

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação
Departamento de Engenharia Biomédica

Quantificação Semi-automática da Perfusão Miocárdica em Imagens de Ecocardiografia com Contraste

Autor: Marden Leonardi Lopes
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Tavares Costa
Co-Orientadores: Prof. Dr. Marco Antonio Gutierrez
Prof. Dr. Wilson Mathias Jr.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Tavares Costa (DEB/FEEC/UNICAMP)
Prof. Dr. José Wilson Magalhães Bassani (DEB/FEEC/UNICAMP)
Prof. Dr. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira (PEB/COPPE/UFRJ)
Prof. Dr. Sérgio Shiguemi Furuie (INCOR/USP)
Profa. Dra. Márcia Azevedo Caldas (INCOR/USP)
Profa. Dra. Vera Lúcia da Silveira Nantes Button (DEB/FEEC/UNICAMP)

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia
Elétrica e de Computação para a obtenção do
grau de Doutor em Engenharia Elétrica, área de
concentração Engenharia Biomédica.

Campinas, Fevereiro de 2005.

Brasil

Este exemplar corresponde a redação final da tese
defendida por MARDEN LEONARDI
LOPES e aprovada pela Comissão
Julgada em 25 / 02 / 2005

Orientador

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	7/UNICAMP
	L881q
V	EX
TOMBO BC	071021
PROC.	12/06
C	☐
D	☒
PREÇO	11.00
DATA	21/3/06
Nº CPD	

Bibnd 375657

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

L881q Lopes, Marden Leonardi
Quantificação semi-automática da perfusão miocárdica
em imagens de ecocardiografia com contraste / Marden
Leonardi Lopes. --Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientadores: Eduardo Tavares Costa, Marco Antonio
Gutierrez e Wilson Mathias Jr.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

1. Ultra-som. 2. Ultra-som na medicina. 3.
Processamento de imagens. 4. Ecocardiografia. I. Costa,
Eduardo Tavares. II. Gutierrez, Marco Antonio. III.
Mathias Jr., Wilson. IV. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de
Computação. VI. Título.

Título em Inglês: Semiautomatic quantification of the myocardial perfusion in contrast
echocardiographic images.

Palavras-chave em Inglês: Ultrasound, Ultrasound in medicine, Images processing
echocardiography.

Área de concentração: Engenharia Biomédica.

Titulação: Doutor em Engenharia Elétrica

Banca examinadora: José Wilson Magalhães Bassani, Wagner Coelho de Albuquerque
Pereira, Sérgio Shiguemi Furuie, Márcia Azevedo Caldas, Vera
Lúcia da Silveira Nantes Button

Data da defesa: 25/02/2005

Resumo

Embora alguns equipamentos atuais de imagem por ultra-som ofereçam ferramentas específicas para estudos de Ecocardiografia por Contraste de Microbolhas (ECM) e apesar do potencial comprovado da técnica para a análise quantitativa da perfusão miocárdica, seu uso se restringe praticamente à interpretação qualitativa (visual) das imagens clínicas. Este fato é normalmente atribuído à inexistência de métodos de quantificação rápidos, e ao mesmo tempo robustos, para utilização direta na rotina clínica. Os métodos propostos na literatura e alguns *softwares* disponibilizados recentemente no mercado requerem quantificações *offline*, principalmente devido à falta ou ineficiência das ferramentas para alinhamento das imagens da sequência de ECM e para colocação de regiões de interesse (ROIs).

O objetivo desta tese foi o desenvolvimento de um método rápido e de fácil utilização para quantificação semi-automática da perfusão miocárdica por ECM, com ênfase na automatização do alinhamento das imagens e da colocação de ROIs. Para o alinhamento (translação e rotação) foram desenvolvidos dois algoritmos baseados em *Template Matching*, técnicas de busca rápida e correlação. A colocação de ROIs é feita de forma automática e padronizada a partir de um contorno da parede miocárdica desenhado pelo usuário.

Foi implementado um programa para quantificação em ECM com base no método desenvolvido e este protótipo foi testado com 30 sequências de ECM (570 imagens). Testes quantitativos demonstraram precisão média no processo de alinhamento de 1 *pixel* (para translação) e 1 grau (para rotação), com exatidão aproximada de ± 1 *pixel* e de ± 1 grau. Testes qualitativos indicaram colocação ótima das ROIs em cerca de 67% das sequências analisadas. De forma geral, os resultados de quantificação foram equivalentes aos de um processo com alinhamento automático e ajuste manual de *offsets* remanescentes, ou mesmo aos de um processo com alinhamento de quadros totalmente manual. A variabilidade intra-observador verificada foi pequena e estatisticamente insignificante. O tempo de processamento do protótipo baseado no método desenvolvido foi aproximadamente 50% menor que o de um processo de quantificação equivalente com ajuste manual dos quadros pré-alinhados.

Abstract

Although some current commercial ultrasound machines incorporate tools for Myocardial Contrast Echocardiography (MCE) and the technique has a great potential for quantitative analysis of myocardial perfusion, its use is practically restricted to qualitative (visual) interpretation of clinical data. This is due to the lack of fast and robust quantification systems to be used in the clinical practice. Quantification methods found in the literature and some commercial softwares now available demand extra time for offline quantification, mainly due to the lack or inefficiency of images alignment and regions of interest (ROIs) placement.

The objective of this thesis was the development of a fast, easy-to-use semi-automatic method for perfusion quantification in MCE, emphasizing the automatization of images alignment and of the placement of regions of interest. To align images (translation and rotation) we have developed two algorithms based on template matching, fast search algorithms and correlation. ROI's placement over myocardium wall is automatic and standardized and starts with the user drawing the myocardium borders.

It has been implemented a software for MCE quantification based on the developed method and this prototype was tested with thirty MCE sequences (570 images). Quantitative tests have shown mean precision of 1 pixel (translation) and 1 degree (rotation) in the alignment process, and accuracy around ± 1 pixel and ± 1 degree. Qualitative tests have shown optimal placement of ROIs over myocardium in about 67% of tested sequences. In general, quantification results have shown that the method performance is similar to a quantification process with automatic alignment and manual adjustment of remaining shifts (translation and rotation), or also to a process with a full manual alignment of frames. Intra-observer variability was small and statically insignificant. The computational time of the prototype based on the developed method was around 50% less than the computational time of a similar quantification process with manual adjustments of pre-aligned frames.

Sumário

<i>Resumo</i>	<i>i</i>
<i>Abstract</i>	<i>iii</i>
<i>Sumário</i>	<i>v</i>
<i>Índice de Figuras</i>	<i>xi</i>
<i>Índice de Tabelas</i>	<i>xxv</i>
<i>Capítulo 1 - Introdução</i>	<i>1</i>
1.1 Objetivos.....	4
<i>Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica</i>	<i>5</i>
2.1 O Agente de Contraste de Microbolhas.....	5
2.2 Técnicas de Imagem para ECM.....	7
2.2.1 Imagem Intermitente versus Imagem da Perfusão em Tempo Real.....	12
2.3 Quantificação da Perfusão Miocárdica por ECM.....	13
2.3.1 Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano	17
2.3.2 Sistemas para Quantificação da Perfusão por ECM	19
2.3.2.1 Métodos de Quantificação apresentados na Literatura	21
2.3.2.2 Softwares Comerciais para Análise de Sequências de ECM.....	25
2.4 Alinhamento de Imagens Médicas.....	27
2.4.1 Classificação e Especificação dos Métodos de Alinhamento	30
2.4.2 Alinhamento de Imagens por <i>Template Matching</i>	34
2.4.2.1 Medidas de Similaridade para Imagens de ECM	37
2.4.2.2 Técnicas de Busca Rápida para Algoritmos de Otimização.....	41
<i>Capítulo 3 – Material e Métodos</i>	<i>47</i>
3.1 O Método de Quantificação Proposto	48

3.1.1	Escolha da Imagem de Referência	49
3.1.2	Seleção do <i>Template</i>	52
3.1.3	Alinhamento dos Quadros da Sequência de ECM	53
3.1.3.1	Correção da Translação	55
3.1.3.2	Correção da Rotação	62
3.1.4	Colocação das Regiões de Interesse	69
3.1.4.1	Correção da Inclinação do Miocárdio	71
3.1.4.2	Divisão dos Sete Segmentos (Criação das ROIs)	77
3.1.4.3	Rotulagem das ROIs	80
3.1.5	Quantificação (Aproximação Matemática)	81
3.2	O Protótipo (Programa) Implementado	85
3.2.1	Escolha do Modo de Quantificação	88
3.2.2	Seleção da(s) Sequência(s) de ECM	89
3.2.3	Determinação dos <i>Offsets</i> Máximos para Correção	90
3.2.4	Escolha do Tipo de Imagem de Referência	91
3.2.5	Seleção do(s) <i>Template(s)</i>	92
3.2.6	Alinhamento dos Quadros da(s) Sequência(s)	93
3.2.7	Colocação das ROIs e Quantificação	95
3.2.8	Apresentação dos Resultados	96
Capítulo 4 – Testes e Resultados		101
4.1	Validação do Alinhamento Automático	102
4.1.1	Avaliação da Precisão	103
4.1.2	Avaliação da Exatidão	106
4.1.2.1	Avaliação_1 da Exatidão: Correção Manual das Imagens Pré-Alinhadas Automaticamente	106
4.1.2.2	Avaliação_2 da Exatidão: Comparação entre Alinhamento Automático e Alinhamento Totalmente Manual	111
4.2	Validação da Colocação Automática de ROIs	114
4.3	Validação da Quantificação da Perfusão	119
4.3.1	Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação	120
4.3.2	Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação	132

4.4	Avaliação do Desempenho Computacional.....	143
4.5	Análise da Variabilidade Intra-Observador.....	145
<i>Capítulo 5 - Discussão.....</i>		<i>151</i>
5.1	Processo de Alinhamento dos Quadros.....	151
5.2	Processo de Colocação das ROIs.....	160
5.3	Processo de Quantificação.....	165
5.4	O Método Proposto para Quantificação da Perfusão em Imagens de ECM.....	170
<i>Capítulo 6 - Conclusões</i>		<i>173</i>
6.1	Sugestões para Trabalhos Futuros	174
<i>Referências Bibliográficas.....</i>		<i>177</i>
<i>Apêndice A.....</i>		<i>189</i>
<i>Apêndice B.....</i>		<i>195</i>
<i>Apêndice C.....</i>		<i>197</i>

Índice de Figuras

<i>Figura 1.1 – Imagem ultra-sónica de um phantom de vaso sanguíneo contendo contraste de microbolhas:</i> <i>(a) Imagem modo B convencional; (b) Imagem harmónica; (c) Imagem obtida por Inversão de</i> <i>Pulso (modificado de BECHER & BURNS, 2000).</i>	2
<i>Figura 2.1 – (a) Pressão acústica incidente; (b) Compressão e expansão das bolhas; (c) Resposta linear</i> <i>das microbolhas (modificado de BECHER & BURNS, 2000).</i>	8
<i>Figura 2.2 – (a) Eco linear gerado pelas microbolhas; (b) Eco não linear.</i>	9
<i>Figura 2.3 – (a) Pressão acústica incidente; (b) Compressão e expansão das bolhas; (c) Resposta não</i> <i>linear das microbolhas (modificado de BECHER & BURNS, 2000).</i>	10
<i>Figura 2.4 – Espectro de frequências do eco não linear de um pulso (burst) ultra-sónico de 40 ciclos, 3,5</i> <i>MHz e pico de pressão negativa de 75 KPa (modificado de FRINKING et al, 2000).</i>	10
<i>Figura 2.5 – Curva de enchimento e esvaziamento do miocárdio após a injeção de um “bolus” de</i> <i>contraste.</i>	13
<i>Figura 2.6 – Ilustração do método Flash Contrast Imaging (ver texto para maiores detalhes).</i>	15
<i>Figura 2.7 – Imagens reais de ECM (corte longitudinal apical) representando quadros da Figura 2.6.</i>	15
<i>Figura 2.8 – Curva de reaparecimento das microbolhas no miocárdio no Flash Contrast Imaging.</i>	17
<i>Figura 2.9 – Diagrama em blocos representando as etapas clássicas de um processo de quantificação.</i>	19
<i>Figura 2.10 – Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão</i> <i>miocárdica por imagens de ECM proposto por Jayaweera e colaboradores (JAYAWEERA et al,</i> <i>1994).</i>	22
<i>Figura 2.11 - Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão miocárdica</i> <i>por imagens de ECM proposto por Desco e colaboradores (DESCO et al, 2001).</i>	23
<i>Figura 2.12 - Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão miocárdica</i> <i>por imagens de ECM proposto por Noble e colaboradores (NOBLE et al, 2002).</i>	25
<i>Figura 2.13 – Ilustração de um procedimento clássico para alinhamento de duas imagens segundo</i> <i>definição de Hutton e Braun (HUTTON & BRAUN, 2003) (ver texto para maiores detalhes).</i>	29
<i>Figura 2.14 – Ilustração do conceito de Template Matching (ver texto para maiores detalhes).</i>	35
<i>Figura 2.15 – Ilustração da técnica de Block Matching (ver texto para maiores detalhes).</i>	42
<i>Figura 2.16 – Ilustração do campo de vetores resultante do processo de Block Matching da Figura 2.15.</i> <i>Pelo campo de vetores exemplificado na figura, a imagem flutuante teria se movimentado dois</i> <i>pixels para a direita e dois para cima em relação ao quadro anterior da cena (imagem de</i> <i>referência da Figura 2.15).</i>	42
<i>Figura 2.17 – Ilustração do procedimento de busca do algoritmo TSS convencional (ver texto para</i> <i>explicações).</i>	44

<i>Figura 3.1 – Diagrama em blocos do método proposto para quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM</i>	48
<i>Figura 3.2 – Esquerda) imagem de referência; Direita) template selecionado (ver detalhes no texto).</i>	53
<i>Figura 3.3 – Fluxograma do algoritmo de correção da translação dos quadros da sequência de ECM</i>	56
<i>Figura 3.4 – Ilustração do algoritmo ITSS para uma translação fictícia da imagem flutuante em relação à imagem de referência (ver texto para maiores detalhes)</i>	57
<i>Figura 3.5 – Fluxograma do algoritmo de correção da rotação dos quadros da sequência de ECM</i>	64
<i>Figura 3.6 – Ilustração do algoritmo BRI para correção de rotação (ver texto para maiores detalhes).</i>	65
<i>Figura 3.7 – Segmentação do miocárdio em sete regiões para cortes longitudinais apicais, conforme padronização da American Heart Association (CERQUEIRA et al, 2002) (a numeração utilizada na figura não segue a padronização, sendo apenas de caráter ilustrativo).</i>	70
<i>Figura 3.8 – Fluxograma simplificado do algoritmo de colocação automática das ROIs</i>	71
<i>Figura 3.9 – Ilustração do processo de determinação da inclinação do miocárdio na imagem de referência para colocação automática das regiões de interesse (ver texto para maiores detalhes).</i>	72
<i>Figura 3.10 – a) imagem binária do ventrículo esquerdo; b) imagem binária da parede miocárdica; c) imagem binária do ventrículo esquerdo com inclinação corrigida; d) imagem binária da parede miocárdica com inclinação corrigida.</i>	76
<i>Figura 3.11 – Esquema da sequência de criação das 7 ROIs sobre a imagem binária da parede miocárdica.</i>	79
<i>Figura 3.12 – Ilustração da imagem simbólica resultante do processo de rotulagem da máscara binária.</i>	80
<i>Figura 3.13 – Gráfico real da intensidade de vídeo média em uma das ROIs em função do tempo de reenchimento das microbolhas no miocárdio (proporcional ao batimento cardíaco).</i>	83
<i>Figura 3.14 – Curva de reenchimento do miocárdio pelo contraste de microbolhas aproximada por mínimos quadrados em função dos dados da Figura 3.13.</i>	85
<i>Figura 3.15 – Fluxograma do protótipo implementado</i>	87
<i>Figura 3.16 – Tela de apresentação do protótipo implementado (MCEtools) com a interface de seleção do modo de quantificação.</i>	88
<i>Figura 3.17 – Interface para a seleção da(s) sequência(s) de ECM</i>	89
<i>Figura 3.18 – Interface para determinação dos offsets máximos para correção (limites de correção).</i>	90
<i>Figura 3.19 – Interface de escolha do tipo de imagem de referência para o alinhamento automático.</i>	92
<i>Figura 3.20 – Interface para desenho dos contornos da parede miocárdica (seleção do template).</i>	93
<i>Figura 3.21 – Tela de execução do alinhamento automático dos quadros.</i>	94
<i>Figura 3.22 – Tela da interface de correção manual para um dos quadros da sequência alinhada.</i>	95
<i>Figura 3.23 – Tela de quantificação dos parâmetros A e B referentes à perfusão miocárdica após a colocação automática das regiões de interesse.</i>	96
<i>Figura 3.24 – Tela de apresentação dos quadros resultantes do alinhamento automático + manual.</i>	98
<i>Figura 3.25 – Tela de apresentação dos tempos de processamento e offsets corrigidos.</i>	98

Figura 3.26 - Tela de apresentação das curvas aproximadas, parâmetros A e B obtidos e indicadores do Error in Fit para cada ROI.....	99
Figura 3.27 - Tela de apresentação dos valores e curvas obtidos para as razões B_{stress}/B_{basal} e $(AxB)_{stress}/(AxB)_{basal}$ que determinam a RFC e de suas respectivas curvas aproximadas.	99
Figura 4.1 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Horizontal (X).....	104
Figura 4.2 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Vertical (Y).	105
Figura 4.3 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Rotação (R).....	105
Figura 4.4 – Exemplo de imagem não utilizada no teste de avaliação da exatidão por deformação na forma do miocárdio (em relação ao contorno de referência). A seta no centro da imagem indica o ponto de deformação da parede miocárdica.	108
Figura 4.5 – Exemplo de imagem não utilizada no teste de avaliação da exatidão por problema no realce do miocárdio. A seta na extremidade superior direita da imagem indica uma região do contorno (ápice) que está fora do foco do ultra-som devido a um mau posicionamento do transdutor durante a captura.	108
Figura 4.6 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.	109
Figura 4.7 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Vertical (Y): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.	110
Figura 4.8 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.	110
Figura 4.9 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.	113
Figura 4.10 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Vertical (Y): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.	113
Figura 4.11 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.	114
Figura 4.12 – Imagens (parede miocárdica + ROIs) utilizadas no teste para Avaliação da Exatidão do Processo de Colocação Automática de ROIs (os número identificam as seqüências de ECM).	117

Figura 4.13 – Continuação da Figura 4.12.	118
Figura 4.14 – Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,3321$).	121
Figura 4.15 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,8672$).	122
Figura 4.16 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=1$).	122
Figura 4.17 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,0983$).	123
Figura 4.18 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,1294$). A coordenada (média = 0.22, diferença = 0) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	123
Figura 4.19 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2767$).	124
Figura 4.20 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,0698$).	124
Figura 4.21 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2354$).	125
Figura 4.22 – Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2416$).	125
Figura 4.23 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,3894$). A coordenada (média = 7.9, diferença = 1.56) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	126
Figura 4.24 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,9460$). A coordenada (média = 17.4, diferença = -0.39) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	126
Figura 4.25 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,4112$). A coordenada (média = 24.6, diferença = 0.31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	127
Figura 4.26 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,7002$). A coordenada (média = 18.9, diferença = 0.31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	127
Figura 4.27 - - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=1$).	128
Figura 4.28 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,8593$).	128

Figura 4.29 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,1423$). A coordenada (média = 19.5, diferença = -0.13) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	129
Figura 4.30 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,8593$). A coordenada (média = 21.2, diferença = -0.14) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	129
Figura 4.31 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,5197$).....	130
Figura 4.32 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,2475$). A coordenada (média = 24.6, diferença = 0.31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	130
Figura 4.33 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,4419$).....	131
Figura 4.34 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,9777$).....	131
Figura 4.35 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,4543$). A coordenada (média = 0.1, diferença = 0.05) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	133
Figura 4.36 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,7005$).....	133
Figura 4.37 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,3879$).....	134
Figura 4.38 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2861$). A coordenada (média = 0.09, diferença = -0.04) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	134
Figura 4.39 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,0998$). A coordenada (média = 0.22, diferença = -0.04) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	135
Figura 4.40 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,0666$). A coordenada (média = 0.05, diferença = -0.01) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.....	135
Figura 4.41 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2731$).....	136
Figura 4.42 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2985$).....	136
Figura 4.43 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2892$).....	137

Figura 4.44 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,5097$).	137
Figura 4.45 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2672$).	138
Figura 4.46 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,4677$).	138
Figura 4.47 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,0553$).	139
Figura 4.48 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,1897$).	139
Figura 4.49 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,2669$).	140
Figura 4.50 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,6477$).	140
Figura 4.51 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,5874$).	141
Figura 4.52 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,3959$).	141
Figura 4.53 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,2939$).	142
Figura 4.54 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $P=0,1805$).	142
Figura 4.55 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,5077$).	143
Figura 4.56 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 1 (Teste t Pareado: $P=0,2297$). A coordenada (média = 0.12, diferença = -0.03) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	146
Figura 4.57 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 2 (Teste t Pareado: $P=0,5770$).	147
Figura 4.58 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 3 (Teste t Pareado: 0,5580).	147
Figura 4.59 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 4 (Teste t Pareado: $P=0,1291$). A coordenada (média = 0.08, diferença = 0.02) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	148
Figura 4.60 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 5 (Teste de Wilcoxon Pareado: $P=0,0479$). A coordenada (média = 0.21, diferença = 0.02) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.	148

<i>Figura 4.61 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 6 (Teste t Pareado: $P=1$)</i>	149
<i>Figura 4.62 - Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 7 (Teste t Pareado: $P=0,5439$)</i>	149
<i>Figura 5.1 – a) Imagem do quadro melhor correlacionado com a imagem média da sequência de ECM, considerado a referência pelo critério adotado no algoritmo proposto; b) Imagem média da sequência</i>	152
<i>Figura 5.2 – Exemplo de uma imagem de ECM com pouca definição do contorno do epicárdio</i>	153
<i>Figura 5.3 – Exemplo de ocorrência de mais de dois pontos de mínimo e de máximo no contorno</i>	161
<i>Figura 5.4 – Ilustração do problema de inclinação residual no desenho das ROIs (ver detalhes no texto)</i>	163
<i>Figura 5.5 – Imagem com inclinação residual nos segmentos que dividem as ROIs (imagem 03 da Figura 4.12) (ver maiores explicações no texto)</i>	164
<i>Figura 5.6 – a) Imagem com formato típico das paredes; b) Imagem com alongamento da parede esquerda</i>	165
<i>Figura 5.7 – a) Resultados da quantificação de uma sequência de ECM em uma determinada ROI pelo protótipo implementado; b) Resultados da quantificação da mesma sequência de ECM para a mesma ROI pelo protótipo implementado, porém com correção manual de 2 pixels de translação em um dos quadros</i>	168

Índice de Tabelas

<i>Tabela 2.1 – Resposta das microbolhas ao campo acústico (modificado de BECHER & BURNS, 2000).....</i>	<i>8</i>
<i>Tabela 2.2 – Técnicas clássicas para imagem em ECM.</i>	<i>11</i>
<i>Tabela 4.1 – Resultados da Avaliação da Exatidão na Colocação Automática das ROIs.....</i>	<i>116</i>
<i>Tabela 4.2 – Dados para Avaliação do Desempenho Computacional: alinhamento automático x correção manual das imagens pré-alinhadas.</i>	<i>144</i>

*Hoje me sinto mais forte,
mais feliz quem sabe.
Mas levo a certeza de que
muito pouco eu sei,
que eu nada sei.*

*Almir Sater e Renato Teixeira
" Tocando em Frente "*

Agradecimentos

Um agradecimento muito especial ao Prof. Dr. *Eduardo Tavares Costa* pela confiança depositada e atenção dispensada, mas principalmente pela dosagem correta de exigência e compreensão nos momentos em que o trabalho o exigiu. Acima de tudo, o Prof. Eduardo se mostrou um amigo do qual não pretendo me desligar enquanto a vida permitir.

