

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Paula Rejane Beserra Diniz

**Segmentação de Tecidos Cerebrais Usando Entropia
Q em Imagens de Ressonância Magnética de
pacientes com Esclerose Múltipla**

Ribeirão Preto - SP

2008

Paula Rejane Beserra Diniz

**Segmentação de Tecidos Cerebrais Usando Entropia
Q em Imagens de Ressonância Magnética de
pacientes com Esclerose Múltipla**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre.

Área: Neurologia (Neurociências).

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos.

Ribeirão Preto - SP

2008

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Diniz, Paula Rejane Beserra.

Segmentação de Tecidos Cerebrais Usando Entropia Q em Imagens de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla / Paula Rejane Beserra Diniz; Orientador: Antônio Carlos dos

Santos – Ribeirão Preto, 2008.

89 págs, 12 ilustrações, 30cm.

Dissertação (Programa de Pós-graduação em Medicina - Área de Concentração: Neurologia / Neurociências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Esclerose Múltipla; 2) Segmentação automática; 3) Imagem de Ressonância Magnética; 4) Volumetria.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paula Rejane Beserra Diniz
Segmentação de Tecidos Cerebrais Usando Entropia Q em Imagens de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre.
Área de concentração: Neurologia / Neurociências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra a meus pais, Luiz Diniz Neto e Maria Eliane Beserra Diniz, pelo apoio, carinho, compreensão e incentivo, sem os quais eu não teria trilhado este caminho. E mesmo distantes se fazem presentes em cada momento.

A meus irmãos, Roberta e Paulo Roberto, pela paciência, força e amor incondicionais.

A meu namorado Michel por estar comigo em todos os momentos me dando força, sempre muito paciente e pronto a me ajudar.

A meus avôs paternos e avô materno pelo carinho, amor e incentivo.

A todos os meus tios, em especial, Nilza, Neildo (*in memoriam*), Júnior e Sirlene, por todo o apoio, amor, carinho e por sempre acreditarem no meu potencial.

E por fim, a todos aqueles que acreditaram e acreditam no meu trabalho e que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concluído.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na figura do departamento de Neurologia e Centro de Ciência das Imagens e Física Médica (CCIFM), pela oportunidade e suporte para que este trabalho fosse realizado.

Em especial, ao Prof. Antônio Carlos dos Santos e ao Prof. Luiz Otávio Murta Júnior, pela confiança, apoio, paciência e amizade, sem os quais este trabalho não teria tido continuidade.

Á todos os professores do Centro de imagens.

Á Doralina, pela avaliação clínica dos pacientes e em especial pela atenção e amizade.

Á Dona Elza e Ana Lúcia pelo carinho, atenção e apoio.

E por fim, aos meus inesquecíveis amigos do CCIFM, Rita, Luciana Rodrigues, Luciana Mijoler, Juciléia, Natália, Jessé, Cláudio, Gustavo, Júlio, Éderson, Daniel, Samir e Vinicius, pelas palavras de incentivo, atenção e carinho incondicionais.

A todos o meu MUITO OBRIGADA!

Resumo

Diniz, P.R.B. **Segmentação de Tecidos Cerebrais Usando Entropia Q em Imagens de Ressonância Magnética de pacientes com Esclerose Múltipla.** 2008. 89 pág. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

A perda volumétrica cerebral ou atrofia é um importante índice de destruição tecidual e pode ser usada para apoio ao diagnóstico e para quantificar a progressão de diversas doenças com componente degenerativo, como a esclerose múltipla (EM), por exemplo. Nesta doença ocorre perda tecidual regional, com reflexo no volume cerebral total. Assim, a presença e a progressão da atrofia podem ser usadas como um indexador da progressão da doença. A quantificação do volume cerebral é um procedimento relativamente simples, porém, quando feito manualmente é extremamente trabalhoso, consome grande tempo de trabalho e está sujeito a uma variação muito grande inter e intra-observador. Portanto, para a solução destes problemas há necessidade de um processo automatizado de segmentação do volume encefálico. Porém, o algoritmo computacional a ser utilizado deve ser preciso o suficiente para detectar pequenas diferenças e robusto para permitir medidas reprodutíveis a serem utilizadas em acompanhamentos evolutivos. Neste trabalho foi desenvolvido um algoritmo computacional baseado em Imagens de Ressonância Magnética para medir atrofia cerebral em controles saudáveis e em pacientes com EM, sendo que para a classificação dos tecidos foi utilizada a teoria da entropia generalizada de Tsallis. Foram utilizadas para análise exames de ressonância magnética de 43 pacientes e 10 controles saudáveis pareados quanto ao sexo e idade para validação do algoritmo. Os valores encontrados para o índice entrópico q foram: para o líquido cerebrospinal 0,2; para a substância branca 0,1 e para a substância cinzenta 1,5. Nos resultados da extração do tecido não cerebral, foi possível constatar, visualmente, uma boa segmentação, fato este que foi confirmado através dos valores de volume intracraniano total. Estes valores mostraram-se com variações insignificantes ($p \geq 0,05$) ao longo do tempo. Para a classificação dos tecidos encontramos erros de falsos negativos e de falsos positivos, respectivamente, para o líquido cerebrospinal de 15% e 11%, para a substância branca 8% e 14%, e substância cinzenta de 8% e 12%. Com a utilização deste algoritmo foi possível detectar um perda anual para os pacientes de 0,98% o que está de acordo com a literatura. Desta forma, podemos concluir que a entropia de Tsallis acrescenta vantagens ao processo de segmentação de classes de tecido, o que não havia sido demonstrado anteriormente.

