência para registar e parcelar a superfície cortical, utilizado no software *FreeSurfer*. As características comuns entre os vários tipos de mapas existentes são o facto de representarem uma média do cérebro ou de uma região deste, obtida a partir de indivíduos normais ou com patologia.

## **3.6 Ferramentas de Neuro-Imagem**

De seguida são apresentadas algumas ferramentas utilizadas em neuro-imagem que servem frequentemente de referência para outras, para além de open source são desenvolvidas por centro de referência mundial nesta área.

### **3.6.1 FreeSurfer**

O software *FreeSurfer* disponibiliza um conjunto complexo e poderoso de ferramentas, que permite a análise e visualização estrutural e funcional dos dados de imagem do cérebro, seccionais e longitudinais, utilizando e conjugando na sua base sistemas de referência, mapas e atlas, que após a aquisição de imagens do cérebro do paciente, são processadas, corrigidas e ajustadas à realidade e, ainda, características de cada paciente. A reconstrução cerebral é feita

num processo em cadeia em que em cada etapa são chamadas rotinas que executam determinadas tarefas gerando novos volumes. O processamento completo sobre volumes (1h20min), inclui tarefas como: - correção de artefactos de movimentos; - normalização de intensidades; registo sobre as coordenadas *Talairach*; - *skull stripping*, remoção das estruturas não-cerebrais; - segmentação das regiões anatómicas, criação da máscara da *WM*, referência para a criação dos modelos superficiais, parcelamento cortical e criação do modelo insuflável. As saídas geradas nesta primeira etapa são suficientes para análises anatómicas patológicas e funcionais. Para estudos morfométricos entre sujeitos o *FreeSurfer* disponibiliza outro processo (17 horas) para ser executado em seguida, que inclui: - mapeamento topológico; - deformação de superfícies; - transformações esféricas; - *flattening* e construção de mapas planares. São ainda disponibilizadas ferramentas para correção de erros. Os seus *outputs* são utilizados em várias fases deste trabalho. Um exemplo está na utilização da superfície *WM/Córtex* para delimitação dos limites da região cortical pois, o fraco contraste das sequências a  $T2^* @ 7T$  não permite uma fácil identificação destes limites e, por conseguinte, a identificação da pertença ou não de determinadas lesões ao córtex. Outro exemplo, está na utilização da ferramenta *FreeView* disponibilizada no *website* do *Althinoula Martinos Center*, onde é possível visualizar os volumes e superfícies gerados pelo *FreeSurfer*. Na Figura 3-15, é possível observar a delimitação do córtex no volume  $T2^* @ 7T$  através da utilização da superfície *pial* (a amarelo) e da superfície *WM/Córtex* (a vermelho). Esta é uma ferramenta indispensável na observação quer de lesões quer de possíveis erros gerados pelos algoritmos durante o processo de segmentação automática.

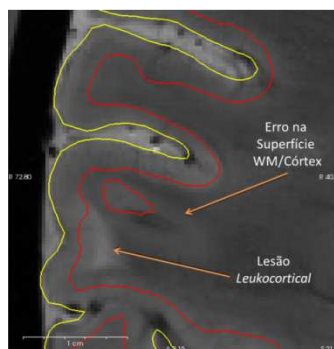


Figura 3-15. Erro na Superfície *WM/córtex*.

### 3.6.2 3D Slicer

Apesar do *FreeSurfer* disponibilizar várias ferramentas para visualização e análise dos *outputs* gerados pelos dois processos descritos anteriormente, existem outras ferramentas utilizadas em neuro-imagem que facilitam mais este processo, como é o caso do *3D Slicer* (<http://www.slicer.org>). Trata-se de uma Múltiplaplataforma livre, de código aberto que inclui

várias ferramentas para visualização e processamento de imagens médicas. Será utilizado neste trabalho para registo de imagem e visualização de volumes e superfícies.

### 3.6.3 SPM8

Uma das ferramentas habitualmente mais usadas para analisar dados de imagens funcionais do cérebro é o *SPM - Statistical Parametric Mapping*, disponível em <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>, e que corre em *MatLab*. Utiliza atlas do *MNI*, que se aproximam do espaço descrito no Atlas de *Talairach & Tournoux* (1988), aceite internacionalmente como referência. Apesar de ter sido desenvolvido principalmente para trabalhar com a problemática dos estudos funcionais, inclui uma série de ferramentas que podem ser utilizadas noutros contextos. O processo está representado na Figura 3-16 e inclui as seguintes etapas:

- realinhamento, utilizado para eliminar artefactos de movimento e alinhar a série de volumes adquiridos para a análise funcional;
- co-registo, sobreposição da média dos volumes funcionais anteriores sobre um volume anatómico do mesmo indivíduo, imagem referência;
- normalização, passo necessário para a utilização de atlas no processo em que os volumes do sujeito são transformados de forma a se ajustarem ao padrão *standard* (imagem com a média de muitos sujeitos) do espaço do Atlas *MNI*, ou seja, é utilizada a referência do atlas (média de *n* sujeitos numa dada modalidade) e a imagem do sujeito a registar para gerar a matriz de transformação a ser aplicada ao conjunto de imagens a transformar (*Images to Write*);
- segmentação, utilizando o modelo *Bayesiano* e substituindo a informação *a priori* pelos mapas probabilísticos dos tecidos cerebrais são obtidas as regiões *WM*, *GM* e *CSF* do cérebro do sujeito;
- suavização, aplicação de um filtro gaussiano para atenuar efeitos do ruído como sejam pequenos pontos isolados, ficando os volumes prontos para análise.

É utilizado neste trabalho para gerar a segmentação da *WM*, *GM* e *CSF*.

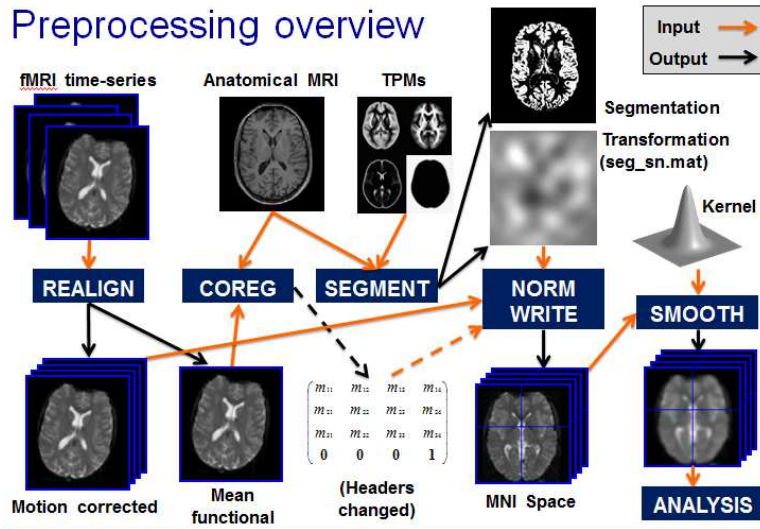


Figura 3-16. Processo SPM.

### 3.6.4 ImageJ

Software livre, Múltiplaplataforma, de código aberto para processamento de imagem, disponível em <http://rsbweb.nih.gov/ij/features.html>. Apesar de não ser dedicado a neuro-imagem, disponibiliza várias ferramentas e permite integrar *plug-ins* tornando-o facilmente expansível. Podem ser desenvolvidos novos códigos utilizando a sua linguagem de programação baseada em *scripts* ou em *java*. É utilizado neste trabalho para implementar e testar os algoritmos desenvolvidos.

## 3.7 Método

Sendo o principal objetivo a segmentação de *MSL* corticais e subcorticais em volumes de alta resolução, adquiridos parcialmente em sequência  $T2^* @ 7T$ , descreve-se seguidamente a metodologia adotada no âmbito desta tese.

As sequências de *MRI* apresentadas nas secções anteriores foram adquiridas com o objetivo de fornecer referências anatómicas, estruturais e patológicas suficientes para a reconstrução cortical, alinhamento dos volumes parciais e pesquisa de padrões compatíveis com lesões de *MS* ao nível cortical e subcortical. O primeiro desafio deste trabalho baseia-se no registo de vários volumes no mesmo espaço e sistema de referências para que, através da fusão de informação espacial, proveniente das sequências, seja possível segmentar as *MSL*.

### **3.7.1 Primeira Fase**

Encontrar as matrizes de transformação e implementar os processos necessários para a conversão do espaço de baixa resolução, onde se encontram todos os *outputs* gerados pelo *Freesurfer*, para o espaço nativo de alta resolução de aquisição dos volumes patológicos.

### **3.7.2 Segunda Fase**

O segundo desafio é o de reduzir ao máximo os artefactos e ruídos que são intrínsecos a estes volumes e que interferem nos algoritmos de segmentação. Otimizar os histogramas de forma a melhorar o seu contraste e remover as regiões não-cerebrais.

### **3.7.3 Terceira Fase**

Segmentação dos tecidos cerebrais (*WM*, *GM* e *CSF*) para delimitação de regiões:

1. Utilizando a abordagem *Maximum a Posteriori (MAP)* que inclui algoritmos baseados no modelo *EM*.
2. Utilizando modelos baseados em grupos *Fuzzy*.

### **3.7.4 Quarta Fase**

1. Segmentação das lesões nos tecidos *WM* e *GM*.
2. Análise dos resultados.
3. Avaliação do desempenho.

### 3.7 Conclusão

O conhecimento da física da *MRI* permitiu perceber a limitação da tecnologia e compreender alguns dos fenómenos que as imagens apresentam. O aumento da resolução da imagem para visualização cortical reduz a intensidade do sinal pois encerra menos prótons no volume adquirido no entanto, este efeito é compensado pelo aumento da intensidade do campo externo. Os efeitos da não-homogeneidade de campo apesar de serem atenuados com técnicas aquando da aquisição necessitam de ser tidos em conta nos algoritmos de segmentação pois, não são eliminados por completo. Devido às especificidades e limitações de cada sequência foi necessário recorrer a três sequências de *MRI*: -  $T1@3T$ , utilizadas para encontrar os limites corticais; -  $T1@7T$  no pré-alinhamento das aquisições parciais e -  $T2^*@7T$  para a pesquisa de *MSL*. O estudo pormenorizado de cada uma delas é fundamental para parametrizar os algoritmos de registo de imagem e encontrar as melhores abordagens de segmentação. Da análise das imagens foi possível encontrar as relativas posições de cada tecido no histograma, bem como a gama de intensidades que manifestam as *MSL*, em cada sequência. No caso das  $T1@3T$  a ordem de intensidades é  $CSF <MSL <GM <WM$  e no caso das sequências  $T2^*@7T$  é  $WM <GM <MSL <CSF$ . Foram apresentados os recursos mais recentes utilizados em neuroimagem, como os atlas *Talairach* e *MNI\_305\_T1*, onde os volumes são registados espacialmente. Para além desses recursos, a utilização de mapas probabilísticos de tecidos cerebrais, que permitem ajudar a encontrar as fronteiras dos tecidos e algumas ferramentas utilizadas em registo de imagem, reconstrução cortical e segmentação de tecidos foram também descritos. Tendo em conta as limitações das técnicas e consequentemente a obrigatoriedade de recorrer a algoritmos de registo e correção das não-homogeneidades de intensidades das imagens foi apresentada a metodologia utilizada na presente tese para alcançar a segmentação de lesões corticais.

## 4. Registo de Imagem

Com este capítulo pretende-se fornecer uma pequena visão das técnicas de registo de imagem focando as utilizadas na realização dos registos necessários neste trabalho, nomeadamente no alinhamento dos volumes de baixa e alta resolução, diferente informação espectral, através de atlas e mapas cerebrais para a obtenção da reconstrução cerebral.

### 4.1 Introdução

O registo de imagem refere-se ao processo necessário para sobrepor uma imagem ou volume  $I$  sobre uma imagem ou volume  $J$ , através da aplicação de transformações na imagem  $I$  que minimizem o erro de sobreposição sobre a imagem  $J$  (Wyawahare, Patil et al. 2009).

As necessidades de registo em imagiologia médica são enormes e a sua complexidade aumenta conforme aumenta a diferença entre as imagens em causa. Esta complexidade é logo percebida no momento em que se tentam classificar os tipos de registo, pois há necessidade de alinhar exames obtidos em espaços, tempos, modalidades, indivíduos e estágio patológico diferentes. Ainda há a acrescentar as dificuldades devido à existência de ruído de alta frequência, de gradientes de intensidade, de movimentos do paciente, de fracas referências anatómicas, de aquisições parciais, entre outras.

### 4.2 Caracterização do registo de imagem

*Van den Elsen* criou uma estrutura para classificação de registo de imagem onde define 9 critérios a utilizar na caracterização do processo. Uma retrospectiva sobre o tema, seguindo um pouco esta classificação é apresentada em (Wyawahare, Patil et al. 2009) e discutida nesta secção.

#### 4.2.1 Dimensionalidade Espacial

Os dados podem ser adquiridos em uma, duas ou três dimensões, podendo ocorrer nove situações diferentes no momento de realizar o registo, como mostra a Tabela 4.1.

Tabela 4.1. Transformações espaciais que podem ocorrer no processo de registo de imagem.

	1D	2D	3D
1D	1D→1D	1D→2D	1D→3D
2D	2D→1D	2D→2D	2D→3D
3D	3D→1D	3D→2D	3D→3D

Como exemplos para este estudo foi necessário realizar registos: -  $2D \rightarrow 3D$ , registo das aquisições parciais adquiridas  $T2^* @ 7T$  (2D) sobre o volume anatómico  $T1 @ 3T$  (3D), para obter a delimitação cortical; -  $3D \rightarrow 3D$ , alinhamento dos volumes  $T1 @ 3T$  no sistema de coordenadas *Talairach*. O problema da dimensionalidade não se esgota aqui pois, para além destas nove possibilidades outras técnicas mais elaboradas realizam registo entre superfície/superfície ou superfície/volume como é o caso do algoritmo *Boundary-Based Registration BBR* (Greve and Fischl 2009), que aqui foi utilizado no alinhamento das 3 aquisições parciais.

#### 4.2.2 Natureza da base do registo

Este critério classifica o registo quanto à forma como são obtidas as referências ou pontos homólogos a registar. Desta forma o registo pode ser:

- **Extrínseco:** quando são colocadas marcas no corpo ou externamente, de forma a servirem de pontos de referência no processo de registo.
- **Intrínseco:** quando são procurados pontos homólogos na própria imagem, tais como marcas anatómicas ou fronteiras de regiões, como é o caso da utilização da comissura anterior e posterior e o ponto médio do cérebro para a realização do pré-alinhamento dos volumes anatómicos adquiridos, no atlas *Talairach*.
- **Não baseado em imagem:** quando são utilizadas técnicas de fixação externas como no caso do sistema de referência cirúrgico ou no caso do pré-alinhamento de aquisições parciais, onde são utilizadas as coordenadas fornecidas pelo equipamento.

#### 4.2.3 Natureza da transformação

A transformação espacial é a função ou matriz que permite realizar a correspondência entre pontos de dois volumes localizados em posições diferentes. As transformações sobre os



volumes podem ser lineares incluído deslocamento, escala, rotação e cisalhamento, ou não-lineares, como polinomiais ou de base radial, entre outras, Tabela 4.2.

A escolha do tipo de transformação a realizar envolve vários fatores. Por exemplo, as transformações rígidas são adequadas na fusão de dados do mesmo paciente, podendo esses mesmos dados serem provenientes de diferentes modalidades (*MRI-MRI*, *MRI-CT*, *MRI-PET*), séries temporais (seguimento da evolução da patologia, do envelhecimento, da resposta a uma terapia; estudos funcionais) ou como primeira aproximação no alinhamento sobre atlas estatísticos. Transformações não-lineares, como elásticas, são escolhidas no caso de fusão de dados entre diferentes sujeitos, como na criação de atlas ou no próprio sujeito mas na presença de deformações (tumores ou grandes lesões).

Tabela 4.2. Características das transformações Euclidianas, de similaridade, afim e projetiva. Adaptado de (Pedrini and Schwartz 2008).

<b>Transformação  Dimensão</b>	<b>Euclidiana</b>	<b>Similaridade</b>	<b>Afim</b>	<b>Projetiva</b>
<b>Rotação</b>	√	√	√	√
<b>Translação</b>	√	√	√	√
<b>Escala uniforme</b>		√	√	√
<b>Escala não-uniforme</b>			√	√
<b>Cisalhamento</b>			√	√
<b>Projetiva</b>				√
<b>Invariância</b>				
<b>Comprimento</b>	√			
<b>Ângulo</b>	√	√		
<b>Razão de comprimento</b>	√	√		
<b>Paralelismo</b>	√	√	√	
<b>Razão cruzada</b>	√	√	√	√

#### 4.2.4 Abrangência da transformação

Esta especificação consiste na classificação das transformações em globais, operando sobre toda a imagem e em locais, tendo apenas um carácter local. A abrangência varia conforme a

transformação escolhida, tendo uma influência global nas transformações rígidas e uma influência mais local nas transformações não lineares ou elásticas. Muitos algoritmos de registo automático exploram esta característica realizando vários estágios de aproximação até obter um registo final.

#### 4.2.5 Interação

Define o nível de intervenção do utilizador na realização do registo de imagem, podendo ser classificado em: - manual, no qual o utilizador poderá ter de seleccionar os pontos homólogos na imagem ou especificar as transformações; - semi-automático, em que o utilizador terá de intervir em determinada etapa ou etapas do processo de registo; - automático, onde não há necessidade de intervenção humana para o processo de registo.

#### 4.2.6 Procedimento de otimização

Na realidade, e principalmente em neuro-imagem, um registo manual não garante um ajuste fino dos dois volumes, sendo necessário recorrer em seguida a algoritmos que utilizem medidas da similaridade dos dois volumes em alinhamento. Estas medidas permitem quantificar o ajuste e variam conforme a similaridade dos histogramas dos volumes em análise. Os critérios mais relevantes na escolha da medida a adotar estão associados à modalidade. As medidas mais utilizadas encontram-se sumariadas na Tabela 4.3.

Tabela 4.3. Características das Medidas de Similaridade.

<u>Medidas de Similaridade</u>	<u>Caraterísticas</u>
<i>Cross Correlation (CC)</i> (Collins, Neelin et al. 1995)	Mesma Modalidade e mesmos parâmetros de sequência no caso de <i>MRI</i> .
<i>Normalized Correlation (NC)</i> (Collins, Neelin et al. 1994)	Mesma Modalidade (podem verificar-se variações de brilho e contraste entre as imagens a registar)
<i>Correlation Ratio (CR)</i> (Roche, Malandain et al. 1998a; Roche, Malandain et al. 1998b)	Qualquer modalidade em <i>MR</i>
<i>Mutual Information (MI)</i> ((Maes, Collignon et al. 1997); (Wells, Viola et al. 1996)	Qualquer modalidade ( <i>CT, PET, etc.</i> )
<i>Normalized Mutual Information (NMI)</i> (Studholme, Hawkes et al. 1998)	Qualquer Modalidade (incluído <i>CT, PET, etc.</i> )
<i>Surface to Surface (SS)</i> (Borgefors 1988)	Qualquer modalidade
<i>Boundary-Based Registration (BBR)</i> (Greve and Fischl 2009)	Multispectral (entre sequências de <i>MRI</i> )

No caso particular do córtex, foram desenvolvidas técnicas de registo superfície-superfície que exploram a morfologia estrutural dos giros e sulcos para ajuste elástico do córtex. Neste caso, o

mapa criado da distância à superfície média entre sulcos e giros é utilizado como medida de similaridade no registo entre o sujeito e o *template*, muito útil no parcelamento do córtex.

#### 4.2.7 Modalidades envolvidas

Consoante as modalidades utilizadas podem ocorrer 5 situações: - **monomodal**, quando os dados são provenientes da mesma modalidade, como no seguimento da evolução de uma dada patologia; - **multimodal**, quando é necessário fundir informação de diferentes modalidades, por exemplo *TC-PET*; - **modalidade para modelo**, quando há a necessidade de mapear as diferentes regiões de uma parte do corpo, registo sobre *template*, por exemplo o registo sobre as áreas de *Brodman*; - **sujeito para modalidade**, onde a posição do indivíduo deve estar registada sobre os sistemas de referência do equipamento, como é o caso do planeamento cirúrgico, estereotaxia ou radioterapia; - **inter-atlas**, para converter dados entre sistemas diferentes, como por exemplo a conversão entre as coordenadas dos sistemas *Talairach* e *MNI305*.

#### 4.2.8 Sujeito

Este critério identifica se as imagens a registar pertencem ao mesmo indivíduo, se são de indivíduos diferentes ou se o registo está a ser realizado sobre um atlas.

Tabela 4.4. Registos entre sujeitos, modalidades e atlas.

→	Sujeito	Modalidade	Atlas
<b>Sujeito</b>	<i>Intra-sujeito</i> <i>Alinhamento</i> <i>Co-registo</i> <i>Série temporal</i> <b>Inter-sujeitos</b> <i>Comparação</i>	<i>Cirurgia</i> <i>Radioterapia</i>	<i>Normalização</i> <i>espacial</i>
<b>Modalidade</b>	<i>Planeamento</i> <i>círgurgico</i>	<b>Intra-sujeito</b> <i>co-registo</i>	<i>Atlas da</i> <i>modalidade</i>
<b>Atlas</b>	<i>Aplicação de</i> <i>métricas</i> <i>Referências</i> <i>Anatómicas</i>		<i>Conversão</i> <i>entre atlas</i>

Na Tabela 4.4 são apresentadas as hipóteses de cruzamentos de dados sujeito, modalidade e atlas, sendo elas: - **intra-sujeito**, os dados a fundir são provenientes do mesmo sujeito e da mesma região anatómica, para alinhamento (correção de movimentos) ou registo temporal (seguimento da evolução) ou co-registo (registo de modalidades diferentes), como por exemplo

$PET \rightarrow TC$ ,  $MRI \rightarrow fMRI$ ,  $MRI-T1 \rightarrow MRI-T2^*$ , etc.; - **inter-sujeitos**, os dois volumes a registar são do mesmo objeto, mas os sujeitos são diferentes, no caso, por exemplo, da sobreposição de um indivíduo com patologia sobre um indivíduo normal da mesma idade ou na construção de mapas cerebrais onde são registados vários indivíduos num mesmo *template* ou ainda para normalização espacial.

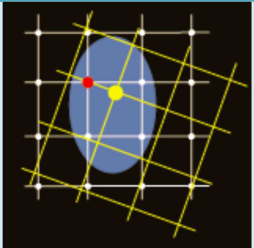
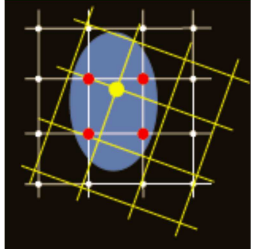
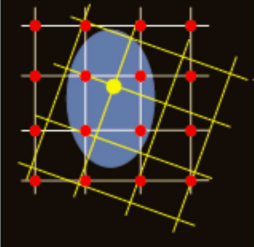
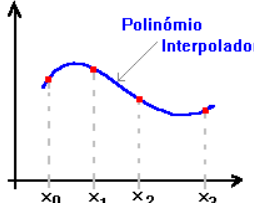
#### **4.2.9 Objeto**

Define as regiões anatómicas a serem registadas. Tendo em conta a natureza anatómica das diferentes partes do corpo humano, existe uma variedade de técnicas de registo que foram desenvolvidas, em particular, para essas regiões.

### **4.3 Interpolação**

Sendo uma operação fundamental no processo de registo de imagem, a interpolação surge como resposta à necessidade de encontrar valores intermédios, correspondentes às posições na grelha da imagem transformada, às quais não foram atribuídos valores ou que não possuíam valores inteiros, durante o processo de transformação. Os vários tipos de interpolação são descritos resumidamente na Tabela 4.5 e explanados no Anexo 3. A escolha deve ter em conta o tempo de computação e o resultado final pretendido. Este processo produz normalmente a suavização das zonas fronteiras, no caso da interpolação linear, ou altera posições da fronteira, no caso da seleção do vizinho mais próximo.

Tabela 4.5. Tipos de interpolação.

<b>Tipo de Interpolação</b>	<b>Descrição</b>	<b>Representação esquemática</b>
<b>Interpolação pelo vizinho mais próximo</b>	Atribuição à nova posição do valor existente no vizinho mais próximo.	
<b>Interpolação bilinear ou trilinear</b>	Realização da média ponderada dos 4 vizinhos mais próximos para determinar a intensidade do novo ponto	
<b>Interpolação bicúbica</b>	Utilização de uma vizinhança de 4x4 pontos ao redor do novo ponto.	
<b>Polinómio interpolador de Lagrange</b>	Utilização de 4x4 pontos para calcular o valor da intensidade do novo ponto.	

## 4.4 Técnicas de Registo de Imagem

O principal desafio do registo é encontrar um conjunto de pontos na imagem de origem que correspondam a pontos homólogos na imagem de referência para estimação dos parâmetros da transformação.

**Registo Manual** - No caso do registo manual, a escolha dos pontos é feita por um operador experiente contudo, esta metodologia não se revela eficaz em imagens onde não existam pontos de referência precisos, como é o caso das imagens médicas. Em particular no cérebro são escolhidas, normalmente, as comissuras anterior e posterior como pontos de referência no entanto, a falta de precisão e o número limitado de pontos de referência, não permitem um ajuste fino das estruturas. A solução encontrada passa por realizar várias etapas de aproximação: - primeiro são detetados os pontos *AC-PC* e o ponto médio em ambos os volumes, podendo esta etapa ser manual ou automática (Prakash, Hu et al. 2006) (Ardekani and Bachman 2009), conseguindo-se desta forma um pré-ajuste; - numa segunda etapa, são

utilizadas as intensidades dos *pixels* das imagens e, através de medidas de similaridade e de pequenas transformações espaciais sobre o volume a registrar vão-se ajustando os volumes; - no caso de registos *inter-sujeitos* ou na presença de lesões ou tumores de grandes dimensões é necessário recorrer-se a transformações não-lineares ou elásticas.

Em qualquer uma destas etapas podem ser realizados os 4 seguintes passos:

1. **Deteção de características:** extração de características comuns (pontos, linhas, contornos, cantos, junções, entre outros) nas duas imagens que levem à definição do conjunto de pontos de controlo.
2. **Correspondência entre os pontos:** pesquisa da correspondência entre os pontos das duas imagens através da utilização de um conjunto de medidas de similaridade. Deverão ser escolhidos pontos o mais afastados possível, de modo a diminuir o erro.
3. **Estimar os parâmetros da matriz de transformação:** definição do tipo de transformação a aplicar à imagem a registrar (rígida, projetiva, afim, polinomial, entre outras) para definir o conjunto de equações do sistema e obter os parâmetros de transformação.
4. **Transformação e interpolação da imagem:** aplicação das transformações a toda a imagem, utilizando os parâmetros encontrados no passo anterior. Surgem frequentemente pontos que têm de ser interpolados e nesse caso deverão ser usados métodos adequados como é mostrado na Tabela 4.5.

## 4.5 Algoritmos Automáticos

Os algoritmos automáticos realizam todos ou alguns dos passos descritos na alínea anterior recorrendo a processos iterativos que consistem no cálculo do grau de ajuste, através de uma medida de similaridade. De seguida, são estimados os parâmetros que aumentam a similaridade e por fim é aplicado um critério de paragem que avalia se já foi atingido o ajuste pretendido. Algumas das ferramentas mais utilizados para registo em neuro-imagem são:

- *FMRIB, Software Library - FSL* ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), Dispõe de ferramentas dedicadas para esse efeito.
- *SPM, Statistical Parametric Mapping* ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), realiza realinhamento, registo e co-registo de volumes obtidos da cabeça inteira;
- *AFNI, Analysis of Functional NeuroImage* ([afni.nimh.nih.gov/afni](http://afni.nimh.nih.gov/afni));
- *MINC, Medical Image NetCDF* ([www.bic.mni.mcgill.ca/software](http://www.bic.mni.mcgill.ca/software));
- *3D Slicer*, (<http://www.slicer.org/>), dispõe de módulos desenvolvidos para o efeito. Permite vários tipos e níveis de registo, desde registo manual até registos vectoriais.

- *MRI\_CVS\_Register Freesurfer*, módulos avançados desenvolvidos para serem integrados no processo *Freesurfer*. Junta técnicas de registo de volumes com técnicas de registo de superfícies, aumentando assim a precisão ao nível do registo cortical e mantendo os bons resultados do registo de volume para as regiões subcorticais.

## 4.6 Técnicas Avançadas de Registo

Os desafios criados pelo registo de volumes de sujeitos sobre *template*, principalmente no que diz respeito às regiões corticais, obrigaram ao melhoramento das técnicas até então desenvolvidas. Como mencionado anteriormente, técnicas de registo baseadas em superfícies esféricas que exploram as características do dobramento da manta cortical conseguem um melhor ajuste entre córtex através de técnicas de deformação elástica, não trazendo, no entanto, melhorias para o alinhamento das regiões subcorticais. Por outro lado, as técnicas de registo volumétrico aplicadas a todo o cérebro apresentam bons resultados nas zonas subcorticais e falham nos dobramentos do córtex. Tendo estes aspetos em atenção, desenvolveram-se técnicas avançadas de registo que combinam os dois processos anteriormente mencionados (Dempster, Laird et al. 1977).

### ***Boundary-Based-Registration - BBR***

No caso particular deste trabalho, um dos registos mais difíceis de realizar é o que envolve o alinhamento dos dados obtidos em  $T2^* @ 7T$ , para pesquisas de lesões, e os obtidos em  $T1 @ 3T$ , para delimitação das estruturas cerebrais. Um dos maiores problemas está associado ao facto dos algoritmos existentes terem sido desenvolvidos para trabalhar com imagens ou volumes do mesmo objeto, ou seja, registo de volumes completos da cabeça. Esta situação não ocorre no registo entre as aquisições  $T1 @ 3T$  e  $T2^* @ 7T$  em discussão pois as suas diferenças ocorrem a nível da dimensionalidade ( $3D \rightarrow 2D$ ) e da resolução ( $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3 \rightarrow 0.333 \times 0.333 \times 1.5 \text{ mm}^3$ ), da natureza da base de registo (intrínsecos e coordenadas do equipamento), da diferença espectral (sequências  $T1$  e  $T2^*$ ), do registo entre o mesmo sujeito e diferentes sujeitos (registo em atlas), e do registo entre aquisição completa da cabeça e parcial.

Na Figura 4-1 encontra-se esquematizado o processo utilizado pelo algoritmo *BBR* no registo das aquisições  $T1 @ 3T$  e  $T2^* @ 7T$ .

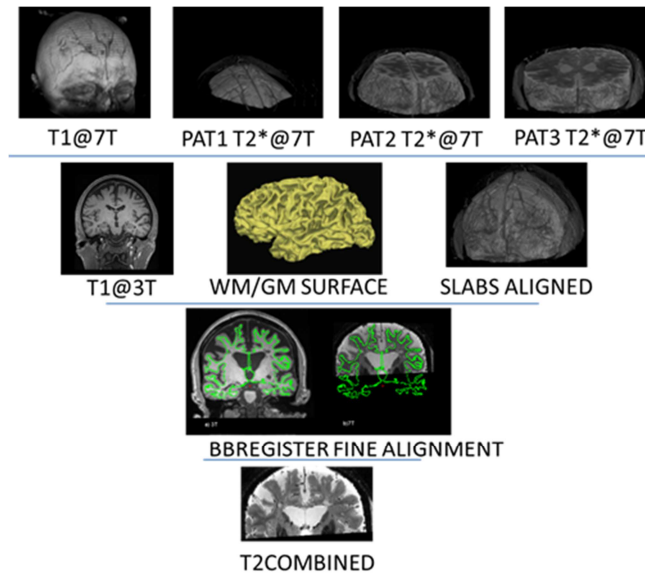


Figura 4-1. Procedimento de co-registo  $T1@3T$  e  $T2@7T$  pelo BBR.

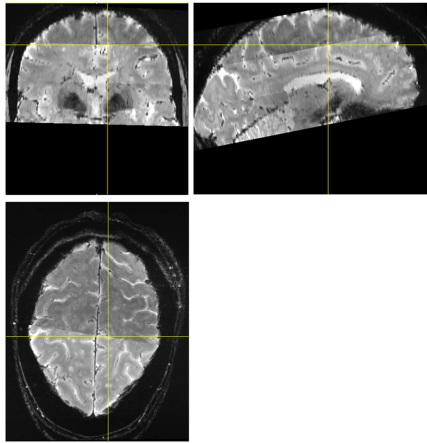
Recorrendo a informações guardadas nos ficheiros *DICOM* pelo equipamento, o *BBR* realiza o pré-registo das 3 aquisições parciais no volume  $T1@7T$  - primeira linha da Figura 4-1, obtendo o volume *SLABS ALIGNED*. O registo é conseguido, utilizando a superfície *WM/GM* gerada pelo *Freesurfer* e o volume *SLABS ALIGNED*, como mostrado na terceira linha da Figura 4-1, para obter finalmente o volume  $T2COMBINED$ , registado no espaço *Talairach* de alta resolução (0.333x0.333x0.333) (Greve and Fischl 2009) (Cohen-Adad, Benner et al. 2011).

A inspeção cuidada do volume combinado em diferentes indivíduos levou às seguintes conclusões:

- O casamento das 3 aquisições parciais no volume  $T2COMBINED$ , não garante uma homogeneidade nas intensidades entre as 3 partes reunidas, levando o algoritmo a criar intensidades diferentes para o mesmo tecido, Figura 4-2 a).
- Devido a movimentos do paciente podem surgir falhas de aquisições ou sobreposição de regiões, Figura 4-2 b).
- O volume  $T2COMBINED$  encontra-se registado no espaço *Talairach* o que não permite a sobreposição dos limites do córtex sobre os volumes nativos.
- As marcações manuais foram realizadas nos volumes nativos.



a) Variações de Intensidade



b) Falhas de aquisições

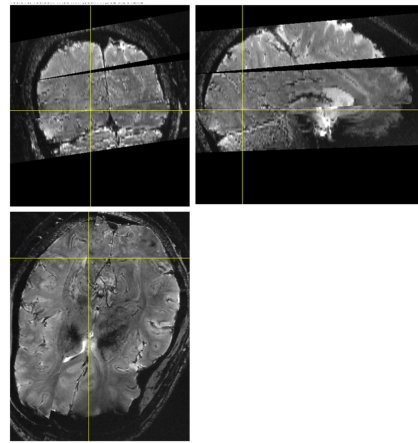


Figura 4-2. Erros observados no volume *T2COMBINED*.

#### 4.7 Registo $T1@3T$ sobre $T2^*@7T$

Tendo em conta os problemas apontados anteriormente relativamente aos volumes *T2COMBINED*, torna-se bastante difícil a pesquisa, caracterização e validação das *MSL* encontradas pelos algoritmos. Uma alternativa passa por realizar a pesquisa das *MSL* nos volumes nativos,  $T2^*@7T$ , beneficiando do facto de se trabalhar no mesmo volume onde foram realizadas as segmentações manuais. Contudo, é necessário proceder a processos de registo que permitam delimitar o córtex nestas sequências. Na Figura 4-3, encontram-se esquematizados as etapas realizadas para encontrar as matrizes de transformação dos volumes  $T1@3T$  sobre as aquisições  $T2^*@7T$ .

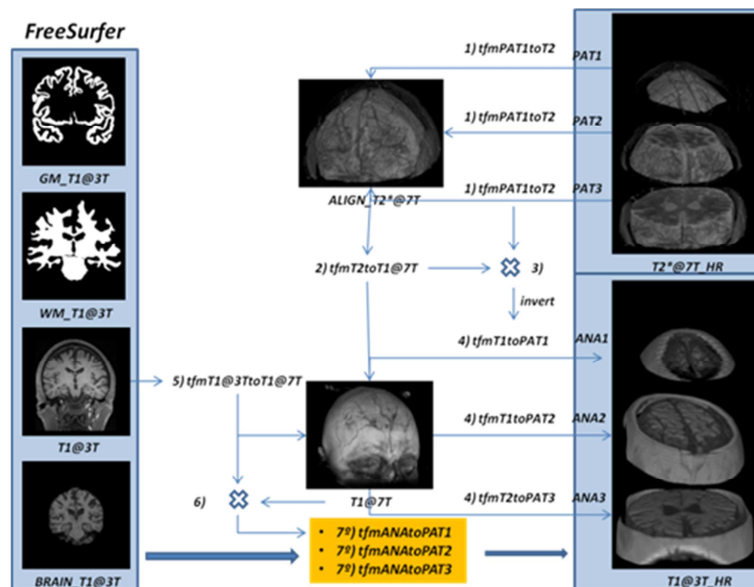


Figura 4-3. Matrizes de transformação entre volumes adquiridos e transformados.

**1ª Etapa** – Alinhamento das aquisições parciais. O número de aquisições parciais pode ser 2 ou 3 e para cada uma foi seguida a mesma metodologia. Utilizando o algoritmo *General*

*Registration (BRAINS)* disponível no *3D Slicer*, foram geradas as 3 matrizes de transformação que convertem as aquisições parciais para o espaço do volume *ALIGN\_T2\*@7T*, obtendo-se as matrizes *tfmPAT1toT2*, *tfmPAT2toT2* e *tfmPAT3toT2*.

**2ª Etapa** – Co-registo do volume *ALIGN\_T2\*@7T*, sobre o volume *T1@7T* obtendo-se a matriz de transformação *tfmT2toT1@7T*.

**3ª Etapa** – Obtenção do produto das matrizes de *tfmT2toT1@7T* com a matriz *tfmPAT1toT2*, procedendo-se de igual forma para as outras duas matrizes.

**4ª Etapa** – Cálculo das matrizes inversas da 3ª etapa, para obtenção das matrizes de conversão do volume *T1@7T* para o espaço dos volumes patológicos. Estas matrizes serão úteis no caso em que se utiliza segmentação multiespectral, combinando informação das duas sequências adquiridas.

**5ª Etapa** – Obtenção da matriz de transformação do volume *T1@3T* para o volume *T1@7T*.

**6ª Etapa** – Combinando a transformação obtida na 5ª Etapa com a obtida na 4ª Etapa obtêm-se as matrizes do pré-registo do volume *T1@3T* sobre os volumes *T2\*@7T*.

**7ª Etapa** – É realizando um ajuste mais fino deste processo utilizando as matrizes calculadas na 6ª etapa e obtendo-se finalmente as matrizes de transformação de qualquer volume do espaço Talairach para os volumes nativos a *T2\*@7T*. Como é o caso das máscaras de *WM*, *GM*, *BRAIN\_MASK*, que foram utilizados neste trabalho.

Nas diferentes etapas descritas anteriormente, houve a necessidade de realizar registo manual quando os procedimentos automáticos falhavam. Vários fatores podem ter contribuído para o insucesso, sendo os mais comuns: - sentidos invertidos dos volumes a registar; - aquisições incompletas da cabeça; - ordenação inversa dos cortes adquiridos, o que cria o espelho do volume tornando impossível o seu registo; - sobreposição insuficiente dos volumes a registar ou mesmo parametrização incorreta dos algoritmos.

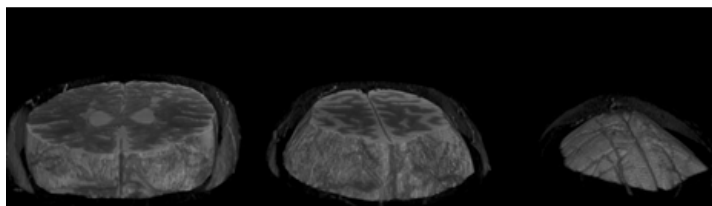
Algumas das ferramentas disponíveis no *3D Slicer* permitem realizar 3 tipos de registo manual:

- Marcação de pontos homólogos de referência em cada uma das imagens a alinhar, obtendo assim a matriz de transformação inicial dos volumes a registar.
- Marcação das referências anatómicos, *AC*, *PC* e linha média, posicionando e reorientando os volumes no espaço *Talairach*.
- Utilização de operações de translação, rotação e escala até obter uma sobreposição aceitável dos dois volumes.

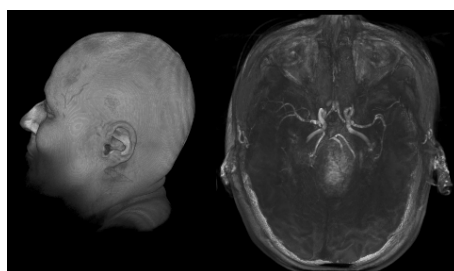
Algumas ferramentas de registo automático têm incorporadas algumas técnicas de pré-alinhamento que funcionam relativamente bem quando há pouca ou nenhuma sobreposição dos volumes a registrar, tais como:

- O alinhamento geométrico que pressupõe que os centros dos dois volumes correspondem à mesma estrutura.
- O alinhamento pelos momentos que assume que o centro de massa de cada imagem representa a mesma estrutura.
- O alinhamento pela anatomia da cabeça que utiliza o topo da cabeça e a forma do nariz para obter uma estimativa do centro de massa.

Tendo em conta que para cada indivíduo foram realizados 3 exames imagiológicos, onde um inclui as 3 aquisições parciais em  $T2^* @ 7T$ , Figura 4-4, sendo os dois restantes o da cabeça -  $T1 @ 3T$  e o de parte da cabeça -  $T1 @ 7T$ , respetivamente, que permitem alinhar as 3 aquisições parciais suprarreferidas, Figura 4-5. Nenhuma das técnicas de pré-alinhamento anteriormente descritas atingiu o objetivo.



*Figura 4-4. Aquisições parciais em  $T2^* @ 7T$  com diferentes resoluções e diferentes sistemas de referência.*



*Figura 4-5. Aquisição total  $T1 @ 3T$  e parcial em  $T1 @ 7T$  com diferentes resoluções e diferentes sistemas de referência.*

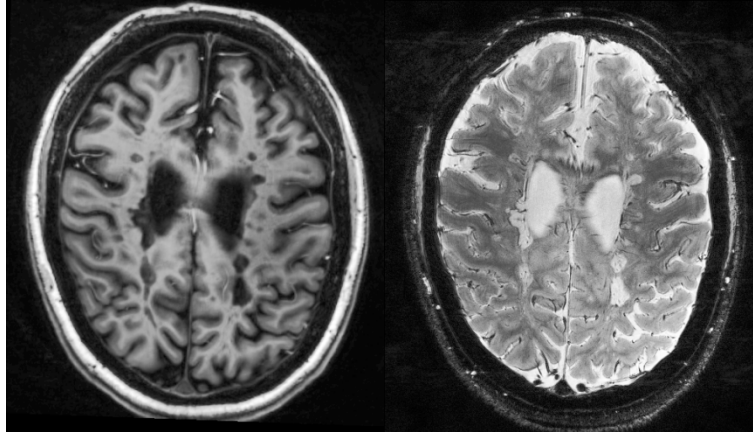
O insucesso destas técnicas deve-se a vários fatores: - os centros geométricos das regiões não são coincidentes; - os centros de massa das estruturas também não coincidem; - nem todas as referências anatómicas (nariz, topo da cabeça) estão presentes nos volumes a registrar.

