UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

ANTONIO CARLOS DA SILVA SENRA FILHO

**Otimização da segmentação e processamento de
imagens do encéfalo com ênfase para lesões da
substância branca**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: Física aplicada à
Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2017

ANTONIO CARLOS DA SILVA SENRA FILHO

**Otimização da segmentação e processamento de
imagens do encéfalo com ênfase para lesões da
substância branca**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Otávio Murta Junior.

Co-orientador:

Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos.

Versão original

Disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

da Silva Senra Filho, Antonio Carlos

Otimização da segmentação e processamento de imagens do encéfalo com ênfase para lesões da substância branca / Antonio Carlos da Silva Senra Filho; orientador Prof. Dr. Luiz Otávio Murta Junior, co-orientador Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos. Ribeirão Preto - SP, 2017.

55 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2017.

1. Imagens por Ressonância Magnética.
2. Segmentação.
3. Imagens por Tensor de Difusão.

Nome: DA SILVA SENRA FILHO, Antonio Carlos

Título: Otimização da segmentação e processamento de imagens do encéfalo com ênfase para lesões da substância branca

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À minha esposa, Karolyne Dell Ducas Senra, no qual tem sido uma grande companheira e amiga em todos os momentos de minha vida. Seu apoio foi primordial para manter acesa minha alegria e vontade de lutar.

Agradecimentos

Meus mais profundos agradecimentos, primeiramente, à Deus e companheiros em espírito que tem sido tão generosos comigo. Seu apoio e luz nas horas mais difíceis são sempre primordiais para manter-me de cabeça erguida e recuperar o ânimo para continuar. Espero estar correspondendo a tanto esforço e ajuda que tem sido oferecido à mim por toda vida.

Agradeço enormemente também à toda minha família por todo apoio, compreensão e palavras amigas que tanto me ajudaram a superar os momentos difíceis de incerteza e medo. Saibam que tenho muita admiração e alegria de ter vocês em minha vida. Muito obrigado ao meu pai, **Antonio Carlos da Silva Senra**, minha mãe, **Rita de Cássica da Silva Mendes Senra**, meu irmão, **Carlos Eduardo Mendes Senra** e minha esposa **Karolyne Dell Ducas Senra** pelos abraços de conforto, carinho e conversas tão incentivadoras ao longo destes (e de tantos outros) momentos de minha vida.

Também não poderia deixar de agradecer aos grandes mestres de meus aprendizados acadêmicos e também de vida, **Prof. Carlos Ernesto Garrido Salmon**, **Prof. Antonio Carlos dos Santos** e, em especial, ao **Prof. Luiz Otávio Murta Junior**. Sinto-me muito afortunado por ter tido a oportunidade de traçar meus primeiros passos na carreira acadêmica sob suas orientações. Virtudes como a paciência, atenção e perseverança serão sempre um Norte para onde devo basear meus próximos caminhos. E também, muito além do trabalho, agradeço à **Katia**, **Malu** e **Nina** pela amizade e carinho!

Não poderia deixar de agradecer aos grandes amigos que foram cultivados ao longo de tantos anos, desde a Graduação em Física Médica até este momento da defesa de minha tese de doutoramento. Muito obrigado aos anciões **Jeam Haroldo Oliviera Barbosa** e **Gustavo Santo Pedro Pamplona**, que me acompanharam desde a época de república. Claro que também agradeço aos grandes amigos **Caio Deutsch**, **Gustavo Abrão**, **Hystters Michael Kowalski**, **Paulo Cortez Soles** e tantos outros (da extinta República Moita) que são partes integrantes de minha vida e história. Aos amigos **Juliano Jinzenji Duque**, **Luiz Eduardo Virgílio Silva**, **Fabício Henrique Simozo**, **Gustavo Canavaci Barizon** e todos do laboratório CSIM pelo companheirismo e também muita paciência com minhas idéias mirabolantes!

Obrigado também à **Nilza**, secretária do Departamento de Física, que foi tão paciente e compreensiva por todas as dúvidas e socorros que fiz neste últimos 6 anos! Obrigado também aos professores que também fizeram parte de meu desenvolvimento como pesquisador e aluno dentro na Universidade de São Paulo.

Finalmente, agradeço com muito carinho a todas as pessoas que, mesmo de forma passageira, deixaram alguma mensagem de apoio e consideração ao longo de minha vida. Embora não poderia citar todos os nomes, deixo aqui um grande agradecimento à todos vocês.

Muito obrigado!

Antonio Carlos da Silva Senra Filho.

“ Quando o servidor está pronto
o serviço aparece.”

Francisco Cândido Xavier

Resumo

SENRA FILHO, A. C. da S. **Otimização da segmentação e processamento de imagens do encéfalo com ênfase para lesões da substância branca.** 2017. 55 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2017.

Esclerose Múltipla (MS) é uma doença neurodegenerativa que tem ganhado grande atenção nas últimas décadas, sendo o diagnóstico por imagens de ressonância magnética (MRI) um grande aliado para a avaliação da doença. Porém, um dos principais desafios é garantir uma maior sensibilidade e especificidade para detecção de diferentes lesões no sistema nervoso central (CNS) e assim classificar as diferentes variantes da MS, auxiliando na tomada de decisão para o tratamento farmacológico. Nas últimas décadas, a técnica de imagens ponderadas por difusão (DWI), em especial a técnica de imagem por tensor de difusão (DTI), têm sido evidenciada com grande potencial para o estudo da MS, apresentando uma melhora significativa para a detecção de lesões sutis, ainda em estágios iniciais da MS. Desta forma, as técnicas de processamento de imagens estão em constante aprimoramento para que sejam adaptados às novas modalidades de aquisição de imagens. Neste estudo focamos o desenvolvimento de uma técnica de processamento digital de imagens multimodais a fim de proporcionar uma solução viável para a rotina de diagnóstico por imagem em MS. Um conjunto de 25 pacientes de uma variante de MS foi

selecionado aleatoriamente do banco de imagens do HCFMRP. Três modalidades de imagens foram coletadas para a avaliação da segmentação automática (T1, T2-FLAIR e DTI), assim como a segmentação manual do especialista para cada paciente. Três métodos de segmentação multimodal automática de lesões foram analisados (Bayesiano, Frequentista e Agrupamento) afim de analisar a sensibilidade e especificidade de detecção de lesões na substância branca aparentemente normal (NAWM). Os resultados sugerem que o método de segmentação Bayesiano apresenta maior robustez e precisão na definição tanto de lesões visivelmente contrastantes em T1 e T2-FLAIR (i.e. lesões hipo e hiperintensas) assim como lesões da NAWM evidentes nos mapas quantitativos de DTI (FA e ADC). O erro associado à técnica automática de segmentação ficou em torno de $1.51 \pm 0.51\%$ do volume total de lesões marcadas pelo especialista. Concluímos que o uso de ferramentas multimodais de segmentação de imagens MRI alcançou patamares razoáveis de detecção de lesões de MS, tornando assim uma ferramenta computacional hábil para uso no diagnóstico clínico.

Palavras-chave: 1. Imagens por Ressonância Magnética. 2. Segmentação. 3. Imagens por Tensor de Difusão.

Abstract

SENRA FILHO, A. C. da S. **Image processing optimization for brain white matter lesion segmentation.** 2017. 55 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate Program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2017.

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease that has gained great attention in the last decades, which magnetic resonance imaging (MRI) have shown as an important tool for the disease evaluation. However, one of the main challenges is guaranteeing greater lesion detection sensitivity and specificity in the whole central nervous system (CNS) and thus classify the different variants of MS, which aids in decision making for pharmacological treatment. In the last decades, the diffusion-weighted imaging (DWI) technique, especially the diffusion tensor imaging approach (DTI), has been evidenced with great potential for the study of MS, presenting a significant improvement for the detection of lesions even in early stages of MS. Hence, the techniques of image processing are constantly improving in order to be adapted on a multimodal image evaluation. In this study, the development of a multimodal digital image processing technique to provide a viable solution to the MS imaging routine was focused. A set of 25 patients from a MS variant was randomly selected from the HCFMRP imaging database. Three MR imaging modalities were collected for the evaluation of our automatic segmentation (T1, T2-FLAIR and DTI), as well as manual segmentation of the specialist for each

patient. Three methods of automatic multimodal segmentation of MS lesions were analyzed (Bayesian, Frequentist and Clustering) in order to analyze the sensitivity and specificity of lesion detection in the apparently normal white matter (NAWM). The results suggest that the Bayesian segmentation method presented greater robustness and precision in the definition of visibly contrasting lesions in T1 and T2-FLAIR (i.e. hypo and hyperintense lesions) as well as NAWM lesions that are evident in quantitative DTI (FA and ADC). The error associated with the automatic segmentation technique was around $1.51 \pm 0.51\%$ of the total lesion volume being evaluated by the a specialist. We conclude that the use of multimodal MRI images can be used in an automatic segmentation tools, reaching reasonable levels of MS lesion detection, thus making it a useful tool for clinical diagnosis.

Key-words: 1. Magnetic Resonance Imaging. 2. Segmentation. 3. Diffusion Tensor Imaging.

Lista de Figuras

1.1	Tipos de Esclerose Múltipla	6
1.2	Regiões do cérebro comumente afetadas pela MS.	10
1.3	Exemplos de imagens de MRI e lesões de MS	13
1.4	Lesões de MS evidenciadas nos mapas quantitativos de DTI	15
2.1	Sequência de processamento para segmentação de lesões de MS	25
3.1	Distribuição <i>a priori</i> das lesões de Esclerose Múltipla	38
3.2	Modelos populacionais dos mapas quantitativos de DTI	39
3.3	Erros relativos obtidos para cada método de segmentação	42
3.4	Comparação das segmentações automáticas em relação à segmentação manual	44
3.5	Exemplos de segmentação com cada modalidade de imagem e cada método automático	45
3.6	Exemplo de detecção de lesão na NAWM	46

Lista de Tabelas

1.1	Critérios McDonald para o diagnóstico de Esclerose Múltipla	9
-----	---	---

Lista de Abreviaturas

MS	Esclerose Múltipla (<i>Multiple Sclerosis</i>).
MRI	Imagem por Ressonância Magnética (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>).
PD	Densidade de Prótons (<i>Proton Density</i>).
CNS	Sistema Nervoso Central (<i>Central Nervous System</i>).
DWI	Imagem Ponderada em Difusão (<i>Diffusion Weighted Imaging</i>).
DTI	Imagem Ponderada por Tensor de Difusão (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>).
RRMS	Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (<i>Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis</i>).
SPMS	Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>).
PPMS	Esclerose Múltipla Primária Progressiva (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>).
PRMS	Esclerose Múltipla Progressiva com Surtos (<i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>).
T2-FLAIR	Imagem por Atenuação de Flúidos (<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>).

CSF	Líquido cefalorraquidiano (<i>Cerebrospinal fluid</i>).
CIS	Síndrome Clinicamente Isolada (<i>Clinically Isolated Syndrome</i>).
T1-Gd	Imagem Realçada por Gadolínio (<i>Gadolinium Enhanced Imaging</i>).
BBB	Barreira Hematoencefálica (<i>Blood Brain Barrier</i>).
BH	Buracos Negro (<i>Black Holes</i>).
NAWM	Substância Branca Aparentemente Normal (<i>Normal-Appearing White Matter</i>).
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente (<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>).
FA	Anisotropia Fracionária (<i>Fractional Anisotropy</i>).
RA	Anisotropia Relativa (<i>Relative Anisotropy</i>).
RD	Difusividade Radial (<i>Radial Diffusivity</i>).
RF	Radio Frequência (<i>Radio Frequency</i>).
FSL	<i>Oxford Centre for Functional MRI of the Brain</i> .
k-NN	Algoritmo k Vizinhos Próximos (<i>k-Nearest Neighbors</i>).
RNA	Redes Neurais Artificiais.
SVM	Máquina de Suporte Vetorial (<i>Support Vector Machine</i>).
FCM	Algoritmo de C-Médias Sobrepostas (<i>Fuzzy C-Means</i>).
GMM	Modelo de Gaussianas Mistas (<i>Gaussian Mixture Model</i>).
TBSS	<i>Tract-based Spatial Statistics</i> .
TSA	<i>Tract Specific Analysis</i> .
ICBM	Consórcio Internacional para o Mapeamento Cerebral (<i>Internacional Consortium for Brain Mapping</i>).
HCFMRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

HARDI	Imagem de Difusão com Alta Resolução Angular (<i>High Angular Resolution Diffusion Imaging</i>).
DSI	Imagem por Espectro de Difusão (<i>Diffusion Spectrum Imaging</i>).
EPI	Imagem Eco Planar (<i>Echo-Planar Imaging</i>).
SE	Eco de Spin (<i>Spin Echo</i>).
TE	Tempo ao Eco (<i>Time of Echo</i>).
FOV	Campo de Visão (<i>Field of View</i>).
AMM	Método de Mistura Adaptativa (<i>Adaptive Mixtures Method</i>).
CGMM	Modelo de Gaussianas Mistas Restrita (<i>Constrained Gaussian Mixture Models</i>).
EM	Maximização da Esperança (<i>Expectation Maximisation</i>).
FAST-TLE	Estimador Rápido de Função de Verossimilhança (<i>Fast Trimmed Likelihood Estimator</i>).
FLD	Discriminador Linear de Fischer (<i>Fisher linear discriminant</i>).
HMC	Cadeias de Markov Ocultas (<i>Hidden Markov Chains</i>).
MeS	Deslocamento da Média (<i>Mean Shift</i>).
MGR	Reconstrução Morfológica da Escala de Cinza (<i>Morphological Greyscale Reconstruction</i>).
MRF	Campos Markovianos Aleatórios (<i>Markov random fields</i>).
PCA	Análise de Componentes Principais (<i>Principal Components Analysis</i>).

Lista de Símbolos

ψ_A	Erro de Alinhamento Estrutural.
ψ_S	Erro de Sobreposição Cortical.
V_{L+}	Volume de lesão marcadas nas imagens DTI.
V_L	Volume total de lesão (T1,T2-FLAIR e DTI).
V_{GM}	Volume da substância cinzenta.

Sumário

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Abreviaturas	xix
Lista de Símbolos	xxiii
1 Introdução	3
1.1 Esclerose Múltipla: Aspectos gerais e o diagnóstico por imagens . . .	4
1.2 Processamento de imagens em Esclerose Múltipla	16
1.2.1 Coregistro	16
1.2.2 Extração cerebral	16
1.2.3 Correção de inomogeneidade de campo	17
1.2.4 Atenuação de ruído	17
1.2.5 Normalização de intensidade	17
1.2.6 Segmentação tecidual	18
1.3 Objetivos	21
2 Materiais e Métodos	25
2.1 Segmentação multimodal	25
2.1.1 Segmentação por estatística Bayesiana	28
2.1.2 Segmentação por estatística frequentista	29

2.1.3	Segmentação por agrupamento (k-Means)	30
2.2	Modelos cerebrais para análise quantitativa	30
2.2.1	Mapa de lesões de Esclerose Múltipla	31
2.2.2	Mapas populacionais de DTI	32
2.3	Casuística	33
2.4	Métricas de avaliação	33
3	Resultados e Discussão	37
3.1	Mapas populacionais	37
3.2	Avaliação da segmentação automática	41
4	Conclusões	49
	Referências Bibliográficas	51
	Apêndice A - Coregistro em imagens biomédicas	71
	Apêndice B - Impacto da extração cerebral na estimativa da espessura cortical	75
	Apêndice C - Simulador de lesões cerebrais	77
	Anexo A - Comitê de ética em pesquisa	81

Você é jovem, saudável, com possibilidades infinitas na vida - amor, carreira, família. E então...algo estranho acontece. Seu corpo se recusa a fazer o que sempre fez. Talvez a perna esquerda ceda de repente. Ou o braço direito comece a formigar e perca força. Ou você não consegue enxergar com um dos olhos. O que há de errado? O médico pede uma ressonância magnética do cérebro e da medula, encontra cicatrizes reveladoras de lesões - danos ao sistema nervoso central - e dá o diagnóstico. Você tem esclerose múltipla, doença incurável que, daqui a algum tempo, pode incapacitá-lo. E agora, o que fazer com tantos planos para o futuro? [...]

[...] Há um esforço conjunto de neurocientistas do mundo inteiro para encontrar tratamentos, em particular para a esclerose múltipla progressiva. Com os medicamentos aprovados recentemente e outros que ainda se encontram em fase de estudos, existem hoje boas opções para manter a doença sob controle e esperanças reais de vencê-la amanhã.

Fonte: Seleções, Reader's Digest, p. 66-73, dezembro de 2014.

Esclerose Múltipla (Multiple Sclerosis - MS) é uma doença neurodegenerativa que tem ganhado grande atenção nas últimas décadas. Devido ao seu alto impacto socioeconômico, diversos esforços têm sido aplicados para o desenvolvimento de novas técnicas de tratamento e diagnóstico. Dentre estes esforços, a aplicação de imagens por ressonância magnética (Magnetic Resonance Imaging - MRI) tem sido primordial para complementar o exame clínico, no qual oferece grande suporte para o radiologista detectar a doença o mais cedo possível.