Aos professores doutores Marco Antonio Gutierrez e Wilson Mathias Júnior por terem aceitado este desafio e compartilhado comigo parte de seus conhecimentos. A Dr^a Jeane Mike Tsutsui que, além de apoio técnico, se mostrou uma amiga incondicional.

Ao Dr Dan Skyba pela oportunidade a mim concedida em estagiar na Philips Ultrasound e pela atenção pessoal dispensada durante toda minha estadia no exterior. A todos os demais funcionários da equipe do Dr Skyba.

Aos amigos Sandro, Ricardo e Joaquim que foram parceiros de estudo, vitórias e derrotas durante os últimos nove anos; e ao amigo Fábio Kurt, que com todo seu companheirismo e gentileza imensuráveis em um gesto de solidariedade me fez enxergar o caminho quando tudo parecia nebuloso. Amigos que certamente terei pela vida toda.

Um agradecimento especial a todos os funcionários do Departamento de Engenharia Biomédica, do Centro de Engenharia Biomédica e do Laboratório de Ultra-Som que deram sua parcela de contribuição neste trabalho e nesta longa jornada.

Aos meus familiares e a todos os meus amigos pessoais, de longa data ou de poucos minutos, que contribuíram para que este trabalho se realizasse, principalmente pela paciência e compreensão.

Muito obrigado a todas as pessoas que tiveram sua parcela de contribuição neste trabalho e eventualmente não tenham sido citadas.

À Capes e à Finep pelo suporte financeiro.

A Deus por me conceder este privilégio de poucos.

*Aos meus pais Antonio e Marilena,
à minha irmã Isabela e ao meu
avô José Lopes (em memória).*

Capítulo 1 - Introdução

A Ecocardiografia com Contraste de Microbolhas (ECM) baseia-se na injeção intravascular de microbolhas contendo gás no seu interior (agente de contraste), as quais maximizam a potência do sinal ultra-sônico refletido (eco), proporcionando um aumento significativo de definição entre sangue e tecidos, quando comparadas às imagens de Ecocardiografia convencional (MULVAGH *et al*, 2000).

Pelo que se conhece até o momento, as microbolhas são inertes, não radioativas, não apresentam efeitos colaterais e possuem reologia equivalente à dos glóbulos vermelhos. Funcionam como marcadores de fluxo misturando-se perfeitamente com o sangue sem efeitos na hemodinâmica, e não penetram nas células como os agentes radioativos, sendo destruídas sem conseqüências tóxicas ou metabólicas para o organismo (FEINSTEIN, 2004; PORTER & CWAJG, 2001; BOKOR, 2000; DAWSON & FIROOZAN, 2000; SKYBA *et al*, 1998; COSGROVE, 1997).

Simultaneamente ao desenvolvimento dos agentes de contraste de microbolhas, novas técnicas de ultra-som foram desenvolvidas para melhorar os métodos de detecção destas microbolhas. Logo após a descoberta das microbolhas, suas propriedades lineares foram exploradas para aumentar o brilho e, conseqüentemente, a qualidade da imagem de ultra-som modo B. Posteriormente, verificou-se seu comportamento não linear, o que deu origem a novas técnicas de aquisição do sinal ultra-sônico refletido (como a imagem harmônica) que realçam as áreas que contêm sangue (SIESWERDA *et al*, 2003; FRINKING *et al*, 2000; UHLENDORF *et al*, 2000; HILGENFELDT & LOHSE, 2000). A Figura 1.1 mostra imagens de ultra-som de um *phantom* de vaso sangüíneo contendo contraste de microbolhas. As imagens foram capturadas utilizando ultra-som modo-B convencional e duas outras técnicas que aproveitam o efeito não linear das microbolhas, onde o ganho de qualidade da imagem é visível.

Nos Estados Unidos e na Europa, alguns agentes de contraste de microbolhas já foram aprovados pelos órgãos competentes para realce do ventrículo esquerdo e definição das bordas do endocárdio, bem como para amplificação do sinal Doppler (MULVAGH, 2004; PORTER & CWAJG, 2001; MULVAGH *et al*, 2000; DAWSON & FIROOZAN, 2000; KAUL, 1997b). O realce das imagens do ventrículo esquerdo permite a determinação do volume do ventrículo, da fração de ejeção e da espessura do miocárdio (LAFITTE *et al*, 2000; CLARCK & DITTRICH, 2000). A definição das bordas do endocárdio é importante nos estudos de Ecocardiografia de Estresse para análise da contratilidade do músculo cardíaco (MOR-AVI *et al*, 2000; SUTHERLAND *et al*, 2000; FEDELE *et al*, 1998). O estudo do sinal Doppler permite a avaliação da função diastólica e das válvulas cardíacas (BOKOR, 2000; CHENG *et al*, 1998; KAUL, 1997b).

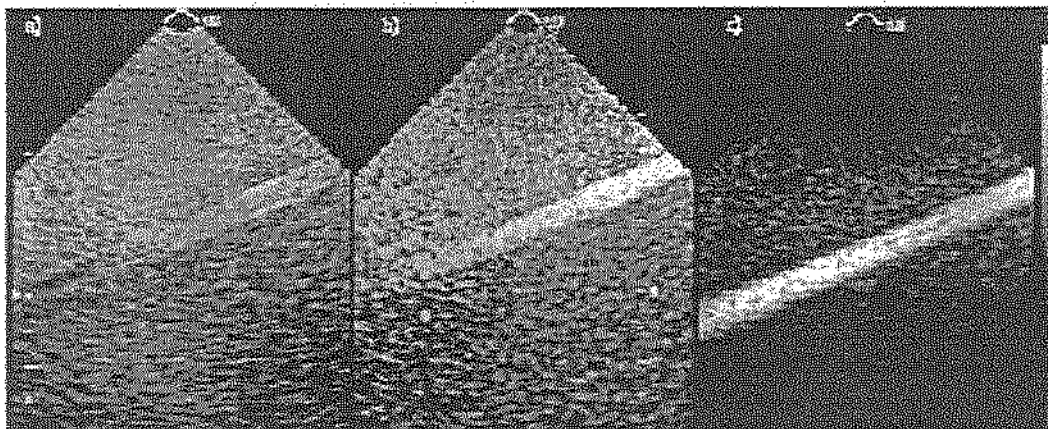


Figura 1.1 – Imagem ultra-sônica de um phantom de vaso sanguíneo contendo contraste de microbolhas: (a) Imagem modo B convencional; (b) Imagem harmônica; (c) Imagem obtida por Inversão de Pulso (modificado de BECHER & BURNS, 2000).

Dentre todas as possíveis aplicações da ECM, sem dúvida a mais promissora e que vem sendo estudada por vários pesquisadores é a avaliação qualitativa e quantitativa da perfusão do miocárdio em repouso e sob estresse (PELTIER *et al*, 2004; WEI *et al*, 2003; DESCO *et al*, 2001; MULVAGH *et al*, 2000; DAWSON & FIROOZAN, 2000), apesar de ainda não haver agente de contraste aprovado para este fim (MULVAGH, 2004). Antes da ECM, a avaliação da perfusão miocárdica só era possível com a utilização de outras técnicas de imagem como a Ressonância Magnética (MRI) com contraste, a PET (*Positron Emission Tomography*) e a SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*), considerada o padrão ouro

(SIESWERDA *et al*, 2003; WU & LIMA, 2003). Além das características favoráveis já citadas dos contrastes de microbolhas, a ECM é uma técnica não ionizante, com excelente resolução espacial (como exemplo, SPECT: 12-20 mm; PET: 6 mm; ECM: 1-2 mm) e temporal (30 a 120 Hz) (MILLER & NANDA, 2004; DESCO *et al*, 2001; PORTER & CWAJG, 2001), e com custo menor que as demais técnicas (MULVAGH, 2004). Além disso, a Ecocardiografia é uma técnica bastante difundida entre os cardiologistas, não caracterizando uma nova tecnologia.

Com a possibilidade de avaliação da perfusão miocárdica por meio da ECM, foram desenvolvidos alguns métodos clínicos (WEI *et al*, 1998) que permitem quantificar a perfusão do miocárdio com a determinação do fluxo e do volume de sangue no músculo cardíaco. Devido à estreita relação das patologias cardíacas com a funcionalidade da microcirculação coronariana (SAMBUCETI *et al*, 2000), a quantificação desses parâmetros permite determinar a área de risco após uma oclusão coronariana aguda (infarto), visibilizar a circulação colateral, analisar a viabilidade miocárdica, acompanhar o resultado de procedimentos de recanalização e determinar a relação entre a reserva de fluxo coronariano regional e a perfusão transmural, sendo que a possibilidade de determinação da perfusão transmural (discriminação entre o fluxo sanguíneo epicárdico e o endocárdico) é o que mais a diferencia das demais técnicas citadas anteriormente, graças à sua elevada resolução espacial (MULVAGH *et al*, 2000; BOKOR, 2000; DAWSON & FIROOZAN, 2000; CHENG *et al*, 1998; KAUL, 1997b).

Entretanto, apesar do potencial comprovado da Ecocardiografia por Contraste de Microbolhas para a análise quantitativa não invasiva da perfusão miocárdica e embora alguns *scanners* de ultra-som atuais ofereçam ferramentas específicas para aquisição de estudos de ECM, o potencial da técnica para análise quantitativa é pouco explorado e seu uso se restringe, praticamente, à interpretação visual (qualitativa) das imagens clínicas.

Algumas pesquisas têm sido feitas para desenvolver sistemas computacionais para quantificação de imagens de ECM e recentemente alguns *softwares* têm sido disponibilizados no mercado. Apesar de semi-automáticos, tais sistemas requerem dedicação extra do usuário para a realização das quantificações *offline*, principalmente por não possuírem ferramentas eficientes e robustas para alinhamento dos quadros da sequência de ECM e para colocação das regiões de interesse (ROIs) para quantificação. A falta ou ineficiência destas ferramentas torna

o processo de quantificação lento e tedioso para o usuário, além de impossibilitar que tais sistemas sejam usados para quantificação *on line* (por exemplo como parte de um *scanner* de uso clínico), dificultando assim a aceitação clínica da técnica.

1.1 Objetivos

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método para quantificação semi-automática da perfusão miocárdica em imagens de ECM que fosse eficiente em relação ao tempo de processamento e de fácil utilização pelo usuário, porém com comprometimento mínimo da exatidão e da robustez do processo de quantificação. O enfoque principal foi dado aos algoritmos para alinhamento automático dos quadros e para colocação automática de regiões de interesse, pois estes normalmente são os responsáveis pelas limitações dos sistemas computacionais para quantificação da perfusão em ECM.

Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica

Para um melhor entendimento do trabalho proposto, apresentamos neste capítulo uma revisão sobre Agentes de Contraste de Microbolhas, Técnicas de Imagem para ECM, Quantificação da Perfusão Miocárdica por ECM (sistemas para análise da perfusão miocárdica por ECM) e Alinhamento de Imagens Médicas (algoritmos para alinhamento de imagens).

2.1 O Agente de Contraste de Microbolhas

A descoberta e posterior desenvolvimento das microbolhas como agentes de contraste (ou amplificadores de eco) para ecocardiografia partiram de uma observação casual do cardiologista Charles Joiner no final da década de 60, durante a realização de um ecocardiograma modo-M. Ao injetar uma solução no ventrículo esquerdo do paciente para a medição do débito cardíaco (Método de Fick), Joiner observou aumentos transitórios no sinal de ultra-som após cada injeção (MILLER & NANDA, 2004; CALLIADA *et al*, 1998).

Apesar da primeira observação de Joiner, o crédito da descoberta do efeito de realce causado pelas microbolhas é atribuído a Gramiak e Shah, por terem pioneiramente relatado em 1968 o efeito de contraste produzido por uma solução agitada também durante a realização de um ecocardiograma modo-M (FEINSTEIN, 2004). Em 1978, McKay e Rubissow demonstraram que uma solução líquida contendo bolhas pequenas (diâmetro entre 1 e 10 μm) podia ser visualizada com um *scanner* de ultra-som. Após esta descoberta, Zinsk e colaboradores, em 1972, e Meltzer e colaboradores, em 1980, mostraram sucessivamente que a fonte do efeito de contraste, primeiramente visualizado por Joiner e posteriormente por Gramiak e Shah e também McKay e Rubissow, eram as microbolhas de ar contidas nas soluções líquidas utilizadas. O ar nestas bolhas proporciona características acústicas (densidade, velocidade de propagação e absorção de ondas) diferentes das características do meio ao redor, produzindo o efeito de realce por amplificação do eco ultra-sônico (CHENG *et al*, 1998). Concluiu-se então que o realce transitório do sinal ultra-sônico observado por Joiner

era provocado por pequenas bolhas de ar formadas na ponta do cateter no momento da injeção da solução (CALLIADA *et al*, 1998).

Os primeiros agentes amplificadores de eco ultra-sônico eram produzidos pela agitação manual de uma variedade de soluções (incluindo solução salina, dextrose a 5%, peróxido de hidrogênio, indocianina verde e mesmo sangue) e tiveram importância relevante na fase de desenvolvimento dos contrastes de microbolhas. Entretanto, apesar de produzirem excelente realce, estes primeiros contrastes permitiam somente a avaliação das câmaras do lado direito do coração, devido à dificuldade de se produzir manualmente bolhas com diâmetro e estabilidade (permanência na corrente sanguínea) suficientes para atravessar os capilares pulmonares e atingir o ventrículo esquerdo após injeção intravenosa. Quando usados por injeção direta nas artérias coronárias possibilitavam também a avaliação da microcirculação do território irrigado pela coronária em estudo (CHENG *et al*, 1998; DAWSON & FIROOZAN, 2000).

Em 1984 Feinstein e colaboradores descobriram, após misturar sangue com solução salina, que a albumina humana melhorava a estabilidade das microbolhas. Além disto, desenvolveram o processo de sonificação, onde uma determinada solução é exposta ao campo ultra-sônico para a produção de bolhas por cavitação, possibilitando o desenvolvimento de microbolhas menores, mais estáveis e de tamanho uniforme. As descobertas de Feinstein marcaram a primeira geração dos contrastes de microbolhas, cujas soluções eram compostas por bolhas de ar encapsuladas por albumina humana e criadas pelo processo de sonificação, sendo teoricamente capazes de atravessar a microcirculação pulmonar e alcançar as câmaras cardíacas esquerdas e a circulação coronariana após injeção intravenosa (CHENG *et al*, 1998). Contudo, o ar é altamente difusível e escapa rapidamente das bolhas quando misturado ao sangue, provocando uma redução do tamanho destas. Como o sinal ultra-sônico refletido de uma bolha é proporcional à sexta potência do seu raio (COSGROVE, 1997), a redução do tamanho da bolha provoca uma atenuação significativa do sinal acústico refletido. Sendo assim, apesar de seguros e de não produzirem qualquer efeito hemodinâmico nas coronárias ou na circulação sistêmica, só podiam ser usados para avaliação do miocárdio por injeção intra-arterial, o que constituía sua principal limitação (DAWSON & FIROOZAN, 2000).

A segunda geração dos contrastes de microbolhas é constituída por bolhas de gases de alta concentração molecular (perfluorocarbono, perfluorohexano, etc.) com diâmetro médio entre 3 e 5 μm , encapsuladas principalmente por lipídios, proteínas e polímeros. Estes gases são menos solúveis e difusíveis que o ar, de forma que as microbolhas são capazes de manter seu tamanho ao longo do tempo, resguardando as propriedades acústicas por um tempo maior. A maior estabilidade e a dimensão reduzida das bolhas permite a avaliação do ventrículo esquerdo e da circulação coronariana por meio de injeção intravenosa do contraste (MULVAGH, 2004; ALLEN *et al*, 2001; DAWSON & FIROOZAN, 2000; FRINKING *et al*, 2000; DE JONG *et al*, 2000). Alguns autores consideram as microbolhas de gases de baixa solubilidade encapsuladas por polímeros como pertencentes a uma terceira geração de contrastes de microbolhas (BECHER & BURNS, 2000).

O primeiro agente de contraste de microbolhas com produção farmacêutica, Albunex, produzido pela empresa Molecular Biosystems Inc (San Diego, CA, USA), originou-se das pesquisas de Feinstein sobre o uso da albumina e da sonificação. A partir daí, vários outros contrastes de microbolhas com diferentes características de gás e de encapsulamento foram produzidos, dentre eles Levovist®, Definity®, PESDA®, Optison®, Sonovue® e AI-700®. Maiores detalhes sobre a composição, classificação e aplicação (de acordo com aprovação dos órgãos competentes) da variedade de agentes de contraste de microbolhas existentes podem ser encontrados em (FEINSTEIN, 2004; MULVAGH, 2004; MILLER & NANDA, 2004; BECHER & BURNS, 2000; MULVAGH *et al*, 2000; FRINKING *et al*, 2000; CHENG *et al*, 1998).

2.2 Técnicas de Imagem para ECM

A onda acústica senoidal gerada por um sistema ultra-sônico (frequências entre 1 e 20 MHz, dependendo da aplicação) é composta por picos de alta e baixa pressão (Figura 2.1.a). Quando as microbolhas são submetidas a este campo acústico, sofrem compressão durante os picos positivos do sinal (alta pressão) e expansão durante os picos negativos (baixa pressão), conforme mostrado na Figura 2.1.b. Dependendo da pressão acústica da onda incidente, a bolha pode oscilar de forma linear ou não linear, ou até mesmo ser destruída, como resumido

na Tabela 2.1. É importante salientar que a resposta das microbolhas ao campo acústico é totalmente dependente de sua composição (gás, encapsulamento e diâmetro), o que significa que as faixas de pressão acústica e índice mecânico apresentadas na Tabela 2.1 (que determinam o comportamento das bolhas) podem variar de um agente de contraste para outro (BECHER & BURNS, 2000).

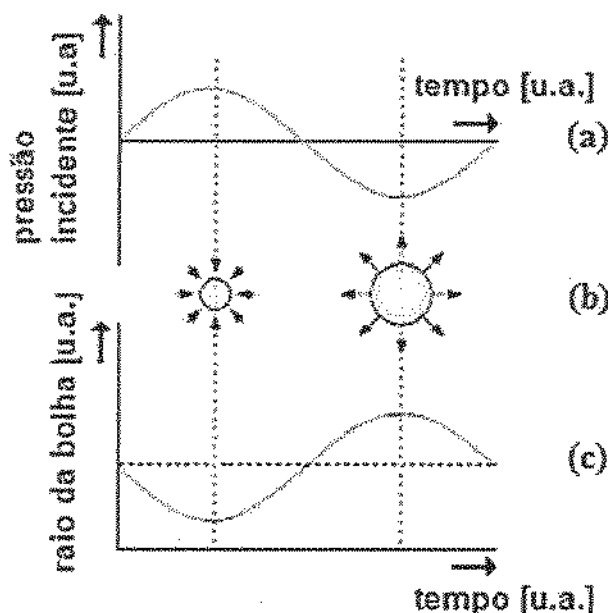


Figura 2.1 – (a) Pressão acústica incidente; (b) Compressão e expansão das bolhas; (c) Resposta linear das microbolhas (modificado de BECHER & BURNS, 2000).

Tabela 2.1 – Resposta das microbolhas ao campo acústico (modificado de BECHER & BURNS, 2000).

Pressão Acústica (aproximada)	Índice Mecânico (MI) ¹ (frequência de 1 MHz)	Resposta das Microbolhas
< 100 KPa	< 0,1 (baixo)	Oscilação linear
100 KPa – 1 MPa	0,1 – 1,0 (médio)	Oscilação não linear
> 1 MPa	> 1,0 (alto)	Ruptura do encapsulamento

¹ O Índice Mecânico (MI) é definido como o pico de pressão negativa (pressão de rarefação) do campo ultrassônico dividido pela raiz quadrada da frequência do sinal de ultra-som (MILLER & NANDA, 2004).

Para pulsos ultra-sônicos de baixa pressão acústica (MI baixo) os movimentos de contração e expansão das bolhas são simétricos (Figura 2.1.c), de forma que o eco gerado pela reflexão do pulso ultra-sônico na superfície da bolha tem a mesma frequência da onda incidente e com o formato mostrado na Figura 2.2.a. Porém, a amplitude do sinal refletido pela bolha é superior à das reflexões do meio ao redor (tecidos) devido à grande diferença de impedância acústica entre o meio de propagação (tecido) e o gás da bolha, o que provoca um aumento do brilho (efeito de realce) nas áreas da imagem com maior concentração de sangue onde as microbolhas estão presentes (AVERKIOU *et al*, 2000; UHLENDORF *et al*, 2000).

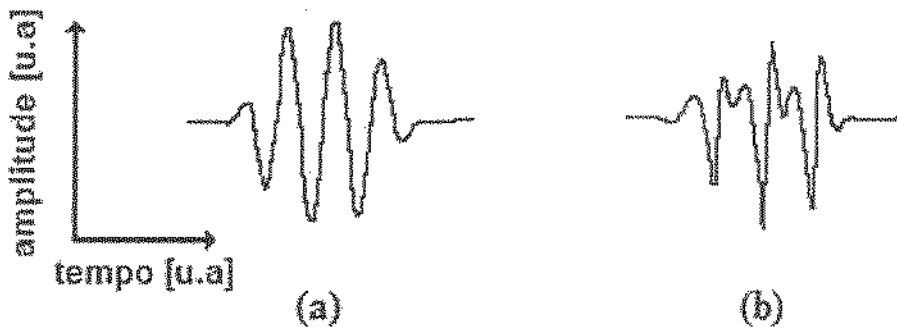


Figura 2.2 – (a) Eco linear gerado pelas microbolhas; (b) Eco não linear.

Para pulsos ultra-sônicos de média pressão acústica (MI médio) o movimento de compressão das bolhas nos picos positivos é diferente do movimento de expansão nos picos negativos, o que resulta em uma oscilação assimétrica (não linear) das bolhas (Figura 2.3.c) que gera um eco distorcido (Figura 2.2.b) cujo espectro (Figura 2.4) contém harmônicos da frequência fundamental (frequência da onda incidente). Como os tecidos não apresentam um efeito não linear marcante, a detecção das harmônicas constitui uma forma de separar a resposta das microbolhas da resposta dos tecidos, sendo este o princípio de algumas das técnicas modernas de imagem empregadas atualmente nos equipamentos de ecocardiografia (SIESWERDA *et al*, 2003; HUMPHREY, 2000; UHLENDORF *et al*, 2000; HILGENFELDT, 2000).

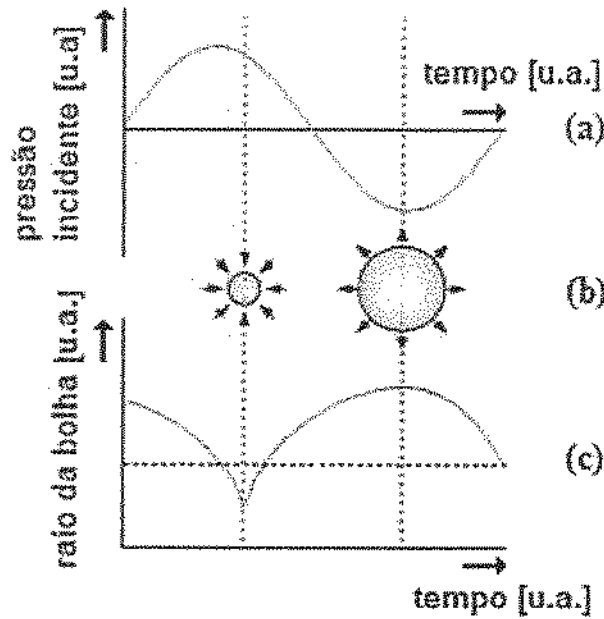


Figura 2.3 – (a) Pressão acústica incidente; (b) Compressão e expansão das bolhas; (c) Resposta não linear das microbolhas (modificado de BECHER & BURNS, 2000).