## **4.8 Resultados**

Na Figura 4-6 é possível observar o resultado do registo das aquisições  $T1 @ 3T$  no espaço nativo das aquisições  $T2^* @ 7T$ .

No caso de ser garantido um bom registo destas duas sequências torna-se possível:

- Aplicar algoritmos multiespectral que exploram a informação proveniente das duas sequências;
- Utilizar máscaras obtidas pelo *Fressurfer* para remover o crânio das sequências  $T2^* @ 7T$ ;
- Utilizar máscaras do córtex para caraterização do tipo de lesões;
- Avaliar o resultado do algoritmo por comparação com a segmentação manual.



*Figura 4-6. Resultado depois do registo do volume  $T1 @ 3T$  sobre uma aquisição parcial  $T2^* @ 7T$ .*

## 4.9 Conclusão

Neste capítulo foi apresentada uma estrutura de caracterização do processo de registo de imagens envolvendo 9 critérios de classificação. Em seguida, descrita a metodologia normalmente utilizada pelos algoritmos de registo automático e apresentadas algumas ferramentas de registo de imagem disponibilizadas em *softwares* utilizados em neuro-imagem.

Outro aspeto estudado foi a não-pertinência da realização de pesquisas de *MSL* sobre os volumes *T2COMBINED*, devido a problemas que podem surgir, como mau casamento de intensidades e falha de volumes.

Por fim foi apresentado o processo utilizado para encontrar as matrizes de transformação dos volumes *T1@3T* sobre as aquisições *T2\*@7T* e apresentadas as razões da pertinência em realizar a pesquisa da *MSL* nestas sequências.

## 5. Pré-processamento

Este capítulo descreve as etapas de pré-processamento necessárias para a remoção das estruturas não-cerebrais, correção das não-homogeneidades de campo, otimização do histograma, reamostragem e dimensionamento de filtros antes da aplicação dos algoritmos de segmentação.

### 5.1 Introdução

Os exames imagiológicos necessitam normalmente de correções manuais ou automáticas devido ao conjunto de fenómenos que contribuem para obtenção da imagem final como as técnicas de aquisição, o movimento do paciente, ruído de alta e de baixa frequência, aquisições parciais, aquisições de regiões não importantes para o estudo, artefactos que conduzem inevitavelmente à necessidade de executar uma série de correções e normalizações antes da aplicação dos algoritmos de segmentação de imagem. As tarefas mais comuns em estudos de neuro-imagem por *MRI* são a remoção das estruturas não-cerebrais, a correção de gradientes de intensidade devido a não-homogeneidade das antenas de gradiente, as correções de artefactos de movimento, a redução de ruído de alta frequência e a junção de volumes adquiridos separadamente.

### 5.2 Extração de Estruturas Não-Cerebrais

*Brain extraction* é referida como a tarefa que permite remover as estruturas não-cerebrais de sequências anatómicas em *T1* ou *T2*. Os algoritmos *Brain Extraction Tool (BET)* de Oxford (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/bet2/index.html>) ou *SkullStripper* da *National Alliance for Medical Image Computing (NAMIC)* (<http://www.namic.org/Wiki/index.php/SkullStripper>) recorrem ambos a modelo deformáveis para este fim e são dois exemplos utilizados em neuro-imagem. O *Freesurfer* utiliza a ferramenta *FSL BET* em conjunto com *scripts* mais complexos para criar a máscara do cérebro. Esta tarefa permite obter melhorias nos algoritmos de segmentação, através do isolamento da região em estudo, podendo contribuir também para o melhoramento do desempenho de algoritmos de co-registo de imagem. No entanto, a maioria das ferramentas disponíveis não é aplicável diretamente a aquisições parciais em  $T2^* @ 7T$ . Tendo em vista esse fim foram testadas as 4 abordagens que se seguem:

1. Utilizar os *outputs* do processo *Freesurfer* como o volume *brainmask*, obter uma máscara com o *script mkbrainmask* e aplicá-la sobre os volumes em  $T2^*@7T$  recorrendo às matrizes de transformação anteriormente encontradas.
2. Recorrer a outras ferramentas do mercado, como por exemplo as já mencionadas *BET* e *SkullStripper*, obter a máscara e aplicá-la através das matrizes de transformação geradas anteriormente sobre os volumes nativos em  $T2^*@7T$ .
3. Utilizar ferramentas de segmentação de tecidos cerebrais (exemplo *SPM8* ou *Atlas Based Classification ABC*) com recursos a mapas probabilísticos e unir os 3 para criar a máscara. De salientar que a aplicação correta destas ferramentas implica a existência de um *template* na mesma sequência do volume a segmentar e a obtenção de resultados aceitáveis depende do registo prévio do volume sobre o atlas. Apresenta a vantagem de se poder produzir uma máscara mais ajustada ao cérebro e a desvantagem de não ser aplicável mais uma vez aos volumes  $T2^*@7T$ .
4. Desenvolver ou adaptar um dos algoritmos já existentes para poder ser aplicado diretamente aos volumes  $T2^*@7T$ . Como vantagem pode gerar resultados melhores pois, a fronteira do *CSF* exterior está bem definida nesta sequência.

### 5.2.1 *Freesurfer*

O recurso ao *Freesurfer* pode ser feito com o *script -autorecon1* que executa as 4 tarefas apresentadas na Figura 5-1 e que culmina com a geração do volume *BRAIN* já sem estruturas não-cerebrais.

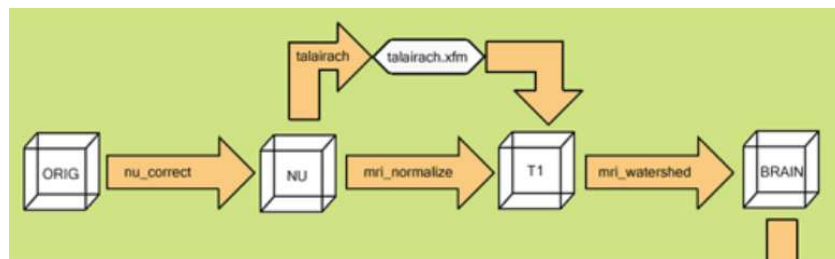


Figura 5-1. Processo – *autorecon1* do *Freesurfer*.

Pegando no volume *ORIG*, que pode corresponder à média de mais de uma aquisição, este realiza a correção de movimento e de intensidades seguido da normalização através do registo do espaço *Talairach* criando os volumes *T1*. Por fim, utilizando o *script mri\_watershed* que remove as estruturas não-cerebrais, cria o volume *BRAIN*.

Na Figura 5-2 é apresentado o volume *ORIG* antes da remoção e o resultado *BRAIN* depois desta operação.

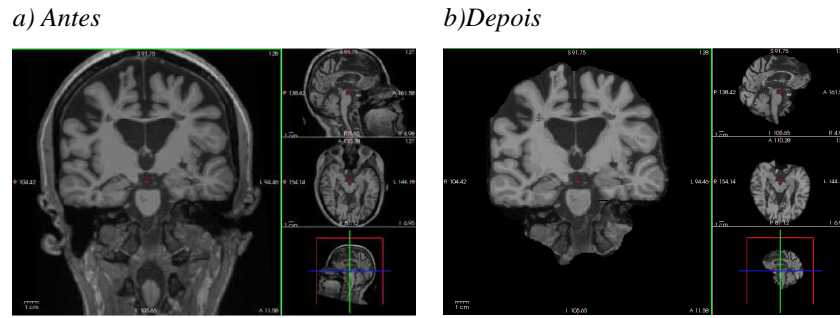


Figura 5-2. Brain Extraction no Freesurfer.

Apesar deste método funcionar na maior parte das vezes é necessário a verificação do resultado por parte do operador, uma vez que surgem com alguma frequência erros de extração que necessitam de correção manual. Por outro lado, é necessário dispor de matrizes de transformação que ajustem bem os dois volumes em causa. Neste caso são utilizados *scripts* bastante complexos que necessitam que o processo *Freesurfer* seja corrido até ao fim pois, recorrem a informação da superfície *WM/GM* gerada na última etapa. Um dos exemplos é o do algoritmo *bbregister* ou do co-registo volume superfície *CVS* que conjuga informação de registo volúmico e superficial para obter um melhor registo sobre os atlas.

### 5.2.2 Brain Extration Tool (BET)

O *BET* corresponde a um conjunto de ferramentas desenvolvidas pela *Oxford University* disponíveis em (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl-4.1.9/bet2/index.html>) com o objetivo de remover as estruturas não-cerebrais das aquisições em *T1* e *T2*. Possui módulos mais avançados - *BET2*, especializados em obter a superfície do escalpe e do crânio. Na Figura 5-3 é possível observar o resultado da aplicação do *BET* em configuração por *default* ao sujeito *MS20*, onde também é possível observar erros de extração ocorridos durante o processo.

Estas ferramentas foram desenvolvidas especificamente para este fim e a sua correta aplicação necessita do conhecimento dos parâmetros de configuração. A passagem de volumes entre diferentes ferramentas necessita de especial atenção relativamente ao formato para evitar a perda de informação da referência posicional destes volumes. Podem no entanto surgir falhas e consequentemente a necessidade pontual de correções manuais.



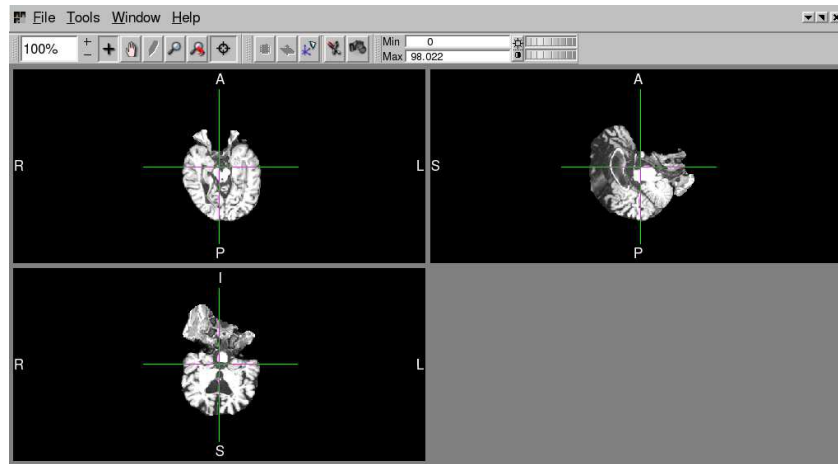


Figura 5-3. BET aplicado ao sujeito MS20.

### 5.2.3 SkullStripper

A ferramenta *SkullStripper* da *National Alliance for Medical Image Computing (NAMIC)* (<http://www.na-mic.org/Wiki/index.php/SkullStripper>) recorre a modelos deformáveis e tem a vantagem de poder ser corrido no *3D Slicer* permitindo uma utilização mais intuitiva em ambiente *Windows*. No entanto, nos sujeitos testados foi a ferramenta que apresentou maiores erros. Isto pode ser observado na Figura 5-4, onde é visível a falha na parte superior do cérebro. Por outro lado, esta ferramenta só é adequada para aquisições completas ponderadas em *T1* ou *T2* com contraste, não sendo aplicável nas aquisições *T2\*@7T*. A aplicação deste resultado aos volumes *T2\*@7T* necessitaria sempre do recurso a matrizes de transformação.

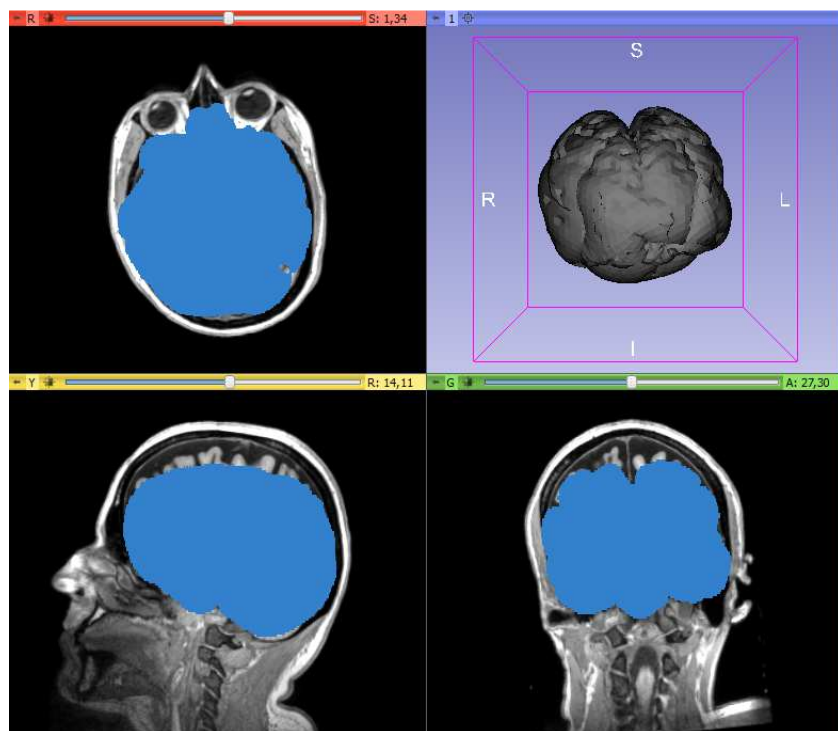


Figura 5-4. SkullStripper aplicado ao sujeito MS20.

#### 5.2.4 SPM8

O recurso a ferramentas de segmentação dos tecidos *GM*, *WM* e *CSF*, como a *segment* do *SPM8* foi uma das alternativas experimentadas e cujo resultado pode ser observado na Figura 5-5. De salientar que estas não foram ferramentas desenvolvidas para este fim. Porém, apesar da sua aplicação prematura neste processo poder não gerar bons resultados na segmentação de tecidos, pode fornecer bons resultados na obtenção de uma máscara para o cérebro, quando se aplica algum pós-processamento para juntar os 3 tecidos, converter o resultado para uma máscara e eliminar as falhas no seu interior. De qualquer forma esta técnica só poderá ser utilizada nos volumes em *T1*, uma vez que exige a existência no atlas de um *template* obtido para a sequência em processamento, o que não acontece para as sequências *T2\*@7T*.

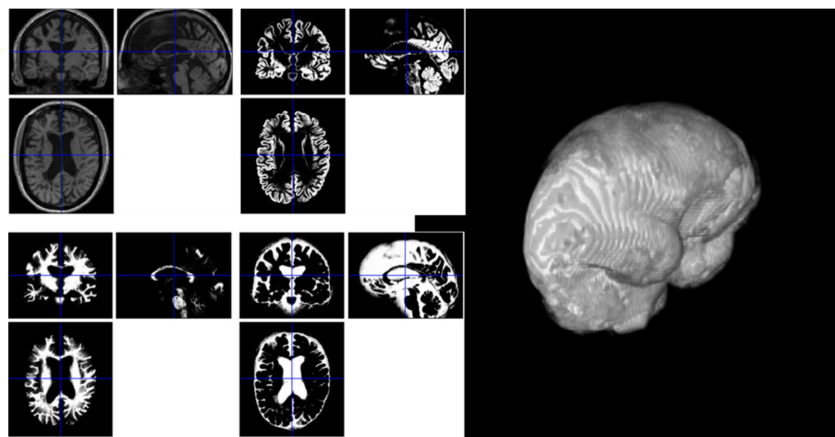


Figura 5-5. BrainExtraction com recurso à ferramenta *segment* do *SPM8*, aplicado ao sujeito *MS20*.

Por outro lado, a aplicação desta técnica pressupõe a aquisição de um volume completo da cabeça, necessário para a fase de registo do volume no atlas.

#### 5.2.5 Atlas Based Classification ABC

Outro algoritmo testado foi o *ABC*. Comunga das mesmas vantagens e desvantagens do algoritmo segmentação do *SPM8* mas, apresenta como vantagem adicional o facto de a sua utilização ser totalmente livre.

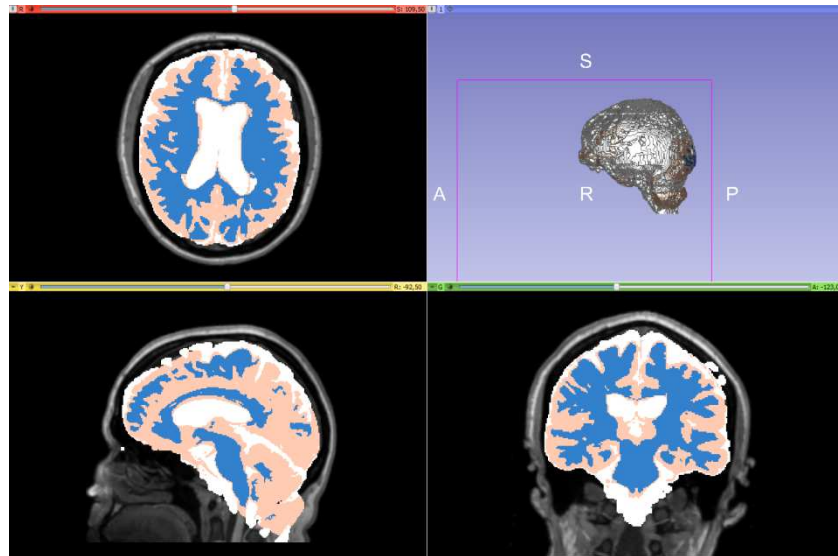


Figura 5-6. Segmentação utilizando o algoritmo ABC, aplicado ao sujeito MS20.

### 5.2.6 Extração do Cérebro para Aquisições Parciais $T2^* @ 7T$

Tendo em consideração que as aquisições  $T2^* @ 7T$  apresentam um forte contraste *CSF*/espaço epidural e que as aquisições são feitas por partes, o que não permite a utilização de modelos pré-determinados (modelos deformáveis), foi aplicado o algoritmo *bFCM* (apresentado no capítulo 8). Este foi parametrizado para 3 classes, em seguida obtida uma máscara isolando o fundo (classes de menor valor) do objeto (restantes classes) e preenchidos os espaços vazios no seu interior que foi designado de *MASK*. De seguida, uma cópia de *MASK* é erodida até obter um único núcleo no volume, eliminando-se desta forma pequenas regiões isoladas de outras estruturas que não interessam para o estudo. Por fim, o núcleo é expandido como um filtro de máximo até que se atinjam os limites do objeto. Em cada ciclo expansivo é realizada uma comparação do núcleo em crescimento com a *MASK* através da operação *AND* para evitar que o núcleo ultrapasse as fronteiras da *MASK*. Visto que, devido ao processo de erosão a morfologia original do objeto se vai perdendo, a expansão terá de ser feita com mais ciclos ou com um filtro de maior raio para poder atingir os limites do objeto por completo.

### 5.2.7 Remoção das Estruturas não-cerebrais das sequências parciais $T2^* @ 7T$

A remoção direta das estruturas não-cerebrais das sequências  $T2^* @ 7T$  é realizada através dos seguintes procedimentos:

1. Classificação de  $T2^* @ 7T$  em 3 classes (*FUNDO*, *CSF* e *WM/GM*) utilizando o resultado do algoritmo *bFCM*:

$$C(u_{ij}) = \begin{cases} FUNDO & \text{se } u_{i,j=FUNDO} > u_{i,j=outros} \\ WM / GM & \text{se } u_{i,j=WM / GM} > u_{i,j=outros} \\ CSF & \text{se } u_{i,j=CSF} > u_{i,j=outros} \end{cases} \quad \text{Equ.5.1}$$

2. Obtenção da *MASK* binária:

$$MASK = \begin{cases} 0 & \text{se } rótulo = FUNDO \\ 1 & \text{se } rótulo = outros \end{cases} \quad \text{Equ.5.2}$$

3. Aplicação do filtro *Fill Holes* disponível no *ImageJ* para o preenchimentos dos espaços vazios dentro da mascar.
4. Copiar *MASK* e erodir até obtenção de um único núcleo. A erosão pode ser feita com um filtro de mínimo de raio=1.0, correspondendo a uma vizinhança de 8 e um número de erosões de 20.
5. Dilatar o mesmo número de vezes o núcleo obtido no passo anterior com um filtro de máximo 3D e raio 2.0. Em cada dilatação é aplicado

$$NUCLEO(t) = (NUCLEO(t-1) \text{ AND } MASK) \quad \text{Equ.5.3}$$

### 5.2.8 Resultados Obtidos

Os resultados obtidos foram bastante consistentes quando aplicados a vários volumes, ou mesmo em volumes combinados. Na Figura 5-7 é apresentado o resultado da aplicação do algoritmo aos 3 volumes parciais do sujeito MS20.

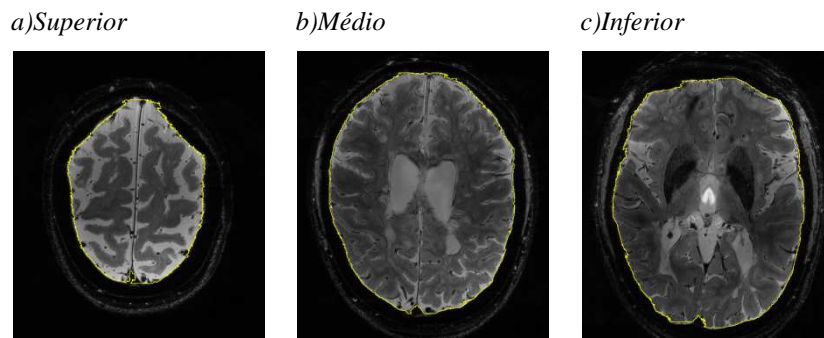


Figura 5-7. Resultado da aplicação sobre as 3 aquisições em  $T2^* @ 7T$ .

Na Figura 5-8 é visualizado em 3D o volume *T2Combined* original a), e após a aplicação do algoritmo b). Este algoritmo pode ser melhorado, no passo 4, utilizando um mecanismo automático de detecção do número de partículas no volume e desta forma não ser necessário estimar previamente o número de erosões a aplicar. No entanto, verificou-se que a aplicação de 20 erosões com um filtro de mínimo de 1.0 funcionou bem em todos os volumes, utilizados no nosso estudo. A maior probabilidade de erro acontece, quando os volumes adquiridos incluem

os olhos ou estruturas abaixo deste plano, e poderão ser necessários procedimentos adicionais, como por exemplo alterar o número de erosões ou utilizar dois limiares, para criar as regiões de interesse.

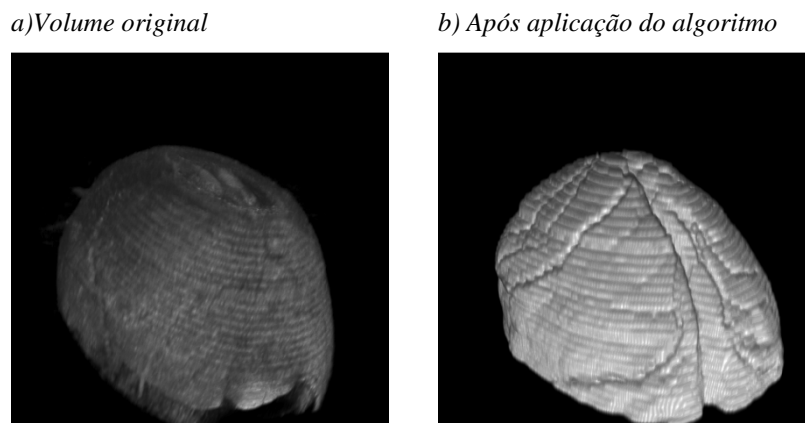


Figura 5-8. Aplicação do algoritmo a  $T2^*@T7$ .

Em suma, as abordagens 1, 2 e 3 foram desenvolvidas para aquisições completas da cabeça em  $T1$  e  $T2$  com contraste e não se aplicam a volumes parciais, sendo que os 3 métodos recorrem a Atlas. Qualquer uma destas técnicas só poderia ser aplicada ao volume  $T1@3T$  e será sempre necessário a utilização de algoritmos bem robustos de co-registo para encontrar as matrizes de transformação de  $T1@3T$  nos espaços nativos de  $T2^*@7T$ . O desenvolvimento do algoritmo para os volumes de  $T2^*@7T$  resolveu todos os problemas anteriores, não sendo necessário informação adicional de outras aquisições nem o recurso a Atlas para o conseguir.

### 5.3 Correção das não-homogeneidades

As origens das não-homogeneidades nas *MRI* já foram mencionadas no capítulo 3. O seu efeito sobre os algoritmos de segmentação não são negligenciáveis (Xu 1999) e a sua correção antes ou durante o processo terá de ser levada em conta. Conhecidos como *Intensity Inhomogeneity Correction (IIHC)* ou *Bias Field Correction (BFC)*, muitos têm sido os métodos desenvolvidos para este efeito, desde algoritmos de correção direta, como o disponibilizado publicamente pelo *McConnell Brain Imaging Centre (Montreal Neurological Institute, McGill University)* denominado *N3* (tem a particularidade de não necessitar de modelos de tecidos) e o *Nick's N3 ITK* (implementado para correção de campo em *MRI*, designando por (*N2ITK*)) (<http://www.insight-journal.org/browse/publication/640>), até à integração de correção de campo em algoritmos de segmentação considerando o ruído multiplicativo ou aditivo, como é o caso da utilização de algoritmos da máxima-verossimilhança ou máxima probabilidade *a posteriori* com modelos de mistura Gaussianas até a integração nos algoritmos *Fuzzy C-Means*

(FCM) denominados *bFCM*. Todos estes métodos, abordagens não-paramétricas e métodos de correção com recurso a *Phantom* ou no próprio equipamento podem ser revistos em (Vovk, Pernus et al. 2007) ou (Balafar 2012).

No presente trabalho para a correção de campo foi utilizado o algoritmo *bFCM*, que estima o campo de gradiente durante o processo de segmentação. A não inclusão de mecanismos de supressão das não-homogeneidades de intensidades, aumenta os erros de classificação e a fragmentação de regiões. A escolha do número de grupos a segmentar deve de ser criteriosa pois a escolha inicial de muitos grupos a segmentar produz a fragmentação de regiões e a alteração dos limites dos tecidos. A forma de contornar este problema é realizar uma primeira correção com poucos grupos e em seguida aumentar o número. Desta forma é possível corrigir as irregularidades das imagens sem ocorrerem alterações das fronteiras dos tecidos. Na Figura 3-9 a) é possível visualizar as variações suaves de intensidade, b) a obtenção do campo de gradiente e na c) as regiões segmentadas.

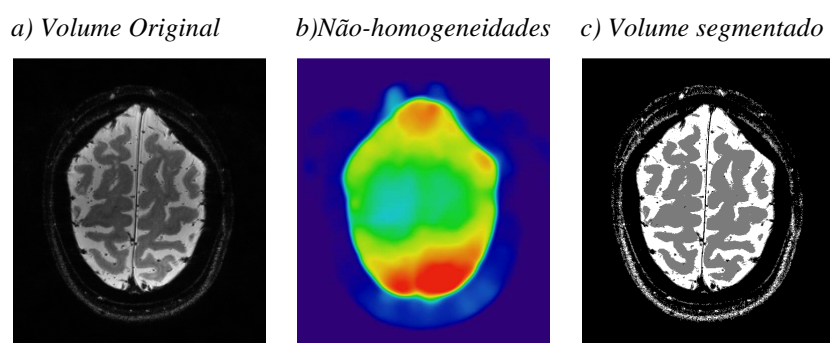


Figura 5-9. Remoção do campo de gradiente a um volume T2\*@T7.

## 5.4 Correção do Histograma

Existem inúmeras situações onde é necessário ou vantajoso ajustar o histograma que vão desde a correção, a exposição irregular da radiação ou as não-homogeneidades de campo, o aumento do contraste pelo aproveitamento da gama disponível do histograma e a observação de altas ou baixas intensidades.

Neste trabalho foi adotado um método linear de otimização do histograma utilizando para isso a seguinte equação:

$$I_{optima} = \frac{2^{nbits} - \sigma_I}{I_{max} - I_{min}} (I - I_{min}) \quad Equ.5.4$$

onde  $I_{min}$  assume o valor do fundo obtido do processo de segmentação prévia,  $I_{max}$  o valor da classe mais intensa,  $\sigma_I$  o valor do desvio padrão da imagem de forma a que o histograma fique

bem estendido pela gama disponível e sem truncagem indesejada dos valores dos tons de cinza. No fim, o histograma é truncado não sendo permitidos valores abaixo de zero nem valores acima de  $2^{nbits}-1$ .

## 5.5 Resolução dos Volumes Adquiridos

A resolução dos volumes adquiridos é um fator que deve estar sempre presente, bem como as dimensões físicas das estruturas a segmentar. Um dos factos prende-se com a definição das dimensões dos filtros a aplicar e aquisições anisotrópicas requerem a utilização de filtros anisotrópicos. Para ultrapassar este problema foram utilizadas as seguintes abordagens conforme a situação desejada:

- Reamostragem de forma a obter a mesma dimensão de *voxel* em x, y e z. Apresenta vantagem de facilitar no dimensionamento dos filtros (é igual nas 3 dimensões), melhora os algoritmos de registo e a segmentação de imagem pois, apresentam igual amostragem de pontos nas 3 dimensões. Contudo, tem a desvantagem de ser necessário interpolar os cortes em falta e aumentar o volume de dados.
- Dimensionamento dos filtros através da informação das dimensões do *voxel* através da equação:

$$raio_r(\text{pixels}) = \frac{raio(mm)}{dr} \quad r \in \{dx, dy, dz\} \quad \text{Equ.5.5}$$

onde  $dx$ ,  $dy$  e  $dz$  correspondem às dimensões dos *pixels* em x,y e z, respetivamente. Mantém o volume de dados reduzido e facilita a comparação com as segmentações manuais.

## 5.5 Conclusão

Para o pré-processamento incluímos uma abordagem inovadora com a introdução do algoritmo de pré-segmentação (*bFCM*), trazendo benefícios em várias etapas do processo. Esses benefícios centram-se: no algoritmo de extração do cérebro, utilizado para encontrar o limiar de separação do fundo e das restantes estruturas; na atenuação do campo de gradiente, feita através da simulação dos tecidos e na definição automática dos limites para a otimização do histograma, pela utilização dos valores obtidos da segmentação. Por último são apresentados os problemas associados às aquisições não-volúmicas e as formas de contornar este problema.



## 6. Análise de Dados e Mistura de Gaussianas

**E**ste capítulo descreve a evolução da abordagem *MAP* com a inclusão de modelos *MRF* para melhorar o resultado classificativo com informação da vizinhança.

### 6.1 Introdução

O desenvolvimento e aplicação de ferramentas de processamento de imagem capazes de detectar automaticamente *MSL* permite reduzir o tempo de segmentação manual, aumentar a precisão na marcação e criar novos métodos complementares de diagnóstico em estágios mais precoces da doença.

A compreensão mais aprofundada dos padrões temporais da manifestação de episódios de *MS* pode fornecer informações relevantes acerca da sua evolução, permitindo uma caracterização mais precisa dos diferentes tipos da doença.

Desta forma poderá ser útil a curto/médio prazo, a correlação direta entre o tipo de lesão identificada e a manifestação física correspondente, de modo a facilitar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Têm sido muitas as abordagens utilizadas na segmentação de *MSL* principalmente a nível da *WM* (do inglês *White Matter*). Admiraal-Behloul, Van den Heuvel et al. 2005, utilizaram várias sequências de ressonância *PD-W* (do inglês *Proton Density - Weighted*), *T2-W* (*Relaxation Time - Weighted*) e *FLAIR* e o atlas *MNI* (do inglês *Montreal Neurological Institute*) para registar as três sequências no mesmo *template*. Aplicando o algoritmo *FCM* (do inglês *Fuzzy C-means*) a cada sequência e regras de classificação realizaram a segmentação de *MSL*. Kawa and Pietka 2007 utilizaram o método *FCM* com a aplicação de um *kernel* gaussiano para uma rápida segmentação automática de placas de desmielinização de *MSL*. Khayati, Vafadust et al. 2008 utilizaram o algoritmo *AMM* com *MRF* em imagens *FLAIR* para detetar os vários estágios da progressão das *MSL* em comparação com as técnicas de marcação manual que utilizam imagens em *T1* (*Gad-E-T1-w*), e *T2-w* para distinguir lesões crónicas de agudas. Ramasamy, Benedict et al. 2009 estudaram o grau de atrofia subcortical e cortical em pacientes com *MS*, utilizando o *FreeSurfer*. A segmentação foi realizada em *MRI* ponderadas em *T1 SPGR 3D a 1,5T*. Utilizando regressão logística e análise com modelo linear, foram comparados pacientes normais com a mesma idade e volume intracraniano com pacientes com *MS*. Shiee, Bazin et al. 2010 utilizam a técnica *Lesion-TOADS* (*TOPOlogy-preserving Anatomical Segmentation*) a qual combina o atlas estatístico para segmentação das estruturas anatómicas e o atlas topológico para o parcelamento das estruturas cerebrais. Baseando-se em funções pertença e

ponderações obtidas dos mapas segmentaram *MSL* bem como o *CSF*, *GM*, *WM* e ventrículos. Schmidt, Gaser et al. 2012 utilizaram o *SPM8* com o módulo *VBM8* para segmentar os tecidos e as hiper-intensidades em imagens em *TI GRE 3D* e *FLAIR a 3T*. As imagens em *TI* são utilizadas para segmentar 3 classes de tecido: *WM*, *GM* e *CSF*, utilizando os mapas estatísticos e combinando com a informação das imagens *FLAIR* obtiveram a probabilidade de lesões nos três tecidos. Utilizando um *threshold* e combinando os resultados dos três tecidos obtiveram o mapa das *MSL*.

## 6.2 Evolução dos modelos estatísticos

A abordagem estatística mais comum considera que as regiões a agrupar podem ser modeladas por uma distribuição de probabilidades, sendo a mais utilizada a distribuição normal ou a mistura de Gaussianas, pela sua facilidade em se ajustar a qualquer distribuição de dados. O desafio é então encontrar os parâmetros do modelo que melhor o ajustam aos dados, podendo ser utilizado o método da máxima verossimilhança para o efeito.

### *Máxima Verossimilhança*

Dado um conjunto de  $N$  amostras  $X = \{x_1; x_2; \dots; x_N\}$  obtidas aleatoriamente e uma função de densidade de probabilidade  $f(x|\Theta)$ , cujos  $\Theta = \{\theta_1; \theta_2; \dots; \theta_p\}$  parâmetros são desconhecidos, a função verossimilhança é dada por:

$$L(\Theta|X) = L(\Theta|x_1; x_2; \dots; x_N) = f(x_1|\Theta) \times f(x_2|\Theta) \times \dots \times f(x_N|\Theta) = \prod_{i=1}^N f(x_i|\Theta) \quad \text{Equ.6.1}$$

O método de estimação da máxima verossimilhança consiste na estimação dos parâmetros do modelo maximizando a Equ.6.1 em ordem a esses mesmos parâmetros e é tipicamente efetuada nos seguintes passos, sendo que a dedução completa pode ser encontrada no Anexo 4:

- 1- Definir a função de verossimilhança que depende apenas do modelo:

$$L(\Theta|X) \quad \text{Equ.6.2}$$

- 2- Aplicar a função logaritmo natural se o modelo é baseado em Gaussianas, o que acontece muito frequentemente, transformando assim as exponenciais em funções quadráticas e mais importante transformar o produto da Equ.6.2 num somatório evitando problemas de natureza numérica:

$$\ln\{L(\Theta|X)\} \quad \text{Equ.6.3}$$

- 3- Derivar em ordem aos parâmetros e igualar a zero para obter o máximo da função, daqui o nome de máxima verossimilhança:

$$\frac{\partial \ln\{L(\Theta | X)\}}{\partial \Theta} = 0 \quad \text{Equ.6.4}$$

### ***Distribuição Normal***

No caso da distribuição normal, com função de densidade de probabilidade dada por:

$$f(x | \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{-\frac{(x_i - \mu)^2}{2\sigma^2}\right\} \quad \text{Equ.6.5}$$

onde  $\{x, \mu\} \in \mathfrak{R}$ ,  $\{\sigma^2\} \in \mathfrak{R}^2$ , representam a média e a variância, os parâmetros para estimar são  $\Theta = \{\hat{\mu}; \hat{\sigma}^2\}$ , e aplicando o método descrito anteriormente à função de verossimilhança,

$$L(\Theta | X) = \prod_{i=1}^N \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x_i - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad \text{Equ.6.6}$$

são encontradas as equações para os estimadores da média,

$$\hat{\mu} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad \text{Equ.6.7}$$

e da variância,

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2 \quad \text{Equ.6.8}$$

que melhor ajustam a função aos dados. No entanto este método aplica-se apenas a dados que seguem uma distribuição normal. No caso de histogramas de imagens essa condição raramente se observa e é necessário recorrer a mistura de Gaussianas.

### ***Mistura de Gaussianas***

No caso do modelo de mistura Gaussianas (do inglês *Gaussian Mixture Model - GMM*) (Balafar, Ramli et al. 2010), parte-se do princípio que a distribuição de tons de cinza da imagem pode ser sempre ajustada a uma mistura de funções Gaussianas,

$$\hat{f}(x_i) = \sum_{j=1}^k \hat{p}_j f(x_i | \hat{\mu}_j, \hat{\sigma}_j^2) \quad \text{Equ.6.9}$$

com 3 parâmetros por componente da mistura  $\hat{p}_j, \hat{\mu}_j, \hat{\sigma}_j^2$  definindo a prevalência, média e variância de cada classe, respetivamente. Usando o mesmo critério que para a distribuição normal é possível encontrar as equações dos estimadores através da equação de verossimilhança:

$$p(x_i | p_1, \mu_1, \sigma_1^2; \dots; p_j, \mu_j, \sigma_j^2; \dots; p_k, \mu_k, \sigma_k^2) = \prod_{i=1}^N \sum_{j=1}^k p_j f(x_i | \mu_j, \sigma_j^2) \quad \text{Equ.6.10}$$

onde  $p_j$  é a ponderação da classe  $j$  e segue as condições de uma probabilidade, ou seja,  $p_j > 0$  e  $\sum_{j=1}^k p_j = 1$  onde  $N$  é o número total de amostras utilizadas para estimar o modelo.

A estimação destes parâmetros é facilitada pela utilização do algoritmo *Expectation-Maximization (EM)* (Dempster, Laird et al. 1977).

### 6.3 Expectation-Maximization

O algoritmo *EM* desenvolvido por Dempster *et al* (1977), é um dos mais utilizados no ajuste do *GMM*. Os parâmetros são inicializados aleatoriamente ou utilizando algum conhecimento prévio e é obtida a probabilidade *a posteriori* de cada *pixel* pertencer a cada classe, através da equação:

$$\hat{t}_{ij} = \frac{p_j f(x_i; \mu_j, \sigma_j^2)}{\hat{f}(x_i)} \quad i = 1, \dots, N \quad j = 1, \dots, k \quad \text{Equ.6.11}$$

onde  $\hat{t}_{ij}$  representa a probabilidade *a posteriori* estimada do ponto  $x_i$  pertencer à classe  $j$ . Esta etapa é conhecida como *Expectation*. As probabilidades obtidas são utilizadas para melhorar o ajuste do modelo, através da atualização das equações da prevalência dada por,

$$\hat{p}_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \hat{t}_{ij} \quad \text{Equ.6.12}$$

da média de cada gaussiana dada por,

$$\hat{\mu}_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\hat{t}_{ij} x_i}{\hat{p}_j} \quad \text{Equ.6.13}$$

e da variância pela equação,

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\hat{t}_{ij} (x_i - \hat{\mu}_j)^2}{\hat{p}_j} \quad \text{Equ.6.14}$$

Esta etapa é conhecida por *Maximization*. Este processo repete-se iterativamente permitindo aumentar a verossimilhança entre o modelo e os dados não sendo, no entanto, garantido que o máximo obtido seja o máximo global. Tipicamente o algoritmo converge para um máximo local, o que para a maioria das aplicações representa um desempenho aceitável. Uma escolha de parâmetros iniciais apropriada pode garantir que o máximo local atingido seja suficientemente próximo do máximo global melhorando em geral o desempenho destes classificadores.

Uma das principais desvantagens deste modelo é a de necessitar da definição *a priori* do número de Gaussianas a utilizar pois, se por um lado quanto mais Gaussianas melhor o ajuste, por outro, o peso computacional para resolver torna-se considerável. De modo a solucionar este problema, podem ser utilizados o critério de *Akaike Information Criterion (AIC)*,  $AIC = 2K - 2\ln(L)$ , onde  $K$  é o número de Gaussianas do modelo e  $L$  é o máximo da função de log-verossimilhança ou o *Bayesian Information Criterion (BIC)*,  $BIC = d \ln(N) - 2\ln(L)$ , onde  $N$  é o número de dados utilizados. A verossimilhança aumenta com a adição de mais Gaussianas no entanto, estes critérios penalizam o seu aumento, sendo o *BIC* mais penalizador. O modelo escolhido é aquele que apresentar menor valor de *BIC* ou *AIC* conforme a escolha.

O *GMM* tem, contudo, duas limitações básicas: a taxa de convergência pode ser lenta e, como muitos outros algoritmos iterativos, é bastante sensível à etapa de inicialização (Picard 2007).

Existem várias estratégias que podem ser utilizadas no processo de inicialização, tais como:

- Utilizar o algoritmo *k-Means*, ou *FCM*, para gerar os centros iniciais para o modelo *EM*;
- Gerar várias inicializações aleatórias e escolher a que apresente o melhor ajuste.
- Integrar o algoritmo *simulated annealing*, no processo de procura probabilística de uma solução enquanto o raio de procura vai sendo controlado por uma variável designada de  $T$  (temperatura) que decresce enquanto o algoritmo converge.
- Utilizar conhecimento prévio sobre os dados.

