## UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE CENTRO TECNOLÓGICO MESTRADO EM ENGENHARIA DE TELECOMUNICAÇÕES

FLÁVIO LUIZ SEIXAS

SEGMENTAÇÃO AUTOMÁTICA DE ESTRUTURAS DO ENCÉFALO EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

> NITERÓI 2007

Flávio Luiz Seixas

Segmentação Automática de Estruturas do Encéfalo em Imagens de Ressonância Magnética

> Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado em Engenharia de Telecomunicações da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Sistemas de Telecomunicações.

Orientadora: Profa. Débora Christina Muchaluat Saade

Niterói 2007

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da Escola de Engenharia e Instituto de Computação da UFF

S462	Seixas, Flávio Luiz. Segmentação automática de estruturas do encéfalo em imagens de ressonância magnética / Flávio Luiz Seixas. – Niterói, RJ : [s.n.], 2007. 79 f.
	Orientador: Débora Christina Muchaluat Saade. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Telecomunicações) - Universidade Federal Fluminense, 2007.
	<ol> <li>Processamento de imagens – Técnicas digitais. 2. Imagens por ressônancia magnética. 3. Segmentação de imagens. 4.Volumetria.</li> <li>Doença de Alzheimer.6. Encéfalo. I.Título.</li> </ol>
	CDD 006.4

#### Segmentação Automática de Estruturas do Encéfalo em Imagens de Ressonância Magnética

Flávio Luiz Seixas

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Mestrado em Engenharia de Telecomunicações da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Sistemas de Telecomunicações.

Aprovada em Agosto/2007:

Profa. Débora Christina Muchaluat Saade Universidade Federal Fluminense (Orientadora)

(Laboratorato)

Prof. Dr. Alair Augusto Sarmet Moreira Damas dos Santos Universidade Federal Fluminense

Andrea Delucina de Large

Dra. Andrea Silveira de Souza LABS – Rede D'or

Un Milic

Prof. Dr. Artur Ziviani Laboratório Nacional de Computação Científica

Profa. Dra. Aura Conci Universidade Federal Fluminense

Niterói, 8 de Agosto de 2007

## Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais pelo presente da Vida e a toda consciência motivada às novas idéias.

## Agradecimentos

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a materialização deste trabalho.

Agradecimentos especiais à Elaine pelo Amor, carinho e inestimável ajuda, sempre disponível e compreensível, mesmo em momentos onde o isolamento era necessário para efetivação da pesquisa.

Agradecimentos à Anna Cláudia Cupello pelo apoio e confiança depositada, fundamental para viabilidade deste trabalho.

Agradecimentos à Dra. Andrea pela paciência e pelas valiosas contribuições que conduziram o presente estudo. Agradecimentos também ao Prof. Alair pelo pronto atendimento às minhas incursões pelos hospitais.

Agradeço aos meus pais, ainda que não satisfeitos em presentear-me com Vida, construíram os alicerces da minha educação. Sempre presentes e confiantes, seus conselhos guiaram esta empreeitada.

Agradecimentos aos amigos da Embratel, Universidade Estácio de Sá e professores da Universade Federal Fluminense que, de alguma forma, contribuíram com apoio e incentivo. Agradecimentos também aos colegas e amigos da Faculdade.

Sobretudo, agradeço à Profa. Débora pelo tempo dispendido nas criteriosas revisões e pela confiança prestada no meu trabalho. Suas palavras de estímulo e atitude receptiva às novas idéias forneceram a segurança necessária para o progresso da pesquisa. Registro aqui meu muito obrigado.

#### Resumo

O avanço das tecnologias de aquisição de imagem e métodos computacionais, associado à preferência por diagnósticos médicos não invasivos, tem proporcionado uma crescente popularização dos exames clínicos por imagem. Esta dissertação estuda técnicas de processamento de imagens médicas, visando o levantamento volumétrico automático de estruturas anatômicas do encéfalo. Este estudo utilizou como insumo imagens de ressonância magnética do crânio. O objetivo é levantar automaticamente dados relacionados à forma e volume de estruturas anatômicas do encéfalo, visando posteriormente subsidiar um sistema de diagnóstico auxiliado por computador. O objetivo final é auxiliar o radiologista na identificação de doenças neurodegenerativas em seu estado inicial, como na doença de Alzheimer, quando a maior parte das funções cognitivas ainda está preservada. O método foi validado através da comparação com resultados e análises exploratórias divulgadas na literatura. A implementação foi baseada nos recursos da biblioteca SPM (Statistical Parametric Mapping) desenvolvida pela College London University, utilizando o ambiente do Mathworks Matlab. O estudo considerou uma amostra de aproximadamente 90 indivíduos, onde foram segmentadas as substâncias do encéfalo (substância cinzenta, substância branca e líquor) e estruturas anatômicas, como o corpo caloso e o hipocampo, subsidiando levantamentos volumétricos e análises exploratórias dos dados.

Palavras-Chave: Ressonância Magnética, Processamento de Imagens Médicas, Segmentação, Volumetria, Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Corpo Caloso, Hipocampo, VBM (*Voxel-Based Morphometry*).

#### Abstract

Modern biosignal and bioprocessing technologies, allied to their non-invasive in vivo characteristics, make medical imaging modalities very popular among clinical diagnostic procedures. This dissertation discusses medical image processing methods, in order to segment internal structures of the central nervous system. This study was based on cranial magnetic resonance imaging acquisitions. The final objective is developing a computer aided diagnostic system based on shape and volume issues from brain structures. This system can be applied in early detection of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. At this stage, the majority of the main cognitive functions of these patients are mostly preserved, allying better medical treatment and response, improving the patient's life quality. The proposed method was validated by comparing results to statistical analysis published in the literature. The implementation used Mathworks Matlab and SPM (Statistical Parametric Mapping) framework, developed by College London University. This work analysed about 90 patients, in which brain components (gray matter, white matter and cerebral fluid) and other brain structures, such as the corpus callosum and the hippocampus, were segmented. These segmentation results were used in shape and volume statistical analysis.

Keywords: Magnetic Resonance, Medical Imaging Processing, Segmentation, Volumetric Measurements, Neurodegenerative Diseases, Alzheimer's Disease, Corpus Callosum, Hippocampus, VBM (Voxel-Based Morphometry).

# Índice

1 Introdução1		
1.1	Motivação	2
1.2	Objetivos e Metodologia	3
1.3	Estrutura da Dissertação	4
2 Pi	ocessamento de Imagens Médicas	5
2.1	Aquisição da Imagem	6
2.2	Diagnóstico Auxiliado por Computador	8
2.3	Etapas do Processamento de Imagens	11
2.4	Registro de Imagens	12
2.5	Segmentação	18
2.6	Morfometria	23
2.7	Resumo do Capítulo	24
3 Fe	erramentas para Processamento de Imagens do Encéfalo	25
3.1	Estruturas do Encéfalo	25
3.2	Doenças Relacionadas com Alterações Estruturais do Encéfalo	30
3.3	Ferramentas para Processamento de Imagens Médicas do Encéfalo	31
3.4	Resumo do Capítulo	37
4 Se	gmentação Automática de Estruturas do Encéfalo	38
4.1	Segmentação 2D: Área do Corpo Caloso em uma Seção Sagital Mediana	

	4.1.1	.1 Objetivo	
	4.1.2	Método	39
	4.1.3	Experimento	
	4.1.4	Avaliação dos Resultados	
	4.1.5	Trabalhos Relacionados	
	4.1.6	Conclusão	
4	.2	Segmentação 3D: Levantamento Volumétrico de Estruturas do Encéfalo	48
	4.2.1	Objetivo	
	4.2.2	Método	49
	4.2.3	Experimento	50
	4.2.4	Avaliação dos Resultados	61
	4.2.5	Trabalhos Relacionados	65
	4.2.6	Conclusão	66
4	.3	Resumo do Capítulo	67
5	Con	clusão	68
5	5.1	Avaliação dos Resultados Obtidos	68
5	5.2	Contribuições	69
5	5.3	Trabalhos Futuros	69
6	Refe	rências	71

## Lista de Figuras

Figura 1. Processo genérico de aquisição e digitalização de sinais
Figura 2. Equipamento de ressonância magnética
Figura 3. Curva ROC10
Figura 4. Etapas do processamento digital de imagens12
Figura 5. Processo genérico de registro de imagem13
Figura 6. Função base discreta de cossenos com duas dimensões e componente de baixa
frequência16
Figura 7. Esquema didático mostrando as etapas da segmentação baseada em atlas
anatômico
Figura 8. Estruturas do sistema nervoso
Figura 9. Sistema de coordenadas do sistema nervoso
Figura 10. Planos de aquisição de imagens27
Figura 11. Lobos dos hemisférios cerebrais
Figura 12. Estruturas internas do cérebro
Figura 13. Segmentação do corpo caloso. Processo de normalização40
Figura 14. Segmentação do corpo caloso. Processo de segmentação dos componentes do
encéfalo: substância cinzenta, substância branca e líquor40
Figura 15. Segmentação do corpo caloso. Processo de recorte e identificação de região41
Figura 16. Segmentação do corpo caloso. Retorno para o sistema de coordenadas individual e
classificação da estrutura de interesse41
Figura 17. Formas obtidas pela segmentação do corpo caloso de uma seção sagital mediana a
partir de (a) 10 indivíduos do gênero feminino e (b) 10 do gênero masculino
Figura 18. Segmentação volumétrica de estruturas do encéfalo. Processo de marcação50
Figura 19. Segmentação de estruturas do encéfalo. Apuração do volume
Figura 20. Duas aquisições (1) e (2) em ressonância magnética ponderada em T152

#### Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação de aplicativos e bibliotecas de processamento de imagens médicas .......34 Tabela 2. Referências de imagens do encéfalo utilizadas para o alinhamento estereotáxico.35 Tabela 3. Encéfalos segmentados com regiões rotuladas utilizados como referência em 
 Tabela 4.
 Formato padrão de armazenamento de aquisições de neuroimagens
 37
 Tabela 5. Resultados das áreas superficiais do corpo caloso de uma seção sagital mediana a Tabela 6. Área do corpo caloso baseada em uma amostra de 200 indivíduos obtida por Tabela 7. Área do corpo caloso baseada em uma amostra de 124 indivíduos obtida por segmentação manual a partir de uma seção sagital mediana em ressonância magnética.......46 Tabela 8. Resultados do método de segmentação automática do hipocampo e de 

 Tabela 9.
 Comparação do SNR da aquisição 1 com aquisição 2

 Tabela 10. Comparação do SNR utilizando filtros de redução de ruído na aquisição 1 e sua influência no resultado do levantamento volumétrico do hipocampo......54 Tabela 11. Resultados do levantamento volumétrico médio do hipocampo e de componentes do encéfalo, agrupado por faixa etária, considerando amostra de indivíduos classificados como normais (CDR=0) na base de imagens OASIS......55 Tabela 12. Resultados do levantamento volumétrico médio do hipocampo e de componentes do encéfalo, agrupado por faixa etária, considerando amostra de indivíduos classificados com Tabela 13. Teste estatístico de ANOVA comparando grupos formados por indivíduos saudáveis (CDR=0) e com indicação de demência (CDR≥0,5) ......62 Tabela 14. Teste estatístico de ANOVA comparando grupos formados por gêneros distintos63 Tabela 15. Relação de medidas volumétricas dos hipocampos obtidas por diferentes autores 64

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Resultados de volumes das substâncias cinzenta e branca e do líquor, normalizados pelo volume total do encéfalo, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos com Gráfico 2. Resultados de volumes das substâncias cinzenta e branca e do líquor, normalizados pelo volume total do encéfalo, obtidos nas imagens da amostra, considerando pacientes com Gráfico 3. Diagrama de caixas expressando o índice da substância cinzenta agrupado por faixas etárias, considerando indivíduos com funções cognitivas normais (CDR=0) ......58 Gráfico 4. Diagrama de caixas do índice da substância cinzenta agrupado por faixas etárias, Gráfico 5. Diagrama de caixas do índice de substância cinzenta agrupado pelo gênero Gráfico 6. Resultados de volumes do hipocampo, normalizados pela soma das substâncias cinzenta e branca e do líquor, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos de ambos os gêneros e funções cognitivas normais (CDR=0), em diferentes faixas etárias .......60 Gráfico 7. Resultados de volumes do hipocampo, normalizados pela soma das substâncias cinzenta e branca e do líquor, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos de ambos os gêneros, com indicação de demência (CDR≥0,5), em diferentes faixas etárias......60

## Lista de Abreviaturas

AAL	Anatomical Automatic Label
ANOVA	Análise da Variância
CAD	Computer Aided Diagnosis
CC	Área do Corpo Caloso
CDR	Clinical Dementia Rate
DA	Doença de Alzheimer
DBM	Deformation-based Morphometry
DCT	Discrete Cosine Transform
EEG	Electroencephalography
fMRI	Functional Magnetic Resonance Image
HBP	The Human Brain Project
IBASPM	Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping
ICBM	International Consortium for Brain Mapping
ICC	Índice do Corpo Caloso
MEG	Magnetoencephalography
MNI	Montreal Neurological Institute
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NIMH	National Institute of Mental Health
OASIS	<b>Open Access Series of Imaging Studies</b>
PET	Positron Emission Tomography
RM	Ressonância Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Single Photon Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping

TBM	Tensor-based Morphometry
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
TR	Tempo de Relaxamento
VBM	Voxel-based Morphometry
VHD	Volume do Hipocampo Direito
VHE	Volume do Hipocampo Esquerdo
VL	Volume do Líquor
VSB	Volume da Substância Branca
VSC	Volume da Substância Cinzenta
VTE	Volume Total do Encéfalo

## 1 Introdução

A preferência por diagnósticos clínicos não invasivos, associada aos avanços tecnológicos e computacionais, justifica a crescente popularização de modalidades de exames como a ressonância magnética, nos meios de pesquisa em neuroanatomia. Entende-se por neuroanatomia o estudo da organização anatômica do sistema nervoso (Purves e cols., 2004).

Segundo a base de dados do SUS (Sistema Único de Saúde) (Datasus), em 2004, foram realizadas cerca de 444 milhões de consultas médicas, destas, 12% resultaram em procedimentos complementares de imagem. Entende-se por procedimentos complementares de imagem o conjunto de procedimentos clínicos envolvendo radiodiagnóstico, exames ultrassônicos, ressonância magnética, medicina nuclear, radiologia intervencionista e tomografia computadorizada. Em 1996, procedimentos complementares de imagem representavam apenas 9,3% do total de consultas médicas.

No Brasil, segundo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), a expectativa de vida era 62 anos em 1980. Em 2004, a expectativa de vida é 68,9 anos, podendo chegar em 2050 a 81,3 anos. Ainda conforme IBGE, o número de pessoas idosas acima de 65 anos representava 6,10% da população em 1980. Em 2004, representa 7,90% da população, totalizando cerca de 14.500.000 de idosos (2004). O envelhecimento progressivo da sociedade eleva a preocupação com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA). Com base em um relatório publicado por Nitrini e cols. (2004), identificouse uma taxa média de incidência anual de 7,7 pacientes acima de 65 anos com doença de Alzhemeir em um grupo de 1000 indivíduos. À medida que a idade do indivíduo aumenta, a taxa de incidência dobra a intervalos de 5 anos. Segundo pesquisas do *Alzheimer Disease International* (2007), uma organização composta pelas Associações para Estudo de Alzheimer, representando 5,5% da população com idade acima de 65 anos. Segundo Patwardhan e cols. (2004), considerando os idosos com idade acima 80 anos, cerca de 50% apresentam ou apresentarão sintomas de Alzheimer.

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva, inicialmente descrita em 1907 por Alois Alzheimer, caracterizada por declínio cognitivo inexorável com deterioração do quadro clínico ao longo de vários anos, desde seu início até o falecimento do paciente (Galasko e cols., 1995; Jost e Grosseberg, 1996; Jack e cols., 2000).

A doença de Alzheimer constitui a causa mais comum de demência, representando cerca de dois terços de todos os casos demenciais (Gao e cols., 1998).

## 1.1 Motivação

Conforme Souza (2005), "dentre as várias ferramentas que atualmente buscam identificar as alterações mais precoces sugestivas da doença de Alzheimer podemos citar as baterias neuropsicológicas e neuropsiquiátricas, marcadores biológicos e genéticos, o estudo funcional e o estudo anatômico por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, incluindo volumetria do hipocampo". Ainda conforme Souza (2005), "o estabelecimento do diagnóstico pré-clínico da doença de Alzheimer quando a maior parte da função cognitiva ainda está preservada, e de medidas objetivas da sua progressão, poderiam aumentar a eficiência do tratamento, desacelerando ou até mesmo interrompendo sua evolução, com grande impacto econômico".

O desenvolvimento de técnicas confiáveis para realização de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) em exames de ressonância magnética (RM) fornece dados para o estudo de vários transtornos neuropsiquiátricos, podendo ser utilizadas para identificação de pacientes com DA leve a moderada e indivíduos com transtorno cognitivo leve, separando-os dos idosos normais (Bottino e cols., 1998; Marchetti e cols., 2002).

Estudos sugerem que, a relação entre taxa de atrofia do hipocampo de pacientes com DA e de pacientes com controles normais é estatisticamente significativa, com taxas variando aproximadamente 2,5 vezes maiores nos pacientes com DA (Jack e cols., 2000). Segundo Bottino (2000), "essa aplicação dos exames de RM tende a ganhar importância nos próximos anos, não somente porque pode conferir maior segurança a esse método (volumetria) para auxiliar o clínico no diagnóstico diferencial de DA, mas também porque pode auxiliar o acompanhamento da progressão da doença, e a medida que estão surgindo tratamentos eficazes, para acompanhar a evolução dos pacientes submetidos a esses tratamentos."

Contudo, o diagnóstico clínico por volumetria de estruturas mesiais com técnica de segmentação manual é inviável economicamente. Além da definição do método de segmentação manual, os resultados são influenciados pela experiência do radiologista e demandam um elevado tempo de apuração. Segundo um levantamento efetuado por Marchetti (2002), o tempo de obtenção das medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) foi de 75 minutos por paciente/exame realizado.

Assim, a utilização de algoritmos computacionais de processamento de imagem para o levantamento volumétrico semi-automático e automático de estruturas do encéfalo vem se

mostrando uma alternativa viável, com resultados muito próximos dos obtidos manualmente pelo radiologista (Chupin e cols., 2006). Isto se deve ao aumento da velocidade de processamento computacional e, em especial, aos avanços tecnológicos proporcionando a melhoria da resolução e sensibilidade dos equipamentos de radiologia.

Neste caso, a área do conhecimento envolvida é a visão computacional, a qual compreende os métodos computacionais para extração de atributos de uma imagem em formato digital. Uma das aplicações da visão computacional é o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico auxiliado por computador, conhecido pela sigla CAD (*Computer Aided Diagnosis*). Entende-se por CAD como um diagnóstico feito por um radiologista que utiliza o resultado de análises de imagens radiológicas como uma segunda opinião para tomada de decisões diagnósticas (Marques, 2001). A finalidade do CAD é melhorar a acurácia do diagnóstico, assim como a consistência da interpretação da imagem radiológica, mediante o uso da resposta do computador como referência. Segundo Marques (2001), "a resposta do computador pode ser útil, uma vez que o diagnóstico do radiologista é baseado em avaliação subjetiva, estando sujeito a variações intra e interpessoais, bem como perda da informação devido à natureza sutil do achado radiológico, baixa qualidade da imagem, sobreposição de estruturas, fadiga visual ou distração." Em (Thurfjell e cols., 1994), foi demonstrado que uma dupla leitura (por dois radiologistas) pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico.

## 1.2 Objetivos e Metodologia

O presente trabalho tem como objetivo geral auxiliar o radiologista no diagnóstico clínico através do levantamento automático de atributos de imagens radiológicas, com apoio de algoritmos computacionais.

O objetivo específico é realizar o levantamento volumétrico automático de duas estruturas anatômicas do encéfalo, o corpo caloso e hipocampo, através do processamento digital de imagens obtidas de ressonância magnética do crânio.

O levantamento volumétrico é obtido pela identificação da região de interesse através de atlas anatômico. Entende-se por atlas anatômico o uso de um modelo de conhecimento prévio contendo localização espacial e intensidade de sinal de estruturas anatômicas identificadas em uma aquisição em ressonância magnética. Para subsidiar o modelo de conhecimento prévio, foi utilizada a técnica VBM (*voxel-based morphometry*) (Ashburner e Friston, 2000).

A verificação é dada pela definição do objeto de interesse, escolha de um modelo de processamento de imagem e avaliação dos resultados com base na comparação de dados

volumétricos e análises exploratórias divulgadas por outros autores. O método tem abordagem indutiva, processo empírico-comparativo, utilizando ferramentas estatísticas de descrição e exploração de dados, como análise de variância (ANOVA), diagrama de caixas *(boxplot)* e normalização dos resultados. O levantamento automático da área superficial e o volume de estruturas ou substâncias de interesse são baseados em uma amostra de imagens adquiridas através de exames de ressonância magnética do crânio, considerando pacientes normais e com indicação de demência, de ampla faixa etária e ambos os sexos.