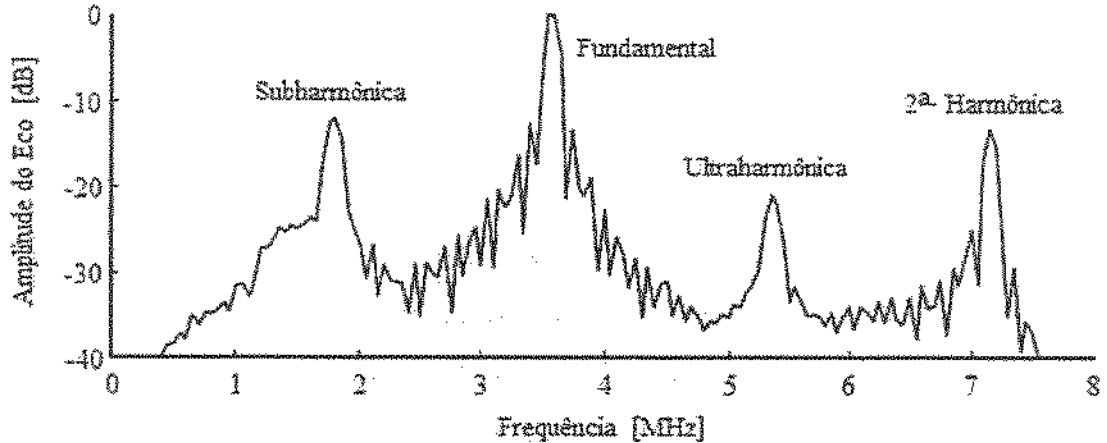


Figura 2.4 – Espectro de frequências do eco não linear de um pulso (burst) ultra-sônico de 40 ciclos, 3,5 MHz e pico de pressão negativa de 75 KPa (modificado de FRINKING et al, 2000).

Por último, quando a pressão acústica da onda ultra-sônica incidente é demasiadamente elevada (MI alto), a microbolha adquire um comportamento não linear extremo que frequentemente leva à ruptura do seu encapsulamento e conseqüente destruição. A ruptura da

microbolha gera um eco de amplitude elevada e componente harmônico marcante, característica esta que é explorada por algumas técnicas para imagem de microbolhas em baixa concentração (como o *Power Doppler*). A capacidade do pulso ultra-sônico de alta potência de destruir as microbolhas também é explorada por métodos modernos (*Flash Contrast Imaging*) para determinação qualitativa e quantitativa do fluxo sanguíneo no miocárdio e nas artérias coronárias, os quais serão discutidos na sequência do capítulo (WU & LIMA, 2003; BECHER & BURNS, 2000).

Após os estudos sobre a dinâmica das microbolhas revelarem seus diferentes comportamentos quando submetidas a campos acústicos variados (como descrito nos parágrafos anteriores), diversas técnicas de imagem foram criadas com base em alguma destas propriedades. Como é bastante comum a combinação entre duas ou mais técnicas de imagem e também o uso de diferentes nomes para uma mesma técnica dependendo do fabricante (FORSBERG, 2004), a variedade de nomes de técnicas encontradas na literatura é bastante grande. A tabela apresenta uma lista das técnicas clássicas de imagem para ECM e maiores detalhes podem ser obtidos em (FORSBERG, 2004; SIESWERDA *et al*, 2003; WU & LIMA, 2003; FRINKING *et al*, 2000; DE JONG *et al*, 2000; BECHER & BURNS, 2000; HUMPHREY, 2000; UHLENDORF *et al*, 2000; HILGENFELDT, 2000).

Tabela 2.2 – Técnicas clássicas para imagem em ECM.

Técnica de Imagem	Característica Técnica	Aplicação
Imagem Modo-B Fundamental	Imagem modo-B convencional com uso de microbolhas	Realça áreas de grande concentração de sangue, como as cavidades.
Imagem Modo-B Harmônico	Deteção da 2ª harmônica do eco refletido pelas bolhas por filtragem da frequência fundamental.	Melhora a definição em áreas onde a relação sangue/tecido é baixa, como no miocárdio.
Imagem <i>Power Doppler</i> Harmônico	Transforma em imagem a potência do sinal <i>Doppler</i> gerado pelas bolhas.	Visibilização do fluxo sanguíneo em vasos pequenos, como as coronárias.
Imagem por Inversão de Pulso	Equivalente ao Imagem Modo-B Harmônico, porém a frequência fundamental é eliminada por subtração de sinais ao invés de filtragem.	Aumenta a definição sangue/tecido, sendo usado em aplicações variadas, principalmente por usar MI baixo que não destrói as bolhas.

2.2.1 Imagem Intermitente versus Imagem da Perfusão em Tempo Real

Completando a discussão sobre as técnicas de imagem para ECM, é importante abordar os dois protocolos de imagem usualmente empregados nas rotinas clínicas para estudo da perfusão: a Imagem Intermitente (*Triggered Imaging* - TI) e a Imagem da Perfusão em Tempo Real (*Real Time Perfusion Imaging* - RTPI).

Como é sabido, nos *scanners* ultra-sônicos tradicionais e em alguns *scanners* específicos para ECM (dependendo da técnica de imagem) o nível de potência acústica usada durante um estudo clínico é elevado (MI alto) e suficiente para destruir as microbolhas, prejudicando a aquisição da imagem. Como as primeiras microbolhas não possuíam encapsulamento muito resistente e utilizava-se *scanners* tradicionais para capturar as imagens, as microbolhas eram destruídas muito rapidamente, antes de perfundirem completamente o miocárdio. Para superar este problema foi desenvolvido o método de “Imagem Intermitente (TI)”, no qual a imagem é capturada apenas uma vez a cada quatro ou mais ciclos cardíacos (ficando congelada nos intervalos) possibilitando a visualização do enchimento completo do miocárdio com as microbolhas, mesmo que somente para alguns ciclos cardíacos, pois a destruição das bolhas é menor. A desvantagem do TI é que a imagem intermitente não permite, por exemplo, estudos da contratilidade das paredes do miocárdio simultaneamente com estudos da perfusão durante um exame de eco estresse.

Justamente para suprir este problema é que as técnicas mais modernas de imagem normalmente trabalham com baixa pressão acústica (MI baixo). O encapsulamento mais resistente das microbolhas atuais e a baixa pressão acústica dos *scanners* permitem hoje imagens em tempo-real de todo o enchimento do miocárdio com as microbolhas, o que é chamado de “Imagem da Perfusão em Tempo Real (RTPI)”, e simultaneamente a visualização dos movimentos de contração do músculo cardíaco. Apesar disto, ainda há uma polêmica entre o uso de um ou do outro método, pois alguns médicos e também pesquisadores acreditam que o TI é preferível ao RTPI por amplificar o potencial de realce das microbolhas, principalmente se utilizado com um *scanner* de baixa pressão acústica que já é projetado para minimizar a

destruição das bolhas (PELTIER *et al*, 2004; AVERKIOU *et al*, 2000; BECHER & BURNS, 2000; PORTER, 1996).

2.3 Quantificação da Perfusão Miocárdica por ECM

Até o advento dos contrastes de microbolhas não era possível avaliar diretamente (qualitativa e quantitativamente) a perfusão miocárdica com a Ecocardiografia. O uso clínico da técnica era voltado para a avaliação do pericárdio e dos grandes vasos, do tamanho e função das câmaras cardíacas, da morfologia e cinética das válvulas, assim como da velocidade do fluxo sanguíneo nas cavidades (KAUL, 1997b).

Os primeiros trabalhos sobre quantificação do fluxo de sangue no miocárdio por ECM (KAUL *et al*, 1992; SKYBA *et al*, 1994; JAYAWEERA *et al*, 1994) baseavam-se na Teoria de Diluição do Indicador (CLAASSEN *et al*, 2001; CHEN *et al*, 1998) com injeção de um “bolus” de contraste diretamente no átrio esquerdo, na raiz da aorta ou nas coronárias. Pela definição original da Teoria de Diluição do Indicador, a partir da infusão de um “bolus” de contraste e detecção da potência do sinal ultra-sônico refletido, pode-se levantar a curva de enchimento e esvaziamento do contraste (Figura 2.5) e com isso calcular parâmetros relacionados ao fluxo de sangue e à quantidade de contraste utilizada (CLAASSEN *et al*, 2001).

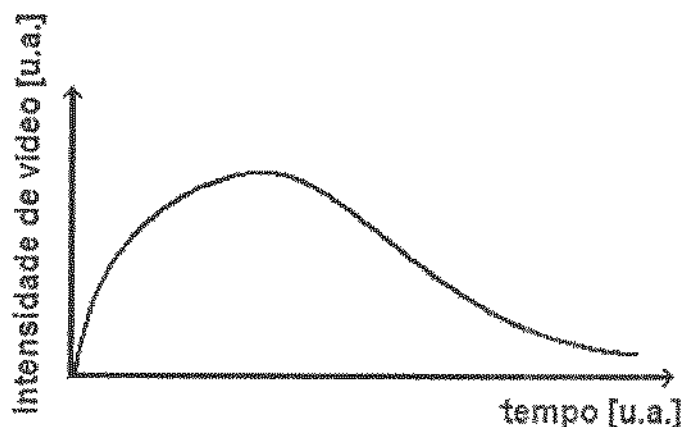


Figura 2.5 – Curva de enchimento e esvaziamento do miocárdio após a injeção de um “bolus” de contraste.

Entretanto, a injeção direta de microbolhas no átrio esquerdo, na raiz da aorta ou nas coronárias é inviável na prática clínica. A única alternativa disponível, a utilização de infusão venosa, não se aplica à Teoria de Diluição do Indicador devido às limitações provocadas pelo espalhamento das microbolhas durante o trajeto pelas câmaras do lado direito do coração, pulmões e câmaras do lado esquerdo, conforme explica Kaul (KAUL, 1997b). Desta forma, os pesquisadores passaram a focar seus estudos em outras metodologias que permitissem a determinação do fluxo de sangue no miocárdio a partir da infusão venosa de microbolhas, o que pode ser observado já nos artigos de Skyba (SKYBA *et al*, 1994) e Jayaweera (JAYAWEERA *et al*, 1994) onde, apesar de utilizarem a Teoria de Diluição do Indicador, citam a aproximação exponencial dos dados de intensidade de vídeo x tempo como uma possível solução.

Em 1998, Wei e colaboradores (WEI *et al*, 1998) propuseram e validaram (*ex-vivo*, *in vitro* e *in vivo*) um método clínico para quantificação da perfusão miocárdica por ECM baseado na hipótese de que, se as microbolhas forem administradas em infusão intravenosa contínua, sua destruição dentro do miocárdio e medição da taxa de reaparecimento proporciona uma medida da velocidade média das microbolhas, que seria proporcional ao fluxo de sangue no miocárdio. Além disso, a concentração das microbolhas no miocárdio após ser atingido o equilíbrio da infusão de contraste seria proporcional ao volume de sangue. Logo após a publicação de Wei, Tieman e colaboradores (TIEMANN *et al*, 1998) publicaram trabalho semelhante e Averkiou e colaboradores (AVERKIOU *et al*, 1998) patentearam o método como *Flash Contrast Imaging*.

O *Flash Contrast Imaging* pode ser melhor ilustrado pela Figura 2.6, onde cada quadro representa batimentos cardíacos sucessivos para um mesmo instante do sinal de Eletrocardiograma (ECG), sendo que as figuras retangulares equivalem a uma região de interesse (ROI) colocada sobre um ponto comum da parede miocárdica de cada quadro equivalente na Figura 2.7, que apresenta imagens reais de ECM obtidas por *Flash Contrast Imaging*. Normalmente utiliza-se os quadros de final de sístole pelo fato da parede miocárdica ser mais espessa e facilitar a colocação das regiões de interesse.

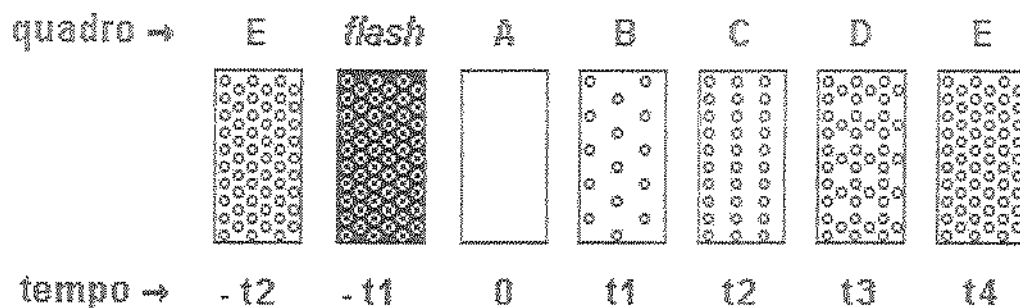


Figura 2.6 – Ilustração do método Flash Contrast Imaging (ver texto para maiores detalhes).

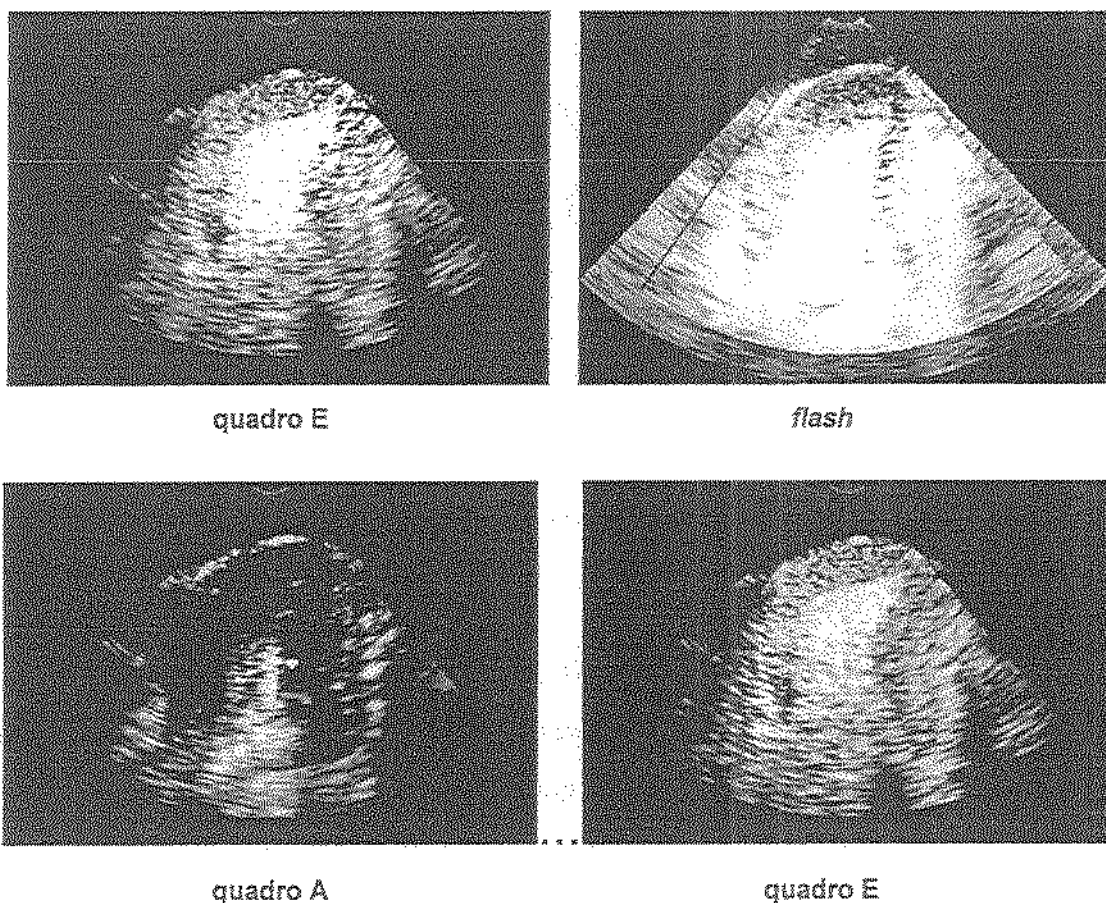


Figura 2.7 – Imagens reais de ECM (corte longitudinal apical) representando quadros da Figura 2.6.

Após uma infusão intravenosa contínua de contraste (com concentração de microbolhas e taxa de infusão constantes) uma saturação (platô) de microbolhas é alcançada no miocárdio (representada pela grande concentração de bolhas no quadro “E” do instante “-t2” da Figura 2.6 e pelo brilho acentuado do quadro “E” à esquerda na Figura 2.7). Na sequência, aplica-se

um pulso ultra-sônico de alta potência (denominado de *flash*) para destruir as microbolhas na circulação miocárdica (quadro “flash” da Figura 2.6 e da Figura 2.7). Após a aplicação do *flash*, as microbolhas são destruídas (quadro “A” da Figura 2.6 e da Figura 2.7) e, como a infusão de contraste é contínua, imediatamente as microbolhas começam a reaparecer no miocárdio (quadro “B” da Figura 2.6) e sua concentração aumenta nos batimentos subsequentes (quadros “C” e “D” da Figura 2.6) até que uma nova saturação é atingida (quadro “E” do instante “t4” da Figura 2.6 e quadro “E” à direita na Figura 2.7).

O reaparecimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo (quadros “A” até “E” da Figura 2.6) é medido pelo aumento da intensidade de vídeo (brilho) da imagem a cada batimento (a cada quadro da sequência), o que resulta em uma curva “intensidade de vídeo x tempo de reenchimento” (Figura 2.8) que pode ser matematicamente aproximada pela função:

$$y = A \cdot (1 - e^{-Bt}) \quad \text{Equação 2.1}$$

onde,

- t é o tempo;
- y é a intensidade de vídeo no instante de tempo t ;
- A é a intensidade de vídeo máxima (na saturação das microbolhas);
- B é a taxa de reaparecimento do contraste (microbolhas) no miocárdio.

Conforme demonstrado por Wei (WEI *et al*, 1998) (descrição no Apêndice A), o parâmetro A é proporcional ao volume e o parâmetro B proporcional ao fluxo de sangue na microcirculação da parede miocárdica, sendo que o produto $A \times B$ seria, conseqüentemente, proporcional ao fluxo sanguíneo no miocárdio. Ou seja, os parâmetros A e B fornecem uma informação quantitativa da perfusão miocárdica, razão pela qual o *Flash Contrast Imaging* tem sido empregado de forma crescente na quantificação da perfusão miocárdica por ECM (PELTIER *et al*, 2004; YU *et al*, 2004; MORENO *et al*, 2003; DESCO *et al*, 2001; MASUGATA *et al*, 2001; DAWSON *et al*, 2000; LINKA *et al*, 1998), tanto em protocolos de *Triggered Imaging* quanto *Real Time Perfusion Imaging*.

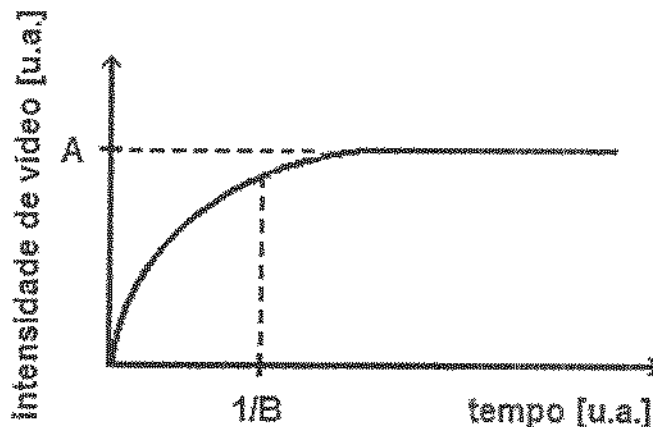


Figura 2.8 -- Curva de reaparecimento das microbolhas no miocárdio no *Flash Contrast Imaging*.

É importante ressaltar que a obtenção de diagnósticos clínicos de perfusão miocárdica baseados somente em quantificações de sequências de ECM ainda não está aprovada pelos órgãos reguladores mundiais, sendo que o *Flash Contrast Imaging* é empregado apenas como método auxiliar de diagnóstico ou para pesquisas clínicas de perfusão, além, é claro, das demais aplicações já aprovadas citadas no início deste capítulo.

2.3.1 Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano

Quando o organismo é submetido a uma situação de estresse induzida por exercícios físicos ou por fármacos, a demanda de oxigênio nas células cardíacas aumenta, aumentando o fluxo sanguíneo usualmente de 3 a 4 vezes em relação ao estado de repouso. Em um coração sadio submetido a estresse, o fluxo sanguíneo aumenta devido à dilatação das arteríolas e recrutamento de capilares. Entretanto, num coração doente, a artéria esclerosada não consegue se dilatar, de forma que o fluxo se mantém constante ou aumenta de forma insuficiente, podendo provocar a isquemia do miocárdio pela deficiência na oferta de oxigênio (infarto do miocárdio) (KAUL, 1997a). A relação entre o fluxo coronariano em estado de vasodilatação máxima (situação de estresse) e o fluxo coronariano em repouso é denominada de Reserva de Fluxo Coronariano (RFC), sendo um indicador da capacidade do leito coronariano em aumentar a oferta de sangue diante de um aumento da demanda miocárdica de oxigênio (PICANO, 2000; MILLER & NANDA, 2004).

Em casos de estenoses agudas, a análise qualitativa e/ou quantitativa da perfusão miocárdica em imagens adquiridas em situação de estado basal (repouso) normalmente é suficiente para a análise da viabilidade miocárdica. Por outro lado, as estenoses menores (menos de 85% do diâmetro do lúmen do vaso) não provocam alterações significativas na dinâmica da microcirculação em estado basal devido aos mecanismos de auto-regulação coronariana, de forma que uma patologia pode ser mascarada numa análise da perfusão miocárdica em repouso (KAUL, 1997a; MILLER & NANDA, 2004). Deste modo, para a demonstração do significado funcional da estenose na hemodinâmica coronariana e conseqüente determinação da viabilidade do miocárdio, torna-se essencial a avaliação da RFC pela indução de estresse, pois as regiões do miocárdio supridas por vasos com estenoses significativas apresentam caracteristicamente uma RFC reduzida (MULVAGH, 2004).

A RFC pode ser determinada pelos métodos tradicionais de avaliação da viabilidade miocárdica por imagens de medicina nuclear como a SPECT (a mais utilizada atualmente), pelo o PET e pelas imagens de Ressonância Magnética (MRI) com agentes de contraste (DESCO *et al*, 2001). Entretanto, em trabalho pioneiro, Wei e colaboradores (WEI *et al*, 2001) demonstraram que também é possível determinar a RFC através da Ecocardiografia de Estresse com Contraste, juntamente com o método de *Flash Contrast Imaging*, relacionando o resultado da quantificação do fluxo sanguíneo no miocárdio em imagens de estado basal e em imagens de estresse, o que é dado pela relação $B_{\text{stress}} / B_{\text{basal}}$ ou ainda pela relação $(A \times B)_{\text{stress}} / (A \times B)_{\text{basal}}$.

A Ecocardiografia de Estresse com Contraste consiste na Ecocardiografia com Contraste de Microbolhas (ECM) realizada após a indução de estresse por exercício físico, por drogas que provocam o aumento do fluxo coronariano por vasodilatação (como a adenosina e o dipiridamol), ou ainda por drogas que causam aumento da demanda miocárdica de oxigênio (como a dobutamina). Vários artigos têm sido publicados nos últimos anos ressaltando a importância da Ecocardiografia de Estresse na análise da viabilidade miocárdica e relatando experiências de quantificação da RFC pela Ecocardiografia de Estresse com Contraste (MULVAGH, 2004; YU *et al*, 2004; PELTIER *et al*, 2004; WEI *et al*, 2003; MASUGATA *et al*, 2001; PORTER, 2000).

2.3.2 Sistemas para Quantificação da Perfusão por ECM

Um sistema ou método computacional para quantificação da perfusão miocárdica em imagens obtidas pela utilização de metodologias clínicas de ECM, seja com infusão contínua ou de um “bolus” de contraste (seção 2.3), usualmente contém três etapas clássicas de processamento (Figura 2.9) que podem conter sub-etapas ou mesmo possíveis variações na ordem de execução, em função do algoritmo empregado.



Figura 2.9 - Diagrama em blocos representando as etapas clássicas de um processo de quantificação.