O modelo recursivo de mistura adaptativo, aborda o problema de uma forma diferente, adicionando durante o processo novas Gaussianas quando o novo dado a classificar apresenta uma probabilidade muito baixa de pertencer a qualquer classe já existente.

### 6.3.1 Algoritmo *EM*

- 1 ***Inicialização***: São inicializadas  $K$  Gaussianas usando por exemplo um método aleatório;
- 2 ***Expectation***: é calculada a probabilidade *a posterior* de cada dado pertencer a uma determinada classe, através da Equ.6.11.
- 3 ***Maximization***: A probabilidade *a posteriori* é utilizada para atualizar os parâmetros do modelo de mistura Gaussianas sendo os coeficientes da mistura estimados pela fórmula Equ.6.12, as médias pela Equ.6.13 e as variâncias pela Equ.6.14.

- 4 **Paragem:** O algoritmo termina quando a evolução do erro quadrático médio (*EQM*) da mistura de Gaussianas e o histograma na iteração seguinte é inferior a um determinado limiar.

$$EQM = \sum_{i=1}^L (h_i - f_{(i)})^2 \quad \text{Equ.6.15}$$

onde  $h_i$  corresponde ao valor do histograma e  $f_{(i)}$  ao valor da mistura gaussiana,  $i$  ao tom de cinza e  $L$  ao número de tons de cinza. O critério de paragem é obtido recorrendo a um limiar  $\varepsilon$  abaixo do qual o algoritmo termina,

$$\frac{EQM_{t-1}}{EQM_t} + \varepsilon < 1 \quad \text{Equ.6.16}$$

Visto que  $EQM_t$  deve diminuir em cada interação  $t$ , a Equ.6.16, tende para um e termina quando se aproxima de 1 a menos de  $\varepsilon$ .

## 6.4 Modelo de Mistura Adaptativo

O modelo de mistura adaptativo (do inglês *Adaptive Mixture Model – AMM*), desenvolvido por (Priebe 1994) permite através de um processo recursivo estimar as componentes de uma mistura de Gaussianas, ao mesmo tempo que é analisada a hipótese de ser adicionada uma nova gaussiana quando a distância no espaço de características do dado em análise se afasta muito dos já existentes. Para cada ponto da imagem é calculada a distância de Mahalanobis aos centros das funções densidade de cada componente da mistura e, se o centro da função de densidade mais próxima se encontrar a uma distância superior a um determinado limiar é gerada uma nova componente para a mistura. Caso contrário são atualizados os parâmetros do modelo. Todas as distribuições são atualizadas com a probabilidade obtida para a nova entrada. O *AMM* pode ser implementado através do seguinte algoritmo:

- É inicializada uma gaussiana usando a informação do primeiro ponto  $X^{(1)}$  da seguinte forma:

$$\hat{\mu}_1^{(1)} = X^{(1)}, \hat{p}_1^{(1)} = 1, \text{ and } \hat{\Sigma}_1^{(1)} = I, \quad \text{Equ.6.17}$$

onde  $I$  é a matriz identidade. No caso uni-variável a variância da primeira classe é 1.

- Para cada novo ponto  $X^{(n+1)}$ , é calculado o quadrado da distância de Mahalanobis ao centro de cada classe  $j$ :

$$MD_j^2(X^{(n+1)}) = (X^{(n+1)} - \hat{\mu}_j^{(n)})^T (\hat{\Sigma}_j^{(n)})^{-1} (X^{(n+1)} - \hat{\mu}_j^{(n)}) \quad \text{Equ.6.18}$$

- Tal como foi referido anteriormente, se o quadrado da menor distância for superior a um determinado limiar  $t_c$ , é criada uma nova classe usando as seguintes equações e incrementado o número  $N$ :

$$\hat{\mu}_{K+1}^{(n+1)} = X^{(n+1)} \quad \text{Equ.6.19}$$

a nova gaussiana tem a média igual ao valor do dado que não obedece ao critério anterior.;

$$\hat{p}_{K+1}^{(n+1)} = \frac{1}{n+1} \quad \text{Equ.6.20}$$

onde  $n$  corresponde ao número de dados classificados, e covariância é dada por:

$$\hat{\Sigma}_{K+1}^{(n+1)} = \mathbf{I}(\hat{\Sigma}_j) \quad \text{Equ.6.21}$$

- No caso contrário, em que a distância quadrática é menor ou igual ao limiar criado, é então obtida uma nova estimativa para os parâmetros. Primeiro são atualizadas as probabilidades *a posteriori* através da equação:

$$\hat{t}_{ij}^{(n+1)} = \frac{p_j f(x_i; \mu_j, \sigma_j^2)}{\hat{f}(x_i)} \quad i=1, \dots, N \quad j=1, \dots, k \quad \text{Equ.6.22}$$

onde  $\hat{f}(x_i)$  é dado por,

$$\hat{f}(X_i^{(n+1)}) = \sum_{j=1}^K \hat{p}_j f(X_i^{(n+1)} | \hat{\mu}_j^{(n)}, \hat{\Sigma}_j^{(n)}) \quad \text{Equ.6.23}$$

segundo-se as probabilidades à priori,

$$\hat{p}_j^{(n+1)} = \hat{p}_j^{(n)} + \frac{1}{n} (\hat{t}_{ij}^{(n+1)} - \hat{p}_j^{(n)}) \quad \text{Equ.6.24}$$

as médias,

$$\hat{\mu}_j^{(n+1)} = \hat{\mu}_j^{(n)} + \frac{\hat{t}_{ij}^{(n+1)}}{n\hat{p}_j^{(n)}} (X_i^{(n+1)} - \hat{\mu}_j^{(n)}) \quad \text{Equ.6.25}$$

e finalmente as variâncias das Gaussianas do modelo,

$$\hat{\Sigma}_j^{(n+1)} = \hat{\Sigma}_j^{(n)} + \frac{\hat{t}_{ij}^{(n+1)}}{n\hat{p}_j^{(n)}} \left[ (X_i^{(n+1)} - \hat{\mu}_j^{(n)})(X_i^{(n+1)} - \hat{\mu}_j^{(n)})^T - \hat{\Sigma}_j^{(n)} \right] \quad \text{Equ.6.26}$$

Na prática o modelo recursivo de mistura adaptativo permite inicializar os parâmetros das Gaussianas ao mesmo tempo que estima o número necessário deixando apenas em aberto a definição do limiar a utilizar no critério de Mahalanobis. No entanto a definição deste critério tem implicações diretas no número de Gaussianas obtidas.

Quer o algoritmo *EM* e *AMM* necessitam de pós-processamento para reduzir os erros de classificação. Uma forma de atenuar este efeito é a utilização de campos aleatórios de Markov conhecidos por *Markov Random Fields (MRF)*.

## 6.5 Campos Aleatórios de Markov (*MRF*)

*MRF*, ou Campo Aleatório de Markov, é um modelo matemático, adaptado ao processamento de imagem que utiliza informação da vizinhança para estimar a probabilidade *a priori* do *pixel* pertencer a um determinado grupo. A aplicação de *MRF* à segmentação de imagem é feita através da estimação do *maximum a posteriori (MAP)*. Uma grande vantagem desta abordagem é a possibilidade de modelar as relações entre os *pixels* da vizinhança para resolver problemas de ruído ou restauração da imagem.

Uma imagem pode ser modelada como um campo aleatório se o conjunto das  $K$  regiões  $\omega_j \quad \forall j \quad j \in \{1, \dots, K\}$ , em que a imagem se encontra segmentada seguirem as condições de um *MRF*, ou seja:

- $p(\omega_j) > 0$ , condição de existência;
- $p(\omega_j | \omega_{s \in S}) = p(\omega_j | \omega_{s \in I})$ , a probabilidade de um *pixel* pertencer à região  $j$  dada uma vizinhança  $S$  de *pixels* classificados, tem de ser igual à probabilidade do *pixel* pertencer à região  $j$  dada toda a imagem, conhecida como condição Markoviana.

O conceito fundamental a respeito do *MRF* está no teorema de Hammersley-Clifford, que postula que a probabilidade conjunta  $p(\omega_j)$ , de um *MRF* é equivalente a uma distribuição de Gibbs, ou seja,

$$p(\omega_j | \omega_{s \in S}) = \frac{e^{-U(\omega_{s \in S})}}{z} \quad \text{Equ.6.27}$$

onde  $z$  é uma constante de normalização e  $U(\omega_{s \in S})$  é o somatório de uma função potencial  $V_c(\omega_{s \in S})$  dependente das transições (cliques) entre pares de *pixels* da vizinhança, ou seja,

$$U(\omega_{s \in S}) = \sum_{c \in C} V_c(\omega_{s \in S}) \quad \text{Equ.6.28}$$



Esta formulação pode ser vista como a energia potencial que representa a intensidade das relações entre as classificações atribuídas ao *pixel*  $j$  e à sua vizinhança  $S$ . Esta equação assume um papel importante dentro do método de segmentação pois, representa a probabilidade *a priori* da inferência Bayesiana utilizada no critério *MAP*, ou seja:

$$P(\omega_j | x_i) = \frac{f(x_i; \mu_j, \sigma_j^2) P(\omega_j | \omega_{s \in S})}{\hat{f}(x_i)} \quad i = 1, \dots, N \quad j = 1, \dots, k \quad \text{Equ.6.29}$$

onde é atribuída a classe ao *pixel* com as características  $x_i$  que apresente maior probabilidade à posteriori, ou seja:

$$x_{i \in \omega_j} \text{ se } P(\omega_j | x_i) > P(\omega_l | x_i) \quad \forall l \neq j \quad l \in \{1, \dots, K\} \quad \text{Equ.6.30}$$

A função energia potencial pode ser obtida de várias formas consoante a vizinhança  $R$  considerada e os cliques utilizados. Uma configuração possível é dada pelo modelo *Multi-Level Logistic (MLL)* que utiliza combinações de pares de *pixels* da vizinhança para estimar a energia local:

$$E_R(y) = \sum_s \left[ \beta \sum_{r=1}^{N_r} \delta(y_s - y_r) \right] \quad \text{Equ.6.31}$$

onde,

$$\delta(y_s - y_r) = \begin{cases} -1 & y_s = y_r \\ 1 & y_s \neq y_r \end{cases} \quad \text{Equ.6.32}$$

e  $\beta$  representa o pêso da vizinhança na classificação. De uma forma mais simplificada, para calcular a energia obtida pelo facto de o *pixel* ser classificado na classe  $j$ , substitui-se a classe atribuída ao *pixel* pela classe  $j$  e obtém-se a energia, procedendo-se de igual forma para as restantes classes.

Esta abordagem, pode ser feita, fora do modelo *MAP*, utilizando apenas a energia potencial e pesquisando qual a classe a atribuir ao *pixel* que minimiza a energia.

A inclusão de *MRFs* no algoritmo *EM* é introduzida pelo critério *MAP* após a obtenção da primeira classificação, assim sendo:

1. são estimados os parâmetros do modelo da mistura e obtida uma classificação inicial;
2. sobre a classificação inicial é aplicado um *MRF* para obter a probabilidade *a priori* a partir das classificações obtidas por uma dada vizinhança do *pixel* em análise;
3. esta informação é utilizada na iteração seguinte para melhorar o desempenho do algoritmo.

O algoritmo vai alternadamente, estimando os parâmetros do modelo através do algoritmo *EM*, e minimizando os erros de classificação através da aplicação dos *MRF* sobre os agrupamentos obtidos pelo critério *MAP*.

### 6.5.1 Implementação e Análise de Desempenho da Abordagem MAP com e sem MRFs

A utilização do algoritmo *EM* com 20 lançamentos aleatórios e escolha da configuração de menor energia permitiu obter o resultado apresentado na Figura 6-1 e Figura 6-2, quando aplicado às sequências *T2\*@7T* com correção de intensidade e extração das estruturas não-cerebrais. O resultado do ajuste da mistura das 3 Gaussianas é apresentado na Figura 6-1 a) e 4 Gaussianas na Figura 6-1 b), onde é possível observar que o grau de ajuste aumentou com o aumento do número de Gaussianas. Na verdade é sempre possível modelar o mesmo tecido com uma mistura de Gaussianas e, como podemos observar na Figura 6-1 b), a gaussiana a azul representa a *WM/GM*, a gaussiana a vermelho as lesões e as Gaussianas a amarelo o *CSF*. Uma grande desvantagem deste algoritmo é a sua grande sensibilidade à inicialização das Gaussianas.

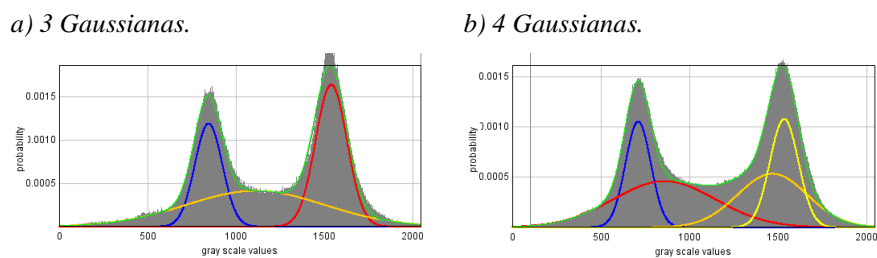


Figura 6-1. Resultado da aplicação do algoritmo *EM* no ajuste de mistura Gaussianas.

Por outro lado, e como pode ser observado da Figura 6-2 a), podemos verificar que o algoritmo *EM* tende a ser pouco tolerante ao ruído de alta-frequência, sendo necessário a introdução de procedimentos complementares. Uma possível abordagem é a utilização de um *MRF* que substitui a probabilidade *a posteriori* do modelo *EM*.

Na Figura 6-2 b) é apresentado o resultado da utilização de um *MRF* para atenuar o efeito do ruído de alta frequência, utilizando para isso a informação dos seis vizinhos mais próximos (quatro da imagem e um do corte superior e outro do corte inferior) observando-se uma redução significativa dos erros de classificação. A probabilidade *a priori* é dada por:

$$p(\omega_j | \omega_{s \in S}) = \frac{e^{-\sum_{s=1}^6 \delta(\omega_j - \omega_s)}}{z} \quad \text{Equ.6.33}$$

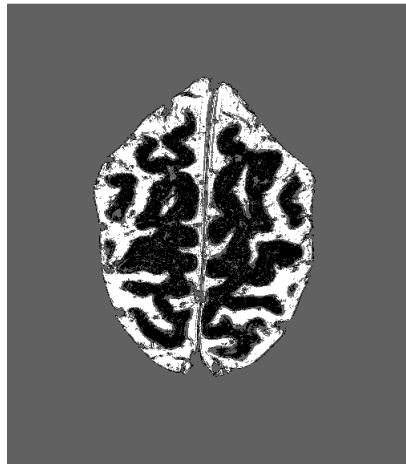
Onde

$$\delta(\omega_j - \omega_s) = \begin{cases} 0 & \omega_j = \omega_s \\ 1 & \omega_j \neq \omega_s \end{cases} \quad \text{Equ.6.34}$$

Da Equ.6.34 é possível observar que a equação Equ.6.33 pode assumir os seguintes valores consoante o número de vizinhos diferentes da classe a que está a ser calculada a probabilidade,

ou seja:  $\left\{ \frac{e^0}{z}; \frac{e^{-1}}{z}; \frac{e^{-2}}{z}; \frac{e^{-3}}{z}; \frac{e^{-4}}{z}; \frac{e^{-5}}{z} \right\}$ , onde o primeiro valor corresponde a todos os vizinhos serem da mesma classe, e o último a todos os vizinhos serem de classes diferentes. A constante de normalização  $z$ , garante que os valores são normalizados entre 0 e 1.

a) Algoritmo EM 3 Classes.



b) Algoritmo EM +MRF.



Figura 6-2. Aplicação do algoritmo EM ao cérebro extraído das sequências T2@7T, já com correções de gradiente.

A grande desvantagem deste modelo é o esforço computacional que é exigido no processamento da informação da vizinhança na geração dos *MRF* e a necessidade de realizar ciclos de classificação em cada nova iteração. A estratégia aqui utilizada para reduzir o número de ciclos e consequentemente o tempo de execução do algoritmo *EM-MRF* foi encontrar primeiro uma boa aproximação de misturas Gaussianas e só depois iniciar o ciclo iterativo com *MRF*.

## 6.6 Segmentação de tecidos com recurso a Atlas

No caso específico de neuro-imagem várias ferramentas como o *Freesurfer* ou *SMP8* recorrem a atlas utilizando os mapas probabilísticos de tecidos como informação *a priori*.

Na Figura 6-3 é apresentado o resultado da utilização do atlas estatístico *MNI305\_T1*. A utilização de atlas obriga primeiro à realização do registo do volume a segmentar a), sobre o *template* do atlas que deverá corresponder à média de  $n$  indivíduos da mesma modalidade b). Após esta etapa, é utilizado o modelo *EM* anteriormente descrito para obter as probabilidades  $a$

*posteriori* da ocorrência da WM f), GM g) e CSF h), utilizando como informação *a priori* os mapas probabilísticos dos tecidos WM\_PM c), GM\_PM d) e CSF\_PM e).

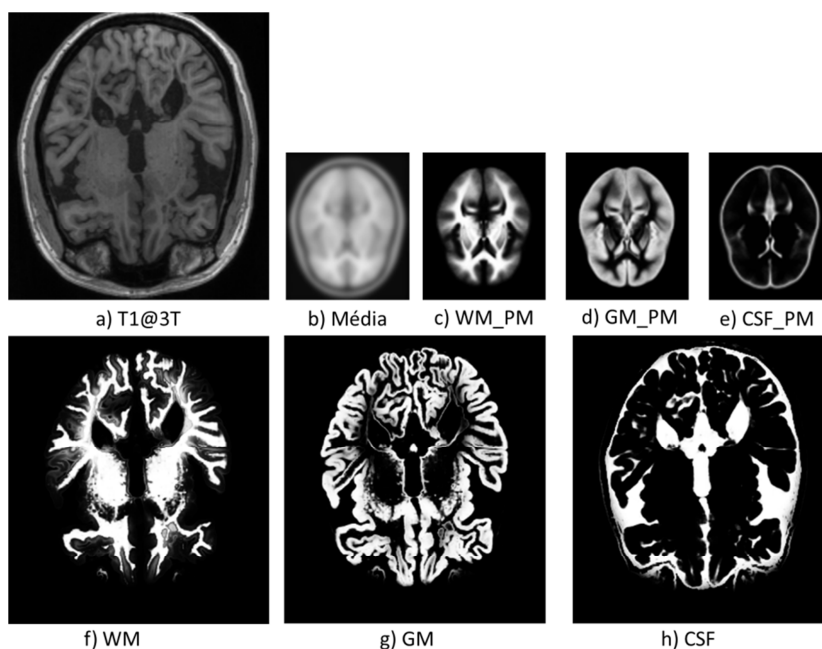


Figura 6-3. Probabilidade *a posteriori* com informação *a priori* de mapas probabilísticos de tecidos, utilizando o SPM8.

Esta abordagem permite melhorar a previsão da ocorrência de cada tecido, mesmo em situações de patologia ou envelhecimento, como é o caso da Figura 6-3. A classificação final é realizada utilizando o critério *MAP*.

## 6.7 Caracterização de Tecidos e Lesões

A utilização dos algoritmos anteriormente descritos não dispensa o conhecimento das características dos dados em segmentação. As *MRI* da cabeça são compostas por particularidades próprias que não permitem a utilização direta de qualquer algoritmo básico de segmentação. A abordagem atual apoia-se muito em atlas estatístico e métodos complexos que são adaptados especificamente para cada sequência, como é o caso da reconstrução cortical feita pelo *Fressurfer*, que utiliza as sequências *T1@3T*.

No presente trabalho, as sequências mais adequadas para visualização da patologia, principalmente a nível cortical são as *T2\*@7T*, no entanto, não apresentam sinal suficientemente diferenciador para a visualização do córtex. A sua visualização, necessária para identificação das lesões corticais, pode ser conseguida com recurso às sequências *T1@3T* ou *T1@7T*, tema já abordado no Capítulo 3. No entanto, a complexidade envolvida desde a reconstrução cortical à obtenção da superfície *pial* e córtex/*WM* passando pela extração das estruturas não-cerebrais, co-registo, não-homogeneidades e aquisições não completas da

cabeça, torna este um desafio bastante complexo. Neste trabalho foram utilizadas várias ferramentas desenvolvidas e disponibilizadas no *Freesurfer*, para conhecer e caracterizar quer os tecidos, quer as lesões a segmentar. Tendo em conta esse objetivo foram realizados os seguintes passos:

1. Execução do *Freesurfer* para obter as máscaras do cérebro e a superfície córtex/*WM*.
2. Co-registo dos volumes  $T2^*@7T$  e  $T1@3T$  no espaço do atlas utilizando o algoritmo *BBR* e obtendo o volume combinado *T2COMBINED*.
3. Obtenção das máscaras de alta-resolução delimitando o córtex *WM* e *CSF* sobre os volumes *T2COMBINED*.

Estes passos correspondem à fase de pré-processamento feito com o *Freesurfer*, cujas etapas serão descritas de seguida, encontrando-se ilustrada na Figura 6-4. A execução do *Freesurfer* com os volumes anatómicos  $T1@3T$  permitiu obter o volume apenas com o cérebro b) e a superfície córtex/*WM* necessária para o co-registo. Permitiu também o alinhamento dos volumes parciais  $T2@7T$  a) no *T2COMBINED* c) e o registo no espaço *Talairach* sobre o volume  $T1@3T$  através do algoritmo *BBR*. Utilizando o algoritmo descrito no capítulo 5 (*BrainExtraction\_T2\*@7T*), foram removidas as estruturas não-cerebrais e obtida a máscara para os volumes *T2COMBINED* e). A máscara do volume  $T1@3T$  d) é obtida do volume *brain* b) e a combinação das duas permitiu obter a máscara da região de interesse para o estudo f). As máscaras de alta resolução, Figura 6-4 g), h) e i), e os tecidos cerebrais *WM*, *GM* e *CSF*, respetivamente, foram multiplicadas pela máscara geral e obtidas as respetivas zonas de interesse, Figura 6-4 j), l) e m). A partir desta máscara f) foram obtidos os volumes cerebrais em *T2COMBINED* n) e *brain* r). O cruzamento das máscaras dos tecidos com o volume n) permite obter os tecidos isolados em *T2COMBINED*, Figura 6-4 o), p) e q), ou seja, *WM*, *GM* cortical e *CSF*, respetivamente, e o cruzamento com r) os tecidos de *brain*, Figura 6-4 s), t) e u), *WM*, *GM* cortical e *CSF*.

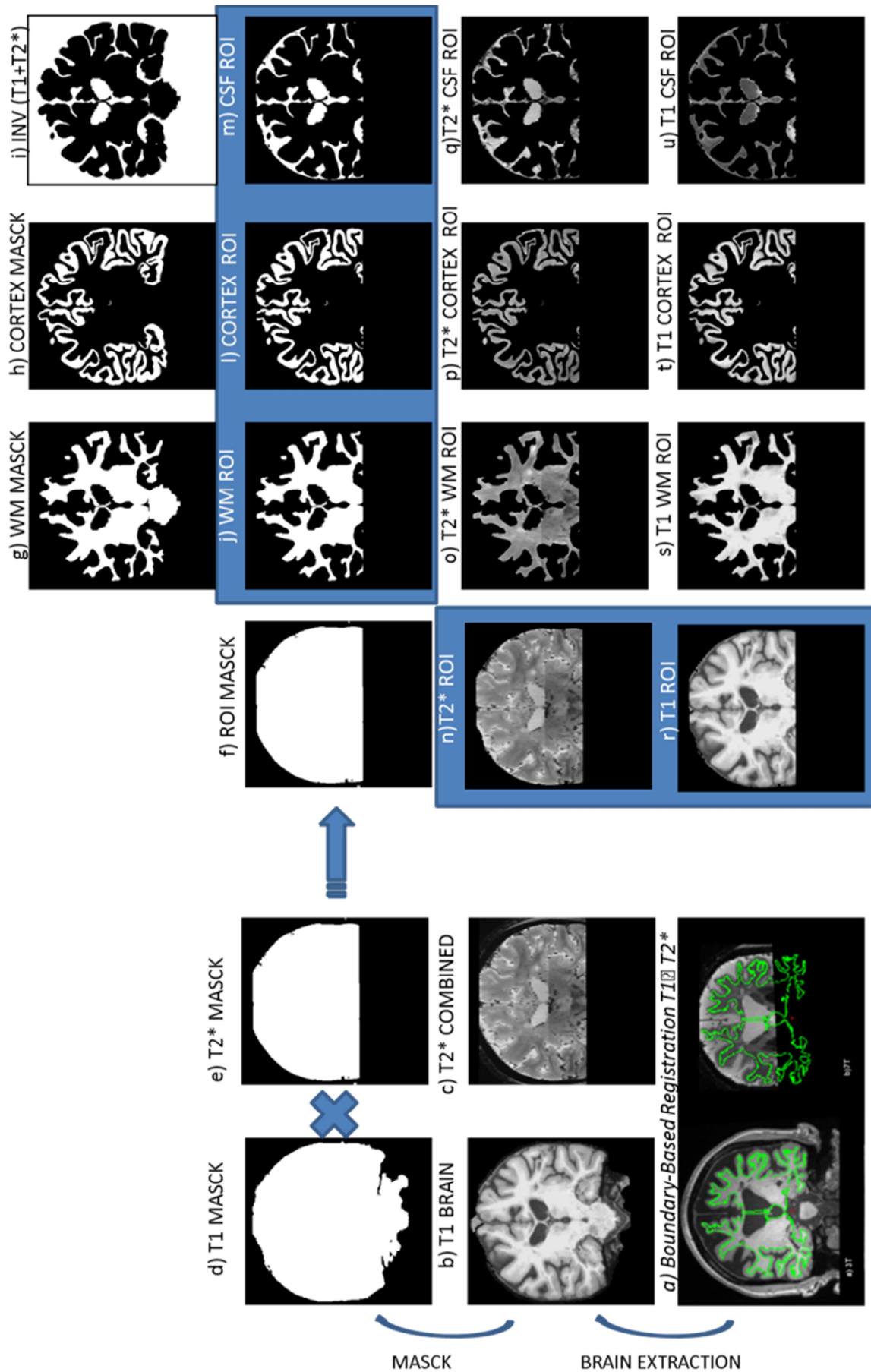


Figura 6-4. Pré-processamento.

Utilizando os resultados do pré-processamento é possível analisar os histogramas dos tecidos nos 2 volumes em análise. Começando por analisar os tecidos de *T2COMBINED* apresentados na Figura 6-5 a), b) e c), *WM*, *GM* e *CSF*, respetivamente, podemos observar pelos seus histogramas (Figura 6-5 d), e) e f)) que estes não seguem uma distribuição normal podendo ser ajustados por um modelo de mistura Gaussianas. Assim sendo, foi ajustado a cada tecido, utilizando o modelo *EM*, um modelo de 5 Gaussianas obtendo-se os resultados apresentados na Figura 6-5 d), e) e f). Da análise dos tecidos e da ocorrência de lesões, é expectável que as mesmas apresentem valores acima do valor médio dos tecidos pois, apresentam sinal hiper-intenso. No *CSF* não é espetável surgirem lesões no entanto, como surgem hiper-intensidades estas também serão modeladas pelas Gaussianas de valor mais elevado. Tendo em conta este aspeto, foram agrupadas as Gaussianas de valor mais elevado para modelarem as hiper-intensidades e as de valor mais baixo para modelarem os respetivos tecidos, Figura 6-5 j), l) e m). Foi ainda utilizado o critério de máximo *a posteriori* para obter a classificação dos 3 tecidos *WM*, córtex e *CSF*, Figura 6-5 g), h) e i), respetivamente. Da classificação obtida não é possível afirmar se se tratam ou não de lesões de *MS* ou de outro fenómeno qualquer. Esta é uma dúvida recorrente dos especialistas que também não podem afirmar tratar-se ou não de lesões de *MS*. Normalmente da análise de imagem é dada a informação de se tratar de uma hiper-intensidade compatível ou não com o padrão de *MS*. Mesmo assim, para se identificar uma hiper-intensidade fora do padrão normal é necessário observar os cortes anteriores e posteriores, ou visualizar nas 3 projeções ortogonais, de forma a obter mais certeza sobre a mesma pois pode tratar-se do início de um outro tecido.

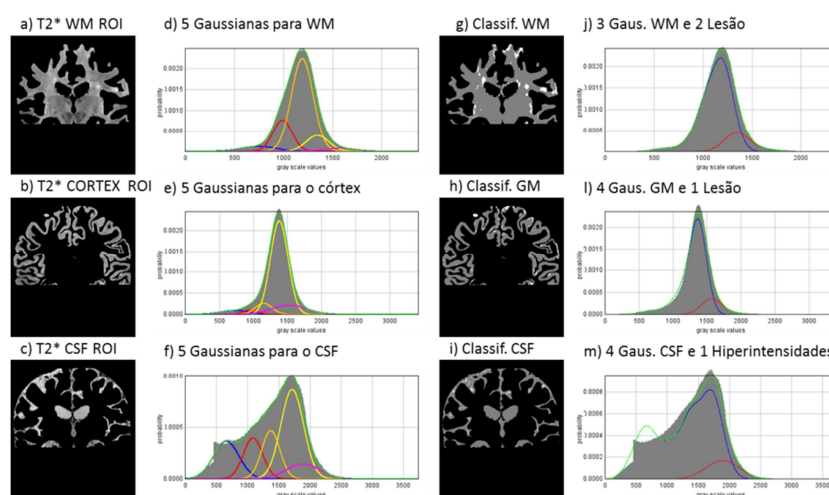


Figura 6-5. Análise de tecidos em *T2COMBINED*.

Outro recurso que está disponível ao técnico são as imagens em *T1@3T* que, quando combinadas com as imagens *T2\*@7T* lhes fornece informação de posicionamento e alterações de intensidade que podem ajudar no esclarecimento de dúvidas. Da análise dos resultados

obtidos, utilizando o volume *T2COMBINED* é possível obter algumas conclusões, que serão úteis na definição da estratégia ao implementar os algoritmos de segmentação.

- As *MSL* apresentam híper-sinal na *WM* e *GM*, e como consequência uma híper-intensidade pode indicar a sua presença.
- As intensidades compatíveis com *MSL* apresentam valores diferentes em diferentes tecidos, sendo mais comum encontrar híper-intensidades mais intensas na *WM*.
- Os tecidos *WM* e *GM* apresentam valor de sinal muito próximos em *T2COMBINED* o que torna a deteção dos seus limites muito difícil quando se recorre apenas a estas sequências no entanto, a *GM* tende a ser ligeiramente mais intensa.
- No *CSF* também surgem híper-intensidades, que podem ser associadas às não-homogeneidades de campo. Estas surgem em determinadas posições da cabeça conforme o seu posicionamento em relação às antenas de gradiente. Os valores mais baixos encontrados no histograma do *CSF* estão relacionados com o processo de *brain extraction* que não removeu por completo todas as estruturas não-cerebrais no entanto, este facto, não interfere na análise de lesões que apenas ocorrem na *WM* e *GM*.

Uma abordagem semelhante foi utilizada na análise das intensidades dos tecidos no volume *brain*, Figura 6-6. Dos tecidos Figura 6-6 a), b), e c), *WM*, córtex e *CSF*, respetivamente, foram obtidos os respetivos histogramas apresentados na Figura 6-6 d), e) e f) e ajustada uma mistura de 5 Gaussianas ao histograma de cada tecido, utilizando o algoritmo *EM*. Da análise dos histogramas é possível verificar que não são regulares. Este fenómeno está relacionado com o facto do volume utilizado já ter sido trabalhado pelos algoritmos do *Freesurfer*, principalmente ao nível da regularização da *WM* e nas falhas de extração de estruturas não-cerebrais no *CSF*. No volume *brain* as lesões de *MS* apresentam-se hipo-intensas em relação ao tecido onde surgem. Tendo em atenção este facto, foram seleccionadas para cada tecido Gaussianas de intensidades mais baixas para modelar as hipo-intensidades e Gaussianas de intensidades mais elevadas para o respetivo tecido Figura 6-6 j), l) e m), *WM*, córtex e *CSF*, respetivamente.



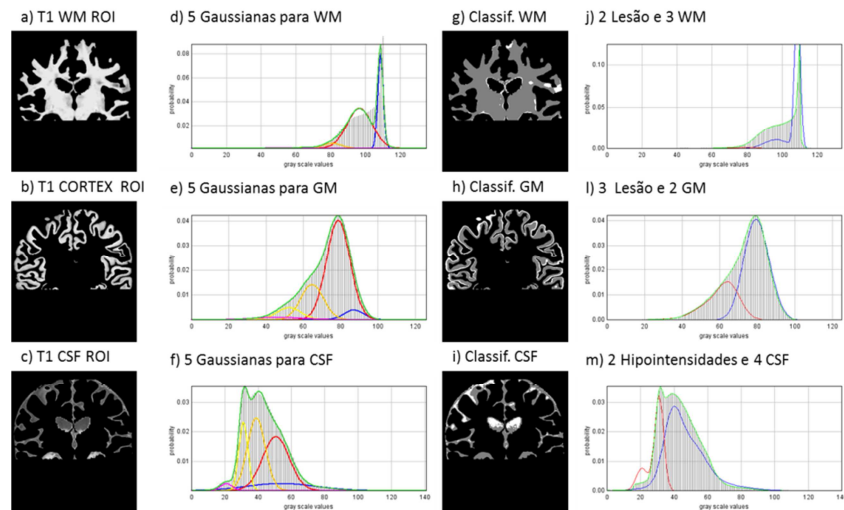


Figura 6-6. Análise de tecidos em T1@3T.

O resultado do agrupamento e classificação em tecido de hipo-intensidade pode ser observado nas imagens g), h), e i) da Figura 6-6. Algumas conclusões importantes a reter no momento de desenvolver ou adaptar algoritmos para a segmentação de lesões em relação aos volumes *brain*, são:

- O volume *brain* fornecido pelo *Freesurfer*, já foi reamostrado, registado no espaço *Talairach*, as suas intensidades normalizadas de 0 a 255 e a intensidade média da *WM* ajustada para 110.
- O córtex sofre um grande efeito do volume parcial, principalmente na fronteira *CSF/córtex*, onde é bem visível uma redução de intensidade do sinal cortical. Este fenómeno, leva a que os algoritmos tendam a classificar uma linha *subpial* junto da superfície da pia-máter, como tendo uma hipo-intensidade compatível com sinal de lesão, Figura 6-6 h). Por outro lado, e apesar de não serem facilmente visíveis as lesões *subpial* no volume *brain*, o efeito de volume parcial poderá interferir bastante na pesquisa de *MSL*, quando se funde informação das duas sequências, pois as lesões *subpial* estendem-se por 3 a 4 camadas do córtex e alongam-se junto da superfície *pial*.
- Existe uma boa diferenciação entre o sinal da *WM* e *GM* o que permite visualizar mais facilmente a superfície córtex/*WM*, sendo este um dos grandes motivos da utilização destas sequências em algoritmos de reconstrução cortical, como é o caso do *Freesurfer*.
- A utilização conjunta de informação dos 2 volumes é vantajosa, não só, na delimitação cortical mas também, no aumento da certeza na marcação de lesões. Contudo, é necessário garantir um bom co-registo entre os 2 volumes, o que, neste caso em particular, não é fácil uma vez que as aquisições *T2\*@7T* são de apenas parte da cabeça, aspeto este que dificulta o processo.

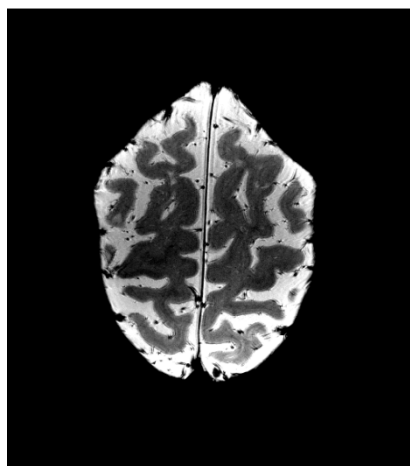
Da observação dos problemas que podem surgir no processo de registo e na criação do volume *T2COMBINED* feita no Capítulo 4 e da análise feita à distribuição de tons de cinza de cada tecido neste capítulo, verificamos que a utilização dos volumes trabalhados como o *brain* gerado pelo *Freesurfer* e o volume *T2COMBINED* não são os melhores dados para realizar a pesquisa de *MSL*.

Como já sugerido no Capítulo 4, a nossa abordagem passou por utilizar os volumes nativos *T2\*@7T* para realização da pesquisa de *MSL*. Além dos aspetos já mencionados, pesa ainda, o facto de os 2 volumes nativos a utilizar serem do mesmo sujeito, não haver a necessidade de recorrer a atlas e o volume de dados a processar ser menor. Porém, a sua escolha obriga a desenvolver estratégias para trabalhar com problemas de não-homogeneidades, extração de estruturas não-cerebrais e normalização de histograma.

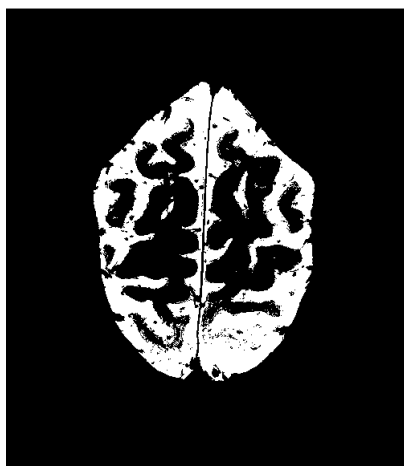
### **6.7.1 Efeito das não-Homogeneidades sobre o Algoritmo EM**

O algoritmo *EM* foi aplicado sobre as aquisições em *T2\*@7T* com o objetivo de estudar o seu comportamento sobre a influência de campos, *Figura 6-7*. Em a) é apresentado o volume original onde apenas foram retiradas as estruturas não-cerebrais e são bem visíveis os gradientes de intensidade, em b), c) e d) são apresentados os resultados da aplicação do algoritmo *EM* para 2,3 e 4 classes respetivamente. Em b) há alterações da fronteira dos tecidos, em c) alteração de fronteiras e fragmentação de regiões o mesmo acontecendo em d). Desta forma não se torna viável utilizar várias classes para caracterizar o mesmo tecido, pois os efeitos das não-homogeneidades fazem com que tecidos diferentes sejam classificados como iguais e vice-versa, alterando as fronteiras das regiões. Tendo em conta os resultados obtidos, este algoritmo só poderá ser aplicado a imagens ou volumes com correção de campo de gradiente.

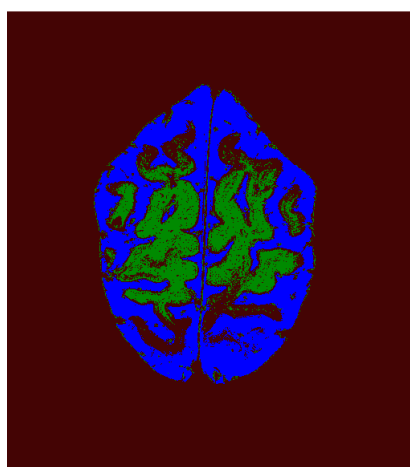
a) Volume original



b) Segmentação em 2 classes



c) Segmentação em 3 classes



d) Segmentação em 4 classes

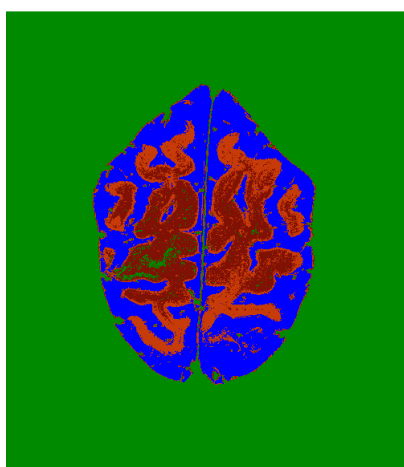


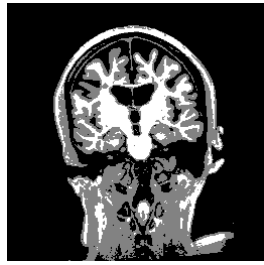
Figura 6-7 Influência do campo de gradiente na segmentação de imagens utilizando o algoritmo EM.

### 6.7.2 Influência das Estruturas Não-Cerebrais no Algoritmo EM

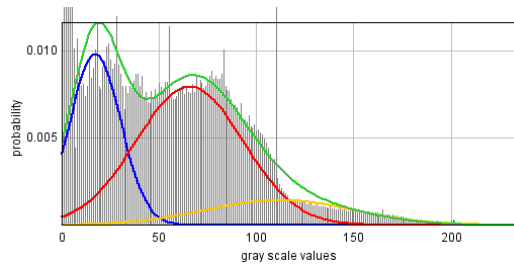
Com o intuito de estudar a influência das estruturas não-cerebrais no resultado do algoritmo EM, foi utilizado o volume  $T1@3T$  nas duas situações, com e sem estruturas não-cerebrais, Figura 6-8.

Aplicando a mesma metodologia às aquisições parciais em  $T2^*@7T$  e sem estruturas não-cerebrais, Figura 6-9 a) e b), respectivamente. Em c) o histograma de a) com modelação de 3 classes e em d) o histograma de b) com modelação de 3 classes. Como seria de esperar a existência de regiões não-cerebrais, que não fazem parte do estudo, influencia no desempenho do algoritmo. Na realidade, normalmente estas estruturas acrescentam mais informação ao histograma, tornando mais difícil a segmentação correta das regiões pretendidas. Isto deve-se ao facto do histograma ficar menos coerente, ou seja, as regiões não vêm claramente definidas no histograma ou sobrepõem-se ao histograma das regiões em estudo.