Palavras-chaves: Esclerose Múltipla, Segmentação automática, Imagem de Ressonância Magnética, Volumetria.

Abstract

Diniz, P.R.B. **Cerebral tissue segmentation using q-entropy in multiple sclerosis magnetic resonance images**. 2008. 89 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

The loss of brain volume or atrophy is an important index of tissue destruction and it can be used to diagnosis and to quantify the progression of neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis. In this disease, the regional tissue loss occurs which reflects in the whole brain volume. Similarly, the presence and the progression of the atrophy can be used as an index of the disease progression. The objective of this work was to determine a statistical segmentation parameter for each single class of brain tissue using generalized Tsallis entropy. However, the computer algorithm used should be accurate and robust enough to detect small differences and allow reproducible measurements in following evaluations. In this work we tested a new method for tissue segmentation based on pixel intensity threshold. We compared the performance of this method using different q parameter range. We could find a different optimal q parameter for white matter, gray matter, and cerebrospinal fluid. The results support the conclusion that the differences in structural correlations and scale invariant similarities present in each single tissue class can be accessed by the generalized Tsallis entropy, obtaining the intensity limits for these tissue class separations. Were used for analysis of magnetic resonance imaging examinations of 43 patients and 10 healthy controls matched on the sex and age for validation of the algorithm. The values found for the entropic index q were: for the cerebrospinal fluid 0.2; for the white matter 0.1 and for gray matter 1.5. The results of the extraction of the tissue not brain can be seen, visually, a good target, which was confirmed by the values of total intracranial volume. These figures showed itself with variations insignificant ($p \geq 0.05$) over time. For classification of the tissues find errors of false negatives and false positives, respectively, for cerebrospinal fluid of 15% and 11% for white matter 8% and 14%, and gray matter of 8% and 12%. With the use of this algorithm could detect an annual loss for the patients of 0.98% which is in line with the literature. Thus, we can conclude that the entropy of Tsallis adds advantages to the process of target classes of tissue, which had not been demonstrated previously.

Key-words: Multiple Sclerosis, Automatic Segmentation, Magnetic Resonance Image, Volumetry.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Resultado do Filtro Anisotrópico. (a) Imagem original. (b) Pós-aplicação do filtro. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2: Resultado da limiarização. (a) Imagem resultante do Filtro Anisotrópico. (b) Imagem limiarizada. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3: Inicialização e deformação do ROI. (a) ROI inicial. (b) ROI deformado. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4: Máscara para extração da caixa craniana. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5: Resultado da extração da caixa craniana. (a) Imagem Original. (b) Imagem sem a caixa craniana. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6: Exemplo de segmentação usando Entropia Máxima. (a) Imagem original (b) Imagem original coregistrada com as máscaras resultantes da segmentação. Em azul está o líquido cefalorraquidiano, em branco está a substância cinzenta e em vermelho a substância branca. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7: Fluxograma mostrando todos os módulos do algoritmo para volumetria de substância branca, cinzenta e líquido cefalorraquidiano. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8: Extração da caixa craniana. (a) Imagem da base do crânio. (b) Imagem da região dos olhos. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 9: Exemplo de segmentação utilizando entropia de Shannon e entropia de Tsallis. As imagens que demonstram a segmentação dos tecidos estão coregistradas com a imagem original. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Erro relativo em função do valor de q para cada estrutura a ser segmentada.

..... **Erro! Indicador não definido.**

Gráfico 2: Comparação com outros métodos de segmentação por limiarização.....**Erro!**

Indicador não definido.

Gráfico 3: Perda volumétrica por classificação clínica no intervalo de tempo de 1 ano.