## 1.3 Estrutura da Dissertação

A presente dissertação está organizada da seguinte forma. O Capítulo 2 fundamenta os conhecimentos relativos à visão computacional e processamento digital de imagens com foco em imagens médicas. O Capítulo 3 mostra algumas doenças degenerativas do encéfalo, bem como os modelos de processamento de imagem estudados para apoiar o radiologista no diagnóstico clínico. O Capítulo 4 apresenta os experimentos realizados de segmentação envolvendo duas e três dimensões e avalia os resultados obtidos neste trabalho. O Capítulo 5 trata das considerações finais, comparando os resultados obtidos com os trabalhos relacionados, enumerando as principais contribuições da dissertação e apontando trabalhos futuros.

## 2 Processamento de Imagens Médicas

Uma imagem pode ser definida como uma função bidimensional f(x,y), ou tridimensional f(x,y,z), onde x, y e z representam as coordenadas aritméticas e f é a informação de cor daquele determinado elemento da imagem (pixel). Entende-se por processamento digital de imagem os processos de aquisição, pré-processamento, segmentação, representação, descrição e reconhecimento de padrões (Gonzalez e Woods, 2002). A primeira aplicação do processamento digital de imagem foi na imprensa, onde se necessitava transmitir uma imagem de Londres a Nova York através de cabo submarino na década de 20.

Na área médica, o processamento de imagens foi difundido pelo advento da capacidade de processamento dos computadores, digitalização das imagens e a melhoria da sensibilidade dos equipamentos radiológicos.

A tendência de digitalização de sinais biológicos fez crescer o interesse da comunidade científica por novas aplicações e desenvolvimentos tecnológicos, como, técnicas de armazenamento e compressão de imagens, padrões de conectividade de equipamentos médicos, algoritmos de processamento digital de sinais e imagens, técnicas de visualização e reconstrução de sinais, métodos de reconhecimento de padrões, etc. As primeiras aplicações envolvendo métodos de processamento de imagens para área médica foram voltadas a reconstrução de imagens (Jähne, 2005). É o caso da tomografia computadorizada helicoidal, onde as imagens são reconstruídas bidimensionalmente pelo giro dos sensores em torno do objeto ou região do corpo a ser avaliado, e tridimensionalmente pelo deslocamento horizontal da mesa, formando uma trajetória espiral dos sensores.

Para o entendimento dos conceitos básicos de processamento de imagens, faz-se necessária a definição de alguns termos (Gonzalez e Woods, 2002):

- Pixel: menor unidade da imagem bidimensional. Seu valor representa uma posição na escala de cinza ou componente de cor;
- Voxel: elemento de volume representando a menor unidade da imagem tridimensional;
- Conectividade: dois pixels são conectados se estiverem localizados na vizinhança e se as respectivas intensidades ou níveis de cinza satisfazem o critério de similaridade;
- Adjacência: dois pixels são adjacentes se estiverem conectados e obedecerem ao critério de adjacência. Como critério de adjancência, há a adjacência ortogonal, onde são considerados adjacentes os pixels alinhados aos eixos longitudinais, adjancência em forma

de estrela, onde, além dos pixels alinhados aos eixos, são considerados os pixels alinhados a 45° em relação a estes, etc. O mesmo raciocínio é estendido para formas tridimensionais;

- Região: conjunto de pixels conectados;
- Contorno ou fronteira: conjunto de pixels da região, cuja vizinhança é formada por um ou mais pixels não pertencentes à região;
- Aresta: conjunto de pixels cuja derivada excede um limite pré-estabelecido. A diferença de contorno e aresta é que o contorno forma um caminho fechado e aresta pode ser descontínua. Assim, pode-se entender que contorno é formado por um conjunto de arestas.

Na área de neuroimagem, a determinação das coordenadas é relacionada ao espaço estereotáxico da imagem (Gusmão, 2002). O conceito de estereotaxia foi primeiramente aplicado em determinados procedimentos cirúrgicos, em que havia a necessidade de guiar um instrumento até o alvo visado através da orientação geométrica fornecida por outro aparelho. Havia a necessidade da definição de um ponto de referência e uma função de transferência para compatibilizar ambos os sistemas de coordenadas. Desta forma, fornecedores de equipamentos radiológicos devem fornecer um diagrama e/ou orientação para o posicionamento do ponto de referência e um aplicativo para compatibilizar sistemas de coordenadas, de modo a viabilizar medições e análises das estruturas observadas na imagem.

## 2.1 Aquisição da Imagem

De uma forma geral, a aquisição da imagem inicia com um amplificador sendo sensibilizado por uma determinada faixa de onda no espectro eletromagnético, traduzindo sua intensidade em sinal elétrico na forma analógica. Este sinal analógico é convertido em digital, em um processo de amostragem e quantização, conforme mostra a Figura 1.



Figura 1. Processo genérico de aquisição e digitalização de sinais

A radiologia compreende os seguintes campos de pesquisa: raio X, medicina nuclear, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Quando se trata de análise de disfunções cerebrais, alvo do presente trabalho, a ressonância magnética é a modalidade de imagem mais indicada devido a sua alta resolução e sensibilidade aos diferentes tecidos do encéfalo (Amaro e Yamashita, 2001). A técnica foi desenvolvida por Paul Christian Lauterbur e Peter Mansfield, os quais compartilharam o prêmio Nobel em fisiologia e medicina de 2003. A Figura 2 mostra um aparelho de ressonância magnética.



Figura 2. Equipamento de ressonância magnética

A ressonância magnética ou RM fundamenta-se em três etapas: alinhamento dos spins, excitação dos spins por pulsos de radiofreqüência e detecção de radiofreqüência emitida pelos spins. O alinhamento se refere à propriedade magnética de núcleos de alguns átomos cujos spins tendem a se orientar paralelamente a um campo magnético externo. O núcleo de hidrogênio (próton) é o elemento utilizado para produzir imagens de seres biológicos. Para que os núcleos de hidrogênio sejam orientados numa certa direção, é necessária a aplicação de um campo magnético externo, que pode ser de 1,5 Teslas (30 mil vezes mais intenso que o campo magnético da Terra). A etapa seguinte é a excitação. Sabe-se que cada núcleo de hidrogênio vibra numa determinada freqüência proporcional ao campo magnético em que está localizado. Em um campo magnético externo de 1,5 Teslas, o hidrogênio tem freqüência de 63,8MHz. O aparelho emite então uma onda ou pulso de radiofreqüência nesta freqüência. Existe uma transferência de energia da onda emitida pelo equipamento para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância. Quando os núcleos de hidrogênio recebem a energia, tornam-se instáveis. Ao retornar ao estado habitual, eles emitem ondas eletromagnéticas na mesma freqüência. O equipamento então detecta essas ondas e determina a posição no espaço e a intensidade da energia de cada tecido. A intensidade de energia é função do tempo de relaxamento, ou seja, o tempo que os núcleos de hidrogênio retornam ao seu estado habitual. Essa intensidade é convertida em intensidade de sinal.

Há duas categorias de aquisição de imagem (Haacke e cols., 1999):

 Nas imagens ponderadas em T1, o vetor do campo magnético de excitação *M* é paralelo ao campo magnético principal *B*<sub>0</sub>. O tempo de relaxamento é contabilizado no momento em que é cessada a excitação até a recuperação de cerca de 63% da magnetização longitudinal original. Neste tipo de aquisição, a substância branca do encéfalo é mais clara que a cinzenta, e áreas com alto conteúdo protéico e tecido adiposo em geral tem maior sinal. O tempo de relaxamento em T1 é denominado longitudinal, sendo obtido pela expressão 1:

$$M_{Z} = M_{Z}(0) \cdot \left(1 - e^{-t/T_{1}}\right)$$
 (1)

• Nas imagens ponderadas em T2, o vetor do campo magnético de excitação *M* é perpendicular ao campo magnético principal *B*<sub>0</sub>. O tempo de relaxamento é medido pelo tempo de alinhamento do núcleo de hidrogênio ao novo campo magnético, ou seja, quando 37% da magnetização transversal é perdade em relação ao valor original. Neste tipo de aquisição, os líquidos (líquor), desmielinização e áreas de edema no tecido cerebral se mostram mais claros. O tempo de relaxamento T2 é denominado transversal, sendo obtido pela expressão 2:

$$M_{xy} = M_{xy}(0) \cdot e^{-t/T^2}$$
 (2)

## 2.2 Diagnóstico Auxiliado por Computador

Os sistemas de diagnóstico auxiliado por computador, também conhecidos pela sigla CAD, utilizam-se de técnicas provenientes de duas áreas do conhecimento (Castleman, 1996):

- Visão computacional: envolve o processamento de imagem visando o realce, segmentação e extração de atributos;
- Inteligência artificial: inclui métodos para seleção de atributos e reconhecimento de padrões.

Basicamente, há dois níveis de aplicação para sistemas CAD: o primeiro é o auxílio à detecção, a partir da verificação de padrões anormais através da varredura da imagem pelo computador. O segundo é o auxílio ao diagnóstico, classificando o padrão anormal anteriormente verificado e associando-o ou não a alguma doença (Marques, 2001).

9

Os métodos estatísticos aplicados à medicina diagnóstica têm como objetivo principal a classificação de indivíduos em grupos. Os testes diagnósticos visam a indicar a presença ou a ausência de uma determinada doença, com certa chance de erro. A quantificação desta chance de erro é, basicamente, o objetivo dos métodos estatísticos.

O método mais comum para avaliação de decisões de testes médicos envolve a análise de dois resultados possíveis: um com a presença e outro com a ausência da doença. Os resultados previstos pelo método diagnóstico são comparados com os resultados reais, obtidos por outro método mais preciso. Os conceitos empregados no método estatístico são:

• Acurácia: a proporção de predições corretas. Ou, matematicamente:

$$ACC = \frac{TP + TN}{P + N} \qquad (3)$$

onde: ACC é a acurácia, TP a proporção de positivo-verdadeiros, TN a proporção de negativo-verdadeiros, P o total de resultados positivos e N o total de resultados negativos.

 Sensibilidade: a proporção de positivos verdadeiros, ou a medida da capacidade do método de decisão de predizer a condição patológica para aqueles casos que realmente a apresentam. Ou:

$$TPR = \frac{TP}{P} \qquad (4)$$

onde: TPR é a sensibilidade, TP a proporção de positivo-verdadeiros e P o total de resultados positivos.

 Especificidade: a proporção de negativos verdadeiros, ou seja, a medida da capacidade do método de decisão de apontar ausência da condição para aqueles casos que realmente não a têm. Ou:

$$SPC = \frac{TN}{FP + TN} \qquad (5)$$

onde: SPC é a especificidade, TN a proporção de negativo-verdadeiros e FP a proporção de positivo-falsos.

 Valor preditivo positivo: a proporção de positivo-verdadeiros em relação a todas as predições positivas. Ou:

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \qquad (6)$$

onde: PPV é a preditividade positiva, TP a proporção de positivo-verdadeiros e FP a proporção de positivo-falsos.

 Valor preditivo negativo: a proporção de negativo-verdadeiros em relação a todas as predições verdadeiras. Ou:

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \qquad (7)$$

onde: NPV é a preditividade negativa, TN a proporção de negativo-verdadeiros e FN a proporção de negativo-falsos.

Em geral, para qualquer tarefa de decisão médica, a sensibilidade e especificidade variam em direções opostas. Quando o teste é muito sensível a positivos, tende a gerar muitos falso-positivos e conseqüentemente, aumenta o número de falso-negativos, diminuindo a especificidade. Quando o teste é muito específico, tende a gerar muitos falso-negativos e, conseqüentemente, aumenta o número de falso-verdadeiros, diminuindo a sensibilidade. Um método de decisão deve buscar o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade conforme o seu propósito.

Assim, o desempenho do teste em auxiliar diagnósticos clínicos é usualmente demonstrado pela curva ROC (*receiver operating characteristic*) (Beck e Schultz, 1986). A Figura 3 mostra a curva ROC: nos eixos estão mapeadas a sensibilidade e a especificidade. Em um modelo de diagnóstico ideal, a curva ROC coincide com os eixos. Assim, comparando o desempenho de dois modelos de diagnóstico representados pelas curvas mostradas na Figura 3, conclui-se que a curva 2 está mais próxima do ideal (próxima dos eixos) e, portanto, apresenta melhor desempenho em comparação ao modelo diagnóstico representado pela curva 1.



Na maioria dos casos, um diagnóstico clínico baseado em imagens segue um procedimento comparativo, onde podem estar situadas as seguintes estratégias:

- Análise comparativa de imagens do mesmo indivíduo, obtidas por parâmetros de escaneamento semelhantes, mas em diferentes instantes de tempo. A finalidade deste procedimento muitas vezes é avaliar o quadro evolutivo de alguma doença ou controle normal. Este procedimento é denominado de análise multi-temporal;
- 2. Análise comparativa de imagens do mesmo indivíduo, obtidas por parâmetros de escaneamento diferentes. Este procedimento é denominado de análise multi-espectral;
- Análise comparativa de imagens do mesmo indivíduo, obtidas por diferentes modalidades de escaneamento, tais como, tomografia computadorizada, ressonância magnética, etc. Este procedimento é denominado de análise multi-modal;
- 4. Análise comparativa de imagens do indivíduo com um padrão obtido de outros indivíduos normais. Este procedimento vem sendo extensamente utilizado em algoritmos computacionais dados aos avanços dos métodos de registro de imagens, conforme será descrito na Seção 2.4;
- 5. Análise comparativa de imagens do mesmo indivíduo, avaliando duas imagens obtidas de diferentes partes do corpo. Um exemplo de aplicação deste procedimento é a detecção e avaliação de nódulos em mamogramas, a qual espera-se a simetria entre as mamas esquerda e direita (Winsberg e cols., 1967; Yin e cols., 1991).

## 2.3 Etapas do Processamento de Imagens

As principais etapas do processamento de imagem são (Gonzalez e Woods, 2002):

- 1. Aquisição: trata-se de técnicas de digitalização do sinal e obtenção da imagem, considerando elementos de sensibilização, amostragem, quantificação, etc.;
- Pré-processamento: reúne técnicas de realce, utilização de filtros, supressão de estruturas de fundo, preparação da imagem de modo ressaltar alguma propriedade ou informação que se espera obter da imagem;
- Restauração: visa reduzir os efeitos do ruído e atenuação da imagem. As técnicas de restauração tendem a se apoiar em modelos probabilísticos de degradação da imagem;
- Segmentação: consiste de técnicas de separação da imagem em partes ou objetos constituintes, conforme os atributos que se espera obter da imagem;
- 5. Representação e descrição: é nesta etapa que os resultados da segmentação são convertidos em dados condizentes com os processos computacionais. A representação pode ser com base no contorno do objeto de interesse ou região. A representação em

contorno irá descrever as propriedades limitantes do objeto de interesse, como, análise da forma, identificação de arestas, inflexões, etc. A representação em região irá descrever as propriedades internas, como, análise de textura, configurações topológicas, etc.;

6. Reconhecimento de padrões: compreende a utilização de um classificador. Os classificadores podem ser baseados em funções de distribuição de probabilidade, modelos de tomada de decisão envolvendo lógica bayesiana, redes neurais, etc.

As etapas do processamento de imagem estão ilustradas na Figura 4.



Figura 4. Etapas do processamento digital de imagens

## 2.4 Registro de Imagens

Entende-se por registro de imagens o processo de alinhamento geométrico visando a superposição de duas imagens que representam um mesmo objeto ou cenário, podendo ser adquiridas em diferentes instantes, ângulos de visão, parâmetros ou modalidades (Zitová e Flusser, 2003).

O processo de registro de imagem pode ser enunciado como o problema de estimar os parâmetros de transformação que otimizem a função diferença entre a imagem de origem e a imagem de referência. Os métodos de determinação dos parâmetros de transformação, ou métodos de registro de imagem, podem ser considerados como uma operação envolvendo três componentes (Chen, 1993), conforme ilustra a Figura 5:

- Função imagem D: pode representar o conjunto de pixels que formam aquela imagem, ou o resultado de algum algoritmo de pré-processamento, visando realçar algum atributo da imagem, como, por exemplo, as arestas.
- Parâmetros de transformação M: composto pelos parâmetros de transformação geométrica.
- Função objetivo Q: indica quão próxima ou alinhada a imagem origem está da imagem de referência.



Figura 5. Processo genérico de registro de imagem

Os métodos de registro de imagem são divididos em duas categorias:

- As técnicas baseadas em atributos identificam características nas imagens origem e referência, estimando a função de transformação que melhor alinha as mesmas. As características da imagem podem representar pontos, linhas, áreas ou volumes, identificados de forma manual, semi-manual, ou utilizando o apoio de algum algoritmo de pré-processamento. Como exemplos da aplicação, Thompson (1996) propôs o modelo fluido para registro de superfícies, e Bookstein (1997) utilizou um modelo de minimização da energia de curva para obter o registro de um conjunto de pontos.
- 2. As técnicas baseadas na função diferença têm como objetivo identificar a função de transformação que minimizará a função diferença global das imagens origem e referência. Como exemplo, Woods (1998) utiliza em seu modelo de registro a função diferença quadrática entre as imagens.

A função de transformação pode utilizar parâmetros lineares, denominada transformação afim, produzindo efeitos de translação, rotação e *zoom* (ampliação ou redução), e parâmetros não lineares, utilizando modelos de deformação. A diferença básica é que as transformações afins produzem efeitos em toda imagem e são lineares, enquanto os modelos de deformação podem operar localmente. Exemplos de implementações baseadas em modelos de deformação incluem modelos de similaridade (Bajcsy e Kovacic, 1989), transformações polinomiais (Singh e cols., 1984) e métodos de mapeamento de contorno (Davatzikos e cols., 1996).

Entende-se por transformação afim a composição de transformações lineares seguida de translações, ou seja, X' = AX + D. A equação 8 expressa a transformação afim considerando um espaço tridimensional:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 & c_1 \\ a_2 & b_2 & c_2 \\ a_3 & b_3 & c_3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} dx \\ dy \\ dz \end{pmatrix}$$
(8)

Assim, uma matriz de transformação afim é formada pela combinação de 9 parâmetros independentes  $(a_i;b_i;c_i)$ , para i = 1, 2, 3, e 3 parâmetros de translação (dx;dy;dz). Os efeitos de translação, rotação, *zoom* e cisalhamento (*shear*) são produzidos pela combinação de 12 parâmetros, conforme enumerados a seguir:

• Rotação:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(q_1) & -sen(q_1) \\ 0 & sen(q_1) & \cos(q_1) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos(q_2) & 0 & sen(q_2) \\ 0 & 1 & 0 \\ -sen(q_2) & 0 & \cos(q_2) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos(q_3) & -sen(q_3) & 0 \\ -sen(q_3) & \cos(q_3) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} q_{10} \\ q_{11} \\ q_{12} \end{pmatrix} (9)$$

onde parâmetros  $(q_1; q_2; q_3)$  representam os ângulos de rotação em referência aos eixos x, y e z, respectivamente.

• Zoom:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q_4 & 0 & 0 \\ 0 & q_5 & 0 \\ 0 & 0 & q_6 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} q_{10} \\ q_{11} \\ q_{12} \end{pmatrix}$$
(10)

onde parâmetros  $(q_4; q_5; q_6)$  representam os fatores de ampliação  $(|q_i| > 1, \text{ para i} = 4, 5, 6)$  ou redução  $(|q_i| < 1, \text{ para i} = 4, 5, 6)$  em referência aos eixos x, y e z, respectivamente.

• Cisalhamento:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & q_7 & q_8 \\ 0 & 1 & q_9 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} q_{10} \\ q_{11} \\ q_{12} \end{pmatrix}$$
(11)

onde parâmetros  $(q_7; q_8; q_9)$  representam os fatores de cisalhamento em referência aos eixos x, y e z, respectivamente.

A equação 12 ilustra um modelo de deformação baseado na combinação linear de funções polinomiais de primeiro grau:

$$x' = a_0 + a_1 x + a_2 y + a_3 z + a_4 xy + a_5 yz + a_6 zx + a_7 xyz$$
  

$$y' = b_0 + b_1 x + b_2 y + b_3 z + b_4 xy + b_5 yz + b_6 zx + b_7 xyz$$

$$z' = c_0 + c_1 x + c_2 y + c_3 z + c_4 xy + c_5 yz + c_6 zx + c_7 xyz$$
(12)

onde a transformação é definida por 24 parâmetros independentes  $(a_i, b_i, c_i)$ , para i = 0, 1, 2, ... 7.

Quando se trata de modelos de deformação baseados em funções polinomiais de elevado grau, o número de parâmetros cresce exponencialmente. Assim, para simplificar a processamento computacional, Ashburner (2000) mostra uma utilização de modelos de deformação pela combinação linear de funções base de cossenos.

$$y_{1i} = x_1 + \sum_{i=j}^{n} q_{j1} d_j(x_i)$$
  

$$y_{2i} = x_2 + \sum_{i=j}^{n} q_{j2} d_j(x_i) \quad (13)$$
  

$$y_{3i} = x_3 + \sum_{i=j}^{n} q_{j3} d_j(x_i)$$

onde  $q_{ji}$  é o j-ésimo coefiente para a dimensão i e  $d_j(x_i)$  é a j-ésima função base na posição *i*, para i=1, 2, 3.