Considerando que uma sequência de imagens de ECM já tenha sido capturada seguindo alguma das metodologias clínicas citadas anteriormente, a primeira etapa do processo de quantificação da perfusão é o alinhamento dos quadros da sequência de ECM em relação a uma imagem de referência da própria sequência. A segunda etapa consiste na colocação de regiões de interesse (ROIs) sobre a parede do miocárdio para a quantificação por ROIs, ou determinação do contorno do miocárdio (segmentação da parede miocárdica) para a quantificação paramétrica (*pixel a pixel* sobre a parede miocárdica) (YU & SKYBA, 2002). A terceira e última etapa compreende a quantificação propriamente dita, ou seja, a aproximação matemática dos dados obtidos a partir das imagens para determinação dos parâmetros que correspondem à perfusão (fluxo e volume sanguíneo) no miocárdio.

Embora os valores dos parâmetros resultantes da quantificação, ou seja, os valores dos parâmetros resultantes da aproximação matemática da curva de “intensidade de vídeo na ROI x tempo de reenchimento” sejam os resultados esperados de um sistema computacional de quantificação da perfusão, a exatidão e a confiabilidade destes resultados dependem diretamente dos processos de alinhamento dos quadros e colocação das regiões de interesse.

Tanto o *Flash Contrast Imaging* quanto os métodos clínicos que se baseiam na Teoria de Diluição do Indicador (descritos no início da seção 2.3) consideram para a quantificação a análise de um mesmo ponto ou de uma mesma região de interesse (ROI) sobre a parede

miocárdica ao longo de todos os quadros da sequência de ECM. Sendo assim, além de uma boa qualidade das imagens capturadas (garantida pela aplicação correta dos protocolos, utilização de doses e taxas de infusão adequadas de contraste, etc.), a exatidão na determinação dos parâmetros numéricos que representam o fluxo e o volume de sangue no miocárdio é diretamente proporcional ao alinhamento adequado dos quadros da sequência, como garantia de que o mesmo ponto ou região esteja sendo estudado nos diferentes quadros. Além disso, o correto posicionamento das ROIs na parede miocárdica também é muito importante, pois se alguma região de interesse acidentalmente extrapolar os limites da parede miocárdica (bordas do epicárdio e do endocárdio) a intensidade média dos *pixels* pertencentes a esta ROI pode diminuir ou aumentar significativamente de forma enganosa, devido ao fato de que as áreas externas ao epicárdio apresentam usualmente intensidade de vídeo baixa (pouco brilho devido à pouca presença de microbolhas) e as áreas externas ao endocárdio (região da cavidade do ventrículo esquerdo) apresentam intensidade de vídeo elevada (muito brilho devido ao excesso de microbolhas na cavidade), como foi mostrado na Figura 2.7 da seção 2.3. Estas questões serão abordadas novamente no decorrer do texto, sendo que a seção 2.4 será dedicada exclusivamente ao tema de alinhamento das imagens.

Desde a consolidação definitiva da ECM no final da década de 90, principalmente pelos trabalhos de Wei e colaboradores (WEI *et al*, 1998; WEI *et al*, 2001), o interesse crescente pelo desenvolvimento de tecnologias para ECM (novos agentes de contraste e técnicas de imagem) (MILLER & NANDA, 2004; MULVAGH, 2004; FEINSTEIN, 2004; BRANSFORD *et al*, 2004; FORSBERG, 2004; LUCIDARME *et al*, 2003a; LUCIDARME *et al*, 2003b; ALLEN *et al*, 2001; BOKOR, 2000; CLARK & DITTRICH, 2000; DE JONG *et al*, 2000; FRINKING *et al*, 2000; BURNS *et al*, 2000; FORSBERG *et al*, 2000; UHLENDORF *et al*, 2000; HUMPHREY, 2000; HILGENFELDT & LOHSE, 2000) e pelo uso da técnica em estudos diversos de quantificação da perfusão miocárdica (YU *et al*, 2004; PELTIER *et al*, 2004; MORENO *et al*, 2003; SIESWERDA *et al*, 2003; WU & LIMA, 2003; CERQUEIRA *et al*, 2002; MASUGATA *et al*, 2001; CLAASSEN *et al*, 2001; PORTER & CWAJG, 2001; MULVAGH *et al*, 2000; PORTER, 2000) é visível e se reflete na quantidade significativa de trabalhos relacionados à área publicados na literatura nos últimos anos. Entretanto, a literatura relacionada a sistemas ou métodos computacionais aplicados à quantificação de imagens de

ECM é bastante escassa, o que é um paradoxo, considerando o grande interesse e aplicação da técnica nos últimos anos, como mostra a vasta literatura citada acima.

Nas duas seções seguintes (2.3.2.1 e 2.3.2.2) são discutidos, respectivamente, alguns métodos computacionais para quantificação da perfusão em imagens de ECM citados na literatura e alguns dos *softwares* comerciais de análise de imagens de ECM que estão sendo utilizados atualmente em trabalhos de quantificação.

2.3.2.1 Métodos de Quantificação apresentados na Literatura

Em pesquisa bibliográfica realizada com artigos publicados a partir de 1992, a citação mais antiga encontrada que aborda o assunto de métodos computacionais para quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM é do ano de 1990 e de autoria de Jayaweera e colaboradores (JAYAWEERA *et al*, 1990). Na sequência, aparece o trabalho de Sklenar em 1992 (SKLENAR *et al*, 1992) (que tem como co-autores Jayaweera e Kaul, dois dos autores do artigo de 1990 citado acima) e os trabalhos de Mor-Avi, ambos de 1993 (MOR-AVI *et al*, 1993a; MOR-AVI *et al*, 1993b), que se diferenciam dos trabalhos de Jayaweera e de Sklenar pela análise da curva de “intensidade de vídeo x tempo” no domínio da frequência ao invés do domínio do tempo, segundo Desco (DESCO *et al*, 2001).

Em 1994, Jayaweera escreve um artigo de revisão sobre métodos de quantificação de imagens ecocardiográficas bidimensionais obtidas por ECM (JAYAWEERA *et al*, 1994) baseado no seu trabalho de 1990 (JAYAWEERA *et al*, 1990) e no trabalho de Sklenar de 1992 (SKLENAR *et al*, 1992). O artigo descreve as formas de implementação das três etapas clássicas de um método de quantificação, e apresenta uma série de discussões sobre cuidados a serem tomados no processo de quantificação (como na colocação das ROIs, por exemplo).

No método descrito por Jayaweera (esquematizado na Figura 2.10) as imagens de ECM de corte transversal são obtidas após injeção de um “bolus” de microbolhas e somente os quadros de final de diástole são usados para quantificação, por ser este o momento do ciclo cardíaco onde o fluxo de sangue nas artérias coronárias é máximo e também pelo fato destes quadros serem considerados mais fáceis de serem alinhados (devido à grande área do ventrículo esquerdo nas imagens). O alinhamento dos quadros é realizado de forma semi-

automática por um algoritmo de correlação cruzada que corrige translação (de forma automática) e rotação (com auxílio do usuário), a partir de um quadro de referência escolhido pelo usuário (dentre os quadros da seqüência). Sobre este quadro o usuário determina primeiramente o contorno do epicárdio (como referência visual para o alinhamento) e, em seguida, uma região retangular ao redor deste contorno, a qual é utilizada como região de busca do algoritmo nos quadros a serem alinhados.

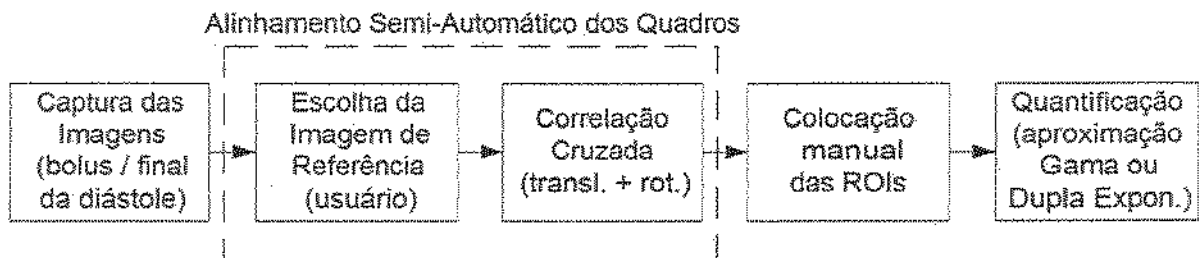


Figura 2.10 – Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão miocárdica por imagens de ECM proposto por Jayaweera e colaboradores (JAYAWEERA *et al*, 1994).

Após o alinhamento dos quadros, a colocação das ROIs para quantificação (5 a 6 regiões) é realizada manualmente pelo usuário sobre um dos quadros alinhados (que apresente bom contraste) tomando-se o cuidado de não envolver partes externas à parede miocárdica e de colocar ROIs grandes para melhorar a relação sinal-ruído na determinação da intensidade média dos *pixels* da ROI. A quantificação propriamente dita é realizada pela aproximação matemática, por mínimos quadrados, de uma função Gama (Figura 2.5 da seção 2.3) ou de uma função Exponencial Dupla (JAYAWEERA *et al*, 1994) aos dados das curvas de “intensidade de vídeo média na ROI x tempo (batimento cardíaco)” obtidas após normalização. A normalização consiste em subtrair da intensidade de vídeo média de cada ROI, em cada quadro da seqüência, a intensidade de vídeo média da ROI equivalente em pelo menos um dos quadros da seqüência anteriores ao aparecimento do contraste.

Este artigo de Jayaweera de 1994, apesar de apresentar detalhes técnicos sobre métodos para quantificação, em alguns momentos deixa margem para interpretação dúbia por parte do leitor em relação a como um determinado processo foi realmente implementado no algoritmo como, por exemplo, o alinhamento dos quadros. Um outro ponto negativo é a ausência de testes para validação dos métodos computacionais empregados. Apesar disso, é um dos artigos

mais completos sobre o assunto encontrado na literatura a partir de 1990, pois descreve e discute todas as etapas de um sistema ou método de quantificação da perfusão miocárdica em imagens ECM, desde a captura das imagens até a análise clínica dos resultados das imagens utilizadas para teste. Os autores mencionam que os algoritmos descritos no artigo estariam sendo adotados, na época, por empresas fabricantes de *scanners* de ultra-som e de *softwares* para análise *offline* de imagens.

Em 2001, Desco e colaboradores (DESCO *et al*, 2001) propõem o que consideram uma nova metodologia para quantificação da perfusão miocárdica em estudos de ecocardiografia com contraste e apresentam o protótipo de um *software* implementado para tal finalidade. Assim como os demais artigos que tratam do assunto, a descrição é bastante superficial e deixa algumas dúvidas de interpretação.

No trabalho de Desco (esquematizado na Figura 2.11) as imagens de ECM de corte longitudinal apical são obtidas após infusão contínua de contraste de microbolhas e seguindo o protocolo de *Flash Contrast Imaging*, sendo que tanto os quadros de diástole quanto os de sístole são analisados. A primeira ferramenta do protótipo é uma interface que permite ao usuário visibilizar as imagens na forma de cine ou quadro a quadro (com ajustes de velocidade, *zoom*, etc.), além de outras características. Quanto ao alinhamento dos quadros, o artigo simplesmente não menciona qualquer forma, seja ela manual ou automática.



Figura 2.11 - Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão miocárdica por imagens de ECM proposto por Desco e colaboradores (DESCO *et al*, 2001).

A colocação das regiões de interesse é o ponto principal enfatizado pelos autores em relação ao protótipo. São oferecidas ferramentas para facilitar o desenho manual das ROIs pelo usuário, as quais são tipicamente de formato elíptico e com tamanhos variados. O programa apresenta ainda um sistema de ajuste automático do posicionamento das ROIs em relação à cavidade do ventrículo esquerdo, para minimizar erros de quantificação, sendo o sistema baseado na determinação do contorno do endocárdio pelo cálculo do gradiente da imagem e

posterior ajuste das ROIs em relação a este contorno. Existem ainda mecanismos para reposicionamento manual das ROIs em caso de falhas no processo automático.

Quanto à quantificação, os autores seguem a técnica de Wei (WEI *et al*, 1998) para obtenção das curvas de “intensidade de vídeo x tempo”, mas os arquivos gerados são exportados no formato ASCII para posterior análise (aproximação matemática), usando pacotes de *software* dedicados. Os autores mencionam ainda que o protótipo foi implementado nas linguagens de programação Visual Basic® e Visual C®, usando as bibliotecas de funções ImageGear® e que aceita imagens no formato DICOM. São apresentadas análises clínicas dos resultados de testes de quantificação com imagens em repouso (basal) e sob estresse, sendo que a validação do protótipo computacional também não é abordada neste artigo.

O artigo mais recente sobre métodos computacionais para quantificação da perfusão miocárdica por ECM encontrado nesta pesquisa bibliográfica (1992 a dezembro de 2004) é de 2002 e foi escrito por Noble e colaboradores (NOBLE *et al*, 2002). O artigo não aborda especificamente um método computacional para quantificação, mas sim um algoritmo para alinhamento automático não rígido (translação, rotação e deformações locais) de seqüências de imagens clínicas de ECM, que pode ser empregado em sistemas de quantificação. Este trabalho se diferencia dos demais citados, por ser o primeiro a propor o alinhamento não rígido das imagens de ECM e, segundo, por se preocupar com a validação do algoritmo proposto através de comparações com resultados de alinhamentos manuais e de correções manuais das imagens pré-alinhadas pelo algoritmo, ambos executados por especialistas.

O algoritmo de alinhamento não rígido proposto por Noble (esquematizado na Figura 2.12) baseia-se no algoritmo de teoria bayesiana de Hayton-Brady (HAYTON *et al*, 1999) para estimar o vetor de deslocamento de cada *pixel* de uma imagem em relação à imagem de referência utilizada no alinhamento (escolhida pelo usuário) e então gerar um campo de deformação entre as duas imagens, o qual permitirá a correção final. A medida de similaridade utilizada é o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN), que será descrito na próxima seção.

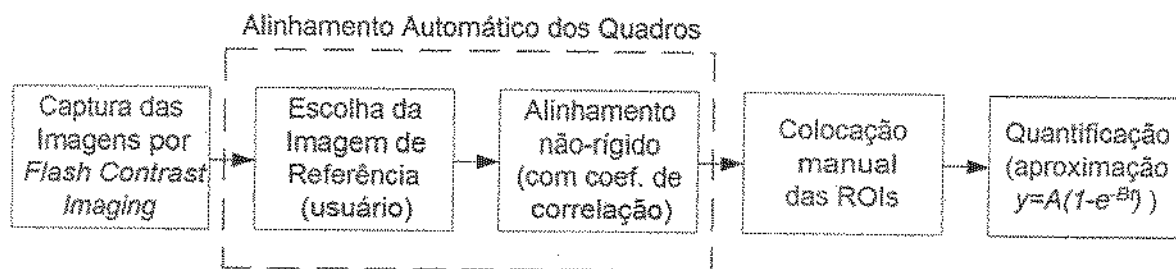


Figura 2.12 - Diagrama em blocos do método computacional para quantificação da perfusão miocárdica por imagens de ECM proposto por Noble e colaboradores (NOBLE et al, 2002).

As imagens utilizadas nos testes foram obtidas pelo protocolo de *Flash Contrast Imaging*, em corte longitudinal apical, em repouso e sob estresse e também utilizando ambos os protocolos TI e RTPI (discutidos na seção 2.2.1). O alinhamento manual das imagens (correção somente de translação) executado pelos especialistas na fase de testes foi feito com auxílio de um *software* proprietário que também foi utilizado para colocação manual de ROIs nas imagens e aproximação matemática das curvas (quantificação). Os autores concluem que o algoritmo proposto é mais rápido e fácil que um processo de alinhamento manual e tem potencial para ser incorporado em um *scanner* de ultra-som para quantificações *online*, sendo o tempo típico obtido para alinhar um quadro, em relação à referência, igual a 20 s em um computador pessoal de 450 MHz e 256 MB de memória RAM. Os autores enfatizam no artigo a necessidade de se desenvolver métodos computacionais de quantificação automatizados que sejam rápidos e viáveis para impulsionar a utilização da ECM na rotina clínica dos cardiologistas, e para isso citam alguns tópicos que devem ser estudados: automação do alinhamento dos quadros; detecção e eliminação automática de quadros da sequência com baixa qualidade; correção da atenuação do campo ultra-sônico; segmentação e colocação automática de regiões de interesse.

2.3.2.2 Softwares Comerciais para Análise de Sequências de ECM

Além dos artigos citados na seção anterior (seção 2.3.2.1) que descrevem métodos computacionais para quantificação da perfusão em imagens de ECM, nos últimos anos começaram a aparecer, em artigos da literatura, citações de *softwares* comerciais para análise *offline* de imagens de ECM. O pioneiro destes programas foi o *software* experimental HDILab

desenvolvido pela empresa ATL Ultrasound (empresa do grupo Philips Ultrasound situada em Bothell, Washington, Estados Unidos) no final da década de 90 com base nas pesquisas de Sanjiv Kaul e Jiri Sklenar. Este *software* é citado por Lucidarme (LUCIDARME *et al*, 2003a) e por Masugata (MASUGATA *et al*, 2001) como ferramenta utilizada para análise dos dados de ECM em seus respectivos trabalhos. O HDILab foi bastante divulgado no meio da Ecocardiografia, por ser um *software* de caráter experimental que foi distribuído a um grupo fechado de pesquisadores e que continha uma série de ferramentas para visibilização e edição de seqüências de ECM (somente de *scanners* ATL), alinhamento dos quadros, colocação de ROIs, aproximação matemática de curvas e outras funcionalidades, além de oferecer a possibilidade do usuário criar suas próprias DLLs (*Dynamic Link Libraries*) para serem inseridas no programa.

As ferramentas de alinhamento de quadros do HDILab incluíam um algoritmo de correlação cruzada para correção da translação com base em uma imagem de referência escolhida pelo usuário ou utilizando o quadro anterior da seqüência para alinhamento do seguinte, como também uma interface para correção manual da translação. A colocação de ROIs era manual com uma variedade de formas e tamanhos, incluindo também uma opção de ajuste manual das ROIs depois de colocadas. A aproximação matemática das curvas de “intensidade de vídeo x tempo” podia ser feita com uma função Gama (Figura 2.5 da seção 2.3) ou com uma função Exponencial (Figura 2.8 da seção 2.3) e uma série de opções para visibilização, mudanças de escala e realização de operações matemáticas com os gráficos resultantes eram oferecidas.

Toda a experiência adquirida com o desenvolvimento e com os testes de campo do *software* HDILab foram utilizados pelos pesquisadores da Philips Ultrasound (Bothell/WA e Andover/MA, Estados Unidos) para desenvolver o *software* comercial Qlab. O Qlab foi apresentado à comunidade médica em 2002 e lançado comercialmente em meados de 2003, tendo sido citado recentemente em artigo de Yu (YU *et al*, 2004).

O Qlab apresenta muito mais recursos que o HDILab, principalmente para visibilização e edição das seqüências, colocação e edição de ROIs, visibilização e manipulação dos resultados (quantificação), além da opção de quantificação paramétrica (*pixel a pixel* dentro da

parede miocárdica) e de análise de outros tipos de imagens de ultra-sonografia. Entretanto, a grande diferença entre ambos está nas ferramentas para alinhamento dos quadros. No Qlab a idéia de alinhar automaticamente os quadros da sequência por correlação cruzada ou manualmente foi abandonada, permanecendo apenas uma ferramenta para correção manual quadro a quadro do posicionamento das ROIs depois de colocadas. A região de interesse é colocada sobre uma imagem de referência escolhida pelo usuário e depois copiada automaticamente para os demais quadros da sequência na mesma posição espacial da referência. Nos quadros em que o posicionamento da ROI está incorreto, devido a desvios no alinhamento do quadro em relação à imagem de referência onde a ROI foi colocada, o posicionamento da ROI é corrigido manualmente e a imagem permanece com o mesmo alinhamento em relação à referência.

Além do HDILab e do Qlab, alguns outros títulos de *softwares* destinados à análise de imagens de ECM têm sido citados na literatura recentemente. Em artigo de 2004 Bransford e colaboradores (BRANSFORD *et al*, 2004) citam o *software* Datapro™ da Siemens Medical Solutions (Mountain View, CA, Estados Unidos) como a ferramenta de análise usada em suas quantificações. Peltier e colaboradores (PELTIER *et al*, 2004) utilizaram o pacote de *software* Freescan e Moreno e colaboradores (MORENO *et al*, 2003) o *software* Quanticon, ambos da empresa Echotech (Hallbergmoos, Alemanha). Por último, Lucidarne e colaboradores (LUCIDARME *et al*, 2003b) citam a utilização do Scion Image Software da Scion Corporation (Frederick, MA, Estados Unidos) em seus trabalhos de quantificação.

2.4 Alinhamento de Imagens Médicas

Na literatura especializada em processamento de imagens, os termos “registro” e “fusão” de imagens são, na maioria das vezes, utilizados erroneamente como sinônimos, assim como outros termos característicos da área. Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998) alertam sobre esta questão e definem o termo “registro” de imagens como sendo o processo de levar duas imagens a um mesmo alinhamento espacial, tendo uma delas como referência. A “fusão” é um processo mais complexo que visa integrar em uma mesma imagem o conteúdo proveniente de duas imagens diferentes, porém complementares. Este

procedimento é comum na área médica como forma de integrar, por exemplo, a informação funcional de uma imagem de PET (*Positron Emission Tomography*) com a informação anatômica de uma imagem de Ressonância Magnética. Nestes casos, o “registro” das imagens envolvidas é o primeiro passo para o procedimento de “fusão”. Como forma de padronização, usaremos no decorrer do texto o termo “alinhamento” para definir o registro dos quadros da sequência de ECM.

Conforme explicado na seção 2.3.2, o alinhamento adequado dos quadros de uma sequência de imagens de ECM é requisito fundamental para um resultado confiável do processo de quantificação da perfusão. Segundo Hutton e Braun (HUTTON & BRAUN, 2003), o processo de alinhamento de imagens consiste em maximizar uma “medida de similaridade” (ou minimizar uma “medida de erro”) entre uma imagem transformada denominada de imagem flutuante (imagem com alterações na orientação espacial) e uma imagem de referência fixa. Conforme ilustrado na Figura 2.13, isto requer a determinação de uma “transformação” que possa ser aplicada à imagem flutuante para trazê-la para a mesma orientação espacial (mesmo alinhamento) da imagem de referência. Determinar esta transformação necessária para o alinhamento normalmente requer um processo iterativo na qual a medida de similaridade entre a imagem flutuante e a imagem de referência é maximizada. Este processo iterativo de maximização da medida de similaridade (função matemática) é denominado de “otimização”.

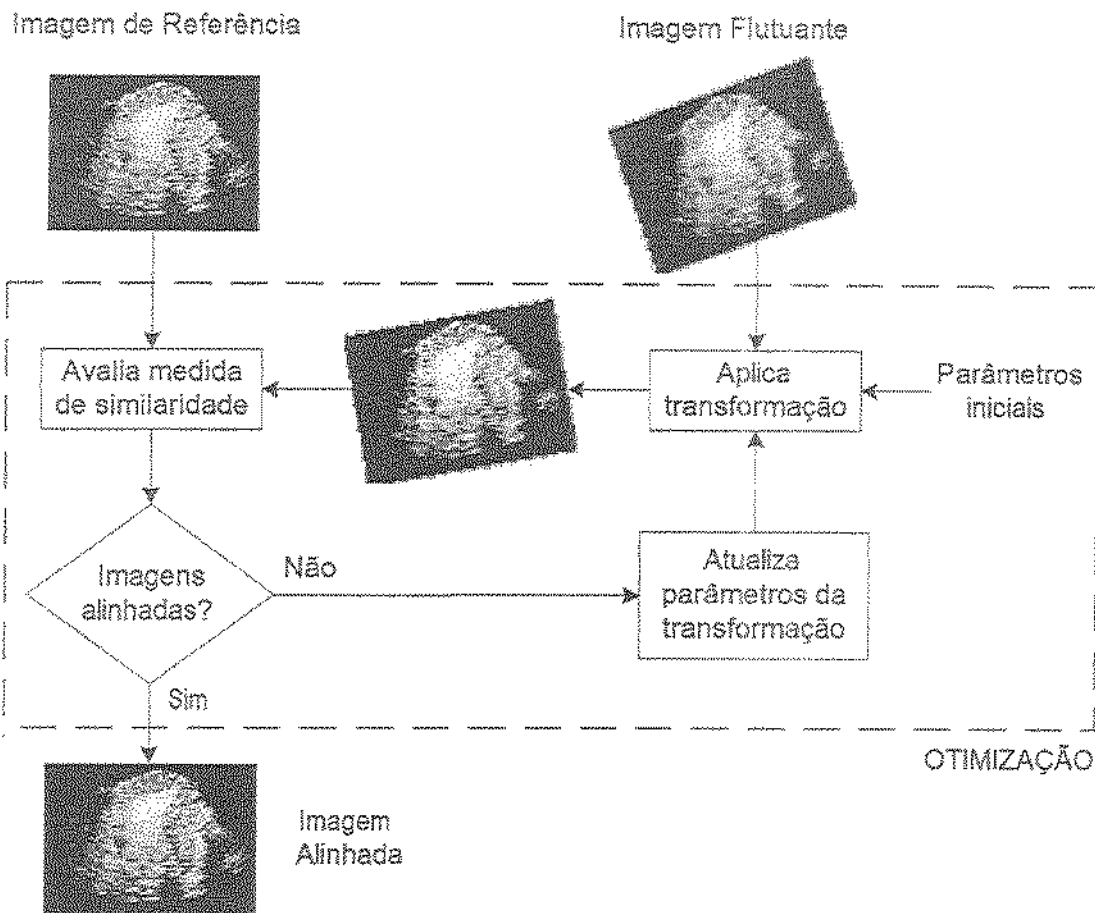


Figura 2.13 – Ilustração de um procedimento clássico para alinhamento de duas imagens segundo definição de Hutton e Braun (HUTTON & BRAUN, 2003) (ver texto para maiores detalhes).