Dentre as modalidades de imagens amplamente aplicadas ao diagnóstico da MS, as técnicas de imagens ponderadas em T1, T2 e densidade de prótons (Proton Density - PD) têm sido as bases do protocolo clínico [1, 2, 3]. De fato, uma série de normas têm sido aplicadas pela comunidade médica a fim de padronizar o procedimento diagnóstico com imagens de MRI, sendo esta comumente conhecida como critérios do McDonald [4], no qual é periodicamente revisado [5, 6]. Um dos principais desafios enfrentados no diagnóstico por imagens é garantir uma maior especificidade para detecção de diferentes lesões no sistema nervoso central (Central Nervous System - CNS) e assim classificar as diferentes variantes da MS, auxiliando a tomada de decisão para a estratégia do tratamento farmacológico. Desta forma, a complexidade do diagnóstico tende a aumentar pois a necessidade de novas modalidades de imagens é usualmente crescente.

Nas últimas décadas a aplicação de novas modalidades de imagens em MRI têm sido estudadas para a detecção de lesões e o seu acompanhamento longitudinal. A técnica de imagens ponderadas por difusão (Diffusion Weighted Imaging - DWI),

principalmente a técnica de imagem por tensor de difusão (Diffusion Tensor Imaging - DTI), é uma das modalidades de imagens com grande potencial para o estudo da MS, apresentando uma melhora significativa para a detecção de lesões sutis [7], ainda em estágios iniciais. Contudo, ainda são encontradas dificuldades para a correta avaliação das imagens DTI, devido a fatores técnicos inerentes à esta modalidade de imagem [7, 8].

Outro fator prático que acaba por limitar a aplicação de um protocolo de diagnóstico por imagens multimodais é o aumento considerável do tempo na avaliação manual do especialista. Mesmo com um especialista experiente, a avaliação manual requer um longo tempo para delinear cada lesão cerebral, sendo este um fator limitante para a rotina clínica. Usualmente, a aplicação de técnicas computacionais têm sido de grande ajuda para a segmentação de lesões em protocolos multimodais, o que diminui consideravelmente o tempo total da avaliação do especialista. Contudo, as técnicas de processamento de imagens estão em constante aprimoramento para que sejam adaptados às novas modalidades de imagens.

Por esta razão, neste estudo focamos o aprimoramento de uma técnica de processamento digital de imagens multimodais a fim de proporcionar uma solução viável para a rotina de diagnóstico de MS. Além disso, um objetivo secundário deste estudo é a disponibilidade da ferramenta computacional para uso em pesquisa e na rotina clínica. A organização desta tese de doutorado segue nas seções 1.1 e 1.2 que apresentam, respectivamente, um panorama geral de MS e as alternativas de processamento de imagens atualmente aplicadas no contexto de segmentação de lesões. A seção 2 apresenta os métodos aplicados a segmentação de lesões, no qual introduz o nosso método de segmentação de lesões em imagens DTI. A seção 3 apresenta os resultados e sua respectiva discussão, e, finalmente, a seção 4 conclui este estudo.

1.1 Esclerose Múltipla: Aspectos gerais e o diagnóstico por imagens

MS é classificada como uma doença neurodegenerativa que afeta o CNS, ou seja o cérebro e medula espinhal. MS ainda é uma doença sem cura

e assim deve ser monitorada ao longo da vida, desde o momento em que é diagnosticada. Usualmente, MS pode ser classificada em dois estágios: inflamação e recuperação. Dependendo da "intensidade" de cada estágio e como estes se prolongam no tempo, podemos classificar diferentes subtipos de MS sendo estas a recorrente-remitente (RRMS), secundária progressiva (SPMS), primária progressiva (PPMS) e progressiva recorrentes (PRMS).

O termo RRMS é utilizado para descrever a condição de um paciente no qual tem períodos de debilidades separados por períodos de estabilidade (remissão) e recuperação (parcial ou total da área lesionada). O termo SPMS é utilizado quando o paciente desenvolve uma progressão de debilidade depois de um período de remissão recorrente. Um paciente que desenvolve este subtipo de MS também pode ter momentos de surtos de inflamação (similar ao tipo RRMS). O termo PPMS é utilizado quando o paciente começa com uma progressão de debilidades ao invés de apresentar períodos de remissão. Já o termo PRMS é utilizado quando o paciente apresenta o quadro da PPMS porém ainda assim desenvolve períodos de inflamação aguda, caracterizando um surto envolto ao processo de inflamação progressiva. A Figura 1.1 ilustra cada subtipo de MS.

MS apresenta um processo de neurodegeneração produzido por regiões de inflamação ao longo do CNS, no qual está relacionado com a perda de mielina das células nervosas [9, 10]. Como resultado, os neurônios se tornam muito menos suscetíveis aos impulsos elétricos e à condução dos mesmos. Neste processo inflamatório é recorrente a completa destruição dos neurônios, ocasionando danos irreversíveis a diversas funções cerebrais [10]. MS pode afetar a capacidade motora e cognitiva de uma pessoa por uma variedade de formas [11, 12, 13], porém a condição apresentada por um indivíduo é, usualmente, muito diferente do que é apresentado por outra pessoa. Diversos sintomas são recorrentes no exame clínico como exemplo a sensação de dormência dos membros, fraqueza muscular, cansaço e visão comprometida [9, 10]. No estágio crônico da doença são evidenciados problemas de vertigem, disfunção sexual, intestinal e renal [9, 10]. Apesar disto, é impossível caracterizar um tipo de MS apenas pelo quadro de sintomas que o paciente apresenta, principalmente porque o quadro sintomático varia ao longo do tempo.

Figura 1.1: Diferentes tipos de MS. Os tipos RRMS (85%), SPMS, PPMS (10%) e PRMS (< 5%) são ilustrados em relação a prevalência e suas características de evolução ao longo do tempo. Em geral, o tipo RRMS progride para o estado clínico do tipo SPMS em cerca de 50% dos casos, após 10-15 anos de progressão da doença. Adaptado de [19].

Infelizmente, a exata descrição entre o processo inflamatório e o processo neurodegenerativo ainda permanece desconhecido, sendo amplamente investigado em diversos estudos [14, 9, 10]. Dentre o processo de recuperação do dano feito nas células nervosas, é comumente ocorrido o preenchimento da região por células gliais. A substituição de células nervosas por células gliais é chamada de gliose, no qual cria cicatrizes (placas escleróticas) ao longo do encéfalo. Por esta razão o nome da doença: esclerose múltipla. Os tratamentos que usualmente são praticados visam a redução do processo inflamatório e das remissões. Entretanto, nenhum tratamento tem sido fortemente eficiente para reduzir substancialmente a progressão da debilidade ao longo do tempo. A eficiência da recuperação da lesão também depende do sucesso do sistema de recuperação do corpo humano, sendo assim

uma tarefa altamente complexa de se caracterizar e acoplar ao acompanhamento farmacológico.

As causas da MS ainda permanecem desconhecidas, porém o sistema imunológico tem participação primordial na progressão da doença. O sistema imunológico humano tem dois grandes grupos de células que ajudam a combater infecções. A primeira delas é conhecida como células T (também conhecidas como linfócitos T) no qual extraem informações de elementos externos ao corpo, para produzir a resposta imunológica referente ao antígeno específico. O segundo grupo é conhecido como células B (também conhecidos como linfócitos B) no qual produzem os anticorpos para o efetivo acoplamento entre o linfócito B e o antígeno (similar a um mecanismo chave e fechadura) no qual inativa e remove a célula intrusa. Células B foram recentemente reconhecidas como importante fator para o desenvolvimento da MS, devido a presença de bandas oligoclonais e anticorpos em exames do líquido cefalorraquidiano [15, 16], ou em áreas de inflamação no cérebro e na medula espinhal [9]. Para que estejamos protegidos contra a ação de agentes externos ao nosso organismo, como bactérias e vírus, o sistema imunológico precisa ter a flexibilidade para se adaptar e reconhecer dentre milhões e milhões de corpos externos. O preço por essa flexibilidade é que, em algumas ocasiões, o sistema imunológico reconhece partes do nosso corpo como sendo um agente externo e, assim, ataca-o. Na MS, as células T autorreativas ganham a habilidade de passar pelo corrente sanguínea, através da barreira hematoencefálica, e entrar no ambiente celular do cérebro e da medula espinhal [15, 16], onde eles iniciam a série de eventos que resultam em desmielinização e perda axonal.

Novos casos de MS são diagnosticados em cerca de 1 em 15.000 pessoas no Reino Unido a cada ano [17, 18, 19]. Em 1990, estimou-se que de 250.000 a 350.000 pessoas nos Estados Unidos tiveram o diagnóstico médico de MS, para uma prevalência estimada de cerca de 130 a cada 100.000 pessoas [20, 21]. Muitos estudos têm sido feitos para evidenciar a distribuição da MS através do globo, e assim avaliar se existem evidências de fatores ambientais que podem estar associados ao desenvolvimento da doença [17, 18, 19, 20, 21]. MS é frequentemente considerada uma doença de jovens adultos por ser usualmente diagnosticado em pessoas entre 20 a 40 anos de idade. É incomum a presença de MS em crianças e também é pouco

provável o seu desenvolvimento após 60 anos de idade. Entretanto, o tipo PPMS é usualmente presente em pessoas com idade entre 40 e 50 anos [19, 9]. Apesar de mulheres apresentarem aproximadamente duas vezes mais chances de desenvolver RRMS do que homens, uma estimativa próxima da igualdade de homens e mulheres tem tido apresentado o desenvolvimento de PPMS [19]. Além disso, a epidemiologia da MS tem demonstrado uma forte prevalência da doença em países que em sua população seja caucasiana (Europa e América do Norte) em comparação com países com população negra e asiática (Chineses e Japoneses). Estudos têm mostrado que filhos(as), irmãos(ãs), primos(as), de pessoas com MS (com parentesco de primeiro grau) têm maior risco de desenvolver a doença do que uma pessoa na população em geral [9]. De fato, o risco para estes casos aumenta para 3%, em comparação com 0.2% da população em geral [9].

A aplicação de diversas modalidades de imagens em MRI tem sido de grande ajuda para complementar o protocolo de diagnóstico, devido a dificuldade da definição da MS apenas utilizando o avaliação clínica. Porém, não existe uma definição exata das regiões do CNS que são afetadas pela MS. O surgimento de lesões em regiões como corpo caloso, pedúnculo cerebelar e medula espinhal são frequentes [9, 10] e servem como preditores de MS, contudo, o número, tamanho, localização e orientação das lesões podem ser utilizadas apenas para implicar se tais lesões são consistentes com MS. A principal razão para isto é que apesar dos exames em imagens de MRI serem sugestivos para MS, por exemplo apresentando lesões no cerebelo e no corpo caloso, estes não são conclusivos, especialmente para pessoas com idade acima de 50 anos. Por esta razão que os exames de MRI tem de ser entendidos à luz dos sintomas apresentados pelo exame clínico. Ainda assim, a sensibilidade para detectar anormalidades ao longo do cérebro tem tornado os exames em MRI essenciais para o diagnóstico de MS. Para isto, uma série de normas têm sido implementadas para o auxílio da avaliação por imagens, sendo os critérios de McDonald amplamente utilizado [4] e revisado periodicamente [5, 6]. Dentre os critérios de McDonald, são estipulados a complementaridade entre a evidência de lesões (dada pelas imagens em MRI) quanto a evolução dos sintomas ao longo do tempo. A Tabela 1.1 resume os principais critérios de avaliação.

Apresentação clínica	Informação adicional para o diagnóstico de MS
Dois ou mais surtos clínicos; evidencia clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Nenhuma
Dois ou mais surtos clínicos; evidencia clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrado pelo exame MRI <i>ou</i> Duas ou mais lesões detectadas por MRI e positivo no teste no líquido cefalorraquidiano (Cerebrospinal fluid - CSF) <i>ou</i> Esperar segundo surto clínico em lugar diferente
Um surtos clínicos; evidencia clínica objetiva de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo, demonstrado pelo exame MRI <i>ou</i> Segundo surto clínico em lugar diferente
Um surto clínico; evidencia clínica objetiva de 1 lesão (apresentação monossintomática; síndrome clinicamente isolada (CIS))	Disseminação no espaço, demonstrado pelo exame MRI <i>ou</i> Duas ou mais lesões detectadas por MRI e positivo no teste CSF <i>e</i> Disseminação no tempo, demonstrado por MRI <i>ou</i> Segundo surto clínico em lugar diferente
Progressão neurológica sugestiva para MS	Positivo no teste CSF <i>e</i> Disseminação no espaço, demonstrado por 1) Nove ou mais lesões cerebrais em T2 <i>ou</i> 2) 2 ou mais lesões na medula espinhal, <i>ou</i> 4-8 lesões cerebrais junto com medula espinhal <i>ou</i> Disseminação no tempo, demonstrado por MRI <i>ou</i> Progressão continuada por 1 ano

Tabela 1.1: *Criterios McDonald para o diagnóstico de Esclerose Múltipla*

Corte sagital do cérebro

Figura 1.2: Regiões do cérebro que são comumente afetadas pela MS. Adaptado de [19].

De forma geral, as lesões de MS são comumente vistas como pontos mais claros (ou escuros) em diferentes modalidades de imagens em MRI. A distorção local do sinal (em comparação com a região circunvizinha ou contralateral) é preditora de lesão de MS, porém sua interpretação pode ser dada por diversos fatores como edema, inflamação, dano axonal e desmielinização [22], o que torna a avaliação por imagens pouco específica [22, 3, 10]. A Figura 1.2 exemplifica as principais regiões cerebrais que são afetadas pela MS.

Imagens ponderadas em T2 e PD apresentam lesões com hipersinal que podem ocasionalmente medir alguns centímetros de diâmetro. São usualmente lesões focais de forma geométrica arredondada ou oval com fronteira relativamente bem circunscrita. Estas lesões podem ocorrer em qualquer parte do CNS onde existe

mielina, mas lesões próximas dos ventrículos e corpo caloso são altamente frequentes, podendo também surgir em localizações subcorticais e infratentorial [2]. Apesar da MS ser uma doença preferencialmente da substância branca, é relativamente comum o surgimento de lesões que envolvem regiões da substância cinzenta, como o cortex cerebelar, tálamo e ganglios da base [23]. A presença destas lesões corticais tem sido descrita em diversos estudos patológicos [24], porém tais lesões são difíceis de serem detectadas com exames convencionais de MRI devido a similaridade de sinal da lesão de MS e a substância cinzenta local (efeito de volume parcial do CSF e o sulco adjacente [25]). A maioria das lesões vistas em T2 se desenvolvem sem a presença de sintomas clínicos, mas a maioria dos surtos clínicos são associados com novas lesões em MRI [26, 27]. Em média, pacientes com MS desenvolvem de 4 a 5 novas lesões visíveis em MRI, porém com grande variabilidade entre indivíduos [26].

Imagens T2 com sequência de aquisição por atenuação de fluido (Fluid Attenuated Inversion Recovery - FLAIR) (T2-FLAIR) também são comumente aplicadas ao diagnóstico de MS, no qual produzem imagens anulando o sinal do CSF por inversão de pulso usualmente ajustados entre 1.800 e 2.500 milissegundos [10], o qual aumenta fortemente o contraste de lesões localizadas na área periventricular. A água encontrada envolta nos tecidos também é afetada pela técnica de imagem T2-FLAIR, no qual oferece um melhor contraste de lesões do que usualmente visto em imagens T2 ou PD, particularmente na substância cinzenta (até 30% melhor) [3]. Por causa da grande melhora de contraste de lesão evidenciado em regiões justacorticais, ventriculares e, especialmente, na substância cinzenta, as imagens T2-FLAIR tem sido fortemente utilizada por radiologistas na rotina clínica. Infelizmente, imagens T2-FLAIR são menos sensíveis em lesões no cerebelo e no tronco cerebral, tornando-se assim um técnica de imagem que acaba por subestimar as lesões na fossa posterior [28, 29].

Outra modalidade de imagens amplamente utilizada na rotina clínica é a técnica de imagem por contraste ativo (usualmente aplicando Gadolínio (Gd) como agente de contraste) em protocolos de aquisição ponderados em T1 (T1-Gd). Imagens T1-Gd são notadamente mais sensíveis para detectar a atividade das lesões de MS, sendo usualmente um biomarcador da quebra da barreira hematoencefálica (Blood-Brain Barrier - BBB) e também histologicamente correlacionadas com a

fase inflamatória da lesão [10, 9]. Em MS, a maioria das lesões passam por uma fase de desenvolvimento que geralmente persiste por 2-6 semanas [22]. Somente uma pequena parcela de lesões demonstram uma fase de desenvolvimento de 3-4 semanas [22, 10], sendo raros os casos de placas que podem aumentar contraste por Gd após 6 semanas [22]. A história natural do aumento de contraste por Gd é altamente variável e imprevisível. Dentre as possíveis evoluções, a perda e degeneração axonal é assumida como a pior contribuição para a piora do quadro clínico e debilidade [30]. Aproximadamente 80% das lesões que aumentam contraste por T1-Gd são hipointensas em relação às imagens T1. Entretanto, uma vez que o contraste diminui, as lesões hipointensas podem se tornar isointensas, e menos de 40% delas se desenvolvem para a lesão persistente (conhecidas como "black holes") [22, 10]. As lesões em T1-Gd podem se diferenciar em tamanho, forma ou padrões, sendo em sua maioria (68%) sobre um padrão nodular. Outros 23% das lesões em T1-Gd apresentam uma forma de anel e 9% têm outros padrões de aumento de contraste [31]. Alguns estudos sugerem que T1-Gd não é um marcador para debilidade tardia ou comprometimento funcional no acompanhamento a longo prazo [22], contudo, segundo os critérios de McDonald, imagens T1-Gd podem ser utilizadas para o diagnóstico precoce de MS. Além disso, quase todas as lesões em T1-Gd têm correspondência com anormalidades evidenciadas por imagens T2, porém em alguns casos imagens T1-Gd podem preceder o exame em T2 por algumas horas ou dias [22].