No caso, as funções base  $d_{ji}$  são transformatas discretas de cosseno (DCT) com componentes de baixa freqüência de três dimensões. A equação 14 mostra a transformata DCT em uma dimensão gerada pela matriz  $D^T$  com elementos I x M:

$$d_{i1} = \frac{1}{\sqrt{I}}; i = 1...I$$

$$d_{im} = \sqrt{\frac{2}{I}} \cdot \cos\left(\frac{p(2i-1)(m-1)}{2I}\right); i = 1...I; m = 2...M$$
(14)

A Figura 6 ilustra as funções base em forma de transformata DCT de duas dimensões.



Figura 6. Função base discreta de cossenos com duas dimensões e componente de baixa frequência

As dimensões do voxel necessitam ser consideradas no processo de registro de imagem. Geralmente as dimensões das imagens de origem e referência não são isotrópicas. Uma imagem é isotrópica quando possui as mesmas propriedades em todas as dimensões ou direções. O conceito de espaço euclideano é utilizado como abstração matemática, com medidas expressas em milímetros. O mapeamento do sistema de coordenadas da imagem para o sistema de coordenadas euclideano é definido por uma matriz de transformação afim. Para ilustrar, se a imagem representada pela função f possui dimensões [128 x 128 x 43] pixels e voxels com dimensões [2,1 x 2,1 x 2,45] mm, a função transformação é definida conforme equação 15:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2,1 & 0 & 0 \\ 0 & 2,1 & 0 \\ 0 & 0 & 2,45 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -134,4 \\ -134,4 \\ -52,675 \end{pmatrix}$$
(15)

ou, considerando a utilização de uma matriz 4 x 4:

$$M_{f} = \begin{pmatrix} 2,1 & 0 & 0 & -134,4 \\ 0 & 2,1 & 0 & -134,4 \\ 0 & 0 & 2,45 & -52,675 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$
(16)  
$$f(x_{i}) = M_{f} \times x_{i}$$

onde  $f(x_i)$  é a representação da imagem no espaço euclideano, para i = 1, 2, 3, e  $M_f$  é a matriz de transformação afim.

Ainda, admitindo que  $M_r$  é matriz de transformação afim que mapeia os voxels da imagem g em f, a função da imagem g pode ser obtida pela expressão 17:

$$g(x_i) = M_f^{-1} \times M_r^{-1} \times M_g \times x_i \qquad (17)$$

O objetivo do otimizador é determinar os valores para os parâmetros da função transformação que minimizam ou maximizam a função objetivo. Considerando uma abordagem matemática, o problema de otimização consiste em minimizar f(x), sendo  $x \in \Omega$ . A função  $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$  é denominada função objetivo, ou função custo. O vetor x é formado por nvariáveis independentes, tal que,  $x = [x_1, x_2, ..., x_n]^T \in \mathbb{R}^n$ . As variáveis  $x_1, ..., x_n$  são denominadas variáveis de decisão. O conjunto  $\Omega$  trata-se de um subconjunto de  $\mathbb{R}^n$ , denominado espaço restrição (Chong e Zak, 2001).

No caso do processo de registro de imagens, a função objetivo proposta é a minimização da diferença quadrática entre as imagens origens e referência (Friston e cols., 1995). O processo de otimização é interrompido quando se chega à convergência do critério adotado, no caso, a diferença da função objetivo em relação à iteração anterior atinge um valor próximo de zero. O método de otimização adotado é o Gauss-Newton, o qual considera como função objetivo a expressão 18:

$$\min\left(\sum_{i=1}^{m} [r_i(x)]^2\right) \quad (18)$$

onde  $r_i : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ , i = 1,...,m são funções dadas, ou:

$$\min\left(\sum_{i=1}^{m} [f(M \times x_i) - q_{13} \cdot g(x_i)]^2\right)$$
 (19)

onde f é a imagem origem, g a imagem de referência, M a matriz de transformação afim da imagem f em g e  $q_{13}$  o multiplicador para equalização da intensidade do sinal. A combinação dos parâmetros q<sub>1</sub> a q<sub>12</sub> forma a matriz de transformação afim.

A expressão 20 mostra a função objetivo no caso de modelos de deformação (utilização de parâmetros não lineares):

$$\min\left(\sum_{i=1}^{m} [f(y_i) - w \cdot g(x_i)]^2\right) \quad (20)$$

A combinação de parâmetros não lineares pelo modelo de deformação descrito na equação 13 visando à minimização da função objetivo descrita na expressão 20, aplicando um otimizador, não é suficiente para assegurar convergência: é necessária a utilização de uma função de regularização. A regularização visa minimizar a soma da diferença quadrática das

imagens origens e referência, ao mesmo tempo em que busca a minimização de alguma função proporcional ao campo de deformação.

Ashburner (2000) propôs a utilização de um modelo de regularização linear denominado membrana de energia (Amit e cols., 1991), mostrado na expressão 21. O modelo é baseado na minimização da distância entre os parâmetros de deformação e seu valor mais provável. Para estimar o valor mais provável, foi empregado um modelo de conhecimento prévio e lógica bayesiana, utilizando estimadores como o MAP (*maximum a posteriori*) e MVE (*minimum variance estimate*).

$$\min\left(\sum_{i}^{m}\sum_{j=1}^{3}\sum_{k=1}^{3}l\left(\frac{\partial u_{ji}}{\partial x_{ki}}\right)^{2}\right) \qquad (21)$$

onde u é função do campo de deformação, l uma constante, x a direção, m o grau da função.

Ainda, na estratégia proposta por Ashburner (2000), o primeiro passo para obter o registro de imagens de diferentes indivíduos é determinar a combinação ótima dos 12 parâmetros de transformação afim, visando obter a minimização da função objetivo mostrada pela expressão 19, utilizando *f* como imagem origem e *g* a imagem de referência. O próximo passo é minimizar ainda mais a função objetivo, determinando a combinação ótima dos parâmetros do campo de deformação mostrado em 13, convergindo na minimização da função objetivo mostrada em 20, juntamente com a minimização da função de regularização da expressão 21.

## 2.5 Segmentação

O objetivo da segmentação é isolar da imagem atributos, objetos ou propriedades. Esta é a operação mais complexa do processamento de imagem. Os métodos de segmentação podem ser baseados na intensidade do sinal, pelas propriedades de descontinuidade ou similaridade, e/ou sua localização espacial na imagem. Por similaridade entende-se o agrupamento de regiões, enquanto descontinuidade refere-se à identificação de pontos, linhas e arestas.

Há diferentes métodos de segmentação, dentre os principais:

 Segmentação por crescimento de região: algoritmos baseados em crescimento de região, basicamente, iniciam com a definição de uma região inicial (*seed*), considerado no interior do objeto de interesse que se espera segmentar. Os pixels na vizinhança desta região são avaliados para determinar se devem ou não ser incorporados à região inicial. O processo se repete enquanto tiver pixels sendo adicionados à região inicial. Os algoritmos de crescimento de região variam em função do critério adotado para decidir se o pixel deverá ser incluído na região inicial ou não, o tipo de conectividade utilizado para determinar a vizinhança e a estratégia de visitação da vizinhança. Chupin (2006) mostra um exemplo de aplicação visando a segmentação do hipocampo, uma estrutura do encéfalo;

- 2. Segmentação por divisor de águas (*whatershed*): algoritmos de segmentação baseados nesta técnica classificam os pixels em regiões utilizando critério de gradiente descendente nas características da imagem e análise de pontos de pico ao longo das fronteiras da região. A técnica de segmentação por divisor de águas é flexível no sentido que não produz uma simples imagem segmentada, mas uma hierarquia de relações de regiões a partir da definição de uma região ou conjunto de regiões iniciais (Yoo e cols., 1992);
- Segmentação por textura: na segmentação por textura as regiões são identificadas conforme sua textura. Nos modelos supervisionados (quando há o conhecimento prévio das características da região de interesse), a textura pode ser parametrizada através de filtros, função de distribuição e outros modelos estatísticos (Gonzalez e Woods, 2002);
- 4. Segmentação por curvas de nível (*level set*): trata-se de um método numérico para mapear a evolução de contornos e superfícies. O contorno inicial é definido no nível zero por uma função y(X,t) = 0. A principal vantagem deste método de segmentação é que a complexidade das regiões pode ser modelada e mudanças de topologia tais como fusão ou divisão de regiões podem ser facilmente identificadas. A desvantagem é a dependência de uma região inicial. A função de curva de nível é controlada por uma equação diferencial, cujo comportamento é influenciado pela intensidade, gradiente e arestas da imagem. A equação 22 mostra o modelo matemático das curvas de nível. O objetivo é encontrar uma solução para y da equação diferencial parcial (Sethian, 1996).

$$\frac{d}{dt}\Psi = -aA(x)\cdot\nabla y - bP(x)|\nabla y| + gZ(x)k|\nabla y| \qquad (22)$$

onde, A é o termo de curvatura, P o termo de propagação (expansão), Z o termo de alteração espacial para a constante de curvatura média k. Os termos a, b, g são constantes que influenciam o peso de cada termo.

Há ainda outros métodos derivados da segmentação em curvas de nível, como, contornos dinâmicos geodésicos (Caselles e cols., 1997), Snakes (Kass e cols., 1995), contornos dinâmicos guiados pelo conhecimento prévio da forma (Leventon e cols., 2000).

5. Métodos híbridos: a segmentação híbrida integra as forças e fraquezas dos métodos de segmentação baseados em região e os baseados em aresta. Um exemplo é a integração da técnica de segmentação por lógica *fuzzy* e classificação de diagrama de Voronoi, ou a integração do método Gibbs com modelos deformáveis (Imielinska e cols., 2001; Angelini e cols., 2002; Udupa e cols., 2002).

Outros métodos de segmentação fazem uso de algoritmos de agrupamento (*clustering*) (Hartigan, 1975). Ashburner (2000) utiliza o método de composição de formas e maximização da probabilidade com base em uma imagem previamente segmentada como referência, visando o particionamento da imagem em RM do crânio em 3 tecidos do encéfalo: substância cinzenta, substância branca e líquor. O método foi estendido, visando abrigar a distribuição de probabilidade de determinada coordenada na imagem pertencer a uma dada substância do encéfalo. Esta classificação de probabilidade é baseada na intensidade do voxel. O modelo assume que uma imagem em RM consiste no agrupamento de um número limitado de classes ou tipos de substância, o qual cada voxel seria classificado em uma classe, seguindo uma distribuição normal descrita por um vetor médio e uma matriz de covariância.

O problema principal da classificação das substâncias do encéfalo utilizando a técnica de segmentação por agrupamento é a não uniformidade das imagens em RM em função de características técnicas do equipamento e ruído. Em uma imagem em RM há ruídos multiplicativos em função da modulação do sinal e ruídos aditivos, como o ruído Gaussiano. Leemput (1999) propôs a utilização de funções base polinomiais como forma de corrigir a não uniformidade, modulando a imagem. Ainda, recomenda a aplicação de filtros de suavização para limitar sinais de alta freqüência, muito comum no caso de ruído Gaussiano.

Com a intensidade dos voxels devidamente ajustada pela função de modulação estimada sendo g<sub>ij</sub>, utilizando o teorema de Bayes, a probabilidade de cada voxel pertencer a uma determinada classe ou substância do encéfalo é dada pela expressão 23:

$$p_{ijk} = \frac{r_{ijk} \cdot s_{ijk}}{\sum_{l=1}^{k} r_{ijl} \cdot s_{ijl}}, \text{ sendo } i = 1...I; j = 1...J, k = 1...K$$
(23)

onde:  $p_{ijk}$  é a probabilidade a posteriori do voxel *i,j* pertencer à classe *k* dada a intensidade  $g_{ij}$ ,  $r_{ijk}$  a probabilidade do voxel *i,j* ter a intensidade  $g_{ik}$ , e  $s_{ijk}$  a probabilidade a priori do voxel *i,j* pertencer à classe *k*.
A função de probabilidade é obtida desenvolvendo a função densidade de probabilidade de cada classe dos voxels, conforme a expressão 24:

$$r_{ijk} = (2pc_k)^{-\frac{1}{2}} \exp\left(\frac{-(g_{ij} - v_k)^2}{2c_k}\right)$$
, sendo i = 1...I; j = 1...J; k = 1...K (24)

onde  $c_k$  é a variância de cada classe, e  $v_k$  é a intensidade média de cada classe.

A probabilidade a priori  $s_{ijk}$  é baseada em dois fatores: o número de voxels pertencentes a cada classe, representado pela letra  $h_k$ , e a probabilidade a priori das imagens derivadas de outras imagens,  $b_{ijk}$ , conforme mostra a expressão 25. Quando não há o conhecimento a priori da distribuição espacial dos agrupamentos, a probabilidade a priori de qualquer voxel pertencer a uma dada classe é proporcional apenas ao número de voxels incluídos na classe.

$$s_{ijk} = \frac{h_k \cdot b_{ijk}}{\sum_{l=1}^{I} \sum_{m=1}^{J} b_{lmk}}, \text{ sendo } i = 1...I; j = 1...J; k = 1...K \quad (25)$$

Ashburner (2000) propõe um processo iterativo, onde diferentes parâmetros da função de modulação são testados, utilizando um otimizador que tem como função objetivo a expressão 26. O processo iterativo termina no momento em que não ocorrerem mudanças nos resultados da função em comparação com a iteração anterior.

$$\sum_{i=1}^{I} \sum_{j=1}^{J} \log \left( \sum_{k=1}^{K} r_{ijk} s_{ijk} \right) \quad (26)$$

O método de segmentação baseada em atlas anatômico utiliza a função de transformação e mapa de deformação resultante do processo de registro de imagem, mostrado na Seção 2.4, para identificar na imagem original as estruturas de interesse (Collins e cols., 1999). O atlas anatômico pode estar representado por uma função de probabilidade apriori das estruturas de interesse, utilizado como parâmetro na expressão 23. Desta forma, a segmentação ocorre pelo agrupamento e maximização da função probabilidade, conforme expressão 26. Ainda, o atlas anatômico pode estar representado simplesmente pelas coordenadas das estruturas de interesse. O método resulta em estruturas marcadas na imagem original alinhada à imagem de referência pelo processo de registro de imagem. As coordenadas das estruturas marcadas são trazidas para o sistema de coordenadas da imagem original pela aplicação da função de transformação e mapa de deformação (*warping*) inversos. A Figura 7 mostra as etapas da segmentação baseada em atlas anatômico através de um esquema didático.



Figura 7. Esquema didático mostrando as etapas da segmentação baseada em atlas anatômico

#### 2.6 Morfometria

A morfometria, no âmbito das neurociências, surgiu pela necessidade de avaliar e medir as diferenças estruturais do encéfalo de uma determinada população e seus efeitos sob determinadas estruturas do encéfalo, considerando pacientes com esquizofrenia, autismo, dislexia e síndrome de Turner (Ashburner e Friston, 2000). Para tanto, a morfometria utiliza modelos estatísticos multivariáveis, visando mapear as estruturas com maior variabilidade. Há 3 modelos de morfometria:

- VBM (voxel-based morphometry): a técnica de VBM visa mapear a variabilidade de diferentes estruturas do encéfalo comparando voxel a voxel entre imagens de dois indivíduos ou entre grupos de indivíduos. O resultado desta comparação é expresso em diferentes níveis de sinal, significando a concentração local de uma dada estrutura. O resultado é um mapa estatístico representando uma determinada população (Wright e cols., 1995). A principal aplicação da técnica de VBM é apoiar o processo de registro de imagem, transportando as imagens para um mesmo sistema de coordenadas estereotáxico, conforme processo descrito na Seção 2.4, bem como a segmentação do encéfalo nas substâncias cinzenta, branca e líquor, processo descrito na Seção 2.5. Procedimentos padrão de testes (*t-tests* e *F-tests*) são utilizados visando validar as hipóteses e modelos estatísticos (Ashburner, 2000; Ashburner e Friston, 2001);
- 2. DBM (*deformation-based morphometry*): neste modelo, as diferenças dos encéfalos de uma determinada população são caracterizadas por um campo de vetores. O resultado é um campo de deformação representado por múltiplas variáveis, semelhante ao modelo de deformação descrito na Seção 2.4, equação 13. Para o teste, são utilizadas análises padrão de estatística, como a significância e MANCOVA (*mutivariate analysis of covariance*). Uma aplicação deste modelo é o estudo da diferenças anatômicas globais de encéfalos de diferentes populações (Ashburner e cols., 1998; Chung e cols., 2000);
- 3. TBM (*tensor-based morphometry*): o objetivo do TBM é localizar diferenças de forma regionais entre um determinado grupo, baseado no campo de deformação que mapeia os pontos equivalentes na imagem de referência e a imagem origem. O resultado é representado pela matriz Jacobiana de deformação (derivada de 2ª ordem do vetor de deformação). Uma aplicação deste modelo é o estudo de diferenças volumétricas de uma dada estrutura do encéfalo, considerando uma determinada população (Kipps e cols., 2005).

#### 2.7 Resumo do Capítulo

Neste capítulo avaliamos as diferentes etapas relacionadas ao processamento de imagens, considerando desde a aquisição do sinal até a segmentação do objeto de interesse. Na aquisição, detalhamos os princípios físicos existentes na modalidade de ressonância magnética. Ainda, explicamos os princípios e modelos estatísticos envolvidos na segmentação baseada em atlas anatômico, como, registro de imagens, segmentação e morfometria, utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho. No próximo capítulo, detalharemos as estruturas do sistema nervoso e o impacto de doenças neurodegenerativas. Ainda, levantamos as principais ferramentas computacionais empregadas na área de neuroimagem.

# 3 Ferramentas para Processamento de Imagens do Encéfalo

#### 3.1 Estruturas do Encéfalo

O sistema nervoso humano é dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) (Purves e cols., 2004). O SNC é composto por: medula espinhal, bulbo, ponte, mesencéfalo, cerebelo, diencéfalo e hemisférios cerebrais. O bulbo, a ponte e o mesencéfalo compõem o tronco cerebral. O diencéfalo e os hemisférios cerebrais compõem o prosencéfalo. O diencéfalo é composto pelos tálamos e hipotálamos. A Figura 8 mostra uma visão do sistema nervoso humano.



Figura 8. Estruturas do sistema nervoso

O encéfalo humano é composto por aproximadamente 100 bilhões de neurônios, com 10.000 conexões cada um, pesando de 1kg a 1,5kg, com volume de aproximadamente 1,6 litros. O encéfalo consome 25% da glicose e 20% do oxigênio utilizado pelo corpo, dissipando de 0,1 a 1,5 calorias por minuto (Magistretti e cols., 1995).

O sistema de coordenadas utilizado para localizar estruturas encefálicasfoi construído para coincidir com as próprias estruturas do sistema nervoso central, conforme mostra a Figura 9. Assim, conforme mostra a Figura 10, as seções horizontais ou transversais do encéfalo são adquiridas de forma paralela com o eixo cefálico-caudal do corpo. O plano que divide os dois hemisférios cerebrais na linha central é chamado de seção sagital mediana. O plano paralelo com a face, e ortogonal ao plano sagital é denominado coronal ou frontal.



Figura 9. Sistema de coordenadas do sistema nervoso



Figura 10. Planos de aquisição de imagens

Em uma visão funcional, o tronco cerebral é responsável por conduzir a maior parte das informações sensoriais que chegam da medula espinhal para o cérebro, e por levar os comandos motores do cérebro para os nervosperiféricos, passando pela medula espinhal. O tronco cerebral abriga funções vitais, tais como, o controle dos batimentos cardíacos, da respiração, da pressão arterial sanguínea e do nível de consciência. O cerebelo é essencial para a coordenação e planejamento dos movimentos, bem como para as atividades de aprendizado motor. Cada hemisfério cerebral é subdividido em quatro lobos (Figura 11): occipital, temporal, parietal e frontal. Os nomes foram derivados dos ossos do crânio. Várias outras estruturas anatômicas são identificadas nos hemisférios cerebrais, conforme demonstrado na Figura 12. O hipocampo e a amígdala hipocampal, estruturas mesiais dos lobos temporais, atuam nos substratos de memória e comportamento emocional, respectivamente. O tálamo, constituinte do diencéfalo, atua no processamento de informações sensoriais. O hipotálamo ocupa a porção mais ventral do diencéfalo, e constitui um centro integrador, comunicando-se extensamente com grande número de regiões do SNC, e com diversos órgãos periféricos através do sistema nervoso autônomo e do sistema endócrino. Esta estrutura pode ser considerada como o grande coordenador da homeostasia (Lent, 2004).



Figura 11. Lobos dos hemisférios cerebrais



Figura 12. Estruturas internas do cérebro

Dentre as várias estruturas encefálicas, duas delas foram o alvo de interesse no presente trabalho:

- Hipocampo: localizado na região mesial do lobo temporal (já informou isso lá em cima), pertence ao sistema límbico; possui importante função na memória declarativa e orientação espacial.
- Corpo caloso: constitui a maior das comissuras inter-hemisféricas, sendo formado por um grande número de axônios mielinizados que cruzam o plano sagital mediano, interconectando áreas simétricas do córtex dos hemisférios cerebrais (Machado, 1988). Trata-se da maior estrutura da substância branca, composta de 200 a 250 milhões de fibras ou projeções de axônios.