Segundo Crum e colaboradores (CRUM *et al*, 2003), as técnicas embutidas nos métodos de alinhamento atuais não se alteraram significativamente nos últimos dez anos. Uma grande variedade de métodos pode ser encontrada na literatura (COHEN & PINTAVIROOJ, 2004; RICHARD & COHEN, 2003; PARAGIOS *et al*, 2003; CACHIER *et al*, 2003; KRÜCKER *et al*, 2002; XIAO *et al*, 2002; DING *et al*, 2001; CAIN & HAYAT, 2001; RITTER & WILSON, 2000; HAYTON *et al*, 1999; SEUL *et al*, 1999), cada qual aplicável a um tipo de dado e problema (dependente da modalidade de imagem). Algumas publicações apresentam revisões sobre métodos de alinhamento (HUTTON & BRAUN, 2003; PLUIM *et al*, 2003; CRUM *et al*, 2003; GOSHTASBY *et al*, 2003; LESTER & ARRIDGE, 1999; MAINTZ & VIERGEVER, 1998; VAN DEN ELSSEN *et al*, 1993; BROWN, 1992) incluindo critérios de classificação e validação dos algoritmos e artigos de referência bibliográfica relacionada ao assunto.

Nas duas seções seguintes serão discutidos, respectivamente, os critérios para “classificação e especificação de métodos de alinhamento” de imagens (seção 2.4.1) e a técnica de “alinhamento de imagens por *Template Matching*” (seção 2.4.2).

2.4.1 Classificação e Especificação dos Métodos de Alinhamento

No artigo de revisão sobre métodos de alinhamento, Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998) definem nove critérios básicos para classificação dos algoritmos, os quais também podem ser usados para especificar um método de alinhamento. Os critérios definidos são:

- 1- Dimensão do alinhamento;
- 2- Modalidades envolvidas;
- 3- Sujeito do alinhamento;
- 4- Objeto do alinhamento;
- 5- Natureza da transformação;
- 6- Domínio da transformação;
- 7- Interação usuário/algoritmo;
- 8- Natureza da base do alinhamento;
- 9- Procedimento de otimização.

Maintz e Viergever afirmam também que um processo de alinhamento pode ser decomposto em três partes que se interagem: a “definição do problema”, o chamado “paradigma de alinhamento” e o “processo de otimização”, que juntas proporcionam uma classificação única para o método com base nos nove critérios citados.

A **definição do problema** determina a classificação do método de alinhamento de acordo com quatro dos critérios citados:

- Dimensão do alinhamento: Um método pode envolver imagens relacionadas exclusivamente pela dimensão espacial, ou imagens em que, além da dimensão espacial, uma informação temporal relevante está presente (como é o caso das seqüências de ECM).

- Modalidades envolvidas: O método pode ser basicamente classificado como Monomodal quando envolve duas imagens de uma mesma modalidade, ou Multimodal quando envolve imagens de modalidades diferentes.
- Sujeito do alinhamento: Se o alinhamento é realizado entre imagens de um mesmo paciente o método é denominado Intrasujeito; caso as imagens sejam de dois pacientes distintos denomina-se Intersujeitos; e se o alinhamento for realizado entre a imagem de um paciente e uma imagem do tipo “atlas” (imagem obtida a partir de um conjunto de imagens de vários pacientes) o método é classificado como Atlas.
- Objeto do alinhamento: Pode ser uma imagem da cabeça, tórax, abdômem, pélvis, membros, coluna ou vértebras.

O **paradigma de alinhamento** influencia mais diretamente os seguintes critérios:

- Natureza da transformação: A transformação é considerada Rígida quando somente translações e rotações (e eventualmente escalonamento) são permitidas, e Não Rígida se também deformações estão presentes.
- Domínio da transformação: A transformação é considerada Global quando é aplicada a toda a imagem, ou Local quando para cada subseção da imagem existe uma transformação própria definida.
- Interação usuário/ algoritmo: O método é considerado Automático quando o usuário interage com o algoritmo, fornecendo somente as imagens e possíveis dados relativos à aquisição das mesmas; Semi-automático quando além da imagem e dos dados iniciais o usuário precisa iniciar o algoritmo (por exemplo, pela segmentação da imagem) ou interferir durante o processo de alinhamento para tomada de decisões; e por fim Interativo (ou Manual) quando o próprio usuário realiza o alinhamento das imagens com o apoio de um *software* adequado que fornece as ferramentas para aplicação da transformação.
- Natureza da base do alinhamento: Quanto ao tipo de informação da imagem que é tomada como referência para o algoritmo, o método pode ser classificado como Extrínseco quando o alinhamento é referenciado em marcas originadas de objetos introduzidos no campo da imagem com este propósito específico, ou Intrínseco quando baseado na própria informação

da imagem original gerada do paciente. Os métodos Intrínsecos podem ser baseados no alinhamento de marcas de referência (como marcas anatômicas) ou de estruturas segmentadas da imagem original, como também na comparação da intensidade de vídeo (valor dos níveis de cinza) dos *pixels* (ou *voxels*²) das imagens pelo cálculo de uma medida de similaridade (métodos baseados nas propriedades dos *voxels*).

Por fim, o **processo de otimização** controla o critério “procedimento de otimização”. Na primeira das duas opções de otimização possíveis, os parâmetros da transformação de alinhamento são computados diretamente dos dados disponíveis da imagem em um processo denominado de Otimização por Parâmetros Computados. Este tipo de otimização requer uma condição inicial (possível posição de alinhamento) para o processo iterativo de otimização do critério usado (por exemplo, os algoritmos *Hill Climbing*, *Gradient Descent* e *Simulated Annealing*) (DING *et al*, 2001). Na segunda opção, os parâmetros da transformação são “buscados” pela determinação do ponto ótimo de uma função matemática que quantifica a similaridade entre as imagens (por exemplo, os algoritmos de Busca Exaustiva e *Three-Step Search* que serão descritos nas seções seguintes) (KIM & CHOI, 1998).

Para especificação de um método de alinhamento para imagens de ECM com base nos nove critérios citados nos parágrafos anteriores, os quatro critérios referentes à “definição do problema” são inerentes ao tipo de imagem a ser alinhada, ou seja, às características das imagens de ECM (método de imagem utilizado, forma de captura, etc), e por isso não estão sujeitos à escolha por parte do programador. Dentre os outros cinco critérios restantes, aquele referente ao “processo de otimização” e três relacionados ao “paradigma de alinhamento” podem ser combinados arbitrariamente a critério do programador, desde que a combinação seja realizável. A exceção é o critério de “natureza da base do alinhamento”, também ligado ao “paradigma de alinhamento”, que está condicionado a algumas restrições também inerentes às características das imagens de ECM. Em ECM somente os métodos classificados como Intrínsecos (em relação à “natureza da base do alinhamento”) são aplicáveis devido à natureza

² *Voxel* = *volume element*, que tem o significado de “o menor elemento de volume que compõe uma imagem digital tridimensional” (GONZALEZ & WOODS, 2000).

das imagens e, dentre estes, os métodos baseados na segmentação de estruturas da imagem ou aqueles baseados nas propriedades dos *voxels* são os únicos viáveis.

Os métodos Intrínsecos baseados na segmentação de estruturas da imagem podem ser implementados pela segmentação de uma mesma estrutura em ambas as imagens e posterior alinhamento rígido destas estruturas, ou ainda por modelos deformáveis (contornos ativos ou *snakes* (LOBREGT & VIERGEVER, 1995) onde a estrutura segmentada é elasticamente deformada para se ajustar à outra imagem (alinhamento não rígido). Os modelos deformáveis necessitam de um bom posicionamento do contorno inicial para que a convergência seja correta, o que normalmente implica a necessidade de um pré-alinhamento rígido das imagens envolvidas. Outro inconveniente dos modelos deformáveis é que a deformação local do contorno inicial pode ser imprevisível se a estrutura alvo na imagem a ser alinhada for significativamente diferente da estrutura do contorno, o que normalmente implica na necessidade de ajustes manuais do contorno final. Portanto, a grande desvantagem dos métodos baseados em segmentação é que a exatidão do alinhamento é limitada pela exatidão do processo de segmentação (MAINTZ & VIERGEVER, 1998; PENNEY *et al*, 1998).

Os métodos Intrínsecos baseados nas propriedades dos *voxels* podem ser implementados pelo uso do conteúdo completo da informação da imagem (intensidade de vídeo dos *pixels*) ou ainda pela redução dos níveis de cinza da imagem a vetores que a representem, como momentos invariantes (GONZALEZ & WOODS, 2000; SEUL *et al*, 1999). Dentre estas duas opções, o uso da intensidade de vídeo dos *voxels* é mais indicado, pois os métodos baseados neste princípio teoricamente são os mais flexíveis dentre todos os métodos de alinhamento, pelo fato de usarem toda a informação disponível na imagem (ao contrário dos demais métodos que reduzem a informação de intensidade de vídeo da imagem a informações esparsas), além de poderem ser aplicados em quase todas as modalidades de imagens médicas e com qualquer tipo de transformação (MAINTZ & VIERGEVER, 1998). A exatidão dos métodos Intrínsecos baseados nas propriedades dos *voxels* que utilizam intensidade de vídeo é fortemente dependente da medida de similaridade utilizada pelo algoritmo.

Maiores detalhes sobre os critérios apresentados para classificação e especificação dos métodos de alinhamento e referências bibliográficas sobre métodos de diferentes classificações podem ser encontrados no artigo de Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998) e no artigo de Hutton e Braun (HUTTON & BRAUN, 2003), além dos demais artigos citados na seção 2.4.

2.4.2 Alinhamento de Imagens por *Template Matching*

O método de *Template Matching* consiste no processo de encontrar a localização de uma sub-imagem, denominada de “*template*”, dentro de uma outra imagem com características semelhantes. O *Template Matching* envolve a comparação do *template* com janelas de mesmo tamanho na outra imagem e identificação da localização espacial da janela mais similar ao *template* (DING *et al*, 2001).

Considerando o *template* como sendo uma sub-imagem extraída da imagem de referência de um processo de alinhamento de imagens, e considerando a outra imagem como sendo aquela a ser alinhada (imagem flutuante), a diferença relativa de alinhamento encontrada entre a imagem de referência (representada pelo *template*) e a imagem flutuante, pela técnica de *Template Matching*, pode ser usada para corrigir a orientação espacial da imagem flutuante e trazê-la para o mesmo alinhamento da imagem de referência (DING *et al*, 2001).

Como qualquer processo de alinhamento de imagens, o alinhamento por *Template Matching* envolve a maximização de uma medida de similaridade entre o *template* e a imagem flutuante através de um algoritmo de otimização.

O conceito de *Template Matching* é ilustrado na Figura 2.14, onde $f(x,y)$ é uma imagem flutuante de tamanho $M \times N$ (linhas x colunas) e $w(x-s,y-t)$ é um *template* de tamanho $J \times K$ (sempre considerando $J \leq M$ e $K \leq N$) que tem o seu *pixel* central localizado na coordenada $x = s$ e $y = t$ da imagem flutuante, para $s = 0, 1, 2, \dots, M-1$ e $t = 0, 1, 2, \dots, N-1$ (GONZALEZ & WOODS, 2000).

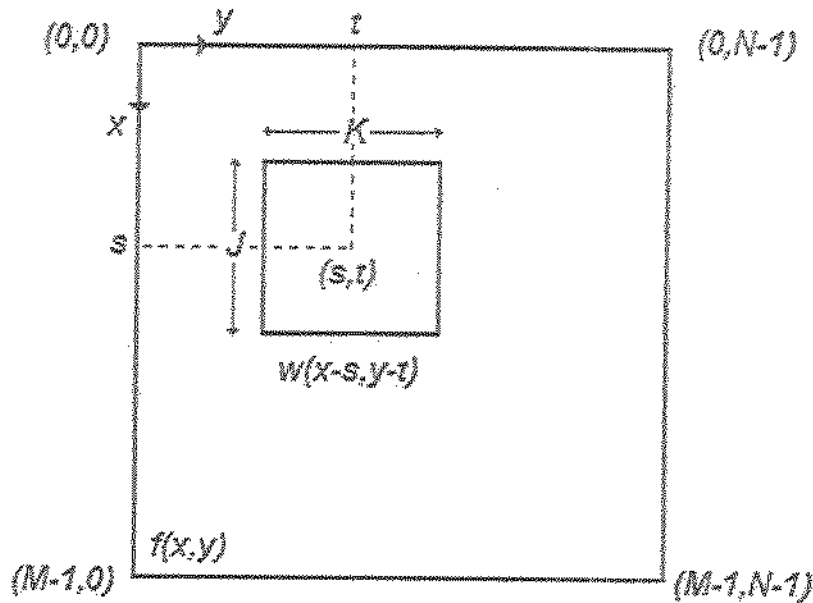


Figura 2.14 – Ilustração do conceito de Template Matching (ver texto para maiores detalhes).

A forma clássica de implementação do *Template Matching* ilustrado na Figura 2.14 é através da determinação da chamada “correlação cruzada” entre o *template* e a imagem flutuante (RITTER & WILSON, 2000; SEUL *et al*, 1999; JAIN *et al*, 1995), que na sua forma mais simples consiste em maximizar o “coeficiente de correlação cruzada” (CC) entre *template* e imagem flutuante, através de uma “busca exaustiva” de w sobre f , para todas as possíveis combinações de coordenadas (s,t) (ou seja, para todos os *pixels* da imagem flutuante), o que pode ser escrito matematicamente pela expressão:

$$CC(s,t) = \sum_{x_w} \sum_{y_w} f(x,y) w(x-s,y-t) \quad \text{Equação 2.2}$$

onde $s = 0, 1, 2, \dots, M-1$ e $t = 0, 1, 2, \dots, N-1$. O somatório é calculado considerando todos os *pixels* com coordenadas (x_w, y_w) pertencentes à região (janela) de sobreposição do *template* w com a imagem flutuante f (GONZALEZ & WOODS, 2000).

Na Equação 2.2, o cálculo de $CC(s,t)$ para uma coordenada específica (s,t) ($s \in [0, M-1]$ e $t \in [0, N-1]$) representa o valor do coeficiente de correlação cruzada (CC) entre o *template* e a imagem flutuante naquela posição específica de w sobre f . À medida em que as combinações possíveis das coordenadas (s,t) são varridas pelo algoritmo de busca exaustiva a

partir da origem (0,0), $w(x,y)$ é movido na área da imagem $f(x,y)$ fornecendo uma função de correlação $CC(s,t)$. A coordenada (s,t) para a qual o valor de $CC(s,t)$ obtido é máximo indica a posição de melhor correlação entre as imagens, ou seja, o ponto de melhor casamento do *template* dentro da imagem flutuante (GONZALEZ & WOODS, 2000).

No caso particular em que *template* e imagem flutuante são duas imagens de mesmo tamanho ($J = M$ e $K = N$), o cálculo do coeficiente de correlação cruzada (CC) entre as duas imagens inteiras pode ser conseguido coincidindo a coordenada (s,t) com a coordenada (x,y) do *pixel* central da imagem flutuante.

Porém, o coeficiente de correlação cruzada (CC) empregado na Equação 2.2 é sensível a variações na amplitude de $f(x,y)$ ou $w(x,y)$. Ou seja, alterações na intensidade de vídeo do *template* ou da imagem flutuante (chamadas de alterações de “iluminação”), muito comuns nos quadros de seqüências de ECM devido ao crescimento do brilho do contraste ao longo do tempo, podem fazer com que um ponto de alto brilho em um dos quadros da seqüência sendo alinhada (provocado por contraste excessivo) produza um valor de CC elevado, mesmo não sendo este o ponto de melhor casamento entre o *template* e a imagem. Isto pode levar a resultados errôneos se o valor do CC obtido for superior à correlação no ponto de melhor casamento. Devido a este problema, o coeficiente de correlação cruzada (Equação 2.2) é muito pouco usado, sendo empregado no seu lugar o chamado “coeficiente de correlação cruzada normalizado” (CCN) (GONZALEZ & WOODS, 2000), dado pela expressão:

$$CCN(s,t) = \frac{\sum_{x_w} \sum_{y_w} [f(x,y) - \bar{f}] [w(x-s, y-t) - \bar{w}]}{\left\{ \sum_{x_w} \sum_{y_w} [f(x,y) - \bar{f}]^2 \sum_{x_w} \sum_{y_w} [w(x-s, y-t) - \bar{w}]^2 \right\}^{1/2}} \quad \text{Equação 2.3}$$

onde $s \in [0, M-1]$, $t \in [0, N-1]$, $\bar{w}$ é o valor médio dos *pixels* do *template* w e $\bar{f}$ é o valor médio dos *pixels* de $f(x,y)$ na região (janela) de sobreposição com o *template* w . O somatório é calculado considerando todos os *pixels* com coordenadas (x_w, y_w) pertencentes à região (janela) de sobreposição de w com f .

A normalização utilizando os valores $\bar{w}$ e $\bar{f}$ na Equação 2.3 faz com que o valor de $CCN(s, t)$ esteja sempre compreendido entre -1 e +1. Valores positivos demonstram similaridade das intensidades de vídeo das imagens, de forma que $CCN(s, t) = +1$ quando as duas imagens forem idênticas. Quando $CCN(s, t) = -1$, as intensidades de vídeo das imagens são inversamente dependentes, ou seja, uma imagem é o complemento da outra. Para $CCN(s, t) = 0$, as intensidades das imagens são independentes, ou seja, não apresentam correlação. Os valores intermediários entre -1 e +1 indicam em que proporção duas imagens são diretamente ou inversamente dependentes.

Como o processo de correlação cruzada investiga todos os possíveis pontos de casamento do *template* na imagem flutuante (busca exaustiva), considera-se que a correlação cruzada oferece a solução ótima de casamento do *template* em relação à medida de similaridade utilizada (CCN). Por outro lado, a busca exaustiva tem um custo computacional elevado que torna os algoritmos de correlação cruzada pouco eficientes em relação a tempo de processamento (lentos), mesmo quando implementados no domínio da frequência (GONZALEZ & WOODS, 2000; YEUNG *et al*, 1998; JAIN *et al*, 1995).

Nas duas seções seguintes serão abordados, respectivamente, os tópicos de “medidas de similaridade para imagens de ECM” (seção 2.4.2.1) e “técnicas de busca rápida para algoritmos de otimização” (seção 2.4.2.2)

2.4.2.1 Medidas de Similaridade para Imagens de ECM

Como mencionado anteriormente na seção 2.4.1, os métodos de alinhamento classificados como Intrínsecos e baseados nas propriedades dos *voxels*, como o *Template Matching* por correlação cruzada, não necessitam da extração de características da imagem (por exemplo, a segmentação de estruturas) antes de se fazer o alinhamento. Ao contrário, os próprios *voxels* são usados para a determinação de uma medida de similaridade matemática entre as imagens com base na intensidade de vídeo, e a transformação a ser aplicada para o alinhamento é otimizada para maximizar esta medida. Sendo assim, pode-se dizer que a exatidão e robustez dos métodos Intrínsecos baseados nas propriedades dos *voxels* são determinadas pela medida de similaridade usada no algoritmo (HUTTON & BRAUN, 2003).

Diferentes medidas de similaridade (também chamadas de estimadores ou métricas) têm sido propostas na literatura (HUTTON & BRAUN, 2003; KRÜCKER *et al*, 2002; DING *et al*, 2001; HAYTON *et al*, 1999; PENNEY *et al*, 1998), mas não há uma medida de similaridade única que seja conhecida por produzir o melhor resultado em todas as aplicações. Dependendo do tipo (natureza) da imagem, uma certa medida de similaridade pode ser mais adequada que outra. Ou seja, o desafio é determinar qual medida de similaridade é mais adequada ao tipo de imagem e ao problema de alinhamento a ser resolvido.

A seguir são apresentadas três medidas de similaridade clássicas que também se aplicam ao alinhamento de quadros de seqüências de ECM, assim como o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) definido na seção anterior.

Soma das Diferenças Absolutas

A “soma das diferenças de intensidade absolutas” (SDA) ou “erro médio absoluto” é a medida de similaridade de menor complexidade computacional. A SDA determina o grau de dissimilaridade entre as imagens de forma que, quanto menor seu valor, mais similares serão as imagens (DING *et al*, 2001). Considerando a Figura 2.14 e com base na definição apresentada por Hayton (HAYTON *et al*, 1999), a SDA para imagens bidimensionais é definida pela equação:

$$e(s,t) = \frac{1}{JK} \sum_{x_s} \sum_{y_s} |f(x,y) - w(x-s, y-t)| \quad \text{Equação 2.4}$$

onde $s \in [0, M-1]$, $t \in [0, N-1]$, $w(x,y)$ é o *template* de dimensão $J \times K$ e $f(x,y)$ é a imagem flutuante. Para uma coordenada (s,t) qualquer dentro da imagem flutuante $f(x,y)$, a aplicação da Equação 2.4 resulta em uma medida de erro (e) proporcional à dissimilaridade entre o *template* (imagem de referência) e a imagem flutuante (imagem a ser alinhada) na janela determinada por $w(x,y)$.

Soma das Diferenças Quadradas

A “soma das diferenças quadradas” (SDQ), também chamada de “distância Euclidiana quadrada” ou ainda “erro médio quadrático”, apresenta uma complexidade computacional um

pouco maior que a SDA, embora bem inferior à complexidade do CCN. Entretanto, devido ao fator quadrático, a SDQ proporciona uma maior maximização das diferenças entre intensidades dos *pixels* em relação à SDA, o que a torna uma medida de similaridade mais robusta (YEUNG *et al*, 1998). Considerando a Figura 2.14 e conforme definição apresentada por Hayton (HAYTON *et al*, 1999), a SDQ para imagens bidimensionais é dada pela equação:

$$e(s,t) = \frac{1}{JK} \sum_{x_w} \sum_{y_w} [f(x,y) - w(x-s,y-t)]^2 \quad \text{Equação 2.5}$$

onde $s \in [0, M-1]$, $t \in [0, N-1]$, $w(x,y)$ é o *template* e $f(x,y)$ é a imagem flutuante.