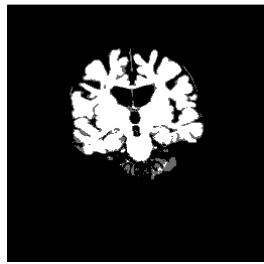
a) T1@3T



b) Histograma de a) modelado por 3 Gaussianas



c) Brain T1@3T



b) Histograma de c) modelado por 3 Gaussianas

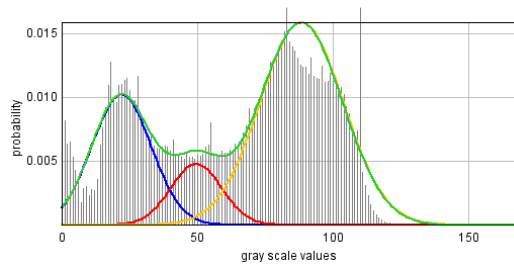
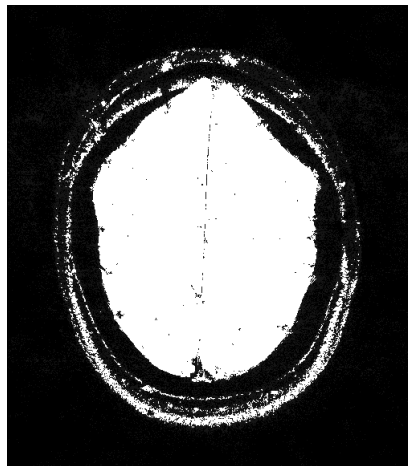


Figura 6-8 Influência das estruturas não-cerebrais no algoritmo EM a segmentar em 3 classes.

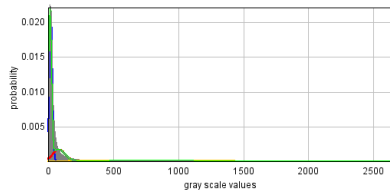
a) T2\* @ 7T



b) Brain T2\* @ 7T



c) Histograma de a)



d) Histograma de b)

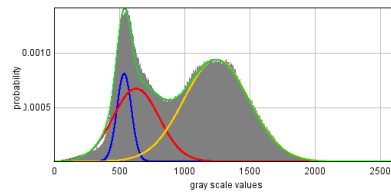


Figura 6-9 Influência das estruturas não-cerebrais no algoritmo EM a segmentar em 3 classes.

## 6.8 Conclusão

A utilização de uma mistura de Gaussianas na modelação de uma distribuição de tons de cinza de uma imagem pode ser feita recorrendo ao algoritmo *EM*. Este algoritmo, no entanto, apresenta vários desafios que têm de ser tidos em conta no momento de o utilizar. Um dos principais é a facilidade com que o algoritmo converge em mínimos locais, tornando-o muito dependente da inicialização. Para ultrapassar esse problema várias estratégias foram testadas:

- Realização de vários lançamentos aleatórios e escolha da configuração de menor energia;
- Utilização de informação *a priori* da localização das Gaussianas, através da caracterização prévia dos tecidos a modelar;
- Utilização de mapas probabilísticos da ocorrência de tecidos.

Outro problema relaciona-se com o número de Gaussianas a utilizar na modelação de cada tecido. Uma forma de contornar o problema é utilizar o modelo recursivo de mistura adaptativo que vai acrescentando novas Gaussianas conforme os dados que vão sendo fornecidos ao algoritmo apresentem valores fora do critério de Mahalanobis. A desvantagem do algoritmo está na limitação do número de Gaussianas e na sequência de fornecimento de dados ao modelo, criando configurações diferentes. Outra forma de contornar o problema é a análise prévia dos dados como foi feita na secção 6.7 deste capítulo. Por último, existe o problema com o ruído de alta frequência que tende a criar erros de classificação. Nesse caso foi testado a utilização de informação da vizinhança modelada num *MRF*. Os resultados mostraram que há uma redução efetiva dos erros de classificação.

Da análise dos tecidos nos volumes *brain* e *T2COMBINED* foi reforçada a ideia de que a pesquisa de lesões, recorrendo a estes volumes, terá de ter em conta as alterações de histograma ocorridas nos 2 volumes devido à grande mexida que os dados já sofreram nas várias transformações a que estiveram sujeitos.

A escolha das sequências nativas  $T2^* @ 7T$  para pesquisa de *MSL* é fundamentada, no facto de estes ainda não estarem tratados, poderem ser trabalhados separadamente e as marcações manuais terem sido realizadas sobre eles.

## 7. Evolução do Algoritmo *Fuzzy C-Means*

Este capítulo descreve a evolução do modelo de agrupamentos *K-Means* para os modelos *FCM* e mostra como estes foram adaptados para lidarem com problemas de não-homogeneidades de intensidades e ruído de alta frequência. São ainda abordados os modelos de contornos ativos. O capítulo termina com a adaptação do modelo *bFCM* às sequências  $T2^* @ 7T$  de *MRI*.

### 7.1 Introdução

Os algoritmos de segmentação baseados em grupos *fuzzy* desenvolveram-se a partir do algoritmo *K-means*. Utilizando a normalização do inverso do quadrado da distância do tom do *pixel* a cada centro, são obtidas funções de pertença que, à semelhança do modelo de mistura Gaussianas, determina o grau de pertença de cada *pixel* a cada grupo. A classificação final é feita pela atribuição do rótulo no qual o *pixel* apresente maior grau de pertença. Neste capítulo são estudadas algumas abordagens com utilização de grupos *fuzzy* e respectivas evoluções capazes de lidarem com as não-homogeneidades de intensidades e ruído de alta frequência.

### 7.2 Evolução do *K-means*

A pesquisa de padrões começou com (MacQueen 1967) introduzindo o algoritmo de agrupamento *K-means* que procura encontrar a melhor posição dos centros no espaço de características através da minimização da função custo, Equ.7.1. Partindo de  $K$  centros colocados aleatoriamente no espaço de características, o algoritmo atribui a cada amostra o rótulo do centro que lhe é mais próximo e em seguida reposiciona os centros, tendo em conta os dados que lhes foram atribuídos. Este procedimento repete-se iterativamente até que as posições dos  $K$  centros não se alterem. A Equ.7.1 representa a função custo associada,

$$J_{MQ} = \sum_{j=1}^K \sum_{i \in c_j} \|x_i - c_j\|^2 \quad \text{Equ.7.1}$$

onde  $c_j$  corresponde ao valor de cada centro,  $x_i$  é o valor de cada amostra a agrupar,  $N_j$  o número de dados classificados como pertencentes ao grupo  $j$  e  $K$  o número de agrupamentos pré-definidos. Expandindo o modelo *K-means*, (Dunn 1974) propôs o algoritmo *FCM*, acrescentando à função custo do *K-means*, funções membro que representam o grau de certeza da classificação de  $x_i$  pertencer ao centro  $j$ , resultando numa nova função custo Equ.7.2 com um novo parâmetro a otimizar  $u_{ij}$ ,

$$J_D = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ij}^2 \|x_i - c_j\|^2 \quad \text{Equ.7.2}$$

onde  $u_{ij}$  é a função pertença  $j$  que corresponde à ponderação que cada dado  $x_i$  recebe em relação ao *cluster*  $j$ ,  $x_i$  é o  $i$ -ésimo dado,  $c_j$  são as coordenadas do centro no espaço de características e  $\|x_i - c_j\|$  é uma medida de similaridade entre o dado e os centros. Baseando-se no algoritmo *FCM* (Bezdek 1981) estendeu o expoente representativo do peso  $m=2$  no *FCM*, estabelecendo que o seu valor pode ser qualquer um desde que  $m > 1$ , obtendo a função mais generalista dada pela Equ.7.3.

$$J_m = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2, \quad 1 < m < \infty \quad \text{Equ.7.3}$$

Dado que o *FCM* não incorpora informação espacial da imagem, este é sensível ao ruído quer de alta frequência (tipo sal-pimenta) quer de baixa frequência causado tipicamente pelos efeitos de iluminação ou não-homogeneidades de campo no caso de *MRI*. De modo a melhorar o *FCM*, (Ahmed, Yamany et al. 2002) modificou o algoritmo, classificando-o como *FCM* com correção do campo de viés (*Bias-Corrected Fuzzy C-Means - BCFCM*), através da inclusão de informação espacial da vizinhança (Yang and Tsai 2008), definindo desta forma uma nova função custo Equ.7.4 com 3 novos parâmetros a estimar  $\beta_j$ ,  $r$  e  $\alpha$ ,

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \|x_i - \beta_j - c_j\|^2 + \frac{\alpha}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \left( \sum_{r=1}^R \|x_r - \beta_j - c_j\|^2 \right) \quad \text{Equ.7.4}$$

onde  $\beta_j$  modela o ruído de baixa frequência considerado aqui como subtrativo,  $r$  o raio de abrangência das vizinhanças para redução do ruído de alta frequência e  $\alpha$  o peso da informação da vizinhança na função custo. Neste modelo a medida de similaridade tem em conta não apenas a distância da amostra aos centros como acrescenta também a distância da vizinhança ao mesmo centro ponderada pelo coeficiente  $\alpha$ . A maior desvantagem deste algoritmo é no peso computacional pois, a inclusão de informação da vizinhança obriga a processar um grande volume de dados. Outras versões deste algoritmo foram entretanto estudadas, tais como considerar o ruído multiplicativo ou utilizar a forma logarítmica da função. Na próxima secção é apresentado o modelo *bFCM* adotado nesta tese para a simulação dos tecidos cerebrais.

### 7.3 Modelação dos tecidos cerebrais

Devido às características dos volumes  $T2^* @ 7T$  para pesquisa de lesões de *MS*, foi estruturado um modelo baseado no algoritmo *bFCM* e cuja descrição é apresentada nesta secção.

Considerando que o cérebro é constituído por 3 grandes classes de tecidos  $\{\Gamma_{WM}, \Gamma_{GM}, \Gamma_{CSF}\}$  *WM*, *GM* e *CSF*, respetivamente, então o modelo a estimar  $\hat{\Xi}$  para o volume adquirido  $V$ , é aproximado pelo somatório dos 3 tecidos,

$$\hat{\Xi} = \sum_j \Gamma_j \quad j \in \{WM, GM, CSF\} \quad \text{Equ.7.5}$$

onde  $\Gamma_j$ , representa a classe pertencente ao tecido  $j$ . Cada *voxel*  $v_{xyz}$  dentro do volume adquirido  $V$  pode ser endereçado pelas coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$  que indicam a sua posição no sistema de coordenadas da imagem, podendo ser representado por:

$$V = \sum_{x=1}^W \sum_{y=1}^H \sum_{z=1}^S v_{xyz} \quad \text{Equ.7.6}$$

A segunda aproximação acrescenta ao modelo o efeito das não-homogeneidades produzidas nos volumes adquiridos, devido à não linearidade das antenas de gradiente, que induzem gradientes de intensidades nas imagens. Considerando os gradientes de baixa frequência, é introduzido no modelo como um coeficiente multiplicativo a estimar para cada *voxel* mas cuja variação em relação à sua vizinhança tem algumas restrições, como por exemplo ser suave, ou não exceder um determinado limiar. Assim sendo, ao modelo da Equ.7.5, é acrescentado o campo de gradiente  $\beta$  que corresponde a um volume de coeficientes dados por,

$$\beta = \sum_{x=1}^W \sum_{y=1}^H \sum_{z=1}^S b_{xyz} \quad \text{Equ.7.7}$$

obtendo-se a intensidade para a imagem dada por:

$$\Xi = \sum_j \beta \Gamma_j \quad \text{Equ.7.8}$$

Outro tipo de ruído muito presente nas *MRI* é o ruído aleatório de alta frequência, tipicamente considerado aditivo, com distribuição normal de média nula. A modelação como ruído aditivo permite estimar as variações aleatórias de intensidade dos *pixels* em relação aos seus vizinhos. A cada *voxel* será atribuído um coeficiente aditivo  $\eta_{xyz}$  sendo o ruído mapeado num volume, Equ.7.9, contendo toda a informação do ruído de alta frequência.

$$\zeta = \sum_{x=1}^W \sum_{y=1}^H \sum_{z=1}^S \eta_{xyz} \quad \text{Equ.7.9}$$

A terceira aproximação para o modelo é então dada por:

$$\Xi = \beta \sum_j \Gamma_j + \zeta \quad \text{Equ.7.10}$$



No sentido de tornar o processo de classificação mais robusto é possível considerar a contribuição dos vizinhos no processo de classificação através da introdução de uma ponderação  $\alpha$  da média dos *pixels* de uma vizinhança de raio  $r$  dada por  $v_{ij}^g$ :

$$v_{ij}^g = \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} (b_r \Gamma_j + \eta_{r_i}) \quad \text{Equ.7.11}$$

onde  $i$ , representa o índice de cada *voxel*,  $j$  o índice da classe,  $b_r$  os coeficientes do ruído multiplicativo de cada *voxel* da vizinhança,  $N_r$  o número de vizinhos, e  $r_i$  o índice dos *pixels* vizinhos de  $i$ . O efeito do volume parcial, devido à existência de mais que um tipo de tecido no mesmo *voxel* é contemplado no próprio modelo *FCM* com a introdução das funções pertença. O grau de similaridade do modelo aos dados adquiridos pode ser determinado pela diferença quadrática entre o *voxel*  $v_i$  adquirido e o modelo criado dado por:

$$\mathcal{E}_{ij} = u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} u_{rj}^m \|v_{r_i} - \eta_{r_i} - b_{r_i} \Gamma_j\|^2 \quad \text{Equ.7.12}$$

onde  $\mathcal{E}_{ij}$  representa o erro de ajuste que cada *voxel*  $i$  tem em ser atribuído ao tecido  $j$ , as funções de pertença  $u_{ij}^m$  representam o grau de certeza quando se classifica o  $v_i$  como pertencente ao centro  $j$ , e o  $m$  é o pêsso expoente atribuído às funções pertença.

O modelo apresentado, denominado *bnFCMr* que indica tratar-se de um algoritmo *FCM* com modelação de ruído de gradiente  $b$  e ruído de alta frequência  $\eta$ , utilizando informação da vizinhança  $r$ , possui vários parâmetros a serem estimados, que podem ser encontrados recorrendo à função custo dada por:

$$J = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N \{u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} u_{rj}^m \|v_{r_i} - \eta_{r_i} - b_{r_i} \Gamma_j\|^2\} \quad \text{Equ.7.13}$$

Cada parâmetro do modelo pode ser obtido recorrendo à derivada da função custo em ordem a cada parâmetro a estimar.

## 7.4 Estimativa dos Parâmetros do Modelo *bnFCMr*

As equações dos parâmetros são obtidas pela derivada da Equ.7.13, em ordem a cada variável e igualando o resultado a zero.

### 7.4.1 Funções de Pertença

O desenvolvimento do termo  $u_{ij}^m$  é possível através da introdução na equação do multiplicador de Lagrange,

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K \left\{ u_{ij}^m D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} u_{ij}^m D_{rj} + \lambda \left( 1 - \sum_{j=1}^K u_{ij} \right) \right\}, \quad 1 \leq m < \infty \quad \text{Equ.7.14}$$

onde,

$$D_{ij} = \left\| v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j \right\|^2 \quad \text{Equ.7.15}$$

e

$$D_{rj} = \sum_{r=1}^{N_r} \left\| v_r - \eta_i - b_r \Gamma_j \right\|^2 \quad \text{Equ.7.16}$$

Derivando  $J_m$  em ordem a  $u_{ij}$  e igualando o resultado a zero obtém-se,

$$\frac{\partial}{\partial u_{ij}} J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K \left\{ m u_{ij}^{m-1} D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} m u_{ij}^{m-1} D_{rj} - K \lambda \right\} = 0 \quad \text{Equ.7.17}$$

ou seja,

$$m u_{ij}^{m-1} D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} m u_{ij}^{m-1} D_{rj} = K \lambda \quad \text{Equ.7.18}$$

Colocando  $u_{ij}$  em evidência,

$$u_{ij} = \left( \frac{K \lambda}{m} \right)^{\frac{1}{m-1}} \frac{1}{\left( D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rj} \right)^{\frac{1}{m-1}}} \quad \text{Equ.7.19}$$

como o somatório dos pesos de cada classe para o *pixel* é unitário,  $\sum_{k=1}^K u_{ik} = 1$ , é obtido o termo,

$$\left( \frac{K \lambda}{m} \right)^{\frac{1}{m-1}} = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{\left( D_{ik} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rk} \right)^{\frac{1}{m-1}}}} \quad \text{Equ.7.20}$$

e substituindo na Equ.7.19 obtém-se a expressão final para a função pertença de cada classe.

$$\hat{u}_{ij} = \frac{\frac{1}{\left( D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rj} \right)^{\frac{1}{m-1}}}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{\left( D_{ik} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rk} \right)^{\frac{1}{m-1}}}} \quad \text{Equ.7.21}$$

Os mapas de pertença correspondem ao inverso do quadrado da distância da intensidade de cada *pixel*  $i$  a um determinado centro  $j$  dividido pelo somatório para normalizar os pêsos com valores entre 0 e 1. Desta forma, se a intensidade de um *pixel* se encontra muito afastada de um determinado centro a sua função pertença irá exibir um valor próximo de 0 e se tem o valor igual ao centro apresenta um valor próximo de 1. Para evitar problemas numéricos causados por divisão por 0 nos pontos onde os valores das intensidades dos *pixels* coincidem com o valor do centro deve ser atribuído um limite mínimo de proximidade diferente de zero, por exemplo 1. Após a normalização o somatório das funções pertença tem de ser igual a 1, uma condição básica do *FCM* (Bezdek 1981).

#### 7.4.2 Estimativa dos Centros

Utilizando a distância quadrática Euclidiana para medir a proximidade de um *pixel* a cada classe, derivando a função custo em ordem às classes representativas dos tecidos vem:

$$\frac{\partial J_m}{\partial \Gamma_j} = \frac{\partial}{\partial \Gamma_j} \left\{ \sum_i^{N_v} u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_r^{N_r} u_{rj}^m \sum_{r=1}^{N_r} \|v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j\|^2 \right\} \quad \text{Equ.7.22}$$

e igualando a zero,

$$-2 \sum_{i=1}^N u_{ij}^m b_i (v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j) - 2 \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^N u_{rj}^m \left( \sum_{r=1}^{N_r} b_r (v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j) \right) = 0 \quad \text{Equ.7.23}$$

vem:

$$\Gamma_j \sum_{i=1}^N u_{ij}^m b_i^2 + \Gamma_j \frac{\alpha}{N_r} \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \left( \sum_{r=1}^{N_r} b_r^2 \right) = \sum_{i=1}^N u_{ij}^m b_i (v_i - \eta_i) + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \left( \sum_{r=1}^{N_r} b_r (v_r - \eta_r) \right) \quad \text{Equ.7.24}$$

Colocando em evidência o estimador dos tecidos, obtém-se a expressão final,

$$\hat{\Gamma}_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m \left( b_i (v_i - \eta_i) + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} b_r (v_r - \eta_r) \right)}{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m \left( b_i^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} b_r^2 \right)} \quad \text{Equ.7.25}$$

A observação da equação Equ.7.25 permite concluir que se trata de uma expressão mais geral e é possível obter os parâmetros do modelo *bnFCMr* por colocação do  $\alpha$  a zero ou os parâmetros do modelo *bFCM* com  $\eta_i$  a 0 e para o mais restrito *FCM* colocando-se o coeficiente  $b_i$  a 1.

#### 7.4.3 Estimativa do Campo de Gradientes

O campo de gradientes é obtido pela derivação de  $J_m$  em ordem a  $b_i$  e igualando o resultado a zero.

$$\frac{\partial}{\partial b_j} \left\{ \sum_j^K u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_j^K u_{ij}^m \sum_{r=1}^{N_r} \|v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j\|^2 \right\} \quad \text{Equ.7.26}$$

ou seja:

$$-2\sum_j^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j) - 2\frac{\alpha}{N_r} \sum_j^K u_{ij}^m \Gamma_j \sum_{r=1}^{N_r} (v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j) \frac{\partial b_r}{\partial b_i} = 0 \quad \text{Equ.7.27}$$

Tendo em conta que o campo deve ser suave, esta restrição pode ser implementada impondo que a variação de  $b_i$  com a sua vizinhança  $b_r$ , deve ser arbitrariamente pequena, ou seja:

$$\frac{\partial b_r}{\partial b_i} \approx 0 \Rightarrow \sum_j^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j) = 0 \quad \text{Equ.7.28}$$

Resolvendo em relação a  $b_i$  vem:

$$b_i \sum_j^K u_{ij}^m \Gamma_j^2 = \sum_j^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i - \eta_i) \quad \text{Equ.7.29}$$

Sendo o parâmetro  $b_i$  estimado pela seguinte equação:

$$\hat{b}_i = \frac{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i - \eta_i)}{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j^2} \quad \text{Equ.7.30}$$

A estimação do campo de gradientes, tem de ter em conta alguns pressupostos, que devem ser verificados para o sucesso da aplicação. O campo varia suavemente ao longo da imagem ou do volume em análise. Várias abordagens têm sido propostas ficando este problema conhecido como correção da intensidade de não-homogeneidade (do inglês *intensity inhomogeneity correction - IHC*):

- Ajuste de superfície (Sled, Zijdenbos et al. 1998) onde um polinómio de baixo grau normalmente 3 é utilizado para estimar as variações de baixa frequência nos *voxels* ao longo do volume. O resultado obtido permite corrigir o viés do campo.
- A variação máxima do campo entre um ponto e a sua vizinhança tem de ser arbitrariamente pequena, ou seja,  $\max_{r \in N_r} \|b_i - b_r\| < \varepsilon$  onde  $b_r$  representa o viés do campo de cada vizinho  $r$ .
- O somatório das variações do campo entre um ponto e a sua vizinhança tem de ser inferior a um determinado limiar, ou seja,  $\sum_{r \in N_r} \|b_i - b_r\| < \varepsilon$ .
- Existe uma preservação topológica entre a relação do ponto em análise e a sua vizinhança mais próxima e entre um ponto distante, ou seja,  $\forall i, j, k; |i - j| < |i - k| \Rightarrow |b_i - b_j| < |b_i - b_k|$ .

- *Coherent Local Intensity Clustering (CLIC)*. Utiliza informação da intensidade global e local para obter a estimação do campo (Ji, Chen et al. 2010).
- Regularização generalizada da intensidade, por aplicação de um kernel gaussiano no numerador e denominador da expressão de  $b$ . Este método é uma contribuição desta tese para a regularização da estimativa do gradiente. Este método permite ter em conta apenas as componentes de baixa frequência do  $b$ , indo ao encontro do modelo pretendido, ou seja, ser um estimador das variações suaves da imagem. A multiplicação da janela gaussiana pelo numerador e denominador no espaço-K garante, por um lado, que a relação é preservada (pois multiplicar ambos os termos de uma equação pela mesma expressão a relação não se altera), por outro, que a largura do *kernel* pode ser ajustada consoante a natureza do ruído de baixa frequência a estimar. Este processo é implementado pela convolução do *kernel* gaussiano nas duas imagens que formam o numerador e denominador do termo de  $b$  (pois multiplicação no espaço-K equivale a convoluir na imagem).

#### 7.4.4 Estimativa do ruído de alta frequência $\eta_i$

O ruído é obtido pela derivação de  $J_m$  em ordem a  $\eta_i$  e, igualando o resultado a zero, vem:

$$\frac{\partial}{\partial \eta_j} \left\{ \sum_j^K u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_j^K u_{ij}^m \sum_{r=1}^{N_r} \|v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j\|^2 \right\} \quad \text{Equ.7.31}$$

derivando e igualando a zero,

$$-2 \sum_j^K u_{ij}^m (v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j) - 2 \frac{\alpha}{N_r} \sum_j^K u_{ij}^m \sum_{r=1}^{N_r} (v_r - \eta_r - b_r \Gamma_j) \frac{\partial \eta_r}{\partial \eta_i} = 0 \quad \text{Equ.7.32}$$

simplificando o resultando anterior,

$$\eta_i \sum_j^K u_{ij}^m = \sum_j^K u_{ij}^m (v_i - b_i \Gamma_j) \quad \text{Equ.7.33}$$

obtem-se a expressão final para o estimador do ruído,

$$\hat{\eta}_i = \frac{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m (v_i - b_i \Gamma_j)}{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m} \quad \text{Equ.7.34}$$

Este estimador, à semelhança do estimador do campo de gradiente, necessita de restrições para não funcionar como o resíduo do modelo. Assim, a modelação do ruído de alta frequência pode ser feita pelo controlo das frequências que são absorvidas nesta variável, ou seja, as altas frequências. A Equ.7.34 mostra claramente que a diferença entre o valor do *pixel*  $v_i$  e o modelo

$b_j \Gamma_j$  é o resíduo. A obtenção do ruído de alta frequência pode ser conseguida pela utilização de um  $b_j$  muito menos suave, removendo do resíduo o ruído aleatório de alta frequência.

Os erros de classificação, que surgem nos modelos de segmentação provocados pelo ruído de alta frequência, não são negligenciáveis. Este fenómeno já foi observado no modelo *EM* e foi necessário introduzir informação da vizinhança para o reduzir. Neste modelo, baseado em grupos *fuzzy*, apesar de serem mais tolerantes a este tipo de ruído podem ser necessárias medidas complementares, como a inclusão da média da vizinhança ou utilização de um filtro de mediana. Os métodos baseados em contornos são naturalmente mais tolerantes aos dois tipos de ruído, quer o ruído aditivo de alta frequência quer o multiplicativo de baixa frequência. Nas próximas seções serão estudados os métodos baseados em contornos no sentido de se perceber como estes contornam esta problemática.

## 7.5 Métodos Baseados em Contornos

Seguindo a ideia de Cassells, a deteção do limite pode ser considerado um problema de minimização de energia, ideia esta que foi explorada anteriormente por (Kass, Witkin et al. 1988) no caso das snakes e contornos ativos.

Os modelos deformáveis paramétricos consistem em curvas fechadas ou superfícies cuja forma pode ser moldada, por ação de forças internas, que controlam a rigidez e elasticidade da curva e por ação de forças externas que derivam da imagem. A delimitação da região de interesse é obtida quando é atingido o equilíbrio entre ambas as forças.

(Kass, Witkin et al. 1988) propuseram o funcional que minimiza a energia de uma *snake* dada por:

$$E(C) = E_{ext}(C) + E_{int}(C) \quad \text{Equ.7.35}$$

sendo  $C$  a forma curvilínea fechada da *snake* definida parametricamente no plano da imagem  $(x, y) \in \mathbb{R}^2$ ,  $E_{ext}$  a energia exterior à curva criada pelos gradientes existentes entre a região e o exterior que atrai a *snake* para a fronteira e  $E_{int}$  a energia interna da própria curva pelos modos de elasticidade e suavização características de uma curva.

Tratando-se de integrais sobre uma curva, a forma matemática de os abordar é parametrizar os pontos da curva por uma variável  $s$  definida ente 0 e 1 que permite descrever o caminho da curva quando  $s$  varia entre 0 e 1 ou seja:

$$C_{(s)} = \{x_{(s)}, y_{(s)}\} \quad s \in [0,1] \quad \text{Equ.7.36}$$

Utilizando a curva na forma paramétrica a energia interna é dada por:

$$E_{\text{int}}(C) = \alpha \int_0^1 |C'_{(s)}|^2 ds + \beta \int_0^1 |C''_{(s)}|^2 ds \quad \text{Equ.7.37}$$

onde o primeiro termo controla a elasticidade da curva ( $\alpha$  uma constante positiva,  $C'_{(s)} = \frac{\partial C}{\partial s}$  a primeira derivada da curva em relação a  $s$ ) e o segundo termo a suavização ( $\beta$  uma constante positiva,  $C''_{(s)} = \frac{\partial^2 C}{\partial s^2}$  a segunda derivada da curva em relação a  $s$ ). A energia externa é responsável por atrair a *snake* para características de interesse na imagem, como contornos e superfícies de determinadas estruturas, podendo ser composta por vários termos. Matematicamente, esta energia pode ser representada como uma função potencial escalar definida no plano da imagem, formulada de acordo com a característica de interesse a detetar. Tendo em conta a relação entre o gradiente da imagem e os seus contornos é possível definir o termo,

$$E_{\text{ext}}(C) = -\gamma \int_0^1 |\nabla I(C_{(s)})|^2 ds \quad \text{Equ.7.38}$$

onde  $|\nabla I(C_{(s)})|^2$  é o quadrado do módulo do produto do gradiente da imagem pelo contorno, apresentando valores próximos de zero quando a curva passa por regiões homogéneas e valores altos quando a curva coincide com a fronteira da região. Substituindo na Equ.7.38, os termos de energia pela respetivas equações obtém-se:

$$E(C) = \alpha \int_0^1 |C'_{(s)}|^2 ds + \beta \int_0^1 |C''_{(s)}|^2 ds - \gamma \int_0^1 |\nabla I(C_{(s)})|^2 ds \quad \text{Equ.7.39}$$

Esta equação pode ser escrita na forma canónica Lagrangiana, ou seja:

$$E(C) = \int L(s, C, C', C'') ds \quad \text{Equ.7.40}$$

cuja solução pode ser encontrada pela equação de Euler-Lagrange:

$$\frac{dE}{dC} = \frac{\partial L}{\partial C} - \frac{d}{ds} \frac{\partial L}{\partial C'} + \frac{d^2}{ds^2} \left( \frac{\partial L}{\partial C''} \right) = 0 \quad \text{Equ.7.41}$$

resolvendo as derivadas parciais de  $L$  em função das variáveis  $C$ ,  $C'$  e  $C''$  é obtida a equação:

$$\frac{dE}{dC} = -\gamma \mathcal{N} |\nabla I(C)|^2 - \alpha C'' + \beta C'''' \quad \text{Equ.7.42}$$

Utilizando o método do gradiente descendente para fazer evoluir a curva,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = - \frac{dE}{dC} \quad \text{Equ.7.43}$$

É obtida a expressão final:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \gamma \mathcal{N} |\nabla I(C)|^2 + \alpha C'' - \beta C''' \quad \text{Equ.7.44}$$

Esta abordagem designada de *snakes* é considerada a primeira aproximação na utilização do método variacional para segmentação de imagem. A utilização de *snakes* em segmentação de imagem tem sido limitada, principalmente devido a problemas de inicialização e fraca convergência. Isto acontece principalmente em zonas dentro das regiões onde não existe gradiente, não permitindo a sua evolução. Outro grande problema está relacionado com o método do gradiente descendente que pode apresentar vários mínimos locais parando o processo. Este problema pode ser minimizado pela suavização da imagem, o que também pode remover informação importante das fronteiras ou inicializar a curva já muito próxima do resultado final. Uma forma de solucionar este problema é iniciar a *snake* na imagem bastante suavizada e ir reduzindo esta suavização durante o processo iterativo até a curva atingir as fronteiras das regiões. Por último, a evolução da curva paramétrica é um grande problema numérico principalmente nos pontos de interceção e instabilidade (Modelo Blake-Zisserman, *Graduated Non-Convexity – GNC*) (Zanetti and Vitti 2013).

## 7.6 Funcional de Mumford-Shah

Mumford-Shah formulou o problema da segmentação de imagem em tons de cinza em várias regiões  $\Omega_1, \dots, \Omega_N$  separadas por um contorno  $C$ , através da otimização de uma função por partes  $u$ , suave e diferenciável dentro das regiões e descontínua nas fronteiras, podendo ser atingido pela minimização da equação de energia do funcional dada por:

$$F^{MS}(u, C) = \int_{\Omega} (I_{(x)} - u)^2 dx + \mu \int_{\Omega \setminus C} |\nabla u|^2 dx + \nu |C| \quad \text{Equ.7.45}$$

onde o primeiro termo obriga  $u$  a aproximar-se da imagem dentro das regiões, o segundo termo força  $u$  a ser suave dentro das regiões excluindo as fronteiras e o terceiro penaliza o comprimento do contorno  $C$  (curva paramétrica fechada) onde as funções são descontínuas.  $\mu$  e  $\nu$ , constantes positivas são os pesos dados aos termos na equação de energia. Se  $\mu$  for grande obriga a função a tornar-se constante na região, se for pequeno tende a eliminar o ruído da alta frequência.  $\nu$  é o termo que regulariza o comprimento do arco da curva.

O funcional é resolvido utilizando a metodologia descrita anteriormente, ou seja, através da equação de Euler-Lagrange e o método do gradiente descendente.



$$\frac{du}{dt} = -\frac{\partial}{\partial u} \{F^{MS}(u, C)\} \quad \text{Equ.7.46}$$

Considerando a aproximação de que  $u$  é constante por partes, ou seja, dentro da região, o termo do quadrado do módulo do gradiente de  $u$  é eliminado tornando o funcional mais simplificado.

As maiores desvantagens do funcional Mumford-Shah estão na, definição inicial do contorno (a sua inicialização influencia o resultado final) e é computacionalmente exigente. Tem a vantagem de lidar bem com os problemas de não-homogeneidade das regiões.

Analizando apenas a contribuição do segundo termo e utilizando a equação de Euler-Lagrange e o método do gradiente descendente, obtém-se:

$$\frac{\partial}{\partial u} \{\mu |\nabla u|^2\} = 2\mu |\nabla u| \frac{\partial |\nabla u|}{\partial u} = 2\mu |\nabla u| \frac{\nabla^2 u}{|\nabla u|} = 2\mu \nabla^2 u \quad \text{Equ.7.47}$$

Pode-se fazer evoluir as funções  $u$ , apenas com a contribuição do segundo termo, no tempo através da equação:

$$\frac{du}{dt} = \mu \nabla^2 u \quad \text{Equ.7.48}$$

Este termo é responsável pela suavizar as funções  $u$  tendo como efeito a redução do ruído. Fazendo evoluir somente o termo de suavização de  $u$ , ou seja, realizando 3 iterações de  $u$  através da equação:

$$u_t = u_{t-1} + \mu \nabla^2 u_{t-1} \Delta t \quad \text{Equ.7.49}$$

e considerando um  $\Delta t = 0.1$  o seu efeito sobre a imagem pode ser observado na Figura 7-1.

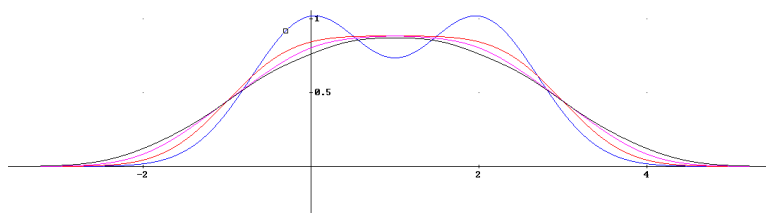


Figura 7-1. Efeito do termo de suavização sobre uma função.

Estando  $u$  representado pela curva a azul, a primeira iteração produz a curva a vermelho, a segunda a curva rosa e a terceira a curva mais suavizada a cinza.

A utilização deste método para a suavização das funções, no modelo *bFCM*, corresponde a mais uma contribuição desta tese para a obtenção de um algoritmo de segmentação mais robusto, ao ruído de alta-frequência.

Na próxima secção é apresentado o algoritmo *bFCM* modificado, com a introdução da divergência do vetor gradiente para a atenuação do ruído de alta-frequência e a proposta de um novo método para a estimativa do campo de gradiente produzido pelas não-homogeneidades frequentemente encontradas em *MRI*.

## 7.7 Algoritmo *bFCM* modificado

O valor estimado para cada parâmetro pode ser obtido através do algoritmo iterativo *bFCM*, adaptando as equações de cada estimador, deduzidas anteriormente, ao caso particular em estudo. Para tornar o algoritmo mais rápido e mais eficiente, não foi tida em conta a influência da vizinhança, colocando  $\alpha$  a zero. De facto, usando em vez da vizinhança no processo iterativo um filtro de mediana apropriado (sobre a imagem original ou sobre o resultado), controlando adequadamente as estimativas de  $b$  (passo 10) e utilizando um limiar para o ruído de alta frequência obtém-se um melhor desempenho do algoritmo, como se mostra na secção 7.6. Os passos necessários para a implementação do algoritmo são:

1. Definição do número de agrupamentos  $K$ ;
2. Inicialização do valores dos tecidos a estimar, através da equação,

$$\Gamma_j = I_{\min} + \frac{j}{K} I_{\max} \quad \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad \text{Equ.7.50}$$

onde  $I_{\min}$  e  $I_{\max}$  representam os valores mínimo e máximo de intensidade da imagem, e  $K$  o número de centros a estimar.

3. Inicialização do campo de gradiente Equ.7.7 com as dimensões do volume original usando o procedimento,

$$\beta \text{ set } b_i = 1 \quad \forall i \in \{1, \dots, i, \dots, N\} \quad \text{Equ.7.51}$$

4. Obtenção das distâncias do valor do *voxel* aos centros e simplificando a Equ.7.15.

$$D_{ij} = \|I_i - b_j \Gamma_j\|^2 \quad \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad \forall i \in \{1, \dots, N\} \quad \text{Equ.7.52}$$

onde  $I_i$  representa o valor da intensidade do *voxel*,  $i$  o índice do *voxel*,  $N$  o número de *voxels*,  $j$  o índice do centro,  $K$  o número de centros  $\Gamma_j$  e  $b_j$  o campo multiplicativo para cada *voxel* de índice  $i$ .

5. Com o resultado de 4 e utilizando a forma simplificada da Equ.7.21 obtém-se os mapas de pertença de cada *voxel* a cada tecido:

$$U_j = \frac{1}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{(D_{ij})^{m-1}}} \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad \forall i \in \{1, \dots, N\} \quad m=2 \quad \text{Equ.7.53}$$

onde  $m$  está relacionado com a potência da função pertinça e pode assumir qualquer valor superior a 2.

- Para lidar com o ruído de alta frequência pode ser introduzido um passo complementar que aplica a divergência do gradiente das funções pertinça tornando-as suaves. Assim, são realizados 3 processos iterativos utilizando a equação Equ.7.49, aplicada às funções pertinça, ou seja:

$$U_t = U_{t-1} + \mu \nabla^2 U_{t-1} \Delta t \quad \text{Equ.7.54}$$

- Cálculo do custo devido à configuração atual dos centros, através da simplificação da Equ.7.13, ou seja:

$$J = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \|v_i - b_i \Gamma_j\|^2 \quad \text{Equ.7.55}$$

- Teste de paragem. Se é a primeira vez guardar o resultado numa variável  $J(t-1)$ , se não, guardar o resultado na variável  $J(t)$  e testar o critério de paragem seguindo a equação,

$$STOP = \begin{cases} false & \text{if } \frac{J(t)}{J(t-1)} + \varepsilon \leq 1 \\ true & \text{if } \frac{J(t)}{J(t-1)} + \varepsilon > 1 \end{cases} \quad \text{Equ.7.56}$$

onde  $\varepsilon$  corresponde à tolerância dada ao processo de convergência e quanto menor mais ciclos iterativos serão realizados. Se  $STOP = false$  o resultado é guardado em  $J(t-1)$ , e o algoritmo continua no passo 7, se não, a fase de estimação dos parâmetros termina e continua no passo 12.

- Atualizar as novas posições dos tecidos no espaço de características (tons de cinza) através da equação simplificada de Equ.7.25, ou seja:

$$\hat{\Gamma}_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m b_i(v_i)}{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m b_i^2} \quad \text{Equ.7.57}$$

- Estimativa do campo de gradiente  $b$  através da simplificação da Equ.7.30, e da aplicação do *kernel* gaussiano como discutido na secção 7.4.3 último ponto, como uma das contribuições desta tese, ou seja:

$$\hat{b}_i = \frac{K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j(v_i)}{K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j^2} \quad \text{Equ.7.58}$$

11. Restrição de  $\hat{b}_i$  através da utilização de um limiar  $\lambda$  :

$$\frac{1}{\lambda} < \hat{b}_i < \lambda \quad \text{Equ.7.59}$$

12. O ciclo é retomado no passo 4.

13. A classificação é feita atribuindo ao *voxel* a classe em que o *voxel* apresenta maior pertença.

$$C(v_i) = \begin{cases} FUNDO & \text{se } u_{i,j=FUNDO} > u_{i,j=outros} \\ WM / GM & \text{se } u_{i,j=WM / GM} > u_{i,j=outros} \\ CSF & \text{se } u_{i,j=CSF} > u_{i,j=outros} \end{cases} \quad \text{Equ.7.60}$$

14. Dividir a imagem original  $I$  pelo campo de não-homogeneidades estimado  $b$  para obter a imagem corrigida.

## 7.8 Resultados do *bFCM* modificado

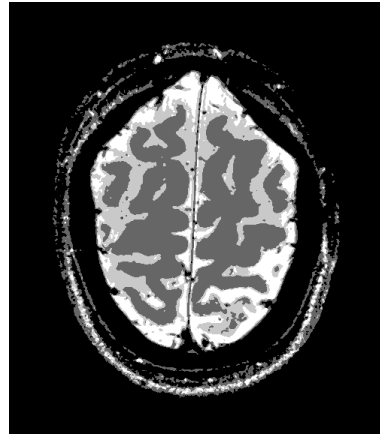
A aplicação do algoritmo às sequências  $T2^* @ 7T$  foi possível através da definição correta dos parâmetros que melhor ajustam o modelo às imagens em causa. Foram escolhidas 3 classes para as sequências  $T2^* @ 7T$  o que permitiu segmentar o cérebro em 3 regiões, *FUNDO*, *WM/GM* e *CSF*, Figura 7-2 a).

A utilização *a priori* de mais de 3 classes, pode produzir fragmentação de tecidos do mesmo tipo, principalmente quando as regiões a segmentar apresentam fortes gradientes de intensidade e consequentemente má estimação do campo de gradiente, Figura 7-2 b). Este efeito pode ser atenuado diminuindo a tolerância, provocando o aumento do número de iterações necessárias o que se traduz num aumento de tempo consumido, não estando mesmo assim garantida a não fragmentação de regiões, Figura 7-2 c). A abordagem mais correta passa por realizar uma pré-correção do campo utilizando 3 classes e voltar a executar o algoritmo utilizando 4 classes, Figura 7-2 d). Como pode ser observado, o resultado obtido é satisfatório com um tempo de execução de 1min17seg, executando apenas 6 iterações e utilizando uma tolerância de 0,01.

a) Utilização de 3 classes  $\varepsilon=0.01$ , b) Utilização de 4 classes  $\varepsilon=0.01$ ,  
tempo de 0min56seg e 10 iterações. tempo 1min26seg e 14 iterações.



c) Utilização de 4 classes  $\epsilon=0.0001$ , tempo 25min24seg e 285 iterações.



d) Utilização de 4 classes  $\epsilon=0.01$ , depois da pré-correção de campo, tempo 1min17seg e 6 iterações.