..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE SIGLAS

IRM	Imagem por Ressonância Magnética
EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
RR	Recorrente Remitente
SP	Secundariamente Progressiva
PP	Primariamente Progressiva
SB	Substância Branca
SC	Substância Cinzenta
LCR	Líquido cefalorraquidiano
FPC	Fração de Parênquima Cerebral
RF	Radiofrequência
SE	Spin Echo
GRE	Gradiente Echo
BGS	Boltzmann-Gibbs-Shannon
FP	Falso-positivo
FN	Falso-negativo
ROI	Região de Interesse (Region Of Interest)
TR	Tempo de Repetição
TE	Tempo de Eco
CN	Controles Normais

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Dados demográficos **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2: Valor de q ótimo para segmentação de cada estrutura de interesse e erro total relativo ao valor de q **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3: Comparação dos volumes, em centímetros cúbicos, do volume intracraniano total. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4: Erros por região de interesse **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5: Valores médios e de desvio padrão da FPC dos controles normais (CN) e dos pacientes..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6: Valores de média e desvio padrão da perda anual pela classificação clínica (primariamente progressiva (PP), recorrente remitente (RR) e secundariamente progressiva (SP))..... **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA E ATROFIA	17
1.2. IMAGENS DIGITAIS	20
1.2. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	20
1.3. PROCESSAMENTO DE IMAGENS	22
1.4. A IMAGEM COMO FERRAMENTA QUANTITATIVA.....	23
1.5. SEGMENTAÇÃO DE IMAGENS	24
1.6. CÁLCULO DE VOLUME.....	25
1.7. SEGMENTAÇÃO DE VOLUMES PARCIAIS DO CÉREBRO PARA QUANTIFICAÇÃO DE ATROFIA EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	25
1.8. MOTIVAÇÃO	26
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS.....	16
2.1. OBJETIVOS.....	26
CAPÍTULO 3: CASUÍSTICA E MÉTODO ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
3.1. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.2. A CASUÍSTICA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.2. O ALGORITMO PARA QUANTIFICAÇÃO VOLUMÉTRICA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
DEFINIDO.	
3.2.1. <i>Extração do tecido extra-encefalico</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.2.2. <i>Segmentação dos tecidos cerebrais (Substância Branca, Substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano).....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>

3.2.3. *Volumetria*..... **Erro! Indicador não definido.**

3.3. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DOS RESULTADOS DA SEGMENTAÇÃO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

3.3.1. *Erro total*..... **Erro! Indicador não definido.**

3.3.2. *Erro de Falso-Positivo*..... **Erro! Indicador não definido.**

3.3.3 *Erro Falsos-negativos*..... **Erro! Indicador não definido.**

4.7. FRAÇÃO PARENQUIMATOSA CEREBRAL (FPC)..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

CAPÍTULO 4: RESULTADOS..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.1. BUSCA PELO MELHOR VALOR DE Q PARA A SEGMENTAÇÃO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.2. AVALIAÇÃO DA EXTRAÇÃO DO TECIDO NÃO CEREBRAL **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.3. AVALIAÇÃO DO LÍQUIDO CEREBRORRAQUIDIANO... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.4. AVALIAÇÃO DA SUSTÂNCIA BRANCA..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.5. AVALIAÇÃO DA SUSTÂNCIA CINZENTA **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.6. COMPARAÇÃO COM OUTROS MÉTODOS DE LIMIAÇÃO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

4.7. FRAÇÃO PARENQUIMATOSA CEREBRAL (FPC)..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

CAPÍTULO 5: DISCUSSÃO..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

5.1. BUSCA PELO MELHOR VALOR DE Q PARA A SEGMENTAÇÃO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

5.2. AVALIAÇÃO DA EXTRAÇÃO DO TECIDO NÃO CEREBRAL E DA SEGMENTAÇÃO DOS TECIDOS CEREBRAIS **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

5.3. COMPARAÇÃO COM OUTROS MÉTODOS DE LIMIAZIZAÇÃO **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

5.4. FRAÇÃO PARENQUIMATOSA CEREBRAL (FPC)..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 45

ANEXOS ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

CAPÍTULO 1: Introdução e Revisão da Literatura

A segmentação do tecido cerebral é fundamental no processamento de imagens para a quantificação da atrofia em doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla, por exemplo. O cálculo de volume cerebral global é um processo simples e muito útil clinicamente. Porém, está suscetível a variações que implicarão em um erro quando os dados forem analisados evolutivamente. Para tornar este processo muito mais confiável recomenda-se o uso de programas para o auxílio, ou mesmo, para a execução da segmentação e por fim volumetria.

Uma das técnicas que foi bastante utilizada, por ser computacionalmente mais simples, é a segmentação baseada em limiarização. Porém esta, não foi prosperamente usada devido à falta de um método de determinação do limiar que fosse automático e seguro. O método proposto, neste trabalho, consiste em procurar o melhor limiar de intensidade utilizando o valor máximo da entropia generalizada de Tsallis. [1]

A entropia de Tsallis é uma nova formulação para a entropia mecânica estatística que leva em conta as correlações de longo alcance entre sistemas constituídos por corpos e que possuem a propriedade de multifractalidade, que aparece em macro-estados. A entropia clássica de Shannon considera, implicitamente, as partículas de um sistema estatisticamente independentes, já a entropia de Tsallis considera essas partículas interdependentes entre si. Estes conceitos podem ser aplicados em imagens digitais considerando a correlação entre os diferentes pixels e o padrão fractal, encontrado em várias imagens. [1]

Neste estudo a entropia de Tsallis é usada como critério de informação para aperfeiçoar a técnica de segmentação por limiarização. Nós Procuramos o parâmetro q , relacionado às conseqüências estatísticas de correlações entre os pixels, para obter a melhor segmentação para cada um dos tecidos de interesse. O resultado final foi uma ferramenta, desenvolvida

em Java, baseada em imagens por ressonância magnética que segmenta e calcula os volumes de substância branca, cinzenta e de líquido cefalorraquidiano.