Informação Mútua

Supondo que um *template* w e uma imagem flutuante f são vetores aleatórios e que $P_w(a)$ é a probabilidade de que a intensidade de um *pixel* em w seja a e $P_f(b)$ a probabilidade de que a intensidade de um *pixel* em f seja b , se o *template* e a imagem flutuante forem sobrepostos, a probabilidade de que a intensidade a no *template* corresponda à intensidade b na imagem flutuante será dada pela probabilidade conjunta $P_{wf}(a,b)$. Sendo assim, se o *template* e a imagem flutuante forem similares, suas intensidades de vídeo serão altamente dependentes e, como consequência, a probabilidade conjunta $P_{wf}(a,b)$ será alta. Na situação oposta, pouca similaridade entre as imagens, $P_{wf}(a,b)$ será baixa. No caso em que as intensidades no *template* e na imagem flutuante forem completamente independentes, a probabilidade conjunta será dada por $P_w(a)P_f(b)$ (DING *et al*, 2001; PLUIM *et al*, 2003). Dadas estas probabilidades, a “informação mútua” (IM) pode ser calculada pela expressão:

$$m(w,f) = \sum_a \sum_b P_{wf}(a,b) \cdot \log \frac{P_{wf}(a,b)}{P_w(a)P_f(b)} \quad \text{Equação 2.6}$$

A probabilidade conjunta $P_{wf}(a,b)$ para diferentes valores de a e de b pode ser estimada do histograma de intensidades dos *pixels* correspondentes na janela de sobreposição do *template* com a imagem flutuante (DING *et al*, 2001).

Comparada com o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN), com a soma das diferenças absolutas (SDA) e com a soma das diferenças quadradas (SDQ), a informação

mútua (IM) é mais sensível a ruídos na imagem, de forma que seu desempenho (exatidão e robustez) como estimador de similaridade em imagens ruidosas como de ECM pode ser inferior ao das outras medidas citadas (DING *et al*, 2001).

Em termos de complexidade computacional os algoritmos que utilizam a SDA são mais eficientes que os demais estimadores apresentados (em ordem crescente de complexidade, SDQ, IM e CCN), embora deixem a desejar no que diz respeito à exatidão e robustez. Os algoritmos que empregam a informação mútua como medida de similaridade apresentam uma eficiência computacional considerada de grau médio, mas ainda assim são considerados rápidos em relação aos algoritmos de correlação cruzada, de longe os de maior complexidade computacional (mais lentos) (PENNEY *et al*, 1998).

Segundo Cain e Hayat (CAIN & HAYAT, 2001), o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) é considerado uma medida de similaridade robusta na presença de ruído em comparação a estimadores computacionalmente mais eficientes, como o SDA, o SDQ e a IM. Além disso, o CCN é resistente a diferenças de intensidade entre as imagens do alinhamento (imagem de referência e imagem flutuante). Com base nas características citadas, o CCN é um estimador bastante indicado para o alinhamento de imagens de ECM, pois estas imagens são tipicamente ruidosas (característica das imagens de ultra-som) (XIAO *et al*, 2002) e apresentam diferenças geométricas (devido às deformações do coração a cada batimento) e variações de “iluminação” (devido ao crescimento do contraste no tempo) entre quadros sucessivos.

Entretanto, para que o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) seja utilizado para alinhamento por *Template Matching* de forma computacionalmente eficiente, é imprescindível que a busca exaustiva realizada para maximizar a medida de similaridade entre as imagens no processo clássico de correlação cruzada seja substituída por um algoritmo de otimização mais eficiente, por exemplo os chamados “algoritmos de busca rápida”.

2.4.2.2 Técnicas de Busca Rápida para Algoritmos de Otimização

Em codificação de vídeo em tempo real (como no padrão MPEG), algoritmos de busca equivalentes ao *Template Matching* são normalmente usados para estimar o movimento dos objetos entre quadros sucessivos de uma cena, para posterior compressão dos dados que serão transmitidos. Estes algoritmos são denominados de *Block Matching* e se diferenciam do *Template Matching* por utilizarem medidas de similaridade mais simples, como a soma das diferenças absolutas (SDA) ou a soma das diferenças quadradas (SDQ), e algoritmos de busca rápida para otimização, que juntos tornam o processo extremamente rápido e permitem sua aplicação para compressão de vídeo em tempo real (KIM & CHOI, 1998; LAPLANTE & STOYENKO, 1996).

Suponha que na Figura 2.15 as duas imagens (imagem de referência e imagem flutuante) representam quadros sucessivos de uma cena onde cada pequeno quadrado representa um *pixel* da imagem. A movimentação da imagem flutuante será determinada em relação à imagem de referência através de *Block Matching* para compressão dos dados de vídeo. Conforme representado na Figura 2.15, a imagem de referência é dividida em pequenos blocos (*templates*) igualmente espaçados e a imagem flutuante é dividida em várias janelas de busca (também igualmente espaçadas) de dimensões maiores que dos blocos de referência. Na sequência, executa-se a busca individual (busca exaustiva *pixel a pixel*) de cada bloco sobre a janela espacialmente equivalente na imagem flutuante, com o objetivo de encontrar o ponto de máxima similaridade (casamento) entre as duas sub-imagens, de acordo com a medida de similaridade utilizada (normalmente SDA ou SDQ). Identificados os pontos de melhor casamento dos blocos na imagem flutuante, cria-se um campo de vetores de movimento (Figura 2.16) que indicam a direção, sentido e módulo do deslocamento de cada bloco da imagem de referência em relação à imagem seguinte da cena analisada (imagem flutuante), informação esta utilizada para compressão dos dados em tempo real.

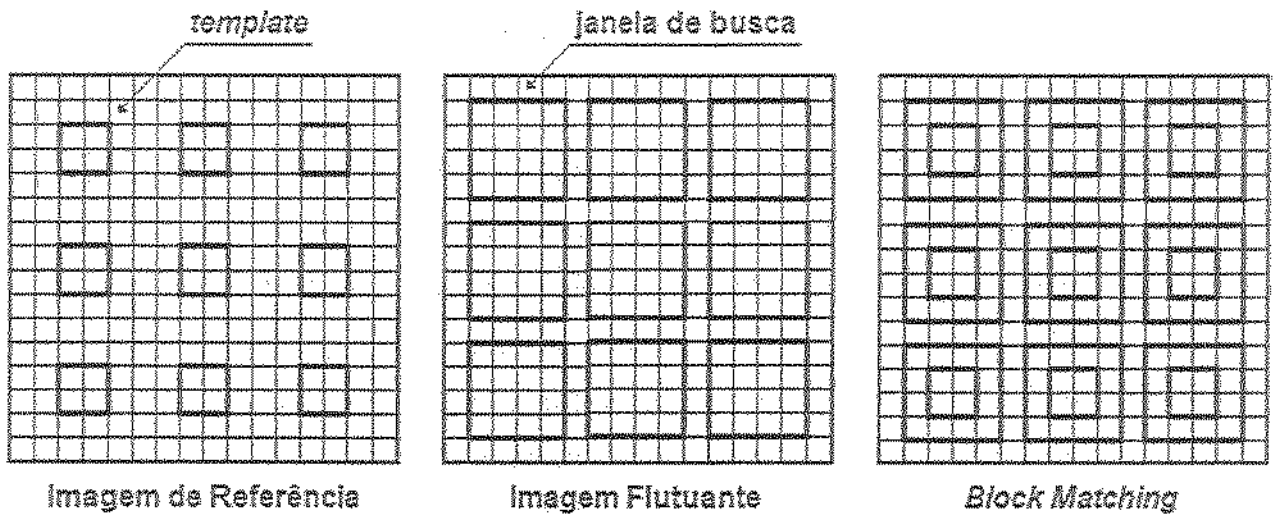


Figura 2.15 – Ilustração da técnica de Block Matching (ver texto para maiores detalhes).

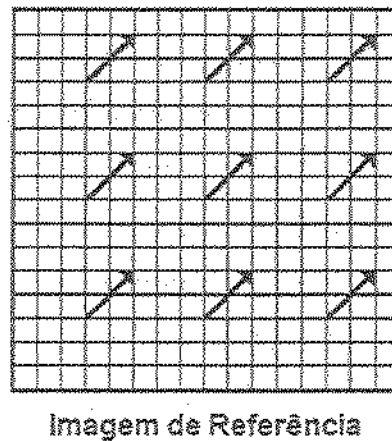


Imagem de Referência

Figura 2.16 – Ilustração do campo de vetores resultante do processo de Block Matching da Figura 2.15. Pelo campo de vetores exemplificado na figura, a imagem flutuante teria se movimentado dois pixels para a direita e dois para cima em relação ao quadro anterior da cena (imagem de referência da Figura 2.15).

Da mesma forma que no processo de correlação cruzada, a chamada “busca exaustiva” ou completa do bloco sobre a janela de busca (empregada nos primeiros algoritmos de *Block Matching*) fornece a estimativa ótima dos vetores de movimento. Entretanto, também como na correlação cruzada, o custo computacional é elevado, o que torna o algoritmo lento e, portanto, inapropriado para o propósito de codificação de vídeo em tempo real (KIM & CHOI, 1998; ALKANHAL *et al*, 1999).

Para solucionar este problema, foram desenvolvidos os algoritmos rápidos de *Block Matching* que mantêm uma performance próxima à da busca exaustiva em termos de exatidão de resultado, mas com redução da complexidade computacional de até 90% (KIM & CHOI, 1998). A técnica de *Block Matching* foi primeiramente desenvolvida para compressão de vídeo, mas a semelhança com o *Template Matching* e a possibilidade de redução significativa do custo computacional através dos algoritmos rápidos fez com que a técnica passasse também a ser empregada para o alinhamento de imagens (XIAO *et al*, 2002; DING *et al*, 2001; OURSELIN *et al*, 2000).

Uma variedade de algoritmos rápidos de *Block Matching* pode ser encontrada na literatura, como exemplo o *Three-Step Search* (TSS), o *New Three-Step Search* (NTSS), o *Four Step Search* (FSS), o *Logarithmic Search* e outros (KIM & CHOI, 1998; ALKANHAL *et al*, 1999). Entretanto, dentre todos os algoritmos rápidos de *Block Matching*, o TSS é o que mais se aproxima da solução ótima da busca exaustiva com simplicidade e regularidade, sendo por isso considerado o algoritmo clássico de *Block Matching*, a partir do qual foram desenvolvidos vários outros algoritmos que buscam reduzir ainda mais o custo computacional sem degradar a performance, como é o caso do NTSS e do FSS (KIM & CHOI, 1998; YU *et al*, 2001).

O Algoritmo *Three-Step Search* (TSS)

A figura (Figura 2.17) ilustra o algoritmo convencional de TSS, onde o deslocamento absoluto máximo (translação) que pode ser detectado é de sete *pixels* em ambas as direções (horizontal e vertical). O procedimento de busca é executado em três passos sucessivos nos quais a precisão da busca cresce gradativamente até chegar a 1 (um) *pixel* no último passo (KIM & CHOI, 1998).

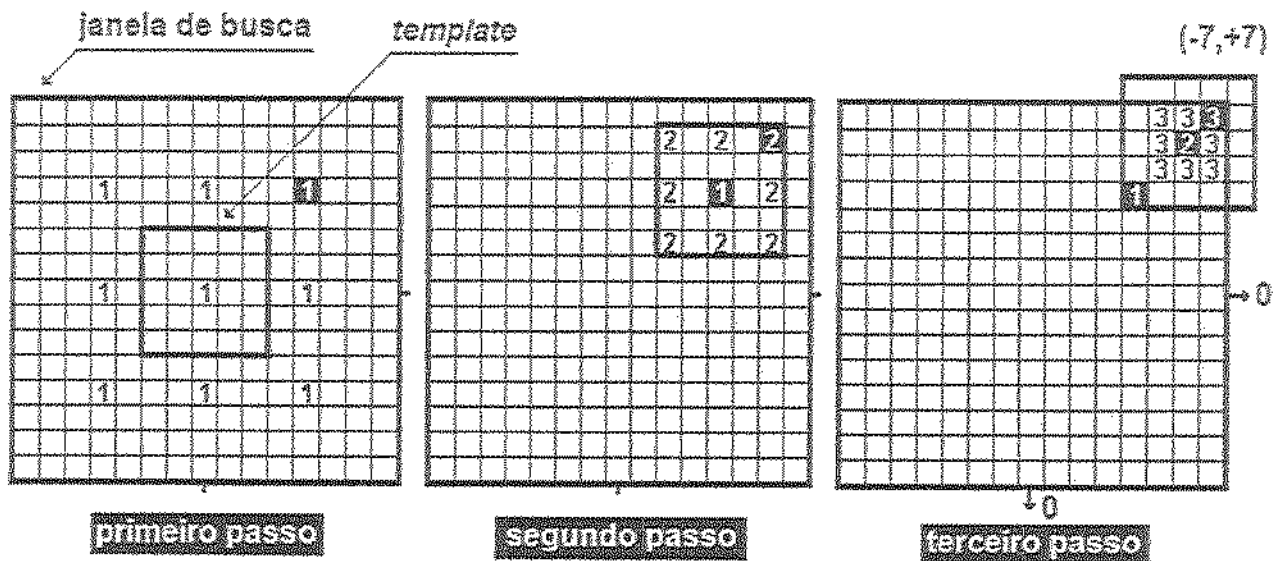


Figura 2.17 – Ilustração do procedimento de busca do algoritmo TSS convencional (ver texto para explicações).

Considere um dos blocos (*template*) da imagem de referência e sua janela de busca equivalente na imagem flutuante de um processo de *Block Matching*, como o mostrado anteriormente na Figura 2.15. Conforme a Figura 2.17, o primeiro passo do algoritmo TSS consiste em estabelecer nove pontos simétricos na janela de busca da imagem flutuante (pontos marcados como “1”) com espaçamento de quatro *pixels* entre os pontos a partir do centro da janela. Em seguida, posiciona-se o *template* sobre um dos pontos de verificação (ponto central no exemplo da Figura 2.17) com o *pixel* central do *template* coincidindo com o ponto de verificação, e calcula-se o valor da medida de similaridade entre o bloco e a janela equivalente na imagem flutuante. Repete-se o mesmo procedimento para os outros oito pontos de verificação do primeiro passo do TSS e ao final determina-se para qual dos nove pontos a similaridade local é máxima (ponto “1” com fundo preto no exemplo da Figura 2.17).

Encontrado o ponto de máxima similaridade local do primeiro passo da busca, determina-se outros oito pontos de verificação ao redor deste ponto (pontos marcados como “2” no segundo passo da Figura 2.17) com espaçamento de dois *pixels* entre eles. Posiciona-se o *template* sobre um dos pontos de verificação (ponto central no exemplo da Figura 2.17), calcula-se o valor da medida de similaridade entre o bloco e a janela equivalente, repete-se o procedimento para os outros sete pontos de verificação do segundo passo, e ao final determina-se o ponto de maior similaridade (ponto “2” com fundo preto no exemplo da Figura 2.17).

No terceiro e último passo do TSS, o *template* é posicionado sucessivamente sobre cada um dos oito *pixels* que circundam o ponto de máxima similaridade local do segundo passo da busca (pontos de verificação marcados como “3” na Figura 2.17), a medida de similaridade para cada um dos oito pontos é calculada e determina-se então o ponto de máxima similaridade global entre o *template* e a janela de busca da imagem flutuante (ponto “3” com fundo preto no exemplo da Figura 2.17). Para as aplicações de codificação de vídeo, estabelece-se um vetor com a origem no ponto (0,0) e o final sobre o ponto de máxima similaridade encontrado (ponto (-7,+7)), determinando assim o módulo, direção e sentido do movimento. Para as aplicações de alinhamento de imagens, determina-se o deslocamento em *pixels* nas direções vertical e horizontal a partir da origem (0,0).

O modelo de busca uniformemente distribuído do TSS resulta em simplicidade e regularidade que facilitam a implementação do algoritmo tanto em *software* quanto em *hardware* dedicado. Como pode ser verificado na Figura 2.17, o número de pontos de verificação para uma busca TSS é igual a 25, enquanto seriam necessárias 225 verificações para uma busca exaustiva, o que representa uma redução computacional de 90% (KIM & CHOI, 1998).

Capítulo 3 – Material e Métodos

Embora os *scanners* de ultra-som atuais ofereçam ferramentas específicas para aquisição de estudos de ECM, o potencial da técnica para análise quantitativa da perfusão miocárdica é pouco explorado, isto pelo fato de não existirem métodos (ou sistemas) de quantificação rápidos, e ao mesmo tempo robustos, para utilização direta na rotina clínica.

Das três etapas que caracterizam um sistema para quantificação da perfusão em imagens de ECM (alinhamento das imagens, colocação de ROIs e quantificação), mostradas na Figura 2.9 da seção 2.3.2 (Sistemas para Quantificação da Perfusão por ECM), o alinhamento e também a colocação das ROIs são etapas que, além de comprometerem diretamente a exatidão dos resultados de quantificação, pelos motivos descritos anteriormente na seção 2.3.2, normalmente consomem um tempo elevado no processo de quantificação, sendo as grandes responsáveis pela lentidão destes sistemas e impedimento de inserção dos métodos nos *scanners* (para quantificação *online*).

Os métodos de quantificação propostos na literatura e os *softwares* comerciais disponíveis no mercado normalmente não conseguem vencer o compromisso robustez x tempo de processamento por utilizarem combinações de algoritmos de alinhamento e técnicas de colocação de ROIs que resultam em sistemas lentos. Como pôde ser verificado na seção 2.3.2, a colocação das ROIs, na grande maioria dos métodos, é feita de forma manual, e a dificuldade de se encontrar algoritmos de alinhamento automático (ou semi-automático) que sejam rápidos e ao mesmo tempo robustos, leva à escolha do alinhamento manual das imagens ou das ROIs como solução para manter a robustez.

O método proposto neste trabalho busca, sem comprometer a robustez da quantificação, reduzir o tempo de processamento e o excesso de trabalho manual usualmente dispensados para a quantificação de imagens de ECM por meio da: 1) otimização das etapas do processo de quantificação da perfusão; 2) escolha correta da imagem de referência para o alinhamento; 3) utilização de um algoritmo de alinhamento robusto, porém otimizado em

relação à velocidade de execução; e 4) colocação automática das ROIs. As próximas seções descrevem detalhadamente o método de quantificação proposto e o protótipo (programa) implementado para validação. O desenvolvimento e implementação foi realizado na sua maior parte no Departamento de Engenharia Biomédica da FEEC/UNICAMP com apoio dos departamentos de Ecocardiografia e de Informática Médica do Instituto do Coração (InCor) de São Paulo, e em parte nos laboratórios da empresa Philips Ultrasound, situada na cidade de Bothell nos Estados Unidos.

3.1 O Método de Quantificação Proposto

As etapas do método de quantificação proposto (em ordem sequencial de execução) são ilustradas no diagrama em blocos apresentado na Figura 3.1.

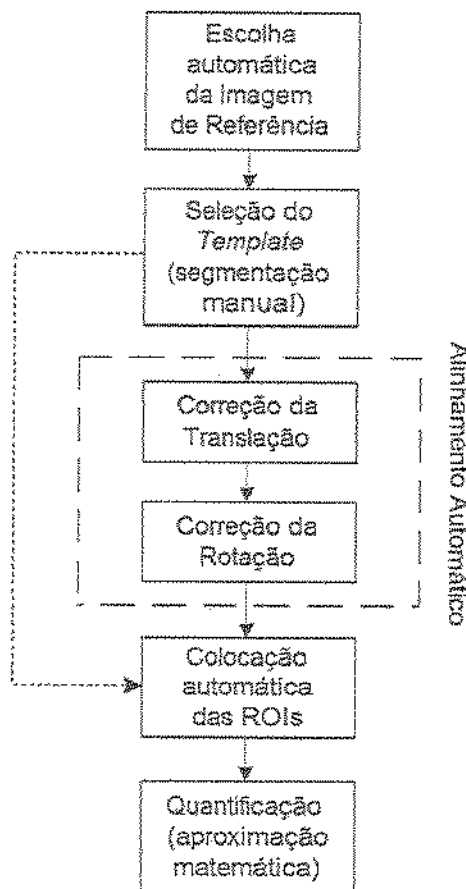


Figura 3.1 – Diagrama em blocos do método proposto para quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM.

De acordo com a Figura 3.1, a primeira etapa consiste na determinação automática e criteriosa da imagem (quadro) da sequência de ECM que será utilizada como referência para o alinhamento dos quadros. A etapa seguinte é a seleção de um *template* a partir da imagem de referência, com base na informação obtida através da segmentação da parede miocárdica pelo usuário. Na terceira etapa, o alinhamento rígido global (baseado nas propriedades dos *voxels*) dos quadros é realizado com referência ao *template* selecionado e tendo o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) como medida de similaridade, com a correção de translação precedendo a correção de rotação.

Depois de alinhados os quadros, a parede miocárdica da imagem de referência é dividida em um número determinado de regiões de interesse com base na informação de contorno do miocárdio segmentado na segunda etapa, gerando uma máscara binária de ROIs que é então aplicada a cada quadro alinhado da sequência.

Na última etapa, a informação do crescimento do contraste nos quadros sucessivos da sequência (resultante do *Flash Contrast Imaging*) é calculada para cada ROI, e a aproximação matemática destes dados resulta em parâmetros quantitativos de fluxo e volume sanguíneos para cada uma das regiões de interesse colocadas sobre a parede miocárdica.

3.1.1 Escolha da Imagem de Referência

Como já mencionado, o alinhamento adequado dos quadros da sequência de ECM é fundamental para o sucesso do método de quantificação, tanto no que se refere a exatidão dos resultados, quanto no que diz respeito ao tempo de processamento. Portanto, a escolha correta do quadro da sequência de ECM que será utilizado como imagem de referência para o algoritmo de alinhamento é de extrema importância.

A situação mais comum em qualquer algoritmo de alinhamento de imagens é permitir que o usuário escolha, dentro de um critério subjetivo, qual imagem será utilizada como referência, o que não é diferente para os algoritmos empregados para alinhamento de imagens de ECM (NOBLE *et al*, 2002; DESCO *et al*, 2001; HDILab User's Guide, 2000; JAYAWEERA *et al*, 1994), como mostrado anteriormente nas seções 2.3.2.1 e 2.3.2.2.

No caso dos algoritmos de alinhamento baseados nas propriedades dos *voxels*, como o utilizado no método proposto e que será discutido mais adiante, a escolha subjetiva (sem critério definido) de uma imagem de referência pode determinar o fracasso de um algoritmo tecnicamente robusto. Como exemplo, um algoritmo de alinhamento por correlação cruzada aplicado a uma sequência de ECM pode apresentar resultados distintos, dependendo do quadro da sequência que for escolhido como referência. Isto significa, conseqüentemente, que uma mesma sequência de ECM quantificada por dois usuários diferentes, usando um mesmo algoritmo, poderia apresentar resultados diferentes se os mesmos escolhessem quadros distintos para referência do alinhamento, o que é uma incoerência considerando que a perfusão miocárdica é única. Com base nas ponderações apresentadas, acredita-se então que a escolha da imagem de referência deva seguir um critério objetivo e totalmente independente do usuário, o que leva a uma escolha necessariamente automática, baseada em um critério coerente.

Seguindo a linha de raciocínio apresentada e considerando que a medida de similaridade que foi escolhida para o algoritmo de alinhamento do método proposto é o coeficiente de correlação cruzada normalizado (*CCN*) (Equação 2.3 da seção 2.4.2), um critério objetivo e coerente para a determinação da imagem de referência, e que pode ser executado de forma automática, é escolher o quadro da sequência que apresenta melhor correlação com os demais quadros como sendo a imagem de referência. Apesar de teoricamente interessante, na prática a determinação do quadro da sequência de maior correlação com os demais implica o cálculo do *CCN* para um número elevado de combinações entre os quadros (pois cada quadro deve ser individualmente comparado com os demais), o que é computacionalmente lento, considerando que as sequências de ECM utilizadas para quantificação têm em média de 10 a 15 quadros, indo contra o objetivo de reduzir o tempo computacional do processo de quantificação.

Considerando que a imagem média dos quadros de uma sequência de ECM é a imagem que melhor representa a diversidade dos quadros desta sequência e que seu cálculo é simples e rápido, para uma sequência de ECM com Q quadros de dimensão $M \times N$ (linhas x colunas) *pixels* cada, o critério de escolha adotado pelo algoritmo para determinar automaticamente o

quadro da sequência a ser utilizado como imagem de referência fixa para o alinhamento é dado pelos seguintes passos:

1º. Determinação da intensidade de vídeo média de cada *pixel* p ($I_{p(média)}$) dentre todos os quadros f da sequência, conforme equação:

$$I_{p(média)} = \frac{1}{Q} \sum_{f=1}^Q I_p(f) \quad \text{Equação 3.1}$$

para $p = 1, 2, 3, \dots, MN$.

2º. Criação da imagem média da sequência de ECM ($f_{média}$).

$$f_{média} = \{I_{1(média)}, I_{2(média)}, \dots, I_{MN(média)}\} \quad \text{Equação 3.2}$$

3º. Cálculo da correlação de cada quadro f da sequência com a imagem média ($f_{média}$) utilizando o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) (dado pela Equação 2.3 da seção 2.4.2).

$$CCN_q = \frac{\sum_{p=1}^{MN} [f_q(p) - \bar{f}_q] [f_{média}(p) - \bar{f}_{média}]}{\left\{ \sum_{p=1}^{MN} [f_q(p) - \bar{f}_q]^2 \sum_{p=1}^{MN} [f_{média}(p) - \bar{f}_{média}]^2 \right\}^{1/2}} \quad \text{Equação 3.3}$$

para $q = 1, 2, 3, \dots, Q$.

4º. Escolha do quadro da sequência que apresenta maior correlação com a imagem média (com base nos cálculos do passo 3) como **imagem de referência** (f_{ref}).

$$f_{ref} = \max_{CCN} \{f_1, f_2, \dots, f_Q\} \quad \text{Equação 3.4}$$

3.1.2 Seleção do *Template*

Após a determinação automática e criteriosa da imagem de referência para o alinhamento, a próxima etapa do método consiste em amostrar a imagem de referência, com o objetivo de extrair um *template* para o alinhamento.

Como mencionado anteriormente, o algoritmo de alinhamento utilizado no método proposto e que será descrito mais adiante é baseado nas propriedades dos *voxels* e utiliza o CCN como medida de similaridade. Considerando que o número de operações matemáticas necessárias para o cálculo do CCN entre duas imagens é diretamente proporcional ao tamanho das imagens envolvidas (em número de *pixels*), a utilização de uma amostra da imagem de referência (*template*) ao invés da imagem de referência original (inteira) reduz a complexidade computacional do processo de alinhamento e, conseqüentemente, o tempo de processamento total.

O processo de seleção do *template* mostrado na Figura 3.2 é descrito pelos passos:

1º. O usuário desenha o contorno B do miocárdio (bordas) na imagem de referência inserindo um número Z de pontos (x,y) suficientes para determinar o formato anatômico da parede miocárdica (conforme procedimento que será descrito na seção 3.2.5);

$$B = \{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_Z, y_Z)\} \quad \text{Equação 3.5}$$

2º. Com base nas coordenadas dos pontos (x,y) que compõem o contorno B desenhado pelo usuário e tendo como referência a origem $(0,0)$ da Figura 3.2, o algoritmo determina automaticamente a menor ($x_{\min}$) e a maior ($x_{\max}$) coordenada de linha, assim como a menor ($y_{\min}$) e a maior ($y_{\max}$) coordenada de coluna dentre todos os pontos do contorno;

$$x_{\min} = \min_x \{x_1, x_2, \dots, x_Z\}, \quad x_{\max} = \max_x \{x_1, x_2, \dots, x_Z\} \quad \text{Equação 3.6}$$

$$y_{\min} = \min_y \{y_1, y_2, \dots, y_Z\}, \quad y_{\max} = \max_y \{y_1, y_2, \dots, y_Z\} \quad \text{Equação 3.7}$$

3º. O *template* (w) é identificado como sendo a sub-imagem enquadrada na região retangular determinada pelos pontos $(x_{\min}, y_{\min})$, $(x_{\min}, y_{\max})$, $(x_{\max}, y_{\min})$ e $(x_{\max}, y_{\max})$.

$$w = \{(x_{\min}, y_{\min}), (x_{\min}, y_{\min} + 1), \dots, (x_{\min}, y_{\max}), (x_{\min} + 1, y_{\min}), \dots, (x_{\max}, y_{\max})\} \quad \text{Equação 3.8}$$

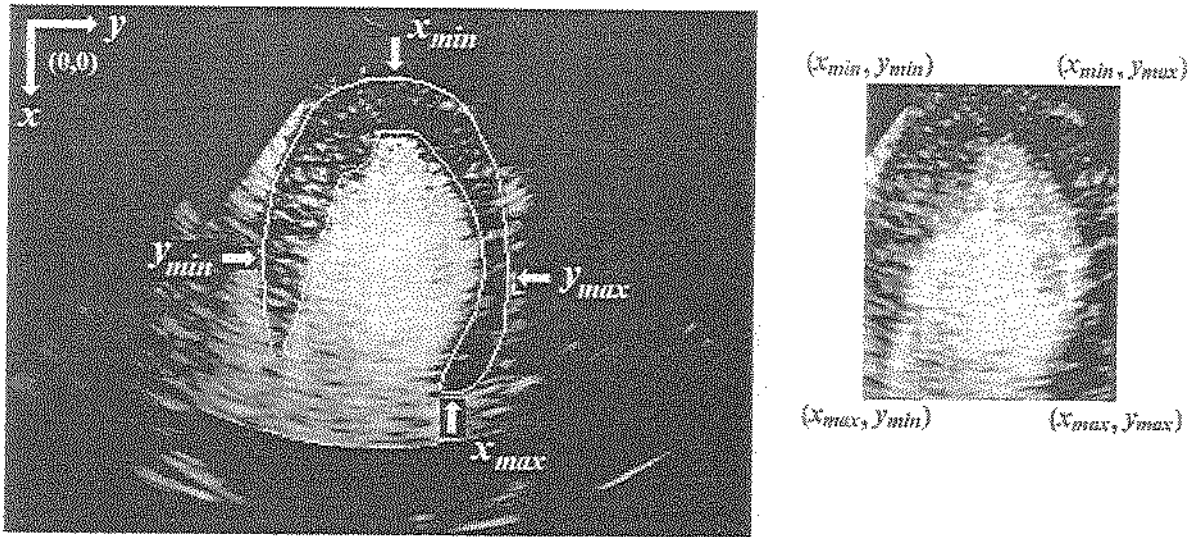


Figura 3.2 – Esquerda) imagem de referência; Direita) template selecionado (ver detalhes no texto).

Como o *template* engloba toda a região do miocárdio, que é a parte da imagem de referência que concentra a maior informação de textura da imagem, a amostragem não deve interferir significativamente na exatidão e na robustez do algoritmo de alinhamento.

3.1.3 Alinhamento dos Quadros da Sequência de ECM

Como mostrado anteriormente na seção 2.3.2, os primeiros trabalhos sobre métodos de quantificação para ECM (SKLENAR *et al*, 1992; JAYAWEERA *et al*, 1994) são tipicamente baseados em algoritmos de alinhamento por correlação cruzada (alinhamento rígido baseado nas propriedades dos *voxels*), e foram desenvolvidos para corrigir movimentos de translação característicos de imagens de corte transversal (de modelos caninos usados em pesquisas sobre ECM), as quais usualmente não apresentam efeitos de rotação. Entretanto, as imagens clínicas de ECM são tipicamente de corte apical (como a imagem da Figura 3.2), nas quais, além de movimentos (*offsets*) predominantes de translação, rotação global e deformações locais também podem ser encontradas, embora em menor escala. Estes movimentos são causados por variações súbitas no posicionamento (orientação) do transdutor durante a aquisição, movimento do coração devido ao batimento cardíaco ou efeitos provocados pela respiração.

Noble (NOBLE *et al*, 2002) fundamenta seu algoritmo de alinhamento na idéia de que apenas *offsets* pequenos da ordem de 1 ou 2 *pixels* de translação ou graus de rotação estão presentes nas imagens clínicas de ECM e necessitam ser corrigidos, isto porque considera que alterações de orientação grosseiras são detectadas no momento da aquisição e corrigidas com uma nova captura, pois a técnica do *Flash Contrast Imaging* (descrita na seção 2.3) depende obrigatoriamente da visibilização de um mesmo território do miocárdio (mesmo corte) em todos os quadros da seqüência. Apesar de teoricamente verdadeira, esta afirmação não pode ser sustentada na prática clínica, e por isso acredita-se que os algoritmos de alinhamento devem estar aptos para lidar com pequenos (1 *pixel* de translação e 1 grau de rotação) e grandes (até 15 ou mais *pixels* de translação e 10 graus de rotação) *offsets*.

Apesar do sucesso dos primeiros algoritmos de alinhamento que utilizavam a correlação cruzada para alinhamento rígido de imagens de corte transversal (SKLENAR *et al*, 1992; JAYAWEERA *et al*, 1994), os algoritmos clássicos de correlação cruzada (Equação 2.3 da seção 2.4.2) não se aplicam ao propósito deste trabalho por não possibilitarem a correção de *offsets* de rotação (presentes nas imagens clínicas de ECM), por serem computacionalmente lentos e por estarem sujeitos a erros quando utilizados com imagens de corte longitudinal apical, caso a imagem de referência para o alinhamento não seja escolhida adequadamente. Entretanto, como já citado na seção 2.4.2.1, o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) é considerado uma medida de similaridade robusta para imagens ruidosas como de ultra-som e vem sendo empregado com sucesso em trabalhos como o de Noble (NOBLE *et al*, 2002) e de Xiao (XIAO *et al*, 2002).

Segundo os critérios definidos por Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998) apresentados na seção 2.4.1 (Classificação e Especificação dos Métodos de Alinhamento), o algoritmo de alinhamento proposto neste trabalho, e que será apresentado com maiores detalhes nas próximas seções, pode ser classificado como:

- Dimensão do alinhamento: espacial + temporal (seqüência de ECM)
- Modalidades envolvidas: monomodal (ECM)
- Sujeito do alinhamento: intra-sujeito (imagens de um mesmo paciente)
- Objeto do alinhamento: tórax (coração)

- Natureza da transformação: rígida (translação e rotação)
- Domínio da transformação: global (aplicada a toda a imagem)
- Interação usuário/algoritmo: semi-automático (devido à segmentação)
- Natureza da base do alinhamento: intrínseca (*CCN* como medida de similaridade)
- Procedimento de otimização: parâmetros de transformação “buscados”

De forma resumida, é um algoritmo de alinhamento rígido global (translação e rotação) por *Template Matching* com o coeficiente de correlação cruzada normalizado (*CCN*) como medida de similaridade, porém utiliza técnicas de busca rápida (ao invés da busca exaustiva) para acelerar os processos de estimativa dos *offsets* de translação e rotação, sem perda de robustez. Depois de determinada a magnitude dos *offsets* presentes na imagem, a correção destes (alinhamento da imagem com a referência) é realizada por meio de transformações geométricas básicas de translação e rotação. Na sequência de operações, primeiramente os *offsets* de translação de todos os quadros da sequência de ECM são corrigidos e só então as imagens resultantes são submetidas ao algoritmo de correção de rotação para finalizar o processo de alinhamento.

3.1.3.1 Correção da Translação

O fluxograma do algoritmo de correção automática de translação implementado no método de quantificação proposto é apresentado na Figura 3.3.

Pela Figura 3.3 observa-se que o algoritmo é dividido em duas fases consecutivas: estimativa dos desvios de translação do quadro da sequência sob análise e correção propriamente dita dos *offsets* de translação horizontal e vertical encontrados (alinhamento).

O algoritmo proposto para estimativa dos *offsets* de translação consiste em um processo de *Template Matching* (seção 2.4.2) que utiliza o *CCN* como medida de similaridade e uma técnica de busca rápida para acelerar o processo de identificação (casamento) da posição do *template* sobre a imagem a ser alinhada (imagem flutuante). Esta técnica de busca rápida baseia-se no algoritmo *Three-Step Search* (TSS) descrito anteriormente na seção 2.4.2.2, e foi denominada de *Three-Step Search Iterativo* (ITSS).

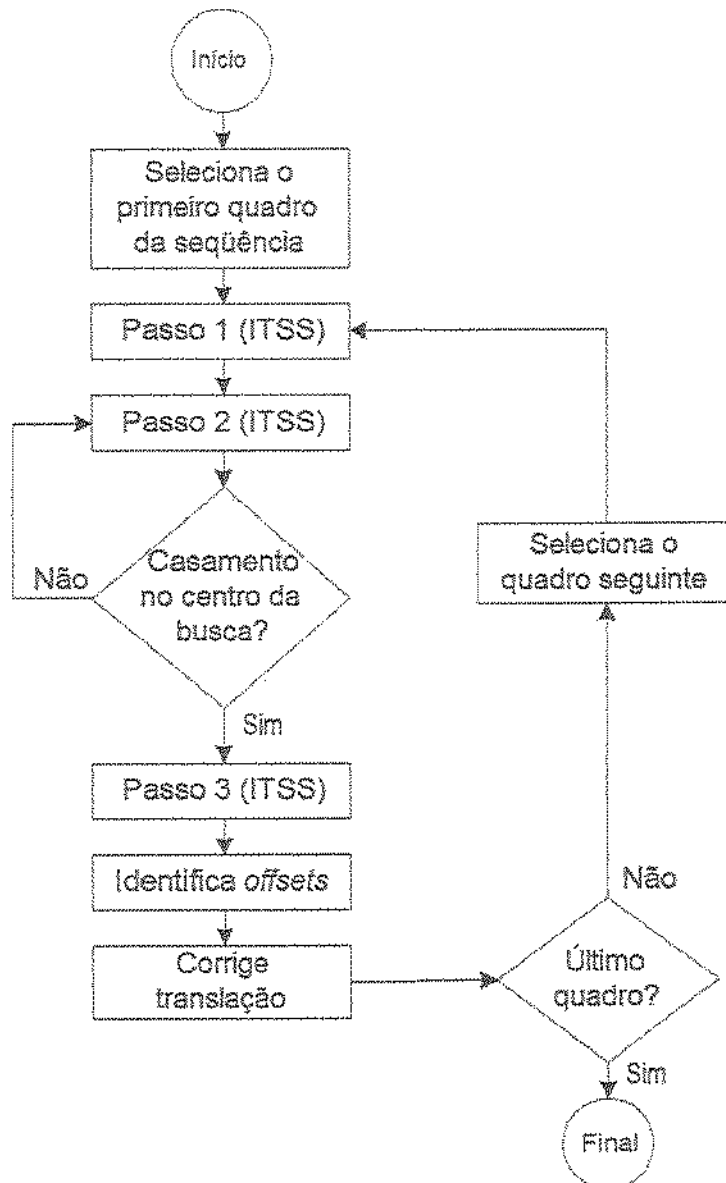


Figura 3.3 – Fluxograma do algoritmo de correção da translação dos quadros da sequência de ECM.

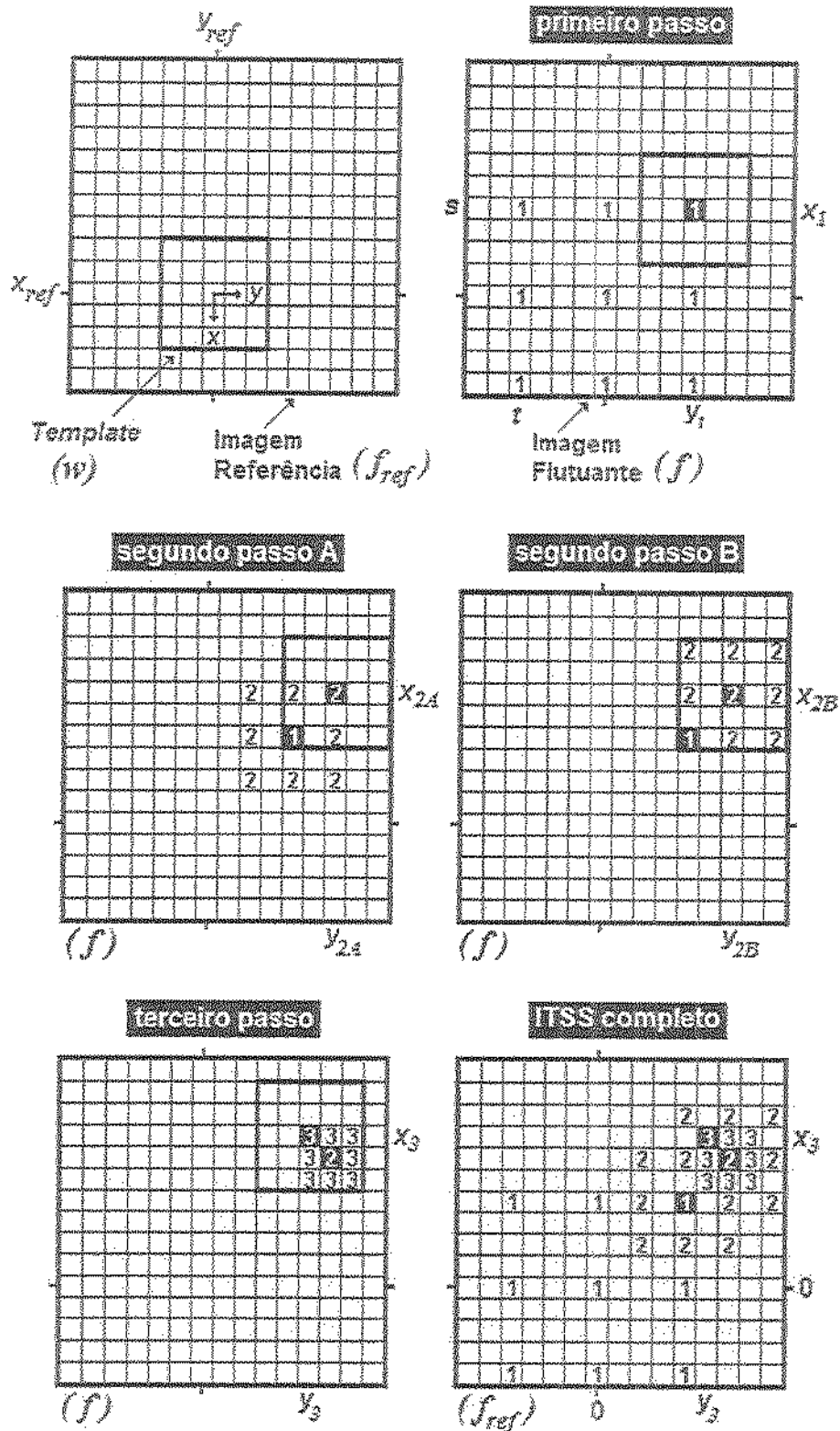


Figura 3.4 - Ilustração do algoritmo ITSS para uma translação fictícia da imagem flutuante em relação à imagem de referência (ver texto para maiores detalhes).

No ITSS, a resolução de busca (espaçamento entre os pontos de busca) dos três passos, assim como a forma de execução do primeiro e do terceiro passos são idênticos ao TSS, mas o segundo passo da busca é executado de forma iterativa até que a condição de que “o ponto de casamento esteja localizado no centro da janela de busca” seja alcançada. O processo de estimação dos *offsets* de translação pelo algoritmo ITSS é ilustrado na Figura 3.4 e descrito com detalhes nos parágrafos seguintes.

Depois de extraído o *template* (w) (Equação 3.8 da seção 3.1.2) da imagem de referência (f_{ref}) (quadro superior esquerdo da Figura 3.4), o primeiro passo do ITSS começa pela determinação de nove pontos de busca (SP_1) na imagem flutuante (f) com resolução (espaçamento) de quatro *pixels* (pontos marcados como “1” no quadro “primeiro passo” da Figura 3.4), conforme a Equação 3.9. Estes pontos são determinados a partir da posição espacial do *template* na imagem de referência, ou seja, a coordenada (x,y) do ponto “1” central na imagem flutuante coincide com a coordenada (x_{ref}, y_{ref}) do *pixel* central do *template* na imagem de referência, considerado o ponto de referência do alinhamento (sinalizado pelas marcas no contorno dos quadros).

$$SP_1 = \begin{Bmatrix} (x_{ref} - 4, y_{ref} - 4), (x_{ref} - 4, y_{ref}), (x_{ref} - 4, y_{ref} + 4), \\ (x_{ref}, y_{ref} - 4), (x_{ref}, y_{ref}), (x_{ref}, y_{ref} + 4), \\ (x_{ref} + 4, y_{ref} - 4), (x_{ref} + 4, y_{ref}), (x_{ref} + 4, y_{ref} + 4) \end{Bmatrix} \quad \text{Equação 3.9}$$

Determinados os pontos de busca do primeiro passo (SP_1), o *template* w (orientado pelo *pixel* central de coordenada $(x,y) = (s,t)$) é posicionado inicialmente sobre o ponto de busca $(x_{ref} - 4, y_{ref} - 4)$ (quadro “primeiro passo” da Figura 3.4) e calcula-se o *CCN* entre o *template* (w) e a região (janela) equivalente na imagem flutuante (f). Na sequência, o *template* é movido sucessivamente sobre os demais pontos de busca SP_1 de forma a determinar em qual das nove posições o valor do *CCN* entre o *template* e a janela equivalente na imagem flutuante é máximo, ou seja, em qual das nove posições o *template* e imagem flutuante são “mais similares” (melhor casamento). O primeiro passo da busca ITSS é descrito matematicamente pela expressão:

$$CCN(s,t) = \frac{\sum_{x_s} \sum_{y_s} |f(x,y) - \bar{f}| |w(x-s,y-t) - \bar{w}|}{\left\{ \sum_{x_s} \sum_{y_s} [f(x,y) - \bar{f}]^2 \sum_{x_s} \sum_{y_s} [w(x-s,y-t) - \bar{w}]^2 \right\}^{1/2}} \quad \text{Equação 3.10}$$

para todos os pontos $(s,t) \in SP_1$. Na Equação 3.10, $\bar{w}$ é o valor médio da intensidade dos *pixels* do *template* w e $\bar{f}$ é o valor médio da intensidade dos *pixels* de $f(x,y)$ na janela de sobreposição com o *template* w . O ponto (x_1, y_1) de melhor casamento do *template* no primeiro passo do ITSS é dado por:

$$(x_1, y_1) = \max_{CCN} \{ (x, y) \in SP_1 \} \quad \text{Equação 3.11}$$

Encontrado o ponto (x_1, y_1) de melhor correlação local do primeiro passo (quadro “primeiro passo” da Figura 3.4), determina-se ao redor deste os pontos de busca (SP_{2A}) do segundo passo (pontos “2” no quadro “segundo passo A” da Figura 3.4) da mesma forma descrita para o primeiro passo, só que agora com resolução de dois *pixels* (Equação 3.12). Na seqüência, através da Equação 3.10 calcula-se o CCN entre o *template* w e a imagem flutuante f para todos os pontos com coordenadas (s,t) pertencentes a SP_{2A} e determina-se dentre estes o ponto (x_{2A}, y_{2A}) de maior correlação local entre w e f (Equação 3.13).

$$SP_{2A} = \left\{ \begin{matrix} (x_1 - 2, y_1 - 2), (x_1 - 2, y_1), (x_1 - 2, y_1 + 2), \\ (x_1, y_1 - 2), (x_1, y_1), (x_1, y_1 + 2), \\ (x_1 + 2, y_1 - 2), (x_1 + 2, y_1), (x_1 + 2, y_1 + 2) \end{matrix} \right\} \quad \text{Equação 3.12}$$

$$(x_{2A}, y_{2A}) = \max_{CCN} \{ (x, y) \in SP_{2A} \} \quad \text{Equação 3.13}$$

Como no exemplo da Figura 3.4 o ponto (x_{2A}, y_{2A}) de máxima correlação do segundo passo (quadro “segundo passo A” da Figura 3.4) não é o *pixel* central dos pontos de busca SP_{2A} (condição necessária para passar para o terceiro passo conforme fluxograma da Figura 3.3), ou seja, $(x_{2A}, y_{2A}) \neq (x_1, y_1)$, o segundo passo de busca prossegue iterativamente pela execução de mais uma busca (“segundo passo B”) com mesma resolução que a busca do “segundo passo A” (pontos “2” no quadro “segundo passo B” da Figura 3.4). Novamente o CCN entre o

template w e a imagem flutuante f é calculado através da Equação 3.10, só que agora para todos os pontos com coordenadas (s, t) pertencentes à SP_{2B} (Equação 3.14), até que finalmente o ponto (x_{2B}, y_{2B}) de máxima correlação local entre o *template* e a imagem flutuante (dado pela Equação 3.15) se encontra no centro da janela de busca (quadro “segundo passo B” da Figura 3.4). Ou seja, $(x_{2B}, y_{2B}) = (x_{2A}, y_{2A})$ como determina a condição para interrupção do processo iterativo do segundo passo e início do terceiro.

$$SP_{2B} = \left\{ \begin{array}{ccc} (x_{2A} - 2, y_{2A} - 2), & (x_{2A} - 2, y_{2A}), & (x_{2A} - 2, y_{2A} + 2), \\ (x_{2A}, y_{2A} - 2), & (x_{2A}, y_{2A}), & (x_{2A}, y_{2A} + 2), \\ (x_{2A} + 2, y_{2A} - 2), & (x_{2A} + 2, y_{2A}), & (x_{2A} + 2, y_{2A} + 2) \end{array} \right\} \quad \text{Equação 3.14}$$

$$(x_{2B}, y_{2B}) = \max_{CCN} \{ (x, y) \in SP_{2B} \} \quad \text{Equação 3.15}$$

Encerrado o segundo passo iterativo do ITSS, um último conjunto de pontos de busca (SP_3) com resolução de um *pixel* (pontos “3” no quadro “terceiro passo” da Figura 3.4) é determinado ao redor do ponto (x_{2B}, y_{2B}) de melhor casamento do “segundo passo B” (Equação 3.16). Da mesma forma que nos demais passos do ITSS, o terceiro passo de busca calcula o CCN (Equação 3.10) para todos os pontos (s, t) pertencentes à SP_3 , e o ponto (x_3, y_3) (quadro “terceiro passo” da Figura 3.4) de máxima correlação entre w e f (dado pela Equação 3.17) representa o ponto de maior correlação global (melhor casamento) entre a imagem de referência (representada pelo *template*) e a imagem a ser alinhada (imagem flutuante).

$$SP_3 = \left\{ \begin{array}{ccc} (x_{2B} - 1, y_{2B} - 1), & (x_{2B} - 1, y_{2B}), & (x_{2B} - 1, y_{2B} + 1), \\ (x_{2B}, y_{2B} - 1), & (x_{2B}, y_{2B}), & (x_{2B}, y_{2B} + 1), \\ (x_{2B} + 1, y_{2B} - 1), & (x_{2B} + 1, y_{2B}), & (x_{2B} + 1, y_{2B} + 1) \end{array} \right\} \quad \text{Equação 3.16}$$

$$(x_3, y_3) = \max_{CCN} \{ (x, y) \in SP_3 \} \quad \text{Equação 3.17}$$

Conforme o fluxograma da Figura 3.3, depois da execução dos três passos do algoritmo ITSS a etapa seguinte consiste na determinação dos *offsets* de translação vertical (direção x) e horizontal (direção y) da imagem a ser alinhada (imagem flutuante) em relação à imagem de referência do alinhamento. Estes *offsets* (ΔT_x e ΔT_y) são determinados pelo cálculo do

deslocamento relativo do *pixel* dado pela coordenada (x_3, y_3) (posição de melhor casamento do *template* na imagem flutuante) com referência ao *pixel* de coordenada (x_{ref}, y_{ref}) (*pixel* central do *template* na imagem de referência). Sendo assim, ΔT_x e ΔT_y são dados pela expressão:

$$\Delta T_x = x_3 - x_{ref} \quad , \quad \Delta T_y = y_3 - y_{ref} \quad \text{Equação 3.18}$$

Pela Equação 3.18 determina-se o módulo e o sentido da translação da imagem a ser alinhada em relação à imagem de referência. Como pode ser observado no quadro “ITSS completo” da Figura 3.4 (representação simultânea de todos os três passos executados do ITSS), considerando o ponto (x_{ref}, y_{ref}) como sendo a origem (0,0), para o exemplo dado, a imagem flutuante teria *offsets* $\Delta T_x = -7$ e $\Delta T_y = +5$, ou seja, estaria transladada sete *pixels* para cima e cinco *pixels* para a direita em relação à posição do *template* na imagem de referência.

De forma resumida, pode-se dizer que o primeiro passo do algoritmo ITSS determina a direção e o sentido do movimento de translação, o segundo passo completo fornece uma estimativa grosseira do valor dos *offsets* de translação, e o terceiro passo refina a estimativa com resolução de um *pixel*.

Conforme fluxograma da Figura 3.3, após determinados os *offsets* de translação vertical (ΔT_y) e horizontal (ΔT_x), a correção destes deslocamentos é feita transladando-se cada *pixel* da imagem flutuante no valor absoluto dos *offsets* encontrados, porém em sentido contrário, através da transformação geométrica de translação T dada pela Equação 3.19. Ou seja, qualquer *pixel* com coordenadas originais (x, y) na imagem flutuante teria coordenadas transladadas $(x_T, y_T) = T [(x, y)]$ após a correção de translação. Para o exemplo da Figura 3.4, a imagem flutuante seria transladada em +7 *pixels* na direção vertical (x) e -5 *pixels* na direção horizontal (y) para se alinhar ao *template* e, conseqüentemente, à imagem de referência.

$$\begin{bmatrix} x_T \\ y_T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & -\Delta T_x \\ 0 & 1 & -\Delta T_y \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix} \quad \text{Equação 3.19}$$

3.1.3.2 Correção da Rotação

Como mencionado no início deste capítulo, o algoritmo proposto para o alinhamento automático (translação e rotação) dos quadros da sequência de ECM é todo baseado na técnica de *Template Matching*. Entretanto, o *Template Matching* é insensível à rotação, a menos que diferentes *templates* rotacionados dentro de uma faixa pré-determinada de ângulos (obtidos a partir do *template* original) sejam usados no processo de busca, para determinar simultaneamente os *offsets* de translação e rotação (RITTER & WILSON, 2000). Este procedimento tem o inconveniente de ser computacionalmente lento dependendo da faixa de ângulos de *offset* esperada, pelo fato de se ter que realizar a correlação cruzada de cada *template* rotacionado com cada um dos quadros da sequência. Além disso, se o valor do *offset* real estiver fora da faixa de ângulos esperados, o algoritmo ficará impossibilitado de descobrir o valor real do *offset* e o resultado será errôneo.

Para superar a limitação do *Template Matching* clássico em relação à rotação e usar a técnica de forma eficiente para estimar os *offsets* de rotação das imagens de ECM, o *Template Matching* foi aplicado no algoritmo proposto com a conotação de “rotação”, de forma análoga ao seu conceito original aplicado à “translação”. Ou seja, como descrito em seções anteriores, na implementação clássica do *Template Matching*, o *template* é “transladado” sobre a imagem flutuante (*pixel a pixel*) em busca do ponto de maior correlação com a imagem (melhor casamento do *template*). No algoritmo proposto, partiu-se da idéia de que, se o *template* for mantido em uma posição espacial fixa sobre uma imagem com pré-alinhamento de translação (imagem flutuante), este pode ser “rotacionado” (em torno do seu *pixel* central) sobre a imagem flutuante (de grau em grau) em busca do ponto de maior correlação com a imagem (ponto de casamento). Isto permitiria a identificação do *offset* de rotação da imagem flutuante em relação à imagem de referência.

Portanto, para estimar o *offset* de rotação, o algoritmo que será denominado de Busca Rotativa Iterativa (BRI) emprega o conceito de *Template Matching* para realizar uma “busca rotativa exaustiva” de *templates* rotacionados sobre imagens pré-alinhadas (*offsets* de translação corrigidos), utilizando o coeficiente de correlação cruzada normalizado (CCN) como medida de similaridade. Algumas estratégias específicas são empregadas para otimizar o

processo de busca em relação ao tempo de processamento, sendo tais estratégias baseadas nos seguintes pressupostos:

- 1°. Depois da correção de translação prévia, a localização espacial da região do miocárdio em cada quadro pré-alinhado da sequência de ECM será muito próxima à da imagem de referência, mesmo contendo desvios de rotação.
- 2°. O valor do *CCN* é máximo quando o *template* e a imagem flutuante estão orientados em um mesmo ângulo de rotação, e diminui à medida que o *offset* de rotação entre as imagens aumenta, tanto no sentido horário quanto anti-horário.

O primeiro pressuposto permite que cada quadro (imagem) da sequência de ECM cuja translação fora corrigida na primeira etapa do alinhamento (correção de translação) seja amostrado, com pouca perda de informação de textura, usando as coordenadas (x_{min}, y_{min}) , (x_{min}, y_{max}) , (x_{max}, y_{min}) e (x_{max}, y_{max}) utilizadas para a extração do *template* na imagem de referência (seção 3.1.2). A finalidade desta amostragem da imagem flutuante pré-alinhada é reduzir o número de cálculos na medição de similaridade (cálculo do *CCN*), ou seja, reduzir a complexidade computacional, tornando a execução do algoritmo mais rápida. O segundo pressuposto possibilita que qualquer valor de *offset* de rotação (0 a 360 graus) possa ser encontrado por *Template Matching*, sem a necessidade de se estabelecer previamente uma faixa estimada de ângulos de *offset* de rotação esperados, como descrito no parágrafo anterior.

O algoritmo BRI pode ser dividido em três etapas principais: 1) identificação do sentido de rotação (horário ou anti-horário) dos quadros da sequência; 2) estimativa do *offset* de rotação de cada quadro; e 3) a correção propriamente dita, onde as imagens são levadas ao mesmo alinhamento de rotação em função do *offset* estimado. O fluxograma do algoritmo é apresentado na Figura 3.5, e suas etapas são explicadas nos próximos parágrafos.

Conforme mostrado no fluxograma da Figura 3.5 e ilustrado na Figura 3.6, na primeira etapa do algoritmo BRI o sentido de rotação (horário ou anti-horário) de cada quadro da sequência é previamente identificado (com a utilização de *templates* rotacionados) para possibilitar uma busca otimizada pelos *offsets* de rotação, sem a necessidade de estimativa (“advinhação”) prévia da faixa de ângulos que possivelmente seriam encontrados na sequência.

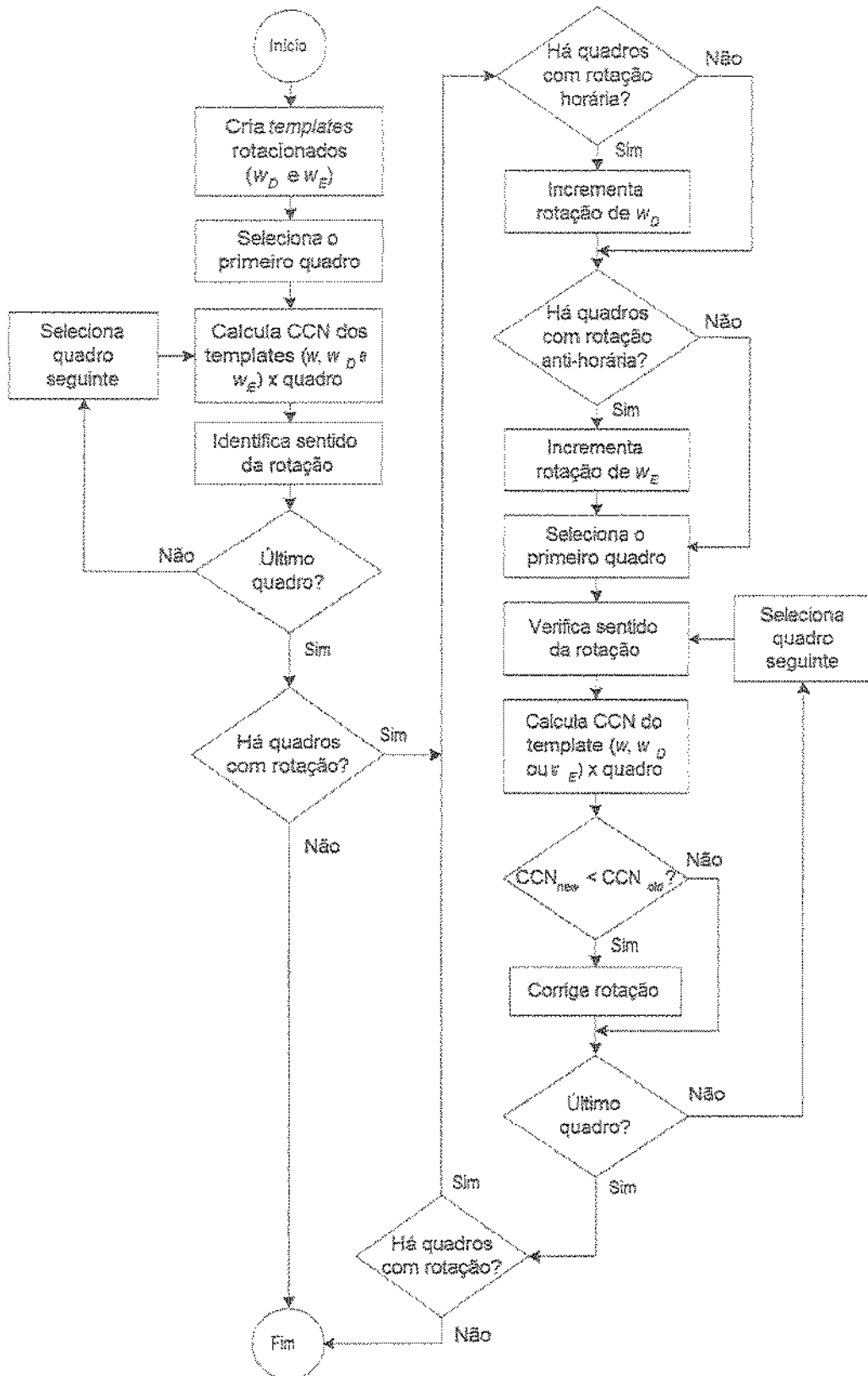


Figura 3.5 - Fluxograma do algoritmo de correção da rotação dos quadros da sequência de ECM.

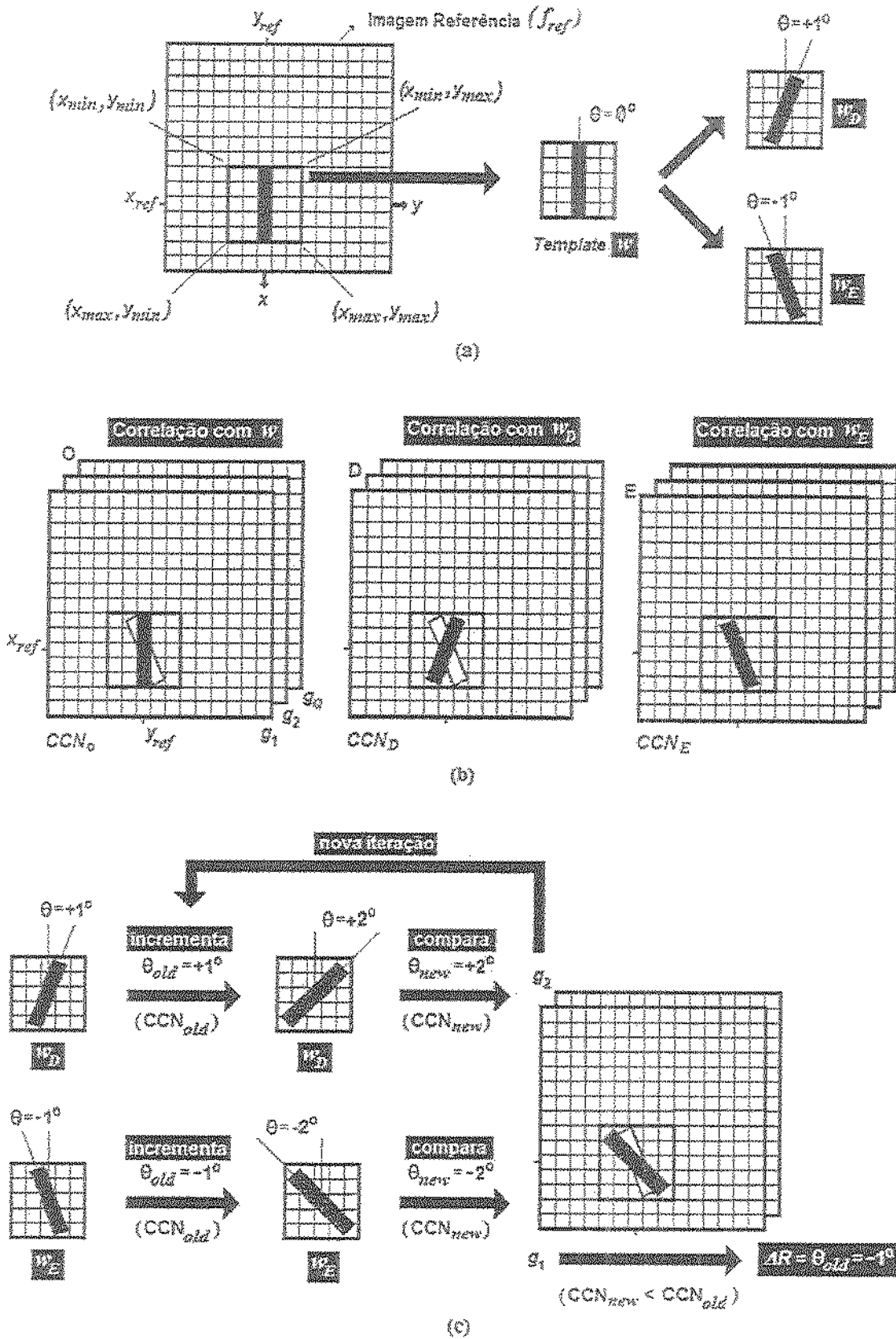


Figura 3.6 - Ilustração do algoritmo BRI para correção de rotação (ver texto para maiores detalhes).

O primeiro passo para esta identificação consiste em gerar, a partir do *template* original w (Equação 3.8 da seção 3.1.2), mais dois *templates* (w_D e w_E) rotacionados, respectivamente, um grau no sentido horário ($\theta = +1^\circ$) e um grau no sentido anti-horário ($\theta = -1^\circ$), conforme mostrado na Figura 3.6.a. Os *templates* w_D (Equação 3.20) e w_E (Equação 3.21) são obtidos a partir da aplicação de uma transformação geométrica de rotação (R) em torno do *pixel* central (x_{ref}, y_{ref}) de w (dada pela Equação 3.22). Ou seja, qualquer *pixel* com coordenadas (x, y) no *template* w passa a ter coordenadas rotacionadas $(x_R, y_R) = R[(x, y)]$ após a rotação em torno do *pixel* central.

$$w_D = R_{\theta=+1^\circ}[w] = R_{\theta=+1^\circ}\{(x_{min}, y_{min}), (x_{min}, y_{min} + 1), \dots, (x_{min}, y_{max}), (x_{min} + 1, y_{min}), \dots, (x_{max}, y_{max})\}$$

Equação 3.20

$$w_E = R_{\theta=-1^\circ}[w] = R_{\theta=-1^\circ}\{(x_{min}, y_{min}), (x_{min}, y_{min} + 1), \dots, (x_{min}, y_{max}), (x_{min} + 1, y_{min}), \dots, (x_{max}, y_{max})\}$$

Equação 3.21

$$\begin{bmatrix} x_R \\ y_R \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \theta & \sin \theta \\ -\sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

Equação 3.22

Depois de criados os *templates* rotacionados w_D e w_E , calcula-se o coeficiente de correlação cruzada normalizado CCN_O entre o *template* w e a região (janela) espacialmente equivalente no quadro g (quadro com translação previamente corrigida), para todos os Q quadros da sequência de ECM (Equação 3.23), conforme mostrado na Figura 3.6.b. O mesmo é feito com os *templates* w_D e w_E , obtendo-se, além do valor CCN_O , um valor de CCN_D (Equação 3.24) e um CCN_E (Equação 3.25) para cada quadro g da sequência.

$$CCN_O(k) = \frac{\sum_{x_w} \sum_{y_w} |g_k(x, y) - \bar{g}_k| |w(x, y) - \bar{w}|}{\left\{ \sum_{x_w} \sum_{y_w} [g_k(x, y) - \bar{g}_k]^2 \sum_{x_w} \sum_{y_w} [w(x, y) - \bar{w}]^2 \right\}^{1/2}}$$

Equação 3.23

para os quadros $k = 1, 2, 3, \dots, Q$.

$$CCN_D(k) = \frac{\sum_{x_w} \sum_{y_w} [g_k(x, y) - \overline{g_k}] [w_D(x, y) - \overline{w_D}]}{\left\{ \sum_{x_w} \sum_{y_w} [g_k(x, y) - \overline{g_k}]^2 \sum_{x_w} \sum_{y_w} [w_D(x, y) - \overline{w_D}]^2 \right\}^{1/2}} \quad \text{Equação 3.24}$$

$$CCN_E(k) = \frac{\sum_{x_w} \sum_{y_w} [g_k(x, y) - \overline{g_k}] [w_E(x, y) - \overline{w_E}]}{\left\{ \sum_{x_w} \sum_{y_w} [g_k(x, y) - \overline{g_k}]^2 \sum_{x_w} \sum_{y_w} [w_E(x, y) - \overline{w_E}]^2 \right\}^{1/2}} \quad \text{Equação 3.25}$$

Comparando os valores CCN_O , CCN_D e CCN_E obtidos para cada quadro g , o sentido de rotação de cada imagem da sequência é identificado pela regra a seguir:

- $CCN_O > CCN_E$ e $CCN_O > CCN_D \Rightarrow$ imagem não apresenta *offset* de rotação (O);
- $CCN_O \leq CCN_E \Rightarrow$ imagem apresenta rotação anti-horária (E = “esquerda”);
- $CCN_O \leq CCN_D \Rightarrow$ imagem apresenta rotação horária (D = “direita”);

Após determinado o sentido de rotação de cada quadro da sequência (representado na Figura 3.6 pelos símbolos E, D e O sobre os quadros g_1 , g_2 e g_O , respectivamente), a segunda etapa do algoritmo de correção de rotação consiste na determinação do valor absoluto do *offset* de rotação (ΔR) dos quadros que tiveram rotação horária (D) ou anti-horária (E) identificada. É um processo iterativo executado até que o *offset* de cada quadro D ou E tenha sido identificado. Neste processo, ilustrado na Figura 3.6.c, o ângulo θ de rotação dos *templates* w_D e w_E é incrementado um grau a cada iteração do algoritmo (Equação 3.26) e, para cada incremento, a correlação (CCN_D ou CCN_E) entre o novo *template* w_D ou w_E (Equação 3.27) e o quadro com rotação correspondente (D ou E) é calculada novamente (Equação 3.24 e Equação 3.25) até o momento em que o valor atual da correlação (CCN_{new}) se torna menor que o valor anterior (CCN_{old}). Quando esta condição é alcançada, a busca iterativa pelo *offset* de rotação é interrompida para este quadro, mas segue em execução enquanto houver algum quadro da sequência com rotação D ou E a ser corrigida e cuja condição $CCN_{new} < CCN_{old}$ ainda não tenha sido alcançada. Para o quadro cuja condição $CCN_{new} < CCN_{old}$ foi alcançada, o valor do *offset* de rotação ΔR é dado pelo valor do ângulo θ_{old} do *template* (w_D ou w_E) utilizado no cálculo do CCN da iteração anterior (Equação 3.28).

$$abs(\theta_{new}) = abs(\theta_{old}) + 1 \quad \text{Equação 3.26}$$

$$w_D = R_{\theta=+1^\circ} [w_D], \quad w_E = R_{\theta=-1^\circ} [w_E] \quad \text{Equação 3.27}$$

$$\Delta R = \theta_{old} \quad \text{Equação 3.28}$$

No exemplo da Figura 3.6, dos três quadros representados, o quadro g_1 supostamente teria rotação anti-horária (E) identificada, o quadro g_2 rotação horária (D) e o quadro g_Q não teria apresentado *offset* de rotação (O) e, portanto, não seria verificado no processo de estimativa dos *offsets* (por esta razão o quadro g_Q não aparece no processo iterativo da Figura 3.6.c). Sendo assim, conforme mostrