AUTARQUIA ASSOCIADA À
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FUSÃO DE IMAGENS MÉDICAS PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO EM RADIOTERAPIA

RENATO ASSENCI ROS

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Aplicações.**

**Orientador:
Dra. Laura Natal Rodrigues**

SÃO PAULO

2006

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**FUSÃO DE IMAGENS MÉDICAS PARA APLICAÇÃO EM
SISTEMAS DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO EM
RADIOTERAPIA**

RENATO ASSENCI ROS

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Aplicações.

Orientador:
Dra. Laura Natal Rodrigues

SÃO PAULO

2006

Dedico este trabalho
aos meus pais, irmãos e esposa,
pelo constante incentivo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Laura Natal Rodrigues, pela oportunidade de realização deste trabalho e por sua orientação, amizade e incentivo.

Ao M. Sc. Armando Alaminos, da MEVIS, por sua amizade, pelos valiosos conhecimentos de imagens médicas e colaboração no desenvolvimento da rotina de programação em linguagem C, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Miguel Miziara e a todos os demais médicos, físicos, técnicos, residentes e funcionários do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho e da clínica de radioterapia CEPRO, pela colaboração em disponibilizar imagens dos pacientes de radioterapia e de radiocirurgia e pelo apoio, amizade e incentivo de todos.

À Dra. Linda V. E. Caldas, por sua amizade, incentivo e colaboração.

Aos físicos Edilson Pelosi e Cecília Haddad, do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio Libanês, pelas imagens de PET/CT.

À Dra. Ramya Balachandran e ao Dr. J. Michael Fitzpatrick, da Vanderbilt University, Nashville, EUA, pela avaliação do método de fusão.

À Ilze, Vera Lúcia e Ana Maria, da CPG, pelo auxílio.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), pela oportunidade oferecida para a realização deste trabalho.

À minha família, pelo inestimável incentivo e compreensão pela minha ausência.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram com a realização deste trabalho.

FUSÃO DE IMAGENS MÉDICAS PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE PLANEJAMENTO DE TRATAMENTO EM RADIOTERAPIA

Renato Assenci Ros

RESUMO

Foi desenvolvido um programa para fusão de imagens médicas para utilização nos sistemas de planejamento de tratamento de radioterapia CAT3D e de radiocirurgia MNPS. Foi utilizada uma metodologia de maximização da informação mútua para fazer a fusão das imagens de modalidades diferentes pela medida da dependência estatística entre os pares de *voxels*. O alinhamento por pontos referenciais faz uma aproximação inicial para o processo de otimização não linear pelo método de *downhill simplex* para gerar o histograma conjugado. A função de transformação de coordenadas utiliza uma interpolação trilinear e procura pelo valor de máximo global em um espaço de 6 dimensões, com 3 graus de liberdade para translação e 3 graus de liberdade para rotação, utilizando o modelo de corpo rígido. Este método foi avaliado com imagens de TC, RM e PET do banco de dados da Universidade Vanderbilt, para verificar sua exatidão pela comparação das coordenadas de transformação de cada fusão de imagens com os valores de referência. O valor da mediana dos erros de alinhamento das imagens foi de 1,6 mm para a fusão de TC-RM e de 3,5 mm para PET-RM, com a exatidão dos padrões de referência estimada em 0,4 mm para TC-RM e 1,7 mm para PET-RM. Os valores máximos de erros foram de 5,3 mm para TC-RM e de 7,4 mm para PET-RM e 99,1% dos erros foram menores que o tamanho dos *voxels* das imagens. O tempo médio de processamento para a fusão de imagens foi de 24 s. O programa foi concluído com sucesso e inserido na rotina de 59 serviços de radioterapia, dos quais 42 estão no Brasil e 17 na América Latina. Este método não apresenta limitações quanto às resoluções diferentes das imagens, tamanhos de *pixels* e espessuras de corte. Além disso, o alinhamento pode ser realizado com imagens transversais, coronais ou sagitais.

MEDICAL IMAGES FUSION FOR APPLICATION IN TREATMENT PLANNING SYSTEMS IN RADIOTHERAPY

Renato Assenci Ros

ABSTRACT

Software for medical images fusion was developed for utilization in CAT3D radiotherapy and MNPS radiosurgery treatment planning systems. A mutual information maximization methodology was used to make the image registration of different modalities by measure of the statistical dependence between the voxels pairs. The alignment by references points makes an initial approximation to the non linear optimization process by downhill simplex method for estimation of the joint histogram. The coordinates transformation function use a trilinear interpolation and search for the global maximum value in a 6 dimensional space, with 3 degree of freedom for translation and 3 degree of freedom for rotation, by making use of the rigid body model. This method was evaluated with CT, MR and PET images from Vanderbilt University database to verify its accuracy by comparison of transformation coordinates of each images fusion with gold-standard values. The median of images alignment error values was 1.6 mm for CT-MR fusion and 3.5 mm for PET-MR fusion, with gold-standard accuracy estimated as 0.4 mm for CT-MR fusion and 1.7 mm for PET-MR fusion. The maximum error values were 5.3 mm for CT-MR fusion and 7.4 mm for PET-MR fusion, and 99.1% of alignment errors were images subvoxels values. The mean computing time was 24 s. The software was successfully finished and implemented in 59 radiotherapy routine services, of which 42 are in Brazil and 17 are in Latin America. This method doesn't have limitation about different resolutions from images, pixels sizes and slice thickness. Besides, the alignment may be accomplished by axial, coronal or sagital images.

SUMÁRIO

	Página
Glossário.....	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>Pixels</i> e <i>voxels</i>	2
1.2. <i>Bits</i> e <i>bytes</i>	7
1.3. Equipamento de raios-X.....	8
1.4. Tomografia computadorizada (TC)	9
1.4.1. Número de Hounsfield	10
1.4.2. Algoritmo de reconstrução da imagem.....	12
1.5. Ressonância magnética (RM)	14
1.5.1. Tempo de relaxamento T1	18
1.5.2. Tempo de relaxamento T2	19
1.6. Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	22
1.6.1. Equipamento de PET-TC	24
1.7. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).....	25
1.8. Fusão de imagens	26
1.9. Transformação de coordenadas	27
1.9.1. Translação e rotação	28
1.10. Alinhamento de imagens.....	29
1.10.1. Método extrínseco	30
1.10.2. Método intrínseco.....	31
1.10.2.1. Pontos de referência	31
1.10.2.2. Segmentação de estruturas.....	32
1.10.2.3. Propriedades do <i>voxel</i> /.....	33
1.11. Objetivos	34
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
2.1. Programas e equipamentos.....	36

2.2. Imagens médicas	36
2.3. Método de fusão por pontos de referência.	37
2.4. Entropia.....	41
2.5. Informação mútua	44
2.5.1. Definição	44
2.5.2. Propriedades.....	47
2.6. Histograma conjugado.....	48
2.6.1. Função de distribuição de probabilidade	48
2.6.2. Normalização da matriz	51
2.7. Critério de alinhamento	52
2.8. Algoritmo de alinhamento.....	56
2.8.1. Sub-amostragem.....	58
2.8.2. Interpolação	59
2.8.3. Otimização.....	59
2.9. Avaliação do método	62
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	72
3.1. Apresentação do programa.....	72
3.2. Redução da entropia conjugada	76
3.3. Análise do método.....	78
3.4. Fusão de imagens do banco de dados da Universidade Vanderbilt.....	80
3.4.1. Maximização da informação mútua	84
3.4.2. Tempo de processamento.....	87
3.4.3. Número de iterações	89
3.4.4. Exatidão do método	92
3.5. Comparação do método.....	110
3.6. Aplicação prática	112
4. CONCLUSÕES.....	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
ANEXO.....	127

GLOSSÁRIO

α : parâmetro de transformação

FOV: (*field of view*) - área total da imagem

$h(A,B)$: histograma conjugado das imagens A e B

$H(A)$: entropia da modalidade de imagem A

$H(B)$: entropia da modalidade de imagem B

$H(A,B)$: entropia conjugada das modalidades de imagem A e B

HU: (*Hounsfield Units*) – unidade de Hounsfield

ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho

IM: informação mútua.

$p_A(a)$: função de distribuição de probabilidade da modalidade de imagem A

$p_B(b)$: função de distribuição de probabilidade da modalidade de imagem B

$p_{A,B}(a,b)$: função de distribuição de probabilidade conjugada das modalidades de imagem A e B

PD: (*proton density*) – imagem de RM por densidade de prótons

PET: (*positron emission tomography*) – tomografia por emissão de pósitrons.

RF: radiofrequência.

RM: ressonância magnética.

T_α : função de transformação de coordenadas

T1: tempo de relaxamento longitudinal ou relaxamento *spin-eco*.

T2: tempo de relaxamento transversal ou relaxamento *spin-spin*.

TE: tempo de eco.

TR: tempo de repetição.

TC: tomografia computadorizada.

VOI: volume de interesse.

1. INTRODUÇÃO

Em 1895, com o descobrimento dos raios-X por Roentgen, surgiram as primeiras radiografias do corpo humano, rapidamente utilizadas para diagnosticar fraturas e doenças sem a necessidade de procedimentos invasivos. Da simples visão do esqueleto, os equipamentos de formação de imagens evoluíram e estão se tornando cada vez mais sofisticados e precisos, promovendo um grande avanço na radiologia médica. Este progresso se deve ao desenvolvimento da tecnologia dos equipamentos, da computação e dos novos princípios físicos de aquisição de imagens.

O corpo humano possui uma constituição extremamente complexa e a aquisição de dados a respeito de seus processos estáticos e dinâmicos gera uma quantidade enorme de informações. A maneira mais eficiente de percepção e interpretação deste grande número de dados é pela formação de imagens, que são analisadas por profissionais especializados e solicitadas rotineiramente para os exames diagnósticos e procedimentos terapêuticos.

Em radioterapia, as diversas modalidades de imagens são utilizadas para a localização e o estadiamento do tumor. O planejamento do tratamento deve ser realizado com imagens de tomografia computadorizada (TC), pois conservam as dimensões geométricas da anatomia do paciente e permitem que o algoritmo de dosimetria do sistema de planejamento calcule a atenuação e o espalhamento da radiação pelos valores dos coeficientes de atenuação linear.

No entanto, a identificação e a localização da região tumoral é, muitas vezes, uma tarefa mais precisa com as imagens correspondentes de ressonância magnética (RM) ou de tomografia por emissão de pósitrons (PET), que proporcionam uma melhor delimitação do leito tumoral e das regiões com infiltração da doença, pois realçam os tecidos e suas fisiologias. Com o auxílio destes exames, o volume alvo pode variar significativamente e evitar que parte do tumor permaneça fora do local irradiado, colaborando para aumentar o controle local da doença e reduzir os efeitos colaterais do tratamento, pois diminui a irradiação dos órgãos de risco e tecidos saudáveis.

O Departamento de Física Médica do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) possui um sistema de planejamento de tratamento (CAT3D) para radioterapia, com um módulo para fusão de imagens, desenvolvido por Bouza (1999) para radiocirurgia. Este método de fusão consiste em identificar manualmente vários pontos de referência (marcadores intrínsecos ou extrínsecos) que estão presentes nas estruturas anatômicas de ambas as modalidades de imagem. Com isto, o algoritmo produz transformações que correlaciona os sistemas de coordenadas das imagens obtidas pelas diferentes técnicas.

Este é um método que apresenta resultados excelentes quando os exames de TC, RM ou PET são realizados especificamente para a finalidade terapêutica, como em radiocirurgia, com cortes seccionais de espessura pequena (1 a 2 mm) e contando com profissionais especializados para identificação das estruturas anatômicas. Em radioterapia, este método apresenta dificuldades, pois as imagens possuem cortes com espessuras que variam de 5 a 10 mm, tornando difícil a determinação dos pontos referenciais.

Em geral, os sistemas de planejamento de tratamento de radioterapia não se preocupam com a precisão da fusão de imagens, pois as margens de segurança dos campos de tratamento são de 10 a 15 mm, devido a diversos motivos, como: doença microscópica, movimentação interna dos órgãos e reprodutibilidade diária do posicionamento do paciente. Além disso, uma fusão de imagens com boa qualidade pode requerer muito tempo de processamento. Com o advento de novas técnicas, como o IMRT (*Intensity Modulated Radiation Treatment* – tratamento por modulação da intensidade do feixe), a precisão do tratamento aumentou, reduzindo-se margens e atingindo uma dose final maior.

Neste trabalho foi proposto o desenvolvimento de um programa automático de fusão de imagens, baseado na informação mútua. Para se evitar tempos longos de processamento, manteve-se o método por pontos referenciais para realizar um alinhamento inicial.

1.1. *Pixels e voxels*

As imagens radiológicas, assim como fotografias e pinturas, são imagens analógicas, compostas por vários níveis de intensidade de brilho (e de cores). Estas imagens analógicas não podem ser tratadas diretamente por computadores, pois estes

trabalham com números. Uma imagem convertida para o formato digital gera um arquivo com muitos números, representados em forma matricial (Foley et al., 1990). O menor elemento de uma imagem digital bidimensional é chamado de *pixel*. O conjunto de *pixels* de uma imagem está distribuído em colunas e linhas, formando uma matriz. A resolução da imagem aumenta proporcionalmente ao número de *pixels* de sua matriz, permitindo uma melhor diferenciação entre os elementos que compõem a imagem.

Em imagens digitais, os atributos de um *pixel* constituem a medida de uma ou de várias propriedades físicas registradas na região espacial por ele representada. Na forma mais comum de imagem fotográfica digital em preto e branco, a característica de um *pixel* é a medida de sua intensidade de brilho. No caso da imagem fotográfica digital em cores, o atributo do *pixel* é mais complexo e é formado pela medida das intensidades correspondentes aos componentes básicos da cor, segundo a normalização utilizada. No padrão RGB, p.ex., o *pixel* tem três valores de intensidade associados, um para o vermelho, um para o verde e outro para o azul.

Uma imagem digital, descrita aqui para o caso de imagens em níveis de cinza, é definida por dois conjuntos de elementos. O primeiro conjunto, denominado M , é formado por quadrados adjacentes distribuídos sobre um número determinado de linhas e colunas, formando uma matriz (Banon, 1998). Na FIG. 1 é mostrado um conjunto de 110 quadrados ordenados em 10 linhas e 11 colunas. Um pequeno x foi desenhado em cada quadrado para indicar que ele não está preenchido pela cor branca.

FIGURA 1. Uma matriz M com 10 linhas e 11 colunas.

O segundo conjunto, denominado G , é formado por níveis de cinza, chamado de escala de níveis de cinza. Na FIG. 2 é mostrada uma escala com quatro níveis de cinza.

FIGURA 2. Uma escala de níveis de cinza G de 4 elementos.

Um elemento do produto cartesiano de M por G (FIG. 3) é chamado de elemento de pintura, ou *pixel* (FIG. 4).

$$M \times G =$$
 $\times \{ \bullet \quad \text{grey circle} \quad \circ \quad \circ \}$

FIGURA 3. Produto cartesiano de um conjunto M de quadrados com uma escala G de níveis de cinza.

$(m,g) = ($ $,$ $)$ ou $(m,g) =$

FIGURA 4. Um par ordenado (m,q) que representa um *pixel*.

O *pixel*/localizado em M com um valor de nível de cinza de G é um par ordenado (m, g) , cujos elementos são quadrados não preenchidos de M com um valor de nível de cinza de G . A matriz M é formada por um conjunto I de linhas e um conjunto J de colunas. O produto $I \times J$ é mostrado na FIG. 5 para uma imagem 2 x 2.

$2 \times 2 = \{(1, 1), (1, 2), (2, 1), (2, 2)\} \rightarrow$

FIGURA 5. Produto $I \times J$ de uma imagem 2×2 .

O conjunto G de níveis de cinza possui a propriedade de manter a ordenação usual dos números naturais. Na FIG. 6 é mostrada uma escala com 4 valores de níveis de cinza, variando do 0 (preto) ao valor 3 (branco).

FIGURA 6. Escala de níveis de cinza com 4 elementos.

Com isso, uma imagem digitalizada é caracterizada em termos de sua matriz M de *pixels*. A FIG. 7 mostra uma imagem em níveis de cinza com uma matriz M de 10 linhas e 11 colunas, constituída por 110 *pixels*.

FIGURA 7. Uma imagem com sua matriz de *pixels* M correspondente.

A área de uma imagem, em seu processo de aquisição, é definida para que tenha uma resolução adequada para o estudo a que é destinada, ou seja, um objeto de interesse deve ter um tamanho mínimo para que possa ser distinguido dos demais elementos da imagem. A área ocupada pela imagem é chamada de campo de visão (FOV – *field of view*). Quanto maior o FOV de uma imagem, para uma matriz com um número definido de *pixels*, maior o tamanho do *pixel* e, conseqüentemente, menor a resolução da imagem. Portanto, a largura de um *pixel*, na direção horizontal, é dada por:

$$\text{largura do pixel (mm)} = \frac{\text{FOV horizontal (mm)}}{\text{resolução horizontal (nº. de pixels)}} \quad (1)$$

Na direção vertical, de acordo com a EQ. 1, o tamanho do *pixel* pode ser medido de maneira semelhante.

Em medicina, para o estudo de estruturas delicadas, como p.ex. o ouvido interno, o FOV deve ser pequeno (p.ex. 12,8 cm de largura). Assim, a imagem obtida, possuindo uma matriz de 512 *pixels* por coluna e de 512 *pixels* por linha, tem *pixels* com larguras de 0,25 mm (EQ. 1). Para o estudo de regiões maiores, como p.ex. o abdome ou a pelve, o FOV deve ser maior (p.ex. 51,2 cm de largura). Neste caso, cada *pixel* tem uma largura de 1 mm, ou seja, quatro vezes maior que no estudo do ouvido interno (Leite et al., 2005).

Na FIG. 8 está representada uma imagem adquirida com o mesmo FOV, mas com resoluções diferentes, caracterizadas pelos números de *pixels* que compõem sua matriz.

FIGURA 8. Campo de visão de uma imagem. a) matriz com poucos *pixels* e resolução menor; b) matriz com muitos *pixels* e resolução maior.

Similarmente à EQ. 1, a área do *pixel* é dada por:

$$\text{área do } \textit{pixel} \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{\text{FOV (mm}^2\text{)}}{\text{matriz (n}^\circ\text{. total de } \textit{pixels}\text{)}} \quad (2)$$

Nas imagens médicas, as regiões de interesse precisam ser vistas em toda sua extensão, tanto em largura e altura, como em comprimento. Para isso, a região anatômica é dividida em vários cortes, formando imagens sequenciais. Os cortes anatômicos têm espessuras determinadas, que variam de acordo com o tipo de exame e com a resolução necessária para avaliação do diagnóstico (FIG. 9).

FIGURA 9. O FOV de um corte transversal da anatomia é segmentado em centenas de *voxels*. No processo de reconstrução da imagem, cada *pixel* possui um valor de intensidade de níveis de cinza relacionada com os valores de cada *voxel*.

Nesta série de imagens, o volume inteiro é representado como um bloco contínuo de dados, sendo cada fatia dividida em *pixels* com um componente tridimensional. Este elemento volumétrico formado é chamado de *voxel*. Portanto, a resolução da imagem é melhor para espessuras de corte menores, pois cada *voxel* tem um valor de intensidade definido para todo o volume que ocupa. Para a projeção das imagens na tela ou impressas em filmes radiográficos, o valor de intensidade do *voxel* é passado para o *pixel* correspondente.

1.2. Bits e bytes

O dígito binário (*bit* - *binary digit*) é a unidade elementar de representação da informação em computação. Ele assume somente dois valores: 1 (se o *bit* estiver ligado) e 0 (se estiver desligado), ou seja, a informação é representada em forma binária. Com uma seqüência de n *bits* é possível escrever um número entre 0 e $2^n - 1$ (TAB. 1).

TABELA 1. Representação binária dos números para cada valor de bit.

Nº. de bits (n)	Número máx. ($2^n - 1$)	Representação binária							
		0	1	2	3	4	5	6	7
1	1	0	1	---	---	---	---	---	---
2	3	00	01	10	11	---	---	---	---
3	7	000	001	010	011	100	101	110	111
...	...					...			

O *byte* (B) é um conjunto de 8 *bits* capaz de representar um caractere e é utilizado como uma unidade de armazenamento ou cálculo. Os múltiplos do *byte* são:

$$1 \text{ kbyte (kB)} = 1024 \text{ B}$$

$$1 \text{ Mbyte (MB)} = 1024 \text{ kB}$$

$$1 \text{ Gbyte (GB)} = 1024 \text{ MB, ...}$$

Uma imagem digital é formada por uma matriz com I linhas e J colunas e pelo número de níveis de cinza (G) discretos permitidos para cada *pixel* (Gonzalez e Woods, 2003). Em processamento de imagens digitais, essas quantidades geralmente são expressas em potências inteiras de dois (EQ. 3):

$$I = 2^i; \quad J = 2^j; \quad G = 2^g \quad (3)$$

Na prática médica, as imagens possuem uma matriz com o mesmo número de linhas e de colunas ($I = J$). O número b de bits necessários para armazenar uma imagem digitalizada é dado por:

$$b = I \times J \times g = I^2g \quad (4)$$

A resolução (grau de detalhes discerníveis) de uma imagem depende do número de *pixels* e dos valores de níveis de cinza. A matriz digitalizada reproduzirá melhor a imagem original quanto maiores forem estes parâmetros. Uma imagem de TC, p.ex., de 512×512 *pixels* com 256 (2^8) níveis de cinza requer 2.097.152 bits (ou 256 kbytes) de memória de armazenamento. Entretanto, o armazenamento e o processamento destas imagens aumentam rapidamente em função de I , J e g .

A vantagem da imagem digital em relação à analógica é que ela pode ser modificada de muitas maneiras. Deste modo, estruturas vasculares podem ser destacadas por subtração, fraturas podem ser destacadas por realce de bordas, e tecidos moles podem ser diferenciados entre si (Oliveira Filho, 2005).

1.3. Equipamento de raios-X

Para analisar as informações contidas em uma imagem é necessário o conhecimento das propriedades físicas das interações das radiações eletromagnéticas com a matéria e a maneira como esses fótons serão detectados.

Em um equipamento de raios-X, a imagem radiológica é formada quando as ondas eletromagnéticas do feixe, com energia relativamente alta, incidem sobre a região do corpo a ser examinada, atravessam os tecidos e interagem com seus elementos constituintes. Estas interações ocorrem com maior frequência em locais de alta densidade e com átomos de número atômico elevado, que reduzem a intensidade e a energia do feixe incidente. Este feixe, ao sair do paciente, possui informações sobre a distribuição da atenuação sofrida através dos tecidos, que podem ser captadas em filmes radiográficos ou em detectores, formando uma imagem convencional ou digital. Portanto, as informações anatômicas em três dimensões são projetadas em um plano bidimensional.

Os detalhes de irregularidades sutis se perdem pela sobreposição de padrões de imagens das estruturas dos diferentes tecidos.

As modalidades de imagens médicas podem ser divididas em duas categorias globais: anatômica e funcional (Maintz e Viergever, 1998). Dentre as modalidades anatômicas podemos citar os raios-X, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e o ultra-som. As imagens de TC podem revelar propriedades intrínsecas de um objeto, tais como seu número atômico, densidade e densidade eletrônica. Em RM, as características de relaxamento dos prótons são analisadas pela emissão de pulsos de energia de radiofrequência (RF), que gera informações sobre a concentração, mobilidade e ligação química do hidrogênio, formando as imagens.

As modalidades funcionais descrevem as atividades funcional e metabólica do paciente, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET - *positron emission tomography*) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT – *single photon emission computed tomography*). As imagens de PET e de SPECT são formadas pelas distribuições espaciais e temporais dos radiofármacos injetados no paciente. As informações sobre as propriedades do metabolismo da glicose, volume e fluxo sanguíneo, tipo de tecido, bloqueio do receptor e utilização de oxigênio são interpretadas de acordo com a aplicação (Hendee, 1993).

1.4. Tomografia computadorizada (TC)

O princípio da formação de imagens em tomografia computadorizada se baseia na irradiação, por um feixe de raios-X, de um corte transversal do corpo humano, produzindo um mapa bidimensional em escala de níveis de cinza dos valores do coeficiente de atenuação linear (μ) através do tecido. Com isto preservam-se muitas informações que, em uma radiografia comum, são perdidas pela superposição de estruturas na imagem (Wolbarst, 1993).

Portanto, a imagem é formada pelas informações contidas na transmissão parcial do feixe de fótons através do corpo. A energia eletromagnética dos raios-X que entram no paciente eventualmente pode interagir com os tecidos. Os diversos tecidos do corpo humano apresentam densidades diferentes, que dão origem a variações na intensidade do feixe de raios-X de saída. O processo de reconstrução da imagem envolve a determinação do coeficiente de atenuação linear μ associado com cada *voxel*. O mapa

gerado dos coeficientes de atenuação é mostrado como uma matriz de *pixels* de várias tonalidades de cinza, cujos valores referem-se às informações dos *voxels* correspondentes (FIG. 9). A escala de cinza é ajustada de maneira que regiões de grande μ convencionalmente aparecem mais claras.

1.4.1. Número de Hounsfield

O coeficiente de atenuação de qualquer material depende da energia do feixe de raios-X incidente. A TC normalmente utiliza feixes de raios-X de 120 a 140 kVp, com energia efetiva de 70 a 80 keV, que interagem com os tecidos moles por meio dos efeitos fotoelétrico e Compton. Dessa maneira, a TC obtém informações da densidade eletrônica e do número atômico efetivo (densidade física) dos tecidos. O valor da intensidade ou número TC do tecido em um *voxel* é definido por:

$$\text{Número TC} = 1000 \left(\frac{\mu - \mu_{\text{H}_2\text{O}}}{\mu_{\text{H}_2\text{O}}} \right) \quad (5)$$

em que $\mu_{\text{H}_2\text{O}}$ é o coeficiente de atenuação linear da água para a energia efetiva do feixe e μ é o coeficiente de atenuação linear do *voxel* de interesse.

O quociente da EQ. 5 não anula completamente a dependência energética de μ , o que aconteceria apenas se μ e $\mu_{\text{H}_2\text{O}}$ mudassem à mesma razão com a energia dos fótons. A imagem formada consiste de um mapa de valores de intensidade em uma escala de níveis de cinza, normalizada em 1000 (EQ. 5), expressa em unidades de Hounsfield (HU – *Hounsfield units*) (TAB. 2).

TABELA 2. Números TC representativos da tomografia computadorizada para um feixe de raios-X de 120 kVp.

Estrutura	Números TC (HU)
Água	0
Ar	-1000
Osso denso	1000
Músculo	44 a 59
Gordura	-120 a -20
Pulmão	-300

Para um feixe de raios-X de 120 kVp, os valores positivos e negativos de HU correspondem a coeficientes de atenuação do tecido maior ou menor que μ_{H_2O} .

Para facilitar a diferenciação de certas estruturas é preciso estreitar a janela de apresentação dos níveis de cinza da imagem, pois o olho humano tem a capacidade de diferenciar 100 tons de cinza, ao passo que em TC há, no mínimo, 2000 tonalidades na escala HU (Leite et al., 2005). Em uma janela define-se um número máximo de tons de cinza que são ajustados de maneira que variem do branco até o preto e o meio da escala corresponda ao número TC da região de interesse (FIG. 10).

FIGURA 10. a) imagem com números TC variando de +1000 HU (osso) a -1000 HU (ar). b) imagem com valores de níveis de cinza correspondendo à faixa de números TC do tecido de interesse.

Na FIG. 11 está apresentada uma imagem de TC de um mesmo paciente em uma janela para tecido (músculo) e em uma janela óssea.

FIGURA 11. Exemplo de uma imagem de TC visualizada em diferentes janelas de níveis de cinza: a) janela para tecido. b) janela óssea.

1.4.2. Algoritmo de reconstrução da imagem

Para exemplificar o algoritmo de reconstrução da imagem em TC, considere um feixe de raios-X colimado com uma largura de 1 mm, formando *pixels* que recebem um endereço (x,y) de acordo com o sistema de coordenadas deste corte. Analisando um feixe de raios-X que atravessa o paciente paralelamente ao eixo x e com valor de $y = 7$ mm (FIG. 12), ele passa pelos *pixels* com endereço $(x,y) = (5,7), (6,7), (7,7), \dots$, cujos valores do coeficiente de atenuação linear são $\mu(x,y) = \mu(5,7) \text{ mm}^{-1}, \mu(6,7) \text{ mm}^{-1}, \mu(7,7) \text{ mm}^{-1}, \dots$, respectivamente. No primeiro *pixel* do tecido, o feixe é atenuado por um valor $e^{-\{\mu(5,7) \cdot 1\}}$, diminuindo de $e^{-\{\mu(6,7) \cdot 1\}}$ no segundo, de maneira que a atenuação nos três primeiros *pixels* é de $e^{-\{\mu(5,7) \cdot 1 + \mu(6,7) \cdot 1 + \mu(7,7) \cdot 1\}}$.

FIGURA 12. Sistema de coordenadas (x,y) estabelecido para um corte transversal de tomografia, mostrando o feixe de raios-X passando por $y = 7$.

A atenuação total do feixe ao longo do comprimento deste caminho de tecido é obtida por:

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\sum \mu_i \cdot \Delta s_i} \quad (6)$$

em que μ_i é o coeficiente do *pixel* i e Δs_i é a distância que o feixe percorre no trajeto, podendo ser valores múltiplos ou fracionados da largura do *pixel*. Portanto, a projeção p para este feixe é:

$$p = -\ln I/I_0 = \sum \mu_i \cdot \Delta s_i \quad (7)$$

A maneira mais fácil de reconstruir o mapa de *pixels* é resolvendo o conjunto de equações lineares (EQ. 7) que correspondam a um conjunto completo de feixes de raios-X de direções diferentes. Tomando como exemplo um corte axial dividido em quatro *pixels*

de dimensões unitárias ($\Delta s=1$), cada *pixel* foi numerado de 1 a 4 e os feixes de raios-X foram identificados de A a E (FIG. 13).

FIGURA 13. Exemplo de uma imagem dividida em quatro *pixels*. a) feixes de raios-X passando em cinco direções (de A até E). b) valores obtidos dos coeficientes de atenuação linear de cada *pixel*.