Este manuscrito está organizado da seguinte forma: No capítulo 2 apresentam-se os objetivos do trabalho, no capítulo 3 os materiais e o método desenvolvido, no capítulo 4 os resultados e nos capítulos 5 e 6 apresenta-se, respectivamente, as discussões e as conclusões.

1.1. Esclerose Múltipla e atrofia

A Esclerose Múltipla (EM) é entendida hoje como uma doença auto-imune geneticamente determinada, com modulação ambiental, que afeta principalmente adultos jovens e é caracterizado pela destruição inflamatória multifocal da mielina no sistema nervoso central, de maneira multifásica. Achados patológicos incluem múltiplas áreas de infiltração linfomonocitária e macrofágica perivenular, associadas com focos de desmielinização por toda substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC). Manifestações clínicas incluem perda visual, transtornos de movimentos extra-oculares, parestesias, perda de sensibilidade, fraqueza, disartria, espasticidade, ataxia e disfunção esfinteriana. O padrão usual é o de ataques recorrentes seguidos de remissão, com recuperação parcial ou total, porém formas agudas fulminantes e crônicas progressivas primárias também existem. [2] Ocorre com frequência diferente em diversos países, havendo nos Estados Unidos mais de 350.000 pacientes. Sua distribuição geográfica não é homogênea, existindo um nítido predomínio da doença nas regiões distantes do equador, principalmente no hemisfério norte. Embora não atinja exclusivamente um determinado sexo, sua ocorrência é significativamente maior entre as mulheres (cerca de 70% dos portadores são do sexo feminino). Por ser uma doença de pessoas jovens, que se

inicia mais freqüentemente entre 20 e 30 anos de idade, a esclerose múltipla ocasiona um custo econômico-social muito elevado, uma vez que acomete pessoas que estão na sua fase de maior capacidade produtiva, levando-as à desabilidade grave, que perdura durante muitos anos. [3] A EM apresenta uma alta morbidade e baixa mortalidade, levando os pacientes a conviver com a doença por cerca de 40 anos, muitos em cadeira de rodas ou restritos ao leito.

Existem várias formas de apresentação clínica da EM, que são denominadas “variantes de EM”. A forma clássica é caracterizada por surtos ou recorrências, seguidos de remissão, geralmente com regressão total dos sintomas nos primeiros surtos. Porém, na maioria das vezes passa a ocorrer um déficit residual e uma evolução progressiva mais tardiamente. A primeira fase é denominada recorrente-remitente (RR) e a fase mais tardia secundariamente progressiva (SP). Após um período de cerca de 8 a 15 anos, a doença costuma entrar na fase SP. Cerca de 15% dos pacientes iniciam o quadro já com a fase progressiva, sendo denominados primariamente progressivo (PP). [4-5]

No estudo destas e de outras doenças do SNC o uso de Imagens de Ressonância Magnética (IRM) se tornou a primeira escolha, pois esta técnica provou ser muito sensível para detectar lesões e alterações ao longo do tempo. Na EM as IRM são usadas como instrumento principal para o diagnóstico e para monitorar os efeitos progressivos do tratamento destas doenças. [6 - 10] Na EM existe uma baixa correlação entre a ocorrência de lesões cerebrais e a sintomatologia clínica, com muitas lesões ocorrendo de maneira silenciosa, sem serem detectadas ao longo do tempo. Somente lesões que acometem áreas relacionadas com funções eloqüentes produzem sintomas e sinais neurológicos. Correlações mais fortes foram encontradas entre a desabilidade, medida por escalas de déficits clínicos, e os marcadores de EM, tais como a avaliação quantitativa de

atrofia cerebral ou espinhal. [6] Estas constatações, embasadas em exames histopatológicos, sugerem que o desenvolvimento da disfunção neurológica permanente está associado com atrofia do cérebro e da medula espinhal. [7 - 14]

Atrofia é a diminuição no tamanho de uma célula, tecido, órgão ou múltiplos órgãos, associada com uma variedade de condições patológicas, como alterações celulares anormais, isquemia, desnutrição ou alterações hormonais. [15] A perda de axônios na EM, seguida da perda neuronal, parece ser fator dominante para a ocorrência de atrofia. Embora existam controvérsias, o desenvolvimento da atrofia na EM parece estar associado com a perda progressiva de mielina, axônios e, secundariamente, de corpos neuronais, sendo mais expressiva na fase SP da doença, quando o acúmulo de lesões ao longo dos anos atinge um limiar responsável pela perda volumétrica perceptível.

A medida do volume global do cérebro através de IRM é um marcador potencial para monitorar quantitativamente o curso da doença. Porém, uma informação mais completa é obtida com o cálculo isolado do volume da substância branca (SB) e da substância cinzenta (SC). Até hoje a variação dos volumes fracionários da SB e da SC na EM foram pouco explorados [16-18], predominando na literatura os estudos com volume cerebral global. Sabe-se que a perda tecidual não está restrita à SB, mas que a SC está afetada também. [18] Os estudos recentes sugerem que nesta doença a atrofia da SB e SC não ocorrem sempre simultaneamente, mas podem ser relacionadas a processos degenerativos independentes que variam de acordo com o tipo da progressão da doença. Assim, é intuitivo prever que a quantificação do grau de atrofia nestas duas classes de tecidos tenha interesse fisiopatológico e, provavelmente, utilidade clínica.

Para uma melhor compreensão da metodologia utilizada neste trabalho é fundamental o entendimento de alguns conceitos, como o de imagens digitais, processamento de imagens e o princípio da IRM.

1.2. Imagens Digitais

Uma imagem digital, discreta e em tons de cinza, pode ser definida como sendo uma função bi-dimensional, $f(x, y)$, em que x e y são coordenadas espaciais, e a amplitude da função f no par de coordenadas (x, y) é chamada de intensidade ou nível de cinza de um ponto na imagem. Cada ponto da matriz que forma a imagem é chamado de elemento da imagem, ou “pixel” e pode representado por quadrados com dimensões $\Delta x = \Delta y$. [19]

A profundidade em uma imagem corresponde à quantidade de bits utilizada para quantizar os valores dos pixels, por exemplo, um pixel que possui profundidade um, ou seja, um bit por pixel poderá assumir apenas duas cores como preto ou branco. [19] Quando ao pixel temos uma profundidade associada, passamos a chamar o elemento da imagem como voxel.

1.2. Imagem por Ressonância Magnética

Uma abordagem muito extensa sobre a física da RM fugiria ao escopo deste trabalho, porém uma discussão sucinta dos princípios de geração do sinal e da construção de seqüências se faz necessário. A imagem de RM é gerada pela análise da resposta dos prótons do hidrogênio (H^+) a um pulso de radiofrequência (RF), após o paciente ter sido colocado no centro de um forte campo magnético o qual “alinha” o campo magnético dos seus prótons, fazendo com que estes respondam de maneira conjunta. A RF transmite

energia para os prótons, porém, cessado o pulso de RF estes voltam ao equilíbrio liberando a energia recebida, um processo chamado **relaxação**. Esta energia liberada pode ser captada por uma bobina especial, na forma de um sinal. Os prótons de H⁺ de diferentes moléculas (água, gordura, proteína, etc.), possuem relaxação diferente, conforme o arranjo molecular e o meio em que se encontram. Pela percepção destas diferenças de relaxação dos prótons é que se consegue fazer uma imagem de RM, com capacidade para dar um alto contraste entre os tecidos.

Mais que um exame, a RM é um conjunto de técnicas, sendo possível uma infinidade de variações na combinação de pulsos de RF, com intervalo e potência diferentes, assim como variações do momento em que se vai recolher o sinal da relaxação da amostra. Cada variação implicará em uma modificação na imagem obtida, na detecção de uma característica diferente do sinal. Esta “combinação de parâmetros” é denominada de “**seqüência de pulso**”. Cada seqüência é repetida muitas vezes para se obter uma imagem. O intervalo de tempo entre cada pulso inicial das seqüências e o seguinte, é denominado “tempo de repetição” (TR). O intervalo entre o pulso e o recolhimento do sinal da relaxação é denominado “tempo de eco” (TE). As seqüências são programadas para buscar um objetivo específico. Por exemplo, ou se observa a densidade de prótons de um tecido, ou se analisa a relaxação no sentido paralelo ao campo magnético, ou se analisa a perda de coerência de fase entre os prótons, etc. Cada uma destas informações implicará em uma inferência anatomopatológica e clínica, resultando imagens muito diferentes entre si. Assim, uma lesão poderá passar despercebida em uma seqüência de RM e ser muito bem demonstrada em outra. Esta constatação coloca a necessidade de se elaborar protocolos de estudo dirigidos para cada tipo de patologia, sempre incluindo seqüências para cobrir os possíveis diagnósticos diferenciais.