## 3.2 Doenças Relacionadas com Alterações Estruturais do Encéfalo

Dentre as doenças neurológicas que impactam estruturas do sistema nervoso, existe um grupo caracterizado como doenças neurodegenerativas. Estas doenças podem evoluir com perda de axônios e neurônios. Descobertas recentes da histologia e análise funcional de imagens ajudam a identificar o mecanismo desencadeador da atrofia cerebral, determinando a relação da neurodegeneração com outros marcadores biológicos (Bakshi e cols., 2005).

As doenças neurodegenerativas mais comuns são:

- Doença de Alzheimer: o psiquiatra alemão Alois Alzheimer descreveu em 1907 os sintomas e alterações cerebrais causados por essa doença, que se caracteriza por demência, perda progressiva de memória e da capacidade de aprendizado, dificuldades na linguagem, dificuldade no reconhecimento de objetos, perda da capacidade de realizar atos motores e mentais, e dificuldades de organização, planejamento e conceituação. A doença acomete principalmente indivíduos acima de 65 anos. Na doença de Alzheimer ocorre perda de neurônios em áreas cerebrais responsáveis por memória e aprendizado. As estruturas inicialmente comprometidas e mais impactadas são as estruturas mesiais temporais, formadas pelos hipocampos, girospara-hipocampais e amígdalas (Bottino e cols., 1998). A doença é caracterizada pelo(não ocorre atrofia na fase inicial) acúmulo excessivo de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. O resultado final é a diminuição de neurotransmissores, principalmente a acetilcolina, inicialmente em regiões específicas do cérebro, mas que mais tarde afetarão todo o córtex (Cummings e Bensom, 1987);
- Doença de Huntington: é uma desordem neurodegenerativa hereditária, autossômica dominante, completamente penetrante, caracterizada por distúrbios de movimento, da mente e comportamento, podendo passar de uma geração a outra com chance de acometer 50% dos filhos de pais ou mães doentes. As principais características são o aparecimento de movimentos involuntários dos membros, do tronco e da face, diminuição da capacidade intelectual e alterações no comportamento e na personalidade. Os pacientes com doença de Huntington apresentam destruição de neurônios de uma parte do cérebro chamada núcleo estriado, que produz o neurotransmissor GABA. A redução da liberação deste neurotransmissor no SNC determina o aparecimento de movimentos involuntários irregulares e deteriorização mental progressiva. Estudos indicam a associação da doença de Huntington com atrofia dos núcleos da base; mas também pode apresentar atrofia do

cerebelo e tronco cerebral, associado à atrofia cortical e subcortical (Kassubek e cols., 2005);

- Esclerose múltipla: é uma doença do SNC, lentamente progressiva, que se caracteriza por placas de desmielinização que, dependendo das áreas acometidas podem dar lugar a sintomas e sinais neurológicos variados podendo ter um padrão de surto-remissão e/ou progressivo. Os pacientes com esclerose múltipla podem manifestar problemas visuais, distúrbios da linguagem, da marcha, do equilíbrio, da força, fraqueza em uma ou mais extremidades e dormências. Ainda não foram definidas as causas para a esclerose múltipla, entretanto estudam-se como possibilidades as anomalias imunológicas, a infecção produzida por um vírus latente ou a ação de enzimas (Simon e cols., 1999);
- Doença de Parkinson: esta doença foi descrita por James Parkinson em 1817. A doença é caracterizada pela associação de quatro distúrbios motores: lentidão de movimentos, rigidez corporal, instabilidade de postura e tremor, sobretudo em repouso. A progressão é lenta, mas nas fases avançadas da doença pode haver comprometimento intelectual. Na doença de Parkinson, há perda dos neurônios que produzem o neurotransmissor dopamina, especialmente os localizados na substância nigra, que participam do controle e da coordenação dos movimentos, assim como da manutenção do tônus muscular e da postura. Os sintomas ocorrem quando 50% dos neurônios dopaminérgicos e 90% da dopamina estriatal são perdidos. Algumas alterações morfológicas cerebrais podem ser avaliadas por ressonância magnética, o que pode auxiliar no diagnóstico diferencial com outras síndromes parkinsonianas (Vedolin e cols., 2004). As alterações morfológicas principais são observadas na pars compacta da substância nigra, no núcleo caudado e no putâmen.

## 3.3 Ferramentas para Processamento de Imagens Médicas do Encéfalo

A tecnologia computacional proporcionou a análise de imagens neurológicas de forma mais apurada, fornecendo ao especialista o controle de instrumentos sofisticados de imagem e a manipulação de uma quantidade extensa de dados de alta complexidade. Na ressonância magnética funcional (fMRI), por exemplo, algoritmos computacionais são utilizados para planejar e implementar o controle de captura do sinal, bem como sua correlação com estímulos ou tarefas cognitivas, reconstrução e representação tridimensional, supressão do ruído, análise estatística e visualização. Além disso, tecnologias computacionais propiciam o armazenamento, estruturação, compartilhamento e comparação de um grande conjunto de dados. Mais ainda, o rápido avanço da neurociência impele a proliferação de diferentes aplicativos computacionais, buscando atender ao interesse de um determinado público. A preocupação quanto à robustez, facilidade de uso e interoperabilidade destes diferentes aplicativos é importante, pois, a ausência destas características poderia comprometer a reprodutibilidade dos achados científicos.

Na área de neuroimagem, algumas instituições com renome internacional se propõem a apoiar e normalizar o crescimento tecnológico e interoperabilidade das aplicações. São elas:

- Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI). As atividades são do NIfTI são: coordenar seminários, treinamentos e normalizar serviços computacionais de apoio a neuroimagem. O objeto de interesse do NIfTI é a ressonância magnética funcional (fMRI). O NIfTI é coordenado pelo NIMH (National Institute of Mental Health) e National Institute Neurological Disorders na Inglaterra. Uma contribuição do NIfTI é o formato de armazenamento de imagens NIfTI-1, o qual trata-se de uma extensão do formato ANALYZE 7.5 desenvolvido pelo Biomedical Imaging Resource da Fundação Mayo, disponível na Web pelo endereço <u>http://www.mayo.edu/bir/SoftwareAnalyze/</u> Analyze.html, acessado em Junho/2007.
- The Human Brain Project (HBP). O HBP foi lançado em 1993 com a proposta de apoiar a nova ciência neuroinformática (Beltrame e Koslow, 1999). Entende-se por neuroinformática a aplicação de recursos computacionais para o desenvolvimento de ferramentas que irão subsidiar os principais avanços e descobertas da estrutura e funcionamento do sistema nervoso, em particular, do encéfalo. Os responsáveis pelo HBP organizam seminários e workshops periódicos, com a idéia da difusão das informações e controle de aplicativos e desenvolvimentos tecnológicos na área. O HBP é coordenado pelo National Institute of Mental Health (NIMH), Estados Unidos.

A primeira iniciativa de normalização do sistema de coordenadas foi empreendida por Talairach (1988). Talairach dissecou e fotografou um encéfalo, mapeando as coordenadas de regiões já batizadas por Korbinian Brodmann (1909), conhecidas como áreas de Brodmann. O MNI *(Montreal Neurological Institute)* definiu um novo sistema de coordenadas, conhecido como sistema MNI. O objetivo era definir um sistema de coordenadas que fosse mais representativo da população. O sistema MNI foi baseado em 305 aquisições (Evans e cols., 1993), sendo adotado como padrão pelo ICBM *(International Consortium for Brain Mapping)*, 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. A Tabela 1 relaciona as diferentes bibliotecas de funções, ou aplicativos computacionais desenvolvidos com base em método numérico, visando atender a um conjunto de necessidades na área de neuroimagem. Trata-se de uma lista que não tem por finalidade esgotar o tema, mas, apontar sua diversidade. Segundo HBP, há um total de 179 aplicativos e/ou bibliotecas registradas. As funcionalidades apontadas por cada aplicativo estão descritas a seguir:

- Alinhamento. O alinhamento tem por objetivo corrigir ou amenizar os efeitos negativos de movimentos involuntários da cabeça ao longo do exame, no caso de uma aquisição de crânio. O alinhamento pode ser implementado pelo processo de registro de imagens intra-sujeito, ou outro algoritmo computacional. Entende-se como registro de imagem intra-sujeito quando o registro acontece entre aquisições de um mesmo indivíduo;
- Co-registro. A função de co-registro tem por objetivo registro de imagens intermodais. Entende-se por registro de imagens inter-modais o registro envolvendo aquisições de um mesmo indivíduo, mas em modalidades diferentes;
- Normalização espacial. A normalização espacial trata do uso de funções de transformação espacial visando o registro de imagens inter-sujeitos. Entende-se por registro de imagens inter-sujeitos o registro envolvendo aquisições de diferentes indivíduos;
- 4. Correção da não-homogeneidade. A não uniformidade da intensidade de sinal em aquisições em ressonância magnética, característica influenciada pelas propriedades físicas e construtivas dos aparelhos de ressonância magnética, pode causar impactos no desempenho de algoritmos computacionais de segmentação (Sled e cols., 1997). Há a necessidade de uniformizar a intensidade do sinal pela aplicação de um algoritmo de correção. Arnold (2001) avalia o desempenho de alguns algoritmos de uniformização de intensidade;
- Segmentação. A segmentação se refere à função de segmentar a imagem do crânio em quatro componentes: substância cinzenta, substância branca, líquor e estruturas ou regiões não associadas ao encéfalo.

		Fun	cionalida	ades		
Nome	Alinhamento	Co-registro	Normalização espacial	Correção de não uniformidade	Segmentação	Referências
AIR 5	Р	Р	Р			(Woods e cols., 1998)
ANIMAL			Р			(Collins e cols., 1995)
CHSN			Р			(Lancaster e cols., 1999)
SEM				Р		(Leemput, 2001)
FAST				Р	Р	(Smith e cols., 2004)
FLIRT	Р	Р				(Jenkinson e cols., 2002)
FreeSurfer				Р		(Dale e cols., 1999)
HAMMER			Р			(Shen e Davatzikos, 2003)
IIO		Р				(Willendrup e cols., 2004)
INRIAlign	Р					(Freire e Mangin, 2001)
INSECT					Р	(Kollokian, 1996)
IPS		Р				(Willendrup e cols., 2004)
ITK			Р	Р	Р	(Styner e cols., 2000)
LIPSIA			Р			(Lohmann e cols., 2001)
MIDAS					Р	(Freeborough e cols., 1997)
MRIWarp		Р	Р			(Kjmes e cols., 1999)
N3				Р		(Sled e cols., 1998)
PABIC				Р		(Styner e cols., 2000)
Reg	Р					(Thévenaz e Unser, 1998)
RS	Р	Р				(Alpert e cols., 1996)
SEAL					Р	(Goualher e cols., 1999)
SPM	Р	Р	Р	Р	Р	(Friston e cols., 1995)

Tabela 1. Relação de aplicativos e bibliotecas de processamento de imagens médicas

Em geral, nos algoritmos que desempenham funções de normalização espacial, no caso de registro de imagens inter-sujeitos, uma das imagens é adotada como referência, ou *template*. Utilizar uma imagem de referência do encéfalo significa que as imagens dos indivíduos devem ser transportadas para o sistema de coordenadas da imagem de referência pelas funções de registro de imagem, processo descrito na Seção 2.4. Uma estratégia adotada para apurar uma imagem utilizada como referência do encéfalo é utilizar os princípios de morfometria, conforme descrito na Seção 2.6. A Tabela 2 mostra diferentes padrões utilizados para o alinhamento estereotáxico pelo registro de imagens.

Nome	Modalidade	Descrição	Referências	
colin27	T1	Imagem formada por um único sujeito	(Holmes e cols., 1998)	
		Imagem formada pela média de		
	T1 T2 FI	determinado conjunto de indivíduos adultos,		
MNI		utilizando VBM. Há a imagem de referência	(Collins e cols 1994)	
IVIINI	SPECT	MNI152 e a MNI305, formada pela		
	01201	apuração de 152 e 305 adultos		
		respectivamente.		
Woods T1, T2, EPI		Baseado em 10 indivíduos dimensionados	(Woods e cols 1999)	
		no espaço de Talairach	(10003 e cois., 1999)	
Visible			http://www.nlm.nih.gov/-	
Human		Encéfalo do Projeto Homem Visível	research/visible/-	
Tuman			visible_human.html	
		Programa CBA empreendido pelo		
СВА	Criogenia	departamento de Neuroradiologia do	(Greitz e cols., 1991)	
		Instituto Karolinska		
		Extensão o projeto Human Brain Atlas		
ЕСНВА		(HBA), do Instituto Karolinska, utilizado	(Schormann e cols.,	
LOUDY		como referência ao European	1999)	
		Computerised Human Brain Database		
E\/4833		Referência baseada em 833 indivíduos	(Quinton e cols 1999)	
L VA000		idosos		
CCHMC		Referência baseada em 148 crianças e	http://www.irc.chmee.org-	
		adolescentes de 5 a 18 anos.	chips.htm	
Talairach		Primeiro desenho propondo uma referência	(Talairach e Tournoux,	
		para o encéfalo	1988)	

Tabela 2. Referências de imagens do encéfalo utilizadas para o alinhamento estereotáxico

Alguns algoritmos de segmentação por agrupamento são baseados em análise estatística e conhecimento prévio da intensidade e localização espacial do objeto de interesse, fazendo referência a um mapa de distribuição da probabilidade. Trata-se de imagens com regiões previamente segmentadas e rotuladas através de um procedimento manual ou automático, cuja intensidade e localização física são utilizadas como parâmetro para funções de segmentação por agrupamento, conforme o exposto na Seção 2.5. A Tabela 3 relaciona alguns encéfalos segmentados e rotulados.

Nome	Nº. de estruturas	Descrição	Referências
AAL ou		Mapa de estruturas sem informação	(Tzourio-Mazover e cols
Tzourio-	116	probabilística, sem preenchimento de	2002)
Mazoyer		regiões e semi-hierárquico.	2002)
Brodmann	41+1	Mapa das áreas de Brodmann	Disponível no software de visualização MRIcro
СВА	400	Atlas incorporado no "Greitz Atlas",	(Greitz e cols., 1991)
		software comercial.	
		Segmentações de 18 indivíduos. Não	http://www.cma.mgh.harvard.
IBSR18	43	contém informações hierárquicas, de	edu-/ibsr/data.html
		região e função de probabilidade.	
		Segmentação de um único indivíduo.	http://www.loni.ucla.edu-
ICBM	58	Distribuído como referência ao formato	/NCRR/Software-
		MINC	/ICBM_Template.html
ICBM	90	Parcelamento do mapa ICBM em sub-	(Kabani e cols 1998)
Kabani		regiões	(Raban o colo., 1000)
		Contém mapas probabilísticos,	
Jerne	100	preenchimento de regiões e	(Nielsen e Hansen, 2002)
		hierárquicos.	
Brodmann		Livro contendo simples desenhos de	(Brodmann, 1909)
Diodinarin		áreas citoarquitetônicas do encéfalo	
		Livro contendo as principais regiões do	
Talairach		encéfalo mapeadas no espaço	(Talairach e Tournoux, 1988)
		estereotáxico	

Tabela 3. Encéfalos segmentados com regiões rotuladas utilizados como referência em algoritmos de segmentação

Para o armazenamento de imagens neurológicas, alguns formatos são utilizados, conforme relaciona a Tabela 4.

Nome	Extensão	Descrição	Referências	
Nome	LAtensau	Descrição	(software)	
AFNI	.BRIK, .HEAD	Formato utilizado em dois arquivos: um binário BRIK como arquivo de dados e outro em formato ASCII utilizado como arquivo de cabeçalho.	AFNI	
ANALYZE	.img, .hdr	Formato em dois arquivos: um binário .img como arquivo de dados e outro também binário em formato .hdr utilizado como arquivo de cabeçalho.	Mayo Clinic's ANALYZE, NIH's ImageJ, MRIcro	
DICOM	.dcm	Padrão de imagem proposto pelo consórcio ACR-NEMA.	NIH's ImageJ, Mathlab Image Processing Toolbox, GE DICOM, MedX, SPM, IDICON, Dicom Works	
ECAT	.s, .v, .a	Formato para armazenar sinais associados a PET e SPECT elaborado pela CTI/Siemens.	cti2analyze, medcon	
MINC	.mnc	Formato de arquivo utilizado para armazenar imagens padrão MNI	mnc2ana, MINC	
NIfTI-1	.nii, .hdr, .img	O padrão utilizado pelo NIfTI. Extensão compatível com o ANALYZE	(Cox e cols., 2004)	

Tabela 4. Formato padrão de armazenamento de aquisições de neuroimagens

### 3.4 Resumo do Capítulo

Neste capítulo explicamos a organização do sistema nervoso humano e suas estruturas componentes, salientando o hipocampo e o corpo caloso, focos do trabalho desenvolvido nesta dissertação. Ainda, discutimos os desenvolvimentos computacionais, o mapeamento das estruturas do encéfalo nos sistemas de coordenadas, as iniciativas de padronização e as ferramentas de apoio computacional à neurologia. No próximo capítulo, iremos detalhar os experimentos realizados envolvendo segmentação de estruturas do encéfalo, validando os resultados através da comparação com outros trabalhos e análises publicadas por outros autores.

## 4 Segmentação Automática de Estruturas do Encéfalo

As seções subseqüentes mostram as aplicações de processamento de imagens médicas desenvolvidas neste trabalho. O objetivo geral é comprovar a aplicação de algoritmos computadorizados como ferramenta de apoio à análise e diagnóstico médico por imagem, hipótese defendida neste trabalho. O objetivo específico é segmentar as estruturas de interesse do encéfalo através de algoritmos computadorizados, sem necessidade de interação do especialista ao longo do processo de segmentação. As estruturas segmentadas serão avaliadas comparando suas formas e propriedades com os conhecimentos de neuroanatomia, publicações científicas e demais propostas defendidas por outros autores. As imagens são aquisições em ressonância magnética e tomografia computadorizada, oriundas de voluntários ou adquiridas de alguma base pública de imagens disponível na web.

As seções estão organizadas da seguinte forma: a Seção 4.1 mostra um experimento de segmentação automática do corpo caloso utilizando os princípios de registro de imagem, seguido da segmentação das substâncias do encéfalo com emprego de funções de otimização e lógica *bayesiana*, método descrito nas Seções 2.4 e 2.5. A Seção 4.2 apresenta outro experimento, desta vez, envolvendo segmentação automática e levantamento volumétrico das substâncias do encéfalo e do hipocampo.

## 4.1 Segmentação 2D: Área do Corpo Caloso em uma Seção Sagital Mediana

#### 4.1.1 Objetivo

O objetivo deste experimento de segmentação bidimensional é obter a segmentação automática da área superficial do corpo caloso da seção sagital mediana a partir de uma aquisição em ressonância magnética ponderada em T1, utilizando um método baseado em atlas anatômico (Seixas, Souza e cols., 2007). A validação dos resultados é feita por uma amostra de 20 imagens, sendo 10 imagens de indivíduos do gênero masculino e 10 do gênero feminino, da mesma faixa etária (46 a 55 anos), avaliando os resultados pela comparação com análises publicadas por outros autores através de métodos de segmentação manual e técnicas de dissecação *post-mortem*. As análises citam estudos relativos às diferenças anatômicas do encéfalo, em especial, do corpo caloso, quando se comparam indivíduos de gêneros opostos.

#### 4.1.2 Método

O método utilizado foi a segmentação baseada em atlas anatômico. Entende-se como atlas anatômico a utilização de uma imagem de referência com regiões previamente segmentadas e rotuladas. As regiões representam as estruturas do encéfalo previamente delimitadas por um especialista ou algoritmo computadorizado.

O método consiste em 5 etapas:

- Normalização: visa efetuar a correção de não uniformidade na intensidade de sinal e o transporte da imagem para o espaço estereotáxico conhecido, neste caso, o sistema de coordenadas MNI definido na Seção 3.3. Conforme descrito na Seção 2.4, tal objetivo é conseguido pela aplicação de funções de transformação afim e o mapa de deformação (*warping*), cujos parâmetros estão representados por uma matriz 4x4 e vetores da transformada discreta de cossenos, respectivamente. Como resultado, as estruturas da imagem original passam a ser representadas pela mesma intensidade posicionadas no mesmo espaço da imagem de referência. A Figura 13 ilustra esta etapa;
- Segmentação: segue um modelo *bayesiano* descrito na Seção 2.5, utilizando como referência imagens com substâncias previamente segmentadas e distribuídas em um modelo probabilístico. O objetivo é segmentar a substância branca, que compõe, dentre outras estruturas, o corpo caloso, conforme mostra a Figura 14;
- Identificação da região de interesse: consiste no recorte da área próxima ao corpo caloso, considerando sua máxima variação anatômica no espaço normalizado, e o agrupamento das regiões na área resultante. Os pixels da região com a maior área são identificados como pertencentes ao corpo caloso, conforme a Figura 15;
- 4. Classificação: consiste no retorno das coordenadas da região mapeada no espaço normalizado para o espaço individual. Este objetivo é obtido pela aplicação do mapa de deformação inverso à imagem normalizada, transportando suas coordenadas para imagem origem, conforme a Figura 16;
- 5. Apuração da área: com a região mapeada no espaço individual, a área é obtida pelo somatório da área dos pixels componentes da região de interesse, no caso, o corpo caloso. Para calcular a área, a quantidade de pixels é multiplicada pela dimensão física de cada um, geralmente dada em milímetros quadrados, obtida através de uma consulta aos parâmetros de aquisição da imagem.