A soma do feixe de raios-X A é relacionada com os coeficientes de atenuação dos *pixels* por ele onde passa por:

$$p(A) = (\mu_1 \cdot 1) + (\mu_2 \cdot 1) \quad (8)$$

Supondo que $p(A)$ tenha uma magnitude de 5, de modo que:

$$p(A) = \mu_1 + \mu_2 = 5 \quad (9a)$$

Similarmente, para os outros feixes de raios-X:

$$p(B) = \mu_3 + \mu_4 = 2 \quad (9b)$$

$$p(C) = \mu_1 + \mu_3 = 3 \quad (9c)$$

$$p(D) = \mu_2 + \mu_4 = 4 \quad (9d)$$

Subtraindo a EQ. 9a pela EQ. 9c temos que $\mu_2 - \mu_3 = 2$, cujo resultado é o mesmo ao fazer a subtração da EQ. 9d pela EQ. 9b. Fazendo o feixe passar por uma outra direção, com angulação de 45 graus, obtém:

$$p(E) = \mu_2 + \mu_3 = 6 \quad (10)$$

Pela EQ. 10 todos os quatro coeficientes de atenuação são determinados, possibilitando a construção do mapa de *pixels* para este corte do tecido (FIG. 13b).

1.5. Ressonância magnética (RM)

A ressonância magnética nuclear, ou simplesmente ressonância magnética, é um método não invasivo de aquisição de imagens que, além de mostrar a anatomia do paciente, como em TC, obtém informações sobre o metabolismo dos tecidos, como em medicina nuclear. A RM faz uso de ondas de radiofrequências (RF) e de um campo magnético intenso, que, com as devidas precauções, não acarretam risco para o paciente, pois não há produção de radiação ionizante e envolve apenas núcleos estáveis, não radioativos.

Os núcleos com um número ímpar de prótons e nêutrons possuem uma propriedade chamada *spin*, que pode ser visualizada como um movimento de rotação do núcleo sobre seu próprio eixo. Como os núcleos atômicos possuem carga, a rotação causa um momento magnético na direção do eixo (FIG. 14). O momento magnético é um vetor que representa a intensidade, que é uma propriedade do núcleo, e a orientação de um dipolo magnético. O núcleo de hidrogênio (^1H) tem o momento magnético mais forte e sua abundância no corpo humano faz dele a base da maioria dos procedimentos de imagens por RM (Puddephat, 2006).

FIGURA 14. A rotação (*spin*) de um núcleo cria um momento magnético que age como um dipolo magnético.

Existem mais de 10^{20} núcleos de hidrogênio por centímetro cúbico de tecido (Huda e Slone, 2002) que, em seus estados naturais, apresentam orientações aleatórias (FIG. 15a). Na presença de um campo magnético externo (B_0), estes núcleos têm a tendência de realizar um alinhamento paralelo ou antiparalelo com o campo (FIG. 15b). Como os núcleos possuem *spin*, seus eixos de rotação não ficam alinhados exatamente com B_0 , apresentando um ângulo de inclinação θ em relação a ele (FIG. 16a). Com isso, ocorre um movimento de precessão de seu momento magnético ao redor de B_0 , com frequência característica do núcleo e trajetória que descreve a superfície de um cone (FIG. 16b).

FIGURA 15. Núcleos de ^1H . a) movimentos aleatórios na ausência de um campo magnético externo B_0 . b) núcleos com alinhamento paralelo ou antiparalelo na presença de B_0 .

FIGURA 16. Eixo de rotação. a) Como os núcleos possuem *spin*, suas orientações não são de 0° ou 180° na presença de B_0 . b) precessão do momento magnético ao redor de B_0 .

A equação de Larmor (EQ. 11) expressa a relação entre a intensidade do campo magnético B_0 e a frequência de precessão W para o spin de um núcleo (Medeiros, 2005). A constante de proporcionalidade γ é conhecida como a razão giromagnética do núcleo, que para o hidrogênio possui o valor de 42,58 MHz/T.

$$W = \gamma B_0 \quad (11)$$

Muitos equipamentos de RM utilizam campos magnéticos de 0,5 a 1,5 tesla (T), produzidos por um magneto supercondutor, e sinais de RF de 20 a 65 MHz para estudos da distribuição dos núcleos de hidrogênio (prótons) no corpo. Outros eletromagnetos são utilizados para localizar a região onde ocorre a ressonância e remover heterogeneidades do campo magnético principal (Leibel e Phillips, 2004). O alinhamento antiparalelo possui um nível de energia levemente maior, causando um pequeno excesso de prótons com alinhamento paralelo. À temperatura ambiente, este excesso é de 6 prótons por 100 mil

em um campo magnético de 1,5 T (Puddephat, 2006). Mas os núcleos com alinhamento antiparalelo podem passar para o alinhamento paralelo com uma quantidade de energia que corresponde à diferença de energia entre os dois estados. Esta energia pode ser fornecida pelo sistema, como a própria energia térmica corporal. Se a temperatura do sistema fosse zero absoluto, todos os *spins* teriam adotado uma orientação paralela.

Os momentos magnéticos de um conjunto de núcleos de hidrogênio podem ser representados como vetores (FIG. 17). Cada vetor pode ser descrito pelos componentes perpendiculares e paralelos a B_0 , que está orientado no eixo z . Para uma grande quantidade de rotações distribuídas na superfície do cone, os componentes individuais perpendiculares a B_0 se cancelam, sobrando apenas os componentes na direção paralela a B_0 . Como uma quantidade maior de núcleos adota a orientação paralela ao invés da antiparalela, há um vetor de magnetização M no sentido de B_0 . Esta magnetização é chamada de longitudinal.

FIGURA 17. Um conjunto de rotações sob um campo magnético externo B_0 , com o vetor de magnetização M em sua direção.

Para detectar um sinal do núcleo de ^1H , aplica-se uma energia de RF na frequência de Larmor (EQ. 11) que causa uma rotação nuclear entre os estados paralelos e antiparalelos. O componente de campo magnético B_1 da RF tem sua orientação no plano xy , que produz um alinhamento dos componentes xy de M , deslocando M da direção z para o plano xy (FIG. 18). A intensidade e duração de B_1 determinam a quantidade de energia disponível para realizar a rotação de M entre os estados paralelos e antiparalelos. O ângulo de rotação (*flip angle*) depende da intensidade do sinal de radiofrequência aplicado e do tempo total de duração do pulso. Um pulso de RF de 180° gira M para uma posição oposta a B_0 , com um número maior de núcleos adotando o estado antiparalelo.

FIGURA 18. A RF (B_1) inclina o vetor de magnetização M de sua orientação original longitudinal, na direção de B_0 , para um plano transversal xy , produzindo um segundo campo magnético M_{xy} .

Após um pulso de RF de 90° ser aplicado, o vetor M gira 90° e não tem mais componente no eixo z , sendo chamada de magnetização transversal (FIG. 19). M permanece no plano xy e os núcleos passam a realizar precessão em fase sobre o eixo de B_0 , induzindo uma força eletromotriz em uma bobina por indução magnética. Quando se utiliza uma RF igual à frequência de precessão produz-se a ressonância. Portanto, o princípio de funcionamento da RM é a indução de transições entre estados energéticos do núcleo por absorção e transferência de energia, com o objetivo de originar uma componente transversal da magnetização, susceptível de ser medida.

FIGURA 19. Após um pulso de RF de 90° , M permanece no plano xy e gira sobre o eixo z . A componente M_{xy} decai exponencialmente com o tempo, induzindo uma corrente alternada na bobina receptora.

O sinal de RF recebido da precessão do núcleo, chamado de indução por decaimento livre (FID - *free induction decay*), decai de forma exponencial com o tempo e contém a informação relevante para a formação de imagem em RM. O sinal proveniente

da FID é baixo, devido ao número pequeno de núcleos que contribuem para o sinal e da intensidade baixa dos momentos nucleares magnéticos. Os sinais do FID são detectados, digitalizados e, através do uso de algoritmos de reconstrução, utilizados para a geração de imagens de ressonância magnética.

O retorno de M ao seu estado de equilíbrio na direção do eixo z é conhecido como processo de relaxamento. O tempo necessário para os núcleos restabelecerem o equilíbrio é o tempo de relaxamento, que depende da intensidade do campo. Há três fatores que influenciam o decaimento de M : heterogeneidade do campo magnético, relaxamento longitudinal $T1$ (relaxamento *spin-eco*) e relaxamento transversal $T2$ (relaxamento *spin-spin*).

Pela impossibilidade de haver um campo magnético intenso uniforme B_0 , outros campos magnéticos são utilizados para estabilizá-lo, gerando diferenças de fase em vários pontos através do tecido que levam os núcleos a realizar a precessão em diferentes frequências. Essa diferença de fase aumenta com o tempo, reduzindo a componente M_{xy} .

1.5.1. Tempo de relaxamento $T1$

O relaxamento longitudinal $T1$, ou relaxamento *spin-eco*, representa o tempo para o realinhamento dos *spins* e do vetor de magnetização M com o campo magnético externo B_0 . Corresponde à transferência de energia dos núcleos excitados para as moléculas vizinhas, pois após o término do pulso de RF, os núcleos irão dissipar seu excesso de energia como calor e voltar à posição de equilíbrio. O tempo que o núcleo precisa para voltar ao equilíbrio depende da taxa de dissipação de calor. Seja M_{0z} a magnetização paralela com B_0 antes do pulso de RF e M_z a componente de M no eixo z no tempo t após um pulso de RF a 90° no tempo $t=0$. O processo de restauração de equilíbrio é descrito pela EQ. 12:

$$M_z = M_{0z} \cdot (1 - e^{-t/T1}) \quad (12)$$

em que $T1$ é o tempo necessário para que 63% dos núcleos regressem ao estado de magnetização longitudinal após o pulso de RF de 90° (FIG. 20a). O relaxamento $T1$ é longo para moléculas pequenas, como a água, e para moléculas grandes, como proteínas. O tempo $T1$ é pequeno em gorduras e em moléculas de tamanho intermediário. Agentes de contraste provocam o encurtamento de $T1$, como o DTPA-gadolíneo. Em geral, $T1$

aumenta com a intensidade do campo magnético. O equilíbrio do vetor de magnetização ocorre após um intervalo de tempo de $5 \times T_1$.

FIGURA 20. a) a magnetização longitudinal (M_z) cresce em função do tempo, atingindo 63% do valor de M_{0z} em T_1 . b) a magnetização transversal (M_{xy}) diminui em função do tempo, atingindo 37% do valor de M_{0xy} em T_2 .

1.5.2. Tempo de relaxamento T_2

O relaxamento transversal T_2 , ou relaxamento *spin-spin*, é o tempo necessário para diminuição da componente transversal da magnetização M . Enquanto os núcleos dissipam seus excessos de energia após o pulso de RF, os *spins* que estão em regiões com campo magnético maior giram com velocidade maior e vice-versa, resultando na perda de fase entre os *spins* e diminuição na magnetização transversal, que é chamada de decaimento. T_2 corresponde ao tempo necessário para que a magnetização transversal decaia para 37% de seu valor original (FIG. 20b). Seja M_{0xy} o valor inicial da magnetização transversal após o pulso de RF de 90° no tempo $t=0$ e M_{xy} o valor da magnetização transversal no tempo t , a relação com T_2 é descrita como:

$$M_{xy} = M_{0xy} \cdot e^{-t/T_2} \quad (13)$$

A defasagem dos núcleos devido à falta de homogeneidade do campo magnético principal B_0 é descrita como uma constante temporal T_2^* . As variações indesejáveis na intensidade de B_0 induzem os núcleos próximos a terem frequências diferentes. Estas variações são pequenas, mas suficientes para introduzirem defasagem significativa. O decaimento de M_{xy} em relação a T_2^* é dado por:

$$M_{xy} = M_{0\ xy} \cdot e^{-t/T2^*} \quad (14)$$

sendo $T2 \gg T2^*$. Uma seqüência de pulsos de RF, conhecida com spin-eco, é utilizada para obter-se um sinal com dependência de T2 ao invés de $T2^*$, reduzindo a heterogeneidade de B_0 em M_{xy} . Esta seqüência de pulsos possui dois componentes temporais: o tempo de repetição (TR), que separa dois pulsos consecutivos de 90° e o tempo de eco (TE), que separa o pulso de 90° da leitura do eco. A FIG. 2.21a mostra um gráfico de uma seqüência de pulsos de RF e o sinal recebido em função do tempo. Após um pulso de 90° , um sinal é formado com características $T2^*$. No tempo TE/2, um pulso de 180° é aplicado para inverter os *spins*, que se tornam coerentes no tempo TE, produzindo um sinal conhecido como spin-eco (FIG. 21b).

Na FIG. 21a, o tempo de relaxamento T1 é representado como o tempo de retorno ao equilíbrio da componente longitudinal da magnetização. No tempo T1, o sinal cresceu a 63% do seu valor máximo. Na FIG. 20b, o tempo de relaxamento T2 é representado como um decréscimo na componente transversal da magnetização devido à perda de fase. No tempo T2, o sinal decaiu a 37% do seu valor máximo. Em um tempo de aproximadamente $5 \times T2$, o sinal decaiu quase completamente.

FIGURA 21. a) formação de um *spin-eco* no TE após um pulso de 90° . b) decaimento do sinal em função do tempo em uma seqüência *spin-eco*.

O tempo $T2^*$ dura poucos milissegundos e é muito mais curto que T2. A perda progressiva de fase devido ao $T2^*$ pode ser contornada através da geração de ecos, ao passo que a perda de sinal devido ao relaxamento T2 propriamente dito é irreversível. T2 aumenta com o tamanho molecular e diminui com a mobilidade molecular. Em geral, os líquidos têm tempos T2 longos e as moléculas grandes e sólidas têm tempos T2

pequenos. O tempo T2 tem uma dependência pequena com a intensidade do campo magnético (Peters et al., 1999).

As imagens típicas de RM contêm uma matriz numérica de 256 x 256, um fator duas vezes menor que nas imagens de TC, em cada dimensão. A formação de imagens baseia-se nas diferenças entre as propriedades de relaxamento magnético dos núcleos sob variação da intensidade do sinal de RF e no registro da localização espacial da distribuição de água no tecido ou sua densidade de prótons (PD – *proton density*).

O contraste da imagem de RM é obtido pela intensidade do sinal de eco do spin, dado pela EQ. 15:

$$I \approx N(H) e^{-TE/T2} (1 - e^{-TR/T1}) \quad (15)$$

sendo $N(H)$ o número de prótons que contribuem para o sinal. Para TR e TE mais longos, a ênfase do sinal é em T2 e para TR e TE mais curtos, predomina o sinal em T1. No caso em que TR é longo e TE é curto, prevalece o fator de densidade de prótons. Uma imagem em T1 de um tecido depende de sua capacidade de transferir energia para a vizinhança, e uma imagem em T2 de um tecido depende da rapidez com que os núcleos se defasam em seu movimento de precessão.

A FIG. 22 compara as imagens de ressonância magnética do tipo T1, T2 e PD obtidas de um mesmo paciente.

FIGURA 22. Imagens de RM em T1, T2 e PD de um mesmo paciente. Pode se notar a mesma região (p.ex. órbitas) com diferentes tonalidades: a) hipo-intensa em T1; b) hiper-intensa em T2 e c) iso-intensa em PD.

Na FIG. 22, os líquidos apresentam uma tonalidade hipo-intensa (mais escura) em T1 e hiper-intensa (mais clara) em T2, como se pode notar nos globos oculares. Os sólidos são hipo-intenso e iso-intenso (intensidade média) em T1 e hipo/iso-intenso em T2. Gorduras são hiper-intensas em T1 e iso/hiper-intensa em T2. As calcificações e os metais não apresentam sinais em T1 e T2 pela ausência de prótons de hidrogênio (Medeiros, 2005).

1.6. Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

A tomografia de emissão de pósitrons (PET - *positron emission tomography*) utiliza isótopos radioativos emissores de pósitrons (anti-matérias dos elétrons) para a obtenção e formação das imagens da distribuição de atividade.

Os pósitrons sofrem uma colisão e aniquilação com os elétrons presentes no corpo humano, convertendo as massas das duas partículas em dois fótons de 511 keV cada, em direções opostas ($180^\circ \pm 0,25^\circ$) entre eles. Na presença de bilhões destes fenômenos de aniquilamento, o equipamento de PET consegue distinguir quais os raios gama que são parceiros e que devem ser registrados. Por meio de anéis de cristais sensíveis à radiação gama, o aparelho detecta os raios gama que atingem cristais diametralmente opostos (FIG. 23).

FIGURA 23. Eventos de coincidências detectados em uma PET.

A janela de tempo de coincidência é o período, da ordem de 2 a 6 ns, durante o qual dois eventos capturados por dois detectores opostos serão considerados um evento de coincidência. Contudo, podem ocorrer falsas coincidências, como as aleatórias e a por espalhamento (FIG. 24).

FIGURA 24. Tipos de coincidências que podem ocorrer durante um exame de PET.

Os pósitrons são emitidos por núcleos radioativos nos quais há um número insuficiente de nêutrons, tais como o flúor-18, carbono-11, nitrogênio-13 e oxigênio-15. Estes radioisótopos são utilizados para “marcar” diversas moléculas importantes do metabolismo humano, como aminoácidos, acetato, água e ácidos graxos. Em seguida, este radiofármaco é injetado no corpo do paciente, concentrando-se nos diversos tipos de tumores malignos, como parte do seu metabolismo. Mas estes isótopos têm um tempo de decaimento curtíssimo, com meia-vida que varia de minutos a poucas horas, havendo a necessidade, em muitos casos, de ter nas proximidades do hospital um acelerador de partículas para sua produção e utilização imediata.

Análoga da glicose, a molécula de flúor-desoxi-glicose é marcada com o flúor-18 (FDG-¹⁸F), que é o único isótopo emissor de pósitrons disponível para a realização de exames no Brasil. O pósitron emitido pelo FDG-¹⁸F viaja poucos milímetros até colidir com um elétron e produzir os dois raios gama. Como a distância entre o local da emissão do pósitron (lesão) e o local de produção dos raios gama é mínima, consegue-se localizar com precisão a lesão em estudo. As imagens possuem uma resolução espacial que permite uma quantificação precisa das concentrações radioativas locais (FIG. 25a).

A PET fornece imagens do fluxo sanguíneo, funções bioquímicas, metabolismo da glicose no cérebro e rápidas mudanças nas atividades de várias partes do organismo. As imagens de PET podem ser usadas para avaliação quantitativa de condições patológicas, como hipermetabolismo, anticorpo ou ligação de peptídeos às células tumorais. Em alguns casos, a detecção da doença é mais precoce do que com outras modalidades de imagens, devido à captação de alterações funcionais e metabólicas. Isto se deve aos radiofármacos altamente específicos, que permitem detectar anormalidades funcionais bem definidas em vez de fenômenos morfológicos realçados por contrastes, como em TC e RM. Assim, a

medicina nuclear tem potencial para diagnóstico precoce, o qual pode ser especialmente útil no caso de doença maligna. Além disso, podem ser realizadas pesquisas rápidas de todo o corpo.

FIGURA 25. a) Imagem de PET em corte coronal de um paciente. b) A mesma região em corte coronal em TC.

Em TC e RM, as imagens possuem resoluções espaciais excelentes, apresentando alterações morfológicas incluindo fluxo, permeabilidade e distribuição de fluidos de órgãos ou tecidos. Em contraste, a medicina nuclear permite diagnosticar doenças com base nos distúrbios funcionais ou metabólicos que geralmente ocorrem antes das alterações morfológicas no curso da doença.

1.6.1. Equipamento de PET-TC

Uma limitação importante da PET é o fato de as suas imagens não oferecerem referenciais anatômicos para melhor detalhar o local da lesão. É uma imagem metabólica que mostra mais a bioquímica das lesões do que detalhes finos de sua topografia. A solução para este problema é somar ao PET outro componente, capaz de informar detalhes finos da topografia da lesão, como o TC helicoidal. Com isso, associou-se um equipamento capaz de produzir imagens de doenças em estágio inicial, mas sem informação anatômica, com outro que, embora possa não detectar a doença anatomicamente, consegue indicar precisamente onde ela está com as imagens de PET (FIG. 25).

Em um exame de PET/TC, o paciente é examinado pelos dois componentes, sequencialmente. A TC produz cortes de todo o corpo do paciente em 80 segundos. Em seguida, começam os cortes da PET, que levam cerca de 25 minutos. O próprio equipamento sobrepõe as informações da PET com as da TC, gerando uma fusão das imagens pela coincidência de suas coordenadas. Entre os benefícios trazidos pelo PET/TC está o diagnóstico de um câncer em sua fase preliminar ou ainda a avaliação do regime terapêutico adotado. Neste caso, pode ser que para a TC a lesão não exista mais; porém, o PET poderá mostrar que ainda há doença. O inverso também ocorre, quando a doença é tratada e diminui de volume, mas não o suficiente para os critérios de interpretação das imagens da TC, que ainda significam doença; porém, como na imagem de PET nenhuma dessas lesões podem captar FDG- ^{18}F , significa que não há mais doença.

1.7. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT - *single photon emission computed tomography*) é uma técnica semelhante à PET, porém as substâncias radioativas utilizadas, como o tecnécio-99m, tem um tempo de decaimento maior que as utilizadas na PET. A SPECT produz imagens menos detalhadas que a PET, mas seu uso é mais barato. Os aparelhos são bem mais acessíveis e não têm a desvantagem da necessidade de estarem localizados próximos aos aceleradores de partículas, devido ao maior tempo de meia-vida dos isótopos utilizados. Assim como na PET, as imagens de SPECT são formadas pela distribuição dos radioisótopos introduzidos no corpo do paciente (FIG. 26).

FIGURA 26. Imagem cerebral em SPECT.

Para detectar a posição e a concentração dos radionuclídeos, um detector de fótons gira em torno do paciente, como em TC, mas a análise é muito mais complexa, pois a localização e a energia da fonte de emissão são variáveis. O tecnécio-99m, p.ex.

emite um raio gama com energia de 140 keV e tem meia-vida de 6 horas. Como somente um fóton é emitido, não se pode utilizar a técnica de coincidência, utilizada na PET. A resolução da imagem em SPECT apresenta um fator de 3 ou 4 vezes menor do que em PET, devido ao tamanho dos cristais detectores.

1.8. Fusão de imagens

A análise de imagens de diferentes modalidades se tornou um tópico importante de pesquisas em diversas áreas, como em medicina, física e engenharia, pelas vantagens da complementaridade de informações (Ardekani et al., 1995). Para o diagnóstico médico é importante que uma imagem que apresenta a atividade metabólica da região de estudo, como em PET, ser complementada com uma imagem que mostra sua estrutura anatômica, como em TC e RM (Chen e Varshney, 2003).

A fusão de imagens promove melhores diagnósticos, planejamentos cirúrgicos e radioterápicos e diversos outros benefícios na medicina (Maguire Jr. et al., 1991). Mas a fusão de imagens médicas é uma tarefa complexa, pois cada modalidade de imagem tem sua própria natureza, formada por princípios físicos diferentes (Hendee, 1993). Devido a isso, um tecido pode apresentar um valor alto de intensidade em uma modalidade e um valor baixo na outra, ao passo que outros tecidos apresentam valores similares. Também podem ocorrer mudanças no posicionamento do paciente e nos parâmetros de aquisição de imagem, como a utilização de contraste para realçar a região a ser analisada (Elsen, 1993).

A fusão das informações contidas nas imagens pode ser realizada em imagens de diferentes dimensões. No método bidimensional (2D), as imagens ou os cortes de TC, provenientes de registros diferentes, são alinhadas assumindo que foram obtidas exatamente no mesmo plano relativo ao paciente. Os métodos tridimensionais (3D) consideram uma imagem tomográfica não como um conjunto de cortes individuais, mas como um conjunto de dados volumétricos, com os quais uma fusão pode ser feita com outras imagens (2D ou 3D). Os métodos podem incluir o tempo como uma dimensão extra, com o qual a fusão de uma série temporal de imagens 2D torna-se um método 3D e a fusão de uma série temporal de imagens 3D torna-se um método 4D (Elsen et al., 1993).

As imagens provenientes de modalidades diferentes têm uma natureza complementar e é desejável que haja uma integração apropriada dessas informações. O primeiro passo para o processo de integração é realizar um alinhamento espacial das imagens, com a transformação das coordenadas de uma imagem para outra, seguido pela fusão das imagens, que apresenta visualmente as informações complementares das modalidades envolvidas.

1.9. Transformação de coordenadas

O método de transformação está relacionado à mudança do sistema de coordenadas de uma imagem para a outra no processo de alinhamento. O domínio da transformação pode ser classificado como global ou local. Um método de transformação é chamado de global quando uma mudança em qualquer parâmetro influencia a transformação da imagem como um todo. No método de transformação local, uma mudança afeta apenas parte da imagem e cada subseção da imagem pode ser sua própria transformação. As transformações locais podem variar em regiões da imagem com diferentes tamanhos de *voxels* ou de corte (Elsen, 1993). O método estabelecido neste trabalho utiliza somente a transformação global para o alinhamento de imagens médicas.

O grau de elasticidade da transformação de coordenadas das imagens pode ser rígido, semelhante, em perspectiva ou curvado (FIG. 27). Essas categorias mostram uma clara distinção em suas propriedades geométricas. Uma transformação é chamada de rígida se a distância entre dois pontos quaisquer na primeira imagem é preservada na segunda imagem. O tipo de transformação adotado para a fusão de imagens médicas é baseado no modelo de corpo rígido. As transformações rígidas podem ser decompostas em translação, rotação e reflexão (espelho).

Uma transformação é chamada de semelhante quando quaisquer linhas retas na primeira imagem são relacionadas com linhas retas na segunda imagem, preservando o paralelismo. Na transformação perspectiva, uma linha em uma imagem é relacionada com outra linha na segunda imagem. Na transformação curvada, uma linha na primeira imagem se transforma em uma curva na segunda imagem.

FIGURA 27. Exemplos de transformações de imagens combinadas em categorias de domínio (global ou local) e de elasticidade (rígida, semelhante, perspectiva ou curvada).

1.9.1. Translação e rotação

No método de transformação rígida de coordenadas, um vetor (u, v, w) é transformado em um novo vetor (x, y, z) por:

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} & & & \\ & r & & t \\ & & & \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \\ w \\ 1 \end{bmatrix} \quad (16)$$

em que r uma matriz de rotação 3×3 e t um vetor de translação arbitrário (t_x, t_y, t_z) .

O movimento de translação de uma imagem é obtido pela matriz $r = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ e

pelo vetor (t_x, t_y, t_z) , que transforma as coordenadas iniciais (u, v, w) para uma nova posição (x, y, z) . Portanto:

$$\begin{aligned} x &= u + t_x \\ y &= v + t_y \\ z &= w + t_z \end{aligned} \quad \Rightarrow \quad \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \\ w \\ 1 \end{bmatrix} \quad (17)$$

O movimento de rotação da imagem pode ser executado por uma matriz r_α , r_β ou r_θ (EQ. 18), que gira a imagem em torno do eixo x , y ou z , respectivamente (FIG. 28).

$$r_\alpha = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha & -\sin \alpha \\ 0 & \sin \alpha & \cos \alpha \end{bmatrix}; \quad r_\beta = \begin{bmatrix} \cos \beta & 0 & \sin \beta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \beta & 0 & \cos \beta \end{bmatrix}; \quad r_\theta = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta & 0 \\ \sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (18)$$

FIGURA 28. Movimentos de rotação da imagem em torno dos eixos x , y e z .

A fusão de imagens consiste na transformação das coordenadas de um sistema de referência para outro, correlacionando imagens de naturezas físicas diferentes que representam o mesmo objeto e apresentando-as na mesma posição de observação e orientação espacial. A fusão pode ser interpretada como uma técnica que, partindo de dois conjuntos de imagens comuns, gera imagens com mais atributos por *pixel*.

Essa técnica é usada em diversas aplicações. Em meteorologia, as imagens obtidas de satélites podem ser fundidas com imagens vetoriais estruturais, com os seus respectivos limites políticos, permitindo uma rápida identificação das nuvens em diferentes regiões de um país. Em engenharia, este método permite identificar o desgaste de um material, verificando se há cores falsas de imagens térmicas quando elas estão compostas com as imagens estruturais dos canais visíveis.

1.10. Alinhamento de imagens

Os algoritmos para alinhamento de imagens podem ser classificados em arcos estereotáxicos, pontos de referência, superfícies ou *voxels*. O alinhamento por arcos estereotáxicos é muito preciso, mas inconveniente, pois além de ter que ser fixado no paciente, este método não pode ser aplicado retrospectivamente, assim como qualquer método por pontos de referência externos. Os métodos de alinhamento por pontos de

referência anatômicos dependem da identificação de pontos correspondentes nas duas imagens de modalidades diferentes. O método de superfície requer o delineamento das superfícies correspondentes em cada imagem separadamente, mas as superfícies não são facilmente identificadas em modalidades funcionais, como o PET. O método de alinhamento por *voxels* é obtido pela medida da similaridade de todos os pares de *voxels* correspondentes em cada imagem (Zitová et al., 2003). A vantagem principal é que a comparação dos *voxels* é direta quando são usadas imagens em escala de níveis de cinza, de maneira que a precisão do método não é limitada pelos erros de segmentação como o método por superfície.

Os algoritmos desenvolvidos para o alinhamento e fusão de imagens devem utilizar características em comum em ambas as modalidades de imagem para compará-las e executar a rotina programada. Os métodos de análise e coleta de informações para o alinhamento das imagens são divididos em métodos extrínsecos, por marcadores introduzidos dentro ou fora do paciente, e métodos intrínsecos, que utilizam as informações provenientes do paciente.

1.10.1. Método extrínseco

Os métodos extrínsecos utilizam objetos artificiais anexados ao paciente que sejam bem visíveis e identificados precisamente em ambas as modalidades. Dessa maneira, o alinhamento das imagens é comparativamente mais fácil e rápido, sem a necessidade de algoritmos de otimização complexos. O inconveniente deste método é sua característica prospectiva, que requer a colocação de marcadores externa ou internamente ao paciente antes da aquisição das imagens. Em geral, a precisão do alinhamento das imagens é menor quando se utilizam marcadores não invasivos.

Um objeto fiducial comumente utilizado em neurocirurgia é o arco estereotáxico (FIG. 29). Este dispositivo é parafusado no crânio do paciente para garantir a rigidez do posicionamento e orientar a localização espacial das estruturas de interesse. Este arco é considerado um padrão de referência de grande precisão (Lemieux e Jagoe, 1994; Vandermeulen et al., 1995; Peters et al., 1996; West et al., 1999).

