LILIAN CONTIN

**Segmentação das áreas isquêmicas no acidente vascular
cerebral utilizando imagens de tomografia
computadorizada de perfusão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Radiologia.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Griselda Esther
Jara de Garrido

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Contin, Lilian

Segmentação das áreas isquêmicas no acidente vascular cerebral utilizando
imagens de tomografia computadorizada de perfusão / Lílian Contin. -- São
Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientadora: Griselda Esther Jara de Garrido .

Descritores: 1.Segmentação das áreas isquêmicas 2.Processamento de imagem
assistida por computador 3.Tomografia computadorizada por raios X 4.Acidente
vascular cerebral 5.Isquemia

USP/FM/DBD-022/11

Aos meus pais, Luís e Neide, e ao
meu esposo, Pedro.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos derramadas sobre mim, sobretudo, nos últimos quatro anos;

A minha querida mãe, Neide, por sua insistente frase, a qual me acompanha desde a mais tenra idade: “Lilian, vá estudar.” Ao meu pai, Luis, por sempre responder as minhas tantas perguntas sobre os mais variados assuntos. Graças a eles enveredei pelos caminhos da Ciência em busca das verdades, ainda que nem sempre absolutas;

A minha avó, Nancy, pelo seu exemplo de retidão de caráter e sabedoria, que me servem de norte em muitos momentos;

Ao meu irmão, Dante, por me fazer acreditar que todos os sacrifícios realizados para a obtenção deste título um dia serão recompensados!

Ao meu esposo por seu amor, carinho incentivo e por ser um verdadeiro companheiro;

As minhas queridas amigas, Clarissa e Cleonice, pelo apoio e suporte emocional, apesar da distância, durante estes longos quatro anos;

À Dr^a. Griselda por ter acreditado na minha capacidade de realizar este trabalho, mesmo em face de tantas dificuldades. Obrigada por ser muito mais do que uma orientadora, por ser uma pessoa de caráter admirável e uma amiga verdadeira;

Aos funcionários do Instituto de Radiologia, em especial, as secretárias Sandra Furue, Lia Melo, Elizangela Dias e Adelinda Gonçalves, por serem pessoas amáveis e muito prestativas e, a dona Iolanda, pelo cafezinho delicioso, sem o qual seria muito difícil pesquisar de manhã.

Ao Dr. Edson Amaro Júnior e aos colegas do Instituto de Radiologia pela agradável convivência.

Aos colegas do Instituto do Coração pelo carinho e incentivo para a realização desta tese.

Aos meus novos amigos, Lilian, Antônio, Clênia, Roberto e Tiago, pelo carinho, apoio e verdadeira amizade, a qual nós cultivaremos pelos anos futuros.

Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará fazendo o impossível.

São Francisco de Assis

SUMÁRIO

SUMÁRIO	i
LISTA DE SIGLAS	iii
LISTA DE SÍMBOLOS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xii
SUMMARY	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Tipos de AVC	5
3.2 Fisiopatologia AVC isquêmico	6
3.3 Rotina ideal de exames radiológicos para AVCi	9
3.3.1 TC simples de crânio: Diferenciando os tipos de AVC	10
3.3.2 Angiografia por tomografia computadorizada	14
3.3.3 Tomografia computadorizada de perfusão	14
3.3.4 Resumo das modalidades de TC para avaliação de paciente com suspeita de AVC	17
3.4 Modelos matemáticos envolvidos na tomografia computadorizada de perfusão	18
3.4.1 Princípio de Fick	19
3.4.2 Ausência da veia de drenagem	20
3.4.3 Função residual tecidual	21
3.4.4 Métodos de Convolução e Deconvolução	23
3.4.5 Fatores que influenciam na qualidade das imagens de TCP	25
3.5 Softwares disponíveis	28
3.6 Métodos para segmentação das áreas de <i>core</i> e penumbra	32
3.6.1 Segmentação visual baseada nos mapas de perfusão CBV e CBF	32
3.6.2 Segmentação visual dos mapas CBV e MTT	33
3.7 Processamento digital de imagens	34
3.7.1 Métodos de segmentação	34
3.7.2 Tipos de algoritmos de segmentação	35
3.8 Trabalhos relacionados	36
4 MÉTODOS	38
4.1 Desenho do software	38
4.2 Aquisição das imagens	39
4.3 Mapas de perfusão	40
4.4 Implementação dos algoritmos	42
4.4.1 Algoritmo de estatística local	44
4.4.2 Algoritmo de limiarização	45
4.5 Descrição do funcionamento do software	46
4.5.1 Algoritmo de estatística local aplicado ao método de Deconvolução	46
4.5.2 Avaliação do desempenho do algoritmo de estatística local	54
4.5.3 Algoritmo de limiarização aplicado ao método <i>Initial Slope</i>	55
4.5.4 Seleção e classificação dos casos	56

5	RESULTADOS	58
5.1	Segmentação da área isquêmica <i>core</i> aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa CBV, obtido pelo método de Deconvolução	58
5.2	Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa CBF, obtido pelo método de Deconvolução	69
5.3	Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa MTT, obtido pelo método de Deconvolução	77
5.4	Segmentação das áreas de <i>core</i> e penumbra, aplicando o algoritmo de limiarização ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método Inital Slope	85
6	DISCUSSÃO	89
6.1	Segmentação da área isquêmica <i>core</i> aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão CBV, obtido pelo método de Deconvolução	89
6.2	Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método de Deconvolução	90
6.3	Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão MTT, obtido pelo método de Deconvolução	91
6.4	Segmentação das áreas de <i>core</i> e penumbra aplicando algoritmo de limiarização ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método Initial Slope	92
6.5	Considerações finais.....	93
7	CONCLUSÃO	96
8	ANEXOS	97
9	REFERÊNCIAS.....	109

LISTA DE SIGLAS

AI	-	Arterial Input
AIF	-	Arterial Input Function
ATP	-	Adenosina Trifosfato
AVC	-	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	-	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
CAD	-	Computer Aided-Diagnosis
CBF	-	Cerebral Blood Flow
CBV	-	Cerebral Blood Volume
CT	-	Computed Tomography
CTA	-	Computed Tomography Angiography
DWI	-	Diffusion-Weighted Imaging
FOV		Field of View
HU	-	Hounsfield Units
IRF	-	Impulse Residue Function
MTT	-	Mean Transit Time
PDI	-	Processamento Digital de Imagens
SVD	-	Single Value Decomposition
TC	-	Tomografia Computadorizada
TCP	-	Tomografia Computadorizada de Perfusão
TDC	-	Time-Density Curve
TTP	-	Time To Peak
RM	-	Ressonância Magnética

ROI	-	Region of Interest
PET	-	Positron Emission Tomography
pH	-	Potencial de Hidrogênio
SPECT	-	Single Photon Emission Computed Tomography
VO	-	Venous Output
VOF	-	Venous Output Function
WACHA	-	Western Australian Centre for Health and Ageing

LISTA DE SÍMBOLOS

cm – centímetros

g – grama

h – hora

kV – kilovolt

kVp – kilovolt pico

mAs – miliampère segundo

min – minutos

ml – mililitros

ml/s –mililitros por segundo

mm – milímetros

s – segundos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Acidente Vascular Cerebral.....	6
Figura 2 – Limiares de perfusão nos quais ocorrem as alterações da função e metabolismo celular, durante a isquemia.....	8
Figura 3 – Imagens de TC de crânio.....	10
Figura 4 – Tomografia computadorizada de crânio.....	12
Figura 5 – Sequência temporal de um mesmo corte de TCP.....	15
Figura 6 – Mapas de perfusão de um paciente com AVCi no hemisfério esquerdo.....	16
Figura 7 – Artéria de entrada e veia de saída do contraste, em TCP.....	19
Figura 8 – Curva da função residual tecidual em relação ao tempo	22
Figura 9 – Operação de convolução para diferentes quantidades de contraste, no tempo	24
Figura 10 – Relação entre os três parâmetros de perfusão, obtidos através da deconvolução	25
Figura 11 – Segmentação das áreas de <i>core</i> e penumbra obtidas com o software comercial “Brilliance Workspace Brain Perfusion” da Philips®	29
Figura 12 – Display 3D das áreas de <i>core</i> e penumbra via software da Siemens®	30
Figura 13 – Display do <i>Ziostation</i> ® mostrando alguns de seus atributos	30
Figura 14 – Imagem mostrando um miscelâneo de seleção de artéria de entrada e dos mapas de perfusão.....	31
Figura 15 – Janela do software <i>stroketool-ct</i> . Na parte superior da janela, encontram-se o menu de funções e os botões de navegação.....	32
Figura 16 – Segmentação baseada nos mapas CBF e CBV	33
Figura 17 – Segmentação pela diferença visual dos mapas CBV e MTT	34

Figura 18 – Os diferentes tamanhos de vizinhanças (azul) do pixel central (preto), da esquerda para a direita, vizinhança 3x3, 5x5 e 7x7.	45
Figura 19 – Barreira de separação entre fundo da imagem e região cerebral de interesse.	47
Figura 20 – Fluxograma para obtenção da segmentação do <i>core</i>	50
Figura 21 – Fluxograma para obtenção da segmentação da penumbra.	53
Figura 22 – Mapas de perfusão CBV.....	57
Figura 23 – Paciente 1, caso representativo de mapa CBV classificado como imagem simples e apresentando lesão extensa	59
Figura 24 – Resultados da segmentação do <i>core</i> , no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagens simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros	60
Figura 25 – Paciente 2, caso representativo de imagem simples e lesão bem definida, no mapa CBV.....	61
Figura 26 – Resultados da segmentação do <i>core</i> , no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagens simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros	62
Figura 27 – Paciente 3, caso representativo de mapa CBV classificado como imagem complexa.....	63
Figura 28 – Paciente 3, resultados da segmentação do <i>core</i> , no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagem complexa, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros	64
Figura 29 – Paciente 4, caso representativo de perfusão luxuriante	65

Figura 30 – Paciente 4, resultados da segmentação do <i>core</i> , mapa de perfusão CBV, em um caso de imagem complexa, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros	66
Figura 31 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área do <i>core</i> , em mapas CBV classificados como IS.	68
Figura 32 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área do <i>core</i> , em mapas CBV classificados como IC.....	68
Figura 33 – Paciente 5, mapa CBF classificado como imagem simples	70
Figura 34 – Paciente 5, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão CBF, em um caso de imagem simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros	72
Figura 35 – Paciente 3, mapa CBF classificado como IC	73
Figura 36 – Paciente 3, resultados da segmentação da penumbra, mapa de perfusão CBF, em um caso de imagem complexa.....	74
Figura 37 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas CBF classificados como IS.	76
Figura 38 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas CBF classificados como IC.....	76
Figura 39 – Paciente 6, caso representativo de mapa MTT classificado como IS	78
Figura 40 – Paciente 6, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão MTT, em um caso de imagem simples	79
Figura 41 – Paciente 7, caso representativo de mapa MTT classificado como IC	80
Figura 42 – Paciente 7, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão MTT, em um caso de imagem complexa.....	81

Figura 43 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas MTT classificados como IS.	83
Figura 44 – Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas MTT classificados como IC.	84
Figura 45 – Paciente 3, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método <i>Initial Slope</i>	86
Figura 46 – Paciente 8, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método <i>Initial Slope</i>	86
Figura 47 – Paciente 9, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método <i>Initial Slope</i>	87
Figura 48 – Paciente 10, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método <i>Initial Slop</i>	88
Figura 49 – Paciente 11, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método <i>Initial Slope</i>	88
Figura 50 – Exemplo do processo de aquisição de imagem digital.....	102
Figura 51 – Geração de uma imagem digital.....	104
Figura 52 – Representação do voxel de uma imagem tomográfica.....	105
Figura 53 – Representação das vizinhanças dos pixels	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Mudanças na fisiologia cerebrovascular de acordo com o nível do dano circulatório	17
Tabela 02 – Resumo da metodologia adotada.....	43
Tabela 03 – Combinações dos parâmetros tamanho de vizinhança e delta (δ).....	45
Tabela 04 – Classificação dos pixels da máscara obtida pelo algoritmo de estatística local, resultante da comparação dos valores dos pixels da máscara padrão ouro com a máscara do algoritmo.....	55
Tabela 05 – Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação do <i>core</i> , para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.....	67
Tabela 06 – Áreas de <i>core</i> segmentadas pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.....	69
Tabela 07 – Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação da penumbra em mapa CBF, para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.....	75
Tabela 08 – Áreas de penumbra segmentadas, no mapa CBF, pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.....	77
Tabela 09 – Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação da penumbra em mapa MTT, para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.....	82
Tabela 10 – Áreas de penumbra segmentadas, no mapa MTT, pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.....	84

Tabela 11 – Resultados das buscas, no site Pubmed, por artigos relacionados à palavra-chave <i>Stroke</i>	97
Tabela 12 – Resultados das buscas por artigos, publicados entre 1995-2009, no site google acadêmico, sobre <i>Stroke</i>	98
Tabela 13 – Resultados das buscas, no site ISI Web of Knowledge, por artigos relacionados à palavra-chave <i>Stroke</i> e demais combinações.....	99
Tabela 14 – Resultados das buscas, no site springerlink, por artigos relacionados à palavra-chave <i>Stroke</i> e demais combinações.....	100

Resumo

Contin L. *Segmentação das áreas isquêmicas no acidente vascular cerebral utilizando imagens de tomografia computadorizada de perfusão* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 108p.

As técnicas de processamento digital de imagens têm sido vastamente aplicadas às imagens médicas. Um dos benefícios ocasionado por estas ferramentas é o de prover medidas de parâmetros que são difíceis de estimar e suscetíveis a viés do médico. O presente trabalho teve por objetivo desenvolver um software semi-automático de segmentação das áreas isquêmicas, *core* e penumbra, no acidente vascular cerebral, utilizando técnicas de segmentação por limiarização e baseada em regiões. Os dois algoritmos de segmentação (estatística local e limiarização) foram aplicados aos mapas de perfusão, calculados em um software separado, o *stroketoal-ct* (Wittsack, University of Duesseldorf, Alemanha). Este software dispõe de três métodos de cálculo dos mapas, a partir das imagens de tomografia computadorizada de perfusão, que diferem no modelo matemático utilizado. O software aqui desenvolvido funciona como um módulo do *stroketoal-ct*, não tendo acesso ao código fonte, apenas às estruturas de dados. O algoritmo de estatística local funciona através da expansão de uma amostra selecionada pelo usuário, na região isquêmica de interesse. Os resultados obtidos pelo algoritmo de estatística local foram comparados, através de um algoritmo de quantificação, com o padrão ouro, que consistiu na segmentação manual das regiões isquêmicas realizada pelo médico especialista. Respeitando as limitações pertinentes à técnica aplicada, os resultados obtidos pelo software de segmentação se mostraram satisfatórios. O algoritmo de limiarização utiliza os limiares fisiológicos de perfusão sanguínea estabelecidos na literatura para distinguir as áreas isquêmicas. A confiabilidade da segmentação reside no método específico de cálculo dos mapas de perfusão adotado. Além disso, os algoritmos fizeram o *display* dos resultados da segmentação em menos de 5 minutos em um computador pessoal, um tempo de espera razoável para o especialista que pode utilizar o resultado da segmentação do algoritmo para a tomada de decisão sobre a aplicação de terapia trombolítica.

Descritores: 1. Segmentação das áreas isquêmicas 2. Processamento de imagem assistida por computador 3. Tomografia computadorizada por raios X 4. Acidente vascular cerebral 5. Isquemia

Summary

Contin L: Segmentation of ischemic areas in stroke using perfusion computed tomography images. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 108p.

The techniques of digital image processing have been widely applied to medical imaging. One of the benefits brought about by these tools is to provide measurements of parameters that are difficult to estimate and likely to bias the physician. This study aimed to develop semi-automatic software of segmentation of the ischemic areas, core and penumbra in stroke, using techniques of thresholding and segmentation based on regions. The two segmentation algorithms (thresholding and local statistics) were applied to the perfusion maps that are calculated in a separate software, the *stroketool-ct* (Wittsack, University of Duesseldorf, Germany). This package provides three methods of calculation of maps, from images of perfusion computer tomography, which differ in the mathematical model used. The software developed here serves as a module *stroketool-ct*, not having access to source code, only the data structures. The statistical algorithm expands from a sample selected by the user, in the ischemic region of interest. The results obtained by the local statistical algorithm were compared by an algorithm of quantification with the gold standard, which is the manual segmentation of ischemic regions performed by the specialist. In spite of the limitations inherent to the technique applied, the results obtained by the local statistic algorithm were satisfactory. The thresholding algorithm uses the physiological perfusion thresholds established in the literature to distinguish the ischemic areas. The reliability of the segmentation obtained by thresholding algorithm resides on the specific method for the calculation of the perfusion maps that were adopted. Moreover, the algorithms provided the display of the segmentation results in less than 5 minutes in a standard computer, a reasonable waiting time for the specialist who can use the feedback to make the decision of whether applying the thrombolytic therapy.

Descriptors: 1. Segmentation of ischemic areas 2. Image Processing computer - assisted 3. Computed Tomography by X-rays 4. Ischemic Stroke 5. Ischemia

1 INTRODUÇÃO

A presente tese possui um caráter multidisciplinar, de tal modo que serão apresentados os conceitos médicos envolvidos no estudo do acidente vascular cerebral (AVC), bem como os conceitos de processamento digital de imagens (PDI) utilizados na implementação dos algoritmos.

O AVC é um dano que acomete repentinamente o tecido cerebral, causado tanto pela falta de suprimento sanguíneo (AVC isquêmico, 80% dos casos) quanto pela ruptura dos vasos (AVC hemorrágico, 20% dos casos). Em 2008, das 200 mil internações por AVC registradas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 33 mil evoluíram para óbito. Além disso, o AVC é a principal causa de afastamento por invalidez (40% das aposentadorias precoces), gerando um alto custo ao sistema previdenciário.

Em se tratando de AVC isquêmico (AVCi), uma das técnicas mais adequadas, para se verificar a extensão e severidade da patologia, é a tomografia computadorizada de perfusão (TCP), a qual permite avaliar o fluxo e volume sanguíneos e, também, o tempo de trânsito do contraste aplicado.

Com base nas informações do fluxo e volume sanguíneos e do tempo que o contraste demora até chegar ao parênquima cerebral, verificam-se duas regiões isquêmicas: a primeira, que apresenta dano tecidual irreversível, chamada de *core*; e a segunda, a qual apresenta perfusão prejudicada, porém sem morte do tecido cerebral, chamada de penumbra. A região de interesse é a área de penumbra, pois ela pode ser recuperada se tratada rapidamente (até 4 horas e meia, após o início do AVCi) com medicamentos trombolíticos, os quais desobstruem os vasos sanguíneos.

Ao observar os mapas de perfusão, resultantes do processamento das imagens de TCP, o médico especialista realizou uma segmentação visual para distinguir as áreas isquêmicas de *core* e penumbra. Semelhantemente, as técnicas computacionais de segmentação permitem a subdivisão da imagem em regiões distintas, considerando suas propriedades de similaridade. O ideal da segmentação é que cada região obtida no resultado esteja diretamente relacionada com o objeto real contido na imagem, neste caso as áreas isquêmicas.

Com o intuito de fornecer ao médico especialista um software gratuito, de rápido processamento e que atendesse ao ideal da segmentação, desenvolveu-se o software semi-automático aqui apresentado, cujos algoritmos foram implementados utilizando duas técnicas determinísticas de segmentação, a segmentação baseada em regiões e a limiarização.

Atualmente, existem dois softwares comerciais, Philips[®] e Siemens[®], que auxiliam os médicos radiologistas na determinação das áreas isquêmicas (seção 3.5). O software da primeira empresa obtém padrões retangulares para as áreas isquêmicas, os quais não condizem com a anatomia cerebral e, portanto, não é muito confiável. O software da segunda empresa é semi-automático (o usuário seleciona a região isquêmica) e a segmentação das áreas isquêmicas é feita por limiarização. Porém, o resultado obtido é questionável, visto que ainda não se pode afirmar, categoricamente, quais são os limiares de perfusão das áreas isquêmicas.

Vale a pena ressaltar que a falta de divulgação de detalhes técnicos é um comportamento de praxe quando se trata de softwares comerciais. As poucas informações fornecidas recorrem a subterfúgios semânticos (ex: filtro adaptativo,

método sofisticado de segmentação) que impedem a reprodutibilidade do trabalho realizado, um requisito *sine qua non* em qualquer artigo técnico de pesquisa.

2 OJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos, em ordem de importância:

1. Desenvolver uma ferramenta de pós-processamento da imagem de TCP, que utilizará algoritmos determinísticos, para a segmentação das áreas de *core* e penumbra.
2. Desenvolver um software confiável e de processamento rápido, que possa auxiliar o médico especialista no processo de tomada de decisão sobre a aplicação de um tratamento trombolítico no caso de AVCi.
3. Quantificar o desempenho do algoritmo de segmentação, através da comparação dos seus resultados com a segmentação manual realizada pelo especialista (nosso padrão ouro), em termos de sensibilidade.
4. Quantificar a área, em milímetros quadrados, da região isquêmica segmentada.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O material utilizado para a Revisão da Literatura compôs-se de livros e artigos. A grande maioria dos livros discorrem sobre os aspectos mais relevantes do AVCi, por exemplo, os fundamentos da patologia, dos exames de imagem e os diversos tratamentos disponíveis .

Os artigos resultaram da busca pelas palavras-chave: “stroke, acute ischemic stroke, stroke perfusion CT, stroke segmentation, stroke core penumbra”, nos seguintes sites: google acadêmico, pubmed, ISI Web of Knowledge. Especificamente, os sites springerlink e IEEEExplorer, foram usados para a busca por artigos de processamento de imagens, utilizando as palavras-chave: “stroke segmentation, stroke classification, stroke core penumbra” (ver Anexo A).

A escrita desta seção seguiu o mesmo padrão encontrado nas referências, explanando o assunto na seguinte ordem: apresentação da patologia (seções 3.1, 3.2 e 3.3), modelos matemáticos utilizados nos cálculos dos mapas de perfusão (seção 3.4), softwares para cálculo dos referidos mapas (seção 3.5), segmentação visual realizada pelos médicos especialistas (seções 3.6 e 3.7) e trabalhos relacionados (seção 3.8).

3.1 Tipos de AVC

AVC hemorrágico: é caracterizado por uma hemorragia que pode resultar da (1) ruptura espontânea da parede de uma artéria devido a uma hipertensão antiga, (2) ruptura de uma saculação congênita (aneurisma), (3) ruptura de uma malformação arteriovenosa, (4) trauma cefálico ou (5) do distúrbio hemorrágico¹. Sendo assim, a terapia deve ser no sentido de interromper o sangramento.

AVC isquêmico: ocorre quando uma determinada região cerebral apresenta redução na irrigação sanguínea e, dependendo da severidade, até mesmo a ausência dessa irrigação. A Figura 1 representa, didaticamente, os tipos de AVC.

Figura 1 - Acidente Vascular Cerebral: 1) Hemorrágico, devido a ruptura de um vaso as células sanguíneas espalham-se pelo tecido cerebral; 2) Isquêmico, determinada região cerebral fica sem perfusão sanguínea devido a um bloqueio do vaso que a irriga.

Fonte: http://performance.clix.pt/uploadFiles/avc_31032008.jpg

3.2 Fisiopatologia AVC isquêmico

O AVCi, comumente, inicia-se por ocasião da oclusão de um vaso cerebral, mais freqüentemente na circulação arterial do que venosa, por tombo ou embolia, a qual é ocasionada por materiais provenientes dos vasos extracranianos maiores ou do coração.

A oclusão de uma artéria cerebral reduz, mas raramente faz cessar o suprimento de oxigênio e glicose porque a circulação sanguínea na região isquêmica é parcialmente mantida por vasos colaterais. Essa isquemia incompleta é responsável pela dinâmica espacial e temporal do infarto cerebral.

Como resultado da isquemia, a membrana celular é despolarizada, levando a um influxo de cálcio e a uma variedade de efeitos metabólicos, incluindo a falência

da fosforilação oxidativa mitocondrial (cessa a produção de ATP – adenosina trifosfato). Ao mesmo tempo a liberação do glutamato altera a permeabilidade da membrana celular ao sódio, potássio e cálcio. Segue-se um influxo de água, levando ao edema cerebral. Outras desordens metabólicas incluem uma queda no potencial de hidrogênio (pH) intra e extra celular, causada, inicialmente, por produção de ácido láctico, com vasodilatação focal associada².

Os limiares para o fluxo sanguíneo cerebral que delimitam as regiões isquêmicas (penumbra e *core*) são alvo de constantes estudos. Bandera³ et al. realizaram um estudo de revisão de vários artigos científicos que versavam sobre os limiares fisiológicos das regiões isquêmicas e constataram uma grande variação nos resultados: para penumbra, de 14.1 a 35.0 ml/100g/min; e, para *core*, de 4.8 a 8.4 ml/100g/min. Estes resultados diferem bastante daqueles apresentados pelos livros consultados, cujos limiares advêm, principalmente, de modelos experimentais em ratos, babuínos e humanos. Até onde se pode apurar, não há um consenso a respeito de uma medida absoluta para esses limiares, sendo assim, o presente trabalho adotou os limiares de fluxo sanguíneo reportados nos livros.

Os modelos experimentais de isquemia cerebral identificaram os limiares críticos para as funções celulares, especialmente o limiar para o tecido em risco de infarto, para a perda de atividade elétrica neuronal e para a despolarização da membrana celular, conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Limiares de perfusão nos quais ocorrem as alterações da função e metabolismo celular, durante a isquemia. Escala do fluxo sanguíneo cerebral em ml/100g/min; (*) Indica que o limiar varia com o passar do tempo. Modificado: The Ischemic Penumbra, pag.22.

A redução do fluxo sanguíneo cerebral da sua média de 50 ml/100g de tecido cerebral por minuto para menos de 20 ml/100g/min resulta em prejuízo na função neuronal, porém preserva a integridade tecidual, definindo deste modo a penumbra.

O limiar crítico de redução do fluxo sanguíneo cerebral para o início de dano celular irreversível é em torno de 10 ml/100g/min. Por um curto período de tempo, os neurônios podem permanecer viáveis e recuperar suas funções se a perfusão for reestabelecida⁵.

As áreas do infarto cerebral podem perder sua capacidade auto-regulatória, isto é, a capacidade dos vasos alterarem seu calibre em resposta aos estímulos metabólicos ou neurogênicos. Uma síndrome de perfusão luxuriante, em termos de fluxo sanguíneo, é a ocorrência de um fluxo sanguíneo inapropriadamente elevado na região do infarto ou em suas adjacências, relativamente ao fluxo sanguíneo na área

análoga do hemisfério contralateral. Inicialmente, após o infarto, a perfusão extravagante, área com fluxo sanguíneo maior que a taxa metabólica está requisitando, é causada pela perda da auto-regulação.

Como a perda da capacidade de auto-regulação se dá em função do tempo, uma rápida dissolução do êmbolo, poderá recuperar a perfusão cerebral, bem como as funções neurológicas. Esse período de tempo, no qual o início de algum tratamento, seja farmacológico ou intervencionista, pode ser prescrito é conhecido por janela terapêutica. No Brasil, adota-se o tempo padrão de até 4 horas e meia, após o início dos sintomas do AVCi, para se iniciar o tratamento com medicamentos trombolíticos. Contudo, há estudos ^{6,7} que apontam para intervalos maiores: de 3 h a 9 h.

3.3 Rotina ideal de exames radiológicos para AVCi

No processo de revisão da literatura ^{3,8} observou-se que muitos artigos, com os mais variados objetivos no estudo do AVCi, apresentam uma rotina de exames radiológicos bem completa: tomografia computadorizada (TC) simples de crânio (sem contraste); angiografia por TC (CTA acrônimo do inglês “Computed Tomography Angiography”) da cabeça e pescoço; TC de perfusão e, após alguns dias, ressonância magnética (RM). Os protocolos de aquisição da TC simples de crânio, CTA e CTP estão descritos no Anexo B. As imagens que são apresentadas em todo o texto do presente trabalho seguem o padrão de imagens radiológicas (hemisfério direito do lado esquerdo da imagem e hemisfério esquerdo do lado direito da imagem).

3.3.1 TC simples de crânio: Diferenciando os tipos de AVC

A distinção entre AVC hemorrágico e isquêmico é feita via TC simples de crânio. Na Figura 3, observa-se, na imagem à esquerda, uma mancha esbranquiçada no hemisfério cerebral esquerdo, a qual tipicamente caracteriza uma hemorragia intracerebral. Na imagem à direita, observa-se no hemisfério cerebral direito uma grande mancha escurecida, caracterizando uma região de isquemia.

Figura 3 - Imagens de TC de crânio: AVC hemorrágico (esquerda) e AVC isquêmico (direita). Fonte: Warlow C, et al. *Stroke Practical Management*. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p. 189; 208.

Visualmente, percebe-se a diferença entre os tipos de AVCs porque a TC nada mais é do que a medida da atenuação dos feixes de raios-X. Esta atenuação, por sua vez, é proporcional a densidade do tecido examinado.

Com a finalidade de reconstruir a imagem, os valores da atenuação são expressos em unidades Hounsfield (HU acrônimo do inglês “Hounsfield units”), uma escala linear de densidade, na qual a água tem o valor arbitrário de zero. Os tecidos mais densos que a água – parênquima cerebral, músculos, sangue e ossos, os quais têm maiores valores de atenuação – ocupam a posição positiva da escala Hounsfield

e na escala de tons de cinza são mais claros do que a da água. Por sua vez, os tecidos de baixa densidade, gordura e ar, apresentam valores negativos na escala Hounsfield e na escala tons de cinza são mais escuros que a da água.

3.3.1.1 Aparência da hemorragia intracerebral na TC simples de crânio

A hemorragia intracerebral aguda apresenta uma atenuação maior e, conseqüentemente, uma intensidade de imagem mais clara que o parênquima cerebral. Em termos numéricos, aproximadamente 80 HU enquanto que o tecido cerebral normal é de 35 HU. A hemorragia intracerebral é visível na TC de crânio imediatamente após a sua ocorrência (não leva horas para ser distinguível).

A hemorragia moderada na TC simples de crânio é marcada pela presença de um anel branco (maior atenuação) na borda da lesão.

A maior chance de se excluir a hemorragia intracerebral, no exame de TC simples de crânio, acontece se ele for realizado em até semana, idealmente em poucos dias após a suspeita do AVC. Do contrário, a aparência “esbranquiçada” do sangue recente desaparecerá.

3.3.1.2 Aparência do AVC isquêmico na TC de crânio

Nas imagens de TC de crânio muitos sinais podem evidenciar o AVC isquêmico. Basicamente, estes sinais são classificados em três grupos: 1) aqueles que descrevem mudanças na atenuação, 2) os que descrevem inchaço, e 3) os que descrevem uma hiperatenuação arterial.

1) Mudanças na atenuação:

A perda da definição das substâncias cinzenta e branca, dos núcleos da base e da insula são todas as formas de hipoatenuação, na qual a substância cinzenta

isquêmica se torna hipoatenuada, em relação substância cinzenta normal e, isoíntensa, em relação à substância branca normal. Em seguida, ocorre um grande aumento na hipoatenuação, na região do infarto, onde a substância branca isquêmica também se torna hipoatenuada em relação à substância branca normal e a substância cinzenta isquêmica se torna ainda mais hipoatenuada. Logo, a aparência ao redor da lesão fica mais escura que a da vizinhança cerebral. As mudanças de atenuação descritas são apontadas na Figura 4.

Figura 4 – Tomografia computadorizada de crânio. (a,b) Há uma hipoatenuação, no hemisfério direito, do caudado e do núcleo lentiforme, do córtex insular e temporal (pontas das setas) e, uma hiperatenuação devido ao bloqueio do ramo da artéria cerebral média (seta). c. Imagem adquirida após 48h mostrando um extenso infarto no ramo anterior da artéria cerebral média, hipoatenuado e um inchaço no hemisfério direito. Fonte: Warlow C, et al. Stroke Practical Management. Malden: Blackwell Publishing; 2008. p. 198.

2) Inchaço:

Nas imagens de TC de crânio, o “desaparecimento” dos sulcos corticais e o “desaparecimento” do ventrículo lateral descrevem o desenvolvimento de inchaço no infarto. Embora o inchaço e a hipoatenuação ocorram, normalmente juntos, em vários casos o inchaço ocorre sem hipoatenuação. Estudos mostram que existe uma relação linear entre a diminuição da atenuação do tecido e um aumento da

concentração de água neste tecido: o acréscimo em 1% de água no tecido corresponde a um decréscimo de 1,8 HU.

3) Hiperatenuação arterial:

A hipoatenuação da artéria, observada na TC, é indicador de oclusão de uma artéria cerebral de razoável confiabilidade, quando a hiperatenuação visível está afastada do sifão carotídeo. A hipoatenuação da artéria pode ser considerada um sinal válido em pacientes jovens, nos quais as artérias tendem a ser menos calcificadas. Em pacientes idosos, porém, os quais freqüentemente têm as paredes das artérias calcificadas, sobretudo ao redor do sifão carotídeo, a confiabilidade na hiperatenuação arterial é incerta, porque as aparências da calcificação e da oclusão arterial, na TC, são semelhantes.

3.3.1.3 A evolução do AVC isquêmico nas imagens de TC de simples crânio

Inicialmente, a lesão não tem margens bem definidas, apresenta um modesto inchaço e pouca hipoatenuação (escurecimento na imagem) quando comparado com o tecido cerebral normal. O infarto torna-se mais visivelmente demarcado e hipoatenuado nos primeiros dias depois do início do AVC.

O inchaço é máximo, geralmente, por volta do terceiro ao quinto dia e diminui, gradualmente, entre a segunda e a terceira semana. O inchaço é mais comum em infartos extensos, nos quais pode comprimir tecidos cerebrais normais adjacentes e causar a herniação desses. Contudo, também ocorre nos infartos menos extensos, embora seja menos visível e, possivelmente, menos importante do ponto de vista médico.

3.3.2 Angiografia por tomografia computadorizada

A angiografia por tomografia computadorizada é uma modalidade de imagem radiológica que permite a visualização do tronco braquiocefálico e da bifurcação da carótida (na região cervical) e do círculo de Willis (na região cerebral), a fim de se avaliar a localização de possíveis trombos que originam a isquemia.

Em pacientes com suspeita de AVC isquêmico, logo após a TC simples de crânio, uma CTA é realizada para excluir do tratamento com trombolíticos os pacientes com ataque isquêmico transitório, enxaqueca ou convulsão, os quais não se beneficiarão desta terapia.

3.3.3 Tomografia computadorizada de perfusão

A tomografia computadorizada de perfusão complementa a TC simples de crânio, na avaliação do AVC, promovendo discernimento ao nível da hemodinâmica (fluxo sanguíneo) dos capilares e do parênquima cerebral⁶. Na Figura 5, observa-se uma aquisição de TCP, na qual o mesmo corte é adquirido várias vezes, ao longo do tempo, a fim de se visualizar a chegada do contraste ao parênquima cerebral. Dois estudos consagrados^{9,10} demonstram que, injetando-se o contraste a uma velocidade baixa e constante de quatro mililitros por segundo, através da bomba injetora de contraste, os mapas de perfusão calculados pelo método de deconvolução (ver seção 3.4.4) refletirão melhor a perfusão cerebral daquele paciente.

Figura 5 - Seqüência temporal de um mesmo corte de TCP. Fonte (modificado): Miles KA, et al. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease CT Perfusion Imaging. London: Informa Healthcare Ltd; 2007. p. 48

Após a aquisição, os dados são tratados matematicamente (ver seção 3.4) resultando em quatro tipos de mapas de perfusão, definidos a seguir:

Cerebral Blood Flow (CBF): é o volume de sangue fluindo através de uma dada unidade de volume de tecido cerebral por unidade de tempo (ml/100g/min).

Cerebral Blood Volume (CBV): é o volume total de sangue em uma dada unidade de volume de tecido cerebral. Essa definição inclui sangue nos tecidos, grandes vasos, artérias, arteríolas, capilares, veias e vênulas. O mapa de CBV tem a unidade expressa em mililitros de sangue por 100 gramas de tecido cerebral (ml/100g).

Mean Transit Time (MTT): é a média do tempo de trânsito do sangue através de uma dada região cerebral. O tempo de trânsito do sangue através do parênquima cerebral varia em função da distância percorrida entre a artéria de entrada e a veia de saída. Matematicamente, o MTT provém dos mapas CBV e CBF de acordo com o princípio do volume central que determina a razão: $MTT = CBV/CBF$.

Time to peak (TTP): é definido como o intervalo (em segundos) entre a chegada do contraste nas grandes artérias da região examinada e o pico do *bolus* de contraste no tecido cerebral¹¹.

A Figura 6, mostra os quatro mapas de perfusão calculados, no *stroketool-ct*, utilizando o método de convolução, provenientes de um paciente com AVCi, no hemisfério esquerdo. O método de convolução, como será explicado na seção 4.3, calcula os mapas em unidades arbitrárias (u.a.), não correspondendo aos limiares fisiológicos de perfusão.

Figura 6 – Mapas de perfusão de um paciente com AVCi no hemisfério esquerdo. a. Mapa CBF, a região isquêmica corresponde aos tons de roxo a azul escuro na paleta de cores (valores de intensidade de 1 a 29 u.a.). b. Mapa CBV, a extensa lesão isquêmica equivale aos tons de preto a roxo na paleta de cores (valores de intensidades de 1 a 13 u.a.). c. Mapa MTT, a área isquêmica corresponde aos tons de preto a azul claro (valores de intensidades de 1 a 46 u.a.). d. Mapa TTP, a extensa região isquêmica equivale aos tons de verde claro a vermelho (valores de intensidades de 60 a 90 u.a.).

Conforme explicado na seção 3.2, o sistema auto-regulatório da pressão de perfusão faz compensações a fim de manter a normalidade do fluxo sanguíneo. A Tabela 01 mostra a relação entre o nível do dano circulatório, refletido na pressão de perfusão cerebral, e a sua implicação nos mapas de fluxo (CBF), de volume (CBV) e de tempo de trânsito médio (MTT) sanguíneos.

Tabela 01 – Mudanças na fisiologia cerebrovascular de acordo com o nível do dano circulatório

Nível do dano Circulatório	Pressão de Perfusão	MTT	CBV	CBF
Pouco	↓	↑	↑	Normal
Moderado	↓↓	↑↑	↑	↓
Severo (Irreversível)	↓↓↓	↑↑↑	↓	↓↓

Fonte: Adaptado Miles K A, Menon D K. *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease:CT Perfusion Imaging*. Abingdon: Informa Healthcare Ltd. 2007. p.77.

Assim, ao analisar nos mapas de perfusão as grandezas fluxo, volume e tempo de trânsito médio do sangue, o médico especialista terá informações a respeito da severidade do AVCi.

3.3.4 Resumo das modalidades de TC para avaliação de paciente com suspeita de AVC

Durante o diagnóstico do AVC procura-se, através das diferentes modalidades de TC, a obtenção das respostas às seguintes perguntas:

- 1) Existe hemorragia?
- 2) Existe trombo intravascular que possa vir a ser alvo dos trombolíticos?
- 3) Existe tecido com infarto isquêmico irreversível (*core*)?

- 4) Existe tecido em região severamente isquêmica, porém com tecido potencialmente recuperável (penumbra)?

Estas respostas são fornecidas: (1) pela tomografia computadorizada simples de crânio, (2) pela angiografia por tomografia computadorizada, (3) e (4) pelos mapas de perfusão da tomografia computadorizada de perfusão⁸.

3.4 Modelos matemáticos envolvidos na tomografia computadorizada de perfusão

Para a explanação da presente seção, as principais fontes de consulta foram o livro “Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease – CT Perfusion Imaging” (referência 13) e os artigos clássicos (referências 14 – 19), que abordam os cálculos e parâmetros envolvidos no desenvolvimento dos métodos de obtenção dos mapas de perfusão.

A TCP, conforme mencionado na seção 3.3.3, é uma modalidade de imagem que requer o uso de contraste intravenoso. Para efeito de cálculos matemáticos, assume-se que o contraste usado para medir a perfusão não se difunde, nem é metabolizado ou absorvido pelo tecido que ele está atravessando⁸.

A chegada do contraste no sistema circulatório cerebral será mapeada por cortes axiais na região de interesse, normalmente ao nível do gânglio basal. O maior interesse está na primeira passagem do contraste pelos vasos cerebrais. A artéria de entrada (AI acrônimo do inglês “Arterial Input”) e a veia de saída (VO acrônimo do inglês “Venous outflow”) são as duas variáveis de interesse para os modelos matemáticos que permitirão os cálculos dos mapas de perfusão. Costumam-se escolher a artéria cerebral anterior¹² e a veia do seio sagital superior, a Figura 7

mostra a seleção dos referidos vasos, para o mesmo indivíduo usado nas ilustrações dos mapas de perfusão.

Figura 7 - Artéria de entrada e veia de saída do contraste, em TCP.

3.4.1 Princípio de Fick

Adolf Eugen Fick desenvolveu um método para medir o volume de sangue bombeado pelo coração. Este princípio pode ser utilizado em outras situações clínicas, como por exemplo, na medida da perfusão cerebral.

O princípio de Frick diz que o fluxo sanguíneo em um órgão (parênquima cerebral) pode ser calculado usando uma substância marcadora (contraste) se as seguintes informações forem conhecidas: a quantidade de substância marcadora (contraste) que chega ao órgão (parênquima cerebral) por unidade de tempo; a concentração da substância marcadora (contraste) na artéria que supre o órgão (artéria cerebral anterior); e a concentração da substância marcadora (contraste) que deixa o órgão (parênquima cerebral) através da veia de saída (seio sagital superior).

Considerando uma massa de parênquima cerebral, assumindo que F é a perfusão medida em unidades ml/100g/min, $Ca(t)$ é a concentração de contraste na

artéria de entrada e $Cv(t)$ é a concentração de contraste na veia de saída; então, no tempo T , a quantidade de contraste na artéria de entrada, Qae é dada por:

$$Qae(T) = F \cdot \int_0^T Ca(t)dt \quad (1)$$

e, na veia de saída é dada por:

$$Qvs = F \cdot \int_0^T Cv(t)dt \quad (2)$$

Logo, no tempo T , a quantidade de contraste no parênquima cerebral $Q(T)$ será, de acordo com o princípio de Fick, a conservação do fluxo:

$$Q(t) = F \cdot \int_0^T [Ca(t) - Cv(t)]dt \quad (3)$$

A equação (3) afirma que a quantidade de contraste no parênquima cerebral no intervalo de $[0, T]$ é igual ao produto da perfusão sangüínea pela integral da diferença das concentrações, arterial e venosa, no referido intervalo de tempo.

3.4.2 Ausência da veia de drenagem

Uma simplificação que pode ser feita é assumir que, durante o intervalo de $[0, T]$, a concentração de contraste na veia de saída, $Cv(t)$, é igual a zero. Essa suposição é válida se T tiver duração menor que o mínimo de tempo que o sangue leva para passar na região cerebral de interesse (tempo de trânsito) – tipicamente, menor que 4 – 6 segundos. Sendo assim, a equação (3) pode ser simplificada para:

$$Q(t) = F \cdot \int_0^T Ca(t)dt \quad (4)$$

A qual pode ser reescrita de forma a facilitar o cálculo da perfusão, ou fluxo sangüíneo cerebral:

$$\left[\frac{dQ(t)}{dt} \right]_{t=T} = F \cdot Ca(T) \quad (4a)$$

Em particular, sabendo que a taxa de contraste acumulado no tecido $dQ(t)/dt$ será máxima quando a concentração arterial for máxima, tem-se:

$$\left[\frac{dQ(t)}{dt} \right]_{Max} = F \cdot [Ca(t)]_{Max} \quad (4b)$$

A equação (4b) mostra que o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) é a razão entre a taxa máxima de contraste acumulado no tecido cerebral (ou, a máxima inclinação – *maximum slope*) da curva $Q(t)$ pela máxima concentração arterial. Por essa razão, o método que calcula o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) é conhecido por *maximum slope method*.

Para evitar a suposição de que não há veia drenando o fluxo de saída, a quantidade de contraste na veia de saída, $Cv(t)$, deverá ser calculada. Isso somente será possível quando a veia que drena a região puder ser identificada.

3.4.3 Função residual tecidual

Se for considerado que o fluxo sanguíneo (F), dentro da rede de capilares cerebrais, está carregando o contraste arterial $Ca(t)$ então, tem-se que a curva tempo $Q(t)$ versus concentração tecidual $R(t)$, medida pela TC dinâmica, é a curva residual tecidual (TDC acrônimo do inglês “Time-Density Curve”).

No caso especial, do produto $F \cdot Ca$ ser uma função delta, na qual a quantidade de contraste administrada é depositada no tecido cerebral, instantaneamente, no tempo zero, a curva da função residual tecidual tem a forma representada na Figura 8.

Figura 8 - Curva da função residual tecidual em relação ao tempo. Fonte: Miles KA, et al. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease CT Perfusion Imaging. London: Informa Healthcare Ltd; 2007. p. 16

Na Figura 8, observa-se um crescimento brusco, no tempo zero, que corresponde ao momento de injeção do contraste na artéria de entrada. O platô, parte plana no topo da curva, tem a mesma duração do mínimo tempo de trânsito do contraste pelo tecido cerebral. Depois a curva decresce de acordo com o decaimento da concentração do contraste.

A representação numérica da função residual tecidual corresponde ao depósito imediato da injeção de contraste, sendo chamada de função de impulso residual (IRF acrônimo do inglês “Impulse Residue Function”). Ou seja, é a fração de contraste que permanece (*residual*) no tecido cerebral após a injeção (*impulse*). A IRF é um conceito teórico e não pode ser facilmente medida na prática clínica, visto que ela requer que a injeção de contraste seja feita em uma das quatro principais artérias que suprem o cérebro.

3.4.4 Métodos de Convolução e Deconvolução

A função residual tecidual ou TDC do tecido, $Q(t)$ correspondente à curva TDC da artéria de entrada, $Ca(t)$, decorrente da injeção intravenosa de contraste está relacionada através da IRF pela equação abaixo:

$$Q(t) = F \cdot Ca(t) \otimes R(t) = F \cdot \int_0^t Ca(t') \cdot R(t - t') dt' \quad (5)$$

onde $\otimes$ é o operador convolução.

O produto de $F \cdot Ca(t') \cdot \Delta t'$ fornece a quantidade de contraste em um pequeno intervalo de tempo Δu no tempo u e o operador convolução é uma multiplicação generalizada da quantidade de contraste depositada nos diferentes tempos (t') pela função IRF.

Resumindo, se a IRF é conhecida, a curva TDC do tecido correspondente à curva TDC arterial, $Ca(t)$, pode ser obtida pelo somatório das escalas e das mudanças nos tempos das IRFs. Os fatores de escala e de mudança no tempo são dados por $F \cdot Ca(t)$ e t . Esta operação é chamada de convolução, conforme ilustrado na Figura 9.

Figura 9 - Operação de convolução para diferentes quantidades de contraste, no tempo.
 Fonte: Miles KA, et al. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease CT Perfusion Imaging. London: Informa Healthcare Ltd; 2007. p. 17

As curvas TDC arterial e do tecido são medidas e, a problemática ocorre no cálculo de $F \cdot R(t)$, dado $Q(t)$ e $Ca(t)$, ou seja, usando deconvolução.

Considerando que a convolução poderia fornecer uma única resposta, porque é uma operação de multiplicação e adição envolvendo a função IRF, a qual é conhecida, a deconvolução daria uma estimativa do valor da $F \cdot R(t)$ bem como de sua convolução com a curva TDC arterial que resultaria numa aproximação da TDC do tecido.

É claro que a deconvolução não tem uma única resposta, pois teria, certamente, mais do que uma $F \cdot R(t)$ que, após a convolução com $Ca(t)$ daria igualmente uma boa, ou melhor, aproximação para a curva TDC do tecido.

Alguns desses "equivalentes" $F \cdot R(t)$ teriam formas que são completamente diferentes daquela apresentada na Figura 08. Este é o caráter instável da deconvolução no que diz respeito ao ruído, quer na curva TDC do tecido ou na

arterial. Com uma eficaz supressão do ruído, o fluxo de sangue escalonado pela função de impulso residual, $F \cdot R(t)$, pode ser obtido por deconvolução.

A Figura 10 mostra a relação entre os três parâmetros de perfusão, obtidos através do método de deconvolução.

Figura 10 - Relação entre os três parâmetros de perfusão, obtidos através da deconvolução.

Fonte (modificado): Keith CJ, et al.²⁰

A altura da curva de atenuação do tecido, eixo y, é conhecida como IRF. As curvas $Q(t)$ e $Ca(t)$ foram medidas e a deconvolução entre elas permitiu o cálculo $F \cdot R(t)$, ou seja, a altura inicial que corresponde ao parâmetro CBF. Uma vez que a passagem do tempo fornece o parâmetro MTT, de acordo com o princípio do volume central, obtém-se o parâmetro CBV representado pela área hachurada da Figura 10.

3.4.5 Fatores que influenciam na qualidade das imagens de TCP

Todas as imagens médicas apresentam ruído, o qual pode reduzir a distinção de certas características presentes na imagem. O ruído se refere às variações randômicas no número TC, que é o valor da atenuação na TC reconstruída em HU. Estas variações causam problemas na definição dos contornos e baixa resolução. O ruído é devido, principalmente, a quantidade limitada de fótons que incidem no detector (*quantum noise*), porém pode ter outras fontes como, por exemplo, os componentes eletrônicos do detector (ruído eletrônico) e os algoritmos de

interpolação e reconstrução da imagem. Além destas fontes de ruído inerentes aos aparelhos, o usuário pode controlar outros parâmetros do protocolo de aquisição, para amenizar a presença do ruído nas imagens.

Os fatores que influenciam na qualidade a serem considerados são o tempo de aquisição das imagens, o número e a frequência de aquisição das imagens, o número e a espessura da fatia da TCP, os parâmetros de exposição dos raios-X e o tipo, volume e concentração do contraste⁸.

O fluxo sanguíneo cerebral, o volume sanguíneo cerebral e o tempo de trânsito sanguíneo podem ser acessados durante a primeira passagem do contraste pelo sistema vascular, período em que o contraste encontra-se predominantemente intravascular. A duração deste período depende bombeamento cardíaco de cada indivíduo e do volume sanguíneo circulante, porém tipicamente compreende os 45-60 s imediatos à injeção do contraste.

O número e a frequência das imagens adquiridas refletem o balanço entre a qualidade das imagens e a dose de radiação recebida pelo paciente. Uma frequência elevada de imagens é necessária para um mapeamento confiável da primeira passagem do contraste.

Para monitorar a primeira passagem do contraste, levando-se em consideração a extensão de cobertura na direção craniocaudal dos aparelhos de TC (2 – 4 cm) é necessário adquirir imagens a uma frequência próxima ao tempo que o *scanner* leva para completar uma rotação (0,5 – 1 s) ao redor do paciente. O detector pode ser dividido para obter fatias simultâneas, por exemplo, 4 fatias de 5 mm de espessura, apesar de que uma redução na espessura da fatia implique em aumento do ruído da imagem.

A voltagem do tubo (kVp), a corrente do tubo (mA) e o tempo de exposição são fatores importantes do protocolo de aquisição. Quanto maior o valor destes parâmetros menor o ruído da imagem, contudo a dose para o paciente aumenta. A voltagem do tubo é responsável pela quantidade de atenuação produzida pelo contraste. Um grande aumento da atenuação é produzido por voltagens menores do que aquelas usadas em diagnósticos (80-100 kVp ao invés de 120-140 kVp), entretanto, voltagens menores²¹ aumentam o ruído da imagem.

As medidas de perfusão obtidas serão melhores quando se maximizar o realce do contraste nos vasos sangüíneos e tecidos para produzir uma melhor relação sinal-ruído. Esse realce pode ser alcançado através da rápida injeção de contraste e utilizando um contraste com alto teor²² de iodo (350-400 mg/ml).

No tocante aos modelos matemáticos, os fatores que mais afetam a qualidade dos mapas de perfusão são o movimento do paciente, a seleção da região vascular de interesse (AI e VO) pelo usuário.

A aquisição das imagens de TCP, no modo *cine*, dura entre 45-60 s, neste período, mesmo pequenos movimentos de rotação da cabeça do paciente degradam a qualidade e a acurácia dos mapas de perfusão.

Os mapas de perfusão, freqüentemente, são gerados a partir das imagens dinâmicas de TCP pelo modelo matemático de deconvolução. A utilização deste modelo requer que o usuário localize e selecione pequenas regiões de interesse (ROI, acrônimo do inglês “Region of interest”), as quais proverão ao algoritmo a AI e a VO. Embora esta seleção seja simples, pequenas alterações na localização da ROI em uma dada artéria ou veia podem mudar drasticamente a qualidade e a acurácia quantitativa dos mapas de perfusão²³.

3.5 Softwares disponíveis

Dentre os softwares que permitem a criação dos mapas de perfusão, encontrados na revisão de literatura, três deles são das principais fabricantes de aparelhos de tomografia computadorizada, outros dois de empresas de softwares para análise de imagens médicas, porém todos estes têm um alto custo e o único que está disponível, gratuitamente para pesquisa, é o *stroketool-ct*, entretanto ele não é *open source*, ou seja, não permite acesso ao seu código-fonte. A saber:

1. **General Electric Healthcare GE®**: o software, denominado *CT Perfusion 4: Neuro Package*, permite ao usuário processar os dados das imagens dinâmicas e gerar parâmetros de perfusão funcional baseado nas mudanças das imagens durante a injeção de contraste. Os mapas de perfusão são calculados em valores absolutos. Algumas especificações do pacote são: índice de classificação do tecido – um algoritmo de limiarização permite que os médicos determinem o estado do tecido cerebral, baseando-se nos mapas CBV e CBF; exclusão dos grandes vasos; *displays* configuráveis; detecção automática da artéria de entrada e veia de saída do contraste. Porém, não faz delimitação das áreas de *core* e penumbra.
2. **Philips®**: oferece um software bastante completo “*Brilliance Workspace Brain Perfusion*” que disponibiliza os mapas CBV, CBF, MTT e uma aproximação da área do *core* e da área da penumbra. Na revisão da literatura, nenhuma informação foi encontrada sobre a técnica de processamento digital de imagens (PDI) utilizada para a obtenção da segmentação que o software da *Philips®* implementa, a fim de ressaltar as áreas com alteração de perfusão,

conforme mostra a Figura 11. É evidente que os padrões retangulares não correspondem à anatomia/fisiologia do cérebro.

Figura 11 - Segmentação das áreas de *core* e penumbra obtidas com o software comercial “Brilliance Workspace Brain Perfusion” da Philips®. Fonte: (modificado) http://incenter.medical.philips.com/doclib/enc/fetch/2000/4504/577242/577256/588821/5050628/5313460/5318543/4_intermezzo.pdf%3fnodeid%3d5319013%26vernum%3d1

3. **Siemens®**: o software “*syngo Volume Perfusion CT Neuro*” faz um *display* 3D (Figura 12) do tecido viável, tecido sob risco de morte (penumbra) e tecido morto (*core*), além de calcular os mapas de perfusão. Desta forma, o médico radiologista rapidamente pode decidir sobre qual tratamento optar. Segundo informações do fabricante, o usuário seleciona a região isquêmica e o software classifica, no mapa CBV, como *core* os pixels com valores de intensidade 1.2 ml/100 ml e, no mapa CBF, como penumbra os pixels com valores de intensidade 35 ml/100 ml/min. Contudo, esses limiares podem ser alterados pelo usuário.

Figura 12 - Display 3D das áreas de *core* e penumbra via software da Siemens®. Fonte: <https://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/PSOptionProductDisplayView?catalogId=-11&catTree=100010,1017422,1008408&langId=11&productId=191780&productParentId=187741&relatedCatName=Clinical+Applications&storeId=10001#tabId%3D3>

4. **Ziosoft®**: o software *Ziostation® CT brain perfusion* apresenta os seguintes atributos: cálculos dos mapas de perfusão através do método de deconvolução; correção de movimento; espelhamento automático centrado na linha que divide os hemisférios em direito e esquerdo. A Figura 13 mostra o *display* do *Ziostation®*.

Figura 13 - Display do *Ziostation®* mostrando alguns de seus atributos. Fonte: http://www.ziosoftinc.com/products_solutions/neurology/index.php

5. **Amira®**: o software *Visage® CS Neuro* possui os seguintes atributos: análise arterial e venosa da passagem do contraste; uso do método de deconvolução

para cálculo dos mapas de perfusão; desenho das regiões de interesse e espelhamento em relação ao hemisfério contralateral. A Figura 14 mostra, à esquerda, uma imagem da seleção da artéria de entrada e dois mapas de perfusão à direita.

Figura 14 - Imagem mostrando um miscelâneo de seleção de artéria de entrada e dos mapas de perfusão. Fonte: http://www.visageimaging.com/solutions/visage_cs_neuro.php

6. **StrokeTool-ct[®]**: software de propriedade da empresa *DIS (Digital Image Solutions)*, disponível na Web (<http://www.digitalimagesolutions.de>), gratuito e para fins de pesquisa. Uma de suas funcionalidades consiste na disponibilização de três métodos diferentes de cálculo de mapas de perfusão (vide seção 4.3) cada método fornecendo os quatro tipos de mapas de perfusão (CBV, CBF, MTT e TTP). A empresa possui outro software *StrokeTool* destinado à ressonância magnética, para cálculo de mapas de perfusão (PWI/DWI), sendo gratuito por 30 dias e para fins de pesquisa. A Figura 15 mostra a janela principal do software *strokeTool-ct*.

Figura 15 - Janela do software *stroketool-ct*. Na parte superior da janela, encontram-se o menu de funções e os botões de navegação.

3.6 Métodos para segmentação das áreas de *core* e penumbra

Esta seção apresenta as duas maneiras (consagradas na literatura) de se realizar a segmentação manual das áreas de *core* e penumbra, na prática médica.

3.6.1 Segmentação visual baseada nos mapas de perfusão CBV e CBF

Existem evidências que sugerem que a distinção entre *core* e penumbra possa ser feita aplicando *thresholds* nos mapas CBF e CBV. As áreas de *core* apresentam decréscimo em regiões equivalentes de ambos os mapas (Figura 16). Por outro lado, as áreas de penumbra se caracterizam por não apresentarem essas regiões equivalentes (*match*) nos mapas CBF e CBV; especificamente, durante a isquemia ocorre uma redução na perfusão dessa região no mapa CBF, enquanto que no mapa CBV, os valores são mantidos ou sofrem um aumento em relação ao hemisfério contralateral²⁴. Esse aumento nos valores de perfusão do mapa CBV é resultado

direto das respostas auto-regulatórias do tecido cerebral a fim de manter normal a circulação sanguínea mediante a dilatação dos vasos (seção 3.4).

Figura 16 - Segmentação baseada nos mapas CBF e CBV: (a) imagem de TC de crânio, sem contraste, no momento da admissão do paciente; (b) mapa CBF, com escala de 0 – 150 ml/min por 100g; (c) mapa CBV, com escala de 0 – 8 ml/100g, obtido 7 horas após o início da isquemia. A hipodensidade inicial na TC corresponde a área de reduzida perfusão nos mapas CBF e CBV (seta cheia), enquanto que a seta pontilhada aponta para as áreas de reduzida perfusão no mapa CBF e normal/elevada perfusão no mapa CBV. (d) Após 24 h do início do AVC, não houve recanalização e a área infartada progrediu. Fonte: (adaptado) Miles, K A; Eastwood, J D; Koenig, M. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease: CT Perfusion Images. 1st Edition. London: Informa Healthcare, 2007.63 p.

3.6.2 Segmentação visual dos mapas CBV e MTT

A segunda maneira de se fazer a segmentação visual das áreas mencionadas, adotado como método preferencial pelos médicos especialistas do WACHA e colaboradores neste trabalho, consiste em: assumir que no mapa CBV, o limiar²⁵ de 2 ml/100g corresponde, exatamente, as áreas de infarto agudo (*core*) e, que a penumbra, resulta da diferença visual (*mismatch*) entre a região apontada no mapa CBV como *core* e a mesma região no mapa MTT, conforme mostrado a Figura 17.

A vantagem da utilização deste método frente ao anterior é que o mapa MTT é mais sensível às pequenas mudanças hemodinâmicas que ocorrem por ocasião da resposta cerebral de auto-regulação.

Figura 17 - Segmentação pela diferença visual dos mapas CBV e MTT. O gráfico em cima e à esquerda mostra, em vermelho, a entrada e saída de contraste arterial e, em azul, a venosa. A partir destas curvas, os valores de perfusão serão atribuídos aos mapas CBF e CBV. Os cortes axiais, em dois níveis distintos do cérebro, ilustram valores absolutos para os mapas CBF e CBV e, valores relativos, para os mapas MTT e TTP. As áreas de não equivalência (*mismatch*) entre a região danificada no mapa CBV e a mesma região no mapa MTT dão a melhor segmentação visual para a penumbra. Esse modelo é esquematicamente representado nas imagens à direita, onde o *core* é mostrado em vermelho e a penumbra, em verde. Fonte: Teasdale EM, Aitken S. *Multidetector CT in neuroimaging an atlas and practical guide*. 1st Published. Oxford. Clinical Publishing Ltd, 2009. p. 67.

3.7 Processamento digital de imagens

Na presente seção, são apresentados os conceitos de processamento digital de imagens utilizados no desenvolvimento dos algoritmos de segmentação. No Anexo C, encontram-se alguns dos conceitos básicos de PDI.

3.7.1 Métodos de segmentação

A segmentação consiste na subdivisão de uma imagem em regiões distintas, levando em consideração as propriedades de descontinuidade e homogeneidade da imagem. Os métodos de segmentação são divididos em três categorias básicas, segundo Gonzales & Woods²⁶: limiarização (*thresholding*); segmentação baseada em

bordas; e segmentação baseada em regiões. Dentre estes métodos, a limiarização e a segmentação baseada em regiões foram empregados no presente trabalho.

A limiarização (*thresholding*) é um dos métodos mais simples de segmentação de imagens. Nesta técnica, todos os pixels que estão dentro de uma mesma faixa de intensidade são classificados como pertencentes a uma mesma região.

A segmentação baseada em regiões objetiva dividir a imagem em regiões significativas. As principais técnicas usadas nessa abordagem são a técnica de crescimento de regiões (escolhida para o desenvolvimento deste trabalho), a técnica de divisão e fusão de regiões e as técnicas de alagamento.

O crescimento de regiões é uma técnica que agrupa sub-regiões em regiões maiores. A abordagem mais simples para a técnica de crescimento de regiões é a agregação de pixels. Nesta técnica, algumas amostras (sementes) iniciais são escolhidas para representar as regiões. Os pixels vão sendo anexados às regiões de acordo com a similaridade que eles possuem com elas. Nesta técnica, existem dificuldades para a escolha adequada das sementes e para a escolha do critério de inclusão dos pixels nas regiões. O conhecimento prévio de algumas características das regiões, como formato e tamanho médio das regiões, pode ser usado para tornar a condição de parada do algoritmo mais precisa e agilizar o processo de segmentação.

3.7.2 Tipos de algoritmos de segmentação

Os algoritmos de segmentação podem ser classificados como: manuais, automáticos e semi-automáticos. Nos algoritmos de segmentação semi-automáticos, a intervenção manual é utilizada para fornecer pontos característicos da estrutura a ser segmentada ou para delinear uma região onde ela é encontrada. Já na

segmentação automática, não há intervenção humana. Contudo, pode haver intervenção para eventuais correções da segmentação obtida.

3.8 Trabalhos relacionados

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho e a intervalos regulares, foram realizadas buscas nos sites *Springerlink* (www.springerlink.com/) e *IEEE Explorer* (<http://ieeexplore.ieee.org/Xplore/guesthome.jsp>) específicos da área de Ciências Exatas, com o objetivo de encontrar publicações relacionadas com a segmentação/delimitação das áreas de *core* e penumbra, usando a modalidade TCP. Uma surpreendente escassez de trabalhos foi verificada.

A grande maioria dos títulos encontrados é da área das Ciências da Saúde, levando em consideração a patologia em si, a janela de tempo para o início do tratamento e as vantagens de uma modalidade radiológica frente à outra (por exemplo, TC comparado com RM).

Porém, no tocante ao PDI, os artigos focam-se nos diferentes tipos de métodos matemáticos usados para o cálculo dos mapas de perfusão, mas não em técnicas de segmentação, textura ou outras pertinentes.

Apenas dois artigos relacionam-se, ainda que indiretamente, com a proposta desta tese:

1. ***Functional Cluster Analysis of CT Perfusion Maps: A New Tool for Diagnosis of Acute Stroke?***²⁷ – Os autores propõem o uso do método de clusterização dos pixels, de acordo com os limiares de perfusão, para a segmentação da área de *core* e da área de penumbra. O resultado do uso desta análise, segundo a publicação, poderia ser uma ferramenta para auxiliar de forma rápida na segmentação da área de isquemia. As figuras do artigo

relativas à segmentação estão em correspondência com a anatomia cerebral subjacente, ao contrário da segmentação da Figura 11, obtida pelo software da Philips®. O grupo não menciona se este algoritmo está disponível em algum software e/ou se está sendo usado por alguma instituição.

2. ***Stroke Suite: CAD System for Acute Ischemic Stroke, Hemorrhagic Stroke, and Stroke in ER***²⁸ – A proposta deste trabalho é bem complexa. Segundo o artigo, eles estão desenvolvendo um conjunto de três sistemas *Computer Aided-Diagnosis* (CADs) para: 1) AVC hemorrágico; 2) AVC isquêmico; 3) AVC na sala de emergência. Todos os CADs utilizam a mesma arquitetura de software para permitir o compartilhamento de: uma biblioteca com funções básicas; ferramentas comuns; e três atlas cerebrais (de anatomia, de suprimento sanguíneo e de vascularização), desenvolvidos pelo mesmo grupo. Entretanto, o grupo não menciona na publicação que é recente (2008), em que ponto o desenvolvimento deste CAD para AVC se encontra. Até a presente data, não foi encontrado nenhum outro trabalho mostrando resultados ou detalhes concretos desta proposta.

4 MÉTODOS

Para a realização desta tese, houve aprovação pelo comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPESQ: 1086/08 (Anexo D).

As imagens aqui analisadas, retrospectivamente, são provenientes de um estudo realizado no WACHA (Western Australian Centre for Health and Ageing), após aprovação pelo comitê de ética da University of Western Australia, bem como todo o conhecimento clínico envolvido (vide carta, Anexo E).

4.1 Desenho do software

O software desenvolvido, nesta tese de doutorado, visa à segmentação das áreas *core* e penumbra em mapas de perfusão obtidos a partir das imagens de TCP do AVCi, utilizando técnicas de PDI determinísticas.

A realização deste trabalho foi possível graças a duas colaborações internacionais que viabilizaram os recursos de dados, de conhecimento clínico – padrão ouro e computacionais necessários para sua implementação:

1. WACHA: Além de fornecerem as imagens de TCP, os médicos pesquisadores transmitiram o conhecimento médico e o padrão ouro, o qual tornou possível a avaliação da qualidade dos resultados obtidos com os algoritmos desenvolvidos;
2. Os mapas de perfusão foram calculados no software *stroketool-ct*, gratuito para pesquisa. O pesquisador Dr. Hans-Jörg Wittsack (proprietário do software) firmou parceria conosco permitindo que os algoritmos de segmentação das áreas de *core* e penumbra fossem acoplados ao *stroketool-ct*. O acesso ao código-fonte não foi disponibilizado e não foi necessário já

que o acesso às estruturas internas das imagens foi suficiente para a implementação dos algoritmos. Desta forma, em um mesmo software, o usuário pode calcular os mapas de perfusão e, em seguida, obter as segmentações das áreas de interesse da isquemia (fornecidas pelos algoritmos desenvolvidos), ambas as imagens em uma mesma janela. O software Microsoft Visual Studio[®], na sua versão para a linguagem C++, foi utilizado como plataforma de programação. Tanto a plataforma quanto a linguagem de programação foram escolhidas com a finalidade de facilitar a interação com o software *stroketoct*, o qual utiliza o *Microsoft Foundation Classes*, uma biblioteca de interface de usuário gráfica (GUI acrônimo do inglês “Graphical User Interface”) disponível na plataforma da Microsoft mencionada.

O trabalho também utilizou recursos computacionais de hardware e de software disponíveis no Departamento de Informática Médica do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, pertencentes ao Projeto Jovem Pesquisador FAPESP 03/11794-6, intitulado “Um laboratório de neuroinformática com uma estratégia de gerenciamento de conhecimento baseada na web e computação de alta performance” e coordenado pela Dra. Griselda Esther Jara de Garrido.

4.2 Aquisição das imagens

As imagens de TCP foram adquiridas seguindo o protocolo do estudo de AVC, do WACHA, cujos parâmetros consistem, basicamente, em: 120 kVp; 100 mAs; 5 mm de espessura do corte (aparelho Philips[®]); 80 – 100 kVp; 120 – 200 mAs; 5 -10 mm de espessura de corte; varredura em corte axial modo *cine* (aparelho da GE[®]); 40 - 50 ml de contraste não-iônico (*Optiray, Mallinckrodt Medical*

Imaging) administrado com bomba injetora (velocidade de administração do contraste 4 ml/s), através de cânula intravenosa, na fossa antecubital.

4.3 Mapas de perfusão

Os mapas de perfusão foram obtidos com o software *stroketool-ct*, que utiliza algoritmos baseados no método descrito na seção 3.4.4 e *single value decomposition* (SVD)¹⁷ para calcular a deconvolução da função arterial de entrada com a intensidade do pixel baseada na curva de tempo. A versão executável do software está disponível para ser baixada, juntamente com um detalhado manual, no site da empresa *Digital Image Solutions* (<http://www.digitalimagesolutions.de/>).

Três métodos²⁹ para a obtenção dos mapas de perfusão, os quais diferem no modelo matemático aplicado, estão disponíveis no *stroketool-ct* e são descritos a seguir:

1. **Método “Perf Maps I”:** este módulo aplica-se apenas a dados brutos provenientes de seqüências dinâmicas (TCP). Os mapas de perfusão deste módulo recebem os seguintes nomes: rrCBV (*relative regional cerebral blood volume*); rrCBF (*relative regional cerebral blood flow*); bMTT (*bolus mean transit time*); TTP (*time to peak*). Após carregar os dados brutos, é necessário selecionar três ROIs na imagem, a fim de se obterem informações sobre a chegada e a saída do contraste no tecido cerebral. As curvas do contraste ao longo do tempo, correspondentes a cada ROI desenhada, mostram a intensidade média da região contrastada em cada varredura dinâmica *versus* o número de varreduras dinâmicas (*scans*).

2. Método de Deconvolução (“Perf Maps II”): o usuário deverá selecionar, manualmente, a artéria que será usada pelo algoritmo como função arterial de entrada (AIF acrônimo do inglês “Arterial Input Function”) para que mapas com parâmetros de perfusão mais representativos possam ser calculados. Isso é necessário porque o algoritmo usado pelo software *stroketool-ct* é baseado no SVD, o qual realiza a deconvolução da AIF com qualquer curva de tempo do pixel dentro da região cerebral. Quanto mais precisa for a seleção da AIF, resultados mais próximos dos valores absolutos (fisiológicos) da perfusão cerebral serão obtidos pelo método de deconvolução. Na realidade, muitos são os fatores que dificultam esta quantificação absoluta da perfusão^{17,31}. Os mapas de perfusão calculados por este método recebem os seguintes nomes: rCBF (*regional cerebral blood flow*), rCBV (*regional cerebral blood volume*) e MTT (*mean transit time*) e Tmax (*time delay image map of the residue function*).

3. Método *Initial Slope* (“Perf Maps III”): esta opção utiliza o modelo matemático²⁷ *initial slope* (seção 3.4.2) para a obtenção dos mapas rCBV, rCBF, MTT e TTP. O usuário deverá selecionar a AIF e a função venosa de saída (VOF acrônimo do inglês “Venous Output Function”). O parâmetro TTP representa o tempo, iniciando no primeiro *scan* dinâmico até a máxima concentração de contraste dada pela curva de tempo. As unidades resultantes para os mapas são as seguintes: rCBF [ml/100ml/min], rCBV [ml/100ml], MTT [10^{-1} s] e TTP[s]. Os mapas rCBF e rCBV apresentam as unidades do fluxo e volume sanguíneos

correspondentes àquelas dos limiares fisiológicos, se a seleção da AIF e da VOF forem precisas.

4.4 Implementação dos algoritmos

Os dois algoritmos de segmentação das áreas isquêmicas, que serão descritos a seguir, foram implementados utilizando técnicas determinísticas de PDI. A Tabela 02 apresenta um resumo da metodologia adotada na implementação dos algoritmos incluindo referência às figuras que serão apresentadas no capítulo de Resultados.

Tabela 02 - Resumo da metodologia adotada.

Método de segmentação	Critério de inclusão de pixels	Critério de exclusão de pixels	Mapa de perfusão no qual é aplicado	Método de obtenção do mapa de perfusão (Seção 4.3)	Área segmentada	Figuras	Padrão ouro
Algoritmo de estatística local	Intervalo definido pela média e desvio padrão da amostra e um	Área core segmentada com o Algoritmo EL	CBV	Deconvolução	Core	23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 e 30	Delineamento manual no mapa CBV
	delta de tolerância definido empiricamente	Área core segmentada com o Algoritmo EL	CBF	Deconvolução	Penumbra	33, 34, 35 e 36	Delineamento manual no mapa CBF, de acordo com mismatch CBF - CBV (Seção 3.6.1)
(EL) (Seção 4.5.1)	empiricamente	o Algoritmo EL	MTT	Deconvolução	Penumbra	39, 40, 41 e 42	Delineamento manual no mapa MTT, segundo mismatch MTT - CBV (Seção 3.6.2)
Algoritmo de Limiarização (Seção 4.5.3)	Limiares fisiológicos estabelecidos na literatura		CBF	Initial Slope	Core Penumbra	45, 46, 47, 48 e 49	Limiares fisiológicos estabelecidos na literatura (Seção 3.2)

Legenda: CBV, cerebral blood volume; CBF, cerebral blood flow; MTT, mean transit time.

4.4.1 Algoritmo de estatística local

O método de segmentação baseado em regiões foi utilizado no desenvolvimento do algoritmo de estatística local objetivando dividir a área isquêmica nas duas regiões significativas, *core* e penumbra.

A técnica de crescimento de regiões foi aplicada no desenvolvimento do algoritmo de estatística local, de forma que o usuário selecionou uma amostra da região isquêmica, *core* no mapa CBV ou penumbra nos mapas CBF ou MTT (seção 3.6.2).

Para que os pixels vizinhos fossem agregados à amostra era necessário que eles atendessem ao critério de similaridade. Este critério baseou-se no cálculo da média e desvio padrão dos valores de intensidade dos pixels da amostra, ou seja, na sua estatística local, com a finalidade de se determinar um intervalo de aceitação.

Além das grandezas estatísticas, média e desvio padrão, o parâmetro empírico delta (δ) foi acrescentado ao intervalo de aceitação $[\mu_a - \sigma_a - \delta, \mu_a + \sigma_a + \delta]$. Os valores de delta utilizados foram 2.0, 2.5 e 3.0, os quais correspondem a 20%, 25% e 30% do intervalo fisiológico dos limiares de perfusão relativos ao *core* (0 a 10 ml/100g) e a penumbra (10 a 20 ml/100g), encontrados nos livros consultados (ver seção 3.2).

Definido o intervalo de aceitação, fez-se a análise classificatória dos pixels adjacentes à amostra. Dado um mapa escolhido pelo usuário, o pixel foi considerado *core* ou penumbra se a média dos valores de intensidade de sua vizinhança pertencesse ao intervalo de aceitação. Nota-se, então, que a expansão da segmentação das áreas isquêmicas está diretamente relacionada com o valor do delta e com a definição da vizinhança. Quanto maior o número de pixels na vizinhança menor o

peso de cada um dos valores de suas intensidades na sua média final. Neste trabalho, utilizaram-se três definições de vizinhança, 3x3, 5x5 e 7x7, como ilustra a Figura 18.

Figura 18 - Os diferentes tamanhos de vizinhanças (azul) do pixel central (preto), da esquerda para a direita, vizinhança 3x3, 5x5 e 7x7.

Em suma, o algoritmo de estatística local foi aplicado aos mapas de perfusão, calculados pelo método de Deconvolução, utilizando as nove possíveis combinações de parâmetros, tamanho de vizinhança e delta (δ), conforme indicado na Tabela 03.

Tabela 03 - Combinações dos parâmetros tamanho de vizinhança e delta (δ).

Vizinhança	3x3	5x5	7x7
δ			
2.0	3x3, 2.0	5x5, 2.0	7x7, 2.0
2.5	3x3, 2.5	5x5, 2.5	7x7, 2.5
3.0	3x3, 3.0	5x5, 3.0	7x7, 3.0

4.4.2 Algoritmo de limiarização

O algoritmo de limiarização foi desenvolvido utilizando o método de segmentação por limiarização e foi aplicado aos mapas de perfusão calculados pelo método *Initial Slope*.

O algoritmo de limiarização usa os limiares de perfusão sanguínea estabelecidos na literatura (seção 3.2), para classificar os pixels do mapa de perfusão CBF em *core* e penumbra.

4.5 Descrição do funcionamento do software

4.5.1 Algoritmo de estatística local aplicado ao método de Deconvolução

O conceito de um programa adicionar funcionalidades a outro maior é conhecido como *macro plug-in*. O algoritmo de estatística local foi adicionado ao software *stroketoool-ct*, para oferecer a funcionalidade da segmentação das áreas isquêmicas, através das *macro plug-ins*: “Segmentação do *core*” e “Segmentação da penumbra”. A seguir, são apresentados os passos para a obtenção das segmentações, primeiramente, para o *core* e, na sequência, para a penumbra.

Segmentação do *core*: para a realização dos passos de 1 a 3 e 16, o usuário utilizou as funcionalidades do software *stroketoool-ct*. Os demais passos descrevem detalhadamente o funcionamento do algoritmo de estatística local.

1. Após a seleção do método de deconvolução e dos passos pertinentes ao cálculo dos mapas de perfusão (ver seção 4.3), o mapa CBV foi carregado, no software *stroketoool-ct*.
2. O valor da intensidade do fundo da imagem é sempre zero e representado pela cor preta. Da mesma forma, os valores de intensidade da região de *core* são muito baixos chegando à zero (preto), também. Observou-se, para cada caso, se a imagem do cérebro no mapa CBV estava suficientemente distinta do fundo preto da imagem (se os pixels que correspondiam à borda do cérebro tinham intensidades diferentes de

zero). Assim, nos casos em que essa delimitação não existia (Figura 19, por exemplo), fez-se necessário desenhar uma **barreira**, com o propósito de que as referidas regiões se tornassem totalmente separadas e, deste modo, impedindo a expansão do algoritmo de estatística local para fora do cérebro. Conforme instruções do manual do *stroketoool-ct*, para desenhar a **barreira**, selecionou-se no menu principal o ícone “*ROI mask*” e para salvá-la selecionou-se o ícone “*File*”, opção “*Save mask*”.

Figura 19 - Barreira de separação entre fundo da imagem e região cerebral de interesse.

3. No mapa CBV, a região cerebral danificada pelo AVCi (região de nenhuma e/ou baixa perfusão sangüínea) corresponde, na paleta de cores, à faixa que vai do preto ao azul escuro. Nesta região, desenhou-se uma amostra do *core* (**Amostra**). A seleção criteriosa desta região é fundamental para que ela seja representativa da área de interesse. Repetiram-se as instruções do passo 2 para salvar a **Amostra**.
4. Após o usuário selecionar a *macro plug-in* “segmentação do *core*”, o algoritmo de estatística local fez uma análise estatística simples da

Amostra: calculou a média (μ_a) e o desvio padrão (σ_a) dos valores de intensidade dos pixels contidos nela.

5. Inicialmente, os pixels da **Amostra** foram armazenados numa estrutura chamada **Isquemia**.
6. Os pixels pertencentes à borda da **Isquemia** foram armazenados na estrutura chamada **Borda**.
7. Para cada pixel da **Borda**, analisou-se a vizinhança (8, 24 ou 48), de acordo com o tamanho de vizinhança escolhido, enquanto a estrutura **Borda** não estivesse vazia.
8. Os pixels vizinhos oriundos da borda da **Isquemia** foram armazenados na estrutura **Pixel_borda**;
9. Da estrutura **Borda** são retirados os pixels vizinhos que já pertencem a esta estrutura, de forma que cada pixel fosse analisado apenas uma vez.
10. A estrutura **Vizinhança** armazena os pixels vizinhos do **Pixel_borda** que não pertencem à estrutura **Isquemia**, ou seja, pixels externos à **Isquemia**.
11. A média ($\mu_{\text{Vizinhança}}$) destes pixels pertencentes a estrutura **Vizinhança** foi calculada.
12. Se a média dos pixels pertencentes à **Vizinhança** estivessem dentro do intervalo de aceitação [$\mu_a - \sigma_a - \delta$, $\mu_a + \sigma_a + \delta$] eles seriam considerados pertencentes ao *core*.

13. A estrutura **Isquemia** recebeu estes pixels considerados *core*. Desta forma, a segmentação expandia-se pela região de *core*, no mapa CBV.
14. A estrutura **Borda** também recebeu estes mesmos pixels da **Vizinhança**. Os passos de 7 a 14 foram repetidos até que a estrutura **Borda** estivesse vazia.
15. Ao final da análise da vizinhança dos pixels, quando a estrutura **Borda** esvaziou-se, o programa fez o *display* dos pixels correspondentes à área do *core*, os quais ficaram destacados, no próprio mapa CBV.
16. O usuário tem a opção de salvar a imagem, contendo a segmentação do *core* (obtida no passo 15), na forma de uma máscara binária – **máscara Core**, a qual atribui aos pixels classificados como *core* o valor um e aos demais o valor zero. Este passo é obrigatório para a quantificação da segmentação obtida (acertos e erros de segmentação do algoritmo de estatística local) e nos casos em que o indivíduo apresenta a região de penumbra, pois a máscara será utilizada pelo algoritmo da penumbra, com a função de **barreira**, a fim de manter as duas áreas isquêmicas separadas.

O fluxograma para obtenção da segmentação do *core*, é apresentado na Figura 20.

Figura 20 – Fluxograma para obtenção da segmentação do *core*. a – amostra; (x_y^*) estatística x obtida da amostra y; (**) Vizinhança variando de acordo com o tamanho de vizinhança escolhido.

Segmentação da Penumbra: para a realização dos passos de 17, 18 e 32, o usuário utilizou as funcionalidades do software *stroketoool-ct*. Os demais passos descrevem detalhadamente o funcionamento do algoritmo de estatística local, o qual apresenta poucas modificações para a segmentação da penumbra.

17. O usuário carregou no software *stroketoool-ct* o mapa CBF ou MTT, previamente calculado no passo 1.
18. A penumbra (região cerebral com baixa perfusão sangüínea) corresponde, na paleta de cores da imagem, aos tons de azul no mapa CBF e, geralmente, aos tons de azul e verde claro no mapa MTT. Nesta região, desenhou-se uma **Amostra**, da mesma forma que no passo 3, a fim de se obter uma média dos valores de intensidade dos pixels significativa. Para salvá-la, procedeu-se conforme descrito no passo 2.
19. A seguir, o usuário selecionou a **máscara Core** obtida no passo 16, a qual garantiu que o algoritmo da penumbra não iria se expandir pela região classificada como *core* (passo 26, Figura 21).
20. Nos passos de 20 a 30, o algoritmo fez as mesmas análises de vizinhança e estatística descritas nos passos 4-14 da segmentação do *core*.
31. Ao final da aplicação do algoritmo determinístico à imagem, os pixels correspondentes à região de penumbra ficaram destacados, no próprio mapa de perfusão.
32. Do mesmo modo que no passo 16, a imagem com a segmentação região da penumbra (no mapa de perfusão CBF ou MTT) também foi salva como

uma máscara binária (0s e 1s) – **máscara Pen**, a qual será utilizada no algoritmo de quantificação.

A Figura 21 mostra o fluxograma do algoritmo de estatística local, aplicado aos mapas de perfusão CBF e MTT, para obtenção segmentação da penumbra.

Figura 21 – Fluxograma para obtenção da segmentação da penumbra. a – amostra; (x_y^*) estatística x obtida da amostra y; (**) Vizinhança variando de acordo com o tamanho de vizinhança escolhido.

4.5.2 Avaliação do desempenho do algoritmo de estatística local

No presente trabalho, assumiu-se como padrão ouro a segmentação realizada pelo médico especialista. A coincidência entre a segmentação do padrão ouro e a segmentação do algoritmo de estatística local foi quantificada em termos de verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiros negativos (VN) e falsos negativos (FN), a partir dos quais a sensibilidade foi calculada, a fim de se validar os resultados obtidos pelo algoritmo de estatística local.

4.5.2.1 Padrão ouro - segmentação do médico especialista:

No software *stroketoal-ct*, para cada caso analisado, o médico especialista carregou o mapa de perfusão de interesse: CBV, para a delimitação da região do *core*; e, CBF/MTT, para a delimitação da região da penumbra nos casos que a apresentavam, visto que a penumbra não se evidencia em todos os pacientes. A seguir, utilizando-se do *mouse* o médico desenhou a região isquêmica de interesse, de acordo com mapa de perfusão em questão. Prosseguindo, a sua segmentação foi salva como uma máscara binária (máscara padrão ouro), cujos pixels pertencentes à área desenhada (segmentada) receberam o valor um e os demais pixels da imagem o valor zero.

4.5.2.2 Algoritmo de quantificação

O algoritmo de quantificação, através da *macro plug-in* “Verdadeiro-Falsos Positivo-Negativos”, atribuiu ao software *stroketoal-ct* a funcionalidade de retornar, ao usuário, o número total de pixels classificados como VP, FP, VN e FN.

Para tanto, o algoritmo de quantificação percorreu a máscara padrão ouro comparando, para mesma posição (x,y) na imagem, o valor do seu pixel com o valor

do pixel da máscara obtida pelo algoritmo de estatística local (máscara *Core* ou máscara *Pen*). Então, os pixels da máscara obtida pelo algoritmo de estatística local foram classificados em VP, FP, VN e FN, conforme mostra a Tabela 04 e, por fim, o algoritmo de quantificação fazia o *display* do número total de pixels pertencentes a cada uma das classificações mencionadas.

Tabela 04 - Classificação dos pixels da máscara obtida pelo algoritmo de estatística local, resultante da comparação dos valores dos pixels da máscara padrão ouro (PO) com a máscara do algoritmo.

Pixel _{PO}	Pixel _{Core/pen}	Classificação	Descrição
1	1	VP	Quando o pixel era segmentado como pertencente à região isquêmica por ambos, médico especialista e algoritmo de estatística local.
0	1	FP	Quando o pixel não era segmentado como pertencente à região isquêmica pelo médico especialista, mas o mesmo pixel era segmentado pelo algoritmo de estatística local como tal.
0	0	VN	Quando o pixel não pertencia à região isquêmica e não era segmentado nem pelo médico especialista nem pelo algoritmo de estatística local.
1	0	FN	Quando o médico especialista segmentava o pixel como pertencente à região isquêmica, mas o mesmo pixel não era segmentado pelo algoritmo de estatística local.

Em posse das referidas quantidades, calculou-se a sensibilidade definida como a proporção dos verdadeiros positivos corretamente identificados³¹. Aqui, sensibilidade significa a capacidade do algoritmo de estatística local segmentar corretamente a região isquêmica, isto é, no local compatível com o delineado pelo médico especialista. A sensibilidade é calculada a partir da seguinte relação:

$$Sens = \frac{VP}{(VP+FN)} \quad (6)$$

4.5.3 Algoritmo de limiarização aplicado ao método *Initial Slope*

O algoritmo de limiarização, também, atribui uma funcionalidade ao software *stroketoool-ct* através da *macro plug-in* “Classificação por limiares”.

O usuário seguiu as instruções, descritas na seção 4.3, para obtenção dos mapas de perfusão calculados pelo método *Initial Slope*. Depois, ele carregou o mapa CBF, no software *stroketool-ct*, e selecionou a *macro plug-in* “Classificação por limiares”. Logo a seguir, o algoritmo de limiarização percorreu a imagem do mapa de perfusão CBF, e, então, classificou os pixels em: *core*, aqueles que tivessem seus valores de intensidade (<10 ml/100 ml/min), atribuindo-lhes a cor preta; e penumbra, os pixels que tivessem os valores de intensidades entre (10 – 20 ml/100 ml/min), atribuindo-lhes a cor amarela. Em poucos segundos as regiões isquêmicas foram realçadas.

4.5.4 Seleção e classificação dos casos

Em uma primeira seleção, dos 29 casos disponíveis, foram separados apenas os que possuíam TCP correspondente ao primeiro dia do AVCi, resultando em 21 casos. Destes, todos apresentavam a região isquêmica *core*, enquanto que 10 casos também apresentavam a região isquêmica penumbra.

Os mapas de perfusão gerados para cada caso foram classificados em imagens simples e complexa, de acordo com os valores de intensidade dos mapas de perfusão e com a localização da região isquêmica.

Imagem simples (IS): a área isquêmica era facilmente reconhecida porque seus valores de intensidade eram muito diferentes daqueles do tecido saudável como, por exemplo, na Figura 22a. Particularmente, no interior da região isquêmica os valores de intensidade dos seus pixels eram predominantemente baixos e sem grandes variações entre eles, ou seja, a região isquêmica apresentava uma homogeneidade de valores de intensidade. Como a área dos ventrículos tem valores de intensidade semelhante aos da isquemia, outra condição para a imagem a ser

considerada IS era a completa separação entre a região isquêmica e a área dos ventrículos, fosse pelo tecido saudável ou por uma barreira composta de pixels com valores de intensidade altos, como ilustrado na Figura 22b.

Imagem complexa (IC): os mapas pertencentes a esta classificação, por vezes, apresentavam uma grande heterogeneidade, isto é, grupos de pixels com grandes diferenças de valores de intensidade que conferiam aos mapas de perfusão um aspecto sarapintado. Além disso, não se observava uma barreira de pixels com valores de intensidade mais altos que garantissem a separação da região isquêmica com a área dos ventrículos, por exemplo, na Figura 22c.

Figura 22 - Mapas de perfusão CBV. a. Imagem simples: as setas apontam a região isquêmica, cujos valores de intensidade são homogêneos e bem distintos das demais regiões cerebrais; b. Apesar do aspecto granuloso, neste mapa a lesão delimitada pela linha pontilhada se mantém separada da região ventricular (setas amarelas) pela barreira (setas brancas) de pixels com valores de intensidade altos; c. Imagem complexa: a região isquêmica delimitada pela linha branca contém ilhas de pixels com valores de intensidade muito elevados, conferindo-lhe um aspecto granuloso.

5 RESULTADOS

Na presente seção, os resultados das segmentações das áreas isquêmicas *core* e penumbra, obtidos pelos algoritmos de estatística local e de limiarização, são apresentados. Por questões de ética, os dados de identificação dos pacientes foram anonimados.

5.1 Segmentação da área isquêmica *core* aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa CBV, obtido pelo método de Deconvolução

Quatro casos foram selecionados por apresentarem resultados representativos da segmentação do algoritmo de estatística local aplicado ao mapa CBV. Cada caso é apresentado em duas figuras. A primeira é composta por duas imagens do mesmo mapa CBV: a imagem da esquerda tem por finalidade a visualização da região isquêmica e, a da direita, mostrar o padrão ouro, que é a segmentação manual do médico especialista, apresentados nas Figuras 23, 25, 27 e 29. A segunda figura é composta por nove imagens, as quais correspondem às segmentações obtidas pelo algoritmo de estatística local, para cada combinação dos parâmetros, tamanho de vizinhança e delta, representados nas Figuras 24, 26, 28 e 30.

Conforme explanado na seção 4.4.1, um tamanho da vizinhança maior faz com que pixels com valores de intensidade não representativos possuam um peso menor no cálculo da média da vizinhança, possibilitando que esta média pertença ao intervalo de aceitação. Desta forma, mais pixels vizinhos são agregados à amostra resultando numa segmentação mais fechada. O resultado da variação deste parâmetro pode ser observado nas imagens horizontais das Figuras 24, 26, 28 e 30.

Já a variação do parâmetro delta afeta, diretamente, o intervalo de aceitação $[\mu_a - \sigma_a - \delta, \mu_a + \sigma_a + \delta]$ dos pixels vizinhos, favorecendo a expansão da segmentação, uma vez que aumenta a gama de valores aceitáveis de médias da vizinhança. A variação deste parâmetro pode ser observada nas imagens verticais das Figuras 24, 26, 28 e 30.

Paciente 1: caso representativo de segmentação em imagem simples e de área isquêmica extensa. Na Figura 23, a imagem da esquerda mostra no mapa de perfusão CBV a região isquêmica *core* e a imagem da direita o padrão ouro desenhado pelo médico especialista.

Figura 23 - Paciente 1, caso representativo de mapa CBV classificado como imagem simples e apresentando lesão extensa. a. AVCi no hemisfério direito, as setas apontam para vasos de circulação colateral; b. O contorno branco representa a segmentação manual obtida pelo médico especialista.

A Figura 24 mostra os resultados das segmentações do algoritmo de estatística local para cada combinação de parâmetros: tamanho de vizinhança (3x3, 5x5 e 7x7) nas imagens horizontais e delta (2.0, 2.5 e 3.0) nas verticais.

Figura 24 - Resultados da segmentação do *core*, no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagens simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros. As setas apontam os vasos sanguíneos colaterais de perfusão luxuriante na região isquêmica. O parâmetro tamanho de vizinhança é variado na horizontal, segmentando mais pixels vizinhos à amostra. O parâmetro delta (D) é variado na vertical, abrangendo uma área maior da região isquêmica.

Da comparação qualitativamente das segmentações obtidas pelo algoritmo de estatística local com o padrão ouro, observa-se que os melhores resultados foram

alcançados para as seguintes combinações de parâmetros: tamanho de vizinhança (3x3, 5x5 e 7x7) e delta 3.0.

Paciente 2: caso representativo de um mapa de perfusão CBV, classificado como imagem simples, na qual a região isquêmica pode ser claramente identificada. A Figura 25a mostra a região isquêmica bem definida no hemisfério esquerdo do paciente e, na Figura 25b, está o padrão ouro desenhado manualmente pelo médico especialista.

Figura 25 - Paciente 2, caso representativo de mapa imagem simples e lesão bem definida, no mapa CBV. a. A região do *core* correspondendo aos menores valores de intensidade na paleta de cores do mapa; b. O contorno branco destaca a segmentação padrão ouro.

A Figura 26 apresenta as segmentações do *core*, resultantes das nove possíveis combinações de parâmetros, nas imagens horizontais as variações do tamanho de vizinhança (3x3, 5x5 e 7x7) e nas verticais as variações do delta (2.0, 2.5 e 3.0).

Figura 26 - Resultados da segmentação do *core*, no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagens simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, fechando mais a segmentação. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, favorecendo a expansão do algoritmo pela região isquêmica.

A decisão qualitativa, ou seja, visual de qual combinação de parâmetros resulta no melhor desempenho do algoritmo de estatística local é muito difícil. Para

este caso, os fortes candidatos são os três tamanhos de vizinhança (3x3, 5x5 e 7x7) com o delta 3.0.

Paciente 3: caso representativo de uma mapa CBV classificado como imagem complexa devido à heterogeneidade dos valores de intensidade, conferindo-lhe o aspecto granuloso, sarapintado. A região isquêmica no hemisfério esquerdo é de difícil delimitação, visto que os valores de intensidade dos pixels neste mapa CBV são predominantemente baixos, porém suficientemente heterogêneos para impedir a expansão da segmentação (Figura 27).

Figura 27 - Paciente 3, caso representativo de mapa CBV classificado como imagem complexa. a. Mapa com predominância de pixels com valores de intensidade heterogêneos na região isquêmica. b. Delimitação do *core* desenhada pelo médico especialista.

A Figura 28 mostra os resultados das segmentações alcançadas pelo algoritmo de estatística local para todas as combinações dos parâmetros tamanho de vizinhança e delta.

Figura 28 – Paciente 3, resultados da segmentação do *core*, no mapa de perfusão CBV, em um caso de imagem complexa, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, contudo adicionando poucos pixels vizinhos à amostra. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, porém não havendo expansão significativa.

Os resultados das segmentações obtidas pelo algoritmo de estatística local, para o caso do paciente 3, qualitativamente, não mostram diferenças significativas, mesmo em face a todas as combinações de parâmetros. A escolha de qual combinação de parâmetros resulta na melhor segmentação, é arriscada quando ponderada apenas na observação visual (qualitativa).

Paciente 4: caso representativo de perfusão luxuriante (seção 3.2), ou seja, presença de vasos sanguíneos dentro da região isquêmica, caracterizados na Figura 29 como áreas com altos valores de intensidade.

Figura 29 - Paciente 4, caso representativo de perfusão luxuriante. a. A lesão, no hemisfério direito, encontra-se em uma região hipervascularizada. As linhas pontilhadas indicam as áreas de perfusão luxuriante; b. O contorno branco indica os limites da lesão.

Na Figura 30, visivelmente não há como decidir qual combinação de parâmetros gera o melhor resultado de segmentação. A combinação dos parâmetros, tamanho da vizinhança 5x5 e delta 3.0, ocasionou a expansão da segmentação para além da região isquêmica.

Figura 30 – Paciente 4, resultados da segmentação do *core*, mapa de perfusão CBV, em um caso de imagem complexa, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, segmentando mais pixels vizinhos à amostra. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, de forma a abranger uma área maior da região isquêmica. Especificamente, a combinação (5x5, 2.5) segmenta erroneamente uma vasta região cerebral.

Escolheu-se a sensibilidade como medida de avaliação quantitativa das segmentações obtidas pelo do algoritmo de estatística local. A Tabela 05 mostra os valores das médias e desvios padrão das sensibilidades, em porcentagem, calculadas para cada combinação de parâmetros. É importante ressaltar que nem sempre a maior média reflete a melhor escolha dos parâmetros, pois a confiabilidade se traduz no desvio padrão, sendo assim, a combinação ideal de parâmetros seria aquela que apresentasse a maior média com o menor desvio padrão.

Tabela 05- Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação do *core*, para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.

(Viz, δ)	Core (CBV)	
	IS (n = 10) Média (DP)	IC (n = 11) Média (DP)
3x3, 2.0	44.06 (12.78)	27.27 (17.97)
3x3, 2.5	53.40 (16.71)	26.46 (14.58)
3x3, 3.0	57.40 (16.81)	29.89 (18.59)
5x5, 2.0	41.11 (14.43)	13.03 (9.60)
5x5, 2.5	52.66 (18.87)	14.27 (9.00)
5x5, 3.0	60.96 (16.76)	31.42 (22.15)
7x7, 2.0	32.83 (20.90)	11.89 (10.38)
7x7, 2.5	44.86 (22.86)	12.32 (10.80)
7x7, 3.0	58.17 (20.58)	10.74 (10.31)

Legenda: IS, imagens simples; IC, imagens complexas; δ , parâmetro delta; DP, desvio padrão; Viz, parâmetro tamanho de vizinhança.

Os dados apresentados na Tabela 05 foram resumidos em dois gráficos, de acordo com a classificação dos mapas em IS ou IC, respectivamente Figuras 31 e 32.

O primeiro gráfico, de médias e desvios padrão da sensibilidade, mostra que o melhor desempenho de segmentação é alcançado ao se utilizar a combinação de parâmetros (5x5, 3.0), em média $60,96 \pm 16,76\%$ da região isquêmica *core*. Em contrapartida, o pior desempenho de segmentação ocorre ao se utilizar a combinação de parâmetros (7x7, 2.0), resultando em $32,83 \pm 20,90\%$.

Figura 31 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área do *core*, em mapas CBV classificados como IS.

O segundo gráfico, de médias e desvios padrão da sensibilidade, mostra que a combinação de parâmetros (5x5, 3.0), resulta no melhor desempenho de segmentação da região isquêmica *core*, em média $31,42 \pm 22,15\%$. Por outro lado, os piores resultados de segmentação se dão ao utilizarem as combinações de parâmetros (7x7) com todos os valores de delta.

Figura 32 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área do *core*, em mapas CBV classificados como IC.

Outra quantidade de crescente interesse clínico é a extensão da região isquêmica. As áreas, em milímetros quadrados, segmentadas pelo algoritmo de estatística local, para todos os casos, estão sumarizadas na Tabela 06.

Tabela 06 - Áreas de *core* segmentadas pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.

	(Viz, δ) (3x3, 2.0)	(3x3, 2.5)	(3x3, 3.0)	(5x5, 2.0)	(5x5, 2.5)	(5x5, 3.0)	(7x7, 2.0)	(7x7, 2.5)	(7x7, 3.0)
Casos	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²
A1	191.46	198.86	211.13	206.42	214.99	223.06	214.99	225.08	231.47
A2	1122.57	1234.35	1391.86	1080.54	1128.28	1429.18	115.34	1167.45	1384.47
A3	199.52	200.9	202.52	201.13	205.97	211.96	197.45	202.06	202.29
A4	304.42	331.99	456.22	206.25	385.45	406.97	194.82	233.82	423.61
A5	162.2	185.7	196.99	137.54	144.69	213.11	106.44	115.89	128.56
A6	166.08	179.53	2378.27	179.53	186.59	2500.82	175.66	194.32	203.4
A8	111.97	114.96	132.71	119.8	122.34	145.15	129.94	133.63	135.47
A10	95.61	114.5	129.02	96.76	103.68	280.39	100.68	111.97	124.87
A11	856.46	882.86	910.76	886.39	937.82	4510.12	690.05	737.62	902.52
A12	1492.22	2837.02	3028.99	1550.05	1715.96	3192.38	196.84	403.1	2975.03
A13	115.43	332.23	375.55	5.52	5.25	409.88	5.52	5.52	5.52
A14	179.53	182.55	183.06	67.27	49.08	49.08	49.08	49.08	49.08
A16	231.64	674.24	968.6	582.13	693.58	1041.17	118	603.14	627.34
A17	1350	1435.91	1955.81	1449.88	1525	1585.94	1475.48	1551.87	1610.91
A18	1808.08	3062.44	3138.09	1057.34	3050.51	3254.41	1023.22	2794.66	3326.26
A21	435.21	443.95	452.69	93.29	479.08	491.69	96.48	96.82	100.18
A22	902.36	1000.02	1063.9	994.68	1028.09	1136.69	912.61	1069.11	1104.24
A24	186.25	194.99	213.99	184.91	200.37	230.63	34.29	34.29	34.29
A25	1233.28	2410.54	2601.35	8.87	8.87	2662	8.87	8.87	8.87
A26	1000.02	1006.58	1011.12	976.66	989.94	1086.93	680.46	683.99	702.82
A29	690.83	772.36	1787.17	722.32	816.47	879.13	707.72	729.89	913.36
n = 21									

Legenda: Viz, parâmetro tamanho de vizinhança; δ , parâmetro delta.

5.2 Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa CBF, obtido pelo método de Deconvolução

Dois casos representativos foram escolhidos para mostrar os resultados das segmentações obtidas pelo algoritmo de estatística local, no mapa CBF, e serão apresentados seguindo o padrão adotado na seção anterior. O primeiro (paciente 5)

apresenta o resultado da segmentação para um caso de mapa de perfusão CBF classificado como imagem simples (Figuras 33 e 34) e, o segundo (paciente 3 da seção anterior), é um caso de imagem complexa (Figuras 35 e 36).

Paciente 5: a Figura 33 mostra, na imagem da esquerda, o mapa CBF de um paciente com um extenso AVCi no hemisfério esquerdo. A identificação da região da penumbra é feita através de um *mismatch* do mapa CBF com o mapa CBV. Ou seja, a penumbra corresponde à região de valores de intensidade baixos no mapa CBF menos a área contornada em rosa, a qual se refere ao *core*, no mapa CBV (Figura 33b).

Figura 33 - Paciente 5, mapa CBF classificado como imagem simples. a. Região isquêmica extensa no hemisfério esquerdo; b. Segmentação padrão ouro, em branco e a área equivalente ao *core* no mapa CBV, em rosa.

Na Figura 34, observa-se que mesmo com a variação dos parâmetros tamanho da vizinhança, com a finalidade de se fechar mais a segmentação com a inclusão de mais pixels vizinhos e, delta, a fim de se obter uma segmentação mais abrangente da região isquêmica, o resultado fica aquém da região delimitada como penumbra pelo médico especialista, região destacada pela linha branca. Isto porque, ao longo da

região da penumbra, pixels não representativos formam uma barreira de valores de intensidade, de forma que a média destes pixels vizinhos não pertence ao intervalo de aceitação.

A segmentação se expande, entretanto, para além da região indicada pelo especialista como penumbra (região inferior do hemisfério esquerdo), cujos valores de intensidade são, em média, os mesmos. Isto não aconteceria se a segmentação do *core*, no mapa CBV, tivesse englobado essa região, uma vez que ela funcionaria como barreira à expansão da penumbra.

Figura 34 – Paciente 5, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão CBF, em um caso de imagem simples, pelo algoritmo de estatística local, para todas as combinações de parâmetros. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, fechando mais a área segmentada. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, porém não houve mudança significativa na área por ele segmentada da região isquêmica.

Paciente 3: caso representativo de imagens complexa, conforme explicado anteriormente. Na Figura 35b, observam-se as segmentações manuais do especialista para a região da penumbra, em branco e para a área que equivale no mapa CBV ao *core*, em rosa.

Figura 35 - Paciente 3, mapa CBF classificado como IC. a. A região isquêmica encontra-se no hemisfério esquerdo; b. Segmentações padrão ouro evidenciando o *mismatch* realizado pelos especialistas, para identificação da penumbra (contorno branco) no mapa CBF.

Na Figura 36, novamente observa-se que a variação dos parâmetros não foi suficiente para obtenção de um resultado satisfatório de segmentação da penumbra. Aliás, a expansão do algoritmo de estatística local ficou muito aquém daquele obtido pelo padrão ouro.

Figura 36 – Paciente 3, resultados da segmentação da penumbra, mapa de perfusão CBF, em um caso de imagem complexa. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, contudo agregando poucos pixels vizinhos à amostra. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, entretanto os resultados não se alteram significativamente.

As sensibilidades calculadas para quantificar o desempenho do algoritmo de estatística local, em segmentar a área isquêmica da penumbra no mapa CBF, estão dispostos na Tabela 07. Os resultados para ambos os tipos de imagens (simples e

Segmentação das áreas de isquemia no AVC utilizando imagens de TCP

complexas) foram muito baixos, em média não atingindo 30% de segmentação da área de penumbra.

Tabela 07 - Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação da penumbra em mapa CBF, para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.

(Viz, δ)	Penumbra (CBF)	
	IS (n = 5)	IC (n = 5)
	Média (DP)	Média (DP)
3x3, 2.0	18.27 (7.13)	9.46 (9.16)
3x3, 2.5	20.60 (6.54)	5.07 (4.68)
3x3, 3.0	28.28 (9.03)	4.81 (4.62)
5x5, 2.0	14.29 (13.22)	4.99 (4.44)
5x5, 2.5	13.28 (11.75)	7.77 (6.31)
5x5, 3.0	19.65 (10.70)	4.46 (4.47)
7x7, 2.0	13.66 (12.64)	1.37 (1.57)
7x7, 2.5	15.52 (14.52)	8.03 (6.45)
7x7, 3.0	16.76 (16.23)	8.21 (6.42)

Legenda: IS, imagens simples; IC, imagens complexas; δ , parâmetro delta; DP, desvio padrão; Viz, parâmetro tamanho de vizinhança.

Os dados dos resultados da sensibilidade foram condensados em dois gráficos, respectivamente, imagens simples (Figura 37) e imagens complexas (Figura 38).

O gráfico, de médias e desvios padrão da sensibilidade, mostra que o melhor desempenho de segmentação do algoritmo de estatística local ocorre quando é utilizada a combinação de parâmetros (3x3, 3.0), com valor médio de $28,28 \pm 9,04\%$ de segmentação da área da penumbra. Em contrapartida, os piores desempenhos de segmentação ocorrem para as combinações de tamanho da vizinhança (7x7) com todos os valores de delta.

Figura 37 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas CBF classificados como IS.

O segundo gráfico mostra que o desempenho do algoritmo de estatística local é baixo para todas as combinações de parâmetros, não atingindo 10% de segmentação da área da penumbra.

Figura 38 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas CBF classificados IC.

Na Tabela 08 estão descritos os valores, em milímetros quadrados, das áreas de penumbra segmentadas pelo algoritmo de estatística local, no mapa CBF, para todos os pacientes e para todas as possíveis combinações dos parâmetros.

Tabela 08 - Áreas de penumbra segmentadas, no mapa CBF, pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.
(Viz, δ) (3x3, 2.0) (3x3, 2.5) (3x3, 3.0) (5x5, 2.0) (5x5, 2.5) (5x5, 3.0) (7x7, 2.0) (7x7, 2.5) (7x7, 3.0)

Casos	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²
A1	48.07	48.74	51.01	46.56	49.08	50.43	9.19	43.87	46.22
A2	59.00	60.17	59.67	65.39	263.41	276.02	70.77	273.66	283.75
A6	108.08	129.43	113.97	115.14	118.67	121.36	44.37	122.71	126.41
A8	386.15	566.09	1633.99	311.69	327.39	476.92	289.61	342.14	352.97
A10	700.41	728.06	766.77	23.96	182.01	814.46	23.96	23.96	23.96
A11	154.31	157.50	159.69	9.19	132.12	138.51	9.91	125.06	139.18
A13	48.15	141.23	135.47	2574.02	2769.40	2514.35	58.52	2788.30	2990.59
A16	222.22	22.69	34.96	18.99	21.01	25.55	11.47	19.49	25.88
A21	1652.25	1695.45	1712.60	1622.50	1660.99	1674.94	1646.20	1669.56	1694.00
A25	269.95	269.21	278.08	21.44	1413.00	272.54	21.44	1440.18	1482.71
n = 10									

Legenda: Viz, parâmetro tamanho de vizinhança; δ , parâmetro delta.

5.3 Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa MTT, obtido pelo método de Deconvolução

Da mesma forma que na seção anterior, ao observar o mapa de perfusão MTT para a identificação da região da penumbra, o especialista faz um *mismatch* visual excluindo deste mapa a região que seria equivalente ao *core* no mapa CBV. Este é o método preferido pelo médico colaborador deste trabalho.

Prosseguindo com o padrão de apresentação dos casos adotado nas seções anteriores, outros dois casos representativos foram escolhidos para exemplificarem a segmentação do algoritmo nos mapas de perfusão MTT classificados como imagens simples (paciente 6) e complexa (paciente 7).

Paciente 6: no mapa MTT, geralmente, o aspecto sarapintado é mais evidente, o qual se caracteriza por grandes variações nos valores de intensidades dos pixels em pequenas distâncias. Dentro da região isquêmica apontada como penumbra (contorno branco na Figura 39b), essa heterogeneidade dos valores de intensidade se evidencia nos vários agrupamentos de pixels, com colorações azuis, verdes e vermelhas que se alternam e se repetem em curtas distâncias.

Figura 39 - Paciente 6, caso representativo de mapa MTT classificado como IS. a. A região isquêmica encontra-se no hemisfério direito; b. Segmentações padrão ouro evidenciando o *mismatch* realizado pelos especialistas, para identificação da penumbra (contorno branco) em mapa MTT.

O exemplo da Figura 40 mostra que a expansão do algoritmo pára ao encontrar os grupamentos de pixels com altos valores de intensidade, na paleta de cores: verdes (94 u. a.) e vermelhas (114 u. a.). A aplicação do parâmetro tamanho de vizinhança 7x7 faz com que o algoritmo se expanda ainda mais para fora da região delimitada como penumbra (linha branca, Figura 39b). Isto ocorre porque empregando uma vizinhança maior, se um pixel tem intensidade mais alta ou mais baixa que a média dos pixels da vizinhança, o peso dele na média total não é

suficiente para que o resultado da média da vizinhança não pertença ao intervalo de aceitação. De modo que o algoritmo segmenta uma área mais abrangente da imagem.

Figura 40 – Paciente 6, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão MTT, em um caso de imagem simples. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, agregando mais pixels vizinhos à amostra. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, porém a área segmentada não se altera substancialmente.

Paciente 7: caso representativo penumbra em mapa MTT classificado como imagem complexa. Neste caso, as diferenças de valores de intensidade se repetem de forma mais intensa dentro da região isquêmica delimitada pelo médico, conforme paleta de cores: azul (24 u. a.), verde (64 u. a.) e vermelho (84 u. a.).

Figura 41 - Paciente 7, caso representativo de mapa MTT classificado como IC. a. A região isquêmica encontra-se no hemisfério esquerdo; b. Segmentações padrão ouro da penumbra (contorno branco) e da área equivalente ao *core* no mapa CBV.

Na Figura 42, observa-se que a heterogeneidade dos valores de intensidade encontrada na região da penumbra não favorece a expansão do algoritmo de estatística local. As combinações, tamanho de vizinhança 5x5 com deltas 2.5 e 3.0, favoreceram a expansão do algoritmo por regiões de intensidades mais baixas, inclusive segmentando uma parte do ventrículo e do hemisfério direito.

Figura 42 – Paciente 7, resultados da segmentação da penumbra no mapa de perfusão MTT, em um caso de imagem complexa. Nas imagens horizontais, o parâmetro tamanho da vizinhança é variado, porém não se pode observar o padrão esperado de fechamento da segmentação. Nas imagens verticais, o parâmetro delta (D) é variado, segmentado erroneamente partes do ventrículo e do hemisfério direito, para as combinações vizinhança 5x5 e deltas 2.5 e 3.0.

Igualmente aos resultados da segmentação da penumbra no mapa CBF, os resultados quantitativos obtidos para a segmentação do algoritmo de estatística local nos mapas MTT, também não foram satisfatórios, em média não atingindo mais que 30% da área da penumbra, conforme mostrado na Tabela 09.

Tabela 09 - Sensibilidades referentes ao desempenho do algoritmo de estatística local, na segmentação da penumbra em mapa MTT, para cada combinação de parâmetros, em ambos tipos de imagens.

(Viz, δ)	Penumbra (MTT)	
	IS (n = 5)	IC (n = 5)
	Média (DP)	Média (DP)
3x3, 2.0	22.39 (4.41)	11.30 (8.76)
3x3, 2.5	32.73 (20.91)	12.25 (8.79)
3x3, 3.0	20.64 (7.42)	16.28 (11.88)
5x5, 2.0	24.75 (4.89)	5.75 (4.44)
5x5, 2.5	25.27 (4.87)	10.88 (8.43)
5x5, 3.0	20.24 (5.43)	16.68 (9.39)
7x7, 2.0	20.90 (16.59)	3.77 (3.75)
7x7, 2.5	20.89 (16.23)	5.86 (4.32)
7x7, 3.0	15.72 (2.64)	24.40 (27.67)

Legenda: IS, imagens simples; IC, imagens complexas; δ , parâmetro delta; DP, desvio padrão; Viz, parâmetro tamanho de vizinhança.

Os dados da Tabela 09 foram condensados em dois gráficos, referentes aos resultados obtidos para cada tipo de imagens, simples e complexa.

O gráfico, de médias e desvios padrão da sensibilidade (Figura 43), mostra que a combinação de parâmetros (3x3, 2.5) apresenta a maior média 32,73%, porém a confiabilidade desta combinação é questionável, uma vez que possui um grande desvio padrão 20,91%. Sendo assim, os melhores desempenhos de segmentação do algoritmo de estatística local, no mapa MTT, ocorrem ao se utilizar as combinações

de parâmetros (5x5, 2.0) e (5x5, 2.5), cujos valores médios de segmentação da área da penumbra são $24,75 \pm 4,89\%$ e $25,27 \pm 4,44\%$, respectivamente. Os piores desempenhos de segmentação ocorrem com a vizinhança 7x7 para todos os valores de delta.

Figura 43 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas MTT classificados como IS.

O gráfico, de médias e desvios padrão da sensibilidade (Figura 44), mostra que o desempenho é baixo para todas as combinações de parâmetros, não atingindo 11% de segmentação da área da penumbra. Erroneamente, poder-se-ia dizer que o melhor desempenho ocorre com a combinação de parâmetros (7x7, 3.0), em média $24,40 \pm 27,67\%$. Novamente, a questão da confiabilidade, refletida no desvio padrão, tem de ser levada em consideração, antes de se afirmar que esta combinação de parâmetros é a melhor, porque, apesar de apresenta a maior média, ela não alcança essa média de segmentação para todos os casos. A combinação que resultou numa segmentação mais estável foi (5x5, 3.0), com valores de média e desvio padrão de $16,68 \pm 9,39\%$, da área de penumbra.

Figura 44 - Gráfico dos resultados da sensibilidade do algoritmo de estatística local, em segmentar a área da penumbra, em mapas MTT classificados como IC.

Na Tabela 10 estão descritos os valores, em milímetros quadrados, das áreas de penumbra segmentadas pelo algoritmo de estatística local, no mapa MTT, para todos os pacientes e para todas as possíveis combinações dos parâmetros.

Tabela 10 - Áreas de penumbra segmentadas, no mapa MTT, pelo algoritmo de estatística local, para cada caso analisado.
(Viz, δ) (3x3, 2.0) (3x3, 2.5) (3x3, 3.0) (5x5, 2.0) (5x5, 2.5) (5x5, 3.0) (7x7, 2.0) (7x7, 2.5) (7x7, 3.0)

Casos	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²	Área mm ²
A1	389.15	543.80	404.95	466.81	474.71	478.58	492.53	503.12	721.82
A2	116.32	187.43	2806.93	140.36	2225.81	2783.23	1635.44	1770.59	1748.07
A6	221.21	6000.32	85.56	346.45	550.52	99.85	240.38	239.87	235.33
A8	166.11	170.49	173.95	14.51	2365.74	2628.86	14.51	134.78	135.93
A10	602.03	632.44	669.31	390.52	417.94	723.68	163.12	170.26	208.51
A11	325.77	417.56	361.75	414.70	351.16	367.13	362.08	373.85	384.10
A13	140.08	148.37	196.53	144.00	145.61	150.45	17.04	18.89	159.66
A16	652.90	681.98	767.20	724.34	740.64	757.96	952.62	919.67	937.82
A21	1520.80	1512.05	2105.11	138.51	138.01	1522.81	110.77	112.79	114.47
A25	541.94	634.57	1940.15	659.53	651.58	508.47	309.33	430.07	565.23

n = 10

Legenda: Viz, parâmetro tamanho de vizinhança; δ , parâmetro delta.

5.4 Segmentação das áreas de *core* e penumbra, aplicando o algoritmo de limiarização ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*

Na presente seção, são apresentados os resultados da aplicação do algoritmo de limiarização nos mapas CBF, calculados pelo método *Initial Slope*, para os cinco casos representativos escolhidos. O padrão ouro para esta técnica são os limiares fisiológicos de perfusão encontrados na literatura (seção 3.2).

As figuras são compostas por duas imagens: à esquerda, está o mapa de perfusão CBF; à direita, está a segmentação obtida pelo algoritmo de limiarização. A segmentação do algoritmo de limiarização realça a região referente ao *core*, em preto e a região da penumbra, em amarelo. Prosseguiremos seguindo o mesmo padrão adotado nas seções anteriores, para a referência dos pacientes.

Paciente 3: o mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*, apresenta ruído do tipo salpico (Figura 45a). Como os valores de intensidade dos pixels são predominantemente baixos, o algoritmo de limiarização realçou uma grande extensão do mapa, principalmente no hemisfério esquerdo.

Figura 45 - Paciente 3, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*. a. Região isquêmica delimitada pela linha pontilhada branca. b. Segmentação do algoritmo de limiarização (*core*, em preto e penumbra, em amarelo).

Paciente 8: mapa CBF com discreta presença de ruído (Figura 46a). A lesão realçada pelo algoritmo de limiarização encontra-se no hemisfério cerebral esquerdo (Figura 46b).

Figura 46 - Paciente 8, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*. a. Região isquêmica delimitada pela linha pontilhada branca. b. Segmentação obtida pelo algoritmo limiarização, realçando a penumbra, em amarelo e o *core*, em preto.

Paciente 9: mapa de perfusão CBF apresentando ruído do tipo salpico. A região isquêmica predomina no hemisfério cerebral direito (Figura 47a). O resultado da segmentação obtida pelo algoritmo de limiarização é mostrado na Figura 47b.

Figura 47 - Paciente 9, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*. a. A região isquêmica está delineada pela linha pontilhada branca e as setas apontam para a região dos ventrículos, cujos valores de intensidade são muito semelhantes. b. Segmentação das áreas isquêmicas obtidas pelo algoritmo de limiarização, *core* realçado em preto e penumbra em amarelo.

Paciente 10: o mapa CBF deste caso apresenta uma boa qualidade e pouco ruído. A área isquêmica concentra-se no hemisfério cerebral direito (Figura 48a) e a segmentação obtida pelo algoritmo de limiarização é mostrada na Figura 48b.

Figura 48 - Paciente 10, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*. a. A região isquêmica está delineada pela linha pontilhada branca. b. Segmentação das áreas isquêmicas obtidas pelo algoritmo de limiarização, *core* destacado em preto e penumbra em amarelo.

Paciente 11: o mapa de perfusão CBF apresenta boa qualidade e pouco ruído (Figura 49a). O resultado da segmentação obtida com o algoritmo de limiarização mostrando as duas áreas de isquemia, classificadas de acordo com a quantidade de perfusão, em *core* (preto) e penumbra (amarelo), é apresentado na Figura 49b.

Figura 49 - Paciente 11, mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*. a. A região isquêmica no hemisfério direito está delineada pela linha pontilhada branca. b. Segmentação das áreas isquêmicas obtidas pelo algoritmo de limiarização, *core* destacado em preto e penumbra em amarelo.

6 DISCUSSÃO

6.1 Segmentação da área isquêmica *core* aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão CBV, obtido pelo método de Deconvolução

Os resultados obtidos, para a segmentação da região do *core* no mapa de perfusão CBV, tiveram suas médias de sensibilidade oscilando entre 48% (casos de imagens simples) e 20% (casos de imagens complexas).

A técnica determinística empregada se mostra adequada quando o mapa de perfusão CBV apresenta boa qualidade, ou seja, os valores de intensidade dos pixels que caracterizam a lesão são homogêneos, sem variações bruscas. Nestes mapas, pode-se observar bem o efeito da variação dos parâmetros tamanho de vizinhança, refletindo no fechamento da área segmentada, uma vez que agrega mais pixels vizinhos à amostra, e delta, abrangendo uma área de segmentação maior na região isquêmica, conforme mostrado nas Figuras 24 e 26.

Logo, a qualidade do mapa de perfusão, entendida como a diferença significativa dos valores de intensidade entre a região isquêmica e o tecido saudável, influencia diretamente o comportamento do algoritmo de estatística local. Isto porque o algoritmo se baseia na estatística local extraída da amostra selecionada pelo usuário e a expansão da segmentação se dará pela vizinhança da amostra que apresentar valores de intensidade pertencentes ao intervalo de aceitação, sendo as demais regiões rejeitadas.

Esta rejeição evidencia-se na Figura 28, que é um exemplo de mapa de IC, cujos valores de intensidade são predominantemente baixos, porém a região vizinha

à amostra apresenta barreiras de altos valores de intensidades que impedem a expansão da segmentação pela região isquêmica. No exemplo da Figura 30, a média da amostra possui um valor de intensidade mais baixo que a vizinhança, impedindo que a expansão da segmentação se direcione para as áreas de valores de intensidades mais altos, segmentadas no padrão ouro (Figura 29b).

Apesar das limitações apresentadas, o software de segmentação do *core* é uma ferramenta computacional de fácil uso e, principalmente, com tempo de processamento médio (passo 1 até passo 15, Figura 20) que não ultrapassa 5 minutos. Este é um quesito importantíssimo para que o software possa ter utilidade clínica, considerando-se a curta janela terapêutica.

6.2 Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método de Deconvolução

Os resultados obtidos para a segmentação da região da penumbra, no mapa CBF, apresentaram suas médias de sensibilidade oscilando entre 17% (casos de imagens simples) e 5% (casos de imagens complexas).

O mapa de perfusão CBF é um mapa relacionado com o fluxo sanguíneo, sendo assim, ele é diretamente afetado pelo acidente vascular cerebral isquêmico. A mudança fisiológica que ocorre, conforme explanado na seção 3.2, a fim de se preservar o tecido cerebral, diminui o fluxo sanguíneo para danos moderados e severos. Dentre os possíveis fatores que influenciam a qualidade deste mapa está o tempo que separa a aquisição dos dados brutos (TCP) e o início do AVCi. Se o exame for realizado próximo do início do AVCi, é possível que o sistema de auto-

regulação cerebral ainda esteja mantendo o fluxo sanguíneo normal e, talvez, os dados brutos adquiridos contribuam para a geração de mapas que reflitam a perfusão cerebral de modo mais fidedigno. Essa é uma questão interessante ainda a ser investigada.

Além disso, estudos atentam para relação do protocolo de aquisição das imagens com a qualidade dos mapas de perfusão. König et al.²² realizaram um estudo sobre o efeito da concentração do contraste na qualidade dos mapas e obtiveram como resultados mapas com aspecto mais suave, ou seja, com menos variações nos valores de intensidade, ao utilizarem contrastes com concentração mais alta. Espera-se que os resultados das segmentações pelo algoritmo de estatística local, nestes mapas de aspecto mais suave, aproximem-se mais do padrão ouro.

6.3 Segmentação da área isquêmica de penumbra aplicando o algoritmo de estatística local ao mapa de perfusão MTT, obtido pelo método de Deconvolução

Os resultados da sensibilidade obtidos para a segmentação da região da penumbra, no mapa MTT, oscilaram entre os valores médios de 22% (casos de imagens simples) e 13% (casos de imagens complexas).

Ao contrário do que ocorre com o fluxo sanguíneo (ver seção 3.2), por ocasião do AVCi, o tempo médio de trânsito da circulação sanguínea aumenta para quadros moderados e severos do acidente, refletindo no mapa de perfusão MTT. Os valores de intensidade dos pixels no mapa MTT sempre são elevados e o seu aspecto típico, caracterizado pela variação brusca dos valores de intensidade no mapa, e

também dentro da região isquêmica, impede a expansão do algoritmo de estatística local pela área da penumbra.

Conforme discutido na seção anterior, o tempo que separa o início do AVCi da aquisição dos dados (TCP), possivelmente, influencia nas características da imagem do mapa MTT. Haja vista que, com o passar do tempo, o sistema de auto-regulação do cérebro deixa de atuar na manutenção do fluxo sanguíneo normal.

6.4 Segmentação das áreas de *core* e penumbra aplicando algoritmo de limiarização ao mapa de perfusão CBF, obtido pelo método *Initial Slope*

O método de obtenção do mapa de perfusão CBF *Initial Slope* necessita de três entradas fornecidas pelo usuário, as seleções da artéria cerebral anterior e da veia do seio sagital superior e o tempo do intervalo de aquisição dos cortes. A qualidade do mapa de perfusão, além de ser dependente do protocolo de aquisição, está diretamente relacionada com as referidas entradas.

O algoritmo de limiarização mostrou bom um realce nas Figuras 46 e 48. Por enquanto, o algoritmo de limiarização não tem embutido no seu código as regiões anatômicas do cérebro, de forma que ele classifica todos os pixels da imagem, que pertençam aos intervalos determinados, independente da localização deles no mapa.

Os limiares fisiológicos de perfusão correspondentes as áreas isquêmicas permanecem na pauta de discussão científica, pois estudos recentes⁴ discorrem sobre a falta de consenso na determinação destes valores, seja utilizando modalidades de imagens radiológicas diferentes (TC, RM, PET) ou não.

6.5 Considerações finais

A interpretação dos mapas de perfusão e a segmentação visual realizada para a identificação das áreas de *core* e penumbra são subjetivas e, portanto, dependentes do observador. Os algoritmos apresentados foram desenvolvidos com a intenção de fornecer ferramentas computacionais para auxiliar nesta identificação realizada pelo médico especialista. A seguir, são realizadas algumas observações sobre os algoritmos desenvolvidos.

O algoritmo de estatística local apresenta a limitação de se expandir por outras regiões anatômicas, que não a região isquêmica, como por exemplo, para a combinação de parâmetros (5x5, 3.0) na Figura 30 e para as combinações (5x5, 2.5) e (5x5, 3.0) na Figura 42. Uma solução seria embutir no código do algoritmo de estatística local o reconhecimento das diferentes regiões anatômicas, o que implica em adentrar a outra área do conhecimento: a inteligência artificial.

Ainda em relação à limitação da expansão da segmentação do algoritmo de estatística local, a aplicação de algoritmos de correção de movimento aos dados de TCP e filtros, certamente, contribuiriam para que os mapas de perfusão tivessem valores de intensidade mais homogêneos dentro da região isquêmica fornecendo resultados mais próximos do padrão ouro.

O algoritmo, entretanto, apresenta uma vantagem óbvia sobre a segmentação manual que consiste na possibilidade de criar qualquer tipo de bordas, sejam suaves ou espiculadas, de acordo com a região isquêmica real. A delineação manual é limitada pela precisão do usuário, pois o médico não tem um controle de precisão fino do mouse para desenhar as fronteiras nítidas da região isquêmica com fidelidade.

Em relação ao padrão ouro escolhido, a taxa não negligenciável de intra e inter-variabilidade do observador humano está bem estabelecida na literatura e, portanto, não é a melhor abordagem para avaliar os resultados da segmentação. Sendo assim, a utilização de *phantoms* que são imagens simuladas (computacionalmente ou não) permitiriam a avaliação confiável da sensibilidade do algoritmo, uma vez que a região isquêmica é conhecida *a priori*. Porém para a simulação destas imagens faz-se necessária uma melhor compreensão da fisiologia subjacente ao infarto isquêmico.

A quantificação das áreas isquêmicas, em milímetros quadrados, calculadas pelo algoritmo de estatística local, até onde é de nosso conhecimento, não agrega muita informação ao médico especialista. Neste sentido, estudos que relacionem a área da lesão com a possibilidade de recuperação da região da penumbra serão necessários.

A técnica de limiarização tem potencial para se tornar uma ferramenta muito útil, em termos clínicos, porém existe uma dependência de que estudos na área das Ciências Biológicas determinem um intervalo mais preciso dos limiares fisiológicos de perfusão, os quais possam ser assumidos como padrão, dentro da realidade dos pacientes susceptíveis ao AVC e para as primeiras 3-4 horas.

Um ponto forte a ser destacado é o tempo de execução dos algoritmos em minutos ou segundos, dependendo da técnica aplicada. Este tempo pode ainda diminuir dado que os códigos desenvolvidos podem ser otimizados.

Além disso, para que o software possa efetivamente auxiliar os médicos especialistas, a continuidade do trabalho aqui apresentado se faz necessária. Os assuntos a serem abordados nos trabalhos futuros são:

1. A quantificação do volume, cujos valores absolutos serão calculados a partir da soma das intensidades dos pixels em mapas de perfusão CBV;
2. Similarmente, a quantificação do fluxo será realizada através da soma das intensidades dos pixels em mapas de perfusão CBF;
3. A avaliação do impacto da idade no fluxo e no volume sanguíneos, motivados pela falta de dados (limiares fisiológicos) na literatura;
4. A aplicação de técnicas de pré-processamento das imagens de TCP, como algoritmos de correção do movimento e seleção automática da AIF (módulos disponíveis na última versão do *stroketool-ct*) e uso de filtros de suavização das imagens;
5. O uso de técnicas de segmentação não-determinísticas que atendam a necessidade de um baixo tempo de processamento.

7 CONCLUSÃO

O assunto discutido nesta tese é de suma importância para a realidade social do nosso país. Encontrar um método eficiente de segmentação da área de penumbra permitirá que muitos pacientes possam ser beneficiados com os medicamentos trombolíticos, pois ao selecionar com precisão a amostra, o médico terá, em pouco tempo, uma visão quantitativa do dano causado pelo AVCi.

O fruto do trabalho aqui exposto, a segmentação semi-automática das regiões isquêmicas através da implementação de algoritmos que utilizam técnicas digitais de processamento de imagens, vem ao encontro da carência de trabalhos de pesquisa, contribuindo de maneira inovadora para o estado da arte na aplicação de técnicas computacionais ao AVCi. Além disso, trata-se de um trabalho que pode entrar no âmbito da medicina translacional, uma vez que a ferramenta de auxílio ao médico especialista aqui desenvolvida pode cooperar na decisão do tratamento a ser prescrito no ambiente clínico.

Porém, para que o software ideal de segmentação das áreas isquêmicas possa se tornar realidade é necessário, primeiramente, que a fisiologia do AVC, sobretudo a da penumbra, esteja mais bem compreendida.

8 ANEXOS

Anexo A

Resultado da pesquisa por artigos relacionados a Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>): este site é muito conhecido pelo seu conteúdo voltado à divulgação das pesquisas na área médica. A Tabela 11 mostra os resultados das buscas pela palavra-chave *Stroke* e suas combinações, juntamente com o número de publicações associado a cada uma delas.

Tabela 11 – Resultados das buscas, no site Pubmed, por artigos relacionados a palavra-chave *Stroke*

<i>Palavras –chave</i>	<i>Números de artigos relacionados</i>
<i>Stroke</i>	161.341
<i>Ischemic Stroke</i>	41.586
<i>Acute Ischemic Stroke</i>	12.167
<i>Stroke Perfusion CT</i>	729
<i>Stroke Core Penumbra</i>	281
<i>Stroke CT Segmentation</i>	28
<i>Stroke Perfusion CT Segmentation</i>	3
<i>Stroke Core Penumbra Segmentation</i>	1
<i>Stroke Core Penumbra CT Segmentation</i>	0

Fonte: Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), acessado em 16/12/2010

Google acadêmico (<http://scholar.google.com.br/>): site muito conhecido e acessado pelos pesquisadores. Normalmente apresenta um conteúdo maior, em número de resultados encontrados, porque ao computar um artigo o Google também adiciona, aos resultados, as citações do referido artigo. A Tabela 12 mostra os resultados da pesquisa para o mesmo conjunto de palavras-chave, anteriormente, mencionado.

Tabela 12 – Resultados das buscas por artigos, publicados entre 1995-2009, no site google acadêmico, sobre *Stroke*.

<i>Palavras –chave</i>	<i>Números de artigos relacionados</i>
<i>Stroke</i>	68.600
<i>Ischemic Stroke</i>	10.300
<i>Acute Ischemic Stroke</i>	384
<i>Stroke Perfusion CT</i>	163
<i>Stroke Core Penumbra</i>	23
<i>Stroke CT Segmentation</i>	2
<i>Stroke Perfusion CT Segmentation</i>	0
<i>Stroke Core Penumbra Segmentation</i>	0
<i>Stroke Core Penumbra CT Segmentation</i>	0

Fonte: Google acadêmico (<http://scholar.google.com.br/>), acessado em 17/10/2009

Os resultados da pesquisa não foram atualizados, pois ao buscar novamente pela palavra *stroke* observou-se que o algoritmo de busca estava incluindo nos resultados todos os artigos publicados na revista *Stroke*. A ferramenta de busca avançada não tem o recurso de procura apenas em artigos.

ISI Web of Knowledge (<http://www.isiwebknowledge.com/>): este site pode ser acessado, também, através do portal CAPES. Ele realiza a busca em todas as áreas do conhecimento, fornecendo uma gama maior de resultados. A Tabela 13 apresenta os resultados da busca pelas palavras associadas a *Stroke*, nos últimos 5 anos.

Tabela 13 – Resultados das buscas, no site ISI Web of Knowledge, por artigos relacionados à palavra-chave *Stroke* e demais combinações

<i>Palavras –chave</i>	<i>Números de artigos relacionados</i>
<i>Stroke</i>	32.963
<i>Ischemic Stroke</i>	12.851
<i>Acute Ischemic Stroke</i>	5.570
<i>Stroke Perfusion CT</i>	289
<i>Stroke Core Penumbra</i>	55
<i>Stroke CT Segmentation</i>	32
<i>Stroke Perfusion CT Segmentation</i>	4
<i>Stroke Core Penumbra Segmentation</i>	0
<i>Stroke Core Penumbra CT Segmentation</i>	0

Fonte: Site (<http://www.isiwebknowledge.com/>), acessado em 16/12/2010.

Springerlink (<http://www.springer.com/>): esse é outro site bastante acessado pelos pesquisadores de diversas áreas do conhecimento. As mesmas palavras-chave, já citadas, foram buscadas e os resultados desta pesquisa são apresentados na Tabela 14. Utilizou-se o modo de pesquisa avançado para que fossem listados todos os artigos desde 2000 até 2010. Observou-se que alguns artigos aparecem como resultados de mais de uma busca porque a procura foi por palavra, no artigo como um todo.

Tabela 14 – Resultados das buscas, no site springerlink, por artigos relacionados à palavra-chave *Stroke* e demais combinações

<i>Palavras –chave</i>	<i>Números de artigos relacionados</i>
<i>Stroke</i>	26.551
<i>Ischemic Stroke</i>	10.452
<i>Acute Ischemic Stroke</i>	7.787
<i>Stroke Perfusion CT</i>	2.448
<i>Stroke Core Penumbra</i>	287
<i>Stroke CT Segmentation</i>	2
<i>Stroke Perfusion CT Segmentation</i>	1
<i>Stroke Core Penumbra Segmentation</i>	1
<i>Stroke Core Penumbra CT Segmentation</i>	1

Fonte: Springerlink (<http://www.springer.com/>), acessado em 16/12/2010.

Anexo B

Protocolo de aquisição de imagens das diferentes modalidades CT, CTA e CTP

1. TC de crânio simples

Os parâmetros de aquisição desta modalidade rotineiramente usados são: 140 kV; 170 mA; 5 mm de espessura de corte; 5 mm de intervalo entre as imagens; 0,8 s de tempo de rotação e 22 cm de campo de visão. Para a reconstrução da imagem são utilizados ambos os algoritmos “*head*” e “*bone*”.

2. Angiografia por Tomografia Computadorizada - CTA

Normalmente, os parâmetros de aquisição da CTA cervical e cerebral são: 120 kV; 240 mA; 2 a 2,5 mm de espessura de corte; 1 a 2 mm de intervalo entre as imagens; 50 ml de contraste iodado, aplicado via bomba injetora com velocidade de 3 ml/s e as imagens começam a ser adquiridas com um atraso de 15 segundos em relação ao início da injeção de contraste.

3. Tomografia Computadorizada de Perfusão

Os parâmetros de aquisição das imagens de TCP são: modo “*cine*” de aquisição, ou seja, uma imagem a cada segundo; 80 kV (Wintermark et al., 2000); 100 mA; 45 ml de contraste iodado, via bomba injetora, a uma velocidade de 4 a 5 ml/s e começo da aquisição de imagens com atraso de 5 segundos em relação ao início da injeção de contraste.

Anexo C

Conceitos básicos de PDI

Nesta seção, alguns conceitos básicos, porém de grande importância, serão apresentados, resumidamente, a fim de se entender elementos, fundamentos e técnicas empregadas no processamento digital de imagens.

1. Definição de uma imagem

Uma imagem é a representação de uma cena adquirida com a ajuda de sistemas de produção de imagem. Uma imagem monocromática pode ser descrita matematicamente por uma função $f(x,y)$ da intensidade luminosa, equivalente ao nível de cinza da imagem naquele ponto, num sistema de coordenadas espaciais (x,y) .

Figura 50 - Exemplo do processo de aquisição de imagem digital. (a) Fonte de iluminação; (b) Parte da cena; (c) sistema de imageamento; (d) plano interno; (e) imagem final digitalizada. Fonte: (Modificado) <http://www.cpgei.cefetpr.br/~mezzadri/PDI/PDI.html>

2. Amostragem e quantização

Uma imagem analógica (representação real da cena) para tomar o formato do processamento computacional deve sofrer uma discretização espacial (amostragem) e em amplitude (quantização). Uma imagem digital é constituída de uma matriz de pontos $m \times n$ denominados pixels (*picture elements*). A amostragem converte a imagem analógica em uma matriz de pixels. Cada pixel representa uma certa parte da cena real, desta forma a resolução espacial da imagem é proporcional aos valores de m e n .

A resolução espacial está relacionada à possibilidade de distinguir detalhes da imagem e é dependente da aplicação na qual a imagem será usada.

A amostragem é a divisão do plano xy em uma grade onde x e y serão números inteiros não negativos. Em geral a malha de amostragem (formato dos pixels) é retangular, mas pode também ser triangular ou mais complexa.

A quantização faz com que cada pixel $f(x,y)$ assumam um valor inteiro não negativo de intensidade luminosa (nível de cinza).

Nível de cinza é a intensidade de uma imagem monocromática f nas coordenadas (x,y) . Este valor (L) é um inteiro não negativo e está no intervalo $[Lmin, Lmax]$ que é denominado escala de cinza da imagem. A figura 51 resume os conceitos acima apresentados.

Figura 51 – Geração de uma imagem digital. (a) imagem contínua; (b) linha do escaneamento contínuo entre A e B; (c) Amostragem e quantização; (d) linha do escaneamento digital.

Fonte (modificado): <http://www.cpgei.cefetpr.br/~mezzadri/PDI/PDI.html>

3. Imagens Tomográficas

Os equipamentos tomográficos geram imagens monocromáticas de cortes (ou fatias) normalmente paralelos e uniformemente espaçados em uma dada região 3D. Considerando as dimensões $p \times p$ de um pixel nestas imagens e o espaçamento d entre os cortes, a extensão do pixel em 3D forma um pequeno paralelepípedo de dimensões $p \times p \times d$ que é chamado voxel (*volume element*), conforme mostrado na figura 52.

Figura 52 – Representação do voxel de uma imagem tomográfica. Fonte (modificado):

<http://www.cpgei.cefetpr.br/~mezzadri/PDI/PDI.html>

4. Relações básicas entre pixels

Nesta seção, importantes relações entre os pixels de uma dada imagem digital serão consideradas. Conforme mencionado anteriormente, a imagem é denotada por $f(x,y)$. Para referenciar um pixel em particular, serão usadas letras minúsculas, tais como p ou q .

4.1 Vizinhanças de um pixel

Um pixel p , de coordenadas (x,y) , tem quatro vizinhos horizontais e verticais, cujas coordenadas são $(x+1,y)$, $(x-1,y)$, $(x,y+1)$, $(x,y-1)$. Estes pixels formam a “vizinhança – 4” de p , designada por $N_4(p)$.

Os 4 vizinhos diagonais de p são os pixels de coordenadas $(x+1, y+1)$, $(x+1, y-1)$, $(x-1, y+1)$, $(x-1, y-1)$ que constituem a vizinhança $N_d(p)$. Sendo assim, a “vizinhança – 8” de p é definida como: $N_8(p) = N_4(p) \cup N_d(p)$, ou seja, a “vizinhança – 8” é dada pela união entre a “vizinhança – 4” e os quatro vizinhos da diagonal.

Figura 53 – Representação das vizinhanças dos pixels. Da esquerda para direita, respectivamente, vizinhança – 4, vizinhança diagonal e vizinhança – 8.

ANEXO D

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11.03.09, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1086/08** intitulado: "**Delimitação de área de penumbra em acidente vascular cerebral isquêmico utilizando tomografia computadorizada de perfusão**" apresentado pelo **Departamento de Radiologia e Radioterapia**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Edson Amaro Jr.**

Pesquisador (a) Executante: **Lílian Contin**

CAPPesq, 12 de março de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

tms

Anexo E

Documento oficializando a colaboração com WACHA.

Dr Christopher Beer
Senior Lecturer and Geriatrician/Clinical Pharmacologist

Comissão de Ensino e Pesquisa
Departamento de Radiologia
Universidade de São Paulo

23 July 2008

Dear Sir/Madam

Re: Support letter for PhD project

The Western Australian Centre for Health and Ageing (WACHA) is working on a study to evaluate the efficacy and safety of very early therapy with atorvastatin and irbesartan therapy in acute ischemic stroke patients. We have been collecting perfusion CT data on a longitudinal basis to assess the evolution of the penumbra and infarct core.

I am writing to confirm our support for the PhD project of Ms Lilian Contin, "Delineation of Penumbra Area in Stroke using CT Perfusion Images" ("*Delimitação de Área de Penumbra em Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Utilizando Imagens de Tomografia Computadorizada de Perfusão*"). We will provide information regarding our expertise in the determination of infarct core and penumbra. In addition we will give Ms Contin access to a sample of the perfusion CT data that is being acquired. Ms Contin will utilise the data to implement and assess the computer algorithms that will be developed within the project.

Stroke is the second leading cause of death worldwide, and studies on this subject have extreme clinical importance. We believe that the aforementioned project has the potentiality to provide novel and important results in this field.

Yours sincerely

Christopher Beer MB BS FRACP

POSTAL ADDRESS
WA Centre for Health and Ageing (M573)
School of Medicine and Pharmacology
Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences
The University of Western Australia
35 Stirling Highway, Crawley, Perth, WA 6009 Australia

COURIER ADDRESS
WA Centre for Health and Ageing
WA Institute for Medical Research,
Royal Perth Hospital
Level 6, Ainslie House, 48 Murray Street, Perth, WA 6000
Telephone: +61 8 9224 2750 Fax: +61 8 9224 2063

9 REFERÊNCIAS

1. Afifi AK, Bergman RA. *Neuroanatomia funcional: texto e atlas*. 2ª ed. São Paulo: Rocca; 2007.
2. Perkin DG. *Atlas Mosby em cores e texto de Neurologia*. 1ª ed. São Paulo: Manole Ltda; 1998.
3. Warlow C, van Gijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, Sandercock P, Rinkel G, Langhorne P, Sudlow C, Rothwell P. *Stroke Practical Management*. 3ª ed. Malden: Blackwell Publishing; 2008. Cap. 5, p. 187: What pathological type of stroke is it, cerebral ischaemia or haemorrhage?
4. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
5. Donnan GA, Baron JC, Davis SM, Sharp FR. *The ischemic Penumbra: pathophysiology, imaging and therapy*. 1ª ed. London: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.
6. Ringleb P A, Schellinger P D, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? *Stroke*. 2002;33:1437-1441.
7. Furlan A J, Eyding D, Albers G W, Al-Rawi Y, Lees K R, Rowley H A, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37:1227-1231.
8. Shetty SK, Lev MH. CT Perfusion (CTP). In: Gonzalez R G; Hirsch J A; Koroshetz W J; Lev M H; Schaefer P. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. 1ª Edition. Berlin: Springer-Verlag, 2006. p.87-108.
9. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flow by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of underlying theoretical models. *European Radiology* 2001;11:1220-1230.
10. Eastwood JD, Provenzale JM, Hurwitz LM, Lee TY. Practical injection-rate CT perfusion imaging: deconvolution-derived hemodynamics in a case of stroke. *Neuroradiology* 2001;43:223-226.
11. Harrigan MR, Deveikis JP. *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique*. 1ª Edition. New York: Humana Press, 2009. p.331.

12. Wintermark M, Lau BC, Chien J, Arora S. The anterior cerebral artery is an appropriate arterial input function for perfusion-CT processing in patients with acute stroke. *Neuroradiology* 2008;50:227-236.
13. Lee TY. Scientific basis and validation. In: Miles KA; Eastwood JD; König M. *Multidetector Computed tomography in Cerebrovascular Disease* CT Perfusion Imaging. 1st Edition. London: Informa Healthcare Ltd, 2007. p. 13-28.
14. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. *Radiology* 1980;137:679-686.
15. Axel L. A method of calculating brain blood flow with a CT dynamic scanner. *Advances in Neurology* 1981;30:67-71.
16. Gobbel GT, Can CE, Fike JR. Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography theoretical aspects. *Stroke* 1991;22:768-771.
17. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;36:715-725.
18. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. *American Journal of Neuroradiology* 2000;21:462-470.
19. Wittsack HJ, Wohlschäger AM, Ritzl EK, Kleiser R, Cohnen M, Seitz RJ, Mödder U. CT-perfusion imaging of the human brain: advanced deconvolution analysis using circulant singular value decomposition. *Computerized Medical Imaging and graphics* 2008;32:67-77.
20. Keith CJ, Griffiths M, Petersen B, Anderson RJ, Miles KA. Computed tomography perfusion imaging in acute stroke. *Australasian Radiology* 2002; 46:221-230.
21. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR, Thiran JP, Valley JF, Schnyder P, Meuli R. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *American Journal of Neurology* 2000;21:1881-1884.
22. König M, Bültmann E, Bode-Schnurbus L, Koenen D, Mielke E, Heuser L. Image quality in CT perfusion imaging: the role of iodine concentration. *European Journal of Radiology*. 2007;17:39-47.
23. König M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status. *European Journal of Radiology* 2003;45:S11 – S22.

24. Lee TY. Image Processing. In: Miles KA; Eastwood JD; König M. *Multidetector Computed tomography in Cerebrovascular Disease* CT Perfusion Imaging. 1st Edition. London: Informa Healthcare Ltd, 2007. p. 62-68.
25. Teasdale EM, Aitken S. *Multidetector CT in neuroimaging* an atlas and practical guide. 1st Published. Oxford. Clinical Publishing Ltd, 2009. p. 67.
26. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. 2^a Ed. Vol. 1. New York: Addison-Wesley Publishing Company, 1992.
27. Baumgartner C, Gaustsch K, Böhm C, Felber S. Functional cluster analysis of CT perfusion maps: a new tool for diagnosis of acute stroke? *Journal of Digital Imaging* 2005;18:219-226.
28. Nowinski WL, Qian G, Prakash KNB, Volkau I, Leong WK, Huang S, Ananthasubramaniam A, Liu J, Ng TT, Gupta V. Stroke suite: cad systems for acute ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and stroke in ER. *Lecture Notes in Computer Science* 2008;4987:377-386.
29. Wittsack HJ. *Stroketool-CT Manual*. Duesseldorf: Institute of Diagnostic Radiology, University of Duesseldorf, 2006. (<http://www.digitalimagesolutions.de>)
30. Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MRI perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with block-circulant deconvolution matrix. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003; 50: 164-174.
31. Altman D G, Bland J M. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *British Medical Journal* 1994; 308:1552.

Endereços eletrônicos acessados:

http://www.gehealthcare.com/euen/ct/products/clinical_applications/products/perfusion_prod.html

http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/NewsView~q_catalogId~e_1~a_categoryId~e_1019819~a_catTree~e_100011,1011114~a_langId~e_-1~a_pageId~e_118712~a_storeId~e_10001.htm

http://www.ziosoftinc.com/products_solutions/neurology/index.php