Uma lesão "black hole"(BH) é definida como qualquer anormalidade hipointensa em imagens T1 que concordam com a mesma região de hipersinal em imagens T2. BH são consideradas como lesões agudas, evidenciando seu estado crônico e persistente [22]. Alguns autores consideram uma verdadeira BH como lesões hipointensas, no qual não mostram aumento de contraste (em imagens T1-Gd) e persistem por mais de 6 meses. Seu sinal pode variar desde o que é notado na substância cinzenta, sendo comumente visíveis por períodos relativamente curtos, no qual podem aumentar ou encolher em tamanho, e eventualmente manter seu estado de sinal hipointenso [32]. O princípio envolvido no hiposinal apresentado em imagens T1 é correlacionado com o aumento do espaço extracelular devido ao aumento de líquido e perda de componentes estruturais (mielina). Patologicamente, isto pode

Figura 1.3: *Exemplo de modalidades de imagens comumente aplicadas ao diagnóstico de MS e os respectivos padrões de lesões.*

estar envolvido com a destruição do tecido ou aumento da presença de líquido, sendo altamente dependente da idade da lesão. Lesões hipointensas recentes (novas) podem refletir uma combinação de efeitos como inflamação, edema, demielinização, remielinização recente, perda axonal e gliose [32]. Veja a Figura 1.3 que exemplifica o padrão de lesões comumente vistas em MS, a partir das técnicas de imagens de MRI discutidas anteriormente.

Mais adiante, a maioria das lesões (especialmente em estágio inicial de desenvolvimento) são bem descritas pelas técnicas convencionais de imagens em MRI, contudo as mudanças sutis e difusas através da substância branca aparentemente normal (Normal-Appearing White Matter - NAWM) tem sido melhor evidenciadas por outras técnicas de imagens como transferência de magnetização

[33], imagens ponderadas por difusão [10, 34, 8] e espectroscopia [35]. A NAWM é definida como áreas que aparentam-se normais em imagens convencionais de MRI, apesar de apresentarem lesões em outras modalidades de imagens (e.g. DTI). A deficiência da especificidade para a extensão do dano no tecido, impõe limitações para as técnicas de imagens convencionais no caso de lesões na NAWM [36, 37], o que aumenta a necessidade da investigação de outras técnicas de imagens para complementar o diagnóstico de MS.

As imagens por tensor de difusão (DTI) têm apresentado um grande potencial para o diagnóstico de lesões em MS, principalmente pelos promissores resultados no acompanhamento da progressão da lesão e seu impacto na NAWM [38, 39, 40, 41, 42]. Estudos recentes reportam o aumento consistente dos valores do coeficiente de difusão aparente (Apparent Diffusion Coefficient - ADC) e consequente diminuição nos valores de anisotropia fracionária (Fractional Anisotropy - FA), tanto nas lesões visíveis em T2 quanto na NAWM [43, 10, 44, 45]. Durante os últimos 10 anos, graças ao desenvolvimento de técnicas de aquisição de imagens mais sofisticadas e precisas, as imagens DTI têm mostrado um grande potencial para o estudo da MS. Os principais achados com estudos *post mortem* relacionam as mudanças de difusibilidade em MS devido ao processo de desmielinização e perda axonal [10, 45]. Além disso, DTI reflete uma variedade de características patológicas em concordância com lesões vistas em T2, mostrando anormalidades mais intensas em regiões da NAWM [34, 46, 47]. As medidas de anisotropia mostram um potencial maior de sensibilidade do que as medidas de difusibilidade. Contudo, uma forte correlação entre as medidas de anisotropia e as características patológicas da MS ainda não é bem entendida, mas já mostram bons resultados em relação ao grau de inflamação e desmielinização encontrada na NAWM [2].

Usualmente, a técnica de avaliação de imagens DTI que tem sido amplamente estudada trata o histograma da imagem para acessar o impacto global da MS no indivíduo. A análise por histograma oferece uma visão global da extensão de lesões encontradas no encéfalo, o que complementa as evidências marcadas nos exames T1 e T2 [1, 48, 49]. Tipicamente, pacientes com MS apresentam um valor médio de ADC maior do que visto em controles, e, concomitantemente, menor valor médio de FA [1, 50]. Utilizando esta análise por histograma [49, 51, 52], foi verificado que

Figura 1.4: Lesões de MS evidenciadas nos mapas quantitativos de DTI, ou seja, **a** mapa de ADC e **b** mapa de FA (**c** com mapa tensorial). Em **d**, **e** e **f** são vistas as mesmas lesões em orientação sagital. É possível notar distorções dos padrões de anisotropia e difusibilidade em regiões que podem estar vinculadas às lesões visíveis por imagens convencionais de MRI. Adaptado de [34].

pacientes com SPMS obteve um maior deslocamento de valores médios para ADC e FA quando comparado com pacientes com RRMS. Apesar dos pacientes com RRMS não mostrarem diferenças com controles, em relação a medidas relacionadas a DTI em NAWM [51, 52], os pacientes com SPMS mostraram diferenças significativas. Atualmente, têm sido amplamente sugerido que imagens DTI possam complementar as técnicas convencionais de MRI para a melhor caracterização de lesões em MS, assim como em NAWM [53].

Apesar dos recentes avanços em neuroimagem aplicado ao estudo da MS, ainda existem limitações práticas que precisam de avanços futuros. Primeiramente, a atual necessidade de aquisição multimodal em MRI para o diagnóstico de MS tem ampliado ainda mais a complexidade de avaliação dos diferentes variantes da doença, tornando-se uma tarefa laboriosa. Em segundo lugar, o surgimento de novas técnicas de imagens oferece novos desafios tanto para o acoplamento com as técnicas convencionais de imagem quanto para o tratamento de dados (pré

e pós processamento). A comunidade científica tem ampliado o entendimento, manipulação e aplicação de imagens DTI em MS, porém uma análise individualizada ainda é necessária para poder aplicar DTI no protocolo específico de pacientes com MS. A seção 1.2 expõe os principais paradigmas de segmentação de lesões, mostrando seus avanços e desafios a serem alcançados, sendo, ao final, a contribuição desta tese de doutoramento.

1.2 Processamento de imagens em Esclerose Múltipla

O procedimento de segmentação em imagens de MRI é usualmente um processo complexo que está suscetível a diversas fontes de erro, devido a fatores como ruído, efeito de volume parcial, movimento, variações anatômicas, artefatos de susceptibilidade magnética e inomogeneidade de campo radio frequência (RF) [54]. Assim, antes de qualquer procedimento de segmentação, é comum o pré processamento da imagem, no qual usualmente são adotadas as seguintes etapas:

1.2.1 Coregistro

O procedimento de coregistro é comumente aplicado para a normalização espacial das imagens multimodais do paciente, no qual ajusta todas as modalidades de imagens para um espaço comum (podendo ser o espaço nativo ou estereotático) [55, 56]. Existem diversos estudos que definem as bases do processo de coregistro e cada modelo tem seus pontos fortes e fracos, dependendo da aplicação que se tem interesse [57, 58]. Devido ao extensivo estudo do coregistro em imagens biomédicas, a sua discussão é apresentada no Apendice 1 no qual faz uma análise da literatura para definir qual a abordagem de alinhamento de imagens é mais adequado para o tratamento de imagens multimodais em MRI aplicados à MS.

1.2.2 Extração cerebral

O procedimento de extração cerebral é aplicado a fim de restringir a informação contida na imagem apenas para tecidos de interesse. Diversas ferramentas têm sido apresentadas pela comunidade científica, sendo os métodos

oferecidos pelo pacote de processamento FSL [59] e Freesurfer [60] os mais comumente utilizados. Contudo, a qualidade dos resultados obtidos por cada método ainda é um debate aberto na área (principalmente em modalidades de imagem como DTI). Usualmente, o processo de extração cerebral é usualmente feito no início da sequência de processamento, ou seja, antes do processo de coregistro, com o objetivo de aumentar a precisão do alinhamento do encéfalo [61, 62]. Um estudo complementar que visa avaliar a importância da extração cerebral em medidas quantitativas do encéfalo é apresentado no Apendice 2.

1.2.3 Correção de inomogeneidade de campo

A intensidade de sinal do mesmo tecido pode sofrer variações de intensidade através da imagem devido à inomogeneidade dos campos magnéticos estático e dinâmico (gradientes de campo) dentro do tomógrafo [63, 64]. Os métodos de correção de campo reduzem a variação de intensidade dos tecidos utilizando uma filtragem de banda de baixa frequência, sendo o método por interpolação BSpline o mais utilizado atualmente [63, 64].

1.2.4 Atenuação de ruído

O processo de aquisição da imagem também pode introduzir incertezas numéricas no valor do voxel [65]. Diversos métodos de redução de ruído têm sido discutidos na literatura [66, 67, 68, 69, 70], sendo alguns estudos diretamente aplicados para o tratamento de imagens para o estudo da MS [71, 69, 72]. Contudo, a aplicação de um método de redução de ruído deve ser aplicado com cuidado, pois também há o risco de introduzir artefatos (principalmente em distorções de contraste e definição de borda).

1.2.5 Normalização de intensidade

Alguns métodos de segmentação tecidual necessitam que a intensidade de tom de cinza na imagem seja similar a intensidade apresentada nas imagens de referência. Com isso, a normalização de intensidade é um passo que se faz necessário. De forma geral, os métodos de normalização comumente aplicados na literatura são baseados

no ajuste de histograma, sendo a imagem alvo reajustada para uma faixa de valores predefinidas na imagem de referência, ou vice versa [73, 74].

1.2.6 Segmentação tecidual

Muitos estudos de revisão sobre métodos de segmentação têm adotados um padrão de classificação dos algoritmos baseado em sua formulação matemática [75, 76], sendo, em geral, os métodos de segmentação classificados de acordo com as seguintes classes:

- **Métodos supervisionados:** Estes métodos "aprendem" a definição de lesões a partir de exemplos previamente segmentados por outro método, por exemplo a segmentação manual. Exemplos de imagens usualmente são fornecidas por um "banco de treinamento" e é necessária a sua disponibilidade antes do procedimento de segmentação propriamente dito.
- **Método não supervisionados:** Estes métodos não requerem o uso de dados previamente marcados para definir uma segmentação de lesões. Bons exemplos de método não supervisionados são os algoritmos de agrupamento que separam os voxels da imagem em diferentes grupos (*clusters*), baseados, por exemplo, na intensidade de tom de cinza. É usual a adoção de métodos que separam a substância branca, substância cinzenta, CSF e a lesão de MS [77, 78, 54, 71].

Métodos de aprendizagem supervisionados têm sido amplamente empregados e oferecem resultados eficientes para a segmentação de lesão em MS [71, 76]. Contudo, devido a grande heterogeneidade da MS e também a potencial variabilidade de sinal presente nas diferentes modalidades de imagem em MRI, a base de dados de treinamento precisam ser definidas com atenção. Como a definição dos dados de referência é usualmente adotada a partir da segmentação manual, fatores como a variabilidade intra e inter avaliadores devem ser considerados [76].

O objetivo primário destes métodos é a segmentação das lesões de MS com o auxílio de um base dados previamente selecionada. Para comparar qualquer imagem de entrada com aquelas provindas do banco de dados, um conjunto de características (intensidade de cinza, gradiente local ou outra medida quantitativa) precisa ser selecionado, assim é possível distinguir a lesão de MS em relação ao tecido adjacente.

O conjunto de características é então empregada em um dos muitos algoritmos de aprendizado de máquina disponíveis na literatura, como exemplo k-nearest neighbors (k-NN), rede neurais artificiais (RNA), segmentação Bayesiana ou support vector machine (SVM) [79, 76, 80, 81].

A própria seleção de atributos empregado no classificador é um dos aspectos que podem ser utilizados para diferenciar os métodos supervisionados. No caso da segmentação de lesões em MS, um atributo clínico amplamente utilizado é a intensidade de cinza presente em cada voxel de cada modalidade de imagem (T1, T2, PD e outras), no qual reflete uma característica da lesão medida *a priori*. Por exemplo, é conhecido que as lesões de MS em imagens T2 e PD são hiperintensas em relação a NAWM.

Outro método que têm sido muito requisitado para a tarefa de segmentação de lesões em MS é o paradigma de segmentação Bayesiano. Neste contexto, o banco de dados de treinamento é utilizado para estimar um modelo de probabilidade *a priori*, no qual é facilmente combinado com o teorema Bayesiano de probabilidade [82]. Uma extensão deste paradigma de segmentação considera que a intensidade dos voxels de cada tecido segue uma distribuição Gaussiana, e assim o dado de treinamento emprega a parametrização necessária para modelar a distribuição Gaussiana de cada tecido cerebral.

Por outro lado, os métodos não supervisionados não necessitam de um dado de treinamento. Ao invés disso, este tipo de método de segmentação formaliza a definição da lesão usando algoritmos que combinam o conhecimento anatômico e da própria imagem do paciente. Exemplos comuns são os métodos de agrupamento (*clusters*), no que reagrupam os voxels baseando-se nos valores de intensidade de cinza [83, 84, 85]. Alguns destes método também se utilizam da informação anatômica (atlas e templates cerebrais) com o objetivo de restringir a classificação dos voxels na imagem. É importante notar que o uso de atlas cerebrais é diferente de se utilizar um banco de dados, pois o atlas é uma representação de algum conhecimento anatômico (e.g. probabilidade de substância branca, localização anatômica) e é independente do protocolo de aquisição.

Para indivíduos saudáveis, estes métodos têm sido amplamente empregados para classificar tecidos como a substância branca, substância cinzenta e CSF, em

imagens T1 por exemplo. Algoritmos como C-médias adaptativo (Fuzzy C-Means - FCM) [71, 86] e modelo de Gaussianas mistas (Gaussian Mixture Model - GMM) [87, 88, 76] são comuns em diversos estudos aplicados à segmentação de lesões em MS. Neste caso, ao assumir que a lesão de MS têm a característica de ser hiperintenso em imagens T2, PD e T2-FLAIR e, concomitantemente, hipointensas em imagens T1 faz com que os algoritmos FCM e GMM sejam rapidamente aplicáveis. Desta forma, é possível complementar a boa resolução espacial da imagem T1 com a alta sensibilidade das imagens T2 e PD para detecção de lesão. Outra vantagem destes métodos é a capacidade de segmentar todo o encéfalo com um único procedimento computacional. As principais características entre os métodos aplicados ao estudo de MS estão ilustrados da Tabela 1.2.

Tabela 1.2: *Resumo das abordagens de segmentação de lesões em MS em relação às sequências e algoritmos. Os acrônimos dos algoritmos são (em inglês): adaptive mixtures method (AMM), artificial neural networks (ANN), constrained Gaussian mixture models (CGMM), expectation maximisation (EM), fast trimmed likelihood estimator (FAST-TLE), fuzzy C-means (FCM), Fisher linear discriminant (FLD), hidden Markov chains (HMC), k-nearest neighbours (kNN), mean shift (MeS), morphological greyscale reconstruction (MGR), Markov random fields (MRF) and principal components analysis (PCA). Os acrônimos para as lesões e sequências de imagem são (em inglês): diffusion tensor imaging (DTI), black holes (BH), enhanced lesions (EL), and hyperintense T2 lesions (HL).*

	Artigo	Algoritmos	Imagens	Lesões
Atlas	Van Leemput et al. [89]	EM+MRF	PD,T1,T2	HL
	Zijdenbos et al. [90]	ANN	PD,T1,T2	HL
	Wu et al. [91]	kNN	PD,T1Gd,T2	EL,BH,HL
	Shiee et al. [92]	FCM	PD,T1,T2, T2-FLAIR	HL
	Shiee et al. [93]	FCM	T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Bricq et al.[78]	FAST+HMC	T2,T2-FLAIR	HL
	Prastawa e Gerig [94]	Partição Local	T1,T2	HL
	Kroon et al. [95]	PCA	T1,T2,FLAIR,DTI	HL
	Souplet et al. [96]	EM+GMM	T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Tomas e Warfield [97]	Bayesiano	T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Akselrod-Ballin et al. [98]	Arvore de decisão	PD,T1,T2,T2-FLAIR	HL
Seg.	Kamber [99]	ANN	PD,T1,T2	HL

Manual	Goldberg et al. [100]	ANN	PD,T2,T2-FLAIR	EL,HL
	Alfano et al. [101]	Clusters	PD,T1,T2	HL
	Anbeek et al. [81]	kNN	PD,T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Sajja et al. [102]	Parzan	PD,T2,T2-FLAIR	HL
	Datta et al. [103]	Parzan	PD,T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Anbeek et al. [104]	kNN	T2-FLAIR	HL
	Styner et al. [105]	Bayesiano	T1,T2,T2-FLAIR	HL
	Scully et al. [106]	AdaBoost	T1,T2,T2-FLAIR,DTI	HL
	Subbanna et al. [107]	EM+MRF	PD,T1,T2	BH,HL
Tecido	Freifeld et al. [108]	EM+CGMM	PD,T1,T2	BH,HL
	Khayati et al. [109]	Bayes+MRF	PD,T1,T2	HL
	García-Lorenzo et al. [110]	EM+MeS	T2-FLAIR	HL
	García-Lorenzo et al. [111]	EM	T1,T2,T2-FLAIR	HL
Lesão	Bedell e Narayana [112]	Limiar	T1, T1Gd	EL
	Bourdreaux et al. [113]	FCM	PD,T2	HL
	He e Narayana [114]	MGR	T1,T1Gd	El
	Datta et al. [115]	MGR	T1,T1Gd,T2,T2-FLAIR	El

1.3 Objetivos

Recentemente, com os avanços nas técnicas de aquisição e processamento de imagens DTI, foi possível o seu uso para a análise de lesões em MS. Inicialmente, devido a diversas limitações como nível de ruído e distorções geométricas, as imagens DTI foram analisadas por métodos estatísticos sendo os métodos TBSS (Tract-based spatial statistics) [116, 117] e TSA (Tract-specific analysis) [118] os mais aplicados atualmente. Porém, tais métodos apenas avaliam anormalidades macroscópicas, que são evidenciadas por comparação de grupos de indivíduos. Desta forma, fica impossibilitado a avaliação em um único indivíduo, sendo usualmente a avaliação manual ou por histograma [49, 119, 120] os métodos mais comuns e práticos para avaliação de casos clínicos. Felizmente, diversos esforços têm sido feitos para corrigir os problemas associados a avaliação de DTI, sendo atualmente disponíveis métodos

robustos de atenuação de ruído [66] e correção de distorções geométricas [121]. Assim, podemos propor uma sequência de processamento de imagens adequado para tratar os dados DTI, em conjunto com os dados convencionais de MRI.

O presente projeto vislumbra a criação de uma novo processo de segmentação de lesões aplicado a avaliação multimodal de MS, utilizando imagens convencionais e DTI. Para isto, toda uma sequência de processamento de imagens foi proposta, no qual foram utilizados os métodos mais recentes de avaliação de imagens digitais. Visamos também a validação dos mapas quantitativos de DTI (FA, ADC e outros) como informação complementar ao diagnóstico multimodal de MS, devido ao ampla discussão na literatura voltada ao grande potencial de imagens DTI para a avaliação de lesões na NAWM. Concomitantemente, como resultados secundários provindos deste projeto de pesquisa, visamos a disponibilização tanto do método computacional proposto neste estudo (sendo oferecido como módulo de processamento do programa 3DSlicer [122]) quanto uma ferramenta de simulação de lesões de MS (apresentada no Apendice 3).

A união de técnicas de imagens e processamento de dados tem sido demonstrado como um grande aliado para o tratamento e acompanhamento da MS, o que identifica um caminho próspero para os próximos anos de pesquisa e clínica.

“A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído.”

Confúcio

Materiais e Métodos

2.1 Segmentação multimodal

A sequência de processamento de imagens ilustrada na Figura 2.1 foi proposta com o objetivo de segmentar as lesões presentes tanto nas imagens convencionais quanto nas imagens DTI.

Figura 2.1: Diagrama que ilustra a sequência de processamento de imagens aplicada à segmentação de lesões na substância branca, acoplando tanto as lesões estruturais (hiper e hipointensas) quanto as lesões na NAWM. O método de segmentação aplicado na etapa "Segmentação de Lesões" (no processamento de imagens DTI) pode ser substituído por três algoritmos, sendo estes descritos na seções 2.1.1, 2.1.2 e 2.1.3.

Primeiramente, a sequência de análise é separada em duas vertentes, uma

para as imagens convencionais (T1 e T2-FLAIR) e outra para os mapas quantitativos de DTI, tanto FA e ADC quanto os mapas de anisotropia relativa (Relative Anisotropy - RA) e difusividade radial (Radial Diffusivity - RD). Em segundo lugar, o paradigma de segmentação adotado para as imagens T1 e T2-FLAIR foi ajustado a partir de uma abordagem já bem estabelecida na literatura [123], no qual utiliza os paradigmas de segmentação baseado nos algoritmos de Gaussianas mistas e refinamento por processos aleatórios Markovianos. O procedimento adotado para a segmentação de lesões nos mapas quantitativos de DTI segue conforme a lista:

1. **Normalização pela imagem populacional de DTI:** Nesta etapa a imagem do paciente é coregistrada para o espaço padrão, definido pelo International Consortium for Brain Mapping (ICBM). Esta etapa utiliza o template padrão desenvolvido por Mori et al. [124] sendo útil para a aplicação do coregistro com imagens DTI.
2. **Ajuste de Histograma:** O procedimento de ajuste de histograma é necessário para que seja possível a comparação de normalidade entre voxels, ou seja a comparação dos voxels da imagem do paciente em relação aos dados da imagem populacional de DTI, para cada mapa quantitativo. Para isto o método de ajuste de histograma baseado no método de ajuste de pontos críticos [125].
3. **Cálculo de Resíduos:** O método de comparação adotado é baseado no desvio quantitativo, voxel a voxel, segundo a imagem normalizada do paciente e a imagem populacional de DTI, sendo esta etapa já descrita em outros estudos [126, 127]. A imagem resultante desta etapa evidencia as regiões de anormalidade presentes na imagem do paciente, sendo estas um preditor de lesões de MS.
4. **Aumento de Contraste por Função Logística:** O uso de realce de sinal por função logística é uma etapa importante para aumentar a sensibilidade do procedimento de segmentação, no qual visa aumentar o contraste entre lesões e o tecido adjacente. Esta etapa é importante pois o resultado da etapa anterior usualmente contém artefatos de coregistro devido a variabilidades anatômicas.

Por esta razão, o ajuste de contraste pela curva logística auxilia a diminuição de falsos positivos.

5. **Segmentação de Lesões:** Esta etapa é responsável por definir o mapa de lesões segmentadas no conjunto de mapas quantitativos de DTI, sendo todas as informações dos mapas FA, ADC, RA e RD acoplados no paradigma de segmentação adotado. Para isto, os processos descritos nas seções 2.1.1, 2.1.2 e 2.1.3 são utilizados neste estudo. Ao final desta etapa, um mapa de lesões é gerado a fim de estimar tanto as lesões da NAWM quanto as lesões visíveis nas imagens convencionais.
6. **Restrição de Lesões na Substância Branca:** Aqui o mapa de lesões gerado na etapa anterior é filtrado para que apenas as lesões contidas na substância branca sejam identificadas como lesões reais. Este procedimento utiliza uma máscara binária retirada da imagem T1 do paciente, sendo esta obtida pela sequência de processamento das imagens T1 e T2-FLAIR (Figura 2.1).
7. **Refinamento de Lesões por Morfologia Estrutural:** Esta última etapa do processamento de DTI é voltado para retirar falsos positivos devido a morfologia da lesão de MS [128]. É conhecido que as lesões de MS apresentam, usualmente, formas arredondadas com bordas suaves [9, 10], por esta razão é aplicado um operador morfológico espacialmente isotrópico para reduzir a segmentação de lesões com geometria amorfa.

Finalmente, após todos os procedimentos de segmentação (T1, T2-FLAIR e DTI) serem feitos, os dois mapas de lesões são acoplados para formar um único mapa conjunto de lesões. Neste mapa conjunto são evidenciados tanto as lesões visíveis em T1 e T2-FLAIR (hiper e hipointensas) quanto as lesões da NAWM. As próximas seções introduzem com maiores detalhes os algoritmos de segmentação que são aplicados na etapa "Segmentação de Lesões", da sequência de processamento nos mapas de DTI.

2.1.1 Segmentação por estatística Bayesiana

A estatística Bayesiana provê uma forma simplificada para ajustar o grau de crença (sobre a forma de funções densidade de probabilidade) de um evento a partir da evidencia de novas informações. A Equação (2.1) define o teorema de Bayes, sendo simplificado para aplicação em imagens digitais [129].

$$P(L_i|x_i) = P(x_i|L_i).P(L_i) \quad (2.1)$$

Sendo $P(L_i)$ conhecido como a probabilidade *a priori* no qual representa o grau de conhecimento sobre a hipótese que esta sendo analisada (no voxel da posição i). Este grau de conhecimento é atualizado devido a medidas experimentais através da função de verossimilhança ($P(x_i|L_i)$), que, finalmente, leva para a distribuição de probabilidade *a posteriori* ($P(L_i|x_i)$), representando o estado de conhecimento após a introdução de novos dados. De forma qualitativa, o teorema de Bayes encapsula um processo de aprendizagem [129].

A função de distribuição *a priori* pode ser formalizada com métodos paramétricos (por exemplo o modelos de Gaussianas Mistas) ou não paramétricos (por exemplo utilizando janelamento Parzen) [129]. Neste estudo, a fim de segmentar lesões nos mapas quantitativos de imagens DTI, fez-se necessário criar uma distribuição de probabilidade das lesões de MS ao longo do todo o encéfalo. Para isto uma distribuição de lesões de MS foi gerada a partir de dados reais (seguindo a descrição da seção 2.2.1) e, assim, pode-se aplicar a Equação (2.1) para se determinar o mapa final de lesões.

O procedimento de segmentação conjunta com todos os mapas quantitativos de DTI foi obtido seguindo a Equação (2.2), no qual acopla todos as previsões de lesões em todas as medidas quantitativas adotadas neste estudo, ou seja, FA, ADC, RA e RD. Em resumo, uma lesão somente é considerada como sendo verdadeira se for maximizada na função de probabilidade *a posteriori* do mapa conjunto de DTI.

$$\max \left(\prod_m P^{(m)}(L_i|x_i) \right) = \max \left(\prod_m P^{(m)}(x_i|L_i).P(L_i) \right) \quad m=FA,ADC,RA,RD \quad (2.2)$$

2.1.2 Segmentação por estatística frequentista

Outra abordagem possível de ser aplicada é a análise frequentista por testes estatísticos normalizados. Uma forma conveniente de tratar os desvios de cada mapa quantitativo de DTI é a comparação do valor Z (Z -score) voxel a voxel do paciente em comparação com a amostra de indivíduos saudáveis. Neste caso, a utilização dos mapas quantitativos ilustrados na Figura 3.2 são úteis para se calcular o valor Z como dado na Equação (2.3)

$$Z_i^{(m)} = \frac{(x_{i,P}^{(m)} - \mu_{i,S}^{(m)})}{\sigma} \quad m=FA,ADC,RA,RD \quad (2.3)$$

Onde $\mu_{i,S}^{(m)}$ é o valor esperado do voxel da posição i , da amostra de indivíduos saudáveis S , comparado com o valor do voxel $x_{i,P}^{(m)}$ da imagem do paciente P , sendo ambos no mapa $m = FA, ADC, RA, RD$. O valor Z marcado acima de um limiar crítico é adotado como sendo uma medida anormal, o que é adotado como sendo um lesão de MS. O valor de limiar adotado foi de $Z_i \geq 2.5$. Além disso, de forma a restringir erros de segmentação devido a presença de valores Z anormais (*outliers*), também restringimos os valores Z por um limiar superior de 5.0, ou seja, como visto na Equação (2.4).

$$l_i^{(m)}[Z_i^{(m)}] = \begin{cases} 1 & \text{se } 2.5 \leq Z \leq 5.0 \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad \text{sendo } L_i = \prod_m l_i^{(m)} \quad (2.4)$$

Esta abordagem frequentista é uma generalização dos métodos TBSS e TSA, no qual simplifica o método estatístico para a definição de lesões locais, dadas pela imagem de um único paciente. Como visto anteriormente, os métodos TBSS e TSA são métodos que se utilizam da avaliação de grupos para poder identificar anormalidades de difusibilidade e anisotropia ao longo do encéfalo. Contudo, a abordagem individualizada ainda não foi proposta por estas ferramentas. Aqui pretendemos apresentar uma solução da avaliação das lesões de MS voltada para um único paciente, no qual avalia a dispersão estatisticamente significativa a partir da distribuição de uma amostra de sujeitos saudáveis. Maiores detalhes sobre os métodos TBSS e TSA podem ser encontrados em [117] e [118], respectivamente.

2.1.3 Segmentação por agrupamento (k-Means)

O algoritmo de agrupamento (k-Means) é um método popular de análise e mineração de dados que tem como objetivo o particionamento dos dados observáveis em k grupos distintos, no qual cada membro deve manter-se o mais próximo possível do centro do agrupamento. O uso de modelos de Gaussianas mistas é comum para poder estimar os parâmetros iniciais do algoritmo de k-Means, onde são utilizados os valores esperados dos k grupos. De forma geral, dado um conjunto de observações $(a_1, a_2, \dots, a_n)$, o algoritmo k-Means visa separar estas n observações em k ($\leq n$) grupos $S = S_1, S_2, \dots, S_k$, a fim de minimizar a função de distância da Equação (2.5)

$$\arg \min_S \sum_{i=1}^k \sum_{a \in S_i} \|a - \mu_i\|^2 \quad (2.5)$$

Assim, após a etapa 4 da seção 2.1, podemos utilizar o algoritmos k-Means para poder estimar quais valores de voxels do cálculo de resíduos é espacialmente coerente com dois grupos de classificação: lesão e não lesão. Com isto, a Equação (2.5) pode ser simplificada para o modelo de segmentação de lesão deste estudo, ou seja, como na Equação (2.6). Sendo $\tilde{I}(\vec{r})$ a imagem previamente processada pelas etapas anteriores de pre processamento (Figura 2.1), com (m, n) voxels, e duas ($k = 2$) classes - sendo lesão (l) e não lesão.

$$\arg \min_S \sum_{i=1}^2 \sum_{a \in S_i, [m, n \in \tilde{I}(\vec{r})]} \|a - \mu_i^{(l)}\|^2 \quad (2.6)$$

2.2 Modelos cerebrais para análise quantitativa

Como alguns processos de segmentação descritos no item 5 da seção 2.1 utilizam métodos de segmentação supervisionados, é necessário apresentar um modelo *a priori* das lesões de MS. Para este fim, foi proposto a construção de mapas estruturais tanto de lesões de MS quanto de dispersão quantitativa em cada mapa de DTI. Com isso, é possível aplicar os métodos de segmentação Bayesiano e de análise frequentista, apresentados nas seções 2.1.1 e 2.1.2, respectivamente.

Um conjunto de 51 pacientes com SPMS foi selecionado no banco de imagens do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP) a fim de serem coletados

tanto a segmentação manual de lesões hipo e hiperintensas quanto imagens DTI. A segmentação manual foi realizada por um especialista experiente, no qual define as lesões visivelmente destacadas nas imagens T1 e T2-FLAIR de cada paciente. Já as imagens DTI foram utilizadas para a construção de um padrão populacional, seguindo cada mapa quantitativo. Os exames DTI foram pré processados e reconstruídos a fim de se obter os mapas quantitativos FA, ADC, RA e RD, utilizando os seguintes passos:

1. **Atenuação de ruído:** Tomado o exame de DTI, o filtro de Difusão Anisotrópica Anômala (Anisotropic Anomalous Diffusion - AAD) foi aplicado aos volumes de DTI, no qual foi demonstrado recentemente como sendo um filtro eficiente para a remoção de ruído em imagens DTI [130].
2. **Correção de distorções de correntes:** Nesta etapa, a correção de distorções geométricas devido aos fortes pulsos de gradiente necessários à aquisição DTI foram corrigidas utilizando o método EDDY [121]. O método EDDY foi inicialmente proposto para correção de distorções apresentados em imagens HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging) e DSI (Diffusion Spectrum Imaging), porém a sua aplicação em imagens DTI também é válida [121, 131].
3. **Reconstrução tensorial:** A reconstrução dos mapas quantitativos de DTI (FA, ADC, RA e RD) seguiu o método clássico de solução da matriz tensorial de difusão, sendo o método de FDT [59] utilizado aqui.

Após a reconstrução dos mapas de DTI (FA, ADC, RA e RD) e a coleta das marcações manuais de lesões em T1 e T2-FLAIR, os procedimentos de reconstrução descritos nas seções 2.2.1 e 2.2.2 foram adotados.

2.2.1 Mapa de lesões de Esclerose Múltipla

Este mapa de lesões de MS tem como objetivo servir de distribuição *a priori* para a segmentação Bayesiana, assim como descrito na seção 2.1.1, que necessita da informação prévia de lesões a fim de ajustar o modelo de segmentação inicial. O método de construção deste mapa de lesões foi elaborado conforme descrito na

literatura [132], sendo as 51 imagens estruturais de cada paciente (T1) corrigidas para um processo de corregristo conjunto, a fim de ajustar cada paciente no espaço padrão (ICBM). Nesta etapa, o modelo de corregristo Affine e elástico foi adotado [62, 57], utilizando as ferramentas FLIRT [133] e FNIRT [59].

Ao final do procedimento de corregristo, as transformações espaciais (Affine e elástica) foram aplicadas em cada segmentação manual, resultando no modelo de segmentação no espaço padrão. Dado o alinhamento espacial, cada voxel foi normalizado a fim de se obter a probabilidade local de ocorrência de lesão, oferecendo um mapa de lesões que representa a função de distribuição a priori adotada na Equação (2.2).

2.2.2 Mapas populacionais de DTI

O modelo padrão de imagens quantitativas de DTI foi recentemente proposto por Mori et al. [124], no qual se utiliza dos mesmos procedimentos de construção de mapas padrões em imagens convencionais de MRI [132]. Mori et al. [124] propõe a construção de modelos padrões dos mapas quantitativos de DTI a fim de se obter maior precisão do corregristo de imagens de pacientes, além de fornecer um atlas digital dos principais tractos da substância branca [134, 124]. Contudo, os mapas padrões oferecidos pelo autor somente fornecem o valor médio dos mapas FA e ADC, sendo estes insuficientes para a nossa proposta de análise estatística frequentista. Assim, propomos a construção dos mesmos mapas padrões, porém com informações adicionais como os mapas RA e RD, além da medida da variância de cada voxel.

Com estes modelos estatísticos é possível calcular o desvio das medidas quantitativas de cada mapa de DTI e assim estipular quais voxels apresentam um valor estatisticamente anormal em relação ao valor esperado da população. Para isto, foram coletados 131 imagens de DTI de indivíduos saudáveis, com o seguinte protocolo de aquisição: imagens ecoplanares 2D spin eco (SE-EPI), TE/TR = 65ms, 7.4s, fator B = 1000 s/mm², 32 volumes (1 B₀ e 31 volumes de gradiente cobrindo uma esfera), matriz de aquisição de 128 × 128, resolução espacial de 2 × 2 × 2 mm³, 72 cortes axiais com cobertura de todo o encéfalo e uma única aquisição. O método de reconstrução segue da forma similar ao que foi exposto na seção 2.2.1, seguindo os mesmos procedimentos de coregristo entre mapas quantitativos.

2.3 Casuística

Um conjunto de 25 pacientes com SPMS foi selecionado no mesmo banco de imagens do HCFMRP, sendo coletadas as imagens T1, T2-FLAIR e DTI. As segmentações manuais também foram coletadas a fim de obter a marcação das lesões hipo e hiperintensas deste grupo de indivíduos. Vale ressaltar que estes dados são independentes do conjunto de dados utilizados para a criação dos modelos cerebrais discutidos anteriormente, ou seja, não há viés de reuso dos dados. As imagens T1 foram adquiridas usando: TI/Ângulo de Flip/TE/TR/Resolução=900ms/8°/3.2ms/2500ms/1×1×1 mm³; sendo as imagens T2-FLAIR com: TE/TR/TI = 114/9000/2500 ms, 0.60×0.60×1.0 mm³ de resolução espacial, FOV = 240×240×180 mm, uma aquisição; e as imagens DTI com o mesmo protocolo de imagens descrito na seção 2.2.2.

2.4 Métricas de avaliação

Uma medida quantitativa importante é a qualidade da segmentação de lesões, sendo esta baseada na intersecção das máscaras binárias referentes a lesões hipo e hiperintensas (obtidas em imagens T1 e T2-FLAIR) em relação ao mapa de lesões obtidas pelos mapas de DTI. É esperado que as marcações em DTI sejam coerentes com as marcações em T1 e T2-FLAIR, pois as lesões visíveis nas imagens convencionais são usualmente adotadas como sendo uma fase avançada do desenvolvimento da lesão, sendo estas também presentes nos mapas quantitativos de DTI. Desta forma a Equação (2.7) define a medida de coerência da intersecção dos mapas binários de lesão, definida como Erro de Alinhamento Estrutural (ψ_A) entre os mapas de lesões em T1/T2-FLAIR e os mapas de DTI.

$$\psi_A = \frac{(V_{L+} \cap \overline{V_L})}{V_L} \cdot 100 \quad (2.7)$$

Onde V_{L+} representa o volume de lesões dado por DTI (compreendendo tanto à lesões na NAWM e lesões visíveis em T1/T2-FLAIR), V_L o volume de lesões visíveis nas imagens T1/T2-FLAIR e ψ_A o percentual de volume que não está contido no em V_{L+} . Esta medida infere o quanto da segmentação obtidas com as imagens T1

e T2-FLAIR foi perdida em relação à segmentação com os mapas de DTI, o que auxilia na estimativa de falsos negativos com a informação dos mapas quantitativos de DTI.

De forma complementar à ψ_A , também é avaliado o percentual de lesões marcadas na substância cinzenta, chamado de Erro de Sobreposição Cortical (ψ_S). A medida de ψ_S é útil para inferir o quanto de lesões foram erroneamente definidas dentro do cortex, pois todos os modelos de segmentação deste estudo foram definidos para avaliação de lesões na substância branca. A Equação (2.8) define a medida de ψ_S . Sendo V_{GM} o volume da substância cinzenta (retirado da imagem T1 do paciente), V_L o volume total de lesões e ψ_S o percentual de lesões presentes no cortex.

$$\psi_S = \frac{(V_{GM} \cap V_L)}{V_{GM}} \cdot 100 \quad (2.8)$$

Além disso, uma avaliação qualitativa da robustez do método automático proposto em relação à carga de lesão também é realizada, sendo esta obtida com um gráfico de pareamento entre a segmentação automática e a segmentação manual do especialista. Carga de lesão é definida como o volume total de lesões demarcadas na imagem do paciente, o que apresenta uma grande variabilidade entre os diferentes subtipos de MS e entre indivíduos [10, 54]. É esperado que o método de segmentação seja independente da carga de lesão, ou seja, que o método de segmentação automática apresente bons resultados tanto para carga de lesões pequenas quanto grandes.

Finalmente, uma análise complementar das lesões na NAWM é feita pela avaliação de um especialista. Neste contexto, a análise visual das máscaras binárias obtidas com o nosso método automático foi inspecionada a fim de avaliar a qualidade e precisão da segmentação na NAWM, comparando tanto a marcação em T1/T2-FLAIR quanto nas imagens DTI (neste caso, somente o mapa de FA do paciente).

“Saber muito não lhe torna inteligente. A inteligência se traduz na forma que você recolhe, julga, maneja e, sobretudo, onde e como aplica esta informação.”

Carl Sagan

Resultados e Discussão

3.1 Mapas populacionais

Primeiramente, antes da avaliação do método de segmentação multimodal, é preciso apresentar os modelos cerebrais populacionais que foram reconstruídos neste estudo. Estes modelos populacionais formam a base de dados para as abordagens de segmentação supervisionadas (Bayesiano e Frequentista). São apresentados tanto o modelo espacial de lesões de MS quanto os modelos estatísticos com os mapas quantitativos de DTI. A Figura 3.1 ilustra o modelo de distribuição de probabilidade de lesões na substância branca, no qual caracteriza a função de distribuição *a priori* para o modelo de segmentação Bayesiano (descrito na seção 2.1.1). Mais adiante, a Figura 3.2 ilustra os modelos estatísticos obtidos para os mapas FA, ADC, RA e RD, nos quais são úteis para o modelo de segmentação descrito na seção 2.1.2. Vale ressaltar que a proposta de segmentação por agrupamento (seção 2.1.3) não utiliza nenhuma informação prévia para definir as lesões no encéfalo, sendo este método apenas dependente das imagens de entrada, ou seja, os mapas quantitativos de DTI.

O mapa de lesões ilustrado na Figura 3.1 infere a localização e sua respectiva probabilidade de ocorrência de lesões em MS. Contudo, sua interpretação deve ser entendida apenas como a probabilidade de surgir uma lesão em uma determinada localização estereotóxica. Desta forma, dado a localização do voxel, é possível inferir quão provável é o surgimento de uma lesão de MS. Vale ressaltar que independentemente do modelo espacial de lesões ser obtido pela segmentação de lesões em imagens T1 e T2-FLAIR (seção 2.2), o uso desta função de distribuição

Figura 3.1: Distribuição de probabilidade a priori utilizado para o procedimento de segmentação Bayesiana. A distribuição espacial infere o grau de ocorrência de lesões de MS, sendo as áreas próximas aos ventrículos altamente preferenciais para o surgimento de lesões.

pode ser aplicado para a inferência de lesões em DTI. O motivo pelo qual há determinadas regiões do cérebro que tem maior predisposição à lesões de MS ainda é um ponto de discussão na literatura, porém a sua distribuição espacial já têm sido verificada em outros estudos [135, 9, 10]. Assim, a distribuição a *priori* de lesões de MS mostra-se útil para restringir as possíveis resposta do segmentador Bayesiano, no qual reduz a taxa de falsos positivos em regiões de baixa probabilidade de ocorrência de lesões.

A segunda abordagem de segmentação automática também aplica um

Figura 3.2: Exemplificação dos modelos populacionais obtidos para cada mapa quantitativo de DTI, sendo eles os mapas FA, ADC, RD e RA, respectivamente. Os valores médios e variância foram calculados a partir de uma amostra de 131 indivíduos saudáveis, o que possibilita uma análise estatística voxel à voxel com a image do paciente. Por fim, uma representação tridimensional do mapa médio de FA é ilustrado na última linha, no qual mostra o conjunto de tractos presentes na substância branca.

paradigma estatístico, sendo este avaliado pela dispersão dos valores quantitativos dos mapas de DTI em relação a distribuição de normalidade (obtida por uma amostra de indivíduos saudáveis, seção 2.2.2). A Figura 3.2 exemplifica o mapa padrão de FA, ADC, RD e RA (valor médio e variância). A partir destes mapas, o valor Z de cada voxel da imagem do paciente é calculado, segundo a Equação 2.3, e assim avaliado se está em acordo com a faixa de anormalidade definido na Equação 2.4.

Contudo, ainda existem alguns pontos a serem aprimorados para cada mapa populacional. Primeiramente, em relação à distribuição *a priori* para a segmentação Bayesiana, é conhecido que há lesões de MS presentes na região da substância cinzenta [136, 137], o que ainda não é caracterizado neste mapa de probabilidade da

Figura 3.1. Tendo em mente que este mapa foi reconstruído a partir da segmentação manual sobre as lesões visíveis em T1 e T2-FLAIR, sendo estas majoritariamente presentes na substância branca. Felizmente, uma vantagem do modelo Bayesiano é a sua fácil adaptação, ou seja, a distribuição de probabilidade *a priori* pode ser atualizada conforme novas segmentações manuais forem sendo adicionadas. Em estudo futuro, podemos adicionar a informação da probabilidade de ocorrência de lesões na substância cinzenta. Em segundo lugar, a interpretação da localização das lesões ao longo do encéfalo ainda permanece em aberto. Ainda não foi definido um modelo que explique o surgimento de lesões em regiões como o genu do corpo caloso ou nas extremidades dos ventrículos, o que faz com que a função de distribuição da Figura 3.1 ainda seja limitado apenas para a definição da localização de novas lesões. Futuramente, novos estudos podem ser dirigidos para esta questão, o que necessita ser averiguado com outras modalidades de imagens a fim de acoplar outras informações ao contexto de probabilidade de ocorrência de lesões.

Mais adiante, em relação aos mapas populacionais das medidas quantitativas de DTI, é preciso ressaltar que existe uma limitação referente ao alinhamento de imagens. Em outras palavras, a maior influência de artefatos de alinhamento ainda é um fator preponderante para o aumento de falsos positivos, principalmente em regiões justacorticais. Como visto na Figura 3.2, a variância tende a ser maior nas regiões próximas ao cortex, devido ao mau alinhamento entre as imagens do paciente e o padrão cerebral. Atualmente, o problema de coregistro com imagens DTI ainda é um desafio a ser solucionado, principalmente porque as técnicas de alinhamento são sensíveis a ruído e efeito de volume parcial [62]. Apesar desta limitação, nos últimos anos muitos progressos em relação à métricas de alinhamento foram alcançadas [57, 62, 138], no qual adotamos neste estudo o mais recente e bem avaliado método de coregistro [139, 140]. Além disso, uma vantagem desta abordagem em relação ao procedimento Bayesiano é devido a possibilidade de avaliar todo o encéfalo, o que não fica limitado por uma função de distribuição *a priori*.

3.2 Avaliação da segmentação automática

Após a reconstrução dos mapas populacionais, é possível avaliar o método de segmentação multimodal (seção 2.1) em relação a robustez tanto da segmentação de lesões hipo e hiperintensas quanto das lesões na NAWM. A Figura 3.3 apresenta os dados obtidos para cada método de segmentação em relação às medidas de erro relativo, definidas nas Equações (2.7) e (2.8). Primeiramente, é possível destacar dos dados de ψ_A , no qual representa a coerência entre as marcações de lesões crônicas nas imagens DTI, em que todos os métodos de segmentação seguem um mesmo comportamento independente do uso de mais mapas quantitativos. Assim, é possível indentificar que os mapas RA e RD não auxiliam de forma impactante nos resultados da segmentações. Em segundo lugar, o método Bayesiano destacou-se como o mais preciso dentre os três métodos propostos ($\psi_A = 1.51 \pm 0.52\%$), sendo, de forma oposta, o método de segmentação por análise frequentista com pior resultado ($\psi_A = 2.73 \pm 0.82\%$). O método por agrupamento mostrou uma pequena diminuição de ψ_A quando aplicado com as imagens FA, ADC e RA, o que pode não se manteve para as outras situações de teste. De forma geral, a medida de ψ_A auxilia para tomada de decisão de quais mapas quantitativos de DTI que são mais representativos para a segmentação de lesões de MS, o que podemos concluir que os mapas FA e ADC são suficientes para destacar valores anômalos voxel à voxel.

Mais adiante, a interpretação dos dados de ψ_S nos ajudam na inferência de falsos positivos contidos dentro do cortex. Como podemos ressaltar na Figura 3.3, o método de análise frequentista apresenta uma forte tendência de marcar sinais anormais dentro da substância cinzenta ($\psi_S = 1.72 \pm 0.59\%$). Uma possível causa para isto é devido a alta sensibilidade do método frequentista que acaba por ampliar, erroneamente, lesões justacorticais que apresentam, frequentemente, uma intensidade de sinal similar ao cortex adjacente (o que é influenciado pelo efeito de volume parcial). Além disso, como dito anteriormente, o procedimento de coregistro nas imagens DTI não é trivial, o que acaba por aumentar a imprecisão na avaliação dos desvios de intensidade de sinal nas regiões de interface entre substância branca e cinzenta. Veja na Figura 3.2 que as áreas próximas ao cortex apresentam uma maior variabilidade (variância) em relação às regiões com densidade de fibras maiores (e.g.

Figura 3.3: Erros relativos à presença de lesões na substância cinzenta (ψ_S) e à coerência com a segmentação manual das lesões hipo e hiperintensas (ψ_A), obtidas para cada método de segmentação: Bayesiano, Frequentista e Agrupamento. Todas as medidas são relativas ao volume, ou seja, ψ_S é referente ao volume da substância cinzenta que foi marcado como lesão de MS e ψ_A é referente ao volume de lesão que foi perdido pela segmentação automática.

corpo caloso). O método frequentista é a abordagem mais prejudicada pelos erros de alinhamento de imagens, pois o cálculo do valor Z (Equação (2.4)) não se limita a nenhuma região do encéfalo, ou seja, o valor Z é calculado para todas as regiões cerebrais.

Por outro lado, o método de segmentação Bayesiano e por agrupamento mostraram-se robustos em relação a falsos positivos dentro do cortex. Em relação ao método Bayesiano, a atribuição da função de distribuição de lesões de MS (Figura 3.1) oferece grande ajuda para reduzir a presença de lesões nesta região ($\psi_S = 0.66 \pm 0.30\%$). Como apresentado na seção 2.2.1, a função de distribuição de lesões é baseada na marcação manual, sendo esta restrita às lesões da substância branca. O método de segmentação por agrupamento também mostrou-se robusto na estimativa de ψ_S , oferecendo um patamar de erro similar ao encontrado pelo método Bayesiano ($\psi_S = 0.71 \pm 0.25\%$). Outro comportamento interessante para ser ressaltado é dado pelo uso dos mapas RA e RD na estimativa de ψ_S . Como visto na Figura 3.3, o uso destes mapas acaba por aumentar os falsos positivos no cortex, sendo este principalmente associado aos erros de alinhamento de cada mapa quantitativo no espaço padrão.

Outra avaliação complementar aos erros relativos oferecidos pela Figura 3.3 é

a medida de carga de lesão entre a marcação de lesões dadas pelo método automático em relação às medidas obtidas pela segmentação manual. Desta forma, é possível avaliar se o método de segmentação automática apresenta robustez ao longo da faixa de carga de lesão, que apresenta grande variabilidade entre os tipos de MS e entre indivíduos [10, 54]. A Figura 3.4 ilustra as medidas de carga de lesão para cada método de segmentação estudado aqui. O método por análise frequentista apresenta um evidente viés para superestimar os volumes de lesão, fazendo com que os valores de carga de lesão não se aproxime da reta. Assim como visto na Figura 3.3, este método de segmentação apresenta a maior parcela de erro, tanto em falsos positivos no cortex (ψ_S) quanto na estimativa de lesões crônicas (ψ_A), o que acaba por confirmar a superestimativa de lesões. Em especial, os indivíduos com alta carga de lesão apresentaram maiores distorções da estimativa do método frequentista.

Por outro lado, os métodos Bayesiano e por agrupamento mantiveram um bom pareamento dos valores de carga de lesão em relação à medida obtida pela segmentação manual. Ambos mostraram estimativas coerentes nos valores de carga de lesão tanto pequenas quanto grandes. Em especial, o método Bayesiano apresentou melhores resultados que o método por agrupamento, porém com diferenças sutis. Mesmo assim, é possível identificar que o método por agrupamento tende a ser mais sensível do que o método Bayesiano, mostrando valores um pouco maiores para cargas de lesão acima de, aproximadamente, 15 mL. Contudo, de forma geral, ambos os métodos mostraram-se robustos para toda a faixa de carga de lesão presente na amostra deste estudo, o que oferece boa equivalência de segmentação para lesões entre 5 mL à 50 mL.

Para uma comparação visual, a Figura 3.5 exemplifica os resultados obtidos para cada método de segmentação, utilizando imagens T1, T2-FLAIR e os mapas FA e ADC. As marcações na cor amarela representam as lesões hipo e hiperintensas (marcadas em T1 e T2-FLAIR, respectivamente) e as marcações na cor verde representam as marcações da NAWM (vistas nos mapas FA e ADC). Primeiramente, em relação às lesões visíveis nas imagens convencionais, é notado que em todos os métodos automáticos (Bayesiano, frequentista e por agrupamento) indicam uma boa identificação da marcação de lesões visivelmente contrastantes, ou seja, em T1 e T2-FLAIR. Porém, seguindo a marcação das lesões na NAWM, é notável as

Figura 3.4: Comparação das segmentações automáticas obtidas com os métodos Bayesiano, frequentista e por agrupamento, em relação à segmentação manual. Idealmente, as medidas de carga de lesão devem ser próximas à reta, contudo, nota-se que há desvios dependendo da carga de lesão apresentada para o método automático (em especial para o método frequentista).

distorções de cada método automático, em especial para o método de segmentação frequentista. Assim como visto na Figura 3.5, o método frequentista apresenta uma super sensibilidade para demarcar voxels anormais, ampliando fortemente a carga de lesão do indivíduo. Em contrapartida, os métodos Bayesiano e por agrupamento apresentam uma relativa robustez para evidenciar anormalidades no entorno das lesões visivelmente contrastantes. Como um todo, a maioria das lesões hipo e hiperintensas são bem delineadas e as lesões na NAWM são as que sofrem maior variabilidade entre os métodos estudados aqui.

Outro exemplo das lesões segmentadas pelo método Bayesiano pode ser visto na Figura 3.6, sendo ampliada a região do lóbulo temporal que apresenta uma lesão da NAWM que foi detectada pelo método proposto. Como visto na Figura 3.6 (D,E e F), existe um contraste marcado no mapa de FA no qual caracteriza uma lesão de NAWM, sendo esta não visível nas modalidades de imagem T1 e T2-FLAIR. As marcações obtidas na Figura 3.6 (G,H e I) mostram que o delineamento da lesão segue as fronteiras estabelecidas em cada imagem, ou seja, detecta tanto as lesões hipointensas (T1), hiperintensas (T2-FLAIR) e da NAWM (mapa de FA).

Seguindo os achados apresentados neste estudo, também é necessário abordar as limitações que estão presentes em cada método de segmentação proposto. Inicialmente, segundo os dados da Figura 3.3, um fator limitador comum para

Figura 3.5: Exemplos de segmentação com cada modalidade de imagem e cada método automático. Aqui é possível analisar visualmente qual método apresenta melhor resposta para a definição tanto de lesões hipo e hiperintensas quanto de lesões na NAWM.

todos os métodos de segmentação é a precisão do processo de coregistro. De forma geral, cada mapa quantitativo de DTI (seja FA, ADC, RA ou RD) são alinhados para o espaço padrão definido pelos mapas populacionais (seção 3.1). Assim, é natural que haja problemas no alinhamento de regiões que oferecem grande variabilidade anatômica, como exemplo os sulcos corticais. É conhecido este efeito de mau alinhamento já nos padrões de coregistro em imagens estruturais [132, 141], porém estes erros são mais evidentes em imagens DTI devido ao seu alto nível

Figura 3.6: Exemplo de detecção de lesões de MS presentes nas modalidades de imagem **A** T1, **B** T2-FLAIR e **C** mapa de FA. A ampliação de uma região específica do lóbulo temporal ajuda na verificação das **D** lesões hipointensas em T1, **E** hiperintensas em T2-FLAIR e as também na **F** NAWM. Os contornos em **G**, **H** e **I** evidenciam que o método de segmentação (neste caso o método Bayesiano) foi eficiente para delinear e acoplar cada uma destas lesões em um único mapa de lesão.

de ruído e efeito de volume parcial [142, 143, 124]. Lembre-se que os mapas de DTI são reconstruídos, neste estudo, com resolução de 2 mm isotrópico (sendo um padrão de aquisição comum no diagnóstico clínico), porém, para estes sejam

utilizados na comparação de dados com imagens convencionais, é necessária uma super amostragem para 1 mm isotrópico (referente à imagem T1). Com isso, é esperado que regiões justacorticais sejam majoritariamente menos precisas para a correta detecção de anormalidades, o que leva o método por análise frequentista a ter uma alta taxa de falsos positivos.

Somado ao problema de alinhamento dos mapas de DTI, torna-se natural a redução do número de mapas quantitativos para a detecção de lesões, fazendo com que os erros de coregistros sejam minimizados. Porém, outro fator que influencia a escolha dos mapas quantitativos é a adoção dos mapas que sejam mais sensíveis às distorções microscópicas relacionadas à evolução das lesões de MS. Na literatura, já foram amplamente discutidos o potencial dos mapas de FA e ADC na detecção de lesões em estágio inicial de desenvolvimento [135, 144, 145, 146], o que revela que estes mapas já mostram sensibilidade para efeitos como perda axonal, edema e gliose [147, 146, 42]. Porém, há outros achados que avaliam o uso de outros mapas de DTI, como exemplo o mapa de RD, como um possível biomarcador mais específico para remielinização [148]. Apesar disso, a tentativa de adicionar mais mapas quantitativos no processo de segmentação acabou resultando em uma maior imprecisão do mapa de lesão final, o que explica os dados da Figura 3.3 referente ao uso dos quatro mapas de DTI. Assim, por enquanto, o uso apenas dos mapas FA e ADC demonstrou-se suficiente até que outras estratégias de coregistro possam aumentar a precisão da análise de dados de DTI.

Mais adiante, os resultados obtidos pelo método de segmentação Bayesiano foi analisado visualmente por um especialista experiente para a estimativa da precisão e qualidade da segmentação das lesões na NAWM. Primeiramente, foi evidenciado que a detecção de lesões nas regiões mais extremas (superior e inferior) do encéfalo foram subestimadas. Em geral, a região da fossa posterior, compreendendo às lesões cerebelares e no tronco cerebral, foram sistematicamente deficitárias. Em segundo lugar, as lesões nas porções superiores dos lobulos frontal e parietais apresentaram também pouca eficiência de detecção de anormalidades. Finalmente, há também limitações para detecção de lesões próximas aos gânglios da base, em especial à cápsula interna.

Apesar das limitações evidenciadas anteriormente, ao olhar de forma global,

o método de segmentação automática também apresenta resultados interessantes. Primeiramente, as lesões justacorticais e próximas às extremidades dos ventrículos foram detectadas com precisão, e formam um mapa de lesão preciso quando comparado aos três tipos de lesão de MS. O contorno e, consequentemente, o volume de lesão mostrou-se controlado, apresentando formas suaves e precisas das fronteiras da lesão de MS e o tecido adjacente. Outro ponto interessante é a boa definição de bordas em relação às lesões de NAWM que formam o entorno das lesões crônicas, o que foi registrado na literatura como parte integrante do processo de evolução da lesão [22, 10]. É conhecido que a progressão da lesão de MS tende a seguir um processo centrífugo, no qual as bordas demonstram um processo inicial que progride até o estágio mais avançado de dano local [149, 150]. A boa definição das bordas perilesionais é interessante para poder analisar o processo longitudinal do tratamento farmacológico, para que seja evidenciado de forma mais rápida se o tratamento prescrito está surtindo os efeitos desejados [136, 151].

Mesmo com as limitações apresentadas anteriormente, é válido ressaltar que os modelos de segmentação de lesões da NAWM deste estudo são inéditos com relação ao nível de precisão apresentados. Como visto na Tabela 1.2, há até o presente apenas dois trabalhos publicados que utilizam os mapas quantitativos de DTI para o problema da segmentação de lesões em MS. Contudo, estes estudos mostraram resultados modestos, no qual ainda não ofereciam uma boa eficiência da segmentação de lesões. Em especial, o método de segmentação Bayesiano apresentado aqui (seção 2.1.1) foi adotado como mais preciso e apto para aprimoramentos futuros (segundo a função de distribuição de lesões, seções 2.2.1 e 3.1), sendo viável para aplicações de diagnóstico e acompanhamento longitudinal.

Conclusões

Devido aos últimos avanços em técnicas de processamento de imagens, foi permitido a aplicação de novas técnicas de imagem de MRI ao estudo da MS. A aplicação de imagens de DTI e seus respectivos mapas quantitativos ainda apresentavam fatores técnicos limitantes para o contexto de segmentação automática de lesões, principalmente em relação às lesões da NAWM. Contudo, ao utilizar um procedimento sistemático com as técnicas mais recentes de coregistro e análise de imagens, foi possível caracterizar lesões em estágio inicial de desenvolvimento, tornando possível o diagnóstico mais precoce e o acompanhamento mais preciso das estratégias medicamentosas.

Os modelos automáticos de segmentação de lesão de MS estudados neste estudo apresentaram boa concordância com a avaliação do especialista. Em especial, o modelo de segmentação Bayesiano apresentou os melhores resultados, no qual apresenta menores erros de falsos positivos e alinhamento com a segmentação manual. Além disso, o método Bayesiano também oferece uma estratégia mais simples para melhorias futuras, referentes à distribuição de lesões em regiões que ainda apresentam baixa sensibilidade, e.g. fossa posterior e regiões justacorticais dos lobos parietais e frontais superiores. Como complemento, todo o método de segmentação descrito aqui está sendo oferecido como um projeto computacional *open-source* na plataforma de processamento e visualização de imagens do *3D Slicer*, no qual todos os códigos computacionais estão disponíveis no site: <https://github.com/CSIM-Toolkits/MSLesionTrackExtension>.

Referências Bibliográficas*

- [1] NEEMA, M. et al. MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, v. 4, n. 4, p. 602–17, oct 2007. ISSN 1933-7213. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933721307001468>>.
- [2] GE, Y. *Multiple sclerosis: The role of MR imaging*. 2006. 1165–1176 p.
- [3] BAKSHI, R. et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *The Lancet Neurology*, v. 7, n. 7, p. 615–625, jul 2008. ISSN 14744422. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208701376>>.
- [4] MCDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, v. 50, n. 1, p. 121–127, 2001. ISSN 03645134.
- [5] POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. 2005. 840–846 p.
- [6] POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 2010. 292–302 p.
- [7] CASSOL, E. et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Multiple*

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

- Sclerosis*, v. 10, n. 2, p. 188–196, apr 2004. ISSN 13524585. Disponível em: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/1352458504ms997oa>.
- [8] ROVARIS, M.; FILIPPI, M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 17 Suppl 1, p. 27S–30S, 2007. ISSN 1051-2284.
- [9] OLEK, M. *Multiple Sclerosis: Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies*. Humana Press, 2007. (Current Clinical Neurology). ISBN 9781592598557. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>.
- [10] FILIPPI, M. et al. *MR Imaging in White Matter Diseases of the Brain and Spinal Cord*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2005. 7250–7 p. (Medical Radiology Diagnostic Imaging, 12). ISBN 3-540-40230-6. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>.
- [11] CHARIL, A. et al. Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *NeuroImage*, v. 19, n. 3, p. 532–544, jul 2003. ISSN 10538119. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903001174>.
- [12] YU, H. J. et al. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage*, v. 59, n. 4, p. 3713–22, feb 2012. ISSN 1095-9572. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911012171>.
- [13] AMATO, M. P.; ZIPOLI, V.; PORTACCIO, E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 245, n. 1-2, p. 41–46, jun 2006. ISSN 0022510X. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X06000979>.
- [14] KRIEGER, S. C. et al. The topographical model of multiple sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 3,

- n. 5, p. e279, oct 2016. ISSN 2332-7812. Disponível em: <<http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000279>>.
- [15] DISANTO, G. et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*, American Academy of Neurology, v. 78, n. 11, p. 823–832, mar 2012. ISSN 0028-3878. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [16] NIKBIN, B. et al. Role of B Cells in Pathogenesis of Multiple Sclerosis. In: *International review of neurobiology*. [s.n.], 2007. v. 79, p. 13–42. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [17] MACKENZIE, I. S. et al. Changing face of multiple sclerosis in the United kingdom 1990-2010. An incidence and prevalence study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 84, n. 11, p. e2, 2013.
- [18] KURTZKE, J. F. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain : a journal of neurology*, OXFORD UNIV PRESS, v. 136, n. Pt 9, p. 2904–17, sep 2013. ISSN 1460-2156. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [19] Rog David, Burgess Megan, Mottershead John, T. P. *Multiple sclerosis: Answers at your fingertip*. [S.l.: s.n.], 2010.
- [20] AL-HASHEL, J.; BESTERMAN, A. D.; WOLFSON, C. The prevalence of multiple sclerosis in the middle east. *Neuroepidemiology*, v. 31, n. 2, p. 129–137, 2008. ISSN 02515350.
- [21] ANDERSON, D. W. et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the united states. *Annals of Neurology*, v. 31, n. 3, p. 333–336, mar 1992. ISSN 0364-5134. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [22] SAHRAIAN, M. A.; RADUE, E.-W. *MRI Atlas of MS Lesions*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. 178 p. ISBN 978-3-540-71371-5. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-71372-2>>.

- [23] ORMEROD, I. E. C. et al. The role of nmr imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions: A quantitative study. *Brain*, v. 110, n. 6, p. 1579–1616, 1987. ISSN 00068950.
- [24] PETERSON, J. W. et al. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*, v. 50, n. 3, p. 389–400, 2001. ISSN 03645134.
- [25] KIDD, D. et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, v. 122, n. 1, p. 17–26, 1999. ISSN 00068950.
- [26] NOSEWORTHY, J. H. et al. Multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, v. 343, n. 13, p. 938–52, 2000. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200009283431307>>.
- [27] SMITH, M. E. et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine???enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Annals of Neurology*, v. 33, n. 5, p. 480–489, 1993. ISSN 15318249.
- [28] WATTJES, M. P.; STEENWIJK, M. D.; STANGEL, M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clinical Neuroradiology*, v. 25, p. 157–165, 2015. ISSN 18691447.
- [29] GAWNE-CAIN, M. L. et al. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology*, v. 49, n. 2, p. 364–70, 1997. ISSN 0028-3878. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9270563>>.
- [30] MILLER, D. H. et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*, OXFORD UNIV PRESS, v. 121, n. 1, p. 3–24, jan 1998. ISSN 14602156. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [31] HE, J. et al. Enhancing patterns in multiple sclerosis: Evolution and persistence. *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, n. 4, p. 664–669, 2001. ISSN 01956108.

- [32] BAGNATO, F. et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain*, v. 126, n. 8, p. 1782–1789, 2003. ISSN 00068950.
- [33] LEVESQUE, I. R. et al. Quantitative magnetization transfer and myelin water imaging of the evolution of acute multiple sclerosis lesions. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 63, n. 3, p. 633–640, 2010. ISSN 07403194.
- [34] INGLESE, M.; BESTER, M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR in Biomedicine*, v. 23, n. 7, p. 865–872, sep 2010. ISSN 09523480. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.1515>>.
- [35] NARAYANA, P. A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 15, n. 4 Suppl, p. 46S–57S, 2005. ISSN 1051-2284. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [36] GOODIN, D. S. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: Have we been overly harsh in our assessment? *Annals of Neurology*, v. 59, n. 4, p. 597–605, 2006. ISSN 03645134.
- [37] FOX, R. J. et al. Advanced MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Challenges. *Neurologic Clinics*, v. 29, n. 2, p. 357–380, 2011. ISSN 07338619.
- [38] SIGAL, T. et al. Diffusion tensor imaging of corpus callosum integrity in multiple sclerosis: correlation with disease variables. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 22, n. 1, p. 33–7, jan 2012. ISSN 1552-6569. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [39] Abou Zeid, N. et al. Diffusion-weighted imaging characteristics of biopsy-proven demyelinating brain lesions. *Neurology*, v. 78, n. 21, p. 1655–62, may 2012. ISSN 1526-632X. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/78/21/1655.abstract>>.

- [40] MOLL, N. M. et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Annals of Neurology*, v. 70, n. 5, p. 764–773, nov 2011. ISSN 03645134. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22521>>.
- [41] ROOSENDAAL, S. D. et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *NeuroImage*, ACADEMIC PRESS INC ELSEVIER SCIENCE, v. 44, n. 4, p. 1397–403, feb 2009. ISSN 1095-9572. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [42] CASSOL, E. et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Multiple Sclerosis*, SAGE PUBLICATIONS LTD, v. 10, n. 2, p. 188–196, apr 2004. ISSN 13524585. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [43] FILIPPI, M. et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *ARCHIVES OF NEUROLOGY*, AMER MEDICAL ASSOC, 515 N STATE ST, CHICAGO, IL 60610 USA, v. 57, n. 7, p. 1017–1021, jul 2000. ISSN 0003-9942.
- [44] WERRING, D. J. et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 52, n. 8, p. 1626–1626, 1999. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [45] GUO, A. C.; JEWELLS, V. L.; PROVENZALE, J. M. Analysis of normal-appearing white Matter in multiple sclerosis: Comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, n. 10, p. 1893–1900, 2001. ISSN 01956108.
- [46] SCHMIERER, K. et al. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage*, v. 35, n. 2, p. 467–477, 2007. ISSN 10538119.
- [47] CICCARELLI, O. et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging. *Journal of*

- Neurology*, Steinkopff Verlag, v. 250, n. 3, p. 287–292, mar 2003. ISSN 0340-5354. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00415-003-0992-5>>.
- [48] GE, Y. L.; LAW, M.; GROSSMAN, R. I. Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. *White Matter In Cognitive Neuroscience: Advances In Diffusion Tensor Imaging And Its Applications Book Series: annals Of The New York Academy Of Sciences*, v. 1064, p. 202—+, dec 2005. ISSN 0077-8923. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [49] VALSASINA, P. et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients. *NeuroImage*, ACADEMIC PRESS INC ELSEVIER SCIENCE, v. 26, n. 3, p. 822–8, jul 2005. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [50] BALASHOV, K. E.; LINDZEN, E. Acute demyelinating lesions with restricted diffusion in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, v. 18, n. 12, p. 1745–53, dec 2012. ISSN 1477-0970. Disponível em: <<http://msj.sagepub.com/content/18/12/1745.abstract>>.
- [51] RASHID, W. et al. Diffusion tensor imaging of early relapsing-remitting multiple sclerosis with histogram analysis using automated segmentation and brain volume correction. *Multiple Sclerosis*, v. 10, n. 1, p. 9–15, feb 2004. ISSN 13524585. Disponível em: <<http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/1352458504ms985oa>>.
- [52] CERCIGNANI, M. et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, n. 5, p. 952–958, 2001. ISSN 01956108.
- [53] FOX, R. J. et al. *Advanced MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Challenges*. 2011. 357–380 p.
- [54] LLADÓ, X. et al. Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI: A review of automated approaches. *Information Sciences*, v. 186, n. 1, p. 164–185, mar 2012. ISSN 00200255. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020025511005548>>.

- [55] COLLINS, D. L. et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, v. 18, n. 2, p. 192–205, jan. ISSN 0363-8715. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126267>>.
- [56] MAES, F. et al. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 16, n. 2, p. 187–198, apr 1997. ISSN 02780062. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [57] OLIVEIRA, F. P.; TAVARES, J. M. R. *Medical image registration: a review*. Taylor & Francis, jan 2012. 1–21 p. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [58] HAJNAL, J. V.; HILL, D. L. G. *Medical Image Registration*. CRC Press, 2001. (Biomedical Engineering). ISBN 9781420042474. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [59] JENKINSON, M. et al. FSL. *NeuroImage*, v. 62, n. 2, p. 782–790, aug 2012. ISSN 10538119. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [60] FISCHL, B. FreeSurfer. *NeuroImage*, v. 62, n. 2, p. 774–81, aug 2012. ISSN 1095-9572. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [61] ELSEEN, P. van den; POL, E.-J.; VIERGEVER, M. Medical image matching-a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 12, n. 1, p. 26–39, mar 1993. ISSN 0739-5175. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=195938>>.
- [62] SOTIRAS, A.; DAVATZIKOS, C.; PARAGIOS, N. Deformable medical image registration: A survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 32, n. 7, p. 1153–1190, jul 2013. ISSN 02780062. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.

- [63] VOVK, U.; PERCUS, F.; LIKAR, B. A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 26, n. 3, p. 405–21, mar 2007. ISSN 0278-0062. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354645>>.
- [64] SLED, J. G.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 17, n. 1, p. 87–97, feb 1998. ISSN 0278-0062. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9617910>>.
- [65] DIETRICH, O. et al. Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics. *Magnetic resonance imaging*, v. 26, n. 6, p. 754–62, jul 2008. ISSN 0730-725X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X08000337>>.
- [66] da S Senra Filho, A. C.; Garrido Salmon, C. E.; Murta Junior, L. O. Anomalous diffusion process applied to magnetic resonance image enhancement. *Physics in Medicine and Biology*, v. 60, n. 6, p. 2355–2373, mar 2015. ISSN 0031-9155. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [67] BAO, P.; ZHANG, L. Noise Reduction for Magnetic Resonance Images via Adaptive Multiscale Products Thresholding. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 22, n. 9, p. 1089–1099, 2003. ISSN 02780062.
- [68] WIEST-DAESSLE, N. et al. Rician Noise Removal by Non-Local Means Filtering for Low Signal-to-Noise Ratio MRI: Applications to DT-MRI. *Medical Image Computing And Computer-assisted Intervention - Miccai 2008, Pt Ii, Proceedings Book Series: lecture Notes In Computer Science*, v. 5242, p. 171–179, 2008.
- [69] COUPE, P. et al. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 27, n. 4, p. 425–41, apr 2008. ISSN 1558-254X. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.

- [70] XU, Q. et al. Efficient anisotropic filtering of diffusion tensor images. *Magnetic resonance imaging*, v. 28, n. 2, p. 200–11, feb 2010. ISSN 1873-5894. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2009.10.001>>.
- [71] MORTAZAVI, D.; KOUZANI, A. Z.; SOLTANIAN-ZADEH, H. Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: a review. *Neuroradiology*, v. 54, n. 4, p. 299–320, apr 2012. ISSN 1432-1920. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584674>>.
- [72] LIU, L. F. et al. Multiple sclerosis medical image analysis and information management. *Journal Of Neuroimaging*, v. 15, n. 4 Supplement: S, p. 103S—117S, 2005.
- [73] SUN, X. et al. Histogram-based normalization technique on human brain magnetic resonance images from different acquisitions. *BioMedical Engineering OnLine*, BioMed Central, v. 14, n. 1, p. 73, dec 2015. ISSN 1475-925X. Disponível em: <<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/14/1/73>>.
- [74] SHINOHARA, R. T. et al. Statistical normalization techniques for magnetic resonance imaging. *NeuroImage: Clinical*, Elsevier B.V., v. 6, p. 9–19, 2014. ISSN 22131582. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.008>>.
- [75] DESCOTEAUX, M.; DERICHE, R. *Handbook of Biomedical Imaging*. Boston, MA: Springer US, 2015. 455–473 p. ISBN 978-0-387-09748-0. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09749-7>>.
- [76] CABEZAS, M. et al. A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 104, n. 3, p. e158–e177, dec 2011. ISSN 01692607. Disponível em:
- [77] GARCIA-LORENZO, D. et al. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*, v. 17, n. 1, p. 1–18, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841512001338>>.
- [78] BRICQ, S.; COLLET, C.; ARMSPACH, J. MS Lesion Segmentation based on Hidden Markov Chains. In: *The MIDAS Journal - MS*

- Lesion Segmentation (MICCAI 2008 Workshop)*. [s.n.], 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10380/1450>>.
- [79] GEREMIA, E. et al. Classification forests for semantic segmentation of brain lesions in multi-channel mri. *and Medical Image ...*, 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4929-3_17>.
- [80] ELLIOTT, C. et al. Bayesian Classification of Multiple Sclerosis Lesions in Longitudinal MRI Using Subtraction Images. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, v. 13, n. Pt 2, p. 290–297, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20879327>>.
- [81] ANBEEK, P. et al. Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *NeuroImage*, ACADEMIC PRESS INC ELSEVIER SCIENCE, v. 21, n. 3, p. 1037–44, mar 2004. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [82] GLICKMAN, M. E.; DYK, D. a. van. Basic Bayesian methods. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, v. 404, p. 319–338, 2007. ISSN 1064-3745.
- [83] BHANUMURTHY, M. Y.; ANNE, K. Multiple Sclerosis Segmentation in Brain MR Images using Modified Histon based Fast Fuzzy C-Means. *International Journal of Applied Engineering Research*, v. 10, p. 37826–37833, 2015. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [84] LIU, B. et al. A segmentation system based on clustering method for pediatric DTI images. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, v. 25, n. 1, p. 102–113, 2015. ISSN 10981098. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22126/full>>.
- [85] HADJIPROCOPIS, A.; RASHID, W.; TOFTS, P. Unbiased segmentation of diffusion-weighted magnetic resonance images of the brain using iterative clustering. *Magnetic resonance imaging*, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X05002304>>.

- [86] DEEPA, S. N.; DEVI, B. A. *A Survey on Artificial Intelligence Approaches for Medical Image Classification*. nov 2011. 1583–1595 p. Disponível em: <<http://www.indjst.org/index.php/indjst/article/view/30291>>.
- [87] BLEKAS, K. et al. A spatially constrained mixture model for image segmentation. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council*, v. 16, n. 2, p. 494–8, 2005. ISSN 1045-9227. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15787156>>.
- [88] RAUT, C. K. Gaussian Mixture Model. *Learning*, v. 55, p. 1–9, 2004.
- [89] Van Leemput, K. et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE-INST ELECTRICAL ELECTRONICS ENGINEERS INC, v. 20, n. 8, p. 677–88, aug 2001. ISSN 0278-0062. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [90] ZIJDENBOS, A. P.; FORGHANI, R.; EVANS, A. C. Automatic "pipeline" analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 21, n. 10, p. 1280–91, oct 2002. ISSN 0278-0062. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585710>>.
- [91] WU, Y. et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesion subtypes with multichannel MRI. *NeuroImage*, v. 32, n. 3, p. 1205–1215, 2006. ISSN 10538119.
- [92] SHIEE, N. et al. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. *NeuroImage*, v. 49, n. 2, p. 1524–1535, jan 2010. ISSN 10538119. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806481/>
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811909009823>>.
- [93] SHIEE, N.; BAZIN, P.-I.; PHAM, D. L. Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Using Statistical and Topological Atlases. *MICCAI Grand Challenge Workshop: Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*, p. 1–10, 2008. Disponível em: <<http://grand-challenge2008.bigr.nl/>>.

- [94] PRASTAWA, M.; GERIG, G. Automatic MS Lesion Segmentation By Outlier Detection and Information Theoretic Region Partitioning. *Grand Challenge Work.: Mult. Scler. Lesion Segm. Challenge*, p. 1–8, 2008. Disponível em: <http://www.ia.unc.edu/MSseg/papers/IJ_616.pdf>.
- [95] KROON, D.; OORT, E. van; SLUMP, K. Multiple Sclerosis Detection in Multispectral Magnetic Resonance Images with Principal Components Analysis. In: *The MIDAS Journal - MS Lesion Segmentation (MICCAI 2008 Workshop)*. [s.n.], 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10380/1441>>.
- [96] SOUPLET, J. C. et al. An Automatic Segmentation of T2-FLAIR Multiple Sclerosis Lesions. *Multiple Sclerosis*, p. 1–11, 2008.
- [97] TOMAS, X.; WARFIELD, S. K. Fully-Automatic Generation of Training Points for Automatic Multiple Sclerosis Segmentation. *MICCAI Workshop on Medical Image Analysis on Multiple Sclerosis*, p. 49–59, 2009. Disponível em: <<http://miams09.inria.fr/doku.php>>.
- [98] AKSELROD-BALLIN, A. et al. Automatic segmentation and classification of multiple sclerosis in multichannel MRI. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, v. 56, n. 10, p. 2461–2469, 2009. ISSN 1558-2531. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [99] KAMBER, M. et al. Model-based 3-D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 14, n. 3, p. 442–53, 1995. ISSN 0278-0062.
- [100] GOLDBERG-ZIMRING, D. et al. Automated detection and characterization of multiple sclerosis lesions in brain MR images. *Magn Reson Imaging*, v. 16, n. 3, p. 311–318, 1998. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [101] ALFANO, B. et al. Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 12, n. 6, p. 799–807, 2000. ISSN 10531807.

- [102] SAJJA, B. R. et al. Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 34, n. 1, p. 142–151, 2006. ISSN 00906964.
- [103] DATTA, S. et al. Segmentation and quantification of black holes in multiple sclerosis. *NeuroImage*, v. 29, n. 2, p. 467–474, 2006. ISSN 10538119.
- [104] ANBEEK, P.; VINCKEN, K. L.; VIERGEVER, M. a. Automated MS-Lesion Segmentation by K- Nearest Neighbor Classification. *Midas*, p. 1–8, 2008. Disponível em: <http://www.ia.unc.edu/MSseg/papers/IJ_610.pdf>.
- [105] STYNER, M. et al. 3D segmentation in the clinic: A grand challenge II: MS lesion segmentation. *Midas*, p. 1–6, 2008. Disponível em: <<http://grand-challenge2008.bigr.nl/proceedings/pdfs/msls08/Styner.pdf>>.
- [106] SCULLY, M. et al. 3D Segmentation In The Clinic: A Grand Challenge II at MICCAI 2008 - MS Lesion Segmentation. In: *The MIDAS Journal - MS Lesion Segmentation (MICCAI 2008 Workshop)*. [s.n.], 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10380/1449>>.
- [107] SUBBANNA, N. K. et al. MS Lesion Segmentation using Markov Random Fields. *MICCAI Workshop on Medical Image Analysis on Multiple Sclerosis*, p. 15–26, 2009. Disponível em: <<http://miams09.inria.fr/doku.php>>.
- [108] FREIFELD, O.; GREENSPAN, H.; GOLDBERGER, J. LESION DETECTION IN NOISY MR BRAIN IMAGES USING CONSTRAINED GMM AND ACTIVE CONTOURS. In: *2007 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. IEEE, 2007. p. 596–599. ISBN 1-4244-0671-4. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/4193356/>>.
- [109] KHAYATI, R. et al. Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and markov random field model. *Computers in Biology and Medicine*, v. 38, n. 3, p. 379–390, mar 2008. ISSN 00104825. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001048250700203X>>.

- [110] GARCIA-LORENZO, D.; PRIMA, S.; MORRISSEY, S. A robust Expectation-Maximization algorithm for Multiple Sclerosis lesion segmentation. *Multiple Sclerosis*, "2008 MICC, p. 1–9, 2008. Disponível em: <<http://hal.archives-ouvertes.fr/inserm-00421713/>>.
- [111] GARCIA-LORENZO, D. et al. The impact of processing workflow in performance of automatic white matter lesion segmentation in Multiple Sclerosis. In: *MICCAI workshop on Medical Image Analysis on Multiple Sclerosis (MIAMS-08)*. 2008. p. 104–113. ISBN 0340-5354. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [112] BEDELL, B. J.; NARAYANA, P. A. Automatic segmentation of gadolinium-enhanced multiple sclerosis lesions. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, v. 39, n. 6, p. 935–940, 1998. ISSN 0740-3194.
- [113] BOUDRAA, A. O. et al. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Computers in biology and medicine*, v. 30, n. 1, p. 23–40, 2000. ISSN 0010-4825.
- [114] HE, R.; NARAYANA, P. A. Automatic delineation of Gd enhancements on magnetic resonance images in multiple sclerosis. *Medical physics*, v. 29, n. 7, p. 1536–46, 2002. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12148736>>.
- [115] DATTA, S. et al. Segmentation of gadolinium-enhanced lesions on MRI in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 25, n. 5, p. 932–937, 2007. ISSN 10531807.
- [116] SMITH, S. M. et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, ACADEMIC PRESS INC ELSEVIER SCIENCE, v. 31, n. 4, p. 1487–505, jul 2006. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [117] BACH, M. et al. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage*, v. 100,

- p. 358–369, oct 2014. ISSN 10959572. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811914004984>.
- [118] ZHANG, H. et al. A tract-specific framework for white matter morphometry combining macroscopic and microscopic tract features. *Medical image analysis*, v. 14, n. 5, p. 666–73, oct 2010. ISSN 1361-8423. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841510000472>.
- [119] YU, C. S. et al. Histogram analysis of diffusion measures in clinically isolated syndromes and relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of radiology*, ELSEVIER IRELAND LTD, v. 68, n. 2, p. 328–34, nov 2008. ISSN 0720-048X. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>.
- [120] RASHID, W. et al. Diffusion tensor imaging of early relapsing-remitting multiple sclerosis with histogram analysis using automated segmentation and brain volume correction. *Multiple Sclerosis*, SAGE PUBLICATIONS LTD, v. 10, n. 1, p. 9–15, feb 2004. ISSN 13524585. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>.
- [121] ANDERSSON, J. L.; SOTIROPOULOS, S. N. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*, The Authors, v. 125, p. 1063–1078, jan 2016. ISSN 10538119. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811915009209>.
- [122] PIEPER, S.; HALLE, M.; KIKINIS, R. 3D Slicer. *Biomedical Imaging: Nano to*, 2004.
- [123] SCHMIDT, P. et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*, v. 59, n. 4, p. 3774–83, feb 2012. ISSN 1095-9572. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911013139>.
- [124] MORI, S. et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*,

- v. 40, n. 2, p. 570–82, apr 2008. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907011445>>.
- [125] NY??L, L. G.; UDUPA, J. K.; ZHANG, X. New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 19, n. 2, p. 143–150, feb 2000. ISSN 02780062. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784285>
<<http://ieeexplore.ieee.org/document/836373/>>.
- [126] VRENKEN, H. et al. *Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis*. 2013. 2458–2471 p.
- [127] GANILER, O. et al. A subtraction pipeline for automatic detection of new appearing multiple sclerosis lesions in longitudinal studies. *Neuroradiology*, Springer Berlin Heidelberg, v. 56, n. 5, p. 363–374, may 2014. ISSN 14321920. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00234-014-1343-1>>.
- [128] CABEZAS, M. et al. Automatic multiple sclerosis lesion detection in brain MRI by FLAIR thresholding. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier Ireland Ltd, v. 115, n. 3, p. 147–161, 2014. ISSN 18727565. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.04.006>>.
- [129] WOOLRICH, M. W. et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, Elsevier B.V., v. 45, n. 1 Suppl, p. S173–S186, 2009. ISSN 10959572. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>>.
- [130] FILHO, A. C. d. S. S.; JUNIOR, L. O. M.; SANTOS, A. C. dos. Anisotropic Anomalous Filter Applied to Multimodal Magnetic Resonance Image in Multiple Sclerosis. In: *I Transatlantic Workshop on Methods for Multimodal Neurosciences Studies*. São Pedro, SP: [s.n.], 2014.
- [131] GRAHAM, M. S.; DROBNJAK, I.; ZHANG, H. Realistic simulation of artefacts in diffusion MRI for validating post-processing correction techniques. *NeuroImage*, The Authors, v. 125, p. 1079–1094, jan 2016. ISSN 10538119. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.

- [132] EVANS, A. C. et al. *Brain templates and atlases*. 2012. 911–922 p.
- [133] GREVE, D. N.; FISCHL, B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*, v. 48, n. 1, p. 63–72, 2009. ISSN 10538119.
- [134] MORI, S.; OISHI, K.; FARIA, A. V. White matter atlases based on diffusion tensor imaging. *Curr Opin Neurol*, v. 22, n. 4, p. 362–369, 2010. ISSN 1473-6551.
- [135] ABSINTA, M.; SATI, P.; REICH, D. S. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nature Reviews Neurology*, Nature Research, v. 12, n. 6, p. 358–368, apr 2016. ISSN 1759-4758. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrneurol.2016.59>>.
- [136] WINGERCHUK, D. M.; CARTER, J. L. Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier Inc, v. 89, n. 2, p. 225–240, 2014. ISSN 19425546. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>>.
- [137] HULST, H. E.; GEURTS, J. J. G. Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC neurology*, BioMed Central Ltd, v. 11, n. 1, p. 153, 2011. ISSN 1471-2377. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [138] ZITOVÁ, B.; FLUSSER, J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, v. 21, n. 11, p. 977–1000, oct 2003. ISSN 02628856. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0262885603001379>>.
- [139] KLEIN, A. et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage*, v. 46, n. 3, p. 786–802, jul 2009. ISSN 10538119. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811908012974>>.
- [140] AVANTS, B. B. et al. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, v. 12, n. 1, p. 26–41, feb 2008. ISSN 13618415. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.

- [141] FONOV, V. et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, v. 54, n. 1, p. 313–27, jan 2011. ISSN 1095-9572. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910010062>>.
- [142] Van Hecke, W. et al. The effect of template selection on diffusion tensor voxel-based analysis results. *NeuroImage*, v. 55, n. 2, p. 566–73, mar 2011. ISSN 1095-9572. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910015867>>.
- [143] ZHANG, S. et al. Enhanced ICBM diffusion tensor template of the human brain. *NeuroImage*, v. 54, n. 2, p. 974–984, jan 2011. ISSN 10538119. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811910011894>>.
- [144] ONTANEDA, D. et al. Identifying the Start of Multiple Sclerosis Injury: A Serial DTI Study. *JOURNAL OF NEUROIMAGING*, WILEY-BLACKWELL, 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, v. 24, n. 6, p. 569–576, 2014. ISSN 1051-2284.
- [145] COMMOWICK, O. et al. Detection of DTI white matter abnormalities in multiple sclerosis patients. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, v. 11, n. Pt 1, p. 975–82, jan 2008. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [146] SCHMIERER, K. et al. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage*, v. 35, n. 2, p. 467–477, 2007. ISSN 10538119.
- [147] KEALEY, S.; KIM, Y.; PROVENZALE, J. Redefinition of multiple sclerosis plaque size using diffusion tensor MRI. *American Journal of Roentgenology*, AMER ROENTGEN RAY SOC, v. 183, n. 2, p. 497–503, 2004. ISSN 0361-803X. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=FsGMEOhNEqMC>>.
- [148] KLISTORNER, A. et al. Diffusivity in multiple sclerosis lesions: At the cutting edge? *NeuroImage: Clinical*, v. 12, p. 219–226, 2016. ISSN 22131582.
- [149] MAHAD, D. H.; TRAPP, B. D.; LASSMANN, H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, Elsevier

- Ltd, v. 14, n. 2, p. 183–193, 2015. ISSN 14744465. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)>.
- [150] KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology*, v. 72, p. 132–141, 2014. ISSN 14219913.
- [151] ZIVADINOV, R. et al. The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *Journal of Neurology*, v. 255, n. SUPPL. 1, p. 61–74, 2008. ISSN 03405354.

Coregistro em imagens biomédicas

Basicamente, o coregistro entre imagens segue da seleção do espaço de características, uma métrica de similaridade, a função de transformação e a estratégia de otimização. Muitas metodologias de coregistro em imagens médicas já foram apresentadas, sendo que há diversos critérios de classificação. Dentre estes critérios, podemos citar a dimensionalidade dos dados (1D, 2D, 3D, 4D, ...), a fonte das características de imagem (intrínseco ou extrínseco ao paciente), domínio da transformação (global ou local), elasticidade da transformação (rígida, affine, projetiva ou curvada), rigidez de acoplamento (interpolação ou aproximação) e interação (iterativo, semi automático ou automático) [61].

As metodologias para o coregistro também são classificadas pela tipo de informação retirada da imagem. Esta informação pode ser baseada pela intensidade de tom de cinza em cada voxel, a intensidade do gradiente de intensidade, informação estatística relacionada a intensidade de voxel ou extraída de estruturas geométricas. Outras metodologias utilizam informação de frequência no domínio de Fourier, e assim são classificadas como método de coregistro baseados em frequência. Outro método comum de classificação é baseado na teoria de informação, sendo este amplamente utilizado quando a correspondência entre padrões de intensidade de pixel não se correlacionam, por exemplo o coregistro entre imagens funcionais e estruturais em MRI. Dentre este último, a métrica de informação mútua tem tido espaço para muitas aplicações na pesquisa em imagens médicas.

Em geral, a definição da *função de transformação* e a *função de similaridade* tem fator chave para o correto alinhamento entre imagens [138]. A escolha da

função de transformação, ou transformação geométrica, é crucial para o sucesso do processo de coregistro, sendo altamente dependente da natureza do dado a ser coregistrado. Usualmente, a transformação geométrica é dividida entre classes: rígida e não rígida. A transformação rígida é o modo mais simples, sendo que para o espaço tridimensional pode ser definida por 12 parâmetros ou graus de liberdade (Affine): 3 parâmetros de translação, 3 parâmetros de rotação, 3 parâmetros de escala e 3 parâmetros de cisalhamento. A transformação não rígida amplia a complexidade e inclui os tipos de transformação por similaridade (translação, rotação e escala), projetiva e curvada. A transformação curvada também é conhecida como deformável, elástica ou fluída.

Achados da literatura referem a transformação geométrica rígida como sendo aplicada principalmente em duas situações: sobre estruturas rígidas como marcações ósseas e também como procedimento de pré coregistro para transformações mais complexas. O uso da transformação Affine é usualmente aplicado em casos de coregistro com imagens ruidosas e com baixa relação sinal ruído, como por exemplo ultrassom e imagens DTI. Os métodos elásticos de coregistro são, de modo geral, aplicados sobre imagens anatômicas que possuem órgãos ou partes do corpo humano que são, de fato, deformável e flexíveis. Dentre as variações utilizadas, podemos definir matrizes ou vetores de transformação que adaptam a imagem sob formas baseados em polinômios de transformação, usualmente relacionados a funções β -Splines. Porém, sua aplicação é restrita pela grande variação que pode representar sobre as deformações reais dos objetos na imagem. Basicamente há duas deformações elásticas que são aplicadas no contexto biomédico: transformações livres, no qual é permitido qualquer deformação; e transformações guiadas, no qual a deformação é controlada por um modelo físico que leva em consideração as propriedades elásticas do material, tecido biológico ou fluido presente na imagem.

Como dito anteriormente, as medidas de similaridade, ou também função de custo, são outros pontos chave para a correta escolha do método de coregistro. Podemos dividir as medidas de similaridade em duas classes: baseadas por intensidade ou característica. Normalmente, as medidas de similaridade utilizadas para a deformação elásticas são compostas por dois termos: um relacionado a intensidade do tom de cinza em estruturas similares ou por campos de deformação.

A medida de similaridade mais comumente utilizada é baseada em diferenças de intensidades, intensidade por correlação cruzada e pela teoria de informação. As medidas baseadas pela diferença de intensidade de tom de cinza são usualmente baseadas pela soma das diferenças quadráticas (SQD), correlação cruzada (CC) ou mesmo a correlação cruzada normalizada (CCN). A teoria de informação é a base para a formulação dos métodos de similaridades como informação mútua (IM) e métodos derivadas em entropia. De fato, a IM é baseado sobre a entropia de Shannon no qual é calculada sobre a distribuição de probabilidade dos voxels presentes na imagem. O coregistro oferecido pela métrica de IM tem recebido uma grande atenção nos últimos anos, sendo hoje considerado um método padrão para o alinhamento de imagens de diferentes modalidades. Além da entropia de Shannon, outras medidas de entropia podem ser tomadas como a entropia de Rényi, entropia de Tsallis e a entropia de Havrda-Charvat.

Seguido os diversos estudos aplicados em coregistro multimodal, em diversas aplicações, iremos nos restringir apenas aos estudos aplicados sobre a segmentação de lesões em Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis* - MS). Dentro do contexto do processamento multimodal, que é necessário para o estudo de MS, destacamos o uso da métrica de similaridade por informação mútua (IM), evidenciando o uso desta métrica como padrão no coregistro multimodal [71]. Além da métrica de similaridade, devemos fixar também qual a transformação geométrica mais eficiente para o nosso objetivo. É evidenciado como consenso a transformação híbrida entre coregistro rígido, para deformação inicial, e após isto, o coregistro não rígido, para detalhes finos de alinhamento. Técnicas ruidosas e de baixa resolução espacial, como visto em imagens DTI, oferecem maiores barreiras para o coregistro, sendo que ambas abordagens, transformações geométricas híbridas e a métrica de similaridade dada por IM, adotadas como formas padrão de tratamento de imagens multimodais em MS. Outro ponto importante é a utilização de imagem de referência, sendo que as escolhas comuns, entre os estudos da literatura, citam tanto a própria imagem T1 do paciente quanto as imagens baseado em atlas. Neste ponto adotamos o coregistro com imagem baseado em atlas para que os dados obtidos ao final do processo sejam normalizados com o espaço padrão anatômico, podendo assim ser comparados com resultados obtidos por outros pesquisadores. [77, 71]

Impacto da extração cerebral na estimativa da espessura cortical

A medida da espessura cortical é considerada como um biomarcador importante, sendo amplamente aplicado em diversos estudos como Alzheimer, Esquizofrenia, envelhecimento cerebral e outros. Entre as diversas abordagens computacionais para a análise de imagens estruturais de MRI, o pacote de processamento Freesurfer é considerado um método padrão pela comunidade, no qual tem um conjunto de processamento de imagens aplicado ao parcelamento total do cortex cerebral. Muitos estudos têm sido feitos para avaliar os pontos fracos e fortes da técnica de avaliação de imagens estruturais o que ajuda a comunidade científica para desenvolver métodos mais robustos e precisos para a medida da espessura cortical.

Porém, uma parte do processamento de dados tem sido pouco abordado recentemente, sendo este o procedimento de extração cerebral. O foco de aprimoramento (em especial no Freesurfer) é a melhora na precisão da representação da superfície cortical, a partir de novos algoritmos de visualização tridimensional. Contudo, os procedimentos de pré processamento ainda permanecem sem ser modificados.

Neste estudo, o impacto da extração cerebral na medida quantitativa da espessura cortical foi avaliado, sendo os métodos mais recentes de extração cerebral abordados num estudo sistemático. Este trabalho foi encaminhado para avaliação em revista (em avaliação por pares, no momento) e também apresentado no evento científico da International Symposium of Magnetic Resonance in Medicine

(ISMRM, 2017). Veja o resumo completo publicado no evento ISMRM: https://www.researchgate.net/publication/316215562_Optimization_of_brain_extraction_increases_global_cortical_thickness_accuracy.

Simulador de lesões cerebrais

A validação do método de segmentação deve ser capaz de medir a pontos fortes e fracos do algoritmo utilizado, assim como evidenciar o contexto de aplicação do referido método. Em processamento de imagens médicas, a completa validação do método computacional é necessária antes de ser aplicado à rotina clínica. Esta discussão tem sido abordada em alguns estudos e, em geral, concordam que a utilização de dados simulados e reais (exames de pacientes) são primordiais para caracterizar a eficiência do método de segmentação [76, 71].

Imagens simuladas (ou imagens sintéticas) são imagens criadas por algoritmos computacionais que se utilizam de dados reais. As vantagens deste tipo de imagens é o grande controle de diferentes níveis de artefatos, o que oferece um grau de complexidade essencial para testar o método de segmentação proposto [99]. No caso da segmentação de lesões em MS, as imagens simuladas mais empregadas na literatura provem do pacote BrainWeb ([www.bic.mni.mcgill.ca/ ServicesBrainWeb](http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesBrainWeb)), sendo uma interface online de dados sintéticos de MRI. Contudo, existem limitações para este modelo de simulação, no qual podem ser listadas como:

1. **Somente um modelo anatômico:** Somente um único cérebro foi utilizado como modelo, o que implica numa grande limitação da variabilidade anatômica. Outros métodos de simulação têm sido propostos para superar este ponto, porém ainda há certas limitações.
2. **Modelo simplificado:** Apesar de ter sido baseado em dados reais, a imagem final não é completamente realista, e tem sido mostrado que a segmentação neste tipo de imagem é muito mais simples do que com dados reais.

3. **Poucas modalidades de imagem:** Atualmente, apenas imagens T1, T2 e PD são possíveis de serem simuladas, o que limita o estudo de outras modalidades de imagens como T2-FLAIR e DTI.
4. **Reduzida variação da carga de lesão:** Carga de lesão é definida como o volume total de lesões presentes no encéfalo. Apesar de ser possível escolher três diferentes cargas de lesões (pequena, média e grande), ainda é necessário colocar uma maior flexibilidade para outras cargas de lesão. Além disso, a carga de lesão adotada como grande tem somente 10 cm^3 de volume, porém não é incomum casos de carga de lesão de 50 cm^3 ou maiores.

Mais adiante, a segmentação com dados reais, proveniente de exames clínicos, são necessários para avaliar o método de segmentação proposto. A informação clínica pode ajudar no julgamento da aplicabilidade do método computacional, dependendo do grupo de pacientes. Por exemplo, Filipi et al. (2005) tem mostrado evidências patológicas e de MRI que lesões crônicas e novas evoluem diferentemente entre si. Tais diferenças, se não forem atribuídas, podem afetar a qualidade da segmentação. Além disso, a interpretação de sensibilidade e especificidade é muito diferente quando a carga de lesão é muito pequena (ou muito alta). Foi relatado em uma revisão da literatura recente que, de um total de 47 artigos científicos, apenas 28 deles (60%) continham informações sobre o tipo (RRMS, SPMS, PPMS ou PRMS), duração, severidade da doença ou mesmo sexo e idade dos pacientes [54]. Desta forma, ambos os testes (simulados e reais) seriam ideais para uma melhor avaliação do método de segmentação proposto.

À luz destas idéias, foi possível apresentar um simulador de lesões de MS com abordagens de reconstrução de sinal no espaço de imagem. Neste abordagem, fazemos a distribuição de lesões, a partir de uma carga de lesão desejada, conforme um padrão empírico coletado de um conjunto de pacientes com SPMS. A definição das formas, volumes e contraste de lesão são também estimadas a partir de um banco de dados empírico, coletado pela marcação manual em exames reais de MS. As vantagens desta abordagem são:

1. Adoção de imagens reais para a simulação de lesões, o que oferece uma gama de possibilidades para distorções provenientes de artefatos diversos, e.g. ruído,

movimento do paciente, inhomogeneidade de campo e outros.

2. Variabilidade de forma, volume e contraste de sinal para cada lesão do encéfalo, no qual são baseados pelo bando de dados reconstruído pela marcação manual feita por especialistas.
3. Novas modalidades de imagens em MRI estão disponíveis para simulação, o que neste caso atribui novos modelos de lesões para imagens T2-FLAIR e mapas quantitativos de DTI como FA e ADC.

O presente simulador está disponível para uso em pesquisa a partir do repositório público:

<https://github.com/CSIM-Toolkits/LesionSimulatorExtension>.

A

Comitê de ética em pesquisa

Ribeirão Preto, 17 de abril de 2015

Prezado Pesquisador,

Comunicamos a V. Sa. que o projeto de pesquisa intitulado "**Otimização da segmentação e processamento de imagens do encéfalo com ênfase para lesões da substância branca**" foi reanalisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP, em sua 142ª Reunião Ordinária, realizada em 16.04.2015, e enquadrado na categoria: **APROVADO** (CAAE n.º 41306815.2.0000.5407).

Solicitamos que eventuais modificações ou emendas ao projeto de pesquisa sejam apresentadas ao CEP, de forma sucinta, identificando a parte do projeto a ser modificada e suas justificativas, e que, ao término do estudo, um relatório final seja entregue, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª ANDRÉIA SCHMIDT
Coordenadora

Ao Senhor

Antonio Carlos da Silva Senra Filho

Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia da
FFCLRP-USP