Cada tipo de seqüência recebe um nome. Por exemplo, a seqüência com um pulso de RF de 90° seguido de outro pulso de 180° para realinhamento e percepção do eco dos prótons, é chamada de “Spin Echo” (SE). A seqüência com um pulso de RF menor que 90° , realinhamento usando-se a inversão do campo gradiente e recebimento do eco, é chamada de “Gradiente Echo” (GRE). A grande expansão da aplicação clínica da imagem por RM foi ligada à introdução das seqüências do tipo “Spin Echo” (SE), que possibilitam uma imagem anatômica mais detalhada e alto grau de contraste e com uma relação sinal ruído muito boa, embora mais demoradas. Nas seqüências SE, o tempo entre os pulsos e o tempo de recebimento do sinal são longos. Isto é o TR e o TE são longos. Por este motivo, o sangue circulante aparece em preto porque o eco do próton não está mais no plano do corte quando o sinal é captado, dando a imagem de “ausência de sinal” (“signal void”). Este efeito é tanto maior quanto maior for o TE, e quanto mais rápido for o fluxo, uma vez que teremos menos sinal à medida que demoramos mais para captá-lo. [20] As seqüências denominadas “Gradiente Echo” (GRE), muito mais rápidas, por não usar o pulso de 180° para realinhamento, trabalhando com TR e TE muito curtos, apresentam o sangue circulante como uma imagem brilhante [21].

As imagens médicas acrescentam informações anatômicas ao diagnóstico convencional. Com as IRM é possível obter mais do que informações visuais. Com a aplicação de técnicas de processamento de imagens é possível extrair informações quantitativas como, por exemplo, o volume de uma estrutura. [23]

1.3. Processamento de Imagens

Imagens digitais podem ser manipuladas de várias formas, indo desde um processamento mais simples como a ampliação, a redução e ajustes de brilho e contraste,

até um processamento mais complexo como a caracterização de uma imagem. [19] Desta forma é possível definir o processamento de imagens como sendo o processo de manipulação e extração de informações a partir de uma imagem usando computadores. [19]

1.4. A Imagem como Ferramenta Quantitativa

O uso de IRM como uma ferramenta quantitativa atraiu grande interesse de vários centros de pesquisa, pois esta vem provendo melhorias na sensibilidade e a redução da subjetividade durante a avaliação visual. Tal fato criou um impacto significativo na identificação de anormalidades em tecidos. [22]

A quantificação em IRM permite estudar as mudanças biológicas intrínsecas às doenças e a resposta delas aos potenciais tratamentos, podendo proceder à avaliação de forma mais precisa e satisfatória. Problemas de reprodutibilidade e interpretação são substancialmente reduzidos. [23]

Com a análise quantitativa de IRM, o diagnóstico por imagem deixa de ser um processo restrito a elementos semiológicos qualitativos e passa a envolver medidas, e toda uma gama de medidas que podem ser utilizadas em testes estatísticos capazes de detectar diferenças sutis e análises entre grupos. [23]

O processo de quantificar parâmetros no cérebro necessariamente leva mais tempo e esforço que um estudo qualitativo direto. Para tanto se faz necessário o desenvolvimento de ferramentas computacionais, capazes de extrair as informações de interesse. [23]

A técnica de processamento mais comum para diagnóstico quantitativo é a volumetria. Esta se divide em duas etapas: Segmentação (identificação de limites) e cálculo de volume da estrutura ou tecido segmentado.

1.5. Segmentação de Imagens

A segmentação ou delimitação de uma estrutura ou órgão é um processo fundamental em muitas aplicações em imagens médicas. Pode ser usada, por exemplo, para o cálculo de volume ou para extração de outras características. Ela consiste na subdivisão de uma imagem em regiões distintas, levando-se em consideração duas propriedades básicas das imagens em tons de cinza: a descontinuidade e a similaridade. De uma maneira mais específica, a segmentação pode ser encarada como a localização das fronteiras ou limites entre regiões com intensidades homogêneas. [19]

Em relação ao cérebro humano, uma possibilidade é segmentá-lo em três componentes básicos: SB, SC e LCR.

Existem três modalidades de segmentação. São elas:

- **Manual:** Neste método o usuário define, ponto a ponto, o contorno da região de interesse (ROI). Desta forma, exige que o indivíduo tenha um conhecimento adequado quanto à anatomia da estrutura e seja muito consistente em tarefas repetidas. É a técnica que demanda mais esforço e tempo, além disso, apresenta altos índices de variações intra e inter observadores.
- **Semi-automática:** Nesta técnica ainda há interferência limitada do usuário, que atua como um supervisor, usando alguma ferramenta automática, como um filtro da intensidade do sinal (threshold), por exemplo, mas decidindo se o limite está correto ou não, com base em sua capacidade de discernimento.
- **Automática:** É um dos processos mais difíceis em processamento de imagens. Consiste em achar os limites da região de interesse sem a necessidade da interação humana. A escolha do método a ser utilizado é ditada principalmente

pelas características intrínsecas do problema. Sua maior vantagem é a menor variação entre resultados.