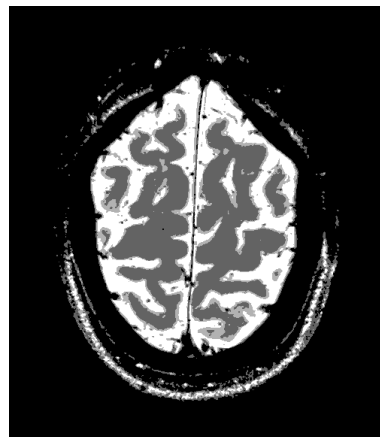
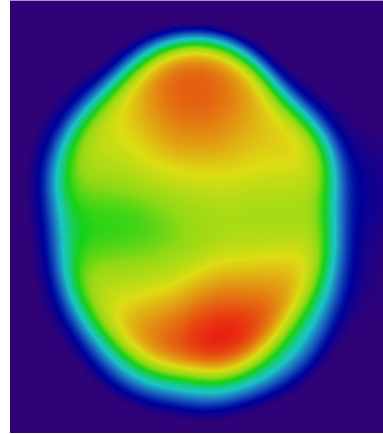
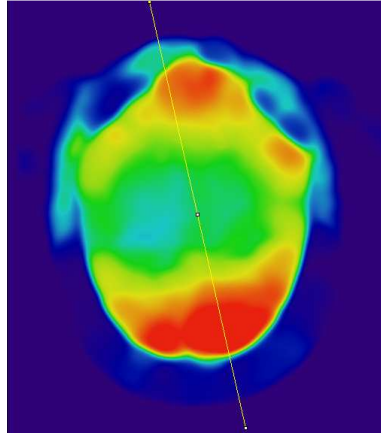


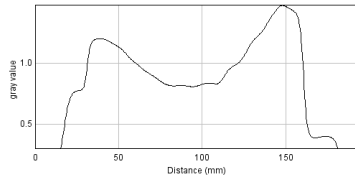
Figura 7-2. Efeito do número de classes escolhidas.

Outro parâmetro a definir é a dimensão do *kernel* gaussiano ( $K_G$ ) a utilizar. Dimensionado o  $K_G$  em mm significa que para saber a dimensão do *kernel* em pixels, é necessário multiplicar número de *pixels* por mm. Nestas imagens que apresentam 3 *pixels* por mm a escolha de um  $\sigma = 3\text{mm}$  que corresponde ao raio da circunferência resultante da interseção do plano com a gaussiana a 61% da ( $\exp(-0.5)$ ) é de 9 pixels. No *imagej* o programa trunca o filtro a 2.5 vezes a dimensão do  $\sigma$  ou seja 22.5 que resulta no kernel de 45x45 pixels ( $15 \times 15\text{mm}^2$ ). Este valor permite definir o grau de suavização do campo de gradiente. Na Figura 7-3 a) é apresentado o resultado da aplicação de um  $\sigma = 3\text{mm}$  e na Figura 7-3 c) o perfil da linha marcado sobre a imagem. Na Figura 7-3 b) é apresentado o resultado da aplicação de um  $\sigma = 9\text{mm}$  e o perfil da mesma linha, Figura 7-3 d). Quanto maior o *kernel* maior a suavização obtida e menos interações são necessárias para a convergência do algoritmo. Tem a desvantagem de ser mais exigente computacionalmente e aumentar os problemas junto das fronteiras da imagem. Um *kernel* mais pequeno pode absorver, não só as não-homogeneidades de campo, como as variações de intensidade do próprio tecido e também atenuar o sinal de lesões de maior dimensão.

a) Utilização de 3 classes,  $\sigma = 3\text{mm}$ , tempo de 0min56seg e 10 iterações. b) Utilização de 3 classes,  $\sigma = 9\text{mm}$ , tempo de 0min54seg e 5 iterações.



c) Perfil de variação do campo obtido na alínea a).



d) Perfil de variação do campo obtido na alínea b).

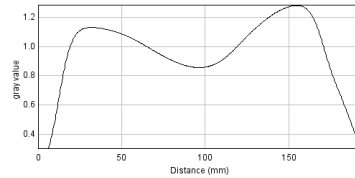
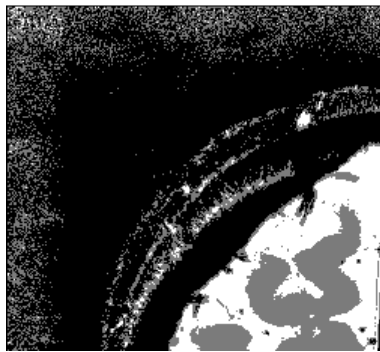


Figura 7-3. Efeito da dimensão do kernel gaussiano sobre o campo de gradientes de intensidade.

a) Imagem segmentada.



b) Mapa de b.

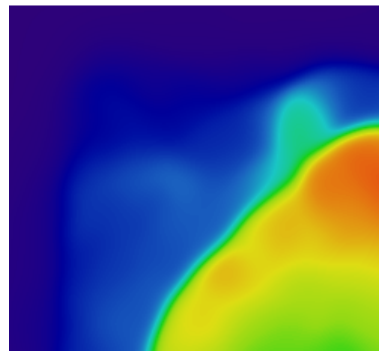


Figura 7-4. Segmentação em 3 Classes utilizando a estimativa de b, restringindo b pela aplicação do  $K_G = 3\text{mm}$ .

Como pode ser observado na Figura 7-4 a) a utilização da suavização gaussiana não elimina eficazmente o ruído de alta frequência nas zonas fronteiras da imagem. O dimensionamento do *kernel* tem de levar em conta a frequência de amostragem utilizadas na imagem e entre cortes. A aplicação à sequência  $T2^* @ 7T$  com o espaçamento  $0.333 \times 0.333 \times 1.5\text{mm}$  resulta na aplicação de um  $\sigma 3D$  com as dimensões  $(9,9,2)$  pixels.

O tempo de execução de 20 cortes foi de 55seg tendo sido necessárias 11 iterações para obter um b sem erros de segmentação e utilizando uma tolerância de 10%. Ao ser realizada a

correção de campo  $b$ , nas zonas onde o  $b$  apresente valor inferior a 1 cores frias (azuis) haverá uma amplificação do sinal e nas zonas superiores a 1 cores quentes (vermelhos) haverá uma atenuação do sinal. A amplificação do sinal, implica também a amplificação do ruído de alta frequência o que leva inevitavelmente ao surgimento de erros de classificação nestas zonas.

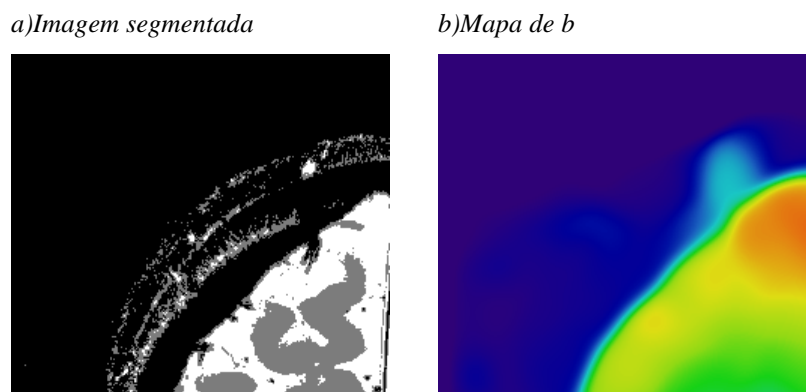


Figura 7-5. Segmentação em 3 Classes utilizando a estimativa de  $b$ , restringindo  $b$  pela aplicação do  $K_G=3mm$  e utilizando um limiar de restrição de 4.

A atenuação do ruído de fundo de alta frequência é realizada com a utilização de um limiar  $\lambda = 4$ , como se encontra definido no passo 11 do algoritmo. Esta abordagem restringe os valores dos gradientes de intensidade a serem 4 vezes superiores ou 4 vezes inferiores ao valor atribuído ao tecido no processo. A imposição de limites para o gradiente permite obter bons resultados na eliminação do ruído de alta frequência, como pode ser observado na Figura 7-5 a). É também interessante verificar que este procedimento evita que o campo  $b$  assumira valores abaixo de  $1/4$ , como já era de esperar, Figura 7-5 b). São também obtidas melhorias no desempenho do algoritmo. O tempo de execução de 20 cortes foi de 50seg para 10 iterações que permitiram atenuar o ruído, utilizando uma tolerância de 10%.

A melhoria dos erros de classificação e a suavização das fronteiras entre os tecidos pode ser conseguida através da utilização de um filtro de mediana aplicado sobre a imagem, ou sobre as funções pertença. O dimensionamento do filtro deve ser suficiente para reduzir erros de classificação mas, suficientemente pequeno para não eliminar informação de lesões

a)Mediana (1.5,1.5,0.333).

b)Mediana (6,6,1.333).

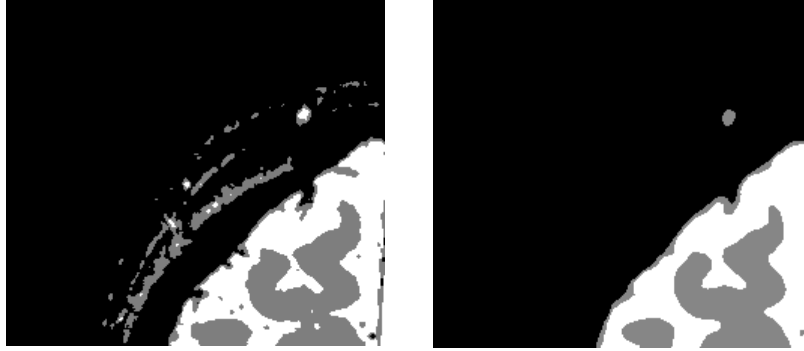


Figura 7-6. Efeito da utilização de diferentes variâncias na segmentação dos volumes.

. Na Figura 7-6 a) foi aplicado uma mediana 3D de (1.5,1.5,0.333mm) e na Figura 7-6 b) uma mediana 3D de (6,6,1.333mm). A utilização de medianas de maior raio de ação provoca maior suavização e maior eliminação de ruído no entanto, raios muito grandes podem eliminar lesões de pequena dimensão, para além de aumentarem o tempo de processamento. O tempo de execução de 20 cortes para a primeira imagem foi de 47seg e foram necessárias 9 iterações para corrigir corretamente o ruído, utilizando uma tolerância de 10%.

Outra forma de atenuar o ruído de alta frequência e consequentemente os erros de classificação é a aplicação sobre as funções pertença de um processo de suavização utilizando a divergência do gradiente da função pertença. O ruído é atenuado através da Equ.7.49. Uma análise mais pormenorizada do efeito do ruído sobre a classificação final será feita no capítulo 8.

Realizando uma análise mais exaustiva do comportamento de  $\sigma$  o algoritmo foi parametrizado para valores de  $\sigma$  a variarem entre 3mm a 0mm com um passo de 0,333mm. Na Figura 7-7 podemos observar que  $\sigma$  influência bastante no processo de segmentação e conforme se vai diminuído  $\sigma$  a partir de  $\sigma=2$ mm (tolerância de 10%), começam a surgir erros grosseiros de segmentação devido à fraca correção do campo de gradiente. A mesma conclusão é possível obter ao observar o campo de gradiente extraído durante o mesmo processo, Figura 7-8. A justificação para este fenómeno reside no facto de ao reduzir a suavização do campo através da redução do sigma gaussiano, este diminui as restrições ao modelo, tornando-se cada vez mais próximo de se tornar o resíduo do modelo.

Do gráfico da Figura 7-9, é possível observar que o número de iterações necessárias para que o modelo convirja diminui conforme o sigma aumenta, considerando apenas a partir do ponto onde o resultado é aceitável, neste caso a partir de um sigma de 6 *pixels* até 27 *pixels* (3 a 9 mm).



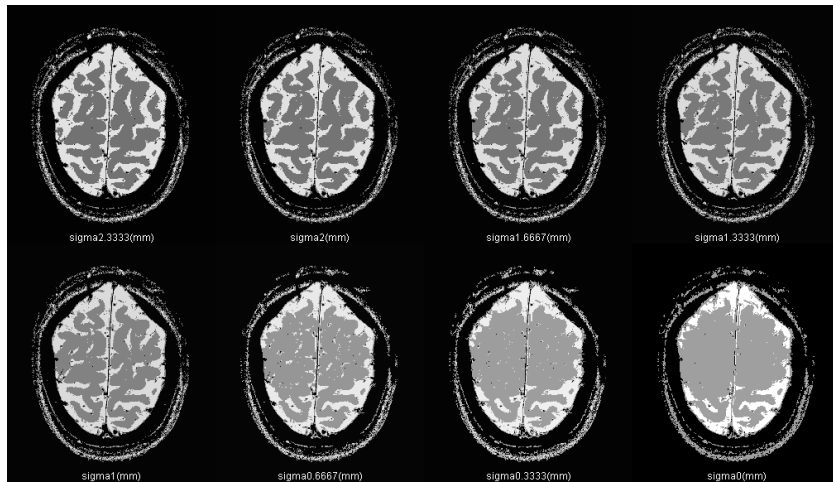


Figura 7-7. Erros de segmentação com a variação da dimensão do  $\sigma$  e um erro com tolerância de 10%.

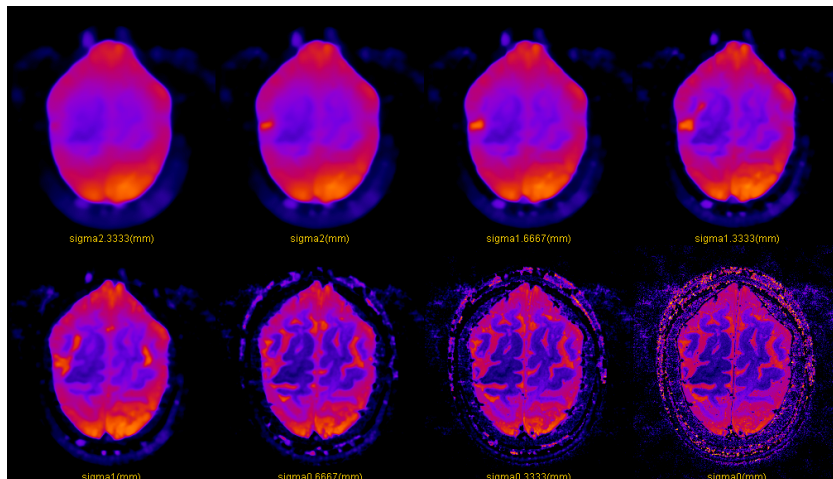


Figura 7-8. Variação do campo de gradiente  $b$  consoante as dimensões do  $\sigma$  e tolerância 10%.

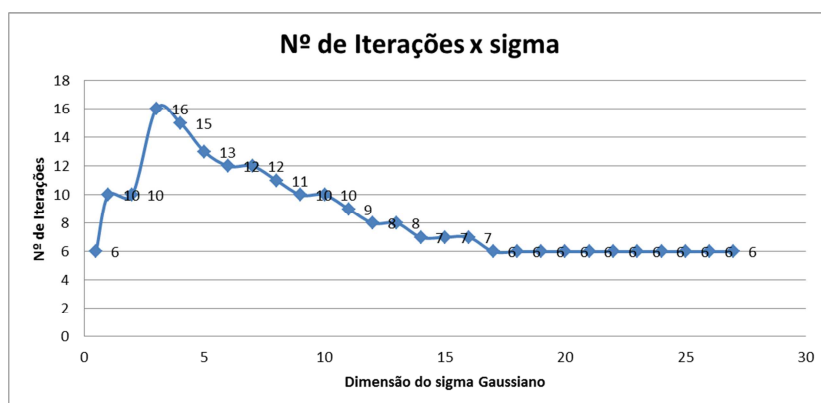


Figura 7-9. Variação do número de iterações, consoante a dimensão do sigma e tolerância 10%.

A forma de se obter uma convergência com um sigma mais baixo, passa por diminuir o erro através do controlo da tolerância. Na Figura 7-10 podemos observar que diminuindo a

tolerância para 0.1%, aumenta o número de iterações necessárias para o fim do algoritmo e, como consequência, é possível obter a estimativa de  $b$ , neste caso até um sigma de 2 pixels (0,667mm).

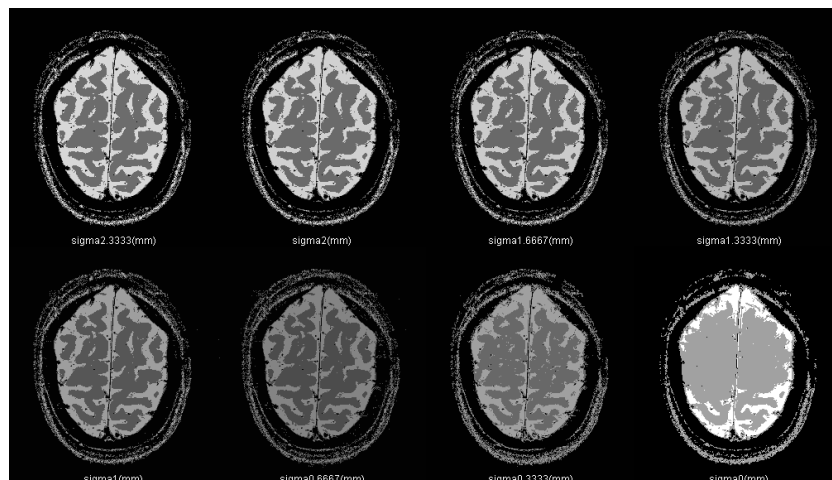


Figura 7-10. Erros de segmentação com a variação da dimensão do  $\sigma$  e tolerância de 0.1%.

No entanto o custo computacional pode aumentar consideravelmente com é mostrado no gráfico da Figura 7-11 onde, para se obter a convergência no caso do  $\sigma = 2$  pixels foram necessárias 130 iterações. Por outro lado, no caso particular da utilização de 3 classes, a diminuição do sigma começa a atenuar o sinal de lesão pois este é absorvido pelo campo de gradiente, Figura 7-12. A seta a azul indica a absorção do sinal de uma lesão. De salientar que esta é uma situação desejável no caso da segmentação dos tecidos, ou seja, todo e qualquer sinal que não siga o padrão normal e varie suavemente é absorvido pelo campo de gradiente. No caso da segmentação de lesões este fenômeno não é desejável, no entanto, a introdução de mais uma classe para estimar lesões permite a redução do sigma sem a ocorrência deste fenômeno.

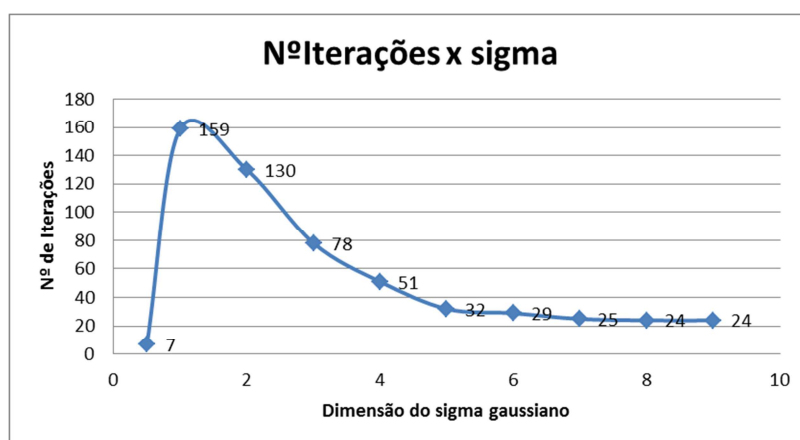


Figura 7-11. Variação do número de iterações, consoante a dimensão do sigma e tolerância 0.1%.

Analisando agora o comportamento dos valores dos centros podemos verificar um aumento da diferença entre centros com o aumento do valor de sigma, para uma tolerância de 10%, Figura 7-13. Um comportamento semelhante é observado no gráfico da Figura 7-14 para uma tolerância de 0.1%. Esta análise só é válida quando não se verificam erros de segmentação, ou seja,  $\sigma > 6 \text{ pixels}$  no caso de uma tolerância de 10% e acima de 2 no caso da tolerância de 0.1%.

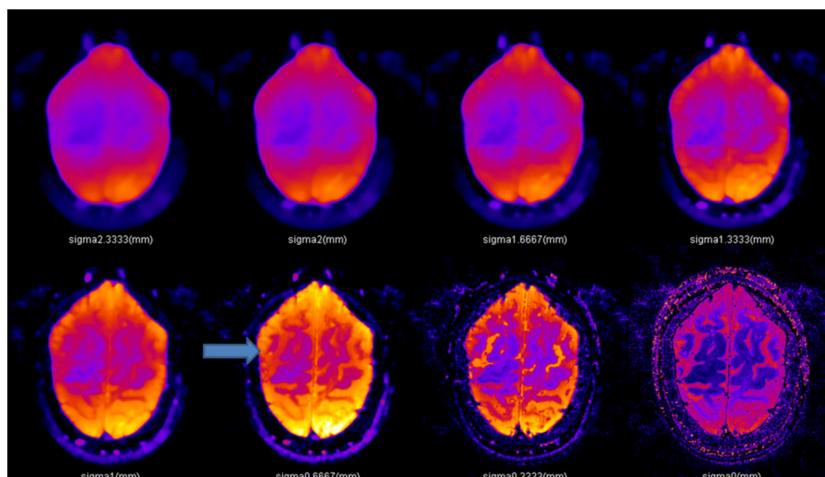


Figura 7-12. Variação do campo de gradiente  $b$  consoante as dimensões do  $\sigma$ , com tolerância 0.1%.

Todos estes comportamentos não podem ser negligenciáveis no momento de parametrizar o algoritmo. Valores de sigma mais baixos permitem obter melhores estimativas de  $b$  sendo necessário diminuir a tolerância o que provoca um aumento do tempo de processamento.

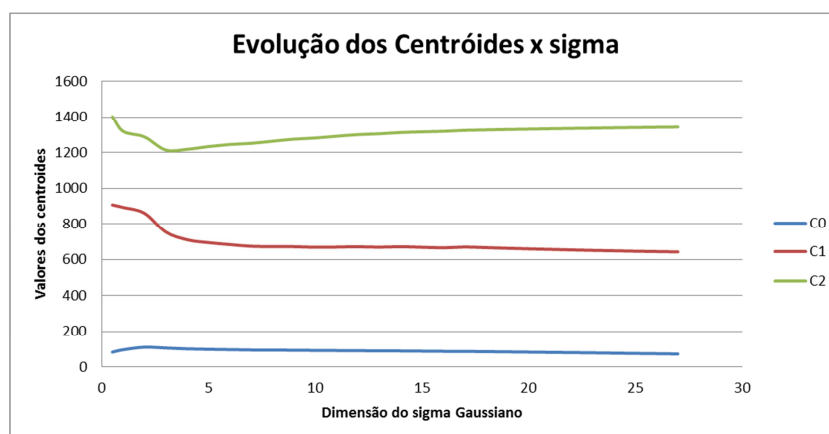


Figura 7-13. Evolução dos centros com aumento de sigma, para uma tolerância de 10% e 3 classes.

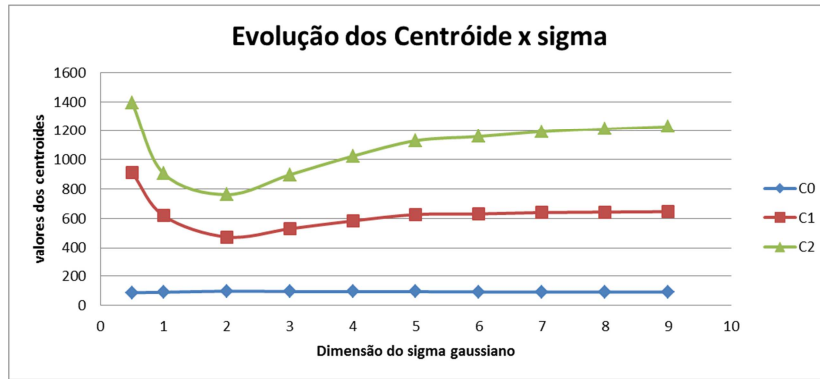
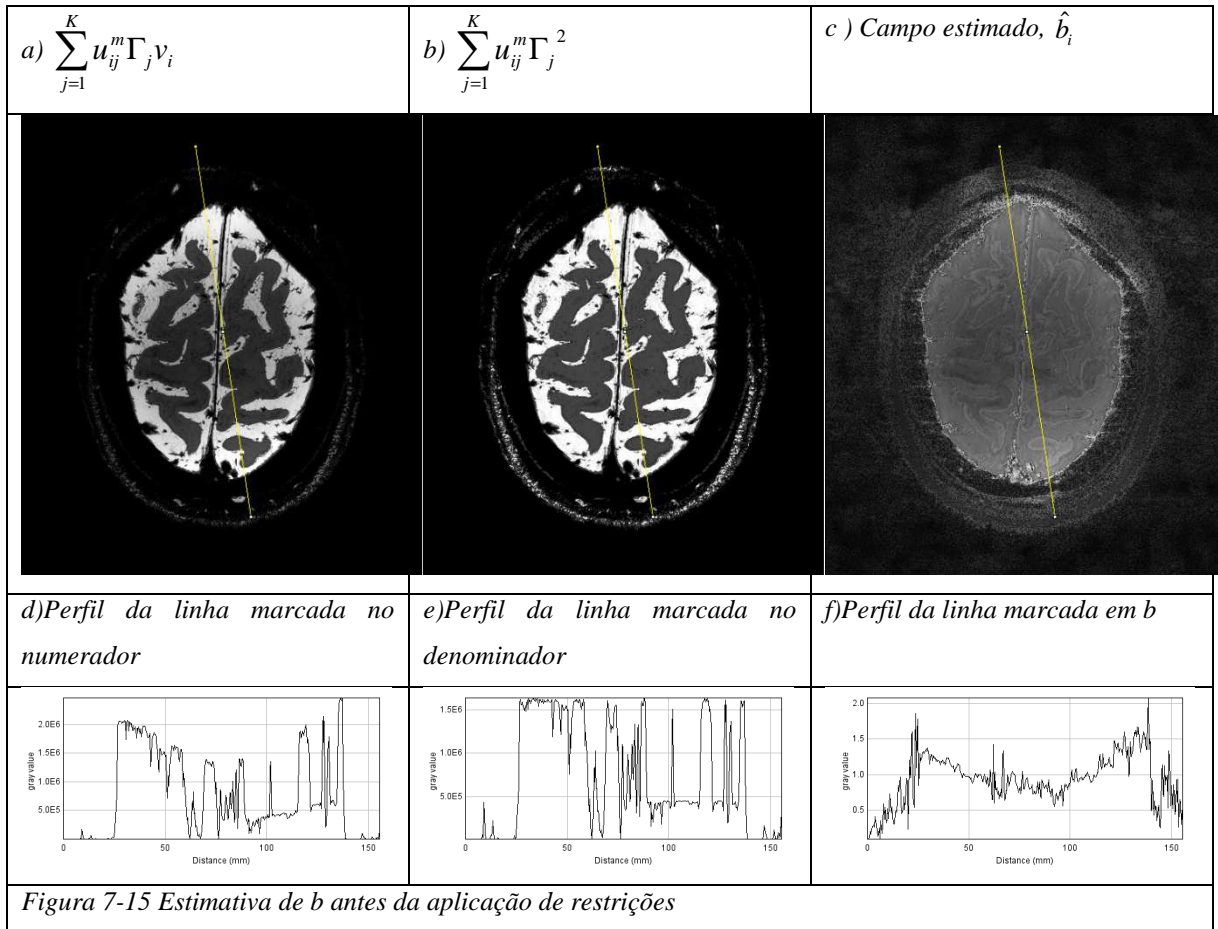


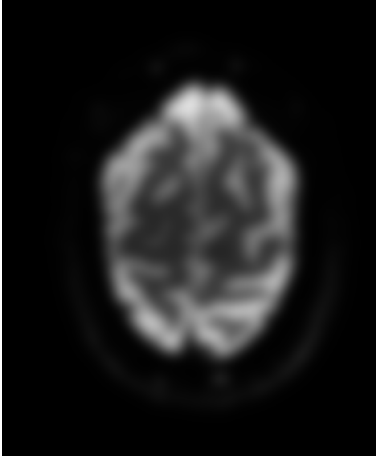


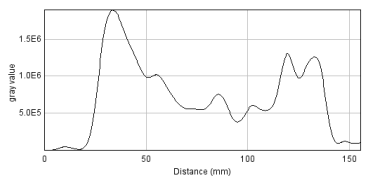
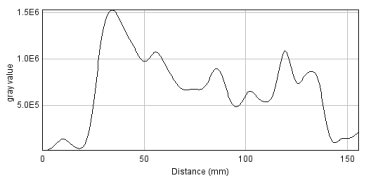
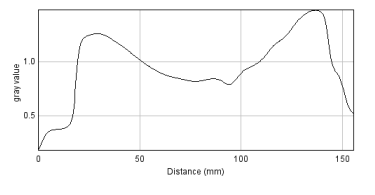
Figura 7-14. Evolução dos centros com aumento de sigma, para uma tolerância de 0.1% e 3 classes.

Por último os valores dos centros são dependentes do sigma, sendo desejável não utilizar valores de sigma muito baixos. Esta interferência é transmitida através  $b$  como pode ser observado na equação Equ.7.57.

## 7.10 Mapa de Gradiente

Uma das contribuições desta tese para o modelo  $bFCM$  é o de encontrar uma nova forma de estimar o mapa de gradiente produzido pelo ruído de baixa-frequência, por aplicação de um *kernel* gaussino no numerador e denominador da expressão de  $b$ . Na Figura 7-15 pode ser observado o comportamento de  $b$  sem a aplicação de qualquer restrição a) no numerado e b) no denominador, resultando o campo dado em c). A não utilização de restrições faz com que o campo absorva as altas e baixas-frequências funcionando um pouco como o resíduo do modelo. Essa ideia pode ser reforçada com a visualização de perfil das respectivas imagens em d), e) e f). Desta forma a estimação de  $b$  só se torna possível com a introdução de restrições. Na Figura 7-16 pode ser observado o efeito da aplicação de um *kernel* gaussino ao a) numerador e b) denominados dos termos de  $b$  e c) o resultado final obtido. Em d), e) e f) é possível observar o efeito de suavização sobre o numerador, denominador e o resultado final sobre a estimação de  $b$ , respectivamente.



$a) K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j v_i$	$b) K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j^2$	$c) \text{Campo estimado, } \hat{b}_i$
		
$d) \text{Perfil da linha marcada no numerador, aplicando o } K_G$	$e) \text{Perfil da linha marcada no denominador, aplicando o } K_G$	$f) \text{Perfil da linha marcada em b, obtido da divis\~ao das duas imagens anteriores.}$
		
$\text{Figura 7-16 Estimativa de } b \text{ ap\~os a aplica\~ao de restri\~oes}$		

## 7.9 Conclusão

Neste capítulo foram abordados os métodos baseados em funções pertença difusa, seguindo-se uma pequena incursão nos métodos baseados em contornos ativos e terminando com o algoritmo proposto para a segmentação de tecidos. A introdução da suavização gaussiana no numerador e denominador da equação de estimação do campo de gradiente de intensidades, dentro do modelo *bFCM* revelou-se um procedimento bastante eficaz na correção dos efeitos das não-homogeneidades de campo nas *MRI*. Os testes aqui realizados permitem concluir, que o dimensionamento do  $\sigma$  gaussiano é fundamental no sucesso dos resultados da segmentação. Quanto maior o seu valor, mais o campo se torna suave, no entanto um  $\sigma$  muito grande pode não anular eficazmente o efeito, pois não atenua as maiores variações de campo. Em sentido contrário um  $\sigma$  mais pequeno absorve melhor as variações mais abruptas, no entanto valores muito pequenos aumentam o número de iterações necessárias e podem absorver lesões de maior dimensão. A escolha deverá ser feita tendo em conta estes aspetos. A introdução da divergência do gradiente na suavização das funções pertença, permitiu eliminar o ruído de alta-frequência e reduzir bastante os erros de segmentação.

## 8. Segmentação de Lesões

A segmentação de lesões corticais é um processo complexo devido ao fraco contraste entre o tecido normal e lesões e à quase inexistência de diferenciação entre sinal cortical e WM nas sequências  $T2^*@7T$ . Neste capítulo é apresentada a abordagem tida na segmentação de lesões na *WM/GM* e identificação cortical.

### 8.1 Introdução

A visualização de *MSL* principalmente a nível cortical é difícil, mesmo para um especialista, devido ao fraco contraste lesões/córtex e à proximidade de intensidades entre *CSF* e lesão *subpial* em sequências  $T2^*@7T$ .

Como já apresentado no capítulo 2 as *MSL subpial* que surgem junto da superfície interna da pia-máter e se alongam abrangendo 3 a 4 camadas corticais são extremamente difíceis de detetar. Isto deve-se principalmente ao facto de manifestarem híper-intensidades que se confundem facilmente com *CSF* e ainda, por o sinal de *MRI* sofrer o efeito de volume parcial devido à proximidade como o *CSF*. As lesões intra-corticais são de pequena dimensão e apresentam uma forma ovalizada. As *leukocortical* surgem na fronteira *WM/córtex* e estendem-se à *WM*, são mais fáceis de detetar, mas a seu posicionamento em relação ao córtex é de difícil deteção uma vez que estas alteram os limites da superfície córtex/*WM*. A possibilidade de visualização dos três tipos de lesões corticais leva à necessidade de definir os limites do córtex com recurso às sequências  $T1@3T$ .

O recurso a sequências anatómicas leva inevitavelmente à necessidade de procedimentos de co-registo de imagem que terão de lidar com problemas relacionados com a grande diferença dos volumes em registo desde a dimensionalidade, multi-modalidade, aquisições parciais até a problemas com as não-homogeneidades de intensidade.

Tendo em atenção estes aspetos, foram testadas três abordagens, uma baseada na técnica de supressão de tecidos, com o objetivo de eliminar toda a informação do que é tecido normal e gradientes de intensidade, deixando apenas o híper-sinal produzido pelas lesões; outra, recorrendo ao algoritmo *bFCM* alterado em três etapas, isolamento do cérebro, correção de intensidades e segmentação de lesões e, por último, utilização de algoritmos EM-MRF em cima dos volumes previamente corrigidos.

### 8.2 Supressão de Tecidos



A identificação de *MSL* corticais principalmente as localizadas junto da pia-máter tem-se revelado uma tarefa bastante difícil pois, o *CSF* produz um sinal híper-intenso facilmente confundível com as lesões *subpial*, também híper-intensas. Uma das técnicas utilizadas em radiologia para contornar este problema é o uso de sequências *FLAIR* para suprimir o *CSF* ou *DIR* para supressão dupla *CSF* e *WM* ficando apenas sinal de *GM* e *MSL*. Esta técnica permite identificar melhor as lesões corticais, ainda assim não revela tantas lesões como as sequências *T2\*@7T*. Este procedimento despertou o interesse de proceder de igual forma, utilizando a supressão digital dos tecidos dos volumes *brain* de alta resolução (do inglês *brain high resolution - brain\_HR*) e *T2COMBINED*.

Aproveitando os resultados obtidos no capítulo 6 da secção 6.7, procedeu-se à supressão dos tecidos através da implementação dos seguintes passos:

1. Ao volume *T2COMBINED* é aplicado o algoritmo *BrainExtraction\_T2@7T* apresentado no capítulo 5 e obtida a máscara contendo apenas a parte do cérebro em análise.
2. São criadas as máscaras de alta resolução *WM\_HR*, *GM\_HR*, *CSF\_HR* e *FUNDO*.
3. Os valores dos centróides são obtidos da média de cada região abrangida pela respetiva máscara. São calculadas as médias de cada região e os valores são utilizados para inicializar o algoritmo *bFCM*. Este algoritmo é utilizado para atenuar algumas variações de intensidade que surgem naturalmente no mesmo tecido.
4. É construído o modelo dos tecidos através da multiplicação de *b* com o resultado da segmentação.
5. Os tecidos são subtraídos à imagem original.
6. São apenas aceites os valores acima de zero pois, as lesões são híper-intensas em relação aos tecidos onde surgem. O resultado é apresentado na Figura 8-1 b).

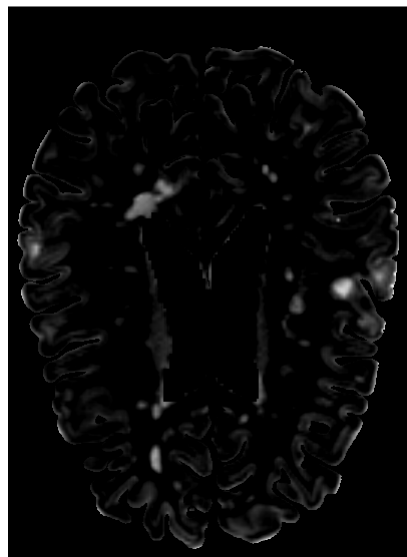
Procedendo-se de igual forma para o volume *brain\_HR* é obtido o resultado Figura 8-1 a). Este resultado é obtido pela substituição do passo 1 do procedimento anterior por:

1. Carregar o volume *brain\_HR* e inverter as suas intensidades. Este passo permite inverter a ordem de surgimento dos tecidos no histograma, tornando-a semelhante à sequência que aparece nos volumes *T2COMBINED*.

Como pode ser observado nos resultados obtidos e apresentados na Figura 8-1, é possível aumentar a visibilidade das zonas híper-intensas que surgem nos tecidos, quando utilizados os volumes *brain\_HR* ou *T2COMBINED*. As híper-intensidades compatíveis com sinal de

*MSL* são bem mais visíveis no volume *T2COMBINED*, confirmando de certa forma o que já tinha sido verificado aquando da marcação manual de lesões por parte de especialistas.

a) *brain de Alta Resolução*



b) *T2COMBINED*



Figura 8-1. Supressão de WM, GM e CSF.

### 8.3 Segmentação de Lesões

A implementação do algoritmo de segmentação de lesões teve em conta as diferentes características das imagens em  $T2^*@7T$ , em especial atenção os seguintes factos:

1. As aquisições  $T2^*@7T$  não são volúmicas, ou seja, as dimensões do *voxel* não são iguais ( $0.333 \times 0.333 \times 1.5 \text{ mm}^3$ ), dificultando a utilização de informação de cortes adjacentes no processo de segmentação. A interpolação com consequente reamostragem permitirá converter para um volume com *voxel* de ( $0.333 \times 0.333 \times 0.333 \text{ mm}^3$ ).
2. Estas sequências contêm partes não-cerebrais que podem interferir no estudo sendo desejável a sua remoção. Para esse efeito pode ser utilizado o algoritmo *BrainExtraction\_T2^\*@7T*, descrito no capítulo 5. Este procedimento permite desacoplar níveis de intensidade tornando o histograma mais coerente.
3. Nestas imagens são bem visíveis 3 regiões, o fundo, o *CSF*, e uma região mais hipointensa contendo a *WM* e *GM*. Devido ao efeito das não-homogeneidades é necessário proceder primeiro à correção de intensidades utilizando para isso as 3 classes.
4. A presença da doença manifesta-se nas *MRI T2^\*@7T*, mais híper-intensa em relação ao tecido onde surge. Após correção do campo é possível aumentar o número de classes evitando desta forma a fragmentação de regiões.

Tendo em conta estes aspetos foi implementado o algoritmo de segmentação de lesões descrito na próxima seção.

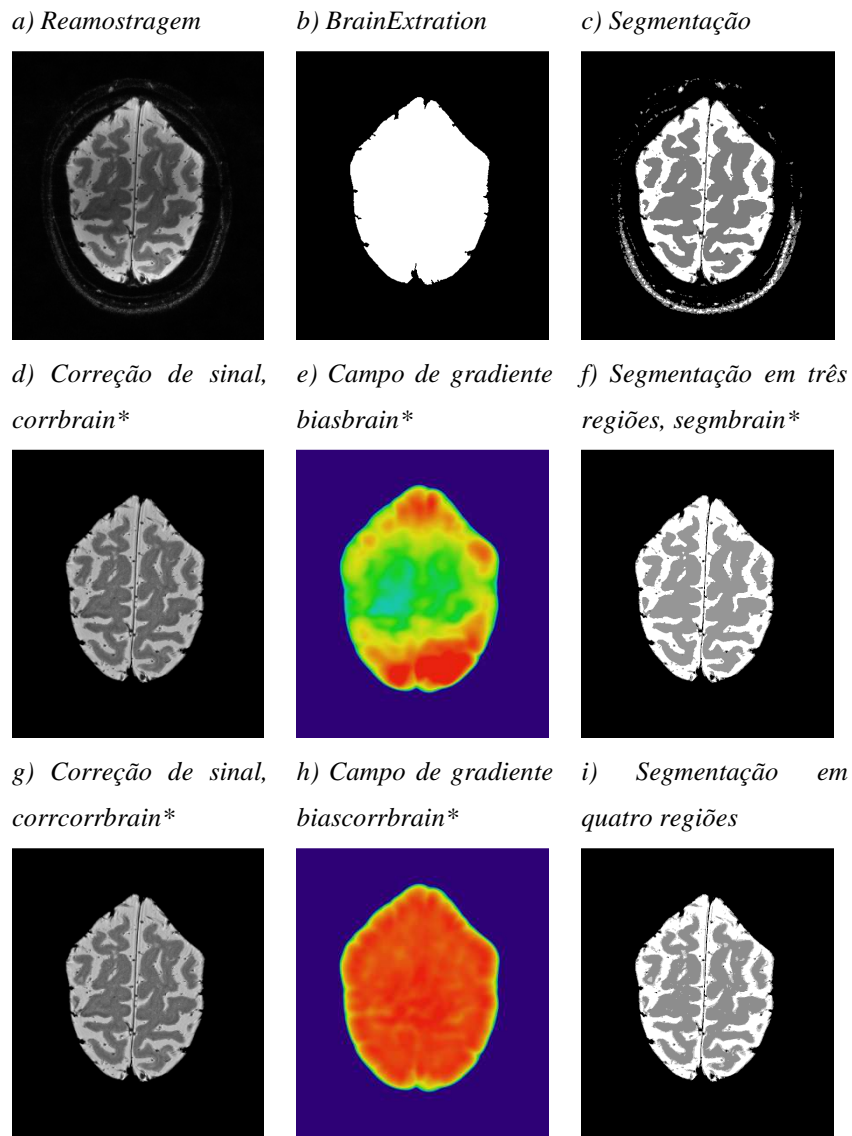
## 8.4 Algoritmo

A segmentação de MSL efetuada nas sequências nativas  $T2^*@7T$ , tal como descrita na secção anterior pode ser efetuada através dos seguintes passos:

1. Seleção do volume original  $T2^*@7T$  e reamostragem. Obtenção do volume com dimensão de *voxel* (0,333x0,333x0,333 mm<sup>3</sup>).
2. Extração das regiões não-cerebrais utilizando o algoritmo *BrainExtraction\_T2@7T* descrito no Capítulo 5. São obtidos quatro volumes *segm\** contendo a segmentação de três regiões, *FUNDO*, *WM\_GM* e *CSF*, o *bias\** contendo o mapa de gradientes, o *corr\** em que o volume original (\*) é dividido pelo campo de gradiente e a *mask\** correspondente à máscara do cérebro.
3. O volume *mask\** é multiplicado pelo volume original para obter apenas o cérebro (*brain\**).
4. Os valores obtidos para cada região são guardados e utilizados no processo seguinte (permite reduzir o número de iterações e consequentemente o tempo de execução).
5. Remoção das não-homogeneidades do volume *brain\** e ajuste das intensidades melhorando o contraste, através do algoritmo *bFCM* modificado, parametrizado para 3 classes. É produzido o volume *corrbrain\**.
6. Segmentação de lesões corticais e subcorticais utilizando o algoritmo *bFCM* modificado, para 4 classes. Três classes herdam os valores da etapa anterior e a 4ª classe assume o valor médio das duas mais elevadas. Obtenção dos volumes *corrcorrbrain\**, *biascorrbrain\** e *segmcorrbrain\**.
7. Reamostragem do volume segmentado, para obtenção do formato original.

## 8.5 Resultados do algoritmo

A Figura 8-2, mostra os resultados provenientes das 3 etapas do algoritmo aplicado à segmentação de lesões (extração do cérebro, correção de intensidades e segmentação de lesões). Não sendo obrigatoriamente necessário, mas tornando o algoritmo mais rápido cada etapa utiliza os valores dos centros da etapa anterior. Estes resultados foram obtidos para uma tolerância de 0,01%, um sigma de 2mm e um lambda de 10.



*Figura 8-2 Etapas do algoritmo de segmentação de lesões de MS.*

A partir dos resultados obtidos é possível verificar que é alcançado o objetivo. Visto que as 2 primeiras etapas já foram estudadas em capítulos anteriores, neste capítulo a análise será feita à última etapa da segmentação de lesões.

Como mencionado anteriormente, no passo 6 do algoritmo é acrescentada mais uma classe que irá modelar o sinal de lesão. Comparando visualmente as marcações manuais Figura 8-4, com as obtidas pelo algoritmo Figura 8-3, verifica-se um relativamente bom desempenho do algoritmo. De salientar que as marcações manuais foram feitas em lesões que envolvem o córtex (círculos verdes e vermelhos) e os círculos a amarelo lesões na WM não marcada manualmente e detetadas pelo algoritmo. O círculo a azul marca a única lesão não detetada pelo algoritmo naquele corte, no entanto esta lesão já foi identificada no corte anterior. Existem muitas outras manifestações de hiper-sinal que podem ser ou não sinal de lesão. As maiores dúvidas ocorrem junto da pia-máter onde o efeito do volume parcial entre o CSF e o córtex se faz notar mais. Este efeito, produz um ligeiro contraste aparecendo na imagem segmentada

como informação de lesão. Surgem aqui duas hipóteses, uma que está apenas relacionada com o efeito do volume parcial, a outra, que em zonas onde a franja se apresenta mais larga abrangendo partes mais profundas do córtex, pode denotar a presença de uma lesão *subpial*.

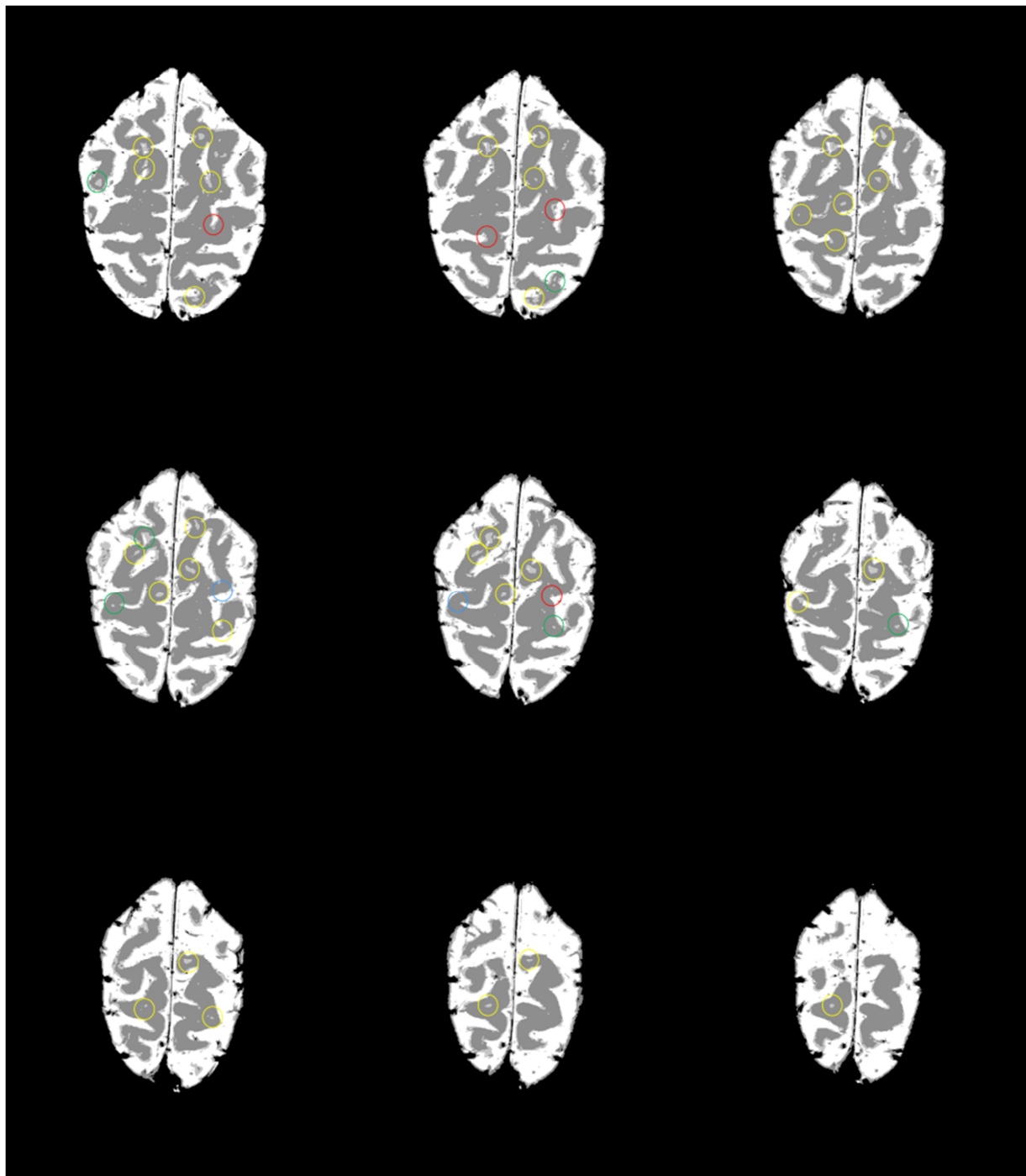
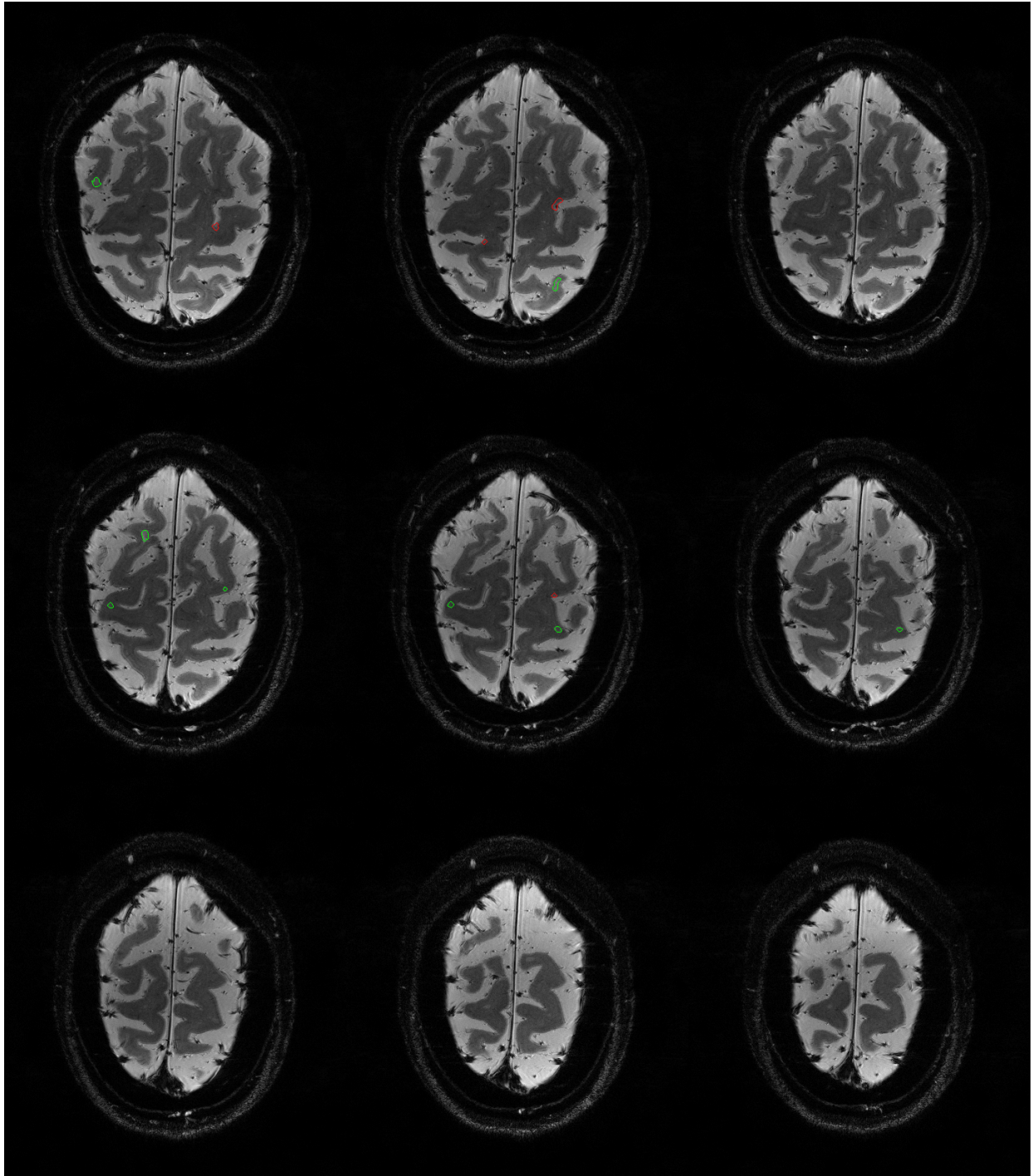


Figura 8-3 Visualização do resultado da segmentação de MSL em 9 cortes consecutivos.



*Figura 8-4 Visualização da segmentação manual de MSL, feita por especialistas, em 9 cortes consecutivos.*

Outro aspeto a ter em conta é o deste efeito ser bem mais visível nos cortes superiores do cérebro. Este efeito é facilmente explicável pois neste zona o corte está cada vez mais próximo de se tornar tangente à superfície do córtex, enquanto que em zonas mais inferiores os cortes são perpendiculares.

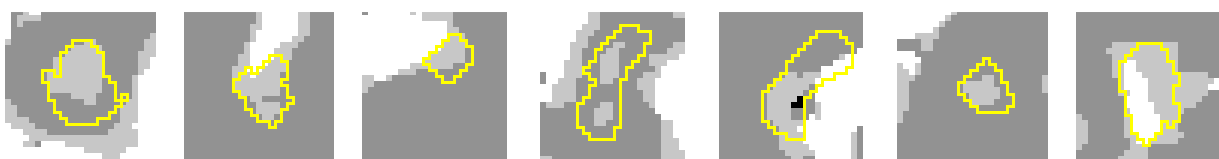
A segunda hipótese também se coloca ao especialista aquando da marcação manual e a certeza do resultado só pode ser dada, com testes histopatológicos pós-morte. No entanto estudos envolvendo especialistas e o resultado deste algoritmo, poderiam permitir a obtenção de

algumas regras de classificação nesta zona, como por exemplo, a definição de um limiar acima do qual a franja era considerada indicadora da existência de lesão.

Das 44 lesões (juntado lesões corticais e da WM o algoritmo detetou 42 ou seja  $42/44 \times 100 = 95,45\%$ , neste conjunto de cortes analisados.

Comparando as áreas marcadas manualmente com as áreas obtidas pelo algoritmo, existem variações que podem ser no entanto parcialmente explicadas pelo processo da reamostragem (para obter  $0,333 \times 0,333 \times 0,333 \text{ mm}^3$ ) e nova reamostragem (para voltar a  $0,333 \times 0,333 \times 1,5 \text{ mm}^3$ ) requerer um processo de interpolação seguido de outro de decimação, ou vice-versa o que origina com que muitos dos cortes apresentados não sejam cortes originais mas sim interpolados, pois não existe uma relação inteira entre as duas dimensões, ou seja,  $1,5/0,333 = 4,5$ . Este problema pode ser minorado utilizando uma relação inteira não volúmica, por exemplo  $(0,333, 0,333, 0,25 \text{ mm}^3)$ , onde o processo de reamostragem é constituído apenas por interpolação ou decimação garantindo a obtenção dos cortes originais no final do processo. Na Figura 8-5 é possível observar e comparar as variações de marcações manuais e segmentação automática feita pelo algoritmo. Outra razão que é responsável pelo acescimo de variação entre as duas marcações, manual e automática, está na forma de marcar as lesões pelo operador humano. Estas marcações tiveram como objectivo identificar a presença de lesões e não circunscrever com precisão os seus perímetros, nem todas as lesões estão marcadas principalmente as lesões pertencentes à WM e ainda algumas lesões leucocorticais estão marcadas quando pertencem ao córtex e deixam de ser marcadas quando se estendem para a WM. Tendo em conta o exposto, não é possível quantificar o erro ou a eficácia do algoritmo, pois não existem dados precisos macados manualmente para o efeito.

a) *Marcação feita por um especialista contorno a amarelo e pelo algoritmo a cinza mais escuro*



b) *Pormenor das regiões na imagem marcadas como lesão por especialistas.*

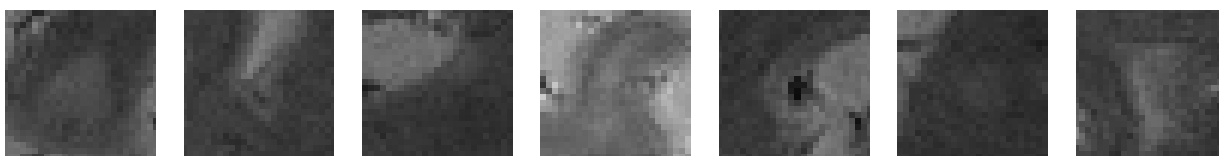


Figura 8-5 Comparação entre marcação manual e automática.



### 8.5.1 Análise dos Parâmetros Utilizados

Como referido anteriormente, estes resultados foram obtidos para uma tolerância de 0,01%, um sigma de 2mm e um lambda de 10.

Foi possível verificar que sigmas maiores com 4 classes provocavam o desaparecimento de algumas lesões de sinal mais fraco, com a diminuição de sigma estas lesões tornaram-se visíveis. Esta constatação parece ser contraditória ao concluído no capítulo 7, no entanto analisando ao pormenor podemos verificar que a interpretação é apenas mais complexa. Como referido no capítulo anterior reduzindo a dimensão do sigma o campo de gradiente começa a absorver o sinal de lesão e essa situação até é vantajosa no caso em que se quer apenas segmentar os tecidos e se usam 3 classes. No caso de incluir 4 classes é acrescentada mais uma classe para as lesões e esta irá absorver o sinal de lesão não o deixando passar para o campo de gradiente. Por outro lado, um sigma maior não permite variações suficientes para eliminar o campo de gradiente por completo nestas imagens, provocando erros de segmentação. Desta forma a escolha de um sigma de 2mm revelou-se adequada às imagens em análise.

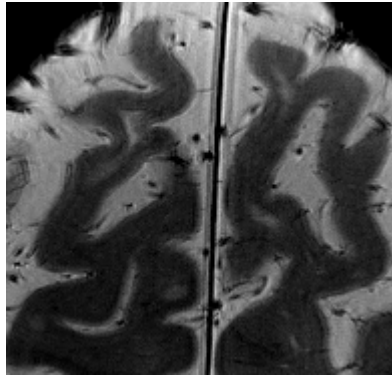
A escolha de uma tolerância de 0,01% irá obrigar o algoritmo a realizar as iterações necessárias até não haver fragmentação das regiões a segmentar.

O lambda deve de ser aumentado quando o sigma diminui, pois surgem valores maiores de campo quando o sigma é menor e vice-versa.

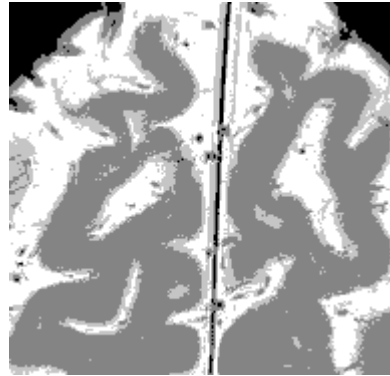
Por último temos o ruído de alta frequência e os erros de classificação. Como vimos no capítulo anterior este pode ser atenuado por um filtro de mediana aplicado no pós-processamento ou utilizando a divergência do vetor gradiente das funções pertença dentro do ciclo iterativo (passo 6) do algoritmo *bFCM* modificado apresentado no capítulo 7. A Figura 8-6, apresenta três abordagens diferentes no controlo do ruído de alta-frequência, onde em a) é apresentada a imagem a segmentar, em b) o ruído é ignorado, em c) é aplicado um filtro de mediana no pós-processamento e em d) a utilização da divergência do vetor gradiente sobre as funções pertença. Da análise da Figura 8-6 é ainda possível concluir que o ruído de alta frequência presente nas imagens a) gera erros de classificação em b) e como tal, devem ser implementadas medidas corretivas como as utilizadas em c) e d). Comparando os resultados obtidos com a introdução de medidas corretivas é possível concluir que os resultados obtidos com a divergência do vetor gradiente d) são melhores que os obtidos com a mediana c), pois preserva mais lesões, marca 1, a forma das mesmas está mais próxima da original, marcas 2,3 e 4 e ainda são observadas reduções no efeito do volume parcial, marcas 5, 6 e 7, embora estas estejam mais relacionadas com a resolução utilizada na imagem.



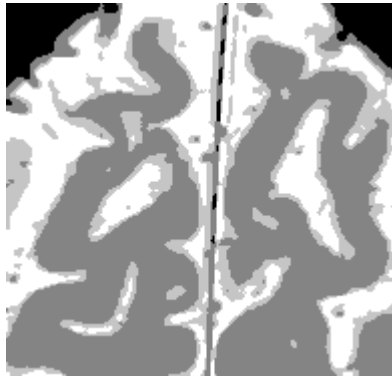
a) Imagem original



b) Segmentação sem correção do ruído de alta-frequência.



c) Filtro de mediana de raio 1.5 mm, pós-processamento.



d) Divergência do vetor gradiente com 3 iterações.

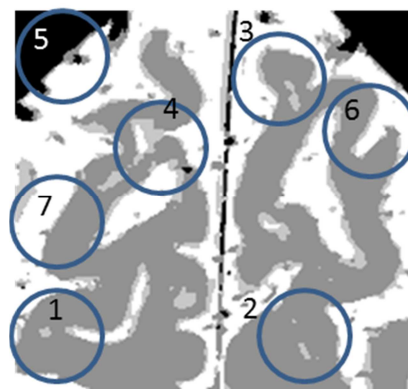


Figura 8-6 Efeito do ruído de alta frequência e medidas de correção.

Estes dados permitem confirmar a melhoria que a utilização da divergência do vetor gradiente trás para o algoritmo de segmentação, na reduções do ruído de alta-frequência como consequência na redução dos erros de classificação.

## 8.6 Conclusão

Neste capítulo foram implementadas duas metodologias para abordar a problemática da identificação e segmentação de *MSL* em indivíduos diagnosticados com *MS*. Na primeira foram utilizados os volumes anatômicos adquiridos em *T1@3T* e em *T2\*COMBINED*, combinando as máscaras de alta resolução criadas por algoritmos do Freesurfer para estimar o sinal de tecido e conseqüentemente suprimir os tecidos ficando apenas com o sinal de lesão. Esta abordagem permite uma melhor visualização das lesões, no entanto, é necessário dispor de bons algoritmos de co-registo de imagem. Pequenas variações no co-registo de imagem produzem informação que é facilmente confundível com o efeito de volume parcial ou com sinal de lesão *subpial*. A segunda abordagem para a *ADSCLMS* é realizada em três etapas, remoção das estruturas não-cerebrais, correção de histograma com segmentação de regiões e correção de não-homogeneidades de intensidade e, terminando com a segmentação de hiperintensidades nos tecidos compatíveis com sinal de lesão.

A implementação da versão modificada do algoritmo *bFCM* para a estimativa de *b* e a utilização da divergência do vetor gradiente sobre as funções pertença utilizando o método variacional para a atenuação do ruído de alta-frequência, representam duas contribuições originais no âmbito desta tese cujo fundamento e desempenho foram também mostrados neste capítulo. Por outro lado, a utilização recursiva do algoritmo *bFCM* em várias etapas, na remoção das estruturas não-cerebrais (etapa 1), correção de intensidades (etapa 2), e aumento do número de classes para modulação do sinal de lesão (etapa 3), representam uma abordagem inovadora na forma de contornar os vários desafios que estas imagens apresentam. De salientar ainda, que o algoritmo trata o volume de dados por completo, e o processo de reamostragem dos volumes para  $(0,333 \times 0,33 \times 0,25 \text{ mm}^3)$  trazer diretamente duas vantagens, a redução do efeito de volume parcial e a garantia da utilização de cortes originais (não-interpolados) na segmentação de lesões.

Por último, o resultado da aplicação desta metodologia à segmentação de lesões corticais e não-corticais permite identificar automaticamente uma grande parte das lesões ficando, por fazer uma avaliação mais quantitativa ao desempenho do algoritmo, devido à não existência de um banco de dados marcados manualmente para o efeito.

## 9. Avaliação dos algoritmos e conclusões

Para avaliar o desempenho dos algoritmos propostos no âmbito desta tese, os resultados são comparados com as marcações manuais feitas por especialistas. Esta comparação pode ser feita visualmente ou no caso de ser possível, utilizando métricas de sensibilidade e especificidade ou índices de similaridade. Por fim são apresentados algumas conclusões sobre o trabalho desenvolvido no âmbito desta tese, terminando o capítulo com uma perspectiva de trabalhos futuros.

### 9.1 Introdução

A avaliação da eficácia dos algoritmos de segmentação é um ponto importante para conhecer o erro associado à sua utilização e escolher o que melhor se adequa à segmentação de lesões.

A secção 9.2 apresenta algumas formas de avaliar a eficácia de algoritmos adaptando-as às abordagens utilizadas nesta tese para a segmentação *MSL* nos tecidos *WM* e *GM*.

### 9.2 Desempenho do algoritmo

A avaliação do desempenho do algoritmo é realizada através da comparação dos resultados obtidos com um *gold standard*. No caso das *MSL* são as marcações manuais realizadas por especialistas do *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging*. O algoritmo utilizado classificou a imagem em 4 classes (*FUNDO*, *WM-GM*, *CSF* e *LESÃO*) nos volumes fornecidos. Equacionado o problema como um teste binário, o *pixel* é classificado como *MSL* ou tecido normal *TN*. Existem quatro situações possíveis de ocorrer e cujo peso pode influenciar na análise do desempenho do algoritmo:

- O algoritmo deu positivo e existe lesão – *VP* (Verdadeiro Positivo);
- O algoritmo deu positivo e não existe lesão – *FP* (Falso Positivo);
- O algoritmo deu negativo e existe lesão – *FN* (Falso Negativo);
- O algoritmo deu negativo e não existe lesão – *VN* (Verdadeiro Negativo);

A Figura 9-1 ilustra os resultados obtidos num teste hipotético de marcação manual de lesões, a), o resultado obtido pelo algoritmo, b), e as operações sobre conjuntos, utilizadas na obtenção das medidas para avaliar a eficácia do algoritmo.

a) Gold Standard

b) Segmentação

c) Avaliação

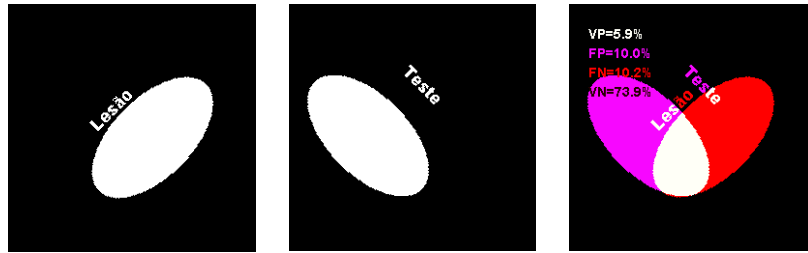


Figura 9-1. Avaliação do desempenho de um hipotético algoritmo de classificação (teste) em comparação com um gold standard (marcação manual)

A partir dos dois conjuntos obtidos é possível, recorrendo a operações lógicas *AND* e *NOT* sobre a imagem, cruzar os resultados da marcação manual (Lesão) com o resultado do algoritmo (Teste). A Tabela 9.1 mostra o resultado do cruzamento de todas as possibilidades lógicas.

Tabela 9.1. Tabela de verdade das operações lógicas de classificação de um teste de diagnóstico.

Teste (T)	Lesão (L)	TP	FP	FN	TN
1	1	1	0	0	0
1	0	0	1	0	0
0	1	0	0	1	0
0	0	0	0	0	1
$VP = T \cap L$		$VN = \bar{T} \cap \bar{L}$			
$FP = T \cap \bar{L}$		$FN = \bar{T} \cap L$			

Da observação da tabela é possível concluir que segue a lógica de um decodificador com duas entradas (Teste e Lesão) e quatro saídas (*TP,FP,FN,TN*). Um bom teste apresenta baixos valores de *FP* e *FN*. A partir destas medidas são obtidos vários índices para avaliar a eficácia do teste.

Na Tabela 9.2 podem ser consultados alguns dos índices mais utilizados. O critério de similaridade (*SI*) aplica-se à área da lesão corretamente classificada relativamente às áreas totais de lesão, tanto no *gold standard* como na imagem segmentada. A *overlap fraction (OF)* e a *extra fraction (EF)* especificam as áreas que foram corretamente e erradamente classificadas respetivamente, como área de lesão, relativamente à área de lesão no *gold standard*. Da análise da Tabela 9.2 podemos verificar que uma predição perfeita apresenta os indicadores  $SI=1$ ,  $OF=1$  e  $EF=0$ . Na prática, para algoritmos de classificação, um resultado de  $SI > 0.7$  já representa um excelente resultado (Khayati, Vafadust et al. 2008).

A validade do algoritmo de segmentação pode ainda ser avaliada por outros dois parâmetros: a especificidade e a sensibilidade. Ambos os parâmetros têm em consideração as percentagens de *TP*, *FP*, *TN* e *FN*, sendo a sensibilidade definida como a capacidade do teste de identificar lesões. Pelo contrário, a especificidade é a habilidade que o teste possui de classificar corretamente tecido normal. O teste ideal apresentaria 100% de especificidade e 100% de sensibilidade, o que seria de esperar de um *gold standard*, não acontecendo em algoritmos de segmentação que se querem simples, de baixo custo.

Tabela 9.2. Resumo de alguns índices utilizados para avaliar a eficácia de um teste ou algoritmo.

		Resultado do Perito		Cálculo da Preditividade do Teste	
		Lesão (L)	Sem Lesão (S)		
Resultado do Algoritmo	Positivos	TP $\hat{P}(+L)P(L)$	FP $\hat{P}(+S)P(S)$	Preditividade positiva $\frac{VP}{VP+FP}$	Probabilidade à Posteriori de ser lesão dado que o teste é positivo. $\hat{P}(\omega=L X=+)$
	Negativos	FN $\hat{P}(-L)P(L)$	TN $\hat{P}(-S)P(S)$	Preditividade negativa $\frac{VN}{FN+VN}$	Probabilidade à Posteriori de não ser lesão dado que o teste é negativo. $\hat{P}(\omega=S X=-)$
Obtenção dos parâmetros de eficácia dos testes (índices utilizados)					
		Sensibilidade	Especificidade	Razão de Verossimilhanças	
		$S = \frac{VP}{VP+FN}$	$E = \frac{VN}{VN+FP}$	$RV^+ = \frac{S}{1-E}$	$RV^- = \frac{1-S}{E}$
		Probabilidade condicional do teste positivo dado ser uma lesão $\hat{P}(X=+ \omega=L)$	Probabilidade condicional do teste negativo dado que o não há lesão $\hat{P}(X=- \omega=S)$	Similaridade $SI = \frac{2VP}{2VP+FP+FN}$	Fracção de Sobreposição $OF = \frac{VP}{VP+FN}$ Fracção Extra $EF = \frac{FP}{VP+FN}$

O ponto de corte desejável deve ser definido tendo em conta a importância relativa da especificidade e sensibilidade para cada caso em concreto. Como exemplo, quando estão em causa procedimentos que envolvem determinado tipo de riscos, como é o caso das cirurgias, devem-se evitar os resultados falsos-positivos, pelo que nesta situação, o ponto de corte deve ser definido de tal forma que aumente a especificidade do teste (Cunha, Eiras et al. 2011).

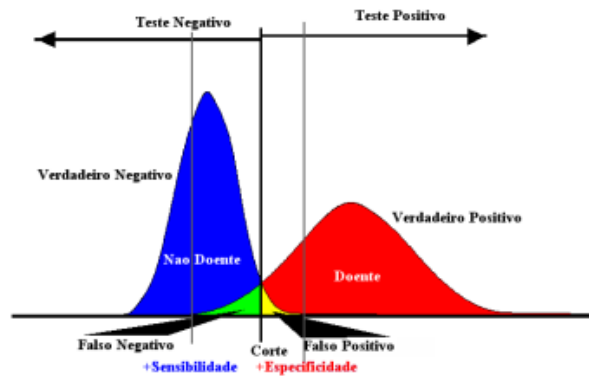


Figura 9-2. Avaliação do desempenho do Algoritmo

Em geral, uma tentativa de melhorar a sensibilidade reduz a especificidade e vice-versa. Se o algoritmo apresenta uma linha de corte que elimine praticamente todos os falsos negativos irá apresentar uma elevada sensibilidade reduzindo a especificidade, indicando que a maior parte das lesões marcadas manualmente foram detetadas, mas existem muitas outras regiões segmentadas pelo algoritmo como lesão que não foram marcadas manualmente como se tratando de uma lesão, Figura 9-2. Se o algoritmo apresenta uma linha de corte que elimina a quase totalidade de falsos positivos, apresenta uma elevada especificidade, significando que o algoritmo é bom a classificar tecido saudável, mas não garante que haja lesões classificadas como tecido normal, Figura 9-2. Para o teste ser ideal não se deveriam verificar sobreposições o que resultaria em 100% de sensibilidade e especificidade.

### 9.3 Índice de Similaridade

Outra forma de medir a eficácia do algoritmo e comparar com marcações manuais é utilizar métricas de similaridade.

#### 9.3.1 Índice de Similaridade de Jaccard ( $SI^*$ )

Este índice tem em conta a relação espacial existente entre o número de pixéis comuns a duas segmentações, quando temos em estudo duas variáveis e é determinado pela seguinte equação:

$$SI^* = \frac{VP}{VP + FP + FN} \quad \text{Equ.9.1}$$

Sendo que para  $SI^*=1$ , significa que as áreas marcadas pelos dois métodos (manual e algoritmo) coincidem a 100%, e quando  $SI^*=0$ , significa que não existe concordância. Observando a Equ.9.1 é fácil verificar que quando a divergência entre os dois métodos diminui, ou seja  $FP$  e  $FN$  tendem para zero o índice tende para 1. Assim sendo quanto mais próximo de um o índice se aproximar melhor o desempenho do algoritmo.

### **9.3.2 Índice de Similaridade de Sorensen ( $SI^{**}$ )**

Este índice é idêntico ao anterior mas aumenta a importância dada às áreas marcadas pelos dois métodos, ou seja o índice é obtido através da equação:

$$SI^{**} = \frac{2 * VP}{2 * VP + FP + FN} \quad \text{Equ.9.2}$$

Quando o  $SI^{**} = 1$  tem-se uma marcação perfeita e quando obtido um  $SI^{**} = 0$ , não existe associação entre as variáveis em estudo. Assim sendo, quanto mais próximo da unidade o índice se encontrar, melhor o desempenho do algoritmo a segmentar lesões.

## **9.4 Análise de Resultados**

A análise dos resultados é estruturada segundo as três etapas implementadas pelo algoritmo, extração de estruturas não-cerebrais, correção de intensidades e segmentação de lesões.

### **9.4.1 Extração de Estruturas não-Cerebrais**

Este tópico foi estudado na sub-secção 5.2.8 onde foram apresentados os resultados do algoritmo implementado e aplicado às sequências nativas  $T2^* @ 7T$  onde se verificou que a concordância entre os limites do cérebro e o resultado do algoritmo é muito grande nestas imagens. A não apresentação de um índice de similaridade prende-se com o facto de não dispormos de marcação manual para os limites do cérebro, uma vez que os objectivos médicos que proporcionaram este trabalho não carecem de tais marcações.

### **9.4.2 Correção de não-Homogeneidades de Campo**

A correção de não-homogeneidades de campo foi estudada nas secções 5.3, 7.4.3, 7.9 e 7.10 e a eficácia da correção pelo método apresentado, foi avaliada pela capacidade do algoritmo segmentar regiões sem ocorrer fragmentação das mesmas devido ao efeito dos gradientes de intensidade de baixa-frequência.

### **9.4.3 Atenuação do Ruído Aditivo de Alta-Frequência**

A atenuação do ruído de alta-frequência com recurso à divergência do vetor gradiente das funções pertença foi apresentada na secção 7.6 e o resultado da sua aplicação estudado no fim do capítulo 8 onde é feita uma comparação entre a não utilização de qualquer medida corretiva em relação ao ruído de alta-frequência com a aplicação de um filtro de mediana e a aplicação da divergência do vetor gradiente recorrendo ao método variacional.

#### ***9.4.4 Segmentação de Lesões Corticais e não Corticais***

A avaliação do desempenho do algoritmo na segmentação de lesões corticais e não-corticais só foi possível ser efectuada através de uma inspeção visual. Como apresentado na secção 8.5 muitas são as limitações que impedem a avaliação quantitativa do desempenho do algoritmo. A não existência de um banco de dados completo marcado manualmente para este efeito, as marcações disponibilizadas não contemplam o conjunto total de lesões existentes e estão restringidas às zonas corticais, chegando mesmo a verificar-se que lesões leocorticais só estão marcadas na região cortical, e por último a linha marcada manualmente a circunscrever a lesão não foi traçada com rigor. De facto o médico previlgiou a deteção em detrimento da segmentação.

A avaliação apenas das lesões na região cortical, também se torna difícil de analisar, pois é necessário o cruzamento da informação dos volumes em  $T1^*@3T$  para delimitar a região cortical, o que obriga à utilização ou desenvolvimento de algoritmos de co-registo e que estão fora do âmbito desta tese. Em alternativa, poderiam ser utilizadas as máscaras de alta resolução fornecidas pelos algoritmos do Freesurfer, mas estas foram desenvolvidas para os volumes  $T2^*COMBINED$  e não se aplicam diretamente aos volumes  $T2^*@7T$  onde realmente foi feita a pesquisa e marcação manual de lesões.



## 9.4 Conclusões

Esta secção apresenta as principais conclusões desta tese que estão intimamente ligadas às respostas que foram sendo dadas ao longo do trabalho às questões de investigação apresentadas no capítulo 1. As conclusões são apresentadas questão a questão.

***Questão 1: Os volumes T2COMBINED são adequados para a aplicação de algoritmos de segmentação automática de MSL.***

Esta hipótese foi estudada no capítulo 4 e rejeitada devido a alguns problemas que podem surgir durante a produção dos volumes trabalhados *T2COMBINED*, tais como:

- Mau casamento de intensidades entre as aquisições parciais;
- Falhas de aquisições devido ao movimento do paciente;
- Não se dispõe da marcação manual de *MSL* nestes volumes.

Os dois primeiros motivos podem não surgir nalguns volumes, o que permitiria utilizar os algoritmos nos volumes sem estes defeitos. Quanto ao terceiro motivo, não dispomos das competências necessárias para realizar a marcação manual de *MSL* nos volumes *T2COMBINED*. Assim sendo a resposta a esta questão é negativa, mas sendo corrigidos os erros apontados e havendo um volume marcado manualmente, é uma boa hipótese para pesquisa de *MSL*.

***Questão 2: Os volumes nativos adquiridos em T2\*@7T são adequados para a aplicação de algoritmos de segmentação automática de MSL.***

A resposta a esta questão foi sendo dada durante os restantes capítulos. A resposta foi positiva, no entanto foi necessário a introdução de procedimentos complementares como remoção de estruturas não-cerebrais, correção de não-homogeneidades de campo, correções de intensidades e atenuação do ruído de alta frequência para se obter sucesso.

***Questão 3: As não-homogeneidades de campo produzidas pelas antenas de gradiente interferem nos algoritmos de segmentação.***

A resposta a esta questão foi positiva. No capítulo 6 ao aplicar o algoritmo *EM* e no capítulo 7 ao aplicar o algoritmo *bFCM* com sigma nulo, é possível verificar a fragmentação das regiões devido às não homogeneidades de campo existentes nestas imagens e à criação de regiões cujas fronteiras não correspondem às dos tecidos.

***Questão 4: As estruturas não-cerebrais influenciam na resposta dos algoritmos.***

A resposta a esta questão é positiva. As estruturas que não fazem parte do estudo influenciam na resposta dos algoritmos pois acrescentam informação que pode sobrepor-se à informação proveniente das regiões em estudo, como foi estudado no fim do capítulo 6.

***Questão 5: O ruído de alta frequência não influencia na resposta dos algoritmos de segmentação.***

A resposta a esta questão foi negativa. Quer no capítulo 6 aquando da aplicação do algoritmo *EM* a volumes com correção de campo, quer no capítulo 7 aquando da aplicação do algoritmo *bFCM* modificado, verificaram-se erros de classificação devido à presença do ruído de alta-frequência.

***Questão 6: A supressão digital de tecidos aumenta a visualização das MSL.***

A resposta a esta questão é positiva. No capítulo 7 foi testada esta hipótese com a utilização da informação proveniente das máscaras do Freesurfer e os volumes *brain* e *T2COMBINED*.

***Questão 7: A junção da informação proveniente dos dois volumes aumenta a eficácia na deteção de MSL.***

Não foi possível obter a resposta a esta questão. Este facto está relacionado com a necessidade de utilização de algoritmos de co-registo muito eficazes para se poder beneficiar da dupla informação. Como os resultados do ajuste dos dois volumes não foram suficientemente finos, não foi possível responder a esta questão.

***Questão 8: A utilização isolada do córtex ou WM aumenta a eficácia da deteção de ML.***

Não foi possível obter conclusões que permitissem a resposta a esta questão. No capítulo 6 foram procuradas híper-intensidades nos tecidos *GM*, *WM* e *CSF*, e mistura de Gaussianas para caracterizarem o tecido normal e as *MSL*, através do recurso às máscaras criadas pelo Freesurfer e ao co-registo dos dois volumes *brain* e *T2COMBINED*. Ao analisar o resultado aplicado apenas à região cortical surge uma franja de híper-sinal *subpial*, contornando todo o córtex por fora, no córtex proveniente do volume *brain*, indicando claramente um erro. Este erro pode estar associado ao efeito do volume parcial, mais evidente no volumes *T1@3T* e/ou associado a erros de co-registo e obtenção das máscaras. No córtex proveniente do volume *T2COMBINED*, este efeito não é notado, no entanto surgem zonas mais híper-intensas que outras, eventualmente mais associadas a pequenas variações de intensidade no próprio tecido do que propriamente relacionadas com *MSL*. Por

último, o facto de não dispormos de marcações manuais destes volumes não permitirá analisar o resultado final obtido da segmentação de *MSL* nos tecidos em separado.

***Questão 9: É possível detetar Automaticamente e segmentar MSL usando apenas as aquisições parciais adquiridas para em T2\*@7T.***

A resposta a esta questão é positiva. Como demonstrado no capítulo 8, o algoritmo desenvolvido deteta e segmenta automaticamente lesões corticais e não corticais.

***Questão 10: Não é possível identificar Automaticamente MSL corticais usando apenas as aquisições parciais adquiridas em T2\*@7T.***

A resposta a esta questão é positiva. O facto de as sequências patológicas não revelarem os limites do córtex com a *WM*, obriga a recorrer a sequências anatómicas para esta tarefa, a de separação das lesões corticais das lesões da *WM*.

## **9.5 Sugestões para Trabalho Futuro**

As sugestões propostas para trabalho futuro passam pelo desenvolvimento de novas técnicas em especial de pós-processamento que permitam identificar todos os tipos de lesão que aparecem no córtex em especial as sub-pial. Os algoritmos tradicionais não têm capacidade para fazerem tal classificação uma vez que não há nada de semelhante na *WM*. Além disso estas lesões aparecem em sítios onde se faz sentir fortemente o efeito do volume parcial dificultando significativamente a sua detecção.

Outra direcção de pesquisa importante passa pela melhoria de técnicas já existentes mas que precisam ser trabalhadas para poderem ser utilizadas na detecção de *MSL*. Referimo-nos por exemplo à melhoria dos algoritmos de co-registo que poderão permitir a utilização de técnicas multiespectral, capazes de aumentar a eficácia na detecção das lesões. Nesta direcção de investigação pode incluir-se também a correção dos erros nos volumes *T2COMBINED* que poderão torná-los uma boa opção para pesquisa de lesões permitindo também efectuar lá as segmentações manuais, podendo desta forma tirar partido da melhoria da resolução espacial existente nestes volumes o que potencia melhores resultados de segmentação automática.

Por último, a utilização na prática do algoritmo de *ADSCLMS* exigirá um estudo mais abrangente envolvendo mais indivíduos, mais marcações manuais para poder avaliar a sua eficácia e melhorar o seu resultado.

## 10. Referências

- Abras, G. N. and V. L. Ballarin (2005). "A Weighted K-means Algorithm applied to Brain Tissue Classification." JCS&T **5**(3): 121-126.
- Admiraal-Behloul, F., D. M. J. Van den Heuvel, et al. (2005). "Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly." Neuroimage **28**: 607-617.
- Ahmed, M. N., S. M. Yamany, et al. (2002). "A Modified Fuzzy C-Means Algorithm for Bias Field Estimation and Segmentation of MRI Data." IEEE **21**(3): 193-199.
- Ardekani, B. A. and A. H. Bachman (2009). "Model-based Automatic Detection of the Anterior and Posterior Commissures on MRI Scans." Neuroimage **46**(3): 677-682.
- Bagnato, F., J. A. Butman, et al. (2006). "In vivo detection of cortical plaques by MR imaging in patients with multiple sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **27**(10): 2161-7.
- Balafar, M. A. (2012). "Review of Intensity Inhomogeneity Correction Methods for Brain MRI Images." International Journal on Technical and Physical Problems of Engineering **4**(4): 60-66.
- Balafar, M. A., A. R. Ramli, et al. (2010). "Review of brain MRI image segmentation methods." Artif Intell Rev **33**: 261-274.
- Bezdek, J. C. (1981). Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms, Plenum Press.
- Bo, L., C. A. Vedeler, et al. (2003). Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. Mult Scler. **9**: 323-31.
- Borgefors, G. (1988). "Hierarchical chamfer matching: a parametric edge matching algorithm." IEEE 849-865.
- Brown, M. A. and R. C. Semelka (2010). MRI: Basic Principles and Applications, Wiley-Blackwell.
- Cohen-Adad, J., T. Benner, et al. (2011). "In vivo evidence of disseminated subpial T2\* signal changes in multiple sclerosis at 7 T: a surface-based analysis." Neuroimage **57**(1): 55-62.
- Collins, D. L., P. Neelin, et al. (1994). "Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space." Journal of Computer Assisted Tomography **18**(2): 192-205.
- Collins, D. L., P. Neelin, et al. (1995). "Automatic 3-D model based neuroanatomical segmentation." Human Brain Mapping **3**(3): 190-208.
- Confavreux, C. and S. Vukusic (2006). "Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept." Brain **129**(Pt 3): 606-16.
- Cunha, G., M. Eiras, et al. (2011). Bioestatística e Qualidade na Saúde, LIDEL.
- Dale, A. M., B. Fischl, et al. (1999). "Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction." Neuroimage **9**(2): 179-94.
- Dempster, A., N. Laird, et al. (1977). "Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm." Journal of Royal Statistical Society. Series B. **39**(1): 1-38.
- Despotovic, I., I. Segers, et al. (2012). "Automatic 3D graph cuts for brain cortex segmentation in patients with focal cortical dysplasia." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2011**: 7981-4.
- Dunn, J. C. (1974). "A Fuzzy Relative of the ISODATA Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters." Journal of Cybernetics **3**(3): 32-57.
- Dutta, R. and B. D. Trapp (2010). "Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis." Prog Neurobiol **93**(1): 1-12.

- Fischl, B. and A. M. Dale (2000). "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(20): 11050-5.
- Greve, D. N. and B. Fischl (2009). "Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration." Neuroimage **48**(1): 63-72.
- Hogg, R. V. and A. T. Craig (1978). Introduction to mathematical statistics / Robert V. Hogg, Allen T. Craig, Introduction to mathematical statistics.
- Hong, L. and D. Zu (2006). "Shimming Permanent Magnet of MRI Scâneres." PIERS Online **3**(6).
- Ji, Z., Q. Chen, et al. (2010). "MR Image Segmentation and Bias Field Estimation Using Coherent Local and Global Intensity Clustering." IEEE Circuits and Systems Society: 578-582.
- Kass, M., A. Witkin, et al. (1988). "Snakes: Active Contour Models." International Journal of Computed Vision: 321-331.
- Kawa, J. and E. Pietka (2007). "Kernelized fuzzy c-means method in fast segmentation of demyelination plaques in multiple sclerosis." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2007**: 5616-9.
- Khayati, R., M. Vafadust, et al. (2008). "Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model." Comput Biol Med **38**(3): 379-90.
- Khayati, R., M. Vafadust, et al. (2008). "A novel method for automatic determination of different stages of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images." Comput Med Imaging Graph **32**(2): 124-33.
- Kidd, D., F. Barkhof, et al. (1999). "Cortical lesions in multiple sclerosis." Brain **122** (Pt 1): 17-26.
- Kornek, B., M. K. Storch, et al. (2000). "Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions." Am J Pathol **157**(1): 267-76.
- Kutzelnigg, A. and H. Lassmann (2005). "Cortical lesions and brain atrophy in MS." J Neurol Sci **233**(1-2): 55-9.
- Lewis, J. P. (1995). Fast Template Matching: 120-123.
- MacQueen, J. B. (1967). Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations. Proceedings of 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Berkeley, University of California Press.
- Maes, F., A. Collignon, et al. (1997). "Multimodality image registration by maximization of mutual information." IEEE Trans Med Imaging **16**(2): 187-98.
- Mainero, C., T. Benner, et al. (2009). "In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI." Neurology **73**(12): 941-8.
- Mainero, C. e. a. (2012). "Focal Cortical Lesion Detection in Multiple Sclerosis: 3 Tesla DIR Versus 7 Tesla FLASH-T2\*." JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 2011 Nov 1. Retrieved 3, 35, from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.22847/pdf>
- Nielsen, A. S., R. P. Kinkel, et al. (2012). "Focal cortical lesion detection in multiple sclerosis: 3 Tesla DIR versus 7 Tesla FLASH-T2." J Magn Reson Imaging **35**(3): 537-42.
- Pedrini, H. and W. R. Schwartz (2008). Análise de Imagens Digitais - Princípios, Algoritmos e Aplicações. São Paulo, Thomson Learning.
- Picard, F. (2007). "An introduction to mixture models." SSB **7**.
- Pitt, D., A. Boster, et al. (2010). "Imaging cortical lesions in multiple sclerosis with ultra-high-field magnetic resonance imaging." Arch Neurol **67**(7): 812-8.
- Pooley, R. A. (2005). "Fundamental Physics of MR Imaging." RadioGraphics: 1087-1099.

- Pouwels, P. J., J. P. Kuijter, et al. (2006). "Human gray matter: feasibility of single-slab 3D double inversion-recovery high-spatial-resolution MR imaging." Radiology **241**(3): 873-9.
- Prakash, K. N. B., Q. Hu, et al. (2006). "Rapid and Automatic Localization of the Anterior and Posterior Commissure Point Landmarks in MR Volumetric Neuroimages." Acad Radiol **13**: 36-54.
- Priebe, C. E. (1994). "Adaptive Mixtures." Journal of the American Statistical Association **89**: 796-806.
- Ramasamy, D. P., R. H. Benedict, et al. (2009). "Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study." J Neurol Sci **282**(1-2): 47-54.
- Ramirez, J., E. Gibson, et al. (2011). "Lesion Explorer: a comprehensive segmentation and parcellation package to obtain regional volumetrics for subcortical hyperintensities and intracranial tissue." Neuroimage **54**(2): 963-73.
- Roche, A., G. Malandain, et al. (1998a). "Multimodal image registration by maximization of the correlation ratio."
- Roche, A., G. Malandain, et al. (1998b). "The correlation ratio as a new similarity measure for multimodal image registration."
- Roshni V.S., R. K. (2005). "Using Mutual Information and Cross Correlation as Metrics for Registration of Images." Journal of Theoretical and Applied Information Technology.
- Saad, Z. S., D. R. Glen, et al. (2009). "A new method for improving functional-to-structural MRI alignment using local Pearson correlation." Neuroimage **44**(3): 839-48.
- Schmidt, P., C. Gaser, et al. (2012). "An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis." Neuroimage **59**(4): 3774-83.
- Shaltenbrand, G. and W. Warhren (1977). Atlas for stereotaxy of the human brain., George Thieme.
- Shiee, N., P. L. Bazin, et al. (2010). "A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions." Neuroimage **49**(2): 1524-35.
- Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data." IEEE **17**: 87-97.
- Studholme, C., D. J. Hawkes, et al. (1998). "Normalized entropy measure for multimodality image alignment. ." Medical Imaging: 132-143.
- Tallantyre, E. C., P. S. Morgan, et al. (2010). "3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions." J Magn Reson Imaging **32**(4): 971-7.
- Tremlett, H., Y. Zhao, et al. (2009). "Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities." J Neurol **256**(3): 374-81.
- Vovk, U., F. Pernus, et al. (2007). "A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI." IEEE Transactions on Medical Imaging (TMI) **26**(3): 405-421.
- Wegner, C., M. M. Esiri, et al. (2006). "Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis." Neurology **67**(6): 960-7.
- Weishaupt, D., V. D. Kochli, et al. (2008). How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging, Springer.
- Wells, W. M., 3rd, P. Viola, et al. (1996). "Multi-modal volume registration by maximization of mutual information." Med Image Anal **1**(1): 35-51.
- Wyawahare, M., P. Patil, et al. (2009). "Image Registration Techniques: An overview " International Journal of Signal Processing, Image Processing and Pattern Recognition **3**.

- Xu, C. (1999). "Deformable Models with Application to Human Cerebral Cortex Reconstruction from Magnetic Resonance Images." A dissertation submitted to the Johns Hopkins University in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy.
- Yang, M. S. and H. S. Tsai (2008). "A Gaussian kernel-based fuzzy c-means algorithm with a spatial bias correction." Pattern Recognition Letters **29**: 1713-1725.
- Zanetti, M. and A. Vitti (2013). "The Blake-Zissserman Model for Digital Surface Models Segmentation." ISPRS Annals of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences **II(5)**: 355-360.
- Zivadinov, R., O. Dolezal, et al. (2006). "A longitudinal study of cortical atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over a 2-year period." J Neurol: 56-57.

## 11. Anexo 1 – Natureza da transformação no registo de imagem

Relativamente à natureza das transformações no registo de imagem, estas podem ser:

### Transformações Rígidas

As transformações mais comuns são as transformações rígidas ou de corpo rígido (translação, rotação) que não alteram a distância entre os pontos da imagem a transformar. O comportamento rígido é típico de muitas partes do corpo, como os ossos.

As transformações podem ser descritas através de matrizes, que tornam a sua compreensão mais compacta e tratável.

*Matriz de translação:* permite deslocar qualquer ponto da imagem ou volume para um novo ponto do espaço através do movimento de translação.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \Delta x \\ 0 & 1 & 0 & \Delta y \\ 0 & 0 & 1 & \Delta z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (11.1)$$

*Matriz de rotação:* Permite rodar a imagem em torno da origem sobre qualquer um dos ângulos. O conjunto das três matrizes de rotação em torno do eixo dos XX's, YY's e ZZ's, respetivamente, está demonstrado de seguida:

$$R_x = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta & -\sin \theta & 0 \\ 0 & \sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad R_y = \begin{bmatrix} \cos \varphi & 0 & \sin \varphi & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin \varphi & 0 & \cos \varphi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad R_z = \begin{bmatrix} \cos \psi & -\sin \psi & 0 & 0 \\ \sin \psi & \cos \psi & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (11.2)$$



As transformações de rotação e translação completam a coleção de transformações rígidas e podem ser resumidas na equação:

$$P' = R(P) + t \quad (11.3)$$

Onde o ponto P atinge a nova posição, P', através da combinação das transformações de translação t e rotação R.

### Similaridade

As transformações de similaridade permitem a alteração na escala, de igual valor em todas as dimensões de forma a não alterar a relação entre largura, altura e comprimento.

O controlo do redimensionamento é realizado através dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  colocados sobre a diagonal da matriz de transformação indicando os fatores de escala em x, y e z respetivamente. No caso de existir similaridade  $\alpha = \beta = \gamma$ , mantém-se a uniformidade no novo dimensionamento.

*Matriz de escala:* Permite reduzir ou aumentar a distância entre os pontos no espaço em relação à origem.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (11.4)$$

### Afim

A transformação afim permite a utilização do conjunto mais complexo de transformações lineares, incluindo a alteração de escala não uniforme em qualquer eixo e ainda o cisalhamento.

*Matriz de Reflexão:* A reflexão produz o efeito de uma imagem invertida ou refletida num espelho. A reflexão poder-se-á realizar nos planos xy, xz e yz e a suas respetivas matrizes de transformação são:

$$E_{xy} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad E_{xz} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad E_{yz} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

**(11.5)**

*Matriz de cisalhamento:* Permite alterar o posicionamento dos pontos numa direção paralela a um plano de coordenadas. Por exemplo, se considerarmos um conjunto de imagens xy amontoadas sobre o eixo z, um cisalhamento xy permite deslocar os cortes na direção de x e y, mantendo as suas posições sobre z e a matriz de transformação pode ser dada por:

$$C_{xy} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & c_x & 0 \\ 0 & 1 & c_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad C_{xz} = \begin{bmatrix} 1 & c_x & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & c_z & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad C_{yz} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ c_y & 1 & 0 & 0 \\ c_z & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

**(11.6)**

As transformações afins expandem o grau de liberdade das transformações mantendo, no entanto, o paralelismo das linhas, permitindo assim alterar a distância entre os pontos (escala) e o cisalhamento que permite os deslizamentos dos planos paralelamente uns aos outros.

### Projetiva

As transformações projetivas permitem que cada ponto de um objeto no espaço 3D seja projetado num plano. Se a projeção se fizer por linhas paralelas é designada de projeção ortográfica, no caso das linhas de projeção divergirem do centro da projeção estamos perante uma projeção em perspetiva.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ w' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} & p_{14} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} & p_{24} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} & p_{34} \\ p_{42} & p_{42} & p_{43} & p_{44} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{bmatrix}$$

**(11.7)**

Na obtenção de uma radiografia convencional, a ampola dispara um feixe de raios-X, divergente da ampola até ao alvo, onde é projetada em perspetiva uma imagem da densidade óssea de um dado paciente.

Outro caso muito usado em angiografia é a utilização da intensidade máxima projetada (MIP) onde é projetado no plano z o valor máximo entre todos os cortes obtidos para cada coluna de *pixels*. Desta forma obtém-se uma projeção ortográfica de um angioma.

### **Não-Linear**

As transformações não-lineares procuram eliminar o efeito de uma lente ou até outras alterações mais complexas e como tal utilizam polinómios interpoladores como curvas de Bezie e Spline.

## 12. Anexo 2 – Métricas de Similaridade

Durante o processo de registo de imagem as métricas de similaridade são muito importantes de modo a medir o resultado do registo tendo em conta um padrão.

Diferentes métricas têm as suas próprias vantagens e o seu campo de aplicação, sendo escolhidas tendo em conta o tipo de imagem a registar.

### LS

O método de LS é um procedimento que tem como objetivo determinar a melhor linha de ajuste para os dados de entrada, sendo representado da seguinte forma:

$$LS(A, B) = \sum_{ij} (a_{ij} - b_{ij})^2, [0; +\infty[ \quad (12.1)$$

### CR

O CR é a medição da relação entre a dispersão estatística dentro de categorias individuais e a dispersão em toda a população ou amostra. A medição é definida como o coeficiente de dois desvios-padrão, representando estes tipos de variação.

$$CR(A, B) = \frac{1}{Var(A)} \sum_k \frac{n_k}{N} Var(Y_k), [0; 1] \quad (12.2)$$

### CC

A medida de correlação cruzada (CC) tem sido utilizada em registo de imagem quer para comparar a grau de ajuste das duas imagens, como para procurar o pico de maior correlação de um pedaço da imagem através da equação:

$$CC(u, v) = \sum_{ij} A(i, j)B(i - u, j - v) \quad [0; +\infty[ \quad (12.3)$$

Onde  $u, v$  representam a translação da imagem B na procura do ponto de maior correlação.

Visto que esta medida não é invariante às variações de intensidades nas imagens, devido à fonte de luz ou aos efeitos de gradiente, como é o caso das não-homogeneidades em MRI, uma medida mais adequada é utilizar a correlação cruzada normalizada (NCC).

## NCC

O NCC (Lewis 1995) é o exemplo clássico da medida da similaridade entre duas imagens e que é usado para medir o grau de ajuste entre duas imagens a alinhar. Este coeficiente pode ser visto como a covariância a dividir pelo produto do desvio padrão das duas imagens, ou seja:

$$NC(A, B) = \frac{\sum_{ij} (a_{ij} - \mu_A)(b_{ij} - \mu_B)}{\sqrt{\sum_{ij} (a_{ij} - \mu_A)^2} \sqrt{\sum_{ij} (b_{ij} - \mu_B)^2}}, [-1,1] \quad (12.4)$$

Onde  $a_{ij}$  e  $b_{ij}$  são os valores de intensidade dos *pixels* homólogos da imagem A e da imagem B respetivamente, e  $\mu_A$  e  $\mu_B$  são as intensidades médias de cada imagem.

Esta medida estatística está compreendida entre [-1,1] onde 1 indica que as duas imagens são iguais e estão completamente sobrepostas, 0 que não existe correlação e -1 indica que existe uma correlação inversa entre as duas imagens, no caso, por exemplo, de termos uma imagem que seja o negativo da outra.

Esta técnica pode ser utilizada para procurar na imagem a posição de uma determinada região.

O NCC é uma boa medida da qualidade do alinhamento no caso de imagens do mesmo indivíduo para estudos longitudinais onde se pretende detetar a evolução da região de interesse ao longo do tempo, (Roshni V.S. 2005), como é o caso de uma lesão, tumor ou alterações anatómicas.

$$W(A, B) = \sum_k \frac{n_k}{N} \frac{Var(Y_k)}{\mu(Y_k)} \quad [0; +\infty[ \quad (12.5)$$

## MI

A utilização do índice de informação mútua foi proposta como medida da qualidade de registo de imagem por Viola and Wells (1995), Collignon et al. (1995), and Studholme et al. (1995). Este índice baseia-se na teoria da informação utilizando o conceito de entropia e é dado por:

$$MI(A, B) = H(A, B) - H(A) - H(B), ] - \infty, 0] \quad (12.6)$$

O MI e o NMI, referido de seguida, são mais frequentemente utilizados no registo de imagens de modalidades diferentes. No entanto, nem sempre são visíveis as mesmas

estruturas e as intensidades não são semelhantes ou correspondem a outras escalas (Greve and Fischl 2009).

## **NMI**

A NMI é muitas vezes utilizada para avaliar o resultado do agrupamento, a recuperação de informação, a seleção de características, entre outros.

$$MI(A, B) = \frac{H(A, B)}{H(A) + H(B)}, [0;1] \quad (12.7)$$

## **BBR**

De modo a dar resposta às limitações dos algoritmos anteriores foi desenvolvido um algoritmo designado de BBR para proceder ao registo de duas imagens bastante diferentes como acontece no caso do registo intermodal ou quando apenas uma parte do conteúdo foi adquirida, como é caso particular dos dados adquiridos para este trabalho de T2\*.

A imagem de referência deverá ter resolução e qualidade suficientes para extrair as superfícies de separação dos diferentes tecidos. A imagem a registar é então alinhada com a de referência através da maximização da intensidade do gradiente nas zonas fronteiras. Este algoritmo tem apresentado melhores resultados no registo de imagens de fMRI ou mesmo no registo de volumes parciais do que os algoritmos que utilizam a informação mútua normalizada.

### 13. Anexo 3 – Tipos de Interpolação

Os vários tipos de interpolação que podem ser aplicados no registo de imagem são descritos seguidamente:

#### Interpolação pelo vizinho mais próximo

A interpolação pelo vizinho mais próximo é a mais simples e passa por atribuir à nova posição o valor existente no vizinho mais próximo.

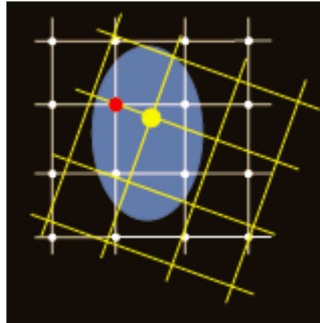


Figura 13-1. Representação esquemática da interpolação pelo vizinho mais próximo

$$f(x', y') = f(\text{round}(x), \text{round}(y)) \quad (13.1)$$

Sendo  $\text{round}(x)$  a função que aproxima um número para o seu valor inteiro mais próximo.

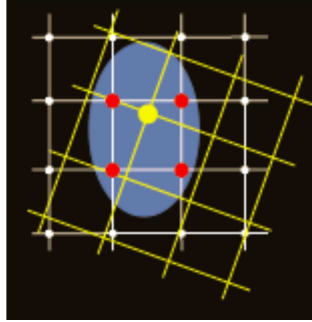
A desvantagem deste método são o facto de causar distorções em detalhes finos e criar formas serrilhadas nas zonas fronteiras das regiões.

#### Interpolação bilinear ou trilinear

A interpolação bilinear ou trilinear realiza a média ponderada dos 4 vizinhos mais próximos para determinar a intensidade do novo ponto.

No caso particular e mais comum em que as dimensões dos *pixels* são  $lx.ly$  o valor do *pixel* na posição transformada é dado por:

$$f(x', y') = [(lx - dx)(ly - dy)f(x, y) + dx(ly - dy)f(x + 1, y) + (lx - dx)dyf(x, y + 1) + (lx + dx)(l + dy)f(x + 1, y + 1)] / (lx.ly) \quad (13.2)$$



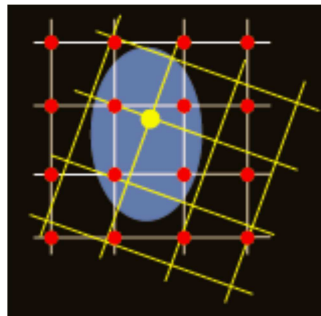
*Figura 13-2. Representação esquemática da interpolação bilinear ou trilinear*

A interpolação bilinear reduz o problema causado pela interpolação pelo vizinho mais próximo, no entanto podem-se notar alguns efeitos de suavização.

### **Interpolação bicúbica**

A interpolação bicúbica utiliza uma vizinhança de 4x4 pontos ao contrário de a interpolar. A função B-spline cúbica é normalmente utilizada para estimar o novo valor.

Este método de interpolação supera os problemas descritos anteriormente, além de preservar os detalhes finos da imagem, no entanto é um pouco exigente em termos de processamento.



*Figura 13-3. Representação esquemática da interpolação bicúbica*

### **Polinômio Interpolador**

A interpolação através do Polinômio interpolador de Lagrange utiliza 4x4 pontos para calcular o valor de intensidade e produz resultados semelhantes aos da interpolação pela B-spline cúbica e exige um pouco menos de processamento.



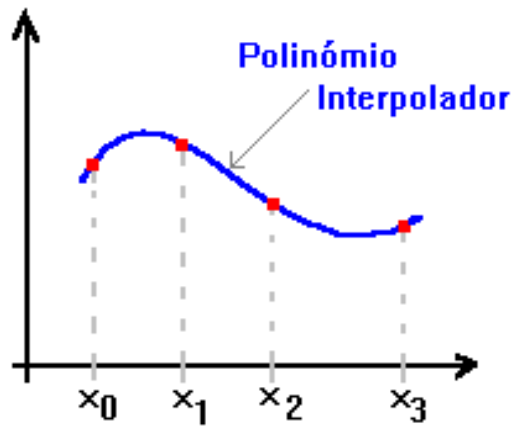


Figura 13-4. Polinômio de 3º grau interpola a função em 4 pontos

## 14. Anexo 4 – Método da Máxima Verossimilhança

Sendo  $X = \{x_1; x_2; \dots; x_m\}$  uma amostra aleatória de tamanho  $m$  de uma modelagem discreta ou contínua por uma função densidade de probabilidade  $f(x|\Theta)$ , onde  $\Theta = \{\theta_1; \theta_2; \dots; \theta_p\}$  é um parâmetro desconhecido, está descrita de seguida a função da máxima verossimilhança:

$$L(\Theta|X) = L(\Theta|x_1; x_2; \dots; x_m) = f(x_1|\Theta) \times f(x_2|\Theta) \times \dots \times f(x_m|\Theta) = \prod_{i=1}^m f(x_i|\Theta) \quad (14.1)$$

O método da máxima probabilidade de  $\Theta$  a partir do conjunto de dados  $X$  é o valor que maximiza.

### Método de estimação da máxima verossimilhança:

1- A estimativa de máxima probabilidade  $\Theta$  (o parâmetro desconhecido no modelo) é a obtenção do valor que maximiza a função de probabilidade, tendo em conta os dados fornecidos. No caso de uma distribuição normal, também chamada de distribuição de Gauss, que tem uma função de densidade de probabilidade constante dada por:

$$f(x|\mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{-\frac{(x_i - \mu)^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (14.2)$$

onde  $\{x, \mu\} \in \mathfrak{R}$ ,  $\{\sigma\} \in \mathfrak{R}^+$ , a distribuição normal é completamente determinada pelos seus parâmetros ( $\mu$  e  $\sigma^2$ ), que são também o valor esperado de variância de uma variável aleatória normal. Os parâmetros para estimar são  $\Theta = \{\mu; \sigma^2\}$ , e neste caso, a função de probabilidade é:

$$L(\Theta|X) = \prod_{i=1}^m \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{(x_i - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (14.3)$$

2- Na prática, muitas vezes é mais conveniente trabalhar com o logaritmo da função de verossimilhança, chamado de log-verossimilhança:

$$\ln \{L(\mu, \sigma^2|X)\} = -\frac{m}{2} \ln(2\pi) - \frac{m}{2} \ln(\sigma^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^2} \quad (14.4)$$

3- É realizada a derivação em relação ao parâmetro  $\theta$ , a fim de encontrar o seu estimador:

$$\frac{\partial \ln\{L(\mu, \sigma^2 | X)\}}{\partial \mu} = \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)}{\sigma^2} \quad (14.5)$$

$$\frac{\partial \ln\{L(\mu, \sigma^2 | X)\}}{\partial \sigma^2} = -\frac{m}{2\sigma^2} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^4} \quad (14.6)$$

4- De modo a obter-se um ótimo local, iguala-se o resultado a zero:

$$\sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \hat{\mu})^2}{\sigma^2} = 0 \Leftrightarrow m\hat{\mu} = \sum_{i=1}^m x_i \Leftrightarrow \hat{\mu} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i \quad (14.7)$$

$$\frac{m}{2\sigma^2} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^4} = 0 \Leftrightarrow -m + \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^2} = 0 \Leftrightarrow \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (x_i - \mu)^2 = \frac{m-1}{m} s^2 \quad (14.8)$$

5- Verifica-se posteriormente se o estimador encontrado é o ponto máximo no local. Por vezes, é possível comprovar que o máximo é único:

$$\frac{\partial^2 \ln\{L(\mu, \sigma^2 | X)\}}{\partial \mu^2} = \frac{\partial^2}{\partial \mu^2} \left[ \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^2} \right] = -\frac{m}{\sigma^2} < 0 \quad (14.9)$$

O parâmetro  $\hat{\mu}$  tem um valor máximo quando a estimativa é calculado pela fórmula:

$$\frac{\partial \ln\{L(\mu, \sigma^2 | X)\}}{\partial \sigma^2} = -\frac{m}{2\sigma^2} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - \mu)^2}{\sigma^4} \quad (14.10)$$

$$\frac{\partial^2 \ln\{L(\mu, \sigma^2 | X)\}}{\partial \sigma^2^2} = \frac{m}{(\sigma^2)^2} - \frac{m}{(\sigma^2)^2} \frac{m}{m} \sum_{i=1}^m (x_i - \mu)^2 = \frac{m}{\sigma^2} \left( \frac{m}{\sigma^2} - m^2 \right) < 0 \quad (14.11)$$

$$\hat{\mu} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i \quad (14.12)$$

Na verdade, como  $E[\bar{x}] = \mu$ , a média da amostra é um estimador não tendencioso para a população significativa.

No caso do parâmetro  $\sigma^2$ , pode ser evidenciada a seguinte equação (Hogg and Craig 1978), que demonstra que este mesmo parâmetro é uma estimativa tendenciosa para a variância:

$$E[\hat{\sigma}^2] = \frac{(m-1)}{n} \sigma^2 \quad (14.13)$$

Para obter um estimador para a variância, é necessário multiplicar o método da máxima probabilidade de  $n / (n-1)$ . Esta é a variância da amostra dada por:

$$s^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (x_i - \mu)^2 \quad (14.14)$$

## **15 Anexo 5 – Artigos**

# Brain Segmentation in T2\*[FLASH@7T](#) by Using Re-sampling and a modified FUZZY C-Means

João Valente, Carlos Couto and Carlos S. Lima, *Member, IEEE*

**Abstract**— Ultra-High-intensity T2\* [FLASH@7T](#) MRI based acquisitions require partial scanning of the brain in order to obtain higher spatial resolution. Higher spatial resolution in the slice dimension is usually obtained by using slice interpolation procedures which frequently creates non-cubic voxels. Non-cubic voxels can be turned cubic by using re-sampling. We argue, and our results seem to confirm that this procedure can be convenient in the brain segmentation once that some information can be shared between adjacent slices. This paper proposes changing an improved version of the Fuzzy C-Means (FCM) algorithm with bias correction that can deal more easily with additive noise while speeding up the algorithm convergence. This change allows running the algorithm in different steps of the proposed segmentation process improving significantly the segmentation results. As a matter of fact if bias correction is done in the brain extraction step, after the skull removing and during lesion segmentation step the performance of the segmentation algorithm strongly improves.

**Key words:** image segmentation, partial brain scanning, high resolution MRI, bias field, multiple sclerosis, fuzzy c-means.

## I. INTRODUCTION

The detection of several pathologies in the brain specially when thin structures are involved as is the case of cortical lesions in Multiple Sclerosis require high spatial resolution, that however can be achieved if ultra-high intensity magnetic fields are used [1]. Ultra-high intensity MRI presents high spatial resolution of the brain that however requires that the brain can only be partially scanned given the decrease of FoV required for resolution increasing. Hence the scanning phase does not provide an entire volume of the brain, when high spatial resolution is obtained, as is the case of T2\*[@7T](#). Partial volumes are acquired at a resolution of 0.33X0.33X1.5 mm<sup>3</sup> originating non-cubic voxels that can however be turned cubic by using interpolation and re-sampling. In the ambit of this paper we used linear interpolation in  $z$  followed by re-sampling which improved segmentation performance since some information can be shared between adjacent slices.

Intensity inhomogeneity induced by the radio-frequency coil in magnetic resonance imaging (MRI) is a major problem in

the computer analysis of MRI data [2,3]. Such inhomogeneities have rendered conventional intensity-based classification of MR images very difficult, even with advanced techniques such as nonparametric, multichannel methods [4,5]. Applications such as cortical lesion segmentation in MS, where the lesions are very subtle require robust algorithms to spatial inhomogeneities.

In general intensity inhomogeneities are particularly severe in MRI at ultra high field strengths (e.g. 7T) and sometimes make it difficult even for expert human observers to view the images. The removal of the spatial intensity inhomogeneity from MR images is difficult because the inhomogeneities could change with different MRI acquisition parameters from patient to patient and from slice to slice. Therefore, the correction of intensity inhomogeneities is usually required for each new image. A current approach used to segment images with intensity inhomogeneities is to simultaneously compensate for the shading effect while segmenting the image. Segmentation-based methods have been one of the most popular type of bias correction methods according to a recent review by Vovk et al. [6]. In these methods, segmentation and bias field estimation are interleaved to benefit each other, thereby allowing both to be refined iteratively until convergence to an optimal solution. Fuzzy c-means (FCM) is one of the algorithms used for this purpose [7]. An adaptive FCM technique to produce fuzzy segmentation while compensating for intensity inhomogeneities is proposed in [8], however, it is also computationally intensive. The authors reduced the computational complexity by iterating on a coarse grid rather the fine grid containing the image. This introduced some errors in the classification results and was found to be sensitive to a considerable amount of salt and pepper noise [9]. Consequently current authors usually use models for bias field correction that include additive noise. One of these methods is formulated by modifying the objective function of the standard FCM algorithm to compensate for such inhomogeneities [10]. This formulation allows the labeling of a pixel (voxel) to be influenced by the labels in its immediate neighborhood. The neighborhood effect acts as a regularizer and biases the solution toward piecewise-homogeneous labeling; such a regularization and is useful in segmenting scans corrupted by salt and pepper noise. More recently a most refined view of this approach was proposed [11], where the estimation of tissues and the bias field is done in terms of a coherent local intensity clustering (CLIC) criterion function. This CLIC criterion is energy on a bias field, membership functions of the tissues, and the parameters that approximate the true signal from the

---

Valente, J. P. is with the Instituto Politécnico de Castelo Branco, PORTUGAL e-mail: (valente@ipcb.pt).

Carlos S. Lima and Carlos C. Couto are with the Department of Industrial Electronics of the University of Minho, PORTUGAL.

corresponding tissues. Tissue classification and bias field estimation are simultaneously achieved by minimizing this energy. According to the authors the CLIC energy has two desirable properties: it is convex in each of its variables, which renders the proposed method robust to initialization, thereby allowing fully automatic applications; the smoothness of the derived estimate of the bias field is intrinsically ensured by the spatial coherent nature of the CLIC criterion function. As a result, no extra effort is needed for the bias field smoothing. Additionally authors claim that their method is able to estimate bias fields of more general profiles, including those in high and ultra high field MR images. However the method is very demanding computationally, performs roughly poor near tissue boundaries, doesn't solve the problem of partial volume effect and doesn't preserve MS lesions, since it wasn't designed for this purpose. This paper proposes dealing with the additive noise by using a median filter in the membership functions followed by constraints applied to the estimated bias field correction. This procedure speeds-up the segmentation/bias field estimation improving the final results in our T2\* [FLASH@7T](#) MRI images.

## II. MATERIALS

Subjects were scanned twice: 1) on a 7 T MRI (Siemens Medical Solutions) using a head gradient and 2) on a 3 T MRI (TIM Trio, Siemens Medical Solutions).

On the 7 T scanner we used an in-house single channel volume coil for RF transmission and an in-house 32-channel phased array coil for reception (Keil et al., 2010). Due to the tight fitting of the 32-channel coil and the large head size of some subjects, we used an in-house 8-channel phased array coil on 5 patients and one control. At the beginning of the session we performed manual B0 shimming to minimize susceptibility effects. The imaging protocol included acquisition of T2\*-weighted 2D Fast Low Angle Shot (FLASH) spoiled gradient-echo images with the following parameters: axial orientation, TR/TE=1000/22 ms, flip angle=55°, 2–3 slabs of 20 slices each to cover the supratentorial brain, FOV= 192 × 168 mm<sup>2</sup>, resolution =0.33×0.33×1 mm<sup>3</sup>, bandwidth=30 Hz/pix. The T2\* slabs were acquired parallel to each other, with a 6-mm overlap to anticipate potential motion from the subject's head, thereby minimizing the chance of having a gap between slabs after registration to the structural image. We also acquired a T1-weighted 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) with the following parameters: axial orientation, TR/TI/TE=2600/1100/3.26 ms, flip angle=9°, FOV=194×192 mm<sup>2</sup>, resolution=0.6×0.6×1.5 mm<sup>3</sup>, bandwidth =200 Hz/pix.

On the 3 T scanner we used the body coil for RF excitation and the commercially-available 32-channel coil (Wiggins et al., 2006) for signal reception. The protocol included a high-resolution structural 3D scan with a magnetization-prepared rapid acquisition with multiple gradient echoes (MEMPR) (van der Kouwe et al., 2008)

sequence (TR/TI= 2530/1200 ms, TE = [1.7; 3.6; 5.4; 7.3] ms, flip angle = 7°, FOV =230 × 230 mm<sup>2</sup>, resolution = 0.9 × 0.9 × 0.9 mm<sup>3</sup>, bandwidth =651 Hz/pix). The root mean square (RMS) average of all echoes of the 3 T MEMPR data was used to reconstruct the cortical surface models of each individual. We found this procedure to be more robust when using the 3 T rather than the 7 T MPRAGE image — notably due to the difficulty of having homogeneous B1 field at 7 T.

## III. PROBLEM FORMULATION

The observed MRI signal is modeled as a product of the true signal generated by the underlying anatomy, and a spatially varying factor called the gain field

$$v_i = \sum_{j=1}^K b_i \Gamma_j + \eta_i \quad (1)$$

where  $\Gamma_j$  and  $v_i$  are the true tissue and observed intensities at the  $i$ th voxel, respectively,  $b_i$  is the gain field at the  $i$ th voxel, and  $\eta_i$  is the additive noise at  $i$ th voxel.

If the gain field and additive noise are both known, then it is relatively easy to estimate the tissue class by applying a conventional intensity-based segmenter to the corrected data. Similarly, if the tissue classes are known, then we can estimate the gain field and additive noise, but it may be problematic to estimate either without the knowledge of the other. Iterative procedures based on fuzzy logic can estimate both multiplicative and additive processes.

## IV. BIAS-CORRECTION AND ADDITIVE NOISE OBJECTIVE FUNCTION

The standard FCM objective function for partitioning  $x_i$  into  $K$  clusters is given by [12]

$$J_m = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2, \quad 1 < m < \infty \quad (2)$$

where  $c_j$  are the prototypes of the clusters and  $u_{ij}$  the membership functions. The parameter  $m$  is a weighting exponent on each fuzzy membership and determines the amount of fuzziness of the resulting classification. The FCM objective function is minimized when high membership values are assigned to voxels whose intensities are close to the centroid of its particular class, and low membership values are assigned when the voxel data is far from the centroid.

Neighbors' contribution can be taken into account by inserting a weighting term in the cost function given by [10]

$$v_{ij} = \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} (b_r \Gamma_j + \eta_{r_i}) \quad (3)$$

where  $\alpha$  is the weighting parameter,  $N_r$  the number of pixels neighbors of pixel  $i$  and  $r_i$  the index of pixels neighbors of pixel  $i$ . Partial volume effect is modeled in the FCM model by the membership functions. The quadratic difference between the acquired voxel and the model gives a measure of how model fits the data and is given by

$$\mathcal{E}_{ij} = u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} u_{rj}^m \|v_{r_i} - \eta_{r_i} - b_{r_i} \Gamma_j\|^2 \quad (4)$$

where  $\mathcal{E}_{ij}$  is the error of voxel  $i$  given the tissue  $j$  and the membership functions  $u_{ij}^m$  give the certainty degree of  $v_i$  belongs to the  $j$ th center. This model is known as *bnFCMr* since gradient  $b$  and high frequency noise  $\eta$  are both modeled considering the neighborhood  $r$ . The new objective function including eq. (3) is now given by [11] :

$$J = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N \{u_{ij}^m \|v_i - \eta_i - b_i \Gamma_j\|^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} u_{rj}^m \|v_{r_i} - \eta_{r_i} - b_{r_i} \Gamma_j\|^2\} \quad (5)$$

## V. PARAMETER ESTIMATION

The objective function can be minimized in a fashion similar to the standard FCM algorithm. Taking the first derivatives of the function with respect to the bias field  $b$ , additive noise  $\eta$  and membership functions  $u$ , and setting them to zero results in three necessary but not sufficient conditions for  $J$  to be at a local extreme.

### Minimization with respect to membership functions

The minimization of eq. (5) with respect to the membership functions  $u$  should be considered for the cases of  $m > 1$  and  $m = 1$  separately, which correspond to soft segmentation and hard segmentation, respectively. In the ambit of this paper only the case of  $m > 1$  was considered since it is the most usual case. Considering  $b$  and  $\Gamma$  fixed, there is a unique minimizer of the energy  $J$  with respect to  $u$ . It can be shown that this solution is

$$\hat{u}_{ij} = \frac{\frac{1}{\left(D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rj}\right)^{\frac{1}{m-1}}}}{\sum_{k=1}^K \frac{1}{\left(D_{ij} + \frac{\alpha}{N_R} D_{rj}\right)^{\frac{1}{m-1}}}} \quad (6)$$

In the ambit of this paper we used  $m=2$ .

### Minimization with Respect to Variables $\Gamma$ and $b$

For any  $m \geq 1$ , the solutions to the minimization of the energy  $J$  with respect to the variables  $\Gamma$  and  $b$  are given as:

– For fixed  $u$ ,  $b$  and  $\eta$  there is a unique minimizer of the energy  $J$  with respect to  $\Gamma$ , denoted by

$$\hat{\Gamma}_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m \left( b_i (v_i - \eta_i) + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} b_r (v_r - \eta_r) \right)}{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m \left( b_i^2 + \frac{\alpha}{N_r} \sum_{r=1}^{N_r} b_r^2 \right)} \quad (7)$$

In the ambit of this paper we treated the additive noise of an alternative way since this equation slows down the iterative procedure consuming considerable computational resources. We found that additive noise can be efficiently treated by using a median filter and constraining the  $b$  field correction. Consequently we taken out the additive noise and the neighborhood information and equation (7) becomes

$$\hat{\Gamma}_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m b_i (v_i)}{\sum_{i=1}^{N_v} u_{ij}^m b_i^2} \quad (8)$$

– Given  $u$ ,  $\Gamma$  and  $\eta$  there is a unique minimizer of the energy  $J$  with respect to  $b$ , denoted by

$$\hat{b}_i = \frac{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i - \eta_i)}{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j^2} \quad (9)$$

Again taking out the additive noise and regularizing the bias field  $b$  by using a Gaussian Kernel as proposed in [11] the bias field estimation becomes

$$\hat{b}_i = \frac{K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j (v_i)}{K_G * \sum_{j=1}^K u_{ij}^m \Gamma_j^2} \quad (10)$$

### Minimization with respect to the additive noise

Given  $u$ ,  $\Gamma$  and  $b$  there is a unique minimizer of the energy  $J$  with respect to  $\eta$ , denoted by



$$\hat{\eta}_i = \frac{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m (v_i - b_i \Gamma_j)}{\sum_{j=1}^K u_{ij}^m} \quad (11)$$

According to our experiments the joint estimation of additive and multiplicative models becomes problematic in part due to initial estimates of these models. This problem can be however alleviated if constraints are applied to the estimates of the model parameters. In a matter of fact bias field can be slowly varying in space while additive noise has high frequency spatial components. In this regard two different Gaussian kernels can help to solve this problem, since b estimates requires a blablabla?????

## VI. BRAIN SEGMENTATION ALGORITHM

Brain segmentation is accomplished by iteratively estimating the model parameters subject to some constraints in order to increase robustness against inaccurate initial model estimates. As mentioned in section V bias is modeled as a slow varying multiplicative field while additive noise can be treated in an alternative way in order to save computational resources and consequently speeding up the algorithm. In this regard the influence of neighbors was discarded by setting  $\alpha$  to zero. An appropriate median filter and constraints in the estimates of  $b$  performed better and quickly than using explicitly the noise estimation given by equation (11). Therefore this paper proposes to use this approach instead of using directly equation (11). The brain segmentation algorithm proposed by this paper is defined by the following steps:

- 1) *Definition of the number of classes, K.*
- 2) *Initialization of the values of tissues to be estimated by using*

$$\Gamma_j = I_{\min} + \frac{j}{K} I_{\max} \quad \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad (12)$$

where  $I_{\min}$  and  $I_{\max}$  are the minimum and maximum values of intensity of the image and  $K$  the number of centers.

- 3) *Initialization the bias field with the dimension of the original volume by using by setting all voxels to one:*

$$\beta \text{ set } b_i = 1 \quad \forall i \in \{1, \dots, i, \dots, N\}$$

- 4) *Calculation of the distance of each voxel to each center by computing*

$$D_{ij} = \|I_i - b_i \Gamma_j\|^2 \quad \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad \forall i \in \{1, \dots, N\} \quad (13)$$

Where  $i$  stands for voxel index,  $I_i$  is the intensity of voxel  $i$ ,  $N$  the number of voxels of the entire volume.

- 5) *By using the result of step 4 the membership maps can be computed by using a simplified form of equation (6) given by*

$$U_j = \frac{1}{(D_{ij})^{\frac{1}{m-1}}} \quad \forall j \in \{1, \dots, K\} \quad \forall i \in \{1, \dots, N\} \quad m=2 \quad (13)$$

$$\sum_{k=1}^K \frac{1}{(D_{ij})^{\frac{1}{m-1}}}$$

- 6) *Calculation of the cost due to the current configuration of the centers by using a simplified version of equation (5) given by*

$$J = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N u_{ij}^m \|v_i - b_i \Gamma_j\|^2 \quad (14)$$

- 7) *Stop criterion. First time save  $J(t)$  in  $J(t-1)$ . Following times test the stop criterion given by*

$$STOP = \begin{cases} \text{false} & \text{if } \frac{J(t)}{J(t-1)} + \varepsilon \leq 1 \\ \text{true} & \text{if } \frac{J(t)}{J(t-1)} + \varepsilon > 1 \end{cases} \quad (15)$$

Where  $\varepsilon$  is the tolerance given to the convergence process and has influence in the number of iterations. If stop is false the result is saved on  $J(t-1)$  and the algorithm continues on step 6. If stop is true the estimation phase ends and the algorithm continues on step 12.

- 8) *Update the new tissue positions in the characteristics space (gray level) by using equation (8).*
- 9) *Update the bias field by using equation (10), where  $KG$  is a Gaussian kernel as proposed in [11].*
- 10) *Constrain the  $b$  estimate to a threshold that guarantees a slow varying bias field estimate. Since the bias field is considered multiplicative we used*

$$\frac{1}{\lambda} < \hat{b}_i < \lambda \quad (16)$$

In the context of our dataset we found  $\lambda=2$  an appropriate value. This step is fundamental to deal with additive noise without having to estimate it. The segmentation algorithm performs better than when the noise is directly estimated while saving computational resources at runtime.

- 11) *Proceed from step 4.*
- 12) *Perform segmentation by attributing to the voxel the class in which the voxels presents higher membership by using*

$$C(v_i) = \begin{cases} \text{Background} & \text{se } u_{i,j=\text{Back}} > u_{i,j=\text{others}} \\ \text{WM / GM} & \text{se } u_{i,j=\text{WM/GM}} > u_{i,j=\text{others}} \\ \text{CSF} & \text{se } u_{i,j=\text{CSF}} > u_{i,j=\text{others}} \end{cases} \quad (17)$$

13) Correcting the inhomogeneities by dividing the original volume by the estimated bias field. This process corrects the image becoming it more appropriate for inspection or lesion detection in both automatic or hand based paradigms.

## VII. RESULTS AND DISCUSSION

The application of the proposed algorithm to  $T2^* @ 7T$  sequences can succeed if a right definition of the model parameters that best fit the data is chosen. For this purpose 3 classes were chosen since anatomical differences in tissue intensity are not well defined in  $T2^* @ 7T$  sequences. Consequently the brain will be segmented in three classes; BACKGROUND, WM/GM and CSF as shown in figure 1. Figure 1 (on the right) also shows the result of applying the proposed algorithm to a brain with MS lesions by using 4 classes. The result is a fragmentation of the WM/GM tissue without separating neither WM from GM nor MS lesions from WM/GM. The WM/GM fragmentation occurs essentially in regions containing strong gradients of intensity and consequently poor bias field estimation, which suggests that performance, can be increased by improving bias field estimation.

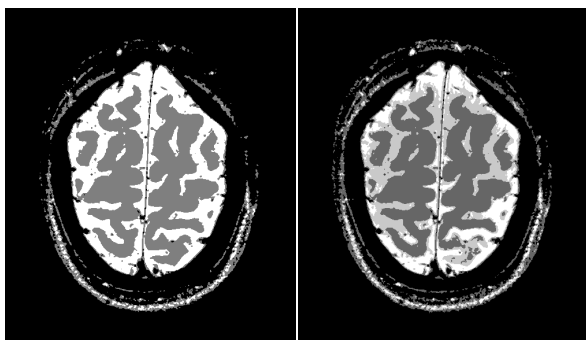


Figure 1- Application of the proposed brain segmentation algorithm to a brain (20 slices) with MS lesions by using 3 (left) and 4 (right) classes. The execution time was 56 seconds, 10 iterations (left) and 1min. 26 sec., 14 iterations (right). A value of  $\epsilon=0.01$  was used in both.

Bias field estimate can be improved by running the algorithm twice, since the second running can take advantage of the bias field estimate obtained in the first running. Figure 2 shows the results of refining the segmentation by decreasing the admissible error  $\epsilon$  versus running the algorithm twice with 3 and 4 classes respectively in order to pre-compensate bias. It is clear that brain segmentation strongly improved taking advantage of the bias

field estimate obtained in the first running. Fragmentation of WM/GM disappeared and MS lesions appear in the same class as Partial Volume Effect (PVE) between cortex and CSF.

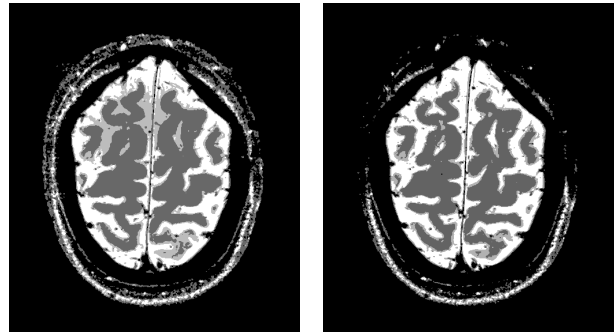


Figure 2- Application of the proposed algorithm in the same volume as in figure 1 with 4 classes and  $\epsilon=0.0001$  (left) and running the algorithm twice with 3 and four classes by using  $\epsilon=0.01$ (right). In the first case 285 iterations were obtained in 25min. and 24 seconds while in the second case 6 iterations in 1 min. and 17 sec were enough.

A parameter that must be defined is the dimension of the Gaussian kernel that defines the smoothing degree of the bias field. Figure 3 shows the bias field estimate by using  $K_G=3mm$  (on the left) and  $K_G=9mm$ . Large kernels originate more smoothing and convergence requires less iterations, however at the cost of more computational load and undesirable behavior near the borders.

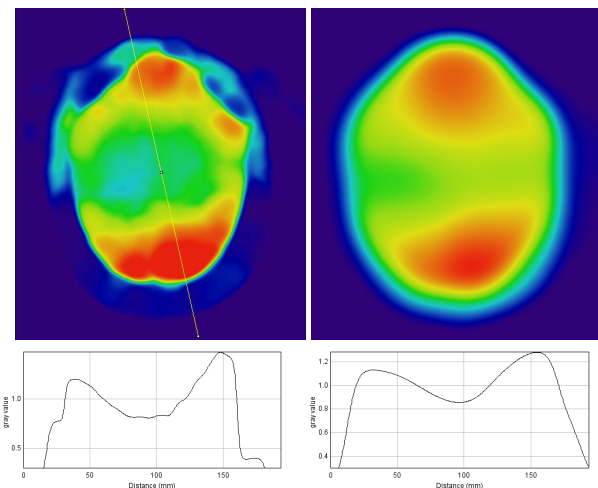


Figure 3- Bias field estimate for  $K_G=3mm$  (on the left) and  $K_G=9mm$  (on the right).

In counterpart small kernels tend to absorb not only the field inhomogeneities but also other type of intensity variations that can affect the estimated anatomic structures and/or MS lesions in such a way that small lesions can disappear and large lesions become smaller. Kernel dimensions must take into consideration sampling rate of the image and among slices, since for the case of  $T2^* @ 7T$  sequences with a spatial

resolution of  $0.333 \times 0.333 \times 1.5$ mm results in the application of a 3D kernel of (9,9,2) for the case of  $K_G=3$ mm. This produces a Gaussian kernel of  $45 \times 45 \times 10$  voxels in the smoothing process, which is similar to the kernel used in [11] for 7T images where  $\sigma=4$  produces a kernel of 20 voxels. Figure 4 shows the corrected image and the bias field estimate by applying a Gaussian kernel of  $K_G=3$ mm to the same volume shown in preceding figures.

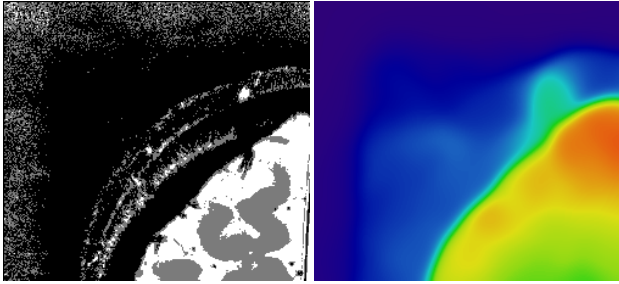


Figure 4- Corrected image and bias field estimation for  $K_G=3$ mm

This figure clearly shows the high frequency noise that however can be strongly attenuated by using adequate constraints in the bias field estimate as suggested in step 10 of the proposed algorithm. Figure 5 shows the result of applying this constraint to the bias estimate with  $\lambda=4$ . It is clear that the high frequency noise was strongly attenuated.

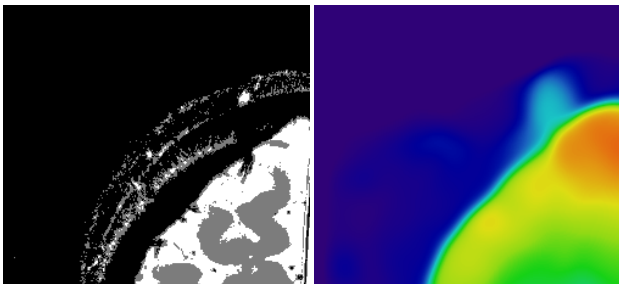


Figure 5- Corrected image and bias field estimation for  $K_G=3$ mm and constraints in the bias field estimate ( $\lambda=4$ ).

Classification and smoothing at the borders can be improved by a median filter that can be applied over the image or over the membership functions. Again the filter must be enough to decrease classification errors but small enough for preserving MS lesions. Figure 6 shows the application of a 3D median filter to the membership functions of 1.5,1.5,0.333 (on the left) and 6,6,1.333 (on the right). Higher smoothing and more noise reduction can be obtained by using medians with a larger radius of action, however at a cost of eliminating small MS lesions while increasing computation time. The execution time for running the algorithm in the volume of 20 slices was 47 seconds in 9 iterations by using  $\varepsilon=0.01$ .

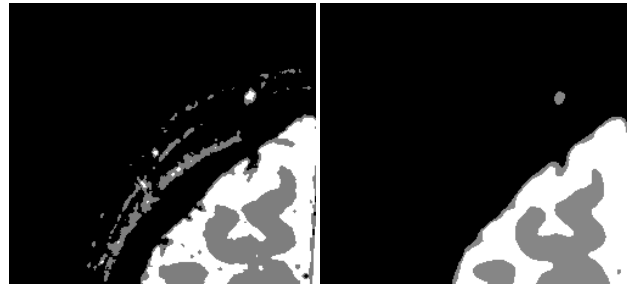


Figure 6- Application of the median filter to the membership functions; 1.5,1.5,0.333 in the left and 6,6,1.333 on the right.

## VIII. CONCLUSION

The introduction of Gaussian smoothing in the numerator and denominator of the estimate equation of the gradient field intensity, within the BFCM model showed to be an effective procedure for the correction of the effects of inhomogeneities in the field of MRI. The tests performed here allow us to conclude that the design of the Gaussian is critical in the success of the segmentation results. The higher its value, the field becomes smoother however a very large value does not attenuate the largest field variations. On the other hand absorbs a smaller better the more abrupt variations, however very small values increases the number of iterations needed and can absorb partially larger lesions. The choice should be made taking into account these aspects. The introduction of the divergence of the gradient smooth the membership functions, thus removing the high-frequency noise and greatly reduce segmentation errors.

## REFERENCES

- [1] Mainero, C., T. Benner, et al. (2009). "In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI." *Neurology* 73(12): 941-8.
- [2] D. A. G. Wicks, G. J. Barker, and P. S. Tofts, "Correction of intensity nonuniformity in MR images of any orientation," *Magn. Reson. Imag.*, vol. 11, pp. 183-196, 1993.
- [3] A. Simmons, P. S. Tofts, G. J. Barker, and S. R. Arridge, "Sources of intensity nonuniformity in spin echo images at 1.5T," *Magn. Reson. Med.*, vol. 32, pp. 121-128, 1994.
- [4] B. Johnston, M. S. Atkins, B. Mackiewicz, and M. Anderson, "Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral MRI," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 15, pp. 154-169, Apr. 1996.
- [5] J. G. Sled, A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans, "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data," *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 17, pp. 87-97, Feb. 1998.
- [6] Vovk, U., Pernus, F., Likar, B.: A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE Trans. Med. Imag.* 26(3), 405-421 (2007)
- [7] N. A. Mohamed, "Modified fuzzy C-mean algorithm for medical image segmentation," M.Sc. thesis, Elect. Eng. Dept., Univ. Louisville, Louisville, KY, 1999.
- [8] C. Xu, D. Pham, and J. Prince, "Finding the brain cortex using fuzzy

segmentation, isosurfaces, and deformable surfaces,” in Proc. XVth Int. Conf. Information Processing in Medical Imaging (IPMI 97), 1997, pp. 399–404.

[9] D. L. Pham and J. L. Prince, “Adaptive fuzzy segmentation of magnetic resonance images,” *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 18, pp. 737–752, Sept. 1999.

[10] Mohamed N. Ahmed, Sameh M. Yamany, Nevin Mohamed, Aly A. Farag and Thomas Moriarty, “A Modified Fuzzy C-Means Algorithm for Bias Field Estimation and Segmentation of MRI Data” *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, VOL. 21, NO. 3, pp. 193-199, MARCH 2002

[11] Chunming Li, ChenyangXu, Adam W. Anderson, and John C. Gore “MRI Tissue Classification and Bias Field Estimation Based on Coherent Local Intensity Clustering: A Unified Energy Minimization Framework” J.L. Prince, D.L. Pham, and K.J. Myers (Eds.): IPMI 2009, LNCS 5636, pp. 288–299, 2009. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009

[12] J. C. Bezdek and S. K. Pal, *Fuzzy Models for Pattern Recognition*. Piscataway, NJ: IEEE Press, 1991.

# Brain Extraction in Partial Volumes T2\*@7T

João Valente, Carlos Couto and Carlos S. Lima, *Member, IEEE*

**Abstract**— Current state of the art algorithms for brain extraction work on weighted T1, T2 and T2 contrast MRI being not adequate for non-whole brain images such as the case of T2\* FLASH@7T partial volumes. Images containing partially the brain are very common when ultra-high intensity T2\* FLASH@7T is used since it is required in order to increase spatial resolution. Although the brain can be correctly extracted by using structural imagery with atlas information adequate co-registering requires enough accurate transformation matrices, which is hard to obtain especially when skull exists in T2\* FLASH@7T resulting in poor brain extraction. Poor brain extraction has negative consequences in several types of brain post-processing such as brain anatomic segmentation since skull intensities include intensities very similar to the ones found in the three main anatomic structures; WM, GM and CSF. Pathological cases such as Multiple Sclerosis or cerebral atrophy greatly difficult the task of anatomic segmentation of the brain, hence extra difficulties caused by incorrect brain extraction must be avoided. This paper analyses the performance of current methods for brain extraction and proposes a new method that can work directly in T2\* FLASH@7T partial volumes. The proposed method is an improved version of the well known semi-automatic threshold-with-morphology approach adapted to partial and incomplete volumes and performing bias correction while avoiding user intervention or in other words becoming fully automatic.

**Key words:** Brain extraction, partial brain scanning, high resolution MRI, multiple sclerosis.

## I. INTRODUCTION

Extraction of non-cerebral structures of the brain is a fundamental piece regarding automatic post-processing of the brain in several activities such as anatomic segmentation, thickness cortex estimation, to name only a few. Current state of the art algorithms can be applied in T1, T2 and T2 contrast pulse sequences requiring whole brain images. Apart from manual based two classes of methods for brain extraction are usually considered; thresholding-with-morphology [Hofner and Hanson, 1992] and deformable surface models Dale et al. [1999] and Kelemen et al. [1999]. The first class is essentially semi-automatic while the second approach seems to be more robust, and easier to successfully automate. Thresholding-with-morphology methods require an initial segmentation into foreground/background that is

usually accomplished by using simple intensity thresholding. Lower and upper thresholds are determined that aim to separate the image into very bright parts (e.g., eyeballs and parts of the scalp), less bright parts (e.g., brain tissue), and the dark parts (including air and skull). Thus, a binary image is produced. In the simplest cases, the brain can now be determined by finding the largest single contiguous non-background cluster resulting in a binary brain mask then can be applied to the original image. Morphological filtering is used until any links between brain and nonbrain are eliminated, the largest single cluster is then chosen, and this is then dilated by the same extent as the erosion, hopefully resulting in an accurate brain mask. However the erosion changes the thin structures of the brain in such a way that dilation process can't recover them, and if care is not taken the brain grows in some regions for outside its original volume. To overtake this problem this paper suggests in section VI using the mask obtained from the binarization process to control brain growing. Additionally some changes are suggested to turn the method applicable in partial volumes of the brain as provided by T2\*FLASH7T scanings. Thresholding-with-morphology methods are mostly only semi-automated; the user is normally involved in helping choose the threshold(s) used in the initial segmentation. It is often necessary to try the full algorithm out with a variety of starting thresholds until a good output is achieved. This paper also suggests in section VI a method that proved to alleviate user inter-action, although not enough to turn the method fully automatic. Section VII of this paper suggests some changes in the method that turn it fully automatic, including bias correction.

The second class of brain extraction methods uses deformable surface models, for example, a tessellated mesh of triangles. This model is then "fitted" to the brain surface in the image. Normally there are two main constraints to the fitting, a part that enforces some form of smoothness on the surface (both to keep the surface well-conditioned and to match the physical smoothness of the actual brain surface) and a part that fits the model to the correct part of the image, in this case, the brain surface. The fitting is usually achieved by iteratively deforming the surface from its starting position until an optimal solution is found. Most part of commercial algorithms is based on this approach since it is more robust and easier to successfully automate, than the thresholding-with-morphology methods. The widely used is Brain Extraction Tool (BET) [S. Smith, 2002] of Oxford University (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl4.1.9/bet2/index.html>) and SkullStripper from National Alliance for Medical Image Computing (NAMIC) (<http://www.na->

---

Valente, J. P. is with the Instituto Politécnico de Castelo Branco, PORTUGAL e-mail: (valente@ipcb.pt).

Carlos S. Lima and Carlos C. Couto are with the Department of Industrial Electronics of the University of Minho, PORTUGAL.



[mic.org/Wiki/index.php/SkullStripper](http://mic.org/Wiki/index.php/SkullStripper)). Both are based on deformable surface models and are references in neuro-imaging. SkullStripper is a modified version of BET that also uses the spherical surface expansion paradigm. It includes modifications for avoiding the eyes and ventricles, reducing leakage into the skull and using also data outside the surface (and not only inside) to guide the evolution of the surface, among other adjustments.

A very popular public method is the hybrid approach from [F. Segonne et al., 2004], available as part of the software package FreeSurfer. This method is more robust than the methods discussed above. It combines a watershed algorithm, a deformable surface, and a probabilistic atlas. The watershed algorithm creates an initial estimate of the mask assuming connectivity of the white matter. Then, a smooth surface is allowed to evolve to refine the mask, using the statistical atlas to disregard unreasonable outputs. The latest version of FreeSurfer uses GCUT to refine the output. Since both are very specific methods, the intersection (AND) of the masks from the two algorithms eliminates many false positives without affecting the sensitivity, improving the segmentation [S. Sadananthan et al., 2010].

High spatial resolution images obtained under ultra-high intensity fields such as T2\* [FLASH@7T](#) contain partially the brain and hence not adequate to be processed by current state of the art algorithms for brain extraction. Some solutions for this problem can be from:

- 1) Extracting non-cerebral structures of the brain from T1@3T, getting a mask and apply it through transformation matrices over the native T2@7T volumes. FreeSurfer can generate the entire process, however not free of errors.

- 2) Using one of the above referred brain extraction tool over the T1@7T volume and apply it through transformation matrices over the native T2@7T volumes. As T1@7T is an only scanning and is also a volumetric junction of partial volumes acquired in T2, this process requires fine adjustments to be reliable.

- 3) Atlas-based segmentation tools such as SPM8 or Atlas Based Classification (ABC) use probabilistic maps for segmenting cerebral tissues. Joining the three partial volumes, a mask for brain can be created. However a template on the same sequence of the volume to segment is required and segmentation results depend greatly of the previous registering of the volume over the atlas. The main advantage of this approach is that the produced mask matches better the brain and the cerebellum however the segmentation cannot be applied to T2\*@7T volumes, since these algorithms were developed for T1, T2 and T2 contrast and require the whole brain.

- 4) Developing or adapting current state of the art algorithms to T2\*@7T. This approach could benefit from the fact that the boundary CSF/exterior is well defined for this sequence.

In the ambit of this paper solutions for each above described topic are proposed.

## II. MATERIALS AND METHODS

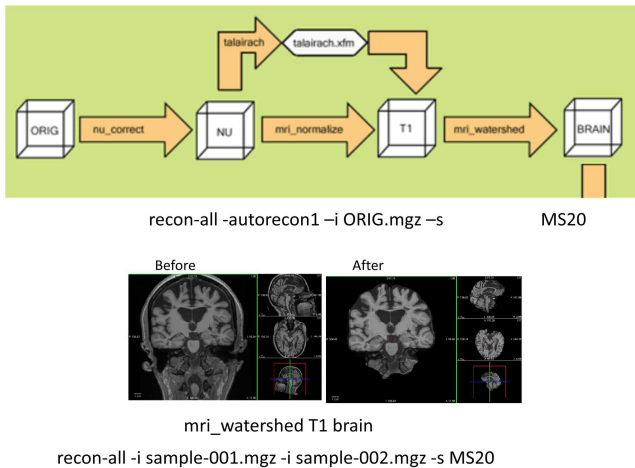
Subjects were scanned twice: 1) on a 7 T MRI (Siemens Medical Solutions) using a head gradient and 2) on a 3 T MRI (TIM Trio, Siemens Medical Solutions).

On the 7 T scanner we used an in-house single channel volume coil for RF transmission and an in-house 32-channel phased array coil for reception (Keil et al., 2010). Due to the tight fitting of the 32-channel coil and the large head size of some subjects, we used an in-house 8-channel phased array coil on 5 patients and one control. At the beginning of the session we performed manual B0 shimming to minimize susceptibility effects. The imaging protocol included acquisition of T2\*-weighted 2D Fast Low Angle Shot (FLASH) spoiled gradient-echo images with the following parameters: axial orientation, TR/TE=1000/22 ms, flip angle=55°, 2–3 slabs of 20 slices each to cover the supratentorial brain, FOV= 192 × 168 mm<sup>2</sup>, resolution =0.33×0.33×1 mm<sup>3</sup>, bandwidth=30 Hz/pix. The T2\* slabs were acquired parallel to each other, with a 6-mm overlap to anticipate potential motion from the subject's head, thereby minimizing the chance of having a gap between slabs after registration to the structural image. We also acquired a T1-weighted 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) with the following parameters: axial orientation, TR/TI/TE=2600/1100/3.26 ms, flip angle=9°, FOV=194×192 mm<sup>2</sup>, resolution=0.6×0.6×1.5 mm<sup>3</sup>, bandwidth =200 Hz/pix.

On the 3 T scanner we used the body coil for RF excitation and the commercially-available 32-channel coil (Wiggins et al., 2006) for signal reception. The protocol included a high-resolution structural 3D scan with a magnetization-prepared rapid acquisition with multiple gradient echoes (MEMPR) (van der Kouwe et al., 2008) sequence (TR/TI= 2530/1200 ms, TE = [1.7; 3.6; 5.4; 7.3] ms, flip angle = 7°, FOV =230 × 230 mm<sup>2</sup>, resolution = 0.9 × 0.9 × 0.9 mm<sup>3</sup>, bandwidth =651 Hz/pix). The root mean square (RMS) average of all echoes of the 3 T MEMPR data was used to reconstruct the cortical surface models of each individual. We found this procedure to be more robust when using the 3 T rather than the 7 T MPRAGE image — notably due to the difficulty of having homogeneous B1 field at 7 T.

## III. BRAIN EXTRACTION BY USING FREESURFER TOOLS

FreeSurfer tools for brain extraction are embedded in the *recon* command. *Recon* command has three main steps, the first of this step is *autorecon1* which in turn consists of 5 processing steps; motion correction and conform, non-uniform intensity normalization known as NU, Tailarach transform computation, intensity normalization and skull strip as shown in figure 1. Original volume can be the average of several acquisitions.



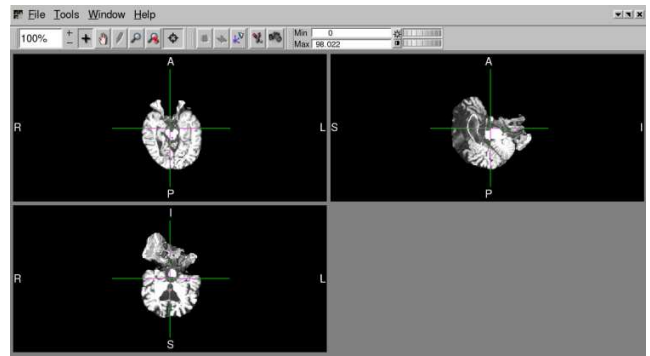
**Figure 1- Brain extraction by using freesurfer.**

Figure 1 also shows the original volume before brain extraction and the result after the application of the script *watershed* that removes non-brain structures. Creating a brain mask can be done by using *mkbrainmask* command such as *mkbrainmask -i template.nii.gz -o masks/brain.nii.gz -thresh 0.1 -ndil*

This procedure requires verification of the result since extraction errors that require hand corrections often occur. The process requires transformation matrices that match finely both volumes that however can be obtained by using elaborated scripts that need freesurfer running until the end once information of the surface *WM/GM* is required and it is only generated at the last step as is the case of *bbregister* algorithm or co-registering volume/surface CVS that conjugates information from volume and surface registering in order to improve the registering over the atlas.

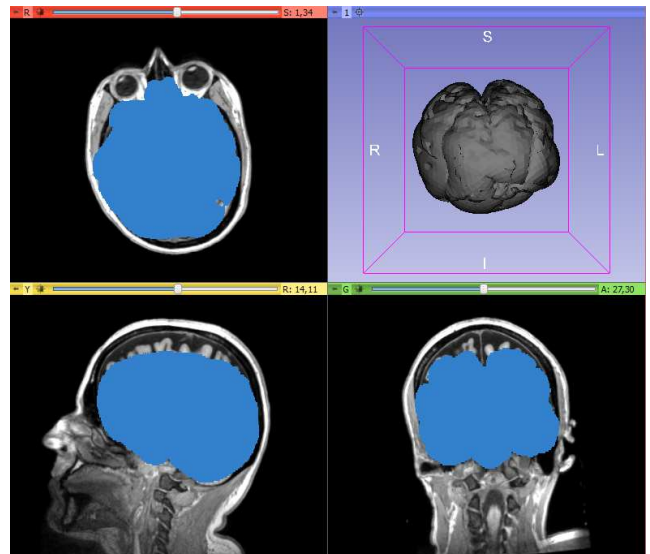
#### IV. BRAIN EXTRACTION BY USING BET AND SKULLSTRIPPER

State of the art algorithms for brain extraction such as BET or SkullStripper are based on the deformable models approach. The algorithm begins from a small ellipsoid, usually established by using atlas information that is growing until that all the brain is covered. For this reason the algorithm is not prepared to adapt to non-whole brain situations since it is very restricted regarding the brain form. BET2 includes more advanced modules specialized in the obtaining of crane and scalp surfaces. Figure 2 shows the same original volume shown in figure 1 processed by using BET algorithm in default configuration, where some errors can be found. Careful must be taken when passing volumes among different tools in order to preserve positional information.



**Figure 2- BET processing by using the default configuration of the same volume shown in figure 1.**

SkullStripper is based on deformable models, has the advantage of running in 3D Slicer allowing a more intuitive windows based usage, however for our subjects presented poorer results as can be confirmed by figure 3 where the results of processing the same volume in figures 1 and 2 are shown. This tool is adequate for processing the whole-brain scanning weighted on T1, T2 and T2 contrast, hence not adequate for T2\*@7T, which purpose would require transformation matrices.



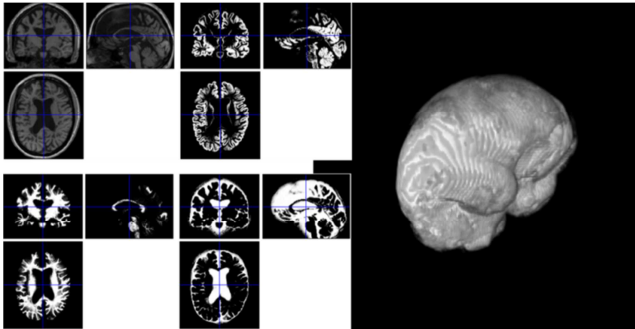
**Figure 3-Results of SkullStripper on the same volume shown in figures 1 and 2.**

By comparing figures 1, 2 and 3 we can see that freesurfer processing is superior for this original volume. However performance of all these algorithms has usually some dependence of the involved original volumes.

#### V. BRAIN EXTRACTION USING SEGMENTATION BASED TOOLS

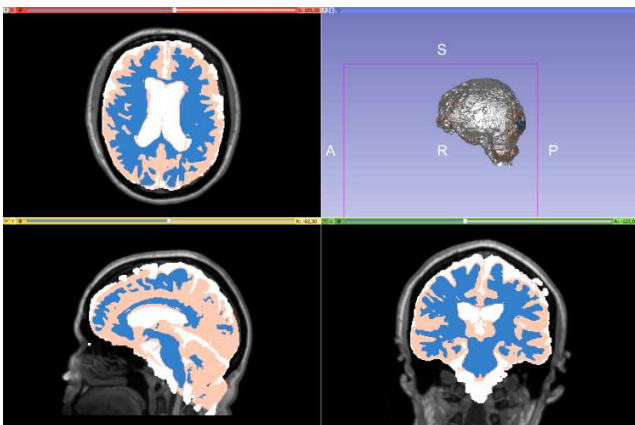
Brain extraction can also be accomplished by using segmentation tools such as the *segment* tool of SPM8 or the Atlas Based Classification (ABC). Both improved the results

obtained with BET and SkullStripper methods as shown in figure 4 and figure 5.



**Figure 4- SPM8 based tissue segmentation for brain extraction purposes.**

As these tools were not developed for this purpose its premature application can generate inaccurate tissue segmentation, however a brain mask can be accurately obtained especially when some post-processing based on joining the 3 tissues is used. In any way these techniques can only be used in T1 volumes once that a template in the atlas for the processing sequence is required which does not happen for T2\*@7T sequences. Apart from that the application of these techniques requires a whole-brain acquisition required for the registering of the volume in the atlas.



**Figure 5-ABC based brain segmentation**

#### VI. THRESHOLD-WITH-MORPHOLOGY APPROACH ADAPTED TO PARTIAL VOLUMES T2\*@7T

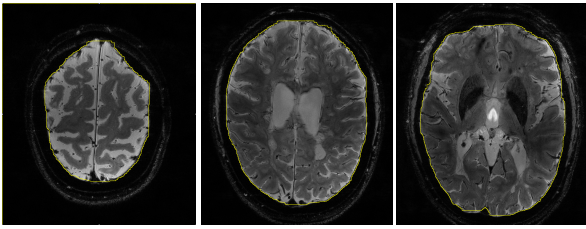
Threshold-with-morphology is a class of semi-automatic techniques based on morphological filtering for brain extraction from structural MRI images such as weighted T1. Thresholding-with-morphology methods are mostly only semi-automated; the user is normally involved in helping choose the threshold(s) used in the initial segmentation. It is often necessary to try the full algorithm out with a variety of starting thresholds until a good output is achieved.

The method can be adapted to non-whole brain acquisitions such as the case of T2\*@7T sequences. We present an adaptation method that takes advantage of the high contrast between CSF and the sub-cranial region and includes 4 steps:

1. A threshold that separates the background from brain tissue in the original volumes T2\*@7T was computed by using binarization tools available in ImageJ. The triangle based algorithm [Zack et al, 1977] was chosen since it presented better performance for these sequences. This algorithm alleviates the user involvement in the threshold establishment process however this is not enough to consider the algorithm fully automated. Thus a binary image is produced such as in the current state of the art algorithm.
2. Void spaces inside the volume were filled by using a Fill Holes algorithm. This step is required since T2\*@7T sequences have partial and sometimes incomplete volumes.
3. The volume obtained in the preceding step was duplicated and eroded until an only structure is obtained and following it was usually dilated the same number of times to achieve the original dimensions. In the growing process the logic operation AND was applied with the volume obtained in step 2 and the mask obtained in step 1 avoiding growing to outside of cerebral regions. This step is basically the same used in the current implementation of the algorithm however the mask computed in 1 is applied in each step of dilation in order to avoid growing to outside of cerebral regions in some parts of the brain and also guarantying enough growing in other parts. Consequently in this framework dilation does not have the same number of times than erosion.
4. Finally two 3D dilates were done followed by a logical AND and a final 3D erode to eliminate possible failures between adjacent slices come from the morphologic filtering. Current implementation of the algorithm does not include this step however it improved significantly final results in almost all the experimented volumes especially in the lower part of the brain.

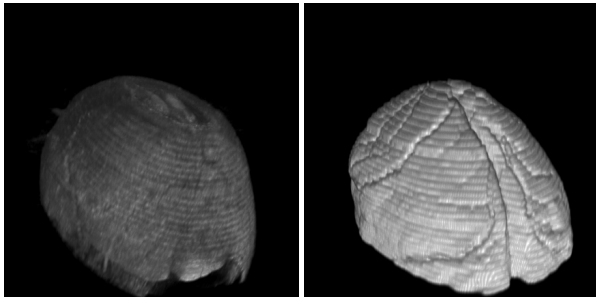
Final results of the proposed algorithm are shown in figure 6 where the three partial volumes of the same subject of the preceding figures are shown.





**Figure 6-Results of the proposed algorithm over the 3 original volumes.**

The main advantage of this algorithm is that it can be applied directly in native T2\*@7T volumes however some errors occur especially in lower brain zones where the separation in intensity is relatively poor. However masks can be created in these volumes and can be compared with the ones created in T1 improving the overall performance. The final result applied to the junction of the 3 volumes is shown in figure 7 where an almost perfect brain extraction can be seen.



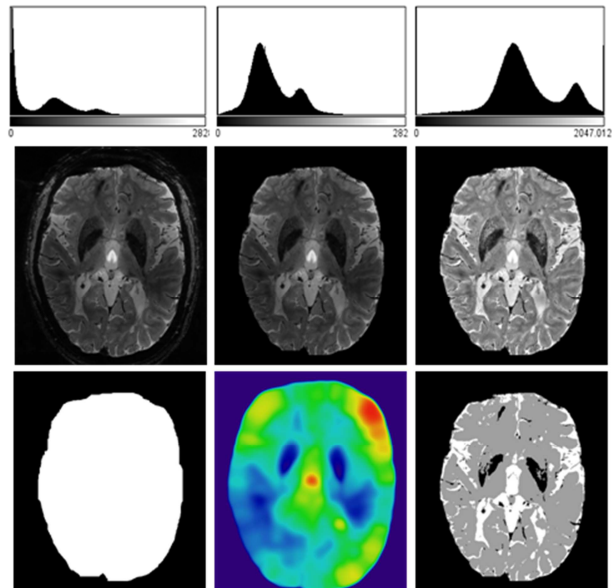
**Figure 7- Brain extraction working directly in T2\*@7T native volumes.**

## VII. PROPOSED APPROACH

As discussed in sections III-V current state of the art brain extraction algorithms usually work on weight T1, T2 or T2 with contrast MRI images. For the current case of detection of MS lesions in the cortex and using non-whole brain volumes as is the case of T2\*@7T sequences it is required that anatomic structures are registered over pathological images in order to access anatomic information on pathological data. Although this is a current procedure fine transformations are required and some sequences must be generated with only matching purposes. This process accumulates several errors that however propagate at least partially along the entire process. This paper proposes in section VI a methodology that allows extracting the brain directly from non-whole brain T2\*@7T sequences. However the method is semi-automatic needing user intervention in the process of threshold estimation. In the current section a segmentation procedure based on fuzzy c-means algorithm with bias correction is proposed to turn the method of brain extraction fully automatic. The main idea is to overtake binarization algorithms that presuppose wrongly that only two classes exist; background and object. The approach is

based on image histogram evidences of T2\*@7T partial volumes that roughly show three classes; background which contain mainly air and skull, brain tissue containing WM, GM and eventually some less intense MS lesions and finally the most intense class containing essentially CSF and eventually high intensity MS lesions. Discarding the first class automatically selects the entire brain, hence a threshold that only selects the two most intense classes must be chosen.

The algorithm used for brain segmentation and bias correction was the Biased FCM (BFCM) [M.N. Ahmed et al. 2002] that is representative of the fuzzy clustering MRI segmentation methods which adapt FCM object function to consider inhomogeneity in clustering process. Figure 8 middle row from the left shows respectively the original volume, masked (brain extracted) volume and the bias corrected volume. The bottom of the figure from left shows respectively the mask obtained from automatic binarization based on the histogram, the bias estimate and the output volume segmented by the BFCM algorithm. It is clear from histograms shown in the top row of the figure and from the segmented volume that the output volume has the classes better discriminated than the original volume facilitating the segmentation process.



**Figure 8- Effect of bias correction on T2\*FLASH7T partial volumes. Middle row from left: original, brain extracted and bias corrected volumes. Bottom row from left: mask, estimated bias field and corrected volume segmented. Upper row: Histograms of the volumes.**

## VIII. CONCLUSION

This paper proposes a method for brain extraction directly from MRI T2\*@7T partial volumes. The method is fully

automatic implemented by using Fuzzy c-means and is based on an improved version of the thresholding-with-morphology approach that includes inhomogeneity field correction. Current state of the art algorithms for brain extraction work in anatomic whole volumes such as weighted T1 or T2 with contrast and hence not appropriate for dealing with partial volumes such as the case of T2\*@7T images. Brain information can be theoretically carried out to T2\*@7T partial volumes via co-registration procedures which require enough accurate matrices of transformation. Even having these matrices, which is not easy, the co-registration process performs sometimes poorly and can be improved if brain was extracted from both sides, since registration procedures are based on region matching by using usually entropy concepts. Consequently as the skull has intensity similar to different brain regions the registration usually fails. Additionally having one mask in each side each one can be used to correct imperfections due to the other. This procedure is required in applications such as cortical lesion segmentation in MS given that hand based segmentations were done in the native partial volumes.

#### IX. REFERENCES

- Ho" hne K, Hanson W (1992): Interactive 3D segmentation of MRI and CT volumes using morphological operations. *J Comp Assist Tomogr* 16:185-294.
- Dale A, Fischl B, Sereno M (1999): Cortical surface-based analysis I: segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9:179–194.
- Kelemen A, Szekely G, Gerig G (1999): Elastic model-based segmentation of 3D neuroradiological data sets. *IEEE Trans Med Imaging* 18:828–839.
- S. Smith, "Fast robust automated brain extraction," *Human BrainMapp.*, vol. 17, no. 3, pp. 143–155, 2002.
- AFNI [Online]. Available: <http://afni.nimh.nih.gov>
- F. Segonne, A. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H. Hahn, and B. Fischl, "A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI," *Neuroimage*, vol. 22, no. 3, pp. 1060–1075, 2004.
- S. Sadananthan, W. Zheng, M. Chee, and V. Zagorodnov, "Skull stripping using graph cuts," *NeuroImage*, vol. 49, no. 1, pp. 225–239, 2010.
- Zack (Zack GW, Rogers WE, Latt SA (1977), "Automatic measurement of sister chromatid exchange frequency", *J. Histochem. Cytochem.* 25 (7): 741–53.
- M.N. Ahmed, S.N. Yamany, N. Mohamed, A.A. Farag, T. Moriarty, "A Modified Fuzzy C-Means Algorithm for Bias Field Estimation and Segmentation of MRI Data", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 21, pp. 193-199, 2002