Maguire Jr. et al. (1991), Loats (1993), Malison (1993), Wang et al. (1994), Li et al. (1994), Leslie et al. (1995) e Wang et al. (1995) adotaram um método extrínseco de alinhamento de imagens que utiliza marcadores colados na pele do paciente. Podem-se

utilizar dispositivos maiores colocados confortavelmente no paciente, como suportes para a cabeça, moldes de espuma e adaptadores dentais, mas estes marcadores são pouco citados na literatura (Greitz et al., 1980; Laitinen et al., 1985; Schad et al., 1987; Evans et al., 1989). Em geral, os métodos extrínsecos só realizam transformações rígidas, com apenas rotações e translações, o que reduz seu campo de estudo para o cérebro e ortopedia (Simon et al., 1995; Ellis et al., 1996).

FIGURA 29. Marcadores extrínsecos. a) reconstrução tridimensional do paciente e dos marcadores fiduciais posicionados no arco estereotáxico. b) corte axial de TC com a presença dos pontos fiduciais.

1.10.2. Método intrínseco

Os métodos intrínsecos baseiam-se somente nas informações contidas nas imagens, relacionadas com a estrutura interna do paciente, como a intensidade do *pixel*, pontos anatômicos, aspecto geométrico, superfície da pele, córtex ou ventrículos. As substâncias administradas no paciente para realçar o contraste das estruturas de interesse para propósitos diagnósticos são consideradas intrínsecas. Os métodos intrínsecos podem ser divididos em: identificação de pontos anatômicos de referência, segmentação de estruturas e medidas obtidas pelas propriedades dos *voxels* das imagens.

1.10.2.1. Pontos de referência

Por este método, deve-se localizar e identificar diversos pontos de referência, anatômicos ou geométricos, que estejam presentes em ambas as modalidades de imagens.

No método intrínseco por pontos de referência anatômicos, o usuário participa interativamente da localização de pontos ou regiões da anatomia (Maguire Jr. et al., 1991, Henri et al., 1992; Fright e Linney, 1993; Neelin et al., 1993; Strother et al., 1994; Ge et al., 1995; Hamadeh et al., 1995; Leslie et al., 1995; McParland e Kumaradas, 1995; Meyer et al., 1995; Savi et al., 1995; Soltys et al., 1995; Vandermeulen et al., 1995; Evans et al., 1996; Fang et al., 1996; Peters et al., 1996). Em geral, os pontos são localizados por profissionais especializados na anatomia da região em estudo, obtendo-se uma precisão adequada à finalidade da aplicação deste método.

No método intrínseco por pontos geométricos, os pontos com propriedades geométricas de fácil identificação, como locais de grande curvatura ou com arestas, geralmente são localizados de forma automática (He et al., 1991; Eilertsen et al., 1994; Thirion, 1994; Ault e Siegel, 1995; Chua e Jarvis, 1996; Thirion, 1996a). Um método baseado em características requer a extração das propriedades comuns em ambas as imagens, p.ex. a estrutura óssea (Brown, 1992). Como imagens de modalidades diferentes podem ter características distintas, os algoritmos de extração são individualizados para cada modalidade a ser comparada.

O método de alinhamento intrínseco por pontos de referência é versátil, pois pode ser aplicado em qualquer imagem ou conjunto de imagens. As transformações que podem ser aplicadas neste método são a rígida ou a semelhante.

1.10.2.2. Segmentação de estruturas

O método de segmentação consiste em extrair de ambos os conjuntos de imagens as mesmas estruturas anatômicas, que são utilizadas como fonte de informação para o procedimento de alinhamento (Lavallée e Szeliski, 1995; Vandermeulen et al., 1995; Xiao e Jackson, 1995; Zubal et al., 1995; Feldmar e Ayache, 1996; Ge et al., 1996; Grimson et al., 1996; Hemler et al., 1996; Wang et al., 1996a). Na maioria das vezes as estruturas são superfícies.

No método deformável, as estruturas extraídas (superfícies ou curvas) de uma imagem são deformadas elasticamente para se ajustar na segunda imagem (Bajcsy et al., 1983; Guéziec, 1993; Sandor e Leahy, 1995; Cuisenaire et al., 1996; Davatzikos, 1996; Thirion, 1996b).

O método de alinhamento de imagens baseado no modelo de corpo rígido é o método mais popular para o uso clínico, devido ao bom desempenho do método de segmentação de superfícies (contorno da pele) em imagens de TC, RM e PET de crânio, introduzido por Pelizzari e colaboradores (Chen et al., 1988; Levin et al., 1988; Pelizzari et al., 1989; Chen e Pelizzari, 1989). O alinhamento de imagens por segmentação pode ser aplicado para imagens de muitas regiões do corpo, mas na prática, as áreas de aplicação são limitadas à neuroimagem e ortopedia.

1.10.2.3. Propriedades do *voxel*

Este método se diferencia de outros métodos intrínsecos por utilizar diretamente os valores de intensidade de níveis de cinza e depende diretamente do número de *voxels* (resolução) das imagens. Há duas aproximações distintas: a primeira é reduzir o valor do nível de cinza da imagem para um conjunto representativo de escalares e vetores (momentos e eixos principais) e a segunda é utilizar todo o conteúdo da imagem para o processo de alinhamento.

Os métodos por momentos e eixos principais são os primeiros exemplos dos processos redutivos de alinhamento, em que o centro de gravidade da imagem e seus principais eixos de orientações são calculados de seus momentos. As imagens são alinhadas pela sobreposição do centro de gravidade e de seus principais eixos (Alpert et al., 1990; Banerjee e Toga, 1994; Pavía et al., 1994; Wang e Fallone, 1994; Slomka et al., 1995; Dong e Boyer, 1996). Este método é utilizado em imagens que não requerem uma precisão boa, devido à sua implementação automática e rápida.

Os métodos por propriedades dos *voxels* utilizam todo o conteúdo da imagem e são os métodos de alinhamentos mais pesquisados atualmente. Esses métodos de alinhamento são mais flexíveis, podem ser utilizados em qualquer aplicação da área médica e com qualquer tipo de transformação, mas requerem computadores com muita memória e grande capacidade de processamento.

A classificação do método de alinhamento pelo conteúdo da imagem é muito genérica, pois sua versatilidade só pode ser estabelecida em bases individuais e pode ser classificado em:

- Correlação cruzada das imagens originais ou de partes extraídas das imagens. A imagem é girada e centralizada pela determinação do ângulo de rotação e da

coordenada da linha central. (Junck et al., 1990; Bacharach et al., 1993; Bettinardi et al., 1993; Hill, 1993; Banerjee e Toga, 1994; Collins et al., 1994; Dong e Boyer, 1996; Hristov e Fallone, 1996; Maintz et al., 1996);

- Série de Fourier baseada em correlação cruzada. Este método, que abrange movimentos translacionais rígidos, é caracterizado por uma capacidade de distinguir ruídos e artefatos (Castro e Morandi, 1987; Chen, 1993; Wang et al., 1996b);
- Minimização da variância da razão das intensidades. Por um processo iterativo, um algoritmo de minimização da razão da variância é utilizado para alinhar as imagens para compensar as translações e rotações globais (Hill, 1993; Woods et al., 1993; Ardekani et al., 1994; Studholme et al., 1995a; Zuo et al., 1996);
- Minimização da variância dos valores de níveis de cinza. Neste método, o algoritmo é utilizado para agrupar os *pixels* em classes. (Cox e Jager, 1994; Ardekani et al., 1995);
- Minimização da dispersão do histograma. Introdução do conceito de espaço característico para agrupamento dos *pixels* (Hill, 1993; Hill et al., 1994; Studholme et al., 1995a; Lehmann et al., 1996);
- Maximização da informação mútua ou entropia relativa (Collignon et al., 1995a; Viola e Wells III, 1995; Viola, 1995; Wells III et al., 1995; Maes et al., 1996; Pokrandt, 1996; Studholme et al., 1996; Viola et al., 1996; Wells et al., 1996). Este foi o método empregado neste trabalho e está descrito em detalhes no CAP. 2.

1.11. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um programa computacional que utiliza um método estatístico e automático para fusão de imagens, aplicado após o alinhamento por pontos referenciais, para minimizar o erro de alinhamento. O método proposto utiliza a informação mútua (IM) para medir a dependência estatística entre duas variáveis aleatórias, ou seja, a quantidade de informação que uma variável contém sobre a outra (Viola e Wells III, 1995, 1997; Collignon et al., 1995a; Maes et al., 1997). A IM é medida pela distribuição de probabilidade das intensidades dos *voxels* correspondentes em ambos os conjuntos de imagens e terá valor máximo se as imagens estiverem alinhadas geometricamente.

O método híbrido de fusão de imagens por pontos referenciais seguido por IM é inédito e foi proposto por ser importante no auxílio à equipe médica, pois minimiza o erro de alinhamento devido às espessuras dos cortes das imagens e à subjetividade da identificação manual dos pontos de referência. Com a determinação correta da região tumoral e dos órgãos de risco, o tratamento é mais localizado e favorável para o sucesso do tratamento radioterápico e aumento da sobrevida dos pacientes.

Após a verificação de sua estabilidade e melhora do alinhamento das imagens com a otimização por IM, o método foi analisado pelo projeto de avaliação e comparação de técnicas retrospectivas de fusão de imagens de diferentes modalidades, promovido pela Universidade Vanderbilt (West et al., 1997). As imagens de TC, RM e PET de vários pacientes do banco de dados do projeto foram disponibilizadas para a realização de séries de fusão de TC e de PET com RM.

A exatidão do método de fusão desenvolvido neste trabalho foi avaliada pela comparação das coordenadas de regiões de interesse com os valores dos padrões de referência da Universidade Vanderbilt (West et al., 1997, 1999), obtidos pela colocação de marcadores extrínsecos e de um arco estereotáxico com pontos fiduciais antes da aquisição das imagens. Posteriormente estes pontos foram removidos para não influenciar o desempenho dos métodos de fusão avaliados. Foi realizada uma análise dos erros e os resultados foram comparados com os valores obtidos por outros métodos que participaram do projeto.

Este método de fusão foi inserido no sistema de planejamento de tratamento CAT3D, presente em 33 serviços de radioterapia no Brasil e em 12 hospitais na América Latina. Também foi introduzido no sistema de planejamento de radiocirurgia MNPS em 9 clínicas no Brasil e em 5 na América Latina.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Programas e equipamentos

A linguagem de programação adotada para o desenvolvimento deste programa de fusão de imagens por IM foi a linguagem C, que é de propósito geral, sendo adequada à programação estruturada. A linguagem C pertence a uma família de linguagens cujas características são: portabilidade, modularidade, compilação separada, recursos de baixo nível, geração de código eficiente, confiabilidade, regularidade, simplicidade e facilidade de uso. Além disso, esta linguagem foi escolhida pela compatibilidade com a rotina do método por pontos referenciais.

O compilador C utilizado foi o Open Watcom 1.4, um produto desenvolvido em conjunto pela *SciTech Software Inc.*, *Sybase* e pela comunidade *Open Source*. Este compilador foi escolhido por ser gratuito e de excelente qualidade.

O sistema operacional adotado para o desenvolvimento deste programa foi o Windows XP, por ser muito utilizado na área de radioterapia.

O alinhamento e fusão de todos os conjuntos de imagens de diferentes modalidades foram realizados em um computador com processador *Intel Pentium 4* de 2,8 GHz, memória RAM de 512 MB, memória de vídeo de 128 MB e disco rígido de 80 GB.

2.2. Imagens médicas

Diversos conjuntos de imagens de TC, RM e PET foram utilizados para o desenvolvimento e verificação do método de fusão. Imagens de diversos pacientes, solicitadas para o planejamento do tratamento de radioterapia e localização do tumor, foram obtidas dos departamentos de radioterapia do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC), da Clínica de Radioterapia CEPRO e do Hospital Sírio Libanês. Este trabalho foi realizado com imagens que foram disponibilizadas somente após suas utilizações para o planejamento do tratamento dos pacientes.

Para a avaliação da exatidão do método de fusão desenvolvido neste trabalho, foram utilizados conjuntos de imagens de vários pacientes do banco de dados do projeto "Evaluation of Retrospective Image Registration", NIH 1 R01 NS33926-02, mantido por J. Michael Fitzpatrick da Universidade Vanderbilt, Nashville, EUA (West et al., 1997, 1999).

2.3. Método de fusão por pontos de referência.

O método de alinhamento e fusão de imagens consiste em duas etapas: na primeira etapa realiza-se o alinhamento das imagens pela identificação manual de pontos de referência em cada conjunto de imagens, utilizando o método desenvolvido por Bouza (1999); na segunda etapa é feita uma otimização do alinhamento e fusão das imagens pelo método automático por IM, desenvolvido neste trabalho.

O método de alinhamento de imagens por pontos de referência consiste em identificar diversos pontos em comum, representados por coordenadas cartesianas, em cada modalidade de imagem, como em TC, RM ou PET. O alinhamento de imagens é tratado como um problema de transformação de coordenadas de um sistema de referência para o outro. Seja uma modalidade de imagem tratada como um sistema S_A e a outra modalidade como sistema S_B . O método corresponde a uma transformação rígida de coordenadas entre dois sistemas de referência S_A e S_B (EQ. 16). Os elementos da transformação $(t_{11}, t_{12}, t_{13}, t_{14}, t_{21}, t_{22}, \dots, t_{34})$, serão tratados daqui em diante como elementos de uma matriz T na forma $t[i, j]$:

$$\begin{aligned} x &= t_{11} u + t_{12} v + t_{13} w + t_{14} \\ y &= t_{21} u + t_{22} v + t_{23} w + t_{24} \\ z &= t_{31} u + t_{32} v + t_{33} w + t_{34} \end{aligned} \tag{19}$$

em que (x, y, z) são as coordenadas de um ponto do espaço no sistema de referência S_A e (u, v, w) as coordenadas do mesmo ponto do espaço encontradas no sistema de referência S_B .

Esta matriz pode descrever transformações que introduzem rotação, translação, magnificação e deformações de vários tipos. Para o método de alinhamento por pontos referenciais, a matriz T foi restringida de modo a admitir apenas rotações e translações, que é a condição de fusão de corpos rígidos, que não admite deformações em nenhum sistema de referência. As restrições da matriz são dadas por:

$$\sum (t[i,k] * t[j,k]) = 0, \text{ se } i \neq j \quad (\text{somando } k \text{ de } 1 \text{ a } 3) \quad (20)$$

$$\sum (t[i,k] * t[j,k]) = 1, \text{ se } i = j \quad (\text{somando } k \text{ de } 1 \text{ a } 3) \quad (21)$$

As condições descritas nas EQS. 20 e 21 representam uma restrição para que haja ortogonalidade da matriz T . Para relacionar o *voxel* com coordenadas (u, v, w) com o *voxel* equivalente espacialmente na outra modalidade de imagem com coordenadas (x, y, z) , todos os elementos $t[i, j]$ da matriz T (EQ. 17) devem ser conhecidos.

Para se calcular esses elementos de transformação $t[i, j]$, foi estabelecido que são necessários, pelo menos, quatro pontos (coordenadas) equivalentes em ambas as modalidades de imagens, que são chamados de pontos referenciais (TAB. 3).

TABELA 3. Identificação de vários pontos referenciais em cada sistema de referência.

Ponto referencial	S_A	S_B
1	(x_1, y_1, z_1)	(u_1, v_1, w_1)
2	(x_2, y_2, z_2)	(u_2, v_2, w_2)
3	(x_3, y_3, z_3)	(u_3, v_3, w_3)
n	(x_n, y_n, z_n)	(u_n, v_n, w_n)

Nas FIG. 30 e 31 são mostrados exemplos de pontos de referências intrínsecos, como o centro do globo ocular e o fastígio do quarto ventrículo, que foram identificados em TC e RM em cortes axiais, coronais e sagitais para iniciar o processo de fusão de imagens pelo método de pontos referenciais.

Após a determinação das coordenadas dos pontos referenciais em cada modalidade, utiliza-se um método de minimização do erro E de transformação para calcular os coeficientes $t[i, j]$ da matriz de transformação T , expressa pelo sistema de equações simultâneas (EQ. 19), tendo como restrições as EQ. 20 e 21 (Bouza, 1999). A função objetivo deste problema se expressa matematicamente como:

$$E = \sum_{i=1}^n (x_i - t_{11}u_i - t_{12}v_i - t_{13}w_i - t_{14})^2 + \sum_{i=1}^n (y_i - t_{21}u_i - t_{22}v_i - t_{23}w_i - t_{24})^2 + \sum_{i=1}^n (z_i - t_{31}u_i - t_{32}v_i - t_{33}w_i - t_{34})^2 + R(T) \quad (22)$$

em que o número de pontos referenciais n é igual a 4, no mínimo.

FIGURA 30. Centros dos globos oculares direito e esquerdo identificados nos cortes axiais, sagitais e coronais de TC e RM.

Na EQ. 22, E é o erro de ajuste da transformação por método de mínimos quadrados generalizado (Press et al., 1997) e inclui as restrições das EQ. 20 e 21 em forma de penalidades da função objetivo. Estas restrições impostas aos coeficientes da matriz para garantir a rigidez da fusão das imagens estão representadas por $R(T)$ e apresentam a seguinte formulação:

$$R(T) = W \left(\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \left(\sum_{k=1}^3 t[i,k] \cdot t[j,k] \right)^2 + \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{k=1}^3 t[i,k] \cdot t[j,k] \right) - 1 \right)^2 \right) \quad (23)$$

em que W é um fator de peso para penalizar a função objetivo. Quando o valor de W cresce, a condição de rigidez do alinhamento se reforça. Pelo método de *d downhill simplex* (Press et al., 1997) foi determinado que para a transformação ter um caráter de corpo rígido, o valor de W deve ser igual a 65536 (Bouza, 1999).

FIGURA 31. Fastígio do quarto ventrículo identificado nos cortes axiais, sagitais e coronais de TC e RM.

O método de otimização (EQ. 22) corresponde a um modelo similar ao descrito por Beveridge e Schechter (1979) para a investigação de funções objetivo de múltiplas variáveis sujeitas a restrições em forma de igualdades. Este método de fusão de imagens por pontos de referências apresenta estabilidade diante da presença de artefatos e variações de contraste, rotação entre as imagens, que podem ser em cortes axiais, coronais e sagitais, e superposição parcial dos volumes. As suas principais fontes de erros são os valores da espessura de corte das imagens, tamanho do *voxel*, número de pontos de referências e identificação de pontos de referências em regiões periféricas da RM.

2.4. Entropia

O método de alinhamento por IM se baseia nas informações contidas nas imagens. A medida da informação armazenada em uma imagem pode ser obtida pelo valor de sua entropia.

A medida da informação ou a entropia de uma mensagem é a base da teoria da comunicação. Hartley (1928) definiu uma mensagem como um conjunto de símbolos, com s possibilidades diferentes para cada símbolo. Se uma mensagem consiste de n símbolos, há s^n mensagens diferentes que são possíveis, assumindo que não há regras de sintaxe. No entanto, a quantidade de informação cresceria exponencialmente com o comprimento da mensagem, o que não corresponde à realidade. Portanto, Hartley considerou que a entropia H cresce linearmente com n , ou seja:

$$H = n \log s = \log s^n \quad (24)$$

Pela EQ. 24, a entropia pode ser definida como uma medida de incerteza, pois depende do número de resultados possíveis: quanto maior o número de mensagens possíveis, maior será a quantidade de informação que terá uma determinada mensagem. Se houver apenas uma única mensagem, não há aumento de informação ($\log 1 = 0$), pois esta mensagem já é conhecida.

Aplicando esta definição para a análise das imagens, a entropia é uma medida de incerteza, pois não depende apenas do número de possíveis valores de níveis de cinza da imagem, mas também da chance de ocorrer cada um desses valores. Se todos os valores de intensidade de uma imagem tiverem uma chance igual de ocorrer, a entropia é máxima, pois há uma completa incerteza sobre qual destas intensidades se refere. Se um

valor de intensidade ocorrer com uma frequência maior que os outros, a incerteza diminui, pois a expectativa de aparecer aquele determinado valor é maior.

Shannon (1948) introduziu uma relação que considera a informação contida em um resultado e a probabilidade daquele resultado ocorrer. Para determinados eventos $e_1, \dots, e_m$ que ocorrem com probabilidades $p_1, \dots, p_m$, a entropia (H) de Shannon é definida como:

$$H = \sum_i p_i \log \frac{1}{p_i} = - \sum_i p_i \log p_i \quad (25)$$

A entropia de Shannon pode ser aplicada em uma imagem para o cálculo da probabilidade de ocorrer determinada distribuição de valores de níveis de cinza. Esta probabilidade pode ser estimada pela contagem do número de vezes que cada intensidade de nível de cinza ocorre na imagem e dividir esses valores pelo número total de ocorrências. Uma imagem que apresenta uma pequena variação de intensidade tem um valor pequeno de entropia. Um valor alto de entropia pode ser obtido em uma imagem que contém muita informação, ou seja, uma imagem que possui um número similar de *pixels* com intensidades diferentes.

Woods et al. (1992, 1993) foram os primeiros a introduzirem um sistema de medidas para o alinhamento de imagens de diferentes modalidades, assumindo que regiões similares do tecido em uma imagem, que apresentam valores semelhantes de níveis de cinza, correspondem a regiões na outra imagem que também possuem valores de níveis de cinza parecidos, mas provavelmente diferentes aos da primeira imagem. A razão dos valores de intensidade de níveis de cinza de certa região em cada imagem varia pouco em todos os pontos correspondentes. Portanto, a variância média desta razão é minimizada para todas as regiões (Pluim et al., 2003).

Hill et al. (1993) propuseram uma adaptação ao sistema de medidas de Woods, construindo um espaço característico (ou histograma conjugado), que é um gráfico bidimensional que apresenta a combinação dos valores de níveis de cinza de cada *voxel* das imagens de cada modalidade. A diferença deste novo método é que ao invés de definir as localizações de tecidos similares em cada imagem, essas regiões são definidas no espaço característico, baseadas no agrupamento de pontos localizados no espaço característico para os conjuntos de imagens que foram alinhados.

Collignon et al. (1995b) e Studholme et al. (1995b) sugeriram o uso da entropia como medida do alinhamento das imagens, pois ela possibilita a medida da dispersão da distribuição de probabilidade. Ela tem valor baixo quando a distribuição tem alguns picos bem definidos e é máxima quando todos os resultados têm uma chance igual de ocorrer. Um histograma conjugado de duas imagens pode ser utilizado pra estimar a distribuição de probabilidade conjugada de seus valores de intensidade de níveis de cinza dividindo cada entrada no histograma pelo número total de entradas.

A entropia para uma distribuição de probabilidades conjugadas é definida como:

$$H = - \sum_{i,j} p(i, j) \log p(i, j) \quad (26)$$

Para o alinhamento das imagens, a função de transformação deve deslocar as coordenadas de uma das imagens de maneira a minimizar a entropia conjugada. O histograma conjugado se altera de acordo com o alinhamento das imagens. Se as imagens estiverem perfeitamente alinhadas, as estruturas anatômicas correspondentes se sobrepõem e aparecem agrupamentos de pontos no histograma. Se as imagens estiverem desalinhadas, as regiões anatômicas de uma imagem não se sobrepõem com suas contrapartes na segunda imagem, p.ex., um *voxel* da pele em uma imagem coincide com um *voxel* do ar na outra imagem. Portanto, a intensidade dos agrupamentos de pontos correspondentes às estruturas anatômicas diminui e aparecem novas combinações de pares de níveis de cinza, dispersando o agrupamento.

Na FIG. 32 são mostrados os histogramas conjugados correspondentes ao alinhamento de duas imagens iguais de RM, porém foi aplicada uma transformação de rotação de uma das imagens em torno do eixo x com ângulos de 2, 5 e 10 graus (Pluim et al., 2003). No histograma conjugado de imagens idênticas (mesmas propriedades físicas), os valores de níveis de cinza de uma imagem são relacionados aos mesmos valores de níveis de cinza da outra imagem. Portanto, o valor da entropia (H) é baixo e o histograma conjugado é preenchido por pontos com uma distribuição diagonal e simétrica. Com a rotação de uma das imagens, nota-se que há um aumento da dispersão dos pontos do histograma conjugado. Esta dispersão aumenta quanto maior for o ângulo de rotação entre as imagens e, portanto, o desalinhamento entre elas. O método de

alinhamento utiliza o histograma conjugado para medir a dispersão da distribuição de probabilidade conjugada.

FIGURA 32. Histograma conjugado do alinhamento de duas imagens de RM iguais, mas com diferentes ângulos entre si. Quanto maior o ângulo de rotação, maior é a dispersão do histograma conjugado, aumentando o valor da entropia H .

Resumindo, a entropia tem três interpretações: quantidade de informação, medida da incerteza e dispersão da distribuição de probabilidades.

2.5. Informação mútua

Após a introdução da entropia para o alinhamento das imagens médicas de diferentes modalidades, Collignon et al. (1995a) e Viola e Wells III (1995) estabeleceram outra medida a ser aplicada para o alinhamento rígido: a informação mútua (IM). A definição de IM de duas imagens, cujas raízes estão na teoria da informação (Cover et al., 1991), pode ser encontrada na literatura de três diferentes maneiras. Todas as três formas são idênticas, sendo que cada uma pode ser reescrita nas outras duas. Entretanto, cada definição explica diferentemente a relação de alinhamento.

2.5.1. Definição

A primeira forma de definição é a que melhor explica o termo informação mútua. Para duas imagens A e B , a informação mútua $IM(A,B)$ pode ser definida como:

$$IM(A,B) = H(B) - H(B|A) \quad (27)$$

em que $H(B)$ é a entropia de Shannon (EQ. 25) da imagem B e $H(B|A)$ refere-se à entropia condicional, baseada na probabilidade da imagem B ter um *voxel* com um valor

de níveis de cinza b dado que o *voxel* correspondente da imagem A tem um valor de níveis de cinza a .

Interpretando a entropia como uma medida da incerteza (EQ. 24), a $IM(A,B)$ (EQ. 27) é a quantidade de incerteza da imagem B menos a incerteza de B quando A é conhecida. Portanto, a IM é a quantidade pela qual a incerteza de B diminui quando se conhece A , ou seja, a incerteza de B diminui do valor da quantidade de informação que A contém sobre B (Viola, 1995; Maes et al, 1997). Como A e B podem ser trocados, a $IM(A,B)$ também é a quantidade de informação que B contém de A :

$$IM(A,B) = H(A) - H(A|B) \quad (28)$$

O melhor alinhamento de duas imagens ocorre quando a quantidade de informações que elas contêm uma sobre a outra é máxima, ou seja, o método de alinhamento busca pela maximização da IM.

A segunda forma de definição da IM, que foi empregada neste trabalho, é mais relacionada com a entropia conjugada:

$$IM(A,B) = H(A) + H(B) - H(A,B) \quad (29)$$

A entropia conjugada $H(A,B)$ (EQ. 29) apresenta um significado de que a maximização da IM é relacionada com a minimização da entropia conjugada, que pode ser expressa por:

$$H(A,B) = H(A) + H(B|A) \quad (30)$$

$$H(A,B) = H(B) + H(A|B) \quad (31)$$

Substituindo o valor de $H(A,B)$ da EQ. 31 na EQ. 29, a definição de IM volta a ser a mesma da EQ. 28. Para duas imagens de modalidades A e B , o diagrama da FIG. 33 estabelece as relações entre as entropias $H(A)$ e $H(B)$, a entropia conjugada $H(A,B)$, as entropias condicionais $H(A|B)$ e $H(B|A)$ e a informação mútua $IM(A,B)$.

FIGURA 33. Diagrama da relação entre as entropias das imagens das modalidades A e B.

A entropia de cada imagem é calculada pela distribuição de probabilidade de seus valores de intensidade de níveis de cinza. Para duas imagens A e B , com *voxels* de intensidade a e b e com distribuições de probabilidade marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$, as entropias $H(A)$ e $H(B)$ de cada uma das imagens são dadas por:

$$H(A) = - \sum_a p_A(a) \cdot \log_2 p_A(a) \quad (32)$$

$$H(B) = - \sum_b p_B(b) \cdot \log_2 p_B(b) \quad (33)$$

A entropia conjugada $H(A,B)$ e as entropias condicionais $H(A|B)$ e $H(B|A)$ podem ser expressas em termos da distribuição de probabilidades conjugada $p_{A,B}(a,b)$ e da distribuição de probabilidades condicionais $p_{A|B}(a|b)$ e $p_{B|A}(b|a)$ por:

$$H(A,B) = - \sum_{a,b} p_{A,B}(a,b) \cdot \log_2 p_{A,B}(a,b) \quad (34)$$

$$H(A|B) = - \sum_{a,b} p_{A,B}(a,b) \log_2 p_{A|B}(a|b) \quad (35)$$

$$H(B|A) = - \sum_{a,b} p_{A,B}(a,b) \log_2 p_{B|A}(b|a) \quad (36)$$

A vantagem da utilização da IM para o método de alinhamento em relação à entropia conjugada é que a $IM(A,B)$ inclui as entropias marginais das imagens $H(A)$ e $H(B)$ separadamente, que apresentam valores baixos para regiões sem tecido (ar) e

valores altos para estruturas anatômicas. Essas entropias marginais auxiliam a ponderação da medida da IM por meio de penalidades nas transformações, diminuindo o valor da IM das imagens se estiverem desalinhadas.

A terceira forma de definição de IM é relacionada com a distância de Kullback-Leibler entre duas imagens (Maes et al., 1997). Duas variáveis aleatórias A e B , com distribuições de probabilidade marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$ e com distribuição de probabilidade conjugada $p_{A,B}(a,b)$, são estatisticamente independentes se $p_{A,B}(a,b) = p_A(a) \cdot p_B(b)$. A informação mútua $IM(A, B)$ é dada por:

$$IM(A, B) = \sum_{a, b} p_{A,B}(a, b) \log \frac{p_{A,B}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)} \quad (37)$$

A informação mútua $IM(A, B)$ (EQ. 37) avalia a dependência estatística das imagens A e B pela medida da distribuição de probabilidade conjugada $p_{AB}(a, b)$ dos valores de intensidade de níveis de cinza das imagens e pela distribuição de probabilidade associada $p_A(a) \cdot p_B(b)$. Para esta definição deve-se assumir que na posição de alinhamento correto das imagens, há uma dependência máxima entre os valores de níveis de cinza das imagens.

2.5.2. Propriedades

A IM possui as seguintes propriedades:

Simetria: $IM(A, B) = IM(B, A)$. É simétrica, do contrário não seria chamada de informação mútua. Entretanto, apesar de ser uma propriedade lógica na teoria, na prática a IM não é totalmente simétrica. Alguns aspectos da implementação do método de alinhamento podem resultar em diferenças no resultado quando o alinhamento é realizado de A para B ou de B para A, como a interpolação e o número diferente de imagens.

Auto informação: $IM(A, A) = H(A)$. A informação que a imagem A contém sobre si é igual ao seu valor de entropia.

Limite Superior: $IM(A, B) \leq H(A)$; $IM(A, B) \leq H(B)$; $IM(A, B) \leq H(A, B)$. A informação que uma imagem possui sobre a outra não pode ser maior que a informação que as imagens possuem sobre si mesmas.

Limite Inferior: $IM(A,B) \geq 0$. A incerteza de A não pode aumentar com o conhecimento da informação de B .

Independência: $IM(A, B) = 0 \Leftrightarrow p_{AB}(a,b) = p_A(a).p_B(b)$, se, e somente se, A e B forem independentes. Quando a imagem A não tiver nenhuma relação com a imagem B , nenhuma informação é fornecida de uma imagem para outra.

2.6. Histograma conjugado

A IM mede a similaridade de um par de imagens utilizando o conceito do histograma conjugado $h(A,B)$, que é definido como uma função de duas variáveis: a intensidade de níveis de cinza a da imagem flutuante A e a intensidade de níveis de cinza b da imagem de referência B . O histograma conjugado $h(A,B)$ é uma matriz bidimensional da seguinte forma:

$$h(A,B) = \begin{bmatrix} h(M-1,0) & h(M-1,1) & \dots & h(M-1,N-1) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ h(1,0) & h(1,1) & \dots & h(1,N-1) \\ h(0,0) & h(0,1) & \dots & h(0,N-1) \end{bmatrix} \quad (38)$$

Os valores de intensidade de níveis de cinza dos *voxels* variam de 0 a $M-1$ na modalidade de imagem A e de 0 a $N-1$ na modalidade B . A variação de intensidade dos *voxels* M e N são características de cada modalidade e da resolução das imagens.

2.6.1. Função de distribuição de probabilidade

Considerando os valores de intensidades a e b de um par de *voxels* correspondentes nas imagens A e B , as estimativas das distribuições de probabilidade conjugada $p_{A,B}(a,b)$ e marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$ podem ser obtidas pela determinação do histogramas conjugado das partes sobrepostas de ambas as imagens. A função de distribuição de probabilidade conjugada, utilizada no cálculo da IM de um par de imagens é descrita por:

$$p_{A,B}(a,b) = \frac{h(A,B)}{\sum_{a,b} h(A,B)} \quad (39)$$

O valor $h(A,B)$ é o número de pares de *pixels* que possuem o valor de intensidade a na primeira imagem e o valor de intensidade b na segunda imagem.

Portanto, a probabilidade $p_{A,B}(a,b)$ é o número de pares de *pixels* que possuem valores de intensidade de níveis de cinza correlacionados dividido pelo número total de pares de *pixels* das imagens. As funções de distribuição de probabilidades marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$ e de distribuição de probabilidades condicionais $p_{A|B}(a/b)$ e $p_{B|A}(b/a)$ são representadas por:

$$p_A(a) = \sum_b p_{A,B}(a,b) \quad (40)$$

$$p_B(b) = \sum_a p_{A,B}(a,b) \quad (41)$$

$$p_{A|B}(a|b) = \frac{p_{A,B}(a,b)}{p_B(b)} \quad (42)$$

$$p_{B|A}(b|a) = \frac{p_{A,B}(a,b)}{p_A(a)} \quad (43)$$

Portanto, pelas EQ. 27 a 43, o valor da IM entre duas imagens pode ser determinado após o histograma conjugado ter sido obtido.

Na TAB. 4 são apresentadas duas imagens A e B de tamanho 5×5 *pixels*, com valores de intensidade de níveis de cinza que variam de 1 (preto) a 5 (branco). A imagem B foi obtida a partir de um deslocamento lateral de um *pixel* para a esquerda da imagem A . As matrizes dos valores de intensidade dos *pixels* de cada imagem estão representadas para cada imagem. As distribuições de probabilidade marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$ foram calculadas a partir das matrizes dos pares de *pixels* correspondentes das mesmas imagens, ou seja, dos histogramas conjugados da imagem A e da imagem B .

Os valores das entropias $H(A)$ e $H(B)$ de cada uma das imagens foram calculados pelas EQ. 32 e 33. Embora as imagens A e B sejam diferentes, os valores $H(A)$ e $H(B)$ foram iguais, pois os valores de níveis de cinza das imagens (cinco) tiveram a mesma chance de ocorrer, ainda que não correspondessem aos mesmos valores de intensidade.

Na TAB. 5 é apresentado um exemplo da fusão de duas imagens A e B , nas posições iniciais de cada imagem e após o alinhamento correto das imagens, com o deslocamento das coordenadas da imagem A (imagem flutuante) de um *pixel* para a direita. Para o alinhamento das imagens A e B , o valor de intensidade de cada *pixel* de

uma imagem foi comparado com o valor de intensidade do *pixel* correspondente na outra imagem.

TABELA 4. Representação gráfica das imagens A e B , com os valores de intensidade de níveis de cinza dos *pixels*, as distribuições de probabilidade marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$ e cálculo das entropias $H(A)$ e $H(B)$.

	Imagem A						Imagem B					
Representação gráfica
Matriz dos valores de intensidade de níveis de cinza	$A = \begin{bmatrix} 3 & 4 & 4 & 5 & 5 \\ 3 & 3 & 4 & 4 & 5 \\ 2 & 3 & 3 & 4 & 4 \\ 2 & 2 & 3 & 3 & 4 \\ 1 & 2 & 2 & 3 & 3 \end{bmatrix}$						$B = \begin{bmatrix} 3 & 3 & 4 & 4 & 5 \\ 2 & 3 & 3 & 4 & 4 \\ 2 & 2 & 3 & 3 & 4 \\ 1 & 2 & 2 & 3 & 3 \\ 1 & 1 & 2 & 2 & 3 \end{bmatrix}$					
Distribuição de probabilidades marginais $p_A(a)$ e $p_B(b)$	5	0	0	0	0	3/25	5	0	0	0	0	1/25
	4	0	0	0	7/25	0	4	0	0	0	5/25	0
	3	0	0	9/25	0	0	3	0	0	9/25	0	0
	2	0	5/25	0	0	0	2	0	7/25	0	0	0
	1	1/25	0	0	0	0	1	3/25	0	0	0	0
	A/A	1	2	3	4	5	B/B	1	2	3	4	5
Entropias marginais $H(A)$ e $H(B)$	0	0	0	0	0,37		0	0	0	0	0,19	
	0	0	0	0,51	0		0	0	0	0,46	0	
	0	0	0,53	0	0		0	0	0,53	0	0	
	0	0,46	0	0	0		0	0,51	0	0	0	
	0,19	0	0	0	0		0,37	0	0	0	0	
	$H(A) = 2,06$						$H(B) = 2,06$					

Os pares de intensidades que formam o histograma conjugado estão apresentados na TAB. 5. Para o alinhamento correto das imagens, a imagem A foi deslocada para direita, fazendo com que a última coluna de pixels da imagem A não tenha pares correspondentes na imagem B , ocorrendo uma sobreposição parcial de volumes. A distribuição de probabilidade conjugada $p_{A,B}(a,b)$ de cada alinhamento foi calculada pela EQ. 39. Os valores da entropia $H(A,B)$ e da $IM(A,B)$ de cada um dos alinhamentos foram calculados pelas EQ. 34 e 29, respectivamente.

Pela TAB. 5 nota-se que no alinhamento inicial, o valor da entropia é maior que no alinhamento final, cujas imagens estão perfeitamente sobrepostas. Nesta situação final, portanto, a IM é maior que para o alinhamento inicial.

TABELA 5: Comparação dos valores dos *pixels* das imagens *A* e *B* para um alinhamento inicial e final, com os pares de intensidade de níveis de cinza dos *pixels*, as distribuições de probabilidade conjugadas $p_{A,B}(a,b)$ e cálculo da entropia conjugada $H(A,B)$ e da informação mútua $IM(A,B)$.

	Alinhamento inicial						Alinhamento final					
Pares de intensidade dos <i>pixels</i> das imagens <i>A</i> e <i>B</i>	(3,3)	(4,3)	(4,4)	(5,4)	(5,5)		(3,3)	(4,4)	(4,4)	(5,5)	(5,)	
	(3,2)	(3,3)	(4,3)	(4,4)	(5,4)		(3,3)	(3,3)	(4,4)	(4,4)	(5,)	
	(2,2)	(3,2)	(3,3)	(4,3)	(4,4)		(2,2)	(3,3)	(3,3)	(4,4)	(4,)	
	(2,1)	(2,2)	(3,2)	(3,3)	(4,3)		(2,2)	(2,2)	(3,3)	(3,3)	(4,)	
	(1,1)	(2,1)	(2,2)	(3,2)	(3,3)		(1,1)	(2,2)	(2,2)	(3,3)	(3,)	
Distribuição de probabilidade conjugada $p_{A,B}(a,b)$	5	0	0	0	2/25	3/25	5	0	0	0	0	3/25
	4	0	0	4/25	3/25	0	4	0	0	0	7/25	0
	3	0	4/25	5/25	0	0	3	0	0	9/25	0	0
	2	2/25	3/25	0	0	0	2	0	5/25	0	0	0
	1	1/25	0	0	0	0	1	1/25	0	0	0	0
	A/B	1	2	3	4	5	A/B	1	2	3	4	5
Entropia conjugada $H(A,B)$	0	0	0	0,29	0,19		0	0	0	0	0,37	
	0	0	0,42	0,37	0		0	0	0	0,51	0	
	0	0,42	0,46	0	0		0	0	0,53	0	0	
	0,29	0,37	0	0	0		0	0,46	0	0	0	
	0,19	0	0	0	0		0,19	0	0	0	0	
	$H_{\text{inicial}}(A,B) = 3,00$						$H_{\text{final}}(A,B) = 2,06$					
Informação mútua $IM(A,B)$	$IM_{\text{inicial}}(A,B) = 1,12$						$IM_{\text{final}}(A,B) = 2,06$					

2.6.2. Normalização da matriz

Para aumentar a velocidade de cálculo do histograma conjugado, as intensidades dos *voxels* das imagens flutuante e de referência são linearmente normalizadas para que o número de intervalos de valores de intensidade de ambas as modalidades sejam iguais. Em geral, o histograma conjugado é uma matriz de 256 x 256 valores de intensidade (Maes et al., 1997). Com isso, evitam-se problemas de excesso de memória ou de lentidão da velocidade de processamento do histograma conjugado. Isto é uma simplificação do modelo matemático (EQ. 38) para fins de implementação, que se tem provado útil, sem prejudicar o alinhamento das imagens (Pluim et al., 2000).

A complexidade computacional do critério por IM é proporcional ao número de amostras obtidas da imagem flutuante para inserir no histograma conjugado (Maes et al., 1999). Neste trabalho, o histograma conjugado foi definido para ser uma matriz quadrada

com 512 x 512 valores de intensidade de níveis de cinza, para melhorar a precisão do alinhamento.

Se o tamanho dos intervalos de intensidade de níveis de cinza diminui, aumenta o número de pares de intensidades e o histograma torna-se mais complexo. A ocorrência de pequenas mudanças nos parâmetros de alinhamento produz um efeito maior no histograma. Neste caso, o método de IM pode apresentar ruídos e mostrar muitos pontos de máximos locais. Por outro lado, se o tamanho dos intervalos de intensidade de níveis de cinza aumenta e o número de pares de intensidades diminui, menos detalhes da imagem são levados em consideração para avaliar o alinhamento, pois uma grande faixa de valores de níveis de cinza são agrupados em um único intervalo, de maneira que espera-se uma diminuição da precisão do alinhamento.

2.7. Critério de alinhamento

O alinhamento de imagens de diferentes modalidades de um mesmo paciente representa a medida das diferentes propriedades dos elementos constituintes daquele paciente (Pietrzyk et al., 1996). Embora as intensidades de níveis de cinza correspondentes a um determinado elemento poderem ser muito diferentes entre as diversas modalidades, eles não são observações independentes, ou seja, os elementos constituintes (tecidos) são os mesmos. Nas imagens de diferentes modalidades, os valores de intensidade do mesmo objeto localizado em determinada posição no espaço tridimensional não são quantidades independentes, mas medidas que podem ser relacionadas estatisticamente.

O conhecimento do resultado de uma medida de IM fornece informações sobre a realidade física da qual ela foi obtida e, conseqüentemente, reduz a incerteza sobre o resultado esperado de outra medida daquela mesma realidade. Isto é intuitivo para modalidades que capturam informações que são ligadas diretamente à anatomia, como a TC ou o conteúdo de água (densidade de prótons) em RM, mas também se aplicam em modalidades que representam tipos diferentes de informações, como RM do tipo T1 e T2 e funcional em PET.

O método de maximização da IM mede a dependência estatística entre os valores dos *voxels* correspondentes nas duas séries de imagens, que deve ser máxima quando as imagens estão alinhadas geometricamente. O critério de maximização da IM

está ilustrado com um exemplo de imagens de crânio de um paciente em TC (FIG. 34a) e em RM do tipo T2 (FIG. 34b), com a apresentação do histograma conjugado dos valores de intensidade das imagens antes do alinhamento (FIG. 34c) e após o alinhamento (FIG. 34d).

FIGURA 34: Imagens de crânio de um paciente em TC (a) e em RM do tipo T2 (b). Histograma conjugado antes do alinhamento (c) com $IM(TC, RM) = 0,52$ e após o alinhamento (d) com $IM(TC, RM) = 0,86$.

Nesta posição de melhor alinhamento, os valores de grande intensidade nas imagens de TC, provenientes dos *voxels* do osso do crânio, correspondem aos valores de baixa intensidade na imagem de RM, resultando em um pico no histograma conjugado na região 3 da FIG. 34d, o que não ocorria antes do alinhamento correto das imagens. A concentração de pontos na região 1 corresponde ao ar, tanto em TC com em RM. Pode-se notar que a região 3, referente aos valores altos de intensidade das estruturas ósseas em TC, tem os mesmos valores de intensidade que o ar em RM.

A maior parte dos valores correspondentes das duas modalidades de imagens no histograma conjugado se concentra na região 2, que se apresenta como uma faixa

extensa de valores de intensidade de RM, mas como uma faixa estreita de valores de intensidade de TC. Isto ocorre porque as imagens de RM apresentam uma grande diferenciação para tecidos moles, ao contrário de TC, que diferencia ar, pulmão, tecido e osso. Quando as imagens estão desalinhadas, ocorre uma dispersão da concentração de pontos no histograma conjugado (FIG. 34c). A informação mútua entre ambas as imagens é, portanto, maior para o caso de alinhamento, com valor de $IM(TC, RM) = 0,86$ do que desalinhadas $IM(TC, RM) = 0,52$.

O método de maximização da IM utilizado neste trabalho procura por um máximo global em um espaço de seis dimensões, com três graus de liberdade para a rotação e três graus para translação, utilizando o modelo de corpo rígido. Este método de otimização não linear pesquisa pelo máximo global dentro de uma topografia de valores de IM complexa (FIG. 35), com muitos máximos locais (FIG. 36).

FIGURA 35: Topografia característica de valores de IM para a fusão de imagens ao redor do pico de alinhamento máximo. A variação dos valores da IM em função da rotação, de -180 a 180 graus, de uma das imagens em torno do eixo x .

A FIG. 35 mostra um exemplo da variação do valor da IM quando a imagem a ser alinhada (imagem flutuante) gira em torno de um eixo, exemplificado como eixo x , pela procura do ponto de alinhamento máximo. Conforme o ângulo de projeção da imagem flutuante sobre a imagem de referência, o valor da IM aumenta ou diminui, atingindo um valor máximo (p.ex. em 0°) quando as imagens estão completamente alinhadas. Plum et al. (2000) descrevem que é comum um máximo local parar o processo de busca antes de atingir o máximo global, gerando um alinhamento incorreto das imagens. Pode-se notar na FIG. 35 que em diversos ângulos ao redor do eixo x há regiões com máximos locais.

Durante o processo de alinhamento das imagens, o valor da IM é comparado com os valores obtidos em posições anteriores para saber se deve ou não continuar com a busca pelo ponto de máximo. Quando a IM se aproxima do pico de máximo (FIG. 36) nota-se a presença de diversos máximos locais, que podem interromper o processo de otimização para apresentar o resultado da fusão das imagens.

FIGURA 36: Máximos locais múltiplos na região de pico do alinhamento das imagens.

A presença de muitos máximos locais na curva de IM (FIG. 35) gera um problema para encontrar um posicionamento inicial adequado para o processo de alinhamento, sem risco ser interrompido em uma região de pico, mas longe do máximo local (Zacharaki et al., 2003). A FIG. 37 mostra dois conjuntos de imagens de um mesmo paciente obtidas por modalidades diferentes *A* e *B*. Quando a função de transformação de coordenadas tem início, ocorrem rotações e translações da imagem flutuante para comparar o valor da IM obtido em cada transformação.

FIGURA 37. Orientação espacial de dois conjuntos de imagens de modalidade diferentes.

Eventualmente, a função de transformação encontrar um valor máximo local de informação mútua $IM_1(A, B)$ no alinhamento invertido das imagens (FIG. 38a), pois grandes partes das estruturas anatômicas e de ar estão sobrepostas.

FIGURA 38. Fusão das imagens de modalidades A e B com valores máximos locais de IM para diversos alinhamentos. a) $IM_1(A, B)$ para 180 graus. b) $IM_2(A, B)$ para 90 graus. c) $IM_3(A, B)$ para 5 graus.

Na FIG. 38b, o alinhamento das imagens apresenta sobreposições de muitas regiões de estruturas anatômicas com regiões sem tecido (ar), obtendo um valor máximo local $IM_2(A, B)$. Comparativamente, o valor $IM_1(A, B)$ é maior que $IM_2(A, B)$, pois há uma maior sobreposição de regiões de tecidos e de ar em ambas as modalidades. Na FIG. 38c, temos um alinhamento melhor, com valor $IM_3(A, B)$ que supera os dois valores anteriores, mas é menor que o valor da IM para um alinhamento ideal das duas modalidades. Portanto, analisando os diferentes valores da maximização da informação mútua da FIG. 38, nota-se que a $IM_3(A, B) > IM_1(A, B) > IM_2(A, B)$.

Como a IM pode apresentar um valor alto durante o alinhamento das imagens, como em $IM_1(A, B)$ ou $IM_2(A, B)$, e parar a função de transformação em um máximo local, mesmo que as imagens estejam completamente desalinhadas, optou-se pela realização de um alinhamento inicial utilizando o método de fusão de imagens por pontos referenciais e posteriormente a aplicação do método de maximização da IM. Com isto, evitam-se situações iniciais em que a IM é maior para disposições adversas, que podem resultar em fusões completamente erradas.

2.8. Algoritmo de alinhamento

Cada modalidade de imagem tem um conjunto de coordenadas tridimensionais com orientações esquerda/direita, anterior/posterior e inferior/superior relativas ao paciente. Esta orientação é obtida automaticamente das informações do cabeçalho do arquivo da imagem. Os índices dos *voxels* em cada imagem são convertidos em coordenadas em milímetros de acordo com o tamanho dos *pixels* e com o espaçamento entre os cortes das imagens.

O método de alinhamento depende da função de transformação que é aplicada nas coordenadas da imagem flutuante. Esta função de transformação (EQ. 16) possui 3 graus de liberdade para translação e 3 graus de liberdade para rotação. Para o processo de alinhamento, um dos conjuntos de imagens é selecionado para ser a imagem flutuante A da qual são extraídos *voxels* $s \in S$, sendo S todo o conjunto de voxels de A . A função de transformação geométrica T_α com parâmetros α (TAB. 6) é aplicada nas coordenadas dos voxels s para associação com as coordenadas da imagem de referência B . Os parâmetros α estabelecidos para a movimentação de translação e rotação da função de transformação para o alinhamento das imagens estão apresentados na TAB. 6.

TABELA 6. Parâmetros α estabelecidos para os movimentos de translação e rotação da função de alinhamento do conjunto de imagens por IM.

Translação (mm)	Rotação	
	radianos	graus
8,0	0,170	9,74
6,0	0,100	5,79
3,0	0,050	2,86
2,0	0,020	1,15
1,0	0,010	0,57
0,5	0,004	0,23
0,2	0,001	0,06

Os valores iniciais de translação e de rotação são maiores e vão sendo gradativamente reduzidos, até a função de transformação atingir a posição de alinhamento máximo.

Os elementos da matriz do histograma conjugado $h(A,B)$ do volume de sobreposição $s \in S_\alpha \subset S$ de A e B é preenchido com os pares de intensidade $(a(s), b(T_\alpha(s)))$ para todo $s \in S_\alpha$ (Maes et al., 2003). Neste trabalho, foi considerado que $h(A,B)$ é preenchido pelos pares de intensidade $(a(s), b(T_\alpha(s)))$ para todo $s \in S$, pois se a coordenada de A não tiver um valor correspondente em B , um valor unitário é gerado em um elemento aleatório no histograma conjugado. Isto é importante para não piorar o alinhamento das imagens, pois a dispersão de probabilidades do histograma diminui pelo número menor de pontos adicionados no histograma, não pelo aumento da IM.

Para preencher o histograma conjugado $h(A,B)$ com rapidez, as intensidades das imagens flutuante e de referência foram normalizadas linearmente para variar de $[0, n_A - 1]$ e $[0, n_B - 1]$, respectivamente, sendo $n_A \times n_B$ o número total de elementos do histograma conjugado, com $n_A = n_B = 512$. Em geral, após a transformação $T_\alpha(s)$, a nova coordenada do *voxel* s de A não coincide no centro de um *voxel* em B , sendo necessário uma função de interpolação para se obter um valor de intensidade $b(T_\alpha(s))$.

Os parâmetros α estabelecidos para a movimentação de translação e rotação da função de otimização não linear para o alinhamento dos conjuntos de imagens estão apresentados na TAB. 6. Nota-se que mesmo os valores iniciais são pequenos, comparados com o tamanho das imagens, pois as imagens já estão alinhadas pelo método por pontos referenciais antes da otimização por IM. Portanto, embora as imagens estejam relativamente desalinhadas, devido ao erro subjetivo de marcação dos pontos referenciais, as distâncias e os ângulos de rotação não necessitam ser grandes para atingirem o alinhamento adequado das imagens. Isto também diminui o tempo de processamento do método de otimização. Os intervalos finais de translação e rotação apresentados na TAB. 6 mostram o limite da otimização por IM, cujos valores são menores que a largura dos *voxels* das imagens, não havendo necessidade de reduzi-los ainda mais.

A topografia de valores de IM durante o alinhamento das imagens geralmente contém máximos locais múltiplos (FIG. 36). Os máximos locais podem ter duas causas diferentes. Uma representa uma boa aproximação local das duas imagens. A outra é devido às imperfeições inerentes à implementação, como p.ex., o máximo local pode ocorrer como resultado da sub-amostragem ou da interpolação.

2.8.1. Sub-amostragem

A anisotropia no tamanho dos *voxels* entre as imagens de diferentes modalidades podem ser corrigidas aplicando-se uma metodologia de sub-amostragem das imagens. A complexidade computacional do critério de IM é proporcional ao número de *voxels* que são comparados da imagem flutuante para a imagem de referência para preencher o histograma conjugado (Zitová e Flusser, 2003).

Para aumentar a velocidade de processamento do método de alinhamento pode-se aplicar uma sub-amostragem da imagem flutuante, que reduz o número de *voxels* a serem processados, até um valor que não prejudique o comportamento da otimização.

Um conjunto de imagens de RM, p.ex., com 256 x 256 x 26 voxels com tamanhos de 1,25 mm x 1,25 mm x 4,0 mm pode ser convertido por sub-amostragem em um conjunto com 128 x 128 x 42 voxels com tamanhos de 2,5 mm x 2,5 mm x 2,476 mm (Pluim et al., 2004). Neste trabalho, este recurso não foi utilizado para preservar todas as informações contidas nas imagens.

2.8.2. Interpolação

Para o alinhamento de duas imagens, a função de transformação altera as coordenadas de um *voxel* da imagem flutuante, na tentativa de conseguir o mesmo paralelismo da imagem de referência, para obter o valor de intensidade do *voxel* desta imagem. Mas, as coordenadas do *voxel* da imagem flutuante geralmente não coincidem com o centro do *voxel* da imagem de referência. Isto pode ocorrer por erro de alinhamento (rotação e translação) e por diferenças de tamanho dos *voxels*.

Um problema que a interpolação pode causar é um padrão de artefatos na função de alinhamento. Estes artefatos requerem atenção, pois podem interromper o processo de alinhamento pela presença de vários máximos locais, diminuindo a qualidade do alinhamento. A técnica adotada neste trabalho foi a interpolação linear nas três dimensões, chamada de trilinear, que define a intensidade de um ponto como uma combinação balanceada pelas intensidades dos *voxels* vizinhos. Os pesos de cada intensidade dos *voxels* vizinhos são linearmente dependentes da distância do ponto até o centro dos *voxels* (Maes et al, 2003; Pluim et al., 2003).

2.8.3. Otimização

Os máximos locais na função de alinhamento podem ser reduzidos por mudanças na implementação, tais como: um método de interpolação de ordem superior, filtragem das imagens para reduzir ruídos e artefatos e aumentar os elementos da matriz do histograma conjugado (Pluim et al., 2003). Neste trabalho, estes três itens foram implementados, como: o método de interpolação trilinear, função de limpeza das imagens e histograma conjugado com matriz de 512 x 512 elementos, respectivamente. Por causa da existência de máximos locais, a escolha da rotina de otimização tem uma grande influência nos resultados do método de alinhamento.

Uma propriedade importante da função de alinhamento que influencia a eficiência do método de otimização é o intervalo de movimentação da função de transformação (Studholme et al., 1999). Para os métodos de alinhamento por intensidade dos *voxels*, como IM, é possível ocorrer um grande erro no alinhamento das duas imagens que resulta em um valor de IM mais alto do que para a transformação correta (FIG. 38). No intervalo de busca da função de otimização, o valor de máximo alcançado pode não ser o máximo global.

Isto tem duas conseqüências para a otimização da função de alinhamento. A primeira é que se a otimização começa fora do alcance do máximo desejado, ela tem pouca chance de levar ao alinhamento correto. A segunda conseqüência é que rotinas de otimização probabilísticas, com métodos de múltiplos inícios (Press et al., 1997), não são adequadas para medidas de IM, pois podem se mover para fora da faixa de captura do máximo global e ocasionar um tempo excessivo de processamento.

O método de otimização adotado neste trabalho foi o *downhill simplex* (Press et al., 1997), que é rápido devido à sua busca local não derivativa. O método de Powell (Press et al., 1997) é descrito com sendo mais rápido, porém não convergiu para o valor de máximo global em vários casos testados. O *simplex* é uma figura geométrica de N dimensões que consiste de $N+1$ pontos (vértices) e todos os seus segmentos lineares interconectados. Em duas dimensões, um *simplex* é um triângulo. Em três dimensões, é um tetraedro, não necessariamente um tetraedro regular. Os *simplexes* que interessam são os não degenerativos, ou seja, aqueles que formam um volume fechado N -dimensional. Se qualquer ponto de um *simplex* não degenerativo é tomado como origem, então os outros N pontos definem as direções do vetor que expande o espaço vetorial N -dimensional.

O ponto de partida para o processo de otimização foi definido neste trabalho como sendo o método de pontos referenciais, para que o algoritmo inicie a busca pelo máximo global em uma topografia hexa-dimensional. O método de *downhill simplex* deve começar não com apenas um ponto, mas com $N+1$ pontos, que definem um *simplex* inicial (FIG. 39), sendo um desses pontos o ponto de partida P_0 . Os outros N pontos são:

$$P_i = P_0 + \alpha e_i \quad (44)$$

em que e_i 's são os vetores unitários N e α é o parâmetro de transformação (TAB. 6). O método de *downhill simplex* realiza as iterações movendo o ponto do *simplex* no qual a função é maior (ponto alto) através da face oposta do *simplex* para um ponto baixo. Quando é possível, o método expande o *simplex* em uma ou outra direção. Quando alcança um pico, o método se contrai em todas as direções, permanecendo no ponto de máximo. Os movimentos básicos estão apresentados na FIG. 39.

FIGURA 39. Resultados possíveis de uma iteração no método de downhill simplex. O simplex no início é um tetraedro, sendo que no final da iteração pode ser: a) uma reflexão a partir do ponto alto, b) uma reflexão e expansão a partir do ponto alto, c) uma contração unidimensional a partir do ponto alto ou d) uma contração em todas as dimensões em direção ao ponto baixo.

Devido à possibilidade deste método obter máximos locais ao invés do máximo global, se faz necessário reiniciar este processo várias vezes para assegurar a convergência no máximo global da função. Neste trabalho, como utilizamos o método por pontos referenciais para uma aproximação inicial do máximo global, não é preciso reiniciar o processo de otimização, que se torna extremamente mais rápido.

A extensão da faixa de captura do máximo global depende de dois fatores, que não podem ser determinados com antecedência: propriedades das imagens, p.ex. modalidade, FOV e quantidade de informação; alinhamento das duas modalidades de imagens, p.ex. imagens transversais com mesmo ângulo de corte (caso ideal) ou uma modalidade com cortes transversais e a outra com cortes coronais ou sagitais (caso extremo). Por estes motivos, manteve-se o método de alinhamento por pontos

referenciais como uma aproximação inicial para o processo de otimização não linear (*downhill simplex*) do método de maximização da IM.

2.9. Avaliação do método

Uma maneira de se obter uma validação internacional do método de fusão desenvolvido neste trabalho foi pela sua participação do projeto "*Evaluation of Retrospective Image Registration*", NIH 1 R01 NS33926-02, mantido por J. Michael Fitzpatrick, da Universidade Vanderbilt, Nashville, EUA (West et al., 1997, 1999).

A Universidade Vanderbilt promove um estudo, desde 1996, para avaliar as técnicas de fusão de imagens que foram desenvolvidas com metodologias diferentes. Para isso, seus padrões de referências são imagens obtidas com um método prospectivo por marcadores fiduciais. Antes da aquisição das imagens, cada paciente teve implantados quatro marcadores e um arco estereotáxico.

Para assegurar que os métodos de fusão dos participantes analisados não fossem favorecidos com a presença destes pontos fiduciais, esses marcadores foram devidamente removidos das imagens. As regiões removidas foram preenchidas por padrões de fundo simulados de cada modalidade de imagem. Os conjuntos de imagens de diversos pacientes foram disponibilizados para aplicação da técnica de alinhamento e fusão de imagens. As coordenadas de transformação obtidas no alinhamento (TAB. 7) foram descritas pela especificação do movimento de oito pontos da aresta do volume da imagem (FIG. 40).

Após o alinhamento das imagens, os pontos 1 a 8 são transformados para outras coordenadas, chamados de 1' a 8' (FIG. 41). Os pontos 1 a 8 da FIG. 40 estão apresentados no lado esquerdo da TAB. 7, com as respectivas coordenadas x , y e z , sendo que os pontos 1' a 8' da FIG. 41 estão do lado direito com suas coordenadas de transformação new_x , new_y e new_z .

TABELA 7. Modelo da tabela de envio das coordenadas de transformação de cada modalidade de fusão para Universidade Vanderbilt.

Transformation Parameters						
Investigator(s):						
Site:						
Method:						
Date: Tue Sep 13 19:47:35 2005						
Patient number: 001						
From: CT						
To: mr_T1						
Point	x	y	z	new_x	new_y	new_z
1	0.0000	0.0000	0.0000	6.0938	-17.8519	-27.5782
2	333.3333	0.0000	0.0000	337.7586	-42.5661	-25.0610
3	0.0000	333.3333	0.0000	30.0180	313.7312	-14.8685
4	333.3333	333.3333	0.0000	361.6828	289.0170	-12.3514
5	0.0000	0.0000	112.1046	4.9097	-21.9911	84.4700
6	333.3333	0.0000	112.1046	336.5746	-46.7054	86.9872
7	0.0000	333.3334	112.1046	28.8339	309.5921	97.1797
8	333.3334	333.3334	112.1046	360.4988	284.8778	99.6968
(All distances are in millimeters.)

FIGURA 40: Volume das imagens antes do alinhamento. a) coordenadas da imagem flutuante. b) imagem de referência. Os pontos 1 a 8 são os vértices do volume do conjunto de imagens, relativos aos eixos x , y e z .

FIGURA 41: Volumes das imagens após o alinhamento, de maneira que a cabeça em uma modalidade está alinhada com outra. Os pontos 1' a 8' são utilizados para especificar as coordenadas da transformação.

O banco de dados da Universidade Vanderbilt, disponibilizado via FTP (File Transfer Protocol), é composto das seguintes modalidades de imagens: TC, PET (FIG. 42), RM em PD (FIG. 43), RM em T1 (FIG. 44) e RM em T2 (FIG. 45).

TC

PET

FIGURA 42: Imagens de TC e de PET do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

RM_PD

RM_PD_retificada

FIGURA 43: Imagens de RM em PD, original e retificada, do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

RM_T1

RM_T1_retificada

FIGURA 44: Imagens de RM em T1, original e retificada, do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

RM_T2

RM_T2_retificada

FIGURA 45: Imagens de RM em T2, original e retificada, do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Para todas essas modalidades, as imagens aparecem em cortes transversais, exceto para ressonância magnética em MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient-echo*), cujas imagens estão em cortes coronais e sagitais (FIG. 46). A preparação da magnetização consiste de um pulso de inversão seguido de uma pausa de 400 ms, que aumenta a intensidade da imagem em T1.

Os conjuntos de imagens de TC têm uma resolução de 512 *pixels* nas direções x e y e contêm entre 28 e 34 cortes na direção z . O tamanho do *voxel* é 0,65 mm em x e y e 4,0 mm em z . Para RM, os conjuntos de imagens em T1, PD e T2 têm uma resolução de 256 *pixels* nas direções x e y e contêm entre 20 e 26 cortes na direção z . O tamanho do *voxel* varia entre 1,25 a 1,28 mm em x e y e 4,0 mm em z . Para PET, os conjuntos de imagens têm uma resolução de 128 *pixels* nas direções x e y e contêm 15 cortes na

direção z . O tamanho do *voxel* é de 2,59 mm em x e y e 8,0 mm em z . Estes valores estão apresentados na TAB. 8.

RM_MP-RAGE_sagital

RM_MP-RAGE_coronal

FIGURA 46: Imagens de RM em MP-RAGE de um paciente da Universidade Vanderbilt.

Algumas séries de imagens de RM do banco de dados da Universidade Vanderbilt foram corrigidas para as heterogeneidades do campo magnético principal, utilizando uma técnica de retificação de imagens desenvolvida por Chang e Fitzpatrick (1992). Esta técnica gera uma nova imagem livre das distorções geométricas e de intensidade a partir de um par de imagens adquiridas com gradientes invertidos. As distorções escalares das imagens de RM foram corrigidas por um arco estereotático de tamanho e formato conhecidos. Os fatores de escala foram ajustados pela mudança das dimensões dos *voxels*. Estas imagens são chamadas de RM retificadas.

As imagens de TC foram adquiridas com um tomógrafo Siemens DR-H, as imagens de RM com Siemens SP 1,5 T e as imagens de PET com um Siemens CTI ECAT 933/08-16. Para RM, as imagens em T1 foram adquiridas com um tempo de eco (TE) de 15 ms e tempo de repetição (TR) de 650 ms (20 cortes) ou de 800 ms (26 cortes). As imagens em PD com TE de 20 ms e TR de 2550 ms (20 cortes) ou 3000 ms (26 cortes). As imagens em T2 foram adquiridas com TE de 90 ms e o mesmo TR de PD. Para as imagens de PET, cada paciente recebeu uma injeção com 10 mCi de flúor-desoxi-glicose marcada com ^{18}F .

TABELA 8a. Características dos conjuntos de imagens de TC, RM e PET dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem		Pacientes							
		001	002	003	004	005	006	007	008
TC	nº. de cortes	28	29	34	27	33	30	28	---
	matriz (<i>pixels</i>)	512	512	512	512	512	512	512	---
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	---
	espessura do corte (mm)	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	---
RM	nº. de cortes	26	26	20	20	26	26	26	24
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	256	256	256
	largura do <i>pixel</i> (mm)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	espessura do corte (mm)	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
RM PD retif.	nº. de cortes	26	26	20	20	26	26	26	---
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	256	256	---
	largura do <i>pixel</i> (mm)	1,27	1,26	1,26	1,26	1,25	1,26	1,27	---
	espessura do corte (mm)	4,11	4,10	4,07	4,05	4,10	4,08	4,08	---
RM T1	nº. de cortes	26	---	20	20	26	26	26	24
	matriz (<i>pixels</i>)	256	---	256	256	256	256	256	256
	tamanho do <i>pixel</i> (mm)	1,25	---	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	espessura do corte (mm)	4,00	---	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
RM T1 retif.	nº. de cortes	26	26	20	20	26	---	26	---
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	---	256	---
	largura do <i>pixel</i> (mm)	1,26	1,27	1,26	1,26	1,25	---	1,28	---
	espessura do corte (mm)	4,13	4,06	4,06	4,05	4,09	---	4,09	---
RM T2	nº. de cortes	26	26	20	20	26	26	26	24
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	256	256	256
	largura do <i>pixel</i> (mm)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
	espessura do corte (mm)	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
RM T2 retif.	nº. de cortes	26	26	20	20	---	26	26	---
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	---	256	256	---
	largura do <i>pixel</i> (mm)	1,27	1,27	1,26	1,26	---	1,27	1,27	---
	espessura do corte (mm)	4,16	4,07	4,06	4,04	---	4,07	4,11	---
PET	nº. de cortes	15	15	---	---	15	15	15	15
	matriz (<i>pixels</i>)	128	128	---	---	128	128	128	128
	largura do <i>pixel</i> (mm)	2,59	2,59	---	---	1,94	2,59	2,59	2,59
	espessura do corte (mm)	8,00	8,00	---	---	8,00	8,00	8,00	8,00

TABELA 8b. Características dos conjuntos de imagens de TC, RM e PET dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem		Pacientes								
		101	102	103	104	105	106	107	108	109
TC	nº. de cortes	49	49	44	49	42	44	45	40	41
	matriz (<i>pixels</i>)	512	512	512	512	512	512	512	512	512
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,45	0,42	0,41	0,40	0,44	0,42	0,42	0,42	0,40
	espessura do corte (mm)	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
RM PD	nº. de cortes	52	52	52	52	---	---	---	---	---
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	---	---	---	---	---
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,86	0,82	0,78	0,78	---	---	---	---	---
	espessura do corte (mm)	3,00	3,00	3,00	3,00	---	---	---	---	---
RM T1	nº. de cortes	52	52	52	52	51	52	52	52	52
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	256	256	256	256
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,86	0,82	0,78	0,78	0,86	0,82	0,86	0,82	0,82
	espessura do corte (mm)	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
RM T2	nº. de cortes	52	52	---	52	52	52	52	52	52
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	---	256	256	256	256	256	256
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,86	0,82	---	0,78	0,86	0,82	0,86	0,82	0,82
	espessura do corte (mm)	3,00	3,00	---	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
RM MP- RAGE	nº. de cortes	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	matriz (<i>pixels</i>)	256	256	256	256	256	256	256	256	256
	largura do <i>pixel</i> (mm)	0,98	0,98	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
	espessura do corte (mm)	1,37	1,25	1,25	1,25	1,66	1,66	1,66	1,66	1,58

A partir das coordenadas de transformação enviadas para a Universidade Vanderbilt, foi realizada a determinação das posições de um conjunto de regiões específicas, conhecidas como volumes de interesse (VOI - *volumes of interest*). Estes volumes de interesse, apresentados na FIG. 47, correspondem às seguintes posições anatômicas: 1) abertura máxima do quarto ventrículo; 2) junção do quarto ventrículo com aqueduto; 3) globo ocular direito; 4) globo ocular esquerdo; 5) quiasma óptico; 6) ápice da fissura de Sylvian esquerda; 7) ápice da fissura de Sylvian direita; 8) junção do sulco central com a linha média; 9) ponta occipital esquerda e 10) ponta occipital direita.

FIGURA 47. Volumes de interesse (VOI) utilizados para a avaliação da exatidão. 1) abertura máxima do quarto ventrículo; 2) junção do quarto ventrículo com aqueduto; 3) globo ocular direito; 4) globo ocular esquerdo; 5) quiasma óptico; 6) ápice da fissura de Sylvian esquerda; 7) ápice da fissura de Sylvian direita; 8) junção do sulco central com a linha média; 9) ponta occipital esquerda e 10) ponta occipital direita

Para a estimativa da exatidão do alinhamento, o *pixel* central de cada VOI é encontrado e sua posição é convertida de uma indexação do *voxel* para uma posição milimétrica c na modalidade de referência, utilizando o tamanho do *voxel* conhecido para o volume da imagem (FIG. 48). Seja R_g e T_g a matriz de rotação e o vetor de translação, respectivamente, da transformação de corpo rígido G do padrão de referência (*gold standard*), e R_r e t_r os componentes de rotação e translação da transformação do método retrospectivo R . O ponto c' da imagem flutuante é definido de maneira que c é uma descrição de c' sob a transformação G . Portanto:

$$c = G(c') = R_g c' + t_g \quad (45)$$

Invertendo a equação 43, tem-se:

$$c' = G^{-1}(c) = R_g^{-1}c - R_g^{-1}t_g \quad (46)$$

O ponto c'' na modalidade de referência é definido como a descrição de c' sob a transformação retrospectiva. Portanto,

$$c'' = R(c') = R_r c' + t_r \quad (47)$$

A diferença entre a posição do alvo alinhado pelo método retrospectivo e a do padrão de referência é:

$$d = c'' - c \quad (48)$$

Este erro de alinhamento do alvo (TRE – *target registration error*) na posição anatômica do VOI é definido como sendo a distância euclidiana d entre c e c'' .

$$\text{TRE} = d = |d| \quad (49)$$

Se a transformação retrospectiva difere do padrão de referência apenas por uma translação, então $\text{TRE} = |t_r - t_g|$. Geralmente a diferença inclui uma componente rotacional, de modo que a dependência espacial de TRE apresenta uma simetria cilíndrica sobre um eixo s pertencente à imagem de referência:

$$\text{TRE} = \sqrt{a^2 r^2 + b^2} \quad (50)$$

em que $a = 2(1 - \cos\theta)$, $r = |r|$, $b = |t_{||}|$, θ é o ângulo de rotação sobre s e r é a distância perpendicular de c a partir de s .

FIGURA 48. Cálculo da exatidão do alinhamento retrospectivo em um VOI, representado por uma elipse na modalidade de referência (imagem da direita). A transformação inversa (G^{-1}) do padrão de referência é aplicada no ponto c , que representa o centro do *voxel* do VOI, dando o ponto c' na imagem flutuante (imagem da esquerda). A transformação retrospectiva R é aplicada em c' , originando o ponto c'' . O erro de alinhamento da transformação retrospectiva é a distância euclidiana entre c e c'' .

Mas os valores do padrão de referência, obtidos por imagens com marcadores fiduciais, utilizados para avaliar os métodos retrospectivos também apresentam incertezas que foram estimadas, utilizando simulações numéricas, em 0,4 mm para fusão de TC com RM e 1,7 mm para PET com RM (Fitzpatrick et al., 1998).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As imagens médicas de modalidades diferentes, como a TC, RM e PET, possuem informações que podem ser complementadas por um método de fusão. O método adotado neste trabalho realiza o alinhamento e a fusão das imagens de diferentes modalidades pela maximização da IM entre elas, que determina a distribuição de probabilidade de um valor do *voxel* de uma modalidade se for conhecido o *voxel* da outra modalidade.

O método de fusão de imagens por maximização da IM é aplicado após o alinhamento pelo método de identificação de pontos de referências intrínsecos. Este método por pontos referenciais realiza uma aproximação inicial para o processo de otimização. Neste trabalho foi escolhido um método não linear, conhecido como *downhill simplex* (Press et al., 1997) para a maximização da IM. Embora o algoritmo de Powell seja mais rápido, as imagens não apresentaram um alinhamento adequado em uma série de testes e foi descartado.

A função de transformação de coordenadas utiliza uma interpolação trilinear e procura pelo valor de máximo global em um espaço de 6 dimensões, com 3 graus de liberdade para translação e 3 graus de liberdade para rotação, utilizando o modelo de corpo rígido.

A parte principal da rotina de programação do método de maximização da IM está apresentada em anexo.

3.1. Apresentação do programa

Para a realização da fusão, as imagens de cada modalidade foram previamente preparadas, consistindo na conversão do padrão DICOM para o formato específico do programa. Na tela apresenta-se em destaque o corte escolhido (FIG. 49), sendo que à direita são apresentadas as reconstruções coronal e sagital de toda a série de imagens.

FIGURA 49: Imagem de TC ampliada e com reconstruções coronal e sagital.

As imagens estão apresentadas em uma janela de níveis de cinza totalmente aberta. Para melhor visibilidade do tecido ou de outras estruturas, é necessário fazer um ajuste da janela de apresentação, com a variação do brilho e do contraste, até a obtenção do efeito desejado. A FIG. 50 mostra as imagens em corte axial e as reconstruções coronal e sagital após o ajuste.

FIGURA 50: Imagem de TC após o ajuste da janela de níveis de cinza.

Este mesmo procedimento é realizado com o conjunto de imagem da outra modalidade. Após a preparação dos dois conjuntos de imagens, os pontos de referência presentes em ambas as modalidades de imagens são localizados e identificados. A FIG. 51 mostra a identificação do fastígio do quarto ventrículo nas imagens de TC e RM.

FIGURA 51: Identificação do fastígio do quarto ventrículo como um ponto de referência nas imagens de TC e de RM.

Com a identificação de pelo menos quatro pontos de referência, pode-se dar início ao alinhamento e fusão das imagens pelo método de pontos referenciais, que apresenta uma janela com os valores das distâncias (erros) obtidas em cada ponto referencial após o alinhamento, e o erro quadrático médio destes pontos (FIG. 52a). A janela a seguir (FIG. 52b) mostra os valores dos elementos $t[i,j]$ da matriz de transformação T (EQ. 19) obtidos após o alinhamento.

FIGURA 52: Alinhamento das imagens pelo método por pontos de referência. a) janela de apresentação dos erros obtidos em cada ponto e o erro quadrático médio destes pontos. b) valores dos elementos da matriz de transformação.

A FIG. 53 mostra o resultado da fusão das imagens de TC e RM pelo método de pontos referenciais, com uma faixa horizontal de imagem de RM sobre a imagem de TC.

FIGURA 53: Apresentação da fusão de imagens de TC e RM pelo método por pontos de referências.

A partir desta etapa, pode-se aplicar o método de maximização da IM. A FIG. 54a mostra o início do alinhamento, com uma janela apresentando os valores da IM obtidos durante o processo de otimização, que podem variar para cada parâmetro de transformação α aplicado. O valor da IM é armazenado e comparado com o valor obtido na transformação anterior. Se o valor da IM for maior, continua o deslocamento na mesma direção. Se o valor da IM for menor, o programa retorna à posição anterior e faz um deslocamento em outra direção. Em outra janela aparece o histograma conjugado, mostrando a variação da dispersão de probabilidade dos *voxels* dos conjuntos de imagens durante o alinhamento. Após a função de transformação encontrar o valor de máximo global de IM, uma janela mostra os elementos $t[i,j]$ da matriz de transformação T (EQ. 19) e o valor final da IM.

FIGURA 54: Fusão de imagens pelo método de maximização da IM com a apresentação do histograma conjugado: a) início do alinhamento b) final.

A FIG. 55 mostra o resultado da fusão das imagens de TC e RM pelo método de maximização da IM.

FIGURA 55: Apresentação da fusão de imagens de TC e RM pelo método de maximização da IM.

3.2. Redução da entropia conjugada

Em radioterapia, utiliza-se uma função de limpeza para remover todos os elementos presentes na imagem que se localizam fora do contorno do paciente, como p.ex. a mesa de tratamento. Isto é importante para que sistema de planejamento de tratamento comece a incidência do feixe na pele do paciente, ocorrendo sua atenuação a partir deste ponto, não na mesa de tratamento (FIG. 56a). A FIG. 56b mostra a imagem de TC após sua limpeza, com os feixes de tratamento incidindo corretamente na pele do paciente, pois a mesa de tratamento do equipamento de radioterapia é feita com um material plástico, cuja absorção de radiação pode ser desprezada.

FIGURA 56: Quatro feixes de tratamento incidindo no paciente: a) feixe posterior sendo atenuado na mesa de tratamento do tomógrafo. b) planejamento adequado após a limpeza da imagem e aplicado um fundo branco.

Esta limpeza da imagem se mostrou útil para a fusão com IM, pois todas as informações fora do contorno do paciente foram excluídas. Com isso, a entropia (quantidade de informação) de cada uma das imagens diminuiu. Mas esta redução de entropia foi favorável, pois a informação removida da imagem, p.ex. mesa de tratamento (em TC e RM) e artefatos (em RM e PET), não tem similar na outra modalidade de imagem. Isto causa apenas um aumento na entropia conjugada, não colaborando com a IM.

A FIG. 57 mostra um exemplo de fusão de TC com PET. Antes da utilização do método de limpeza das imagens, a IM apresentou um valor inicial de 0,584 e final de 0,603. Isto representou uma melhora de 3,2% no alinhamento das imagens. Após o método de limpeza, o valor inicial e final da IM foi de 0,546 e 0,583, respectivamente. Apesar dos valores serem menores após a limpeza, a variação percentual foi de 6,3%. Portanto, a IM é beneficiada com o método de limpeza.

FIGURA 57: Fusão de imagens de TC e PET pelo método de maximização da IM após a limpeza das imagens.

O método de limpeza das imagens diminui o valor da entropia conjugada, que pode ser notada no histograma conjugado. Para exemplificar, foi realizada a fusão de dois conjuntos de imagens de TC iguais.

Na FIG. 58a foi feita uma limpeza de um dos conjuntos de imagens, sendo que o outro conjunto permaneceu com as imagens originais. Foi utilizada uma função de subtração dos valores altos de intensidade (osso) para destacar o contorno das estruturas. No histograma conjugado (FIG. 58b) pode-se notar que os *voxels* do ar e da mesa, presentes na imagem flutuante, não têm pares correspondentes na imagem de referência (após a limpeza), formando faixas horizontais no limite inferior do histograma conjugado. Isto ocorre em decorrência da implementação do histograma, que gera pontos

aleatórios quando não há volume correspondente da imagem de referência na coordenada do *voxel* analisado.

FIGURA 58: Fusão de imagens de TC-TC iguais com histograma conjugado. a) limpeza de um conjunto de imagens. b) presença de pontos dispersos. c) limpeza dos dois conjuntos de imagens. d) histograma com concentração de pares de intensidade na diagonal.

Na FIG. 58c, os dois conjuntos de imagens foram limpos de informações que estavam externas ao contorno do paciente e o histograma conjugado (FIG. 58d) apresentou uma concentração de pares de intensidade somente em sua diagonal. Nota-se que não há pares de intensidade na região do histograma conjugado referente aos valores de intensidade baixa (ar).

3.3. Análise do método

Para verificar a eficiência do método de otimização da função de transformação e sua estabilidade, as imagens de TC e de RM de uma paciente foram propositalmente desalinhadas (FIG. 59a) por meio da localização incorreta dos pontos de referências em cada modalidade.

FIGURA 59: Fusão de imagens TC-RM. a) antes da IM, com desalinhamento proposital. b) após a maximização de IM

A partir deste resultado incorreto, foi aplicado o método de maximização de IM, resultando em uma fusão de grande qualidade (FIG. 59b), como se pode observar na continuidade dos contornos externos do paciente, das órbitas e do tronco encefálico. A fusão de imagens pode ser analisada pela representação gráfica dos histogramas conjugados (FIG. 60), que mostram os valores de intensidade em níveis de cinza das imagens da tomografia no eixo x e os valores de intensidade em níveis de cinza das imagens da ressonância magnética no eixo y . Os valores da IM antes e após o método de maximização de IM é de 0,38 e 0,76, respectivamente.

FIGURA 60: Histogramas conjugados da fusão TC-RM. a) antes e b) após a maximização da IM.

Uma outra maneira de verificar o alinhamento do método é pelas coordenadas da imagem. Para isso, dois conjuntos de imagens iguais de TC foram desalinhados pela marcação de pontos de referência em posições diferentes em cada imagem. Os valores dos erros de alinhamento de cada ponto estão mostrados na FIG. 61, com um erro quadrático médio de 9,4 mm.

Valid reference POIs 4:		
1 - error:	12.54	
2 - error:	12.39	
3 - error:	6.03	
4 - error:	6.82	
Error -> Total: 37.775892		Mean: 9.443973

FIGURA 61: Valores dos erros de cada ponto de referência após o alinhamento.

Em seguida, foi realizada a fusão pelo método de maximização de IM. Os valores dos coeficientes $t[i,j]$ da matriz de transformação T (EQ. 16) da imagem flutuante após o alinhamento incorreto pelo método de pontos referenciais e após o método por IM estão apresentados na TAB. 9.

Após a maximização por IM, os valores da matriz de rotação r estão muito próximos do valor ideal (EQ. 17). Como as imagens são iguais, o vetor de translação arbitrário (t_x , t_y , t_z) deveriam assumir o valor (0,0,0) após o alinhamento, sendo que os valores obtidos foram (0,197 mm, -0,027 mm, -0,026 mm).

Os valores dos ângulos de rotação ao redor dos eixos x , y e z também foram muito próximos de 0, sendo $r_x = 0,005$ rad, $r_y = -0,079$ rad e $r_z = -0,018$ rad. Na TAB. 9 também estão apresentadas as imagens da fusão e o histograma conjugado antes e após o alinhamento por IM. Pode-se notar um alinhamento ótimo das imagens. Com estas verificações, conclui-se que o método apresenta estabilidade e está apto para sua utilização na prática clínica em radioterapia.

3.4. Fusão de imagens do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

A exatidão do algoritmo de alinhamento por maximização da IM foi validada pelo projeto conduzido por Fitzpatrick et al. (West et al., 1997, 1999) da Universidade Vanderbilt, Nashville, EUA, para avaliar as técnicas de fusão de imagens desenvolvidas com metodologias diversas. Para isso, os padrões de referências são imagens obtidas por um método prospectivo por marcadores fiduciais. Antes da aquisição das imagens, cada paciente teve implantados quatro marcadores e um arco estereotáxico.

TABELA 9. Valores das coordenadas das imagens antes e após o método por IM.

	Antes do alinhamento por IM	Após o alinhamento por IM
Coeficientes da matriz de alinhamento	Matching matrix coefficients: 0.995 -0.046 0.109 -22.503 0.033 0.994 0.103 -22.427 -0.119 -0.106 0.986 19.674	Matching matrix coefficients: 1.000 0.000 -0.001 0.197 0.000 1.000 0.000 -0.027 0.001 0.000 1.000 -0.026
Valores de rotação em r_x , r_y e r_z	Assuming rotations order as -> Rx Rz Ry, the angles are : around X axis : -6.058533 around Y axis : 6.266627 around Z axis : 2.658772	Assuming rotations order as -> Ry Rx Rz, the angles are : around X axis : 0.004835 around Y axis : -0.078682 around Z axis : -0.017971
Imagens da fusão de TC-TC
Histograma conjugado

As imagens foram obtidas de pacientes submetidos à neurocirurgia e possuem uma numeração de 001 a 009 e de 101 a 109. Algumas fusões não foram feitas, pois os conjuntos de imagens de determinadas modalidades não pertenciam ao mesmo paciente. Isto foi o caso da modalidade MR_T1 do paciente 2, MR_T2_retificada do paciente 005 e TC do paciente 009.

O método de limpeza foi aplicado em todas as imagens, para reduzir a entropia conjugada. As imagens permaneceram com suas resoluções originais, não sendo adotado nenhum método de sub ou super-amostragem. As imagens flutuantes foram sempre as de RM, como foi solicitado para o projeto da Universidade Vanderbilt. As modalidades de fusão realizadas (✓) para cada paciente do banco de dados estão apresentadas na TAB. 10. Não foi realizada a fusão de determinadas modalidades porque estas imagens não foram disponibilizadas (TAB. 8) para estes pacientes.

TABELA 10. Modalidades de fusão realizadas para cada paciente do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidades de fusão	Pacientes																	
	001	002	003	004	005	006	007	008	101	102	103	104	105	106	107	108	109	
TC-PD	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	
TC-PD retificada	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TC-T1	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
TC-T1 retificada	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TC-T2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
TC-T2 retificada	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TC-MP-RAGE	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
PET-PD	✓	✓	-	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PET-PD retificada	✓	✓	-	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PET-T1	✓	-	-	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PET-T1 retificada	✓	✓	-	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PET-T2	✓	✓	-	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
PET-T2 retificada	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

TC – tomografia computadorizada;
 PET – tomografia por emissão de pósitrons;
 PD – ressonância magnética do tipo densidade de prótons;
 T1 – ressonância magnética do tipo T1;
 T2 – ressonância magnética do tipo T2;
 MP-RAGE – ressonância magnética em reconstrução coronal ou sagital;

Na TAB. 11 é apresentado o número de *voxels* de cada modalidade de imagem, a partir das características das imagens de cada paciente apresentadas na TAB. 8.

TABELA 11a. Número de *voxels* (em milhões) do conjunto de imagens de cada modalidade dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem	Número de <i>voxels</i> (x 10 ⁶)							
	001	002	003	004	005	006	007	008
TC	7,34	7,60	8,91	7,08	8,65	7,86	7,34	-
PD	1,70	1,70	1,31	1,31	1,70	1,70	1,70	1,57
PD ret.	1,70	1,70	1,31	1,31	1,70	1,70	1,70	-
T1	1,70	-	1,31	1,31	1,70	1,70	1,70	1,57
T1 ret.	1,70	1,70	1,31	1,31	1,70	-	1,70	-
T2	1,70	1,70	1,31	1,31	1,70	1,70	1,70	1,57
T2 ret.	1,70	1,70	1,31	1,31	-	1,70	1,70	-
PET	0,25	0,25	-	-	0,25	0,25	0,25	0,25

Para os pacientes 001 a 008, nota-se que o número de voxels de TC é quase 5 vezes maior que os de RM e quase 30 vezes maior que os de PET.

TABELA 11b. Número de voxels (em milhões) do conjunto de imagens de cada modalidade dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem	Número de <i>voxels</i> (x 10 ⁶)								
	101	102	103	104	105	106	107	108	109
TC	12,85	12,85	11,53	12,85	11,01	11,53	11,80	10,49	10,75
PD	3,41	3,41	3,41	3,41	-	-	-	-	-
T1	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41
T2	3,41	3,41	-	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41	3,41
MP-RAGE	8,39	8,39	8,39	8,39	8,39	8,39	8,39	8,39	8,39

Para os pacientes 101 a 109, o número de voxels de TC é quase 4 vezes maior que os de RM e 50% maior que os de RM MP-RAGE. Na TAB. 12 são apresentados os tamanhos de cada *voxel*, medido pela sua maior distância, que é a diagonal de seu volume, dada por:

$$D_{\text{voxel}} = \sqrt{a^2 + b^2 + c^2} \quad (51)$$

em que a , b e c são os lados do voxel.

TABELA 12a. Valores das diagonais dos *voxels* de cada modalidade de imagem dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem	Diagonal dos <i>voxels</i> (mm)							
	001	002	003	004	005	006	007	008
TC	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	-
PD	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37
PD ret.	4,49	4,47	4,44	4,42	4,46	4,45	4,46	-
T1	4,37	-	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37
T1 ret.	4,50	4,44	4,43	4,42	4,46	-	4,47	-
T2	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37
T2 ret.	4,53	4,45	4,43	4,42	-	4,45	4,49	-
PET	8,80	8,80	-	-	8,46	8,80	8,80	8,80

Para os pacientes 001 a 008, os *voxels* de TC e de RM têm diagonais de tamanhos similares, que são cerca da metade do tamanho da diagonal de PET.

TABELA 12b. Valores das diagonais dos *voxels* de cada modalidade de imagem dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de imagem	Diagonal dos <i>voxels</i> (mm)								
	101	102	103	104	105	106	107	108	109
TC	3,07	3,06	3,06	3,05	3,06	3,06	3,06	3,06	3,05
PD	3,24	3,22	3,20	3,20	-	-	-	-	-
T1	3,24	3,22	3,20	3,20	3,24	3,22	3,24	3,22	3,22
T2	3,24	3,22	-	3,20	3,24	3,22	3,24	3,22	3,22
MP-RAGE	1,95	1,87	1,87	1,87	2,17	2,17	2,17	2,17	2,11

Para os pacientes 101 a 109, os *voxels* de TC e de RM têm diagonais de tamanhos similares, que são quase 50% maiores que o tamanho da diagonal das imagens de MP-RAGE.

3.4.1. Maximização da informação mútua

Em todas as modalidades de fusão, a imagem flutuante sempre foi a de RM. A função de transformação identificou a intensidade de cada *voxel* de RM para interpolar, na coordenada correspondente, a intensidade do *voxel* na imagem de referência (TC ou PET). As intensidades destes pares de *voxels* identificados nas imagens de RM e de TC ou PET foram inseridas no histograma conjugado para o cálculo do valor da IM.

Para cada modalidade de fusão de cada paciente, o método de maximização da IM foi realizado três vezes, para verificação da estabilidade do método e de sua convergência para o valor de máximo global de IM (Pappas et al., 2005). Na TAB. 13 estão apresentados os valores médios e do desvio padrão da IM para as diferentes modalidades de fusão.

TABELA 13a. Valores médios ($IM_{média}$) e desvios padrão (dp_{IM}) da IM obtidos para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidades de fusão		Pacientes							
		001	002	003	004	005	006	007	008
TC-PD	$IM_{média}$	0,440	0,474	0,340	0,361	0,390	0,416	0,433	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-
TC-PD ret.	$IM_{média}$	0,503	0,486	0,354	0,353	0,399	0,417	0,441	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-
TC-T1	$IM_{média}$	0,535	-	0,346	0,357	0,401	0,430	0,424	-
	dp_{IM}	0,001	-	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	-
TC-T1 ret.	$IM_{média}$	0,526	0,500	0,362	0,354	0,412	-	0,440	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-	0,001	-
TC-T2	$IM_{média}$	0,438	0,470	0,316	0,300	0,365	0,383	0,407	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	-
TC-T2 ret.	$IM_{média}$	0,435	0,447	0,332	0,316	-	0,392	0,424	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	0,001	0,001	-	0,001	0,001	-
PET-PD	$IM_{média}$	0,332	0,359	-	-	0,557	-	0,343	0,350
	dp_{IM}	0,001	0,003	-	-	0,001	-	0,001	0,001
PET-PD ret.	$IM_{média}$	0,353	0,353	-	-	0,552	-	0,327	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	-	-	0,001	-	0,001	-
PET-T1	$IM_{média}$	0,399	-	-	-	0,561	-	0,325	0,321
	dp_{IM}	0,001	-	-	-	0,001	-	0,003	0,001
PET-T1 ret.	$IM_{média}$	0,387	0,355	-	-	0,570	-	0,332	-
	dp_{IM}	0,001	0,002	-	-	0,001	-	0,001	-
PET-T2	$IM_{média}$	0,370	0,384	-	-	0,562	-	0,354	0,301
	dp_{IM}	0,001	0,001	-	-	0,001	-	0,001	0,001
PET-T2 ret.	$IM_{média}$	0,344	0,360	-	-	-	-	0,354	-
	dp_{IM}	0,001	0,001	-	-	-	-	0,001	-

A média dos valores de IM para as modalidades de fusão com TC-RM foi de 0,41 e para PET-RM foi de 0,39. Portanto, para os pacientes 001 a 008, os valores de IM não se beneficiaram da diferença de resolução entre TC e PET, nem da correção de distorção geométricas das imagens de RM retificadas.

TABELA 13b. Valores médios ($IM_{m\acute{e}dia}$) e desvios padrão (dp_{IM}) da IM obtidos para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

[illegible]

Os valores da IM na TAB. 13b foram maiores que os da TAB. 13a, pois as imagens dos pacientes 101 a 109 contêm *voxels* menores e, portanto, possuem mais informações. As imagens de TC apresentam o dobro do número de *voxels* que as imagens de RM dos pacientes 001 a 008 e o valor médio da IM obtido na fusão de TC-RM foi de 0,95, cujo valor foi 56 % maior que na fusão de imagens de TC-RM dos pacientes 001 a 008.

Para os pacientes 101 a 109 (TAB. 13b), os valores dos desvios padrão ficaram em torno de 0,1 %, pois o número de *voxels* de TC e de RM aumentou (TAB. 11b) e seus tamanhos diminuíram (TAB. 12b). Estes valores baixos de desvio padrão das TAB. 13a e 13b mostram uma grande estabilidade e reprodutibilidade do método de fusão por maximização da IM.

3.4.2. Tempo de processamento

O tempo médio de processamento do processo de otimização do método de maximização da IM para as modalidades de fusão foi obtido de três medidas com um processador P4 de 2,8 GHz. Os valores estão apresentados na TAB. 14a para os pacientes 001 a 008 e TAB. 14b para os pacientes 101 a 109.

O valor médio dos tempos médios de processamento das modalidades de fusão de TC-RM dos pacientes 001 a 008 foi de 20,1 s (TAB. 14a). Para as modalidades de PET-RM, o valor médio dos tempos médios de processamento foi de 26,3 s, sendo maior que em TC-RM. O desvio padrão ponderado para a fusão de imagens de TC-RM foi de 4,9 s e de PET-RM foi de 8,1 s. Os valores altos de desvio padrão ocorrem devido ao método de otimização por *downhill simplex* e pelo método de interpolação trilinear.

Para as modalidades de fusão de TC-RM dos pacientes 101 a 109, o tempo médio de processamento foi de 26,6 s. Este tempo de processamento maior que para as modalidades de TC-RM dos pacientes 001 a 008 (TAB. 14a) era esperado, pois estas modalidades de imagens possuem um número maior de *voxels* com tamanhos menores.

TABELA 14a. Valores médios ($t_{\text{média}}$) e desvios padrão (dp_t) do tempo de processamento do processo de fusão por IM com um processador P4 2,8 GHz para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de fusão		Pacientes							
		001	002	003	004	005	006	007	008
TC-PD	$t_{\text{média}}$ (s)	15,1	21,0	21,4	15,7	28,7	19,0	17,4	-
	dp_t (s)	2,5	3,9	2,5	1,7	3,8	4,5	2,2	-
TC-PD ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	17,2	20,3	21,3	22,3	28,3	19,8	17,9	-
	dp_t (s)	2,9	0,7	3,9	4,8	3,6	3,2	2,8	-
TC-T1	$t_{\text{média}}$ (s)	17,3	-	20,3	16,9	22,9	21,7	17,4	-
	dp_t (s)	1,6	-	1,6	0,9	2,1	2,3	0,9	-
TC-T1 ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	18,1	18,6	21,7	16,1	27,9	-	20,9	-
	dp_t (s)	2,5	3,9	5,7	1,6	6,5	-	4,5	-
TC-T2	$t_{\text{média}}$ (s)	14,4	16,6	17,1	22,1	31,3	21,0	17,4	-
	dp_t (s)	1,8	1,4	0,8	0,6	3,5	3,6	2,2	-
TC-T2 ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	19,4	16,9	21,5	21,3	-	18,3	21,9	-
	dp_t (s)	1,6	2,2	4,1	2,1	-	4,3	2,2	-
PET-PD	$t_{\text{média}}$ (s)	18,3	23,6	-	-	20,0	-	27,2	36,4
	dp_t (s)	0,8	3,9	-	-	1,2	-	2,7	0,1
PET-PD ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	33,3	31,7	-	-	34,3	-	27,3	-
	dp_t (s)	4,9	1,2	-	-	3,7	-	9,0	-
PET-T1	$t_{\text{média}}$ (s)	22,8	-	-	-	22,1	-	23,9	41,7
	dp_t (s)	4,4	-	-	-	5,1	-	3,0	11,3
PET-T1 ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	17,1	27,6	-	-	33,5	-	19,0	-
	dp_t (s)	1,4	6,6	-	-	4,1	-	4,4	-
PET-T2	$t_{\text{média}}$ (s)	17,6	23,9	-	-	31,0	-	25,0	39,8
	dp_t (s)	3,0	7,3	-	-	1,5	-	7,0	6,9
PET-T2 ret.	$t_{\text{média}}$ (s)	24,9	22,2	-	-	-	-	25,2	-
	dp_t (s)	4,7	3,3	-	-	-	-	7,3	-

TABELA 14b. Valores médios ($t_{\text{média}}$) e desvios padrão (dp_t) do tempo de processamento do processo de fusão por IM com um processador P4 2,8 GHz para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de Fusão		Pacientes								
		101	102	103	104	105	106	107	108	109
TC-PD	$t_{\text{média}}$ (s)	34,1	33,9	30,2	29,6	-	-	-	-	-
	dp_t (s)	1,4	1,4	6,5	4,1					
TC-T1	$t_{\text{média}}$ (s)	32,2	28,4	28,9	23,9	38,7	23,6	26,4	31,2	22,8
	dp_t (s)	5,4	4,3	1,0	4,1	5,3	2,2	4,1	1,3	5,9
TC-T2	$t_{\text{média}}$ (s)	22,5	23,2	-	22,6	35,4	23,4	22,5	21,2	21,4
	dp_t (s)	4,5	1,2		1,0	2,2	2,8	3,4	2,4	0,9
TC-MP-RAGE	$t_{\text{média}}$ (s)	28,0	27,9	27,3	25,7	23,1	31,1	18,9	22,0	21,0
	dp_t (s)	3,7	1,9	5,0	3,0	5,3	7,0	0,8	4,0	4,0

Os tempos de processamento apresentados nas TAB. 14a e 14b são muito pequenos comparados à complexidade do método de fusão. É comum encontrar métodos de fusão com tempos de processamento de 10 a 20 minutos (Fitzpatrick, 2005). O tempo médio de processamento para todas as modalidades foi de 24 s. Isto se deve ao algoritmo desenvolvido e à aproximação inicial pelo método por pontos referenciais, cujo método demora 3 minutos para a identificação dos pontos de referências nas duas modalidades de imagem.

3.4.3. Número de iterações

O número de iterações é a quantidade de vezes que a função de otimização do método de maximização da IM preencheu o histograma conjugado para comparar os valores de IM até obter o valor de máximo global de IM.

Para preencher o histograma, a coordenada de cada *voxel* da imagem flutuante é transformada de acordo com o parâmetro escolhido pela função de otimização por *downhill simplex* e o valor de sua intensidade é normalizado para o histograma conjugado ter uma escala de 512 valores. A intensidade do *voxel* correspondente na imagem de referência é interpolada pelo método de interpolação trilinear para encontrar o par de intensidades e adicionar um ponto no histograma. Isto é feito para todos os *voxels* da imagem flutuante. Após o histograma ser preenchido é calculado o valor da IM e

comparado com os valores anteriores para o método decidir se continua ou não a busca pelo máximo global.

O número médio de iterações, obtido de três medidas, para as diferentes modalidades de fusão estão apresentados na TAB. 15a para os pacientes 001 a 008 e TAB. 15b para os pacientes 101 a 109.

TABELA 15a. Valores médios ($NI_{\text{média}}$) e desvios padrão (dp_{NI}) do número de iterações ($NI_{\text{média}}$) obtidos no processo de fusão por IM para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 001 a 008 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de fusão		Pacientes							
		001	002	003	004	005	006	007	008
TC-PD	$NI_{\text{média}}$	115	146	126	108	142	122	115	-
	dp_{NI}	19	27	15	11	25	28	14	-
TC-PD ret.	$NI_{\text{média}}$	115	126	127	144	111	125	118	-
	dp_{NI}	21	4	23	30	13	14	18	-
TC-T1	$NI_{\text{média}}$	134	-	119	115	127	140	114	-
	dp_{NI}	12	-	9	6	10	15	6	-
TC-T1 ret.	$NI_{\text{média}}$	130	119	130	112	107	-	138	-
	dp_{NI}	19	24	35	11	24	-	28	-
TC-T2	$NI_{\text{média}}$	111	107	101	157	134	142	116	-
	dp_{NI}	14	10	5	5	14	25	15	-
TC-T2 ret.	$NI_{\text{média}}$	126	112	122	142	-	122	145	-
	dp_{NI}	9	14	23	16	-	29	15	-
PET-PD	$NI_{\text{média}}$	116	126	-	-	131	-	164	130
	dp_{NI}	5	21	-	-	9	-	15	1
PET-PD ret.	$NI_{\text{média}}$	175	166	-	-	134	-	162	-
	dp_{NI}	24	5	-	-	14	-	56	-
PET-T1	$NI_{\text{média}}$	149	-	-	-	124	-	145	147
	dp_{NI}	26	-	-	-	28	-	18	39
PET-T1 ret.	$NI_{\text{média}}$	108	156	-	-	114	-	114	-
	dp_{NI}	9	34	-	-	13	-	25	-
PET-T2	$NI_{\text{média}}$	111	130	-	-	127	-	153	141
	dp_{NI}	19	39	-	-	5	-	41	23
PET-T2 ret.	$NI_{\text{média}}$	126	127	-	-	-	-	143	-
	dp_{NI}	23	19	-	-	-	-	41	-

O número médio de iterações das modalidades de fusão de TC-RM dos pacientes 001 a 008 foi de 125 (TAB. 15a). Para as modalidades de PET-RM, o número médio de iterações foi de 137, explicando o fato do tempo de processamento também ser maior do que em TC-RM. O desvio padrão ponderado para a fusão de imagens de TC-RM foi de 22,5 e de PET-RM foi de 31,9. Os valores altos de desvio padrão ocorrem devido ao método de otimização por *downhill simplex* e pelo método de interpolação trilinear. Para as modalidades de fusão de PET-RM, o tempo de processamento (TAB. 14a) foi maior que para TC-RM devido ao número maior de iterações.

TABELA 15b. Valores médios ($NI_{\text{média}}$) e desvios padrão (dp_{NI}) do número de interações ($NI_{\text{média}}$) obtidos no processo de fusão por IM para as diferentes modalidades de fusão dos pacientes 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de Fusão		Pacientes								
		101	102	103	104	105	106	107	108	109
TC-PD	$NI_{\text{média}}$	138	157	153	132	-	-	-	-	-
	dp_{NI}	5	5	33	18					
TC-T1	$NI_{\text{média}}$	129	127	146	107	129	108	121	112	116
	dp_{NI}	21	20	5	18	17	10	18	4	19
TC-T2	$NI_{\text{média}}$	106	115	-	100	131	127	126	126	112
	dp_{NI}	22	6		6	10	15	19	14	5
TC-MP-RAGE	$NI_{\text{média}}$	130	130	126	123	126	149	100	121	118
	dp_{NI}	17	9	21	14	29	34	4	23	23

Para as modalidades de fusão de TC-RM dos pacientes 101 a 109, o número médio de iterações foi de 125, sendo o mesmo número que para as modalidades de TC-RM dos pacientes 001 a 008 (TAB. 15a). Isto é uma coincidência, pois o número e os tamanhos dos *voxels* são diferentes, assim como a aproximação inicial obtida pelo método por pontos referenciais.

Analisando as TAB. 14b e 15b nota-se que para os pacientes 101 a 109 o tempo de processamento foi maior, mas o número de iterações foi a mesma que nas modalidades de TC-RM dos pacientes 001 a 008. Portanto, o tempo de cada iteração foi maior devido à maior quantidade de informações das modalidades de fusão dos pacientes 101 a 109.

3.4.4. Exatidão do método

O método de maximização da IM desenvolvido neste trabalho foi avaliado pelo banco de dados de imagens da Universidade Vanderbilt. Os erros de alinhamento do alvo na posição anatômica de cada VOI foram obtidos para cada fusão de imagens de diferentes modalidades de cada paciente. Os resultados dos erros de alinhamento estão apresentados nas TAB. 16 a 28. Cada resultado representa a distância em milímetros entre o valor da posição do VOI determinado por este método de fusão de imagens e o padrão de referência (EQ. 46). Os valores em branco indicam que o VOI não estava presente em um dos conjuntos de imagens, pois ocorreu uma superposição parcial de volumes.

A Universidade Vanderbilt enviou os valores dos erros de localização de cada VOI com uma exatidão de seis casas decimais em relação ao padrão de referência. Nas TAB. 16 a 28, estes valores estão apresentados em milímetros com duas casas decimais, pois os conjuntos de imagens apresentam uma largura dos *pixels* que variam de 0,40 a 2,59 mm e espessuras de cortes que variam de 1,25 a 8,00 mm (TAB. 8). Portanto, valores de erros da ordem de grandeza de 10^{-6} mm são muito menores que os tamanhos dos *voxels* de cada modalidade de imagem.

Foram calculados os valores médios, os desvios padrão e a mediana dos erros de alinhamento relativos ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt para cada modalidade de fusão de cada paciente. Nas TAB. 16 a 28 estão apresentados os valores das diagonais dos *voxels* de cada modalidade de fusão para comparação com os erros de alinhamento obtidos em cada VOI.

O valor da mediana dos erros é muito utilizado na literatura para comparação dos valores de erros de alinhamento, pois o valor médio de toda uma série de valores não é perturbado por alguns valores de erros de alinhamento muito altos ou baixos. Uma informação de muita importância é o valor máximo de erro de alinhamento, pois verifica a confiabilidade do método perante a fusão de diferentes modalidades de imagens.

TABELA 16a. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 a 007 na modalidade de fusão TC-PD. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e PD.

Erros da fusão TC-PD (mm)	Pacientes						
	001	002	003	004	005	006	007
VOI 1	1,96	---	---	---	2,04	1,92	---
VOI 2	1,87	2,44	2,28	---	1,95	1,98	2,08
VOI 3	2,25	0,91	2,27	---	1,34	3,68	2,04
VOI 4	1,52	1,22	1,79	---	1,25	3,45	1,72
VOI 5	1,69	1,71	2,21	---	1,66	2,54	2,01
VOI 6	0,96	0,64	1,71	3,44	1,44	2,85	1,68
VOI 7	2,12	1,65	2,47	3,89	1,33	3,10	2,19
VOI 8	1,66	3,20	2,33	3,51	1,88	2,52	2,05
VOI 9	1,63	3,09	2,27	5,34	2,10	1,50	2,02
VOI 10	2,28	3,59	2,52	5,31	2,33	1,51	2,24
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,79	2,05	2,21	4,30	1,73	2,50	2,00
dp_E (mm)	0,38	1,01	0,26	0,85	0,36	0,73	0,18
Mediana (mm)	1,78	1,71	2,27	3,89	1,77	2,53	2,04
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} PD (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 16a nota-se que, exceto pelo paciente 004, que apresentou 2 erros de alinhamento maiores que o tamanho dos *voxels* das imagens, todos os demais erros foram *subvoxels*, ou seja, inferiores ao tamanho do maior *voxel* de uma das modalidades de imagens. Portanto, apenas 2 dos 62 valores de erros de alinhamento foram maiores que o tamanho dos *voxels* das imagens. Para a fusão de imagens de TC com RM do tipo PD dos pacientes 001 a 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

Na fusão das imagens de TC e de PD do paciente 004 houve uma sobreposição parcial de volumes, com a presença de apenas cinco VOI em ambas as modalidades. Para os pacientes 002, 003 e 007 apenas um VOI não estava presente em uma das modalidades de imagem.

TABELA 16b. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 101 a 104 na modalidade de fusão TC-PD. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e PD.

Erros da fusão TC-PD (mm)	Pacientes			
	101	102	103	104
VOI 1	2,91	1,81	3,13	1,85
VOI 2	2,79	1,77	2,93	1,76
VOI 3	2,92	2,55	2,82	1,66
VOI 4	2,90	1,90	3,37	1,90
VOI 5	2,78	1,91	3,00	1,83
VOI 6	2,95	1,29	3,14	1,82
VOI 7	2,73	2,55	2,33	1,41
VOI 8	2,44	1,79	1,51	1,40
VOI 9	2,86	1,63	2,83	1,94
VOI 10	2,55	2,08	2,70	1,72
$E_{\text{médio}}$ (mm)	2,78	1,93	2,78	1,73
dp_E (mm)	0,16	0,37	0,50	0,18
Mediana (mm)	2,83	1,86	2,88	1,79
D_{voxel} TC (mm)	3,07	3,06	3,06	3,05
D_{voxel} PD (mm)	3,24	3,22	3,20	3,20

Na TAB. 16b nota-se, exceto pelo paciente 103, que apresentou apenas 1 valor de erro de alinhamento maior que o tamanho dos *voxels* das imagens, todos os demais erros foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo PD dos pacientes 101 a 104, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 17. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 a 007 na modalidade de fusão TC-PD retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e PD retificada.

Erros da fusão TC-PD ret. (mm)	Pacientes						
	001	002	003	004	005	006	007
VOI 1	1,33	---	---	---	1,34	2,16	---
VOI 2	1,34	1,43	1,10	---	1,32	2,12	0,71
VOI 3	1,52	1,22	1,87	---	1,31	1,71	1,24
VOI 4	1,51	0,81	1,56	---	1,50	0,54	0,86
VOI 5	1,40	0,96	1,10	---	1,26	1,75	0,68
VOI 6	1,43	1,05	1,04	0,44	1,48	0,54	0,47
VOI 7	1,45	0,56	1,36	0,17	1,22	2,22	1,25
VOI 8	1,31	2,20	1,13	2,05	1,29	2,52	0,98
VOI 9	1,30	2,44	1,56	2,32	1,38	2,20	0,80
VOI 10	1,31	1,90	1,17	2,11	1,51	2,89	1,06
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,39	1,40	1,32	1,42	1,36	1,86	0,90
dp_E (mm)	0,08	0,61	0,27	0,92	0,10	0,74	0,25
Mediana (mm)	1,37	1,22	1,17	2,05	1,33	2,14	0,86
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} PD ret. (mm)	4,49	4,47	4,44	4,42	4,46	4,45	4,46

Na TAB. 17 nota-se que todos os 62 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo PD retificada dos pacientes 001 a 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 18a. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 e 003 a 007 na modalidade de fusão TC-T1. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T1.

Erros da fusão TC-T1 (mm)	Pacientes					
	001	003	004	005	006	007
VOI 1	1,69	---	---	1,87	2,52	---
VOI 2	1,58	2,47	---	1,81	2,52	1,83
VOI 3	1,42	2,52	---	1,19	2,55	2,02
VOI 4	1,21	2,21	---	1,29	1,96	2,22
VOI 5	1,31	2,33	---	1,58	2,44	1,92
VOI 6	0,77	2,14	4,39	1,50	2,00	2,15
VOI 7	1,35	2,60	4,42	1,29	2,68	1,84
VOI 8	1,50	2,53	4,42	1,79	2,57	1,78
VOI 9	1,45	2,68	4,69	1,93	2,51	1,82
VOI 10	1,91	2,81	4,68	2,11	2,77	1,68
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,42	2,48	4,52	1,64	2,45	1,92
dp_E (mm)	0,29	0,21	0,13	0,30	0,25	0,17
Mediana (mm)	1,44	2,52	4,42	1,69	2,52	1,84
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} T1 (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 18a nota-se que, exceto pelo paciente 004, que apresentou 5 valores de erros de alinhamento maiores que o tamanho dos *voxels* das imagens, todos os demais erros foram *subvoxels*. Portanto, apenas 5 dos 53 valores de erros de alinhamento foram maiores que o tamanho dos *voxels* das imagens. Para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T1 dos pacientes 001 e 003 a 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*, exceto pelos valores do paciente 004.

TABELA 18b. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 101 a 109 na modalidade de fusão TC-T1. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T1.

Erros da fusão TC-T1 (mm)	Pacientes								
	101	102	103	104	105	106	107	108	109
VOI 1	2,04	0,99	2,51	1,10	1,85	1,35	1,28	1,42	1,42
VOI 2	1,88	1,01	2,28	1,11	1,69	1,42	1,10	1,34	1,25
VOI 3	2,24	2,40	2,10	1,29	2,01	1,46	1,45	1,22	1,02
VOI 4	1,72	1,51	2,66	1,14	1,69	1,97	1,86	1,35	1,57
VOI 5	1,80	1,36	2,29	1,13	1,68	1,45	1,01	1,34	1,23
VOI 6	1,37	0,84	2,37	1,13	1,18	1,99	1,38	1,39	1,34
VOI 7	2,11	2,31	1,64	1,31	1,91	1,13	0,43	1,40	0,70
VOI 8	1,05	2,03	1,02	1,22	1,08	1,90	1,18	1,12	0,83
VOI 9	1,74	0,98	2,12	1,07	1,64	1,65	1,41	1,34	1,63
VOI 10	1,88	1,35	2,23	1,13	1,90	1,38	1,36	1,49	1,68
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,78	1,48	2,12	1,16	1,66	1,57	1,25	1,34	1,27
dp_E (mm)	0,33	0,55	0,45	0,08	0,29	0,28	0,35	0,10	0,32
Mediana (mm)	1,84	1,36	2,26	1,13	1,69	1,46	1,32	1,35	1,29
D_{voxel} TC (mm)	3,07	3,06	3,06	3,05	3,06	3,06	3,06	3,06	3,05
D_{voxel} T1 (mm)	3,24	3,22	3,20	3,20	3,24	3,22	3,24	3,22	3,22

Na TAB. 18b nota-se que todos os 90 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T1 dos pacientes 101 a 109, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 19. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 a 005 e 007 na modalidade de fusão TC-T1 retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T1 retificada.

Erros da fusão TC-T1 ret. (mm)	Pacientes					
	001	002	003	004	005	007
VOI 1	1,68	---	---	---	0,86	---
VOI 2	1,63	1,22	0,91	---	0,82	0,97
VOI 3	0,58	1,79	0,78	---	0,31	0,16
VOI 4	0,70	1,64	0,60	---	0,68	0,06
VOI 5	1,10	1,38	0,80	---	0,69	0,68
VOI 6	1,23	1,36	0,65	2,84	0,88	0,40
VOI 7	0,76	1,58	0,94	4,16	0,16	0,48
VOI 8	2,44	1,05	1,21	3,47	1,07	1,28
VOI 9	2,19	0,96	1,04	2,98	0,77	1,24
VOI 10	1,86	1,04	1,15	3,57	1,16	1,28
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,42	1,34	0,90	3,40	0,74	0,73
dp_E (mm)	0,61	0,28	0,20	0,47	0,29	0,46
Mediana (mm)	1,43	1,36	0,91	3,47	0,79	0,68
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} T1 ret. (mm)	4,50	4,44	4,43	4,42	4,46	4,47

Na TAB. 19 nota-se que todos os 52 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T1 retificada dos pacientes 001 a 005 e 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 20a. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 a 007 na modalidade de fusão TC-T2. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T2.

Erros da fusão TC-T2 (mm)	Pacientes						
	001	002	003	004	005	006	007
VOI 1	3,05	---	---	---	0,84	1,72	---
VOI 2	3,13	3,40	1,52	---	0,86	1,67	1,71
VOI 3	4,12	2,43	2,13	---	1,05	1,55	1,15
VOI 4	3,26	1,70	1,22	---	1,17	0,28	1,64
VOI 5	3,24	2,94	1,55	---	0,90	1,37	1,04
VOI 6	2,87	1,95	1,09	2,99	1,14	0,29	0,69
VOI 7	4,06	3,08	2,59	3,33	1,09	1,97	0,48
VOI 8	3,65	3,63	2,44	3,53	1,24	1,95	2,62
VOI 9	2,85	3,69	1,31	2,82	0,98	1,64	2,35
VOI 10	3,59	4,13	2,05	3,16	0,87	2,31	2,63
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,38	3,00	1,77	3,17	1,01	1,47	1,59
dp_E (mm)	0,43	0,78	0,52	0,25	0,14	0,64	0,77
Mediana (mm)	3,25	3,08	1,55	3,16	1,02	1,65	1,64
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} T2 (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 20a nota-se que todos os 62 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T2 dos pacientes 001 a 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 20b. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 101 a 109 na modalidade de fusão TC-T2. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T2.

Erros da fusão	Pacientes							
TC-T2 (mm)	101	102	104	105	106	107	108	109
VOI 1	2,88	1,87	1,50	2,68	2,13	2,06	1,91	2,19
VOI 2	2,81	1,75	1,43	2,59	2,20	1,99	1,84	2,00
VOI 3	2,85	2,44	1,37	2,46	2,26	1,67	1,73	1,64
VOI 4	2,67	2,02	1,58	2,60	2,37	2,59	1,78	2,04
VOI 5	2,77	1,89	1,50	2,57	2,16	1,89	1,84	1,97
VOI 6	2,64	1,31	1,50	2,62	2,45	2,76	1,80	1,96
VOI 7	2,88	2,35	1,13	2,44	2,14	1,09	1,84	1,32
VOI 8	2,48	1,70	1,11	2,23	2,80	1,61	1,58	1,28
VOI 9	2,74	1,68	1,58	2,60	2,44	2,29	1,86	2,46
VOI 10	2,78	2,17	1,37	2,56	2,24	1,86	1,95	2,37
$E_{\text{médio}}$ (mm)	2,75	1,92	1,41	2,53	2,32	1,98	1,81	1,92
dp_E (mm)	0,12	0,32	0,16	0,12	0,20	0,46	0,10	0,38
Mediana (mm)	2,78	1,88	1,46	2,58	2,25	1,94	1,84	1,98
D_{voxel} TC (mm)	3,07	3,06	3,05	3,06	3,06	3,06	3,06	3,05
D_{voxel} T2 (mm)	3,24	3,22	3,20	3,24	3,22	3,24	3,22	3,22

Na TAB. 20b nota-se que todos os 90 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T2 dos pacientes 101 a 109, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 21. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001 a 004 e 007 na modalidade de fusão TC-T2 retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e T2 retificada.

Erros da fusão TC-T2 ret. (mm)	Pacientes				
	001	002	003	004	007
VOI 1	0,93	---	---	---	---
VOI 2	0,96	2,18	0,86	---	1,89
VOI 3	2,01	0,58	1,47	---	1,54
VOI 4	1,79	1,71	1,45	---	1,43
VOI 5	1,21	1,81	1,00	---	1,74
VOI 6	1,31	2,40	1,10	0,96	1,58
VOI 7	1,71	0,80	1,11	1,46	1,74
VOI 8	1,08	2,63	0,42	2,29	2,09
VOI 9	0,80	2,98	0,91	2,33	2,03
VOI 10	1,16	2,36	0,72	2,56	2,10
$E_{\text{médio}}$ (mm)	1,30	1,94	1,00	1,92	1,79
dp_E (mm)	0,39	0,76	0,31	0,61	0,23
Mediana (mm)	1,18	2,18	1,00	2,29	1,74
D_{voxel} TC (mm)	4,10	4,10	4,10	4,10	4,10
D_{voxel} T2 ret. (mm)	4,53	4,45	4,43	4,42	4,49

Na TAB. 21 nota-se que todos os 42 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo T2 retificada dos pacientes 001 a 004 e 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 22. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 101 a 109 na modalidade de fusão TC-MP-RAGE. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de TC e MP-RAGE.

Erros da fusão TC-MP-RAGE (mm)	Pacientes								
	101	102	103	104	105	106	107	108	109
VOI 1	0,93	1,38	1,34	0,97	0,93	0,53	1,67	1,10	0,33
VOI 2	0,91	1,25	1,27	0,93	0,90	0,49	1,56	1,05	0,34
VOI 3	1,22	1,78	1,12	1,00	0,99	0,87	0,52	1,37	0,34
VOI 4	0,90	2,12	1,51	0,61	1,31	0,78	0,63	0,69	0,36
VOI 5	0,93	0,87	1,18	0,85	0,92	0,55	1,17	0,86	0,34
VOI 6	0,65	1,63	1,50	0,53	1,26	0,69	0,86	0,27	0,38
VOI 7	1,23	0,52	0,84	1,12	0,62	0,61	1,30	1,51	0,35
VOI 8	0,78	1,67	1,13	1,05	0,81	0,33	1,69	1,05	0,35
VOI 9	0,77	2,34	1,56	1,04	1,10	0,67	1,80	1,39	0,34
VOI 10	1,02	2,12	1,36	1,21	0,85	0,45	2,09	1,62	0,33
$E_{\text{médio}}$ (mm)	0,93	1,57	1,28	0,93	0,97	0,60	1,33	1,09	0,35
dp_E (mm)	0,17	0,55	0,21	0,20	0,20	0,15	0,50	0,39	0,01
Mediana (mm)	0,92	1,65	1,30	0,99	0,93	0,58	1,43	1,07	0,34
D_{voxel} TC (mm)	3,07	3,06	3,06	3,05	3,06	3,06	3,06	3,06	3,05
D_{voxel} MP-RAGE (mm)	1,95	1,87	1,87	1,87	2,17	2,17	2,17	2,17	2,11

Na TAB. 22 nota-se que todos os 90 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de TC com RM do tipo PD retificada dos pacientes 101 a 1097, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 23. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 002, 005, 007 e 008 na modalidade de fusão PET-PD. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e PD.

Erros da fusão PET-PD (mm)	Pacientes				
	001	002	005	007	008
VOI 1	2,50	---	2,77	---	---
VOI 2	2,49	3,66	2,85	3,16	5,02
VOI 3	4,49	4,78	4,38	3,76	5,99
VOI 4	4,67	4,87	4,88	3,80	6,23
VOI 5	3,25	4,01	3,47	3,14	5,40
VOI 6	3,74	4,45	4,39	3,04	5,63
VOI 7	3,52	4,33	3,63	3,08	5,35
VOI 8	1,49	3,73	2,64	3,00	3,98
VOI 9	2,11	3,35	2,16	3,26	4,68
VOI 10	1,74	3,29	2,52	3,37	4,47
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,00	4,05	3,37	3,29	5,19
dp_E (mm)	1,05	0,55	0,88	0,28	0,69
Mediana (mm)	2,28	4,01	3,16	3,16	5,35
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,80	8,46	8,80	8,80
D_{voxel} PD (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 23 nota-se que todos os 47 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo PD dos pacientes 001, 002, 005, 007 e 008, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 24. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 002, 005 e 007 na modalidade de fusão PET-PD retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e PD retificada.

Erros da fusão PET-PD ret. (mm)	Pacientes			
	001	002	005	007
VOI 1	3,34	---	2,75	---
VOI 2	3,32	3,06	2,72	3,30
VOI 3	5,06	4,18	2,94	2,82
VOI 4	5,99	4,27	2,80	2,74
VOI 5	4,06	3,08	2,79	2,80
VOI 6	5,18	3,94	2,67	2,65
VOI 7	3,81	3,47	2,86	2,95
VOI 8	2,36	4,70	2,43	4,24
VOI 9	3,53	3,98	2,66	4,09
VOI 10	2,23	3,59	2,57	4,00
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,89	3,81	2,72	3,29
dp_E (mm)	1,15	0,52	0,14	0,61
Mediana (mm)	3,67	3,94	2,74	2,95
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,80	8,46	8,80
D_{voxel} PD ret. (mm)	4,49	4,47	4,46	4,46

Na TAB. 24 nota-se que todos os 38 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo PD retificada dos pacientes 001, 002, 005 e 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 25. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 005, 007 e 008 na modalidade de fusão PET-T1. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e T1.

Erros da fusão PET-T1 (mm)	Pacientes			
	001	005	007	008
VOI 1	3,47	2,42	---	---
VOI 2	3,38	2,44	3,51	6,29
VOI 3	3,60	4,78	2,89	6,99
VOI 4	3,29	4,72	3,12	7,15
VOI 5	3,28	3,30	3,32	6,53
VOI 6	2,98	3,79	3,14	6,64
VOI 7	3,38	3,79	2,86	6,17
VOI 8	3,06	1,72	3,09	4,02
VOI 9	3,26	1,57	3,68	6,18
VOI 10	3,50	1,58	3,62	5,66
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,32	3,01	3,25	6,18
dp_E (mm)	0,18	1,18	0,28	0,87
Mediana (mm)	3,33	2,87	3,14	6,29
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,46	8,80	8,80
D_{voxel} T1 (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 25 nota-se que todos os 38 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo T1 dos pacientes 001, 005, 007 e 008, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 26. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 002, 005 e 007 na modalidade de fusão PET-T1 retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e T1 retificada.

Erros da fusão PET-T1 ret. (mm)	Pacientes			
	001	002	005	007
VOI 1	3,11	---	2,87	---
VOI 2	2,98	5,06	2,77	5,39
VOI 3	3,71	6,45	2,98	3,70
VOI 4	4,51	6,80	2,78	3,65
VOI 5	3,25	5,55	2,85	4,17
VOI 6	3,81	6,10	2,54	3,85
VOI 7	2,81	5,58	2,83	3,04
VOI 8	1,98	4,32	1,88	7,03
VOI 9	3,00	4,56	2,62	7,40
VOI 10	2,42	4,30	2,49	6,36
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,16	5,41	2,66	4,95
dp_E (mm)	0,68	0,87	0,30	1,54
Mediana (mm)	3,05	5,55	2,78	4,17
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,80	8,46	8,80
D_{voxel} T1 ret. (mm)	4,50	4,44	4,46	4,47

Na TAB. 26 nota-se que todos os 38 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo T1 retificada dos pacientes 001, 002, 005 e 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 27. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 002, 005, 007 e 008 na modalidade de fusão PET-T2. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e T2.

Erros da fusão PET-T2 (mm)	Pacientes				
	001	002	005	007	008
VOI 1	2,99	---	3,04	---	---
VOI 2	2,94	5,85	3,02	3,27	5,15
VOI 3	4,62	5,66	4,46	3,54	5,69
VOI 4	5,13	6,13	3,97	3,52	5,59
VOI 5	3,61	5,80	3,45	3,25	5,31
VOI 6	4,20	6,27	3,32	3,02	5,13
VOI 7	3,58	5,59	4,02	3,11	5,27
VOI 8	2,11	6,30	2,44	2,78	3,87
VOI 9	2,57	6,23	2,78	3,26	4,95
VOI 10	2,21	5,95	2,33	3,34	4,89
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,40	5,98	3,28	3,23	5,10
dp_E (mm)	0,97	0,25	0,67	0,22	0,50
Mediana (mm)	3,29	5,95	3,18	3,26	5,15
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,80	8,46	8,80	8,80
D_{voxel} T2 (mm)	4,37	4,37	4,37	4,37	4,37

Na TAB. 27 nota-se que todos os 47 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo T2 dos pacientes 001, 002, 005, 007 e 008, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

TABELA 28. Valores dos erros obtidos em cada VOI para os pacientes 001, 002 e 007 na modalidade de fusão PET-T2 retificada. Valores do erro médio ($E_{\text{médio}}$), do desvio padrão (dp_E) e da mediana para cada paciente e valores da diagonal dos *voxels* (D_{voxel}) das modalidades de PET e T2 retificada.

Erros da fusão PET-T2 ret. (mm)	Pacientes		
	001	002	007
VOI 1	2,87	---	---
VOI 2	2,93	6,23	2,34
VOI 3	4,11	6,44	2,62
VOI 4	4,86	6,89	1,82
VOI 5	3,43	6,30	2,01
VOI 6	4,40	6,83	2,54
VOI 7	3,28	6,18	2,98
VOI 8	3,08	6,57	4,57
VOI 9	3,29	6,45	3,35
VOI 10	2,38	6,19	2,82
$E_{\text{médio}}$ (mm)	3,46	6,45	2,78
dp_E (mm)	0,73	0,25	0,77
Mediana (mm)	3,28	6,44	2,62
D_{voxel} PET (mm)	8,80	8,80	8,80
D_{voxel} T2 ret. (mm)	4,53	4,45	4,49

Na TAB. 28 nota-se que todos os 28 valores de erros de alinhamentos foram *subvoxels*. Portanto, para a fusão de imagens de PET com RM do tipo T2 retificada dos pacientes 001, 002 e 007, todos os valores obtidos das médias e das medianas dos erros de alinhamento em relação ao padrão de referência da Universidade Vanderbilt foram *subvoxels*.

Analisando os valores das TAB. 16 a 28, houve apenas 8 valores de erro de alinhamento que foram maiores que o tamanho do maior *voxel* de uma das modalidades de imagens, sendo 7 valores do paciente 004 e apenas 1 do paciente 103. Portanto, apenas 8 das 869 posições avaliadas não apresentaram um erro de alinhamento *subvoxel*. Isto significa que 99,1 % das posições dos VOI apresentaram um erro máximo *subvoxel*, mostrando uma grande confiabilidade no método de fusão desenvolvido neste trabalho.

Para analisar estes valores de erros, as modalidades de fusão foram agrupadas de acordo com a incerteza inerente ao tamanho dos *pixels* e principalmente à espessura dos cortes dos conjuntos de imagens, que é a principal causa de erro. Para os pacientes

de 001 a 008, temos que a espessura dos cortes de TC é de 4,00 mm, de RM varia de 4,00 a 4,16 mm e de PET é de 8,00 mm. Portanto, para estes pacientes, teremos um grupo de TC-RM e outro de PET-RM. Para os pacientes de 101 a 109, temos que a espessura dos cortes de TC é de 3,00 mm, de RM é de 3,00 mm e de RM-MP-RAGE varia de 1,25 a 1,66 mm. Na TAB. 29 estão apresentados os valores dos erros de alinhamento médios, das medianas e máximos agrupados por modalidade de fusão, assim como as diagonais mínimas ($D_{\min}$) e máximas ($D_{\max}$) dos *voxels* das modalidades de fusão.

TABELA 29. Valores médios ($E_{\text{médio}}$), das medianas e máximos dos erros de alinhamento obtidos e $D_{\min}$ e $D_{\max}$ dos voxels das modalidades de fusão, agrupadas por tamanhos de *voxels* similares para os pacientes 001 a 008 e 101 a 109 do banco de dados da Universidade Vanderbilt.

Modalidade de Fusão		$D_{\min}$ voxel/ (mm)	$D_{\max}$ voxel/ (mm)	Valores de erros (mm)		
				$E_{\text{médio}}$	Mediana	Máximo
001 a 008	TC-RM (PD, T1 e T2)	4,10	4,37	$2,19 \pm 0,95$	2,02	5,34
	TC-RM (PD, T1 e T2) retificadas	4,10	4,53	$1,39 \pm 0,69$	1,28	4,16
	PET-RM (PD, T1 e T2)	4,37	8,80	$3,94 \pm 1,29$	3,59	7,15
	PET-RM (PD, T1 e T2) retificadas	4,53	8,80	$3,84 \pm 1,40$	3,33	7,40
101 a 109	TC-RM (PD, T1 e T2)	3,05	3,24	$1,88 \pm 0,59$	1,84	3,37
	TC- MP-RAGE	1,87	3,07	$1,00 \pm 0,47$	0,93	2,34

Pela análise dos valores médios e das medianas dos erros da TAB. 29, a exatidão dos alinhamentos com a modalidade de imagem de TC é nitidamente melhor do que com a PET. Isto se deve aos tamanhos menores dos *voxels* de TC (TAB. 12). Para os pacientes 001 a 008, as correções de distorções geométricas aplicadas nas imagens de RM retificadas promoveram um melhora significativa de 37% na exatidão do alinhamento para as modalidades de fusão com TC, mas foram pouco expressivas com a fusão com PET, com melhora da exatidão de apenas 3%. Além disso, os valores da IM (TAB. 13a) apresentaram um pequeno aumento nos alinhamentos com imagens de RM retificadas.

Isto indica que a utilização da correção da distorção geométrica melhora a similaridade dos conjuntos de imagens alinhados e a exatidão do alinhamento.

Na TAB. 30 estão apresentados os valores de erros agrupados nas modalidades de fusão TC-RM e PET-RM. Estes valores são importantes para comparação com os diversos grupos de pesquisadores que participaram do projeto.

TABELA 30. Valores da média, mediana e de máximo dos erros de alinhamento das imagens de RM com TC e PET e $D_{\min}$ e $D_{\max}$ dos voxels das modalidades de fusão.

Modalidades	$D_{\min}$ voxel (mm)	$D_{\max}$ voxel (mm)	Média (mm)	Mediana (mm)	Máximo (mm)
TC-RM	1,87	4,53	$1,72 \pm 0,83$	1,63	5,34
PET-RM	4,37	8,80	$3,90 \pm 1,34$	3,51	7,40

Analisando os valores da TAB. 30, a média e a mediana dos erros de alinhamento das modalidades de TC-RM e de PET-RM apresentaram valores inferiores ao menor tamanho do *voxel* destas modalidades, ou seja, $0,87 D_{\min}$ e $0,80 D_{\min}$ dos voxels, respectivamente. As medianas dos erros de alinhamento obtidos de TC-RM e de PET-RM apresentaram valores correspondente a $0,38 D_{\max}$ e $0,44 D_{\max}$ dos *voxels* destas modalidades, respectivamente. Isto mostra uma incerteza menor que a metade do tamanho máximo do *voxels* das modalidades de imagens a serem alinhadas. As incertezas dos valores do padrão de referência foram estimadas em 0,4 mm para fusão de TC com RM e 1,7 mm para PET com RM (Fitzpatrick et al., 1998).

3.5. Comparação do método

Os valores de erros de alinhamentos obtidos por este método de fusão de imagens por maximização da IM foram comparados com outros métodos de fusão desenvolvidos por vários pesquisadores, que foram disponibilizados por Fitzpatrick (2005). Da lista de participantes do projeto, foram escolhidos aqueles que realizaram toda a série de alinhamentos das mesmas modalidades de imagens de TC-RM e PET-RM.

Na TAB. 31 estão apresentados os valores máximos e da mediana dos erros de alinhamento obtidos por diversos grupos de pesquisa para as modalidades de TC-MR e

PET-RM, assim como o método que utilizaram e o tempo de processamento necessário para sua execução (Fitzpatrick, 2005).

TABELA 31: Valores da mediana (E_{mediana}) e máximos ($E_{\text{máx}}$) dos erros de alinhamento das modalidades de TC-MR e PET-MR dos diversos grupos e métodos que participaram do projeto. (n.a. = resultado não avaliado).

Grupo	Método	Tempo médio de processamento	Erro (mm)			
			TC-MR		PET-MR	
			E_{mediana}	$E_{\text{máx}}$	E_{mediana}	$E_{\text{máx}}$
IPEN	pontos referenciais e maximização da IM	3 min + 24 s	1,6	5,3	3,5	7,4
Abu-Tarif, A.	IM e distância Euclidiana	n.a.	1,7	11,7	2,9	7,7
Barillot, C et al.	segmentação e algoritmo de Powell	15 min	1,9	9,0	4,5	12,3
Collingnon, A. et al.	IM	10 a 30 min	1,4	6,7	3,1	12,7
Ding, L. et al.	segmentação e IM	n.a.	2,2	6,3	3,4	10,9
Doll, J.; Arata, L.	IM	n.a.	1,9	17,2	5,1	26,7
Fan, Y.; Jiang, T.	IM normalizada	6 min	1,4	4,9	3,2	15,3
Maintz, J.B.A. et al.	correlação cruzada	1 h	4,2	19,0	4,1	15,0
Ng, L.	IM	n.a.	1,6	6,7	3,1	17,8
Pelizzari, C.	segmentação e algoritmo de Powell	20 min	2,3	9,1	2,9	15,0
Ren, H et al.	IM normalizada	n.a.	1,6	3,8	2,7	18,1
Tanacs, A. et al.	IM	8 a 15 min	1,5	7,6	3,7	16,8
Xu, Xiaoyan	IM normalizada	n.a.	4,0	8,2	9,3	11,2

Os valores da mediana dos erros de alinhamento (E_{mediana}) das modalidades de TC-RM e de PET-RM deste trabalho (IPEN) estão muito próximos dos melhores resultados obtidos pelos diferentes métodos. Já os valores máximos dos erros de alinhamento ($E_{\text{máx}}$) ficaram muito abaixo dos valores dos diversos grupos, principalmente para as modalidades de PET-RM. Isto é um fator muito importante, pois implica na confiabilidade no método.

O tempo médio de processamento para todas as modalidades foi de 24 s e mostrou ser muito eficiente, comparado aos tempos de processamento dos diversos métodos.

3.6. Aplicação prática

O método de fusão de imagens por maximização da IM foi incorporado no programa CAT3D para utilização nos planejamentos de tratamento do serviço de radioterapia do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) e no programa MNPS para os planejamentos de radiocirurgia, tendo sido realizados dezenas de casos. Na FIG. 62 estão mostradas as imagens de TC, com posicionamento em flexão da cabeça para irradiação cerebral (FIG. 62a) e as imagens de RM, que foram digitalizadas para delimitação do volume alvo, com posicionamento normal (FIG. 62b).

As imagens de TC foram obtidas com resolução de 256 x 256 e espessuras de corte de 5 mm e as imagens de RM com resolução de 128 x 128 e espessuras de corte de 6 mm. Com estes valores de espessuras, a identificação de pontos de referências fica prejudicada. Os valores dos erros dos pontos de referências estão apresentados na FIG. 62c, sendo que o erro quadrático médio foi de 4,2 mm. Em seguida, foi utilizado o método de maximização da IM para a fusão das imagens (FIG. 62d) para a delimitação do volume-alvo pelas imagens de RM. O tempo de processamento para o método de maximização da IM foi de 27,9 s (FIG. 62e).

Pelos valores dos elementos da matriz de transformação obtidos na fusão das imagens, o ângulo entre as imagens foi de 31 graus em torno do eixo x , como está mostrado na FIG. 62f. Devido à angulação entre as imagens, as áreas marcadas na RM foram projetadas nos cortes axiais da TC como linhas (FIG. 62g). Na FIG. 62h está mostrado o planejamento do tratamento para o volume de tumor delimitado com as curvas de isodoses.

FIGURA 62. Planejamento de tratamento de um paciente de radioterapia. a) imagem de TC. b) imagem de RM digitalizada. c) fusão de imagens com delimitação do tumor. d) volume-alvo projetado nas imagens de TC. e) planejamento com curvas de isodose ao redor do alvo. f) valores da matriz de transformação e ângulos de rotação. g) valores da IM e do tempo de processamento.

Para a radioterapia, a fusão de imagens por IM permite definir melhor a região de interesse pela otimização do sistema de coordenadas em comum das duas modalidades de imagem, com aumento do controle local do leito tumoral e preservação dos órgãos sadios.

Um próximo passo a ser implementado é a fusão do BEV (*Beam eye view* – vista da projeção do feixe) (FIG. 63), que é uma reconstrução digital feita pelo sistema de planejamento com as imagens de TC, com o filme portal (FIG. 64), que é uma radiografia do campo de tratamento com o bloco de proteção, feita com o feixe de alta energia do aparelho.

FIGURA 63. BEV dos campos de tratamentos. a) vista do campo anterior com o bloco de proteção dos órgãos sadios. b) vista do campo lateral direito com o respectivo bloco de proteção.

FIGURA 64. Portal dos campos de tratamentos. a) vista do campo anterior com o bloco de proteção dos órgãos sadios. b) vista do campo lateral direito com o respectivo bloco de proteção.

Nota-se que nas imagens de BEV (FIG. 63), os campos de tratamentos possuem o desenho do bloco de proteção para tratar somente a área interna ao desenho, como pode-se verificar nas imagens de portal (FIG. 64) em que a região mais escura é o local de tratamento. Essas imagens são bidimensionais, mas são obtidas de maneiras distintas, contendo informações diferentes.

A fusão destas duas modalidades de imagem é importante para comparar se os campos de tratamento estão localizados exatamente como foram planejados pelas imagens de TC. Esta verificação atualmente é feita pelo médico radioterapeuta apenas por comparação visual entre as duas imagens, medindo-se com uma régua as distâncias das estruturas de referências.

4. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um programa para fusão de imagens com um método de maximização da IM, cujo valor é máximo quando as imagens estiverem corretamente alinhadas. A IM foi escolhida por ser o método de alinhamento retrospectivo mais preciso e mais robusto para imagens médicas.

O método de maximização da IM baseia-se na distribuição de probabilidades das intensidades de níveis de cinza dos pares de *voxels* que formam o histograma conjugado, estabelecido como sendo uma matriz quadrada com 512 x 512 valores de intensidade de níveis de cinza. Os valores de intensidade de cada modalidade foram normalizados e distribuídos em intervalos de níveis de cinza.

O método de fusão de imagens por pontos referenciais foi utilizado para fazer uma aproximação inicial para o processo de otimização não linear pelo método de *downhill simplex*. Dessa maneira, evitam-se erros de alinhamento que podem resultar em fusões completamente erradas. Além disso, este alinhamento inicial aproxima-se do valor de máximo global de IM, reduzindo consideravelmente o tempo de processamento.

A função de otimização procura pelo valor de máximo global em um espaço de 6 dimensões, com 3 graus de liberdade para translação e 3 graus de liberdade para rotação, utilizando o modelo de corpo rígido. Foram estabelecidos os parâmetros para o movimento de translação e rotação da função de transformação para o alinhamento das imagens.

Para a determinação dos pares de intensidade dos *voxels* dos conjuntos de imagens, foi utilizada uma interpolação trilinear.

Não foi adotada uma metodologia de sub-amostragem das imagens para reduzir a anisotropia no tamanho dos *voxels* entre as imagens de diferentes modalidades. Com isso, o tempo de processamento aumenta, mas melhora o resultado do alinhamento das imagens.

Foi utilizada uma função de limpeza das imagens para remover todas as informações fora do contorno do paciente, que apenas contribuem para o aumento na entropia conjugada, mas não da IM.

O método de maximização da IM foi avaliado com as imagens de TC, RM e PET do banco de dados da Universidade Vanderbilt, para verificar sua exatidão pela comparação das coordenadas de transformação de cada fusão de imagens com os valores do padrão de referência. O valor da mediana dos erros foi de 1,6 mm para a fusão de TC-RM e de 3,5 mm para PET-RM. Os padrões de referência têm uma exatidão estimada em 0,4 mm para TC-RM e 1,7 mm para PET-RM.

Os valores máximos de erros foram de 5,3 mm para TC-RM e de 7,4 mm para PET-RM. Os resultados mostraram que o método de alinhamento por maximização da IM apresentou uma exatidão *subvoxel* em 99,1% dos volumes de interesse analisados, demonstrando uma grande estabilidade e confiabilidade do método. Além disso, os resultados mostraram que o método desenvolvido neste trabalho se compara com os melhores métodos desenvolvidos internacionalmente.

O tempo médio de processamento das modalidades de imagens foi de 24 s, mostrando ser muito eficiente, comparado aos tempos de processamento dos diversos métodos. Isto se deve ao algoritmo desenvolvido e à aproximação inicial pelo método por pontos referenciais, que demora 3 minutos para a identificação dos pontos de referências nas duas modalidades de imagem.

O programa foi concluído com sucesso e inserido na rotina de 53 serviços de radioterapia, dos quais 40 estão no Brasil e 13 na América Latina. Este método não apresenta limitações quanto às resoluções diferentes das imagens, tamanhos de *pixels* e espessuras de corte. Além disso, o alinhamento pode ser realizado com imagens transversais, coronais ou sagitais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALPERT, N.M.; BRADSHAW, J.F.; KENNEDY, D.; CORREIA, J.A. The principal axis transformation - a method for image registration. *J. Nucl. Med.*, v. 31, p. 1717-1722, 1990.
- ARDEKANI, B.A.; BRAUN, M.; HUTTON, B.F.; KANNO, I.; IIDA, H. A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, v. 19, n. 4, p. 615-623, 1995.
- ARDEKANI, B.A.; BRAUN, M.; KANNO, I.; HUTTON, B.F. Automatic detection of intradural spaces in MR images. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, v. 18, n. 6, p. 963-969, 1994.
- AULT, T.; SIEGEL, M.W. Frameless patient registration using ultrasonic imaging: a preliminary study. *J. Image Guid. Surg.*, v. 1, n. 2, p. 94-102, 1995.
- BACHARACH, S.L.; DOUGLAS, M.A.; CARSON, R.E.; KALKOWSKI, P.J.; FREEDMAN, N.M.; PERRONE-FILARDI, P.; BONOW, R.O. Three-dimensional registration of cardiac positron emission tomography attenuation scans. *J. Nucl. Med.*, v. 34, n. 2, p. 311-321, 1993.
- BAJCSY, R.; LIEBERSON, R.; REIVICH, M. A computerized system for the elastic matching of deformed radiographic images to idealized atlas images. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, v. 7, n. 4, p. 618-625, 1983.
- BANERJEE, P.K.; TOGA, A.W. Image alignment by integrated rotational and translational transformation matrix. *Phys. Med. Biol.*, v. 39, p. 1969-1988, 1994.
- BANON, G.J.F. **Formal introduction to digital image processing**. São José dos Campos: INPE-7682-PUD/43, 2000.
- BETTINARDI, V.; GILARDI, M.C.; LUCIGNANI, G.; LANDONI, C.; RIZZO, G.; STRIANO, G.; FAZIO, F. A procedure for patient repositioning and compensation for misalignment between transmission and emission data in PET heart studies. *J. Nucl. Med.*, v. 34, n. 1, p. 137-142, 1993.
- BEVERIDGE, G.S.G.; SCHECHTER, R.S. **Optimization: theory and practice**. Habana: Pueblo y Educación, 1979.
- BOUZA, A.L.A. **Desenvolvimento de uma técnica para fusão de imagens como complemento ao planejamento cirúrgico em condições estereotáxicas**. 1999. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- BROWN, L.G. Survey of image registration techniques. *ACM Comput. Surv.*, v. 24, n. 4, p. 325-376, 1992.
- CASTRO, E. de; MORANDI, C. Registration of translated and rotated images using finite Fourier transforms. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, v. 9, n. 5, p. 700-703, 1987.
- CHANG, H.; FITZPATRICK, J.M. A technique for accurate magnetic resonance imaging in the presence of field inhomogeneities. *IEEE Trans. Med. Imaging*, v. 11, n. 3, p. 319-329, 1992.

- CHEN, Q. **Image registration and its applications in medical imaging**. 1993. Tese (Doutorado). Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.
- CHEN, C.T.; PELIZZARI, C.A.; CHEN, G.T.Y.; COOPER, M.D.; LEVIN, D.N. Image analysis of PET data with the aid of CT and MR images. In: GRAAF, C.N.; VIERGEVER, M.A. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. New York, N.Y.: Plenum, p. 601-611, 1988.
- CHEN, G.T.Y.; PELIZZARI, C.A. Image correlation techniques in radiation therapy planning. **Comput. Med. Imaging Graph.**, v. 13, n. 3, p. 235-240, 1989.
- CHEN, H.; VARSHNEY, P.K. Mutual information based CT-MR brain image registration using generalized partial volume joint histogram estimation. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 22, n. 9, p. 1111-1119, 2003.
- CHUA, C.S.; JARVIS, R. 3D free-form surface registration and object recognition. **Intern. J. Computer Vision**, v. 17, n. 1, p. 77-99, 1996.
- COLLIGNON, A. **Multi-modality medical image registration by maximization of mutual information**. 1998. Tese (Doutorado). Catholic University Leuven, Leuven, Belgium.
- COLLIGNON, A.; MAES, F.; DELAERE, D.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P.; MARCHAL, G. Automated multimodality image registration based on information theory. In: BIZAIS, Y.; BARILLOT, C.; PAOLA, R. di (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Dordrecht: Kluwer, p. 263-274, 1995a.
- COLLIGNON, A.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P.; MARCHAL, G. 3D multi-modality medical image registration using feature space clustering. In: AYACHE, N. (Ed.). **Computer Vision, Virtual Reality, and Robotics in Medicine**. Berlin: Springer-Verlag, v. 905, p. 195-204, 1995b.
- COLLINS, D.L.; NEELIN, P.; PETERS, T.M.; EVANS, A.C. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 18, n. 2, p. 192-205, 1994.
- COVER, T.M.; THOMAS, J.A. **Elements of information theory**. New York, N.Y.: John Wiley e Sons, 1991.
- COX, G.S.; JAGER, G. de. Automatic registration of temporal image pairs for digital subtraction angiography. In: LOEW, M.H. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2167, p. 188-199, 1994.
- CUISENAIRE, O.; THIRAN, J.; MACQ, B.; MICHEL, C.; VOLDER, A. de; MARQUÈS, F. Automatic registration of 3D MR images with a computerized brain atlas. In: LOEW, M.H.; HANSON, K.M. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2710, p. 438-448, 1996.
- DAVATZIKOS, C. Nonlinear registration of brain images using deformable models. In: **Mathematical methods in biomedical image analysis**. Los Alamitos, C.A.: IEEE computer society, p. 94-103, 1996.
- DONG, L.; BOYER, A.L. A portal image alignment and patient setup verification procedure using moments and correlation techniques. **Phys. Med. Biol.**, v. 41, n. 4, p. 697-723, 1996.
- EILERTSEN, K.; SKRETTEING, A.; TENNVASSAS, T.L. Methods for fully automated verification of patient set-up in external beam radiotherapy with polygon shaped fields. **Phys. Med. Biol.**, v. 39, p. 993-1012, 1994.
- ELLIS, R.E.; TOKSVIG-LARSEN, S.; MARCACCI, M.; CARAMELLA, D.; FADDA, M. Use of a biocompatible fiducial marker in evaluating the accuracy of CT image registration. **Invest. Radiol.**, v. 31, n. 10, p. 658-667, 1996.

- ELSEN, P. A. van den. **Multimodality matching of brain images**. 1993. Tese (Doutorado) - Utrecht University, Netherland.
- ELSEN, P.A. van den; MAINTZ, J.B.A.; VIERGEVER, M.A. Geometry driven multimodality matching of brain images. **Brain Topogr.**, v.5, n.2, p.153-157, 1992.
- ELSEN, P.A. van den; POL, E.J.D.; VIERGEVER, M.A. Medical image matching - a review with classification. **IEEE Eng. in Med. and Biol.**, v. 12, n.1, p.26-39, 1993.
- EVANS, A.C.; MARRETT, S.; COLLINS, D.L.; PETERS, T.M.; Anatomical-functional correlative analysis of the human brains using three dimensional imaging systems. In: SCHNEIDER, R.H.; DWYER III, S.J.; JOST, R.G. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 1092, p. 264-274, 1989.
- EVANS, A.C.; COLLINS, D.L.; NEELIN, P.; MARRETT, T.S. Correlative analysis of three-dimensional brain images. In: TAYLOR, R.H.; LAVALLÉE, S.; BURDEA, G.C.; MOSGES, R. (Ed.). **Computer-integrated surgery**, Cambridge, M.A.: MIT. p. 99-114, 1996.
- FANG, S.; RAGHAVAN, R.; RICHTSMEIER, J.T. Volume morphing methods for landmark based 3D image deformation. In: LOEW, M.H.; HANSON, K.M. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2710, p. 404-415, 1996.
- FELDMAR, J.; AYACHE, N. Rigid, affine and locally affine registration of free-form surfaces. **Int. J. Comp. Vision**, v. 18, n. 2, p. 99-119, 1996.
- FITZPATRICK, J.M.; HILL, D.L.G.; SHYR, Y.; WEST, J.; STUDHOLME, C.; MAURER JR., C.R. Visual assessment of the accuracy of retrospective registration of MR and CT images of the brain. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 17, n. 4, p. 571-585, 1998.
- FITZPATRICK, J.M. **The retrospective image registration evaluation project**. Disponível em: <<http://www.vuse.vanderbilt.edu/~image/registration/results.html>>. Acesso em: 10 mar. 2005.
- FOLEY, J.D.; DAM, A. Van; FEINER, S.K.; HUGHES, J.F. **Computer graphics. Principles and Practice**. New York, 2. ed., Addison-Wesley, 1990.
- FRIGHT, R.W.; LINNEY, A.D. Registration of 3-D head surfaces using multiple landmarks. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 12, n. 3, p. 515-520, 1993.
- GE, Y.; FITZPATRICK, J.M.; VOTAW, J.R.; GADAMSETTY, S.; MACIUNAS, R.J.; KESSLER, R.M.; MARGOLIN, R.A.; Intersubject brain image registration using both cortical and subcortical landmarks. In: LOEW, M.H. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2434, p. 81-95, 1995.
- GE, Y.; MAURER, C.R.; FITZPATRICK, J.M. Surface-based 3-D image registration using the iterative closest point algorithm with a closest point transform. In: LOEW, M.H.; HANSON, K.M. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2710, p. 358-367, 1996.
- GONZALEZ, R.C.; WOODS, R.E. **Processamento de imagens digitais**. Edgard Blücher, 2003.
- GREITZ, T.; BERGSTROM, M.; BOETHIUS, J.; KINGSLEY, D.; RIBBE, T. Head fixation system for integration of radiodiagnostic and therapeutic procedures. **Neuroradiology**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 1980.
- GRIMSON, W.E.L.; ETTINGER, G.J.; WHITE, S.J.; LOZANO-PÉREZ, T.; WELLS III, W.M.; KIKINIS, R. An automatic registration method for frameless stereotaxy, image guided surgery, and enhanced reality visualization. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 15, n. 2, p. 129-140, 1996.

- GUÉZIEC, A. Large deformable splines, crest lines and matching. In: **Int. Conf. Computer Vision**. Los Alamitos, C.A.: IEEE Computer Society, p. 650-657, 1993.
- HAMADEH, A.; SAUTOT, P.; CINQUIN, P. A unified approach to 3D-2D registration and 2D images segmentation. In: LEMKE, H.U.; INAMURA, K.; JAFFE, C.C.; VANNIER, M.W. (Ed.). **Computer assisted radiology**. Berlin: Springer-Verlag. p. 1191-1196, 1995.
- HARTLEY, R.V.L. Transmission of information. **Bell Syst. Tech. J.**, v. 7, p. 535-563, 1928.
- HE, Z.X.; MAUBLANT, J.C.; CAUVIN, J.C.; VEYRE, A. Reorientation of the left ventricular long-axis on myocardial transaxial tomograms by a linear fitting method. **J. Nucl. Med.**, v. 32, n. 9, p. 1794-1800, 1991.
- HEMLER, P.F.; SUMANAWEEERA, T.; ELSEEN, P.A. van den; NAPEL, S.; ADLER, J.R. Quantified registration error versus the accuracy of registered surfaces for a multimodality surface-based registration system. In: LOEW, M.H.; HANSON, K.M. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2710, p. 348-357, 1996.
- HENDEE, W.R. **New imaging techniques**. In: Hendee, W.R., Trueblood, J.H. (Ed.). Digital Imaging. Madison, W.I.: Med. Phys., p. 39-54, 1993.
- HENRI, C.J.; CUKIERT, A.; COLLINS, D.L.; OLIVIER, A.; PETERS, T.M. Towards frameless stereotaxy: anatomical-vascular correlation and registration. In: ROBB, R.A. (Ed.). **Visualization in biomedical computing**. Bellingham, W.A.: SPIE, v. 1808, p. 214-224, 1992.
- HILL, D.L.G. **Combination of 3D medical images from multiple modalities**. 1993. Tese (Doutorado) - University of London, London.
- HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J.; CROSSMAN, J.E.; GLEESON, M.J.; COX, T.C.S.; BRACEY, E.C.M.L.; STRONG, A.J.; GRAVES, P. Registration of MR and CT images for skull base surgery using pointlike anatomical features. **Br. J. Radiol.**, v. 64, n. 767, p. 1030-1035, 1991.
- HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J.; HARRISON, N.A.; RUFF, C.F. A strategy for automated multimodality image registration incorporating anatomical knowledge and imager characteristics. In: BARRET, H.H.; GMITRO, A.F. (Ed.). **Medical imaging: information processing**. Berlin: Springer-Verlag, v. 687, p. 182-196, 1993.
- HILL, D.L.G.; STUDHOLME, C.; HAWKES, D.J. Voxel similarity measures for automated image registration. In: ROBB, R.A. (Ed.). **Visualization in biomedical computing**, Bellingham, W.A.: SPIE, v. 2359, p. 205-216, 1994.
- HRISTOV, D.H.; FALLONE, B.G. A grey-level alignment algorithm for registration of portal images and digitally reconstructed radiographs. **Med. Phys.**, v. 23, n. 1, p. 75-84, 1996.
- HUDA, W.; SLONE, R. **Review of Radiologic Physics**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2. ed., 2002.
- JUNCK, L.; MOEN, J.G.; HUTCHINS, G.D.; BROWN, M.B.; KUHL, D.E. Correlation methods for the centering, rotation, and alignment of functional brain images. **J. Nucl. Med.**, v. 31, n. 7, p. 1220-1226, 1990.
- KNUFMAN, N.M.J.; ELSEEN, P.A. van den; CILLESSEN, J.P.M.; VAN ISSELT, J.W.; TULLEKEN, C.A.F. Spatial integration of multimodal brain images in cerebral infarction. **Brain Topogr.**, v. 5, n. 2, p. 165-169, 1992.
- LAITINEN, L.V.; LILIEQUIST, B.; FAGERLUND, M.; ERIKSSON, A.T. An adapter for computer tomography-guided stereotaxis. **Surg. Neurol.**, v. 23, n. 6, p. 559-566, 1985.

- LAVALLÉE, S.; SZELISKI, R. Recovering the position and orientation for free-form objects. **IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.**, v. 17, n. 4, p. 378-390, 1995.
- LEHMANN, T.M.; GOERKE, C.; SCHMITT, W.; KAUPP, A.; REPGES, R. A rotation-extend cepstrum technique optimized by systematic analysis of various sets of X-ray images. In: LOEW, M.H.; HANSON, K.M. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2710, p. 390-401, 1996.
- LEIBEL, S.A.; PHILLIPS, T.L. **Textbook of radiation oncology**. Philadelphia, P.A.: Saunders, 2. ed., 2004.
- LEITE, C.C.; AMARO JR., E.; OTADUY, M.G. **Física básica da tomografia computadorizada**. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/inrad/departamento/graduacao/aula/Fisica%20basica%20da%20tomografia%20computadorizada.doc>>. Acesso em: 23 out. 2005.
- LEMIEUX, L.; JAGOE, R. Effect of fiducial marker localization on stereotactic target coordinate calculation in CT slices and radiographs. **Phys. Med. Biol.**, v. 39, n. 11, p. 1915-1928, 1994.
- LESLIE, W.D.; BORYS, A.; McDONALD, D.; DUPONT, J.O.; PETERDY, A.E. External reference markers for the correction of head rotation in brain single-photon emission tomography. **Eur. J. Nucl. Med.**, v. 22, n. 4, p. 351-355, 1995.
- LEVIN, D.N.; PELIZZARI, C.A.; CHEN, G.T.; CHEN, C.T.; COOPER, M.D. Retrospective geometric correlation of MR, CT, and PET images. **Radiology**, v. 169, p. 817-823, 1988.
- LI, S.; PELIZZARI, C.A.; CHEN, G.T.Y. Unfolding patient motion with biplane radiographs. **Med. Phys.**, v. 21, n. 9, p. 1427-1433, 1994.
- LOATS, H. CT and SPECT image registration and fusion for spatial localization of metastatic processes using radiolabeled monoclonals. **J. Nucl. Med.**, v. 34, n. 3, p. 562-566, 1993.
- MAES, F.; COLLIGNON, A.; VANDERMEULEN, D.; MARCHAL, G.; SUETENS, P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. In: **Mathematical methods in biomedical image analysis**, Los Alamitos, C.A.: IEEE Computer Society, p. 14-22, 1996.
- MAES, F.; COLLIGNON, A.; VANDERMEULEN, D.; MARCHAL, G.; SUETENS, P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 16, n. 2, p. 187-198, 1997.
- MAES, F.; VANDERMEULEN, D.; SUETENS, P. Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information. **Med. Image Anal.** v. 3, n. 4, p. 373-386, 1999.
- MAGUIRE JR., G.Q.; NOZ, M.E.; RUSINEK, H.; JAEGER, J.; KRAMER, E.L.; SANGER, J.J.; SMITH, G. Graphics applied to medical image registration. **IEEE Comput. Graph. Appl.**, v. 11, n. 2, p. 20-28, 1991.
- MAINTZ, J.B.A.; ELSEEN, P. A. van den; VIERGEVER, M.A. Comparison of edge-based and ridge-based registration of CT and MR brain images. **Med. Image Anal.**, v. 1, n. 2, p. 151-161, 1996.
- MAINTZ, J.B.A.; VIERGEVER, M.A. A survey of medical image registration. **Med. Image Anal.**, v. 2, n. 1, p. 1-37, 1998.
- MALISON, R.T.; MILLER, E.G.; GREENE, R.; MCCARTHY, G.; CHARNEY, D.S.; INNIS, R.B. Computer-assisted coregistration of multislice SPECT and MR brain images by fixed external fiducials. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 17, n. 6, p. 952-960, 1993.

- McPARLAND, B.J.; KUMARADAS, J.C. Digital portal image registration by sequential anatomical matchpoint and image correlations for real-time continuous field alignment verification. **Med. Phys.**, v. 22, n. 7, p. 1063-1075, 1995.
- MEYER, C.R.; LEICHTMAN, G.S.; BRUNBERG, J.A.; WAHL, R.L.; QUINT, L.E. Simultaneous usage of homologous points, lines, and planes for optimal, 3-D, linear registration of multimodality imaging data. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 1995.
- MEDEIROS, R.B. **Ressonância Magnética**. Disponível em: <<http://cfhr.epm.br/download/aulas/grad/RM.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2005.
- NEELIN, P.; CROSSMAN, J.; HAWKES, D.J.; MA, Y.; EVANS, A.C.; Validation of an MRI/PET landmark registration method using 3D simulated PET images and point simulations. **Comput. Med. Imaging Graph.**, v. 17, n. 4-5, p. 351-356, 1993.
- OLIVEIRA FILHO, K.S. **Fundamentos de radiodiagnóstico por imagem**. Disponível em: <<http://www.if.ufrgs.br/ast/med/imagens/index.htm>>. Acesso em: 5 jul. 2005.
- PAPPAS, I.P.; STYNER, M.; MALIK, P.; REMONDA, L.; CAVERSACCIO, M. Automatic method to assess local CT-MR imaging registration accuracy on images of the head. **Am. J. Neuroradiol.**, v. 26, n. 1, p. 137-144, 2005.
- PAVÍA, J.; ROS, D.; CATAFAU, A.M.; LOMENA, F.J.; HUGUET, M.; SETOAIN, J. Three-dimensional realignment of activation brain single-photon emission tomographic studies. **Eur. J. Nucl. Med.**, v. 21, n. 12, p. 1298-1302, 1994.
- PELIZZARI, C.A.; CHEN, G.T.Y.; SPELBRING, D.R.; WEICHSELBAUM, R.R.; CHEN, C.T. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 13, n. 1, p. 20-26, 1989.
- PETERS, T.M.; SLOMKA, P.; FENSTER, A. Imaging for Radiation Therapy Planning. In: VAN DICK, J. (Ed.). **Modern Technology for Radiation Oncology**. New York, N.Y.: Med. Phys., 1999.
- PETERS, T.M.; DAVEY, B.L.K.; MUNGER, P.; COMEAU, R.M.; EVANS, A.; OLIVIER, A. Three-dimensional multimodal image-guidance for neurosurgery. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 15, n. 2, p. 121-128, 1996.
- PIETRZYK, U.; HERHOLZ, K.; SCHUSTER, A.; STOCKHAUSEN, H. M. von; LUCHT, H.; HEISS, W.D. Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT, and MRI. **Eur. J. Radiol.**, v. 21, n. 3, p. 174-182, 1996.
- PLUIM, J.P.W.; MAINTZ, J.B.A.; VIERGEVER, M.A. Interpolation artefacts in mutual information-based image registration. **Comp. Vision and Image Understanding**, v. 77, n. 2, p. 211-232, 2000.
- PLUIM, J.P.W.; MAINTZ, J.B.A.; VIERGEVER, M.A. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 22, n. 8, p. 986-1004, 2003.
- PLUIM, J.P.W.; MAINTZ, J.B.; VIERGEVER, M.A. F-information measures in medical image registration. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 23, n. 12, p. 1508-1516, 2004.
- PRESS, W.H.; TEUKOLSKY, S.A.; VETTERLING, W.T.; FLANNERY, B.P. **Numerical recipes in C: the art of scientific computing**. 2.ed. New York, N.Y.: Cambridge University, 1997.
- PUDDEPHAT, M. **Principles of magnetic resonance imaging**. Disponível em: <<http://www.easymeasure.co.uk/principlesmri.aspx>>. Acesso em: 20 fev. 2006.

- SANDOR, S.R.; LEAHY, R.M. Towards automated labelling of the cerebral cortex using a deformable atlas. In: BIZAIS, Y.; BARILLOT, C.; PAOLA, R. di (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Dordrecht: Kluwer, p. 127-138, 1995.
- SAVI, A.; GILARDI, M.C.; RIZZO, G.; PEPI, M.; LANDONI, C.; ROSSETI, C.; LUCIGNANI, G.; BARTORELLI, A.; FAZIO, F. Spatial registration of echocardiographic and positron emission tomographic heart studies. **Eur. J. Nucl. Med.**, v. 22, n. 3, p. 243-247, 1995.
- SCHAD, L.R.; BOESECKE, R.; SCHLEGEL, W.; HARTMANN, G.H.; STURM, G.H.; STRASS, L.G.; LORENTZ, W.J. Three dimensional image correlation of CT, MR, and PET studies in radiotherapy treatment planning of brain tumors. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 11, n. 6, p.948-954, 1987.
- SHANNON, C.E. A mathematical theory of communication. **Bell Syst. Tech. J.**, v. 27, p. 379-423, 1948.
- SIMON, D.A.; O'TOOLE, R.V.; BLACKWELL, M.; MORGAN, F.; DI GIOIA, A.M.; KANADE, T. Accuracy validation in image-guided orthopaedic surgery. In: MEDICAL ROBOTICS AND COMPUTER ASSISTED SURGERY, 2 nd, INTERNATIONAL SYMPOSIUM, **Proceedings...**, p. 185-192, 1995.
- SLOMKA, P.J.; HURWITZ, G.A.; STEPHENSON, J.; CRADDUCK, T. Automated alignment and sizing of myocardial stress and rest scans to three-dimensional normal templates using an image registration algorithm. **J. Nucl. Med.**, v. 36, n. 6, p. 1115-1122, 1995.
- SOLTYS, M.; BEARD, D.V.; CARRASCO, V.; MUKHERJI, S.; ROSENMAN, J.; FUSION: a tool for registration and visualization of multiple modality 3D medical data. In: LOEW, M.H. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2434, p. 74-80, 1995.
- STROTHER, S.C.; ANDERSON, J.R.; XU, X.L.; LIOW, J.S.; BONAR, D.C.; ROTTENBERG, D.A.; Quantitative comparisons of image registration techniques based on high-resolution MRI of the brain. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 18, n. 6, p.954-962, 1994.
- STUDHOLME, C.; HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J. Automated 3D MR and PET brain image registration. In: LEMKE, H.U.; INAMURA, K.; JAFFE, C.C.; VANNIER, M.W. (Ed.). **Computer Assist. Radiology**. Berlin: Springer-Verlag. p. 248-253, 1995a.
- STUDHOLME, C.; HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J. Multiresolution voxel similarity measures for MR-PET registration. In: BIZAIS, Y.; BARILLOT, C.; PAOLA, R. di (Ed.). **Medical imaging: information processing**. Dordrecht: Kluwer, p. 287-298, 1995b.
- STUDHOLME, C.; HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J. Incorporating connected region labeling into automated image registration using mutual information. In: **Mathematical methods in biomedical image analysis**, Los Alamitos, C.A.: IEEE Computer Society, p. 23-31, 1996.
- STUDHOLME, C.; HILL, D.L.G.; HAWKES, D.J. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. **Pattern Recognit.**, v. 32, n. 1, p. 71-86, 1999.
- THIRION, J. Extremal points: definition and application to 3D image registration. In: **Computer vision and pattern recognition**. Seattle, W.A.: IEEE Computer Society, p. 587-592, 1994.
- THIRION, J. New feature points based on geometric invariants for 3D image registration. **Int. J. Computer Vision**, v. 18, n. 2, p. 121-137, 1996a.
- THIRION, J. Non-rigid matching using demons. In: **Computer Vision and Pattern Recognition**. Los Alamitos, C.A.: IEEE Computer Society, p. 245-251, 1996b.

- VANDERMEULEN, D.; COLLIGNON, A.; MICHIELS, J.; BOSMANS, H.; SUETENS, P.; MARCHAL, G.; TIMMENS, G.; ELSEN, P.A. van den; VIERGEVER, M.; EHRLICHE, H.; HENTSCHEL, D.; GRAUMANN, R. Multi-modality image registration within COVIRA. In: BEOLCHI, L.; KUHN, M.H. (Ed.). **Medical imaging: analysis of multimodality 2D/3D images**. Amsterdam: IOS, Studies in health, technology and informatics, v. 19, p. 29-42, 1995.
- VIOLA, P. **Alignment by maximization of mutual information**. 1995. Tese (Doutorado) – Massachusetts Institute of Technology, AI Lab., Cambridge, M.A. A.I. Technical Report nº. 1548.
- VIOLA, P.; SCHRAUDOLPH, N.N.; SEJNOWSKI, T.J. Empirical entropy manipulation for real-world problems. **Adv. Neural Inf. Process. Syst.**, v. 8, p. 851-857, 1996.
- VIOLA, P.; WELLS III, W.M. Alignment by maximization of mutual information. In: GRIMSON, E.; SHAFER, S.; BLAKE, A.; SUGIHARA, K. (Ed.). **Int. Conf. Computer Vision**. Los Alamitos, C.A.: IEEE Computer Society, p. 16-23, 1995.
- VIOLA, P.; WELLS III, W.M. Alignment by maximization of mutual information. **Intern. J. Computer Vision**, v. 24, n. 2, p. 137-154, 1997.
- WANG, H.; FALLONE, B.G. A robust morphological algorithm for automatic radiation field extraction and correlation of portal images. **Med. Phys.**, v. 21, n. 2, p. 237-244, 1994.
- WANG, M.Y.; FITZPATRICK, J.M.; MAURER, C.R.; MACIUNAS, R.J. An automatic technique for localizing externally attached markers in MR and CT volume images of the head. In: LOEW, M.H. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2167, p. 214-224, 1994.
- WANG, M.Y.; FITZPATRICK, J.M.; MAURER, C.R. Design of fiducials for accurate registration of CT and MR volume images. In: LOEW, M.H. (Ed.). **Medical imaging: image processing**. Bellingham, W.A.: SPIE. v. 2434, p. 96-108, 1995.
- WANG, X.; CHENG, Y.; COLLINS, R.T.; HANSON, A.R. Determining correspondences and rigid motion of 3-D point sets with missing data. In: **Computer Vision and Pattern Recognition**. Los Alamitos, C.A.: IEEE computer society, p. 252-257, 1996a.
- WANG, J.Z.; REINSTEIN, L.E.; HANLEY, J.; MEEK, A.G. Investigation of a phase-only correlation technique for anatomical alignment of portal images in radiation therapy. **Phys. Med. Biol.**, v. 41, n. 6, p. 1045-1058, 1996b.
- WELLS III, W. M.; VIOLA, P.; ATSUMI, H.; NAKAJIMA, S.; KIKINIS, R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. **Med. Image Anal.**, v. 1, n. 1, p. 35-51, 1996.
- WELLS III, W. M.; VIOLA, P.; KIKINIS, R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. In: **Med. Robot. Comput. Assist. Surg.**, New York, N.Y.: Wiley-Liss, p. 155-162, 1995.
- WEST, J.; FITZPATRICK, J.M.; WANG, M.Y.; DAWANT, B.M.; MAURER JR., C.R.; KESSLER, R.M.; MACIUNAS, R.J.; BARILLOT, C.; LEMOINE, D.; COLLIGNON, A.; MAES, F.; SUETENS, P.; VANDERMEULEN, D.; ELSEN, P.A. van den; HEMLER, P.F.; NAPEL, S.; SUMANAWEEERA, T.S.; HARKNESS, B.; HILL, D.L.G.; STUDHOLME, C.; MALANDAIN, G.; PENNEC, X.; NOZ, M.E.; MAGUIRE JR., G.Q.; POLLACK, M.; PELIZZARI, C.A.; ROBB, R.A.; HANSON, D.; WOODS, R.P. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 21, n. 4, p.554-566, 1997.

- WEST, J.; FITZPATRICK, J.M.; WANG, M.Y.; DAWANT, B.M.; MAURER JR., C.R.; KESSLER, R.M.; MACIUNAS, R.J. Retrospective intermodality registration techniques for images of the head: surface-based versus volume-based. **IEEE Trans. Med. Imaging**, v. 18, n. 2, p. 144-150, 1999.
- WOODS, R.P.; CHERRY, S.R.; MAZIOTTA, J.C. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 16, n. 4, p.620-633, 1992.
- WOODS, R.P.; MAZIOTTA, J.C.; CHERRY, S.R. MRI-PET registration with automated algorithm. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 17, n. 4, p.536-546, 1993.
- WOLBARST, A.B. **Physics of Radiology**. Appleton & Lange, USA, 1993.
- XIAO, H.; JACKSON, I.T. Surface matching: application in post-surgical/post-treatment evaluation. In: LEMKE, H.U.; INAMURA, K.; JAFFE, C.C.; VANNIER, M.W. (Ed.). **Computer Assist. Radiology**. Berlin: Springer-Verlag. p. 804-811, 1995.
- ZACHARAKI, E.I.; MATSOPOULOS, G.K.; NIKTA, K.S.; STAMATAKOS, G.S. An application of multimodal image registration and fusion in a 3D tumor simulation model. In: Engineering in Medicine and Biology Society. **Proceedings...25th** Annual International Conference of the IEEE, v. 1, p.686-689, 2003.
- ZITOVÁ, B.; FLUSSER, J. Image registration methods: a survey. **Image and Vision Computing**. v. 21, n. 11, p. 977-1000, 2003.
- ZUBAL, I.G.; SPENCER, S.S.; IMAM, K.; SEIBYL, J.; SMITH, E.O.; WISNIEWSKI, G.; HOFFER, P.B. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. **J. Nucl. Med.**, v. 36, n. 4, p. 684-689, 1995.
- ZUO, C.S.; JIANG, A.; BUFF, B.L.; MAHON, T.G.; WONG, T.Z. Automatic motion correction for breast MR imaging. **Radiology**, v. 198, n. 3, p. 903-906, 1996.

ANEXO

Apresentação, em linguagem C, da parte principal da rotina de programação do método de maximização da informação mútua.

```
#define POWER_OF_2    9
#define JHIP_MAX_DIM (1 << POWER_OF_2)

// o histograma deve ter uma matriz de 512 ou outra potência de 2.

static int    dim;           // tamanho da matriz.
static double scale_a = 0;
static double scale_b = 0;
static long   jhip_sum = 0;
static long   *jhip = NULL;

// *jhip é o ponteiro da memória dinâmica utilizado para preencher o histograma
// conjugado.
// (JHIP - Joint Histogram Image Pair) das duas séries de imagens, é o histograma
// conjugado, definido como uma matriz bidimensional de dimensões [dim_a X dim_b].
// JHIP(a,b) é uma macro para acessar o histograma conjugado.

#define JHIP(a,b) (*(jhip + ((a) * JHIP_MAX_DIM) + (b)))

void JointHistogramDestroy(void) // limpeza do histograma conjugado
{
    if (jhip != NULL)
    {
        free(jhip);
        jhip = NULL;
    }
    jhip_sum = 0;
}

// Início do histograma conjugado das duas séries de imagens

int JointHistogramInit(int max_a, int max_b)
{
    if (max_a < 2)
        return -1;
    if (max_b < 2)
        return -1;
```



```

    if (jhip != NULL)
    {
        free(jhip);
        jhip = NULL;
    }
    jhip_sum = 0;

    dim = JHIP_MAX_DIM ; // definir dimensão da matriz

    if (max_a > (dim - 1))
        scale_a = (dim - 1.0) / (double)(max_a);
    else
        scale_a = 1.0;

    if (max_b > (dim - 1))
        scale_b = (dim - 1.0) / (double)(max_b);
    else
        scale_b = 1.0;

    jhip = calloc( dim * dim, sizeof(long));

    if (jhip != NULL)
    {
        return 1;
    }
    else
    {
        ClrScr();
        fprintf("ERROR: no memory for JHIP\n");
        mygetch();
        return 0;
    }
}

// Rotina em Assembly para aumentar a eficiência do cálculo do histograma conjugado

void pround(double val, int *out);
#pragma aux pround = \
    "fstp dword ptr [eax]" \
    parm [8087] [eax] modify[8087];

// Adiciona um novo elemento ao histograma conjugado, ou seja, um novo par de
// voxels com valores a e b.

void JointHistogramAdd(int a, int b)
{
    int aa, bb; // aa é a variável a normalizada para estar entre 0 e dim.

    pround(a * scale_a, &aa);
    aa = aa & (JHIP_MAX_DIM - 1); // para prevenir indexação fora da escala.

```

```
    pround(b * scale_b, &bb);
    bb = bb & (JHIP_MAX_DIM - 1);
    JHIP(aa,bb)++;
}

// Cálculo do número total de distribuições de probabilidades

static void Compute_jhip_sum(void)
{
    int a,b;
    jhip_sum = 0;

    for (a=0; a < dim; a++)
        for (b=0; b < dim; b++)
            jhip_sum += JHIP(a,b);
}

static double Pab(int a, int b) // 0 < a < dim, 0 < b < dim
{
    return JHIP(a,b) / (double)(jhip_sum) ;
}

// Função de distribuição de probabilidades da imagem A, 0 < a < dim.

static double Pa(int a)
{
    int i;
    long sum;

    sum = 0;
    for (i=0; i<dim; i++)
        sum += JHIP(a,i);

    return sum / (double)(jhip_sum) ;
}

// Função de distribuição de probabilidades da imagem B, 0 < b < dim.

static double Pb(int b)
{
    int i;
    long sum;

    sum = 0;
    for (i=0; i<dim; i++)
        sum += JHIP(i,b);

    return sum / (double)(jhip_sum) ;
}
```

// Entropia do conjunto de imagens da modalidade A:

```
static double Ha(void)
{
    int      a;
    double   h, pa;
    h = 0.0;
    for (a=0; a < dim; a++)
    {
        pa = Pa(a);

        if (pa > 0.0)
            h += (- pa * log2(pa));
    }
    return h;
}
```

// Entropia do conjunto de imagens da modalidade B:

```
static double Hb(void)
{
    int      b;
    double   h, pb;
    h = 0.0;
    for (b=0; b < dim; b++)
    {
        pb = Pb(b);

        if (pb > 0.0)
            h += (- pb * log2(pb));
    }
    return h;
}
```

// Entropia conjugada dos conjuntos de imagens das modalidades A e B:

```
static double Hab(void)
{
    int      a,b;
    double   h, pab;
    h = 0.0;
    for (a=0; a < dim; a++)
        for (b=0; b < dim; b++)
        {
            pab = Pab(a,b) ;

            if (pab > 0.0)
                h += (- pab * log2(pab));
        }
    return h;
}
```

// Cálculo da IM dos conjuntos de imagens das modalidades A e B:

```
double MutualInformation(void)
{
    double  a,b, ab;

    Compute_jhip_sum();

    if (jhip_sum < 2)
        return 0.0;  //

    a  = Ha();
    b  = Hb();
    ab = Hab();

    //gprintf("Ha:%lf Hb:%lf Hab:%lf \n", a,b, ab);

    return (Ha() + Hb() - Hab());
}
```