As aplicações na medicina são, principalmente, para a detecção de órgãos, na volumetria e outras medidas quantitativas, na determinação de forma e reconstruções 3D.

1.6. Cálculo de Volume

A mensuração do volume é a etapa da volumetria mais simples dentre todas. Consiste, basicamente, na contagem de pixels da área da ROI e a multiplicação deste valor pelo valor da espessura do corte, somando-se então os valores obtidos corte a corte. [23]

1.7. Segmentação de volumes parciais do cérebro para quantificação de atrofia em doenças neurodegenerativas

Existem várias indicações para medidas do volume do cérebro. Os principais campos de aplicação são diagnóstico, monitoração da doença, e avaliação de tratamentos potenciais na EM [24-26] e em outras doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, por exemplo. [27-28] Rudick e colaboradores propõem um índice denominado fração de parênquima cerebral (FPC), que é definida como a razão entre o volume do parênquima encefálico e o volume intracraniano total, índice este usado como um marcador para processos patológicos destrutivos nos pacientes com EM. [25] Este índice foi proposto para evitar a interferência de fatores externos ao encéfalo e doenças como o tamanho corporal e craniano, por exemplo. Aprimorando a medida do volume global do encéfalo, outros autores usaram a segmentação de SB e SC como, por exemplo, De Stefano que encontrou uma perda substancial de volume de substância cinzenta cortical na EM. [26]

As medidas de alterações cerebrais progressivas necessitam de técnicas muito sensíveis, capazes de detectar variações pequenas e precisas, pois as mudanças do volume encefálico, ao longo do tempo, não são grandes.

Dependendo da técnica usada, a redução do volume do cérebro é relatada entre 0,6 e 1,0 % por ano em pacientes com EM. No contraste, a redução anual relatada do volume total do cérebro em controles saudáveis adultos (19-53 anos) varia de 0,1 a 0,3% e é principalmente devido à diminuição da substância cinzenta. A diminuição natural da substância cinzenta pode ser inclusive mais lenta, com uma perda de volume de menos de 0,1% ao ano, relata Lukas e colaboradores. [24]

Fox e colaboradores propõem o uso da combinação do co-registro e a subtração digital das imagens por RM para se determinar as diferenças de volume, ao longo do tempo, do cérebro de pacientes com Alzheimer, [27] exemplificando outra técnica para mensuração da atrofia. Porém o método apresentado é pouco específico para localização da atrofia, sendo indicado, apenas para quantificação de atrofia global.

Embora a atrofia cerebral seja medida em diversos estudos longitudinais, há, ainda, uma falta de consenso no método mais apropriado a ser usado. [24]

1.8. Motivação

A quantificação do volume cerebral é um procedimento relativamente simples, porém, quando feito manualmente é extremamente trabalhoso, consome grande tempo de trabalho e está sujeito a uma variação muito grande inter e intra-observador. Portanto, para minimizar estes problemas a utilização de um processo automatizado de segmentação do volume encefálico está claramente indicada. Porém, o algoritmo computacional a ser utilizado deve ser preciso o suficiente para detectar pequenas

diferenças e para permitir medidas reprodutíveis a serem utilizadas em acompanhamentos evolutivos. Embora a atrofia cerebral seja medida em diversos estudos longitudinais, há, ainda, uma falta de consensos no método mais apropriado a ser usado.

CAPÍTULO 2: Objetivos

2.1. Objetivos

Os objetivos deste projeto são:

- a)* Determinar um parâmetro estatístico de segmentação para cada um dos três tecidos cerebrais utilizando a entropia generalizada de Tsallis.
- b)* Programar e validar uma ferramenta de software a ser utilizado no Centro de Imagens da FMRP-USP, avaliando a sua acurácia em imagens de voluntários e pacientes.

CAPÍTULO 6: Conclusões

Desta forma podemos concluir que:

1. O uso da entropia de Tsallis produz melhores resultados na segmentação dos tecidos por obter uma melhor identificação do limiar e na inclusão de volume parcial entre as classes. Os valores de q ideais para a segmentação das classes são: $LCR = 0,2$, $SB = 0,1$, $SC = 1,5$, o que não havia sido demonstrado anteriormente.
2. O organograma, aqui proposto, resultou num algoritmo computacional capaz de detectar perda volumétrica nos pacientes com a fase progressiva da doença, distinguindo estes dos pacientes na fase inicial e dos controles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McFarland HF. The lesion in multiple sclerosis: clinical, pathological, and magnetic resonance imaging considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64 Suppl 1:S26-30.
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: < <http://www.bvs.br/> > Acesso em: 31 de Março de 2006.
3. Universidade Federal de Minas Gerais. HC promove simpósio sobre esclerose múltipla. Ed.Minas Gerais, 2005 Disponível em: <<http://www.ufmg.br/online/arquivos/001499.shtml>> Acesso em: 31 de março de 2006.
4. Lublin, F. D. e S. C. Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, v.46, n.4, Apr, p.907-11. 1996.
5. Santos, A. C. Quantificação das mudanças no encéfalo causadas pela esclerose múltipla usando ressonância magnética. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007. 132 p.
6. Rovaris M, Filippi M (1999) Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 12:337–344
7. DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990; 40:872–83.

8. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340: 1179–83.
9. Davis PC, Gearing M, Gray L, et al. The CERAD experience, part VIII: neuroimaging-neuropathology correlates of temporal lobe changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 178–79.
10. Rusinek H, de Leon MJ, George AE, et al. Alzheimer's disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 109–14.
11. Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ (1996) Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis: a serial MRI study. *Brain* 119:2009–2019
12. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ (1996) Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 119:701–708
13. Phillips MD, Grossman RI, Miki Y, Wei L, Kolson DL, van Buchem MA, Polansky M, McGowan JC, Udupa JK (1998) Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of

- lesion burden in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1055–1060
14. Edwards SG, Gong QY, Liu C, Zvartau ME, Jaspán T, Roberts N, Blumhardt LD (1999) Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain* 122:291–301
 15. Sociedade Paulista de Psiquiatria Clínica Disponível em: <www.sppc.med.br> Acesso em: 19 de fevereiro de 2006.
 16. Liu C, Edwards S, Gong Q, Roberts N, Blumhardt LD (1999) Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:323–330
 17. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Nyul LG, Kolson DL (2001) Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology* 220:606–610
 18. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH (2002) Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 125:327–337
 19. Gonzales and Wintz. *Digital image Processing*: Addison Wesley. 1992.

20. Edelman, R. R. e S. Warach. Magnetic resonance imaging (1). N Engl J Med, v.328, n.10, Mar 11, p.708-16. 1993.
21. Wedeen, V. J., R. A. Meuli, R. R. Edelman, *et al.* Projective imaging of pulsatile flow with magnetic resonance. Science, v.230, n.4728, Nov 22, p.946-8. 1985.
22. Rinck, P. Ressonância Magnética: Revinter. 2004. 256 p.
23. Tofts, P. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons Ltd. 2003. 650 p.
24. Lukas, C., Hahn, H.K., Bellenberg, B., et al.: Sensitivity and reproducibility of a new fast 3D segmentation technique for clinical MR based brain volumetry in multiple sclerosis. Neuroradiology (2004)
25. Rudick, R.A., Fisher, E., Lee, J.C., et al.: Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology 53 (1999) 1698–1704
26. De Stefano, N., Matthews, P.M., Filippi, M., et al.: Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability. Neurology 60 (2003) 1157–1162
27. Fox, N.C., Freeborough, P.A., Rossor, M.N.: Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. Lancet 348 (1996) 94–97

28. Brunetti, A., Postiglione, A., Tedeschi, E., et al.: Measurement of global brain atrophy in Alzheimer's disease with unsupervised segmentation of spin-echo MRI studies. *J Magn Reson Imaging* 11 (2000) 260–266.
29. Site do imageJ. Disponível em: < <http://rsb.info.nih.gov/ij/> > Acesso em: 07 de fevereiro de 2008.
30. Smith, S. M., Y. Zhang, *et al.* Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, v.17, n.1, Sep, p.479-89. 2002.
31. Silva, J. S., Santos, B. S., et al. Modelos Deformáveis na Segmentação de Imagens Médicas: uma introdução. *Revista do Detua*, v.4, p. 360-367. 2004.
32. John G. Sled, Alex P. Zijdenbos, Member, IEEE, and Alan C. Evans. A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data.
33. Perona, P. e J. Malik. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence.*, v.2, p.10. 1990.
34. C.E. Shannon, "A Mathematical Theory of Communication", *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379-423, 623-656, 1948.
35. Lyra, M. L. and Tsallis, C. 1998. "Nonextensivity and multifractality in low-dimensional dissipative systems." *Physical Review Letters*, vol. 80, p. 53-56.

36. Deglinc, H. J., R. M. Rangayyan, *et al.* Three-Dimensional Segmentation of the Tumor in Computed Tomographic Images of Neuroblastoma. Journal of Digital Imaging, v.20, p.72-87. 2007.
37. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Sep;22(8):1483-9.
38. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, *et al.* Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*
39. Site da ferramenta NU_CORRECT. Disponível em: <<http://wiki.bic.mni.mcgill.ca/index.php/N3>> Acesso em: 11 de junho de 2007.
40. Site da ferramenta no Mincresample. Disponível em: <<http://wiki.bic.mni.mcgill.ca/index.php/MincresampleManPage>> Acessado em: 11 de junho de 2007.
41. Site do IME. Disponível em: <<http://www.ime.usp.br/~abvg/rfinal/node10.html>> Acessado em: 11 de junho de 2006.
42. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain.* 1993;116(Pt 3):681-93.

43. Prineas JW, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1979 Jan;5(1):22-31.