Figura 13. Segmentação do corpo caloso. Processo de normalização



Figura 14. Segmentação do corpo caloso. Processo de segmentação dos componentes do encéfalo: substância cinzenta, substância branca e líquor



Figura 15. Segmentação do corpo caloso. Processo de recorte e identificação de região



Figura 16. Segmentação do corpo caloso. Retorno para o sistema de coordenadas individual e classificação da estrutura de interesse

#### 4.1.3 Experimento

Para implementação foi utilizada a biblioteca SPM (*Statistical Parametric Mapping*), disponível na Web pelo endereço <u>http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm</u>, acessado em Junho/2007, desenvolvida pela *University College London* e distribuída sob os termos de licença pública geral (GNU) visando subsidiar trabalhos e receber contribuições de toda comunidade de pesquisa relativa à área de neuroimagem. A biblioteca SPM foi compilada em C e construída sobre a interface do Mathworks Matlab, com o objetivo de abrigar os processos estatísticos utilizados para testar hipóteses relativas ao funcionamento e estrutura do encéfalo. Assim, a biblioteca SPM se baseia na análise de seqüências de aquisições distribuídas em séries temporais ou diferentes planos de corte, utilizando categorias de sinais e neuroimagens, como fMRI, PET, SPET, EEG e MEG (Bronzino, 2006).

Como atlas anatômico, foram utilizados o mapa de distribuição probabilística das substâncias do encéfalo distribuído pelo ICBM, coordenado por Mazziotta e Toga (2001). Seguindo um modelo VBM, o mapa probabilístico envolve 452 aquisições em ressonância magnética ponderada em T1 alinhadas pelo espaço estereotáxico MNI (Seção 3.3, Tabela 2), com não uniformidades devidamente corrigidas, classificadas nas substâncias cinzenta, branca e líquor.

O algoritmo foi executado em um microcomputador com velocidade de processamento de 2,4Ghz, 1GB de RAM, com tempo de execução de 3 minutos por segmentação.

As imagens foram oriundas do projeto OASIS (*Open Access Series of Imaging Studies*) (Marcus e cols., 2006). Trata-se da compilação e distribuição pública de um conjunto de aquisições em ressonância magnética ponderada em T1, visando proporcionar à comunidade científica recursos para pesquisas e contribuições na área de neuroimagem. O projeto OASIS foi viabilizado pelo Dr. Randy Buckner através da parceria formada pelo HHMI (*Howard Hughes Medical Institute*) da *Harvard University*, NRG (*Neuroinformatics Research Group*) da *Washington University School of Medicine*, e BIRN (*Biomedical Informatics Research Network*). Trata-se de uma coleção de 416 imagens de indivíduos dos gêneros masculinos e femininos, com faixa etária variando de 18 a 96 anos. As imagens foram obtidas em ressonância magnética ponderada em T1, utilizando equipamento Siemens, com os seguintes parâmetros: seqüência MP-RAGE, TR (tempo de repetição) = 9,7ms, TE (tempo de eco)= 4,0ms, *Flip angle* de 10°, TI (tempo de inversão) = 20ms, plano de orientação sagital, espessura 1,25mm, 0mm de intervalo, 128 camadas e matriz de 256x256.

Para o presente experimento, foi analisada uma amostra de 20 imagens, sendo 10 de indivíduos do gênero masculino e 10 do gênero feminino, com mesma faixa etária (46-55 anos), classificados como normais (CDR = 0). O *Clinical Dementia Rate* ou CDR trata-se de uma graduação da gravidade da demência, pontuado com base na entrevista do paciente ou informante, sem a referência ao desempenho psicométrico. A escala determina uma classificação do comprometimento funcional em 6 categorias cognitivo-funcionais: memória, orientação, capacidade de julgamento e de resolver problemas, questões comunitárias, lazer e cuidados pessoais. O CDR varia de 0 (sem indicação de demência), 0,5 (demência questionável) até 3 (demência grave) (Morris, 1993).

A Figura 17 mostra o resultado da segmentação da área superficial do corpo caloso da amostra utilizada para o experimento. A Tabela 5 mostra o volume total do encéfalo (VTE) obtido pela soma da substância cinzenta, substância branca e líquor, a área do corpo caloso (CC) e a análise da relação da área do corpo caloso pelo volume do encéfalo (ICC).



Figura 17. Formas obtidas pela segmentação do corpo caloso de uma seção sagital mediana a partir de (a) 10 indivíduos do gênero feminino e (b) 10 do gênero masculino

		VTE	CC	ICC
	IN.º	(dm³)	(cm²)	(10 <sup>-3</sup> cm <sup>-1</sup> )
	1	1,27	4,42	3,48
ou	2	1,38	6,62	4,80
nini	3	1,35	5,98	4,42
emi	4	1,37	5,59	4,06
ero 1	5	1,39	5,13	3,70
gêne	6	1,56	6,18	3,97
i op	7	1,46	6,05	4,13
sor	8	1,35	6,69	4,97
ivídı	9	1,42	5,18	3,65
Indi	10	1,41	5,46	3,87
	média	1,39±0,076	5,73±0,71	4,10
	1	1,60	7,01	4,37
0	2	1,71	6,65	3,88
ulin	3	1,63	7,17	4,41
nasc	4	1,58	7,06	4,46
ero n	5	1,52	6,51	4,28
gêne	6	1,69	5,84	3,46
op s	7	1,59	6,14	3,87
sonp	8	1,76	7,34	4,16
idiví	9	1,57	6,48	4,12
	10	1,61	6,62	4,09
	média	1,67±0,082	6,62±0,53	4,09
Me ge	édia eral	1,51±0,137	6,17±0,76	4,10

Tabela 5. Resultados das áreas superficiais do corpo caloso de uma seção sagital mediana a partir de 10 indivíduos do gênero feminino e 10 do gênero masculino

VTE = volume total do encéfalo = volume da substância cinzenta + branca + líquor; CC = área do corpo caloso; ICC = CC / VTE

#### Avaliação dos Resultados 4.1.4

Sullivan e cols. (2001) prepararam um relatório com as medidas da área do corpo caloso de uma seção sagital mediana a partir de 51 indivíduos do gênero masculino e 41 do gênero feminino, todos saudáveis, classificando por faixas etárias, de 22 a 77 anos. Foram utilizadas medidas do volume intracraniano (ICV) e a área do corpo caloso (ICA) nos processos estatísticos de regressão e correlação. Os resultados indicaram que indivíduos do sexo masculino apresentam uma área do corpo caloso maior que os do sexo feminino. Não foi identificada correlação com a idade ou faixa etária. Contudo, os resultados mostraram estreita dependência da área do corpo caloso com o volume intracraniano. Em se tratando de indivíduos de gêneros opostos, as diferenças foram significativamente atenuadas quando considerado o ajuste estatístico pelo volume intracraniano, concluindo que as diferenças das áreas do corpo caloso devem-se ao volume intracraniano. Ainda, complementa que as diferenças de forma do corpo caloso quando são comparados gêneros opostos não se deve simplesmente às diferenças do volume intracraniano, mas sim, refletem as diferentes necessidades de conectividade de ambos os encéfalos.

Salat e cols. (1997) apresentaram um estudo envolvendo influência dos gêneros e idade na área do corpo caloso de uma seção sagital mediana em ressonância magnética, considerando uma amostra de 76 indivíduos idosos. No estudo, propôs a divisão do corpo caloso em 3 setores: anterior, médio e posterior. Os resultados apontaram um setor posterior ligeiramente maior para os indivíduos do gênero feminino, quando comparado com o gênero masculino. O estudo ainda observou uma atrofia maior nos setores médio e anterior nas mulheres com idade avançada, concluindo que o processo de degeneração das células nervosas segue caminhos ligeiramente diferentes em se tratando de gêneros opostos. O estudo também comparou as sub-áreas formadas pelos setores do corpo caloso corrigindo com o volume do crânio. Os resultados foram muito próximos, inclusive quando foram comparados indivíduos de gêneros diferentes.

Smith e cols. (2005), comparando as diferenças de forma do corpo caloso em relação a diferentes indivíduos, concluíram que a área do corpo caloso possui estreita correlação com o volume total do encéfalo. Assim, argumentam que o volume total do encéfalo deve sempre ser considerado na comparação estrutural do corpo caloso de indivíduos ou grupo de indivíduos diferentes. Ainda, concluíram que as diferenças da forma do corpo caloso entre os gêneros opostos são mínimas, quando considerado o volume total do encéfalo.

Johnson e cols. (1994) apresentaram a área do corpo caloso de 200 indivíduos, baseada em um processo de segmentação manual a partir de uma seção sagital mediana em ressonância magnética. A Tabela 6 mostra os resultados agrupados por gênero e idade. No estudo, não foi considerado o ajuste pelo volume intracraniano ou volume do encéfalo.

Faixa	ŀ	Homens		lulheres
etária	N٥	Área [cm²]	N٥	Área [cm <sup>2</sup> ]
16-25	30	6,80±0,96	19	6,58±1,07
26-35	20	6,94±1,02	22	6,36±0,76
36-45	14	6,78±1,16	20	6,72±1,03
46-55	18	6,76±1,08	24	6,32±0,93
56-65	18	6,16±0,83	15	6,18±0,93
16-65	100	6,70±1,02	100	6,44±0,94

Tabela 6. Área do corpo caloso baseada em uma amostra de 200 indivíduos obtida por segmentação manual a partir de uma seção sagital mediana em ressonância magnética

Fonte: Corpus callosum surface area across the human adult life span: effect of age and gender, Johnson (1994)

Área = área do corpo caloso

Nº = número de indivíduos considerados na amostra

Laissy e cols. (1993) mostraram os resultados obtidos por segmentação manual de 124 indivíduos, 63 homens e 61 mulheres, sem ajuste pelo volume intracraniano ou volume do encéfalo. Os resultados foram agrupados por gênero e reunidos na Tabela 7.

Tabela 7. Área do corpo caloso baseada em uma amostra de 124 indivíduos obtida por segmentação manual a partir de uma seção sagital mediana em ressonância magnética

Gênero	N⁰	Área [cm²]
Homens	63	6,54±1,26
Mulheres	61	6,17±1,07
Total	124	6,36±1,19

Fonte: Midsagital measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective study, Laissy (1993) Área = área do corpo caloso  $N^{\circ}$  = número de indivíduos considerados na amostra

Comparando os resultados da segmentação automática do corpo caloso obtidos neste trabalho (Tabela 5) com os publicados por outros autores (Tabela 6 e Tabela 7), conclui-se que o método de segmentação proposto no presente experimento obteve resultados muito próximos aos divulgados pela literatura. A Tabela 6 e Tabela 7 apresentam diferenças maiores para o corpo caloso de indivíduos do gênero feminino, quando comparadas com a Tabela 5. Isto se deve à limitação da amostra (apenas 10 imagens) e às diferentes técnicas de segmentação manual utilizadas pelos autores. Ainda, a Tabela 5 indica indivíduos de gênero masculino apresentando maior área do corpo caloso em comparação com os de gênero feminino. Quando utilizado a relação da área do corpo caloso (CC) pelo volume total do encéfalo (VTE), os resultados da área de ambos os gêneros são muito próximos. Esta observação converge com análises exploratórias e estudos publicados por diferentes autores.

Na Figura 17a, avaliando as estruturas dos indivíduos 1 e 4, observa-se uma imagem linear alongada logo abaixo do corpo caloso com inclinação à esquerda. Esta imagem compõe o fórnix, estrutura da substância branca localizada abaixo do corpo caloso. Estas formações expressam uma limitação do modelo. Nas duas aquisições supracitadas, a resolução e/ou contraste foram insuficientes para segregar as estruturas, classificando incorretamente o fórnix como pertencente ao corpo caloso no momento do agrupamento, etapa da identificação da região. Esta pequena e estreita formação, dependendo da análise, pode impactar a avaliação da área superficial do corpo caloso.

#### 4.1.5 Trabalhos Relacionados

Lundervold e cols. (1999) propõem um algoritmo de segmentação automática do corpo caloso através da seção sagital mediana de aquisições em ressonância magnética multi-espectrais. O modelo utiliza a análise da intensidade do sinal para classificar as substâncias do encéfalo e o conhecimento prévio da distribuição espacial do corpo caloso. O algoritmo foi testado em uma amostra de 10 indivíduos selecionados inicialmente para subsidiar estudos relativos à dislexia. O método de segmentação automática do corpo caloso mostrou bom desempenho para imagens multi-espectrais.

Hammarneh (2003) apresenta um novo modelo baseado em organismos deformáveis. No modelo proposto, as deformações de uma forma inicial são produzidas através da aplicação de forças externas, equilibradas por uma força interna elástica. Diferentes deformações são produzidas visando contornar o objeto de interesse, como, saliências, alongamentos, flexões e deformações. O modelo é validado utilizando formas bidimensionais sintéticas em uma seção sagital mediana em ressonância magnética, mapeando, com sucesso, todo o contorno do corpo caloso.

Lee e cols. (2000) propõem um novo algoritmo para segmentar o corpo caloso automaticamente em uma seção sagital mediana utilizando propriedades estatísticas e informações prévias da forma. A execução do modelo compreende duas etapas. Na primeira etapa, são segmentadas as regiões que satisfazem critérios estatísticos utilizando a análise de parâmetros de nível do sinal. A etapa seguinte é identificar a região com formato mais próximo à forma do corpo caloso, utilizando, para tanto, algoritmos de segmentação baseados em crescimento de região. O modelo foi validado com base em uma amostra de 120 imagens, obtendo resultados favoráveis.

O fator comum nos trabalhos acima relacionados é a necessidade do conhecimento prévio da forma ou protótipo do objeto de interesse, no caso, o corpo caloso, visando obter a segmentação com o mínimo de interação com o especialista. No presente experimento, a imagem primeiramente é normalizada em um espaço estereotáxico previamente conhecido e, portanto, não se faz uso da forma inicial ou protótipo do objeto de interesse. A segmentação é obtida através do uso de técnicas de identificação de região no conjunto de estruturas segmentadas pela substância branca em uma seção sagital mediana. Assim sendo, o método é interiramente automático, não necessitando interação com o especialista durante a execução do algoritmo computacional.

#### 4.1.6 Conclusão

Este trabalho propôs o uso de técnicas de VBM visando à segmentação automática de estruturas do encéfalo e a definição da região e cálculo automático da área superficial do corpo caloso em seção sagital mediana de uma ressonância magnética ponderada em T1. A principal contribuição foi validar um modelo de segmentação com base de um conjunto de imagens, qualificando seu desempenho pela comparação com resultados e análises obtidas por outros autores, adotando como foco de pesquisa, as diferenças de formação do corpo caloso de indivíduos de gêneros opostos. Como aplicação, o método pode prover dados normalizados relativos ao corpo caloso, de modo a orientar medidas e análises de sua atrofia em condições de doenças degenerativas do encéfalo, como a esclerose múltipla (Simon e cols., 1999), correlacionando seus impactos nas funções cognitivas e outros testes e sinais biológicos.

## 4.2 Segmentação 3D: Levantamento Volumétrico de Estruturas do Encéfalo

#### 4.2.1 Objetivo

O objetivo deste experimento de segmentação tridimensional é obter as formas volumétricas de estruturas localizadas na região mesial do lobo temporal do encéfalo através do método de segmentação automática baseado em atlas anatômico (Seixas e cols., 2006; Seixas, Damasceno e cols., 2007). Esta região foi selecionada pelo seu alto grau de acometimento em casos de doenças neurodegenerativas, como, por exemplo, a doença de

Alzheimer (Jack e cols., 2000). Na região mesial, a estrutura de interesse é o hipocampo. A identificação da atrofia no hipocampo, juntamente com outros indicadores clínicos e cognitivos, pode servir como importante informação para auxiliar no diagnóstico da doença de Alzheimer em seu estado inicial (Bottino e cols., 1998). Além disso, outros autores têm associado características volumétricas do hipocampo com outras doenças neurológicas (Jack, 1994; Dean e cols., 1996). A validação do levantamento volumétrico do hipocampo foi baseada em uma amostra de 86 imagens de ressonância magnética ponderada em T1, comparando com resultados e análises obtidas de outros autores através de métodos de segmentação distintos. Na amostra, foram selecionados 51 pacientes com classificação normal (CDR=0) e 35 apresentando algum déficit cognitivo (CDR≥0,5); destes, 11 pacientes com CDR=0,5 (demência questionável), 22 pacientes com CDR=1 (demência leve) e 2 pacientes com CDR=2 (demência moderada). Visando prestar maiores subsídios à análise, foi efetuado um levantamento do volume das substâncias do encéfalo dos indivíduos da amostra. O objetivo é comprovar a perda da massa encefálica com o avançar da idade, hipótese testada e validada por outros autores (Fotenos e cols., 2005).

#### 4.2.2 Método

De forma similar ao método apresentado na Seção 4.1, este experimento também foi baseado em atlas anatômico. Assim as etapas de normalização e segmentação são idênticas às etapas 1 e 2, respectivamente, já discutidas na Seção 4.1.2. Contudo, a etapa de identificação de região foi substituída pela etapa de marcação, conforme enumerado a seguir.

- 1. Normalização: idem ao item 1 da Seção 4.1.2;
- 2. Segmentação: idem ao item 2 da Seção 4.1.2;
- 3. Marcação: com a imagem transportada para um espaço estereotáxico conhecido, o próximo passo é marcar na substância segmentada as estruturas previamente delimitadas por um especialista e devolver estas estruturas para o espaço individual. Isto é feito aplicando a matriz inversa de transformação afim e o mapa de deformação inverso. A Figura 18 mostra este processo;
- 4. Cálculo do volume: visa apurar os voxels pertencentes àquela estrutura. Esta etapa é necessária quando o objetivo é avaliar o volume total da estrutura. Para tanto, é necessário que suas coordenadas estejam no espaço individual, procedimento efetuado na etapa anterior. O volume é obtido pelo somatório dos voxels da estrutura, multiplicado pelas respectivas dimensões físicas, dadas em milímetros cúbicos, conforme mostra a Figura 19. A apuração do volume de uma estrutura como o

hipocampo envolve aproximadamente a avaliação de 40 camadas, considerando uma aquisição em ressonância magnética do crânio que totalize 120 camadas.



Figura 18. Segmentação volumétrica de estruturas do encéfalo. Processo de marcação



Figura 19. Segmentação de estruturas do encéfalo. Apuração do volume

#### 4.2.3 Experimento

De forma idêntica ao experimento descrito na Seção 4.1.3, a implementação foi baseada na biblioteca SPM construída sobre os recursos do aplicativo Mathworks Matlab. O atlas anatômico foi baseado nos mapas de distribuição probabilística das substâncias do encéfalo fornecidos pelo ICBM.

A marcação ou parcelamento das estruturas da substância cinzenta foi baseado no trabalho de Tzourio-Mazoyer (2002) e implementado na biblioteca IBASPM (*Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping*), uma extensão do SPM (Gomez e cols.,

2006). Além de facilidades de normalização e segmentação, disponíveis no SPM, a biblioteca IBASPM oferece funções de marcação, totalização dos volumes e a criação de mapas anatômicos baseados na distribuição de probabilidades, também denominados SPAM (*Statistical Probability Anatomy Maps*). No caso, Tzourio-Mazoyer delimitou 116 estruturas da substância cinzenta em ambos os hemisférios do encéfalo, mapeando no sistema de coordenadas MNI, seguindo a denominação proposta por Brodmann (1909). Este conjunto de estruturas mapeadas em uma imagem normalizada foi batizado pela sigla AAL (*Anatomical Automatic Labeling*) e está disponível na Web pelo endereço <u>http://www.cyceron.fr/freeware/</u>, acessado em Junho/2007. Como, neste caso, estas estruturas não seguem características de distribuição probabilística, o processo de marcação simplesmente sobrepõe as áreas delimitadas na estrutura da substância cinzenta, não utilizando qualquer otimizador estatístico, como, por exemplo, a maximização de uma função probabilidade, empregado na segmentação das substâncias do encéfalo.

O algoritmo foi executado em um microcomputador com velocidade de processamento de 2,4Ghz, 1GB de RAM, com tempo de execução de 3 minutos por segmentação. As imagens foram obtidas pelo projeto OASIS, mencionado na Seção 4.1.3. As imagens foram agrupadas por faixa etária e CDR (*Clinical Dementia Rate*), buscando quantidades próximas de forma a uniformizar a representatividade na amostra. O objetivo deste estudo é validar a perda das substâncias cinzenta e branca com a evolução da idade. Ainda, validar a redução do volume do hipocampo em pacientes idosos (idade acima de 65 anos), comparando pacientes classificados como normais (CDR=0), com demência questionável (CDR=0,5) e com indicação de demência (CDR>0,5).

Em complemento à amostra de imagens oriundas da base OASIS, foram utilizadas duas imagens obtidas pela parceria com o LABS, laboratório de diagnóstico por imagem da Rede D'Or de Hospitais, no Rio de Janeiro. Estas imagens foram obtidas em um sistema de corpo inteiro de 1,5 Tesla, equipamento Gyroscan Intera, PowerTrak 6000, Philips Medical Systems, Best, Holanda. A Figura 20 mostra as duas aquisições representadas pelos números (1) e (2). Na aquisição (1) foi utilizada bobina de crânio, seqüência volumétrica gradiente-eco ponderada em T1 em plano transversal, com tempo de repetição (ms)/tempo de eco (ms) (TR/TE) de 11,7ms/4,6ms, flip angle de 45°, matriz 256x256, 1,25mm de espessura, 0 mm de intervalo, FOV (field of view) = 25cm e tempo total de aquisição de 5 minutos e 10 segundos. O exame foi obtido de um voluntário do gênero masculino, 33 anos, CDR=0. Na aquisição (2), foi utilizada bobina de crânio SENSE, seqüência volumétrica gradiente-eco ponderada em T1 em plano transverse, seqüência volumétrica gradiente-eco nonderada em T1 em plano sagital, com TR/TE = 8,1ms/4,0ms, flip angle de 8°, matriz de 256x256, 1,25mm

de espessura, 0mm de intervalo, FOV = 24cm e tempo total de aquisição de 1 minuto e 44 segundos. O exame foi obtido de um voluntário do gênero feminino, 35 anos, CDR=0.



Figura 20. Duas aquisições (1) e (2) em ressonância magnética ponderada em T1

Aplicando o método de segmentação automática baseado em atlas anatômico, obtêmse os resultados de volume expressos na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados do método de segmentação automática do hipocampo e de componentes do encéfalo

	Volume [cm <sup>3</sup> ]						
Imagem	Substância	Substância	Líquor	Total	Hipocampo	Hipocampo	
	Cinzenta	Branca	LIQUOI	TOLAT	Direito	Esquerdo	
Aquisição 1	877,793	564,534	341,652	1.783,980	2,749	3,509	
Aquisição 2	732,687	437,501	282,992	1.453,181	3,969	4,035	

A Figura 21 e a Figura 22 apresentam as construções tridimensionais das formas do hipocampo (a) direito e (b) esquerdo da aquisição 1 e aquisição 2, respectivamente.



Figura 21. Resultado do método de segmentação automático. Construção tridimensional do hipocampo (a1) direito e (b1) esquerdo obtidos pelas imagens da aquisição 1



Figura 22. Resultado do método de segmentação automático. Construção tridimensional do hipocampo (a2) direito e (b2) esquerdo obtidos pelas imagens da aquisição 2

Avaliando a representação tridimensional mostrada na Figura 21, conclui-se que a forma gerada pela segmentação do hipocampo da aquisição 1 não obteve robustez. A região do hipocampo não foi inteiramente classificada pelo processo de segmentação e marcação. Trata-se de uma aquisição volumétrica com menor contraste e menor relação sinal/ruído, quando comparada à aquisição 2, conforme pode ser observado na Figura 20.

Para qualificar uma imagem ou seção bidimensional, foi adotado um método de cálculo da relação SNR (*signal-to-noise ratio*). O SNR é quantificado pela relação do sinal e sua distribuição na imagem. Apenas as regiões de fundo da imagem ou sem sinal efetivo

devem ser consideradas para efeitos de cálculo da distribuição. O método consiste em dividir a imagem em blocos de 16x16 pixels, calculando o sinal médio (S) ao quadrado e o desvio padrão médio ( $\sigma$ ) ao quadrado de cada bloco, conforme mostra a equação 27. Para segregar o sinal de fundo do sinal efetivo da imagem, foi considerado para o cálculo do desvio padrão apenas os blocos com valor inferior a 1 $\sigma$ . A comparação dos valores obtidos para o SNR de uma seção da aquisição 1 com a aquisição 2 são mostrados na Tabela 9.

$$SNR = 10 \log \left(\frac{\overline{S}^2}{\overline{S}^2}\right) \quad (27)$$

Tabela 9. Comparação do SNR da aquisição 1 com aquisição 2

Imagem	SNR (dB)
Aquisição 1	7,78
Aquisição 2	19,78

Conclui-se, portanto, que a aquisição 2 apresenta melhor relação SNR que a aquisição 1, fato que influencia a qualidade da segmentação das estruturas do encéfalo baseada em atlas anatômico.

Foram estudados os efeitos da aplicação de filtros para redução do ruído e melhoria do contraste. Dois filtros foram selecionados para o presente estudo: *Wavelet Visushrink* (Donoho e Johnstone, 1994) e *Diffusion Anisotropic* (Joachim, 1998). Estes filtros foram selecionados devido às suas características não lineares, sua adaptabilidade ao sinal e preservação das arestas. O ponto negativo é a introdução de artefatos podendo, em certos casos, influenciar a medição volumétrica. Aplicando os filtros na imagem da aquisição 1 e executando novamente o algoritmo de segmentação, foram obtidos os resultados mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Comparação do SNR utilizando filtros de redução de ruído na aquisição 1 e sua influência no resultado do levantamento volumétrico do hipocampo

		Volume (cm <sup>3</sup> )		
Filtro	SNR (dB)	Hipocampo	Hipocampo	
		Direito	Esquerdo	
Wavelet Visushrink	23,75	3,006	3,893	
Diffusion Anisotropic	8,85	2,702	3,626	

Conclui-se que a aplicação de filtros de redução de ruído pode, efetivamente, melhorar a relação SNR e influenciar o resultado da segmentação das estruturas do encéfalo. Ainda assim, não foi obtida a robustez almejada para a estrutura do hipocampo na imagem da aquisição 1.

A Tabela 11 e a Tabela 12 mostram os resultados do levantamento volumétrico das substâncias do encéfalo e hipocampo, aplicando o método de segmentação automática, com base na amostra de imagens do projeto OASIS.

Tabela 11. Resultados do levantamento volumétrico médio do hipocampo e de componentes do encéfalo, agrupado por faixa etária, considerando amostra de indivíduos classificados como normais (CDR=0) na base de imagens OASIS

Faixa	Nº de		Volume médio [cm³]						
Ftária Ir		Substância	Substância	Líguor	Hipocampo	Hipocampo			
Etana	inagens	Cinzenta	Branca	LIQUOI	Direito	Esquerdo			
25-45	12	788,522 $\pm$	$469,765 \pm$	291,261 ±	$2.050 \pm 0.50$	$2.211 \pm 0.60$			
25-45 12	12	63,546	59,406	64,627	2,959 ± 0,50	3,311 ± 0,00			
45-65	10	720,110 ±	421,758 ±	334,461 ±	$2,734 \pm 0,41$	2 915 + 0 50			
45-65 10	10	77,534	41,695	46,318		2,915 ± 0,50			
65-75	٩	716,368 ±	424,123 ±	375,310 $\pm$	2 528 + 0 38	2 855 + 0 48			
00-70	5	36,159	52,875	51,024	2,020 ± 0,00	2,000 ± 0,40			
75-85	Q	$749,962 \pm$	428,300 ±	399,648 $\pm$	2 701 + 0 38	2 757 + 0 56			
75-65	5	75,942	54,774	41,131	2,701 ± 0,30	2,101 ± 0,00			
~85	10	708,368 ±	393,490 ±	400,152 $\pm$	2 634 + 0 45	2 117 + 0 36			
200	10	65,695	49,167	85,188	2,004 ± 0,40	2,777 ± 0,30			

Tabela 12. Resultados do levantamento volumétrico médio do hipocampo e de componentes do encéfalo, agrupado por faixa etária, considerando amostra de indivíduos classificados com CDR≥0,5 na base de imagens OASIS

Faixa	Nº de		Volume médio [cm³]					
Etária	Imagone	Substância	Substância	Líguor	Hipocampo	Hipocampo		
Eldila	inagens	Cinzenta	Branca	LIQUOI	Direito	Esquerdo		
65-75	q	724,769 ±	416,448 ±	$418,\!875\pm$	2 341 + 0 53	2 471 + 0 45		
03-73 3	5	93,494	43,125	58,680	2,041 ± 0,00	2, 11 1 ± 0, 10		
75-85	q	733,677 ±	402,290 ±	413,868 ±	2 291 + 0 52	2 345 + 0 39		
10.00	5	94,712	26,913	50,500	2,291 ± 0,52	2,040 ± 0,09		
<u>_85</u>	10	679,861 ±	379,538 ±	$412,\!868\pm$	2 0/2 + 0 51	2 1/0 + 0 51		
200	10	35,802	43,585	77,898	2,042 ± 0,01	$2,140 \pm 0,01$		

Para mensurar os efeitos nos volumes das substâncias do encéfalo com o avanço da idade dos indivíduos foi necessário normalizar os dados, seguindo o método proposto por Buckner e cols. (2004) e Fotenos e cols. (2005). Segundo os autores, a normalização dos dados consiste em dividir os volumes encontrados pela área intracraniana, visando eliminar diferenças anatômicas individuais relacionadas ao formato e tamanho do crânio. Desta forma, as substâncias do encéfalo são representadas sob a forma de índices, conforme mostram as equações 28, 29 e 30 para as substâncias cinzenta, branca e líquor, respectivamente.

$$nVSC = \frac{VSC}{VSC + VSB + VL}$$
(28)  
$$nVSB = \frac{VSB}{VSC + VSB + VL}$$
(29)  
$$nVL = \frac{VL}{VSC + VSB + VL}$$
(30)

onde: nVSC, nVSB e nVL representam respectivamente as substâncias cinzenta, branca e líquor normalizadas, VSC, VSB e VL representam respectivamente o volume apurado das substâncias cinzenta, branca e líquor.

O Gráfico 1 mostra os valores das substâncias do encéfalo normalizadas obtidos pelo método de segmentação automático aqui proposto, nas imagens selecionadas de indivíduos saudáveis, com funções cognitivas normais (CDR=0). O índice  $R^2$  é o coeficiente de determinação, variando de 0 a 1, expressa o quanto a distribuição se aproxima de uma linha reta. O Gráfico 2 mostra os valores obtidos de indivíduos com indicação de demência (CDR≥0,5).


Gráfico 1. Resultados de volumes das substâncias cinzenta e branca e do líquor, normalizados pelo volume total do encéfalo, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos com funções cognitivas normais (CDR=0), em diferentes faixas etárias



Gráfico 2. Resultados de volumes das substâncias cinzenta e branca e do líquor, normalizados pelo volume total do encéfalo, obtidos nas imagens da amostra, considerando pacientes com indicação de demência (CDR≥0,5), em diferentes faixas etárias

O Gráfico 3 e o Gráfico 4 mostram a evolução do índice de substância cinzenta pela idade, representado pelo diagrama de caixas *(boxplot)* do agrupamento de indivíduos por faixas etárias, considerando indivíduos sem indicação de demência (CDR=0) e indivíduos

com indicação de demência (CDR≥0,5), respectivamente. O Gráfico 5 mostra o diagrama de caixas comparando o índice de substância cinzenta obtido em indivíduos de diferentes gêneros.



Gráfico 3. Diagrama de caixas expressando o índice da substância cinzenta agrupado por faixas etárias, considerando indivíduos com funções cognitivas normais (CDR=0)



Gráfico 4. Diagrama de caixas do índice da substância cinzenta agrupado por faixas etárias, considerando indivíduos com indicação de demência (CDR≥0,5)



Gráfico 5. Diagrama de caixas do índice de substância cinzenta agrupado pelo gênero masculino e feminino, considerando indivíduos com CDR=0

O Gráfico 6 e Gráfico 7 apresentam os volumes normalizados do hipocampo direito e hipocampo esquerdo, obtidos pelo método de segmentação automático, de indivíduos de ambos os gêneros, saudáveis (CDR=0) e com indicação de demência (CDR $\ge$ 0,5), respectivamente. Os volumes normalizados do hipocampo esquerdo e direito, aqui representados pelas siglas nVHE e nVHD, foram obtidos pelas equações 31 e 32, respectivamente:

$$nVHE = \frac{VHE}{VSC + VSB + VL}$$
 (31);  $nVHD = \frac{VHD}{VSC + VSB + VL}$  (32);

onde: VSC, VSB e VL representam os volumes das substâncias cinzenta, branca e líquor. VHE e VHD representam os volumes do hipocampo esquerdo e direito, respectivamente.



Gráfico 6. Resultados de volumes do hipocampo, normalizados pela soma das substâncias cinzenta e branca e do líquor, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos de ambos os gêneros e funções cognitivas normais (CDR=0), em diferentes faixas etárias



Gráfico 7. Resultados de volumes do hipocampo, normalizados pela soma das substâncias cinzenta e branca e do líquor, obtidos nas imagens da amostra, considerando indivíduos de ambos os gêneros, com indicação de demência (CDR≥0,5), em diferentes faixas etárias

### 4.2.4 Avaliação dos Resultados

O Gráfico 1 sugere a redução da substância cinzenta e substância branca do encéfalo em relação à faixa etária. Avaliando a reta de tendência do índice da substância cinzenta, coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) de 0,27, calcula-se uma redução média da substância cinzenta de 0,15% ao ano. Em relação à substância branca, com um coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) de 0,36, calcula-se uma redução média de 0,21% ao ano. Em contrapartida, verifica-se uma elevação do líquor a uma taxa de 1,07% ao ano.

No Gráfico 2 verifica-se uma dispersão muito elevada para os valores de índice da substância cinzenta (R<sup>2</sup>=0,0008). Ainda, comparando com o Gráfico 1, estima-se que indivíduos com indicação de demência (CDR $\geq$ 0,5) possuem, em média, menor proporção de substância cinzenta em comparação com indivíduos saudáveis. Calcula-se que os índices das substâncias cinzenta e branca sejam 5,33% e 2,96% menores em relação aos indivíduos saudáveis. Considerando as representações em diagrama de caixa (Gráfico 3 e Gráfico 4), a conclusão é a mesma: observa-se uma redução da substância cinzenta com a idade e os índices são menores para indivíduos com CDR $\geq$ 0,5. A Tabela 13 mostra o resultado da comparação de grupos formados por indivíduos saudáveis (CDR=0) e indivíduos com indicação de demência (CDR $\geq$ 0,5) com base no teste estatístico ANOVA (análise de variância) (Gupta, 2002).

O teste estatístico ANOVA, também conhecido por *F-test*, compara dois ou mais grupos ou populações com distribuições normais e verifica se as populações são iguais. Com ANOVA pretende-se testar se as médias das populações são iguais, as amostras provêm da mesma população, os tratamentos têm algum efeito na variável dependente e se o modelo considerado é válido. A letra *F* advém de Fisher (1925), biólogo e geneticista, quem inicialmente propôs o modelo. Trata-se do teste estatístico de hipótese nula, ou H0:  $m_1 = m_2 = ... = m_n$ , onde  $\mu_k$  representa o valor esperado de uma população k. A probabilidade da hipótese H0 ser verdadeira é denominada de nível de significância expressa pela letra  $\alpha$ . O menor nível de significância que levaria a rejeição da hipótese é expressa pela letra P. Assim, se P  $\leq \alpha$ , a hipótese H0 é rejeitada. Em contrapartida, se P  $> \alpha$ , a hipótese H0 é verdadeira. Para o presente teste, foi utilizado  $\alpha = 0,05$ . Outra forma de avaliar é através da distribuição de Fisher-Snedecor (*F-distribution*). A distribuição de Fisher-Snedecor é expressa pela equação 33. O termo graus de liberdade de uma população representa o número de observações subtraído do número de parâmetros introduzidos naquela avaliação. Quando

$$F = \frac{\frac{X_1}{n}}{\frac{X_2}{m}} \quad (33)$$

onde: *F* representa a distribuição de Fisher-Snedecor,  $X_1$  e *n* a variável aleatória e o grau de liberdade da população 1,  $X_2$  e *m* a variável aleatória e o grau de liberdade da população 2.

A Tabela 13 mostra que  $F(\alpha=0,05) = F_{crítico} = 4,4940$ . Ainda,  $F \ge F_{crítico}$  e  $P \le 0,05$ , rejeitando a hipótese H0, significando que as duas populações comparadas são diferentes (CDR=0 e CDR≥0,5). Conclui-se, assim, que CDR tem relação com a proporção da substância cinzenta do indivíduo.

Tabela 13. Teste estatístico de ANOVA comparando grupos formados por indivíduos saudáveis (CDR=0) e com indicação de demência (CDR≥0,5)

Resumo						
Grupos	Soma	Média	Variância			
CDR=0	4,84612	0,48461	0,00040			
CDR>=0,5	3,68930	0,46116	0,00059			
ANOVA						
Variação	Soma quadrática	Graus de liberdade	Média quadrática	F	Р	F crítico
Entre grupos	0,00244	1	0,00244	5,0342	0,0394	4,4940
Dentro do grupo	0,00777	16	0,00049			
Total	0,01021	17				

Graus de liberdade = número de observações subtraído do número de parâmetros da avaliação F = distribuição de Fisher-Snedecor

P = probabilidade hipótese H0:  $\mu = \mu_0$  ser verdadeira

 $F_{crítico} = F(\alpha=0,05) = m$ ínimo valor esperado de F para rejeição da hipótese H0:  $\mu = \mu_0$ 

Comparando os resultados de volume agrupados por gênero (Gráfico 5), conclui-se que valores de volume da substância cinzenta para ambos os gêneros, quando normalizados, são muito próximos. A Tabela 14 mostra ainda,  $F < F_{crítico}$  e P > 0,05, o que significa que a hipótese H0 é verdadeira e as populações formadas pelos gêneros são iguais, concluindo que o gênero não influencia o índice da substância cinzenta no indivíduo.

Resumo						
Grupos	Soma	Média	Variância			
Feminino	4,2555	0,4728	0,0007			
Masculino	4,2800	0,4756	0,0006			
ANOVA						
Variação	Soma quadrática	Graus de liberdade	Média quadrática	F	Р	F crítico
Entre grupos	3,332E-05	1	3,33E-05	0,0524	0,8219	4,4940
Dentro do grupo	1,018E-02	16	6,36E-04			
Total	1 021E-02	17				

Tabela 14. Teste estatístico de ANOVA comparando grupos formados por gêneros distintos

Graus de liberdade = número de observações subtraído do número de parâmetros da avaliação

F = distribuição de Fisher-Snedecor

P = probabilidade hipótese H0:  $\mu = \mu_0$  ser verdadeira

 $F_{crítico} = F(\alpha=0,05) = mínimo valor esperado de F para rejeição da hipótese H0: <math>\mu = \mu_0$ 

Observando o Gráfico 6, verifica-se que a redução das substâncias cinzenta e branca é acompanhada pela atrofia do hipocampo com o avanço da idade. Avaliando as retas de tendência, o hipocampo direito ( $R^2=0,1804$ ) está reduzindo a uma taxa de 0,23% e o hipocampo esquerdo ( $R^2=0,3475$ ) a uma taxa de 0,40% ao ano. Nos indivíduos com indicação de demência (CDR $\geq$ 0,5), verifica-se uma significativa dispersão dos resultados para o índice do volume do hipocampo direito ( $R^2=0,0023$ ) e esquerdo ( $R^2=0,0691$ ). Ainda, os índices dos volumes do hipocampo direito e esquerdo são 18,95% e 12,63% menores em relação aos indivíduos saudáveis, respectivamente. Conclui-se, assim, da mesma maneira que acontece no índice da substância cinzenta, que os volumes do hipocampo esquerdo e direito são influenciados pelo CDR.

A Tabela 15 apresenta os volumes para o hipocampo esquerdo e direito obtido por diferentes autores através de métodos de segmentação manual ou técnicas de dissecação *post-mortem*. Segundo Marchetti (2002), estas variações são devidas aos diferentes procedimentos e técnicas manuais utilizadas para delimitar a região do hipocampo. O hipocampo é uma estrutura de formato complexo com limites não muito claros. Em muitos casos, o processo de segmentação manual é muito subjetivo e a experiência do especialista influencia significativamente a qualidade da segmentação.

	N⁰.	Correção?	Volume (cm <sup>3</sup> )		
Referência			Hipocampo	Hipocampo	
			Direito	Esquerdo	
(Ashtari e cols., 1991)	28	Não	2,598	2,727	
(Bhatia e cols., 1993)	29	VCT	3,59±0,51	3,59±0,48	
(Bigler e cols., 1997)	96	Não	2,56±0,26	2,46±0,29	
(Cendes e cols., 1993)	13	VCT	4,711±0,24	4,591±0,24	
(Cook e cols., 1992)	10	Não	3,185±0,39	3,229±0,39	
(Jack e cols., 1989)	52	VITC	2,8±0,1	2,5±0,1	
(Marchetti, 1998)	1	Não	3,692	3,636	
(Watson e cols., 1992)	1	Não	5,265	4,903	

Tabela 15. Relação de medidas volumétricas dos hipocampos obtidas por diferentes autores

Estudo = nome de referência do estudo

Nº = número de indivíduos considerados na amostra

Correção? = indica se houve alguma correção dos resultados, podendo designar as seguintes siglas:

VCT = os volumes foram corrigidos pelo volume cerebral total;

VITC = os volumes foram corrigidos pelo volume intracraniano.

O método utilizado para delineamento da formação hipocampal no atlas anatômico foi o definido por Watson e cols. (1992). Em comparação com os volumes obtidos pela aquisição 1 e aquisição 2 através do método de segmentação automático, conforme mostrado na Tabela 8, concluímos que os valores estão próximos aos divulgados na literatura por métodos de segmentação distintos. Uma análise mais conclusiva fica prejudicada em função dos volumes do hipocampo divulgados pelos autores não se apresentarem de forma normalizada.

Jernigan e cols. (1990) apresentaram os primeiros estudos comprovando por segmentação manual a redução do volume do encéfalo e a associação com a idade. Fotenos e cols. (2005) mostrou um estudo envolvendo 370 adultos, com idade de 18 a 97 anos. Destes, 286 foram classificados como normais (CDR=0) e 84 apresentavam certa demência (CDR≥0,5). A conclusão é que o volume total do encéfalo decai em média 0,45% ao ano para indivíduos normais, e 0,98% para indivíduos com CDR≥0,5. A perda da substância cinzenta e substância branca não são lineares; a taxa é muito pequena até os 30 ou 40 anos, acelerando com o passar dos anos.

Com relação ao hipocampo, Jack e cols. (1998) reportaram uma redução de volume do hipocampo a uma taxa anual de 1,5% para homens e mulheres em um grupo de idosos saudáveis com idade de 70 a 89 anos. Coffey e cols. (1992) registraram uma pequena perda de 0,3% ao ano considerando o volume do hipocampo e amígdala em 76 voluntários saudáveis

com idade variando de 36 a 91 anos. Kaye e cols. (1997) identificaram um declínio no volume do hipocampo de 2,1% ao ano para idosos acima de 84 anos. Pruessner e cols. (2001) argumentaram que a redução do volume do hipocampo tem início mais cedo, na terceira década de vida, com uma taxa de 1,5% ao ano. Sua pesquisa se baseou na segmentação manual de 80 indivíduos, 39 homens e 41 mulheres, com idade de 18 a 42 anos. Ainda, observou que a perda é mais significativa para os homens entre 30 a 50 anos em comparação com as mulheres.

Enfim, as análises de tendência em relação ao levantamento dos índices da substância cinzenta, substância branca e líquor, bem como o volume de formação hipocampo, com visão da idade e diferença dos gêneros, convergem com as divulgadas na literatura. Assim, pode-se afirmar que o método de segmentação automático aqui proposto apresenta resultados satisfatórios.

### 4.2.5 Trabalhos Relacionados

Carmichael e cols. (2004) compararam os resultados de técnicas de registro de imagens visando à segmentação automática do hipocampo, estrutura mesial do lobo temporal, utilizando imagens de ressonância magnética em pacientes idosos com idade acima de 54 anos com indicação de Alzheimer, transtorno cognitivo leve ou controles normais, adquiridos do Centro de Pesquisas de Alzheimer da Universidade de Pittsburgh. As imagens foram automaticamente segmentadas utilizando as bibliotecas AIR (Woods e cols., 1998), SPM (Friston e cols., 1995), FLIRT (Jenkinson e cols., 2002) e o método de Chen (Chen, 1999). As imagens de referência ou atlas anatômico utilizado foram o MNI atlas, Harvard atlas e uma imagem selecionada de forma aleatória, cujas estruturas foram previamente segmentadas por um processo manual. A principal conclusão do trabalho é que os métodos que utilizam mais altos graus de deformações geométricas produzem melhores resultados em comparação com segmentações manuais. Comparações de resultados automáticos com manuais foram mais divergentes em imagens de pacientes com Alzheimer que nas dos com transtorno cognitivo leve e controles normais. Ainda, o resultado do processo de registro com imagens de referência selecionadas aleatoriamente a partir da amostra teve maior consistência que as utilizando Harvard altas e MNI atlas.

Testa e cols. (2004) compararam os resultados oriundos da segmentação automática para comprovar a associação da perda da substância cinzenta do encéfalo e a atrofia no lobo temporal médio nos pacientes com indicação de Alzheimer. A implementação foi baseada na biblioteca SPM, realizando segmentação das substâncias do encéfalo por VBM e algoritmos

de identificação da região de interesse. Um total de 27 pacientes com indicação de Alzheimer e 25 controles normais foram considerados no estudo. A conclusão é que as medidas de volume das substâncias cinzenta e branca podem ser utilizadas para melhorar os resultados da classificação dos pacientes com Alzheimer em relação aos de controle normal. O método estatístico foi baseado em um modelo de regressão linear.

Chupin e cols. (2006) mostraram os resultados da segmentação automática do hipocampo e amígdala, estruturas localizadas no lobo temporal médio, utilizando um algoritmo de crescimento de regiões. O processo se inicia com o posicionamento de duas sementes (*seeds*) em localizações pré-determinadas em função do conhecimento prévio da anatomia das citadas estruturas. O desempenho do algoritmo é obtido pela comparação dos resultados com a segmentação manual, obtendo um erro de 7% para o hipocampo e 11% para a amígdala para indivíduos de controle normal e 11% para pacientes com indicação de Alzheimer.

Nordstrom (2000) relacionou alguns métodos de segmentação voltados para segmentar as substâncias do encéfalo, dentre eles, a segmentação por agrupamento baseado em lógica *fuzzy* e limites de intensidade do sinal. Para registro das imagens, foi utilizada a biblioteca AIR, mostrando acuidade e robustez, consumindo menos de 5 minutos de processamento em uma estação Silicon Graphics. Para a separação de regiões pertencentes ao encéfalo das não pertencentes foram utilizadas redes neurais artificiais, mostrando resultados consistentes e um tempo de processamento de 2 a 3 minutos. Para a segmentação das substâncias do encéfalo, foi utilizada a biblioteca SPM. Na conclusão, o autor sugere um estudo mais exaustivo do emprego de redes neurais artificiais, considerando um conjunto de dados maior de forma a propiciar um melhor treinamento da rede.

### 4.2.6 Conclusão

Comparando os resultados da segmentação automática do hipocampo obtidos neste trabalho (Figura 21 e Figura 22), conclui-se que as medições volumétricas de estruturas do encéfalo são sensíveis à relação sinal/ruído da imagem. A construção tridimensional dos hipocampos da aquisição 1 mostra que não foi apurada toda formação hipocampal, sendo delineadas apenas as regiões da cabeça e cauda do hipocampo. Isto aconteceu porque o algoritmo de segmentação não conseguiu mapear a substância cinzenta em sua totalidade pelo baixo contraste da imagem, resultando no subdimensionamento do volume do hipocampo. Utilizar imagens de alta definição e elevada relação sinal/ruído torna-se uma necessidade e uma restrição do modelo de segmentação automático proposto.

A análise da reta de tendência resultante da apuração dos índices das substâncias do encéfalo pela idade dos indivíduos selecionados na amostra, incluindo o hipocampo, convergiu com os estudos divulgados na literatura. Ainda, mostrou uma maior dispersão dos índices encontrados para pacientes com indicação de demência quando acompanhados pela idade. Contudo, quando avaliados sob seus valores médios, conclui-se que estes pacientes possuem uma proporção de substância cinzenta menor que indivíduos saudáveis, validando os trabalhos de Fotenos e cols. (2005).

Uma vantagem de utilização de um modelo automático de segmentação é a normalização dos dados volumétricos. Este fato propicia um acompanhamento mais efetivo das mudanças estruturais causadas por doenças neurodegenerativas, por exemplo, bem como a comparação com resultados obtidos de outros indivíduos ou outras populações, evitando problemas oriundos da técnica de segmentação manual, como a subjetividade e a dependência da competência do especialista. O modelo automático de segmentação padroniza o processo de segmentação de cada estrutura anatômica, fazendo com que a rotina clínica seja mais eficaz.

#### 4.3 Resumo do Capítulo

Este capítulo mostrou alguns experimentos aplicados para segmentação de estruturas do encéfalo. Os resultados foram validados através da comparação de valores e análises exploratórias efetuadas por outros autores. Os resultados obtidos foram próximos, validando os métodos aqui propostos e comprovando sua aplicabilidade para um sistema de diagnóstico clínico que demande a análise volumétrica de estruturas anatômicas do encéfalo. Para comparação, foram utilizados métodos estatísticos de avaliação da dispersão e valor esperado (análise intra-grupo) e comparação com outros grupos de diferentes parâmetros ou propriedades (análise inter-grupos). No próximo capítulo, iremos salientar as considerações finais, citar as principais contribuições deste trabalho, enumerar algumas propostas de trabalhos futuros e oportunidades de pesquisa, compondo a conclusão desta dissertação.

## 5 Conclusão

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de ferramentas para o apoio ao diagnóstico clínico por imagem. O escopo foi o levantamento volumétrico de estruturas do encéfalo, dado seu valor clínico para o diagnóstico ou acompanhamento do progresso de certas doenças. A justificativa foi o crescimento de indivíduos acometidos por doenças neurodegenerativas e a associação com atrofias ou anomalias estruturais identificadas através de levantamentos volumétricos baseados em imagens médicas. Baseado em uma modelagem computacional, o método de segmentação aqui proposto teve como requisito a eliminação da necessidade de intervenção do radiologista, se caracterizando em um processo inteiramente automático. A validação do método foi através da comparação com levantamentos de áreas e volumes de estruturas do encéfalo obtidos por métodos manuais e divulgados na literatura.

Nas próximas seções são avaliados os resultados obtidos, citadas as principais contribuições e trabalhos futuros.

## 5.1 Avaliação dos Resultados Obtidos

O experimento da Seção 4.1 mostrou a aplicação do método de segmentação baseado em atlas anatômico para identificação da área superficial do corpo caloso a partir de uma seção sagital mediana do crânio em ressonância magnética. O método tem a vantagem de ser inteiramente automático, reduzindo ou eliminando a necessidade de intervenção do radiologista. O atlas anatômico foi utilizado para transferência da imagem para um espaco estereotáxico conhecido e segmentação das substâncias do encéfalo. Dependendo das características da imagem original, esta etapa pode demandar alguma supervisão do especialista, especificando o plano de aquisição ou outros parâmetros. Diferentemente dos trabalhos relacionados na Seção 4.1.5, este método utiliza uma função de identificação de regiões. O corpo caloso é visualmente uma das estruturas ou regiões de maior área em uma seção sagital mediana segmentada na substância branca. Assim, a utilização de um algoritmo para agrupamento dos pixels componentes de uma região, limitada por uma janela retangular fixada próxima aos limites máximos do corpo caloso, provou ser um método eficiente. Comparando os valores obtidos de área com os divulgados em publicações, a diferença foi de aproximadamente 1,2% para indivíduos do gênero masculino e de 7% a 12% para indivíduos do gênero feminino. A diferença maior para os indivíduos do gênero feminino foi justificada pela limitação da amostra e utilização de métodos de segmentação distintos.

O experimento da Seção 4.2 mostrou a aplicação do método de segmentação baseado em atlas anatômico para o levantamento volumétrico das substâncias do encéfalo e hipocampo. Os volumes e índices obtidos pelo método automático mostraram convergir com análises exploratórias divulgadas por outros autores. O índice de formação hipocampal de indivíduos com déficit cognitivo foi menor que os de indivíduos saudáveis, conforme esperado. Contudo, não foi possível observar sua redução mais acentuada com a idade, quando comparado com indivíduos saudáveis, pois os valores de índice dos hipocampos apresentaram elevada dispersão (vide Gráfico 7). A solução, proposta como trabalho futuro, é selecionar um maior número de imagens visando elevar a representatividade da amostra. O experimento ainda mostrou a forte influência da qualidade da imagem, representada em termos de relação sinal e ruído, no desempenho do método proposto. Os trabalhos relacionados na Seção 4.2.5 mostraram comparações de resultados utilizando outras bibliotecas de processamento de imagem e diferentes métodos de segmentação, cada um expondo vantagens e restrições. Devido às diversidades anatômicas, características de imagem e processos de segmentação, a área de segmentação e levantamento volumétrico com apoio computacional continua sendo objeto de pesquisa da comunidade científica.

### 5.2 Contribuições

As principais contribuições desta dissertação foram:

- Contextualização das etapas de processamento digital de imagens e métodos de qualificação de sistemas diagnósticos com auxílio do computador;
- Levantamento de bibliotecas e aplicações computacionais de apoio à neurologia, área denominada como neuroinformática;
- Avaliação de resultados da segmentação automática baseado em atlas anatômico em imagens com baixa relação sinal/ruído, bem como o impacto da utilização de filtros de redução de ruído na apuração volumétrica;
- Proposição de um método de segmentação bidimensional do corpo caloso, validado pela comparação de análises exploratórias obtidas por outros autores;
- 5. Aplicação de técnicas de estatística descritiva visando à análise exploratória de dados resultantes do processo de segmentação automática utilizado.

## 5.3 Trabalhos Futuros

A exploração das técnicas de segmentação de estruturas do encéfalo com apoio de algoritmos computacionais, objeto de estudo desta dissertação, oferece inúmeras

oportunidades de pesquisa. Além da segmentação, há oportunidades de pesquisa nas áreas de reconhecimento de padrões, representando uma etapa importante rumo ao desenvolvimento de sistema diagnóstico auxiliado por computador. Qualquer contribuição que vise melhorar a acuidade do diagnóstico médico por imagem poderá resultar em um emprego mais inteligente dos recursos dos sistemas de saúde, e, conseqüentemente, refletir na melhoria da qualidade de vida de toda sociedade.

A manutenção do aspecto prático das proposições aqui colocadas deve ser constante. Assim, a continuidade dos trabalhos aqui apresentados deve culminar no desenvolvimento de um aplicativo instalado e utilizado como ferramenta de apoio nos meios de diagnóstico clínico por imagem do sistema de saúde. Assim, estabelecido e validado o método de segmentação, torna-se importante o desenvolvimento de uma interface do usuário, de modo a possibilitar o uso facilitado da ferramenta pelo radiologista. As avaliações volumétricas e de área sob uma determinada estrutura, externadas pela interface de saída do aplicativo, poderão ser utilizadas como parâmetro ao diagnóstico médico.

A seguir, algumas oportunidades de pesquisa:

- Desenvolver um modelo de diagnóstico auxiliado por computador, baseado em análises estatísticas de levantamentos volumétricos e respectivas associações com diagnósticos clínicos e comportamentais, em especial, referentes às doenças neurológicas ou distúrbios funcionais;
- Elevar a quantidade de imagens da amostra, visando ampliar a representatividade das análises estatísticas;
- 3. Melhorar a qualidade da segmentação, avaliando os resultados de diferentes algoritmos de pré-processamento, bem como analisando a correlação do sinal com sinais obtidos por diferentes parâmetros de aquisição (análise multi-espectral) ou diferentes modalidades (análise multi-modal). Um exemplo é correlacionar sinais obtidos da ressonância magnética com sinais oriundos de tomografia computadorizada, PET, SPECT, EEG ou MEG;
- 4. Correlacionar características estruturais com padrões funcionais do encéfalo a partir da administração de estímulos, através da ressonância magnética funcional (RMf). Para tanto, as configurações das áreas ativadas no cérebro pela administração de um dado estímulo serão armazenadas em forma de mapas de parametrização estatísticos e, em seguida, correlacionadas com dados estruturais.

# 6 Referências

Adi. Alzheimer's Disease International 2007, http://www.alz.co.uk/, acessado em Junho/2007.

Alpert, N. M., D. Berdichevsky, Z. Levin, E. D. Morris e A. J. Fischman. Improved methods for image registration. <u>Neuroimage</u>, v.3, n.1, p.10-18. 1996.

Amaro, E. e H. Yamashita. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. <u>Revista Brasileira de Psiquiatria</u>, v.23, n.1, p.2-3. 2001.

Amit, Y., U. Grenander e M. Piccioni. Structural image restoration through deformable templates. Journal of the American Statistical Association, v.86, p.376-387. 1991.

Angelini, E., C. Imielinska, J. Jin e A. Laine. Improving statistics for hybrid segmentation of highresolution multichannel images. <u>SPIE Medical Imaging</u>. San Diego 2002.

Arnold, J. B., J. S. Liow, K. A. Schaper, J. J. Stern, J. G. Sled, D. W. Shattuck, A. J. Worth, M. S. Cohen, R. M. Leahy, J. C. Mazziotta e D. A. Rottenberg. Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects. <u>Neuroimage</u>, v.13, n.5, p.931-943. 2001.

Ashburner, J. Computational neuroanatomy. University College London, 2000.

Ashburner, J. e K. J. Friston. Voxel-based morphometry - the methods. <u>Neuroimage</u>, v.11, p.805-821. 2000.

\_\_\_\_\_. Why voxel-based morphometry should be used. <u>Neuroimage</u>, v.14, p.1238-1243. 2001.

Ashburner, J., C. Hutton, R. Frackowiak, I. Johnsrude, C. Price e K. Friston. Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. <u>Human Brain Mapping</u>, v.6, n.5-6, p.348-357. 1998.

Ashtari, M., W. B. Barr, N. Schaul e B. Borgerts. Three-dimensional of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. <u>Neuroradiology</u>, v.12, p.941-947. 1991.

Bajcsy, R. e S. Kovacic. Multiresolution elastic matching. <u>Computer Vision, Graphics and Image</u> <u>Processing</u>, v.46, p.1-29. 1989.

Bakshi, R., V. Dandamudi, M. Neema, C. De e R. A. Bermel. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. <u>Journal of Neuroimaging</u>, v.15, n.4, p.30-46. 2005.

Beck, J. R. e E. K. Schultz. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. <u>Arch. Path. Lab. Med.</u>, v.110, p.13-20. 1986.

Beltrame, F. e S. H. Koslow. Neuroinformatics as a megascience issue. <u>IEEE Transactions on</u> <u>Information Technology in Biomedicine</u>, v.3, n.3, p.239-240. 1999.

Bhatia, S., S. Y. Bookheimer, W. D. Gaillard e W. H. Theodore. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. <u>Neurology</u>, v.43, p.2006-2010. 1993.

Bigler, E. D., D. D. Blatter e C. V. Anderson. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. <u>Neuroradiology</u>, v.18, p.11-23. 1997.

Bookstein, F. L. Landmark methods for forms without landmarks: morphometrics of group differences in outline shape. <u>Medical Image Analysis</u>, v.1, n.3, p.225-243. 1997.

Bottino, C. M. D. C. Morfometria por ressonância magnética. <u>Revista Psiquiatria Clínica</u>, v.27, n.3. 2000.

Bottino, C. M. D. C., M. R. L. Neto, C. C. D. Castro e R. L. E. Gomes. Doença de Alzheimer, transtorno cognitivo leve e envelhecimento normal: avaliação por medidas de ressonância magnética volumétricas. <u>Revista Psiquiatria Clínica</u>, v.25, p.88-97. 1998.

Brodmann, K. <u>Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf</u> <u>Grund des Zellenbaues</u>. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag. 1909

Bronzino, J. D. The biomedical engineering handbook: CRC Press, v.1. 2006

Buckner, R. L., D. Head, J. Parker, A. F. Fotenos, D. Marcus e J. C. Morris. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old and demented adults using automated atlasbased head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. <u>Neuroimage</u>, v.23, p.724-738. 2004.

Carmichael, O. T., H. A. Aizenstein, S. W. Davis, J. T. Becker, P. M. Thompson, C. C. Meltzer e Y. Liu. <u>Atlas-based hippocampus segmentation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment</u>. Robotics Institute. Pennsylvania, p.45. 2004

Caselles, V., R. Kimmel e G. Sapiro. Geodesic active contours. <u>International Journal on Computer</u> <u>Vision</u>, v.22, n.1, p.61-97. 1997.

Castleman, K. N. Digital Image Processing. New Jersey: Prentice-Hall. 1996

Cendes, F., F. Andermann e P. Gloor. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. <u>Neurology</u>, v.43, p.719-725. 1993.

Chen, M. <u>3D deformable registration using a statistical atlas with application in medicine</u>. Robotics Institute, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, 1999.

Chen, Q.-S. <u>Image registration and its applications in medical imaging</u>. Vrije Universiteit Brussel, 1993.

Chong, E. K. P. e S. H. Zak. <u>An introduction to optimization</u>: Wiley. 2001 (Wiley-Interscience Series in Discrete Mathematics and Optimization)

Chung, M. K., K. J. Worsley, T. Paus, C. Cherif, D. L. Collins, J. N. Giedd, J. L. Rapoport e A. C. Evans. A unified statistical approach to deformation-based morphometry. <u>Neuroimage</u>. 2000.

Chupin, M., D. Hasboun, R. Mukuna-Bantumbakulu, E. Bardinet, S. Baillet, S. Kinkingnéhun, L. Lemieux, B. Dubois e L. Garnero. Competitive segmentation of the hippocampus and the amygdala from MRI data: validation on young healthy controls and Alzheimer's disease patients. <u>Proceedings of SPIE</u>, v.6144, n.61440-2. 2006.

Coffey, C. E., W. E. Wilkinson e I. A. Parashos. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. <u>Neurology</u>, v.42, p.527-536. 1992.

Collins, D. L., C. J. Holmes, T. M. Peters e A. C. Evans. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. <u>Human Brain Mapping</u>, v.3, n.3, p.190-208. 1995.

Collins, D. L., P. Neelin, T. M. Peters e A. C. Evans. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. Journal of Computer Assisted Tomography, v.18, n.2, p.192-205. 1994.

Collins, D. L., A. P. Zijdenbos, W. F. C. Baaré e A. C. Evans. Animal+Insect: improved cortical structure segmentation. <u>Proceedings of the Annual Symposium on Information Processing in Medical Imaging</u>, v.1613, p.210-223. 1999.

Cook, M. J., D. R. Fish, S. D. Shorvon, K. Straughan e J. M. Stevens. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. <u>Brain Research Bulletin</u>, v.115, p.1001-1015. 1992.

Cox, R. W., J. Ashburner, H. Breman, K. Fissell, C. Haselgrove, C. J. Holmes, J. L. Lancaster, D. E. Rex, S. M. Smith, J. B. Woodward e S. C. Strother. A sort of new image data format standard: NIfTI-1. <u>Neuroimage</u>, v.22. 2004.

Cummings, J. L. e D. F. Bensom. The role of the nucleus basalis of Meinert in dementia: review and reconsideration. <u>Alzheimer's Disease Association Disorden</u>, v.1, p.128-145. 1987.

Dale, A. M., B. Fischl e M. I. Sereno. Cortical surface-based analysis: segmentation and surface reconstruction. <u>Neuroimage</u>, v.9, n.2, p.179-194. 1999.

Datasus. Ministério da Saúde, http://www.datasus.gov.br/, acessado em Junho/2007.

Davatzikos, C., J. L. Prince e R. N. Bryan. Image registration based on boundary mapping. <u>IEEE</u> <u>Transactions on Medical Imaging</u>, v.15, p.112-115. 1996.

Dean, D., P. Buckley, F. Bookstein, J. Kamath, D. Kwon, L. Friedman e C. Lys. Three-dimensional MR-based morphometric comparison of schizophrenic and normal cerebral ventricles. <u>Biomedical Lecture Notes Computacional Science</u>, p.363-372. 1996.

Donoho, D. L. e I. M. Johnstone. Ideal spatial adaptation via wavelet shrinkage. <u>Biometrika</u>, v.81, p.425-455. 1994.

Evans, A. C., D. L. Collins, S. R. Mills, E. D. Brown, R. L. Kelly e T. M. Peters. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. <u>IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference</u>, v.3, p.1813-1817. 1993.

Fisher, R. A. Statistical methods for research workers. Edinburgh: Oliver and Boyd. 1925

Fotenos, A. F., A. Z. Snyder, L. E. Girton, J. C. Morris e R. L. Buckner. Normative estimates of crosssectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. <u>Neurology</u>, v.64, n.6, p.1032-1039. 2005.

Freeborough, P. A., N. C. Fox e R. I. Kitney. Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3D MRI brain scans. <u>Computer Methods and Programs in Biomedicine</u>, v.53, n.1, p.15-16. 1997.

Freire, L. e J. F. Mangin. Motion correction algorithms may create spurious brain activations in the absence of subject motion. <u>Neuroimage</u>, v.14, n.3, p.709-722. 2001.

Friston, K. J., J. Ashburner, C. D. Frith, J. Poline, J. D. Heather e R. S. J. Frackowiak. Spatial registration and normalization of images. <u>Human Brain Mapping</u>, v.2, p.165-189. 1995.

Galasko, D., S. D. Edland, J. C. Morris, C. Clark, R. Mohs e E. Koss. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. <u>Neurology</u>, v.45, p.1451-1455. 1995.

Gao, S., H. C. Hendrie, K. S. Hall e S. Hui. The relationships between age, sex, and incidence of dementia and Alzheimer disease. <u>Archives of General Psychiatry</u>, v.55, p.809-815. 1998.

Gomez, Y. A., L. M. Garcia e P. V. Hernandez. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. <u>12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping</u>, v.27, n.1. 2006.

Gonzalez, R. C. e R. E. Woods. Digital Image Processing: Prentice-Hall. 2002

Goualher, G. L., E. Procyk, D. L. Collins, R. Venugopal, C. Barillot e A. C. Evans. Automated extraction and variability analysis of sucal neuroanatomy. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.18, n.3, p.206-217. 1999.

Greitz, T., C. Bohm, S. Holte e L. Eriksson. A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications. Journal of Computer Assisted Tomography, v.15, n.1, p.26-38. 1991.

Gupta, V. Statistical analysis with Excel: VJ Books, v.5. 2002

Gusmão, S. S. Determination of the coordinates in the stereotactic computed tomography: simplication of the conventional method. <u>Neuropsiquatria</u>, v.60, n.3B, p.775-778. 2002.

Haacke, E. M., R. W. Brown, M. R. Thompson e R. Venkatesan. <u>Magnetic resonance imaging:</u> physical principles and sequence design: Wiley-Liss. 1999

Hammarneh, T. M. Psysics-based shape deformations for medical image analysis. <u>SPIE-IS&T</u> <u>Electronic Imaging: Image Processing Algorithms and Systems</u>, v.5014, p.354-362. 2003.

Hartigan, J. A. Clustering algorithms. New York: John Wiley & Sons Inc. 1975

Holmes, C. J., D. L. Collins, R. Woods, A. W. Toga e A. C. Evans. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. <u>Journal of Computer Assisted Tomography</u>, v.22, n.2, p.324-333. 1998.

IBGE. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios. IBGE Comunicação Social 2004.

Imielinska, C., D. Metaxas, J. K. Udupa, Y. Jin e T. Chen. Hybrid segmentation of anatomical data. <u>Proceedings MICCAI</u>, p.1048-1057. 2001.

Jack, C. R. MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. <u>Epilepsia</u>, v.35, n.6, p.21-29. 1994.

Jack, C. R., R. C. Petersen, Y. Xu, P. C. O'brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, E. G. Tangalos e E. Kokmen. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. <u>Neurology</u>, v.55, p.484-489. 2000.

Jack, C. R., R. C. Petersen, Y. Xu, P. C. O'brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos e E. Kokmen. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. <u>Neurology</u>, v.51, p.993-999. 1998.

Jack, C. R., C. K. Twomey, A. R. Zinsmeister, F. W. Sharbrough, R. C. Petersen e G. D. Cascino. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. <u>Radiology</u>, v.172, p.549-554. 1989.

Jähne, B. Digital Image Processing: Springer-Verlag. 2005

Jenkinson, M., P. Bannister, J. M. Brady e S. M. Smith. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. <u>Neuroimage</u>, v.17, n.2, p.825-841. 2002.

Jernigan, T. L., G. A. Press e J. R. Hesselink. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images: validation and normal aging. <u>Archives of Neurology</u>, v.47, p.27-32. 1990.

Joachim, W. Anisotropic diffusion in image processing. Teubner-Verlag: B. G. Teubner. 1998. 170 p.

Johnson, S. C., T. Farnworth, J. B. Pinkston, E. D. Bigler e D. D. Blatter. Corpus callosum surface area across the human adult life span: effect of age and gender. <u>Brain Research Bulletin</u>, v.35, p.373-377. 1994.

Jost, B. C. e G. T. Grosseberg. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. <u>Journal of the American Geriatrics Society</u>, v.44, p.1078-81. 1996.

Kabani, N. J., D. Macdonald, C. J. Holmes e A. C. Evans. 3D anatomical atlas of the human brain. <u>Neuroimage</u>, v.7, n.4. 1998.

Kass, M., A. Witkin e D. Terzopoulos. Snakes: active contour models. <u>International Journal on</u> <u>Computer Vision</u>, v.1, n.4, p.321-331. 1995.

Kassubek, J., F. D. Juengling, D. Ecker e G. B. Landwehrmeyer. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. <u>Cerebral Cortex</u>, v.15, n.6, p.846-853. 2005.

Kaye, J. A., T. Swihart, D. Howieson, A. Dame e M. M. Moore. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. <u>Neurology</u>, v.48, p.1297-1304. 1997.

Kipps, C. M., A. J. Duggins, N. Mahant, L. Gomes, J. Ashburner e E. A. Mccusker. Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. Journal of Neuroly Neurosurgery and Psychiatry, v.76, p.650-655. 2005.

Kjmes, U., S. C. Strother, J. R. Anderson e L. K. Hansen. Enhancing the multivariate signal of water PET studies with a new nonlinear neuroanatomical registration algorithm. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.18, n.4, p.306-319. 1999.

Kollokian, V. <u>Performance analysis of automatic techniques for tissue classification in MRI of the human brain</u>. Computer, Concordia, Montreal, 1996.

Laissy, J. P., B. Patrux e C. Dachateav. Midsagital measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective study. *Journal Neuroradiology*, v.14, n.145-154. 1993.

Lancaster, J. L., P. T. Fox, H. Downs, D. S. Nickerson, T. A. Hander, M. E. Mallah, P. V. Kochunov e F. Zamarripa. Global spatial normalization of the human brain using convex hulls. <u>Journal of Nuclear</u> <u>Medicin</u>, v.40, n.6, p.942-955. 1999.

Lee, C., S. Huh, T. A. Ketter e M. Unser. Automated segmentation of corpus callosum in midsagittal brain magnetic resonance images. <u>Society of Photo-Optical Instrumental</u>, v.34, n.4, p.924-935. 2000.

Leemput, K. V. <u>Quantitative analysis of signal abnormalities in MR imaging for multiple sclerosis and</u> <u>Creutzfeldt-Jakob disease</u>. Medicine, Leuven, Leuven, 2001. Leemput, K. V., F. Maes, D. Vandermeulen e P. Suetens. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.18, n.10, p.885-896. 1999.

Lent, R. Cem Bilhões de Neurônios: conceitos fundamentais de neurociência: Atheneu. 2004

Leventon, M., W. Grimson e O. Faugeras. Statistical shape influence in geodesic active contours. <u>IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)</u>, v.1, p.316-323. 2000.

Lohmann, G., K. Müller, V. Bosch, H. Mentzel, S. Hessler, L. Chen, S. Zysset e D. Y. Cramon. LIPSIA: a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. <u>Computerized Medical Imaging and Graphics</u>, v.26, n.6, p.449-457. 2001.

Lundervold, A., N. Duta, T. Taxt e A. K. Jain. Model-guided segmentation of corpus callosum in MR images. <u>IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition</u>, v.1, p.1231. 1999.

Machado, A. Neuroanatomia Funcional: Atheneu. 1988

Magistretti, P. J., L. Pellerin e J.-L. Martin. <u>Brain energy metabolism: an integrated cellular</u> perspective: Elsevier. 1995 (Psychopharmacology)

Marchetti, R. L. <u>Estudo clínico e de neuroimagem das psicoses em epilepsia: contribuição da</u> morfometria das estruturas mesiais. Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, 1998.

Marchetti, R. L., C. M. C. Bottino, D. Azevedo, S. K. N. Marie e C. C. D. Castro. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. <u>Arquivos Neuropsiquiatria</u>, v.60, n.2B. 2002.

Marcus, D. S., T. H. Wang, J. Parker, J. G. Csernansky, J. C. Morris e R. L. Buckner. Open access structural imaging series (OASIS): cross-sectional MRI data across the adult lifespan: Department of Radiology, Washington University School of Medicine 2006.

Marques, P. M. D. A. Diagnóstico auxiliado por computador na radiologia. <u>Radiologia Brasileira</u>, v.34, n.5, p.285-293. 2001.

Mazziotta, J. C., A. W. Toga, A. C. Evans, P. T. Fox, J. L. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. J. Holmes, D. L. Collins, P. M. Thompson, D. Macdonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. J. Kabani e G. Le Gouaher. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). <u>Philosophical Transactions of the Royal Society of London</u>, v.356, p.1293-1322. 2001.

Morris, J. C. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. <u>Neurology</u>, v.43, p.2412-2414. 1993.

Nielsen, F. A. e L. K. Hansen. Finding related functional neuroimaging volumes. <u>Neuroimage</u>, v.16, n.2. 2002.

Nitrini, R., P. Caramelli, E. H. Jr., V. S. Bahia, L. F. Caixeta, M. Radanovic, R. Anghinah, H. Charchat-Fichman, C. S. Porto, M. T. Carthery, A. P. J. Hartmann, N. Huang, J. Smid, E. P. Lima, L. T. Takada e D. Y. Takahashi. Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. Alzheimer's Disease Association Disorden, v.18, p.241-246. 2004. Nordstrom, M. <u>Robust segmentation and volumetry of MR images</u>. Engineering, Uppsala University School of Engineering, Uppsala, 2000. 32 p.

Patwardhan, M. B., D. C. Mccrory, D. B. Matchar, G. P. Samsa e O. T. Rutschmann. Alzheimer disease: operating characteristics of PET - a meta-analysis. <u>Radiology</u>, v.231, p.73-80. 2004.

Pruessner, J. C., D. L. Collins, M. Pruessner e A. C. Evans. Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. <u>The Journal of Neuroscience</u>, v.21, n.1, p.194-200. 2001.

Purves, D., G. J. Augustine, D. Fitizpatrick, W. C. Hall e A.-S. Lamantia. <u>Neuroscience</u>. Sunderland: Sinauer Associates. 2004

Quinton, O., S. Giequel, C. Tzourio, N. Mazoyer, M. Joliet, B. Mazoyer e A. Alperovith. EVA833: a statistical MRI brain atlas based on 833 elderly subjects. <u>International Conference on Functional Mapping of Human Brain</u>, v.5, p.101. 1999.

Salat, D., A. Ward, J. A. Kaye e J. S. Janowsky. Sex differences in the corpus callosum with aging. <u>Neurobiology Aging</u>, v.18, n.2, p.191-197. 1997.

Schormann, T., S. Posse, S. Henn e K. Zilles. The new reference brain of the ECHB database. International Conference on Functional Mapping of Human Brain, v.5. 1999.

Seixas, F. L., J. Damasceno, M. P. D. Silva, A. S. D. Souza e D. C. M. Saade. Automated segmentation of brain structures based on anatomic atlas. <u>7th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA)</u>. Rio de Janeiro: IEEE Press 2007.

Seixas, F. L., A. S. D. Souza e D. C. M. Saade. Segmentação automática de imagens médicas baseada em atlas anatômico. <u>10º Congresso Brasileiro de Informática e Saúde (CBIS)</u>. Florianópolis 2006.

Seixas, F. L., A. S. D. Souza, A. A. S. M. D. D. Santos e D. C. M. Saade. Automated segmentation of the Corpus Callosum midsagittal surface area. <u>20th Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing (SIBGRAPI)</u>. Belo Horizonte: IEEE Press 2007.

Sethian, J. A. Level set methods and fast marching methods. Cambridge University Press. 1996.

Shen, D. e C. Davatzikos. Very high-resolution morphometry using mass-preserving deformations and HAMMER elastic registration. <u>Neuroimage</u>, v.18, n.1, p.28-41. 2003.

Simon, J. H., L. D. Jacobs, M. K. Campion, R. A. Rudick, D. L. Cookfair, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, J. S. Fischer, D. E. Goodkin, N. Simonian, M. Lajaunie, D. E. Miller, K. Wende, A. Martens-Davidson, R. P. Kinkel e F. E. Munschauer. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. <u>American Academy of Neurology</u>, v.53, n.1, p.139-148. 1999.

Singh, M., R. R. Brechner e V. W. Henderson. Neuromagnetic localization using magnetic resonance images. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.11, p.125-134. 1984.

Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, D. L. Collins e A. C. Evans. The impact of intensity non-uniformity on automated anatomical analysis of 3D MRI images. <u>Neuroimage</u>, v.5, n.4. 1997.

Sled, J. G., A. P. Zijdenbos e A. C. Evans. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.17, n.1, p.87-97. 1998.

Smith, R. J., F. Aboitiz, C. Schröter, R. Barton, V. H. Denenberg, R. H. Fitch, B. L. Finlay, R. Holloway, W. L. Jungers, D. Wahlsten e K. M. Bishop. Relative size versus controlling for size: interpretation of ratios in research on sexual dimorphism in the human corpus callosum. <u>Current Anthropology</u>, v.46, p.249-273. 2005.

Smith, S. M., M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. D. Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, J. M. Brady e P. M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. <u>Neuroimage</u>, v.23, n.1, p.208-219. 2004.

Souza, A. S. D. <u>Espectroscopia de prótons na demência de Alzheimer e no comprometimento cognitivo</u>. Psiquatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

Styner, M., G. Gerig, C. Brechbuehler e G. Szekely. Parametric estimate of intensity inhomogeneities applied to MRI. <u>IEEE Transactions on Medical Imaging</u>, v.19, n.3, p.153-165. 2000.

Sullivan, E. V., M. J. Rosenbloom, J. E. Desmond e A. Pfefferbaum. Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. <u>Neurobiology Aging</u>, v.22, n.4, p.603-611. 2001.

Talairach, J. e P. Tournoux. <u>Co-planar stereotaxic atlas of the human brain</u>. New York: Thieme Medical Publisher. 1988

Testa, C., M. P. Laakso, F. Sabattoli, R. Rossi, A. Beltramello, H. Soininen e G. B. Frisoni. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. Journal of Magnetic Resonance Imaging, v.19, n.3, p.274-282. 2004.

Thévenaz, P. e M. Unser. A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. <u>IEEE</u> <u>Transactions on Image Processing</u>, v.7, n.1, p.27-41. 1998.

Thompson, P. M. e A. W. Toga. Visualization and mapping of anatomic abnormalities using a probablistic brain atlas based on random fluid transformations. <u>Proceedings of the International</u> <u>Conference on Visualization in Biomedical Computing</u>, p.383-392. 1996.

Thurfjell, E. L., K. A. Lernevall e A. A. Taube. Benefit of independent double reading in a populationbased mammography screening program. <u>Radiology</u>, v.191, p.241-4. 1994.

Tzourio-Mazoyer, N., B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Deleroix, B. Mazoyer e M. Joliet. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. <u>Neuroimage</u>, v.15, n.1, p.273-289. 2002.

Udupa, J. K., V. R. Leblanc, H. Schmidt, C. Imielinska, K. P. Saha, G. J. Grevera, Y. Zhuge, P. Molholt, L. Currie e Y. Jim. A methodology for evaluating image segmentation algorithms. <u>Proceedings of SPIE Medical Imaging</u>, v.4684, p.266-277. 2002.

Vedolin, L., E. Marchiori e C. Rieder. Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética. Radiologia Brasileira, v.37, n.2, p.83-90. 2004.

Watson, C., F. Andermann e P. Gloor. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. <u>Neurology</u>, v.42, p.1743-1750. 1992.

Willendrup, P., L. H. Pinborg, S. G. Hasselbalch, K. H. Adams, K. Stahr e G. M. Knudsen. Assessment of the precision in co-registration of structural MR images and PET images with localized binding. <u>Proceedings of the International Workshop on Quantification in Biomedical Imaging with PET and MRI</u>. Osaka: Elsevier 2004.

Winsberg, F., M. Elkin, J. Macy, V. Bordaz e W. Weymouth. Detection of radiographic abnormalities in mammograms by means of optical scanning and computer analysis. <u>Radiology</u>, v.89, p.211-215. 1967.

Woods, R. P., M. Dapretto, N. L. Sicotte, A. W. Toga e J. C. Mazziotta. Creation and use of a Talairach-compatible atlas for accurate, automated, nonlinear intersubject registration and analysis of functional imaging data. <u>Human Brain Mapping</u>, v.8, n.2-3, p.73-79. 1999.

Woods, R. P., S. T. Grafton, C. J. Holmes, S. R. Cherry e J. C. Mazziotta. Automated image registration. Journal Computer Assisted Tomography, v.22, n.1, p.139-152, 153-165. 1998.

Wright, I. C., P. K. Mcguire, J. B. Poline, J. M. Travere, R. M. Murray, C. D. Frith, R. S. J. Frackiowiak e K. J. Friston. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. <u>Neuroimage</u>, v.2, p.244-252. 1995.

Yin, F. F., M. L. Giger, K. Doi, C. E. Metz, C. J. Vyborny e R. A. Schmidt. Computerized detection of masses in digital mammograms: analysis of bilateral-subtraction images. <u>Medical Physics</u>, v.18. 1991.

Yoo, T. S., U. Neumann, H. Fuchs, S. M. Pizer, T. Cullip, J. Rhoades e R. T. Whitaker. Direct visualization of volume data. <u>IEEE Computer Graphics and Applications</u>, v.12, n.4, p.63-71. 1992.

Zitová, B. e J. Flusser. Image registration methods: a survey. <u>Image and Vision Computing</u>, v.21, p.977-1000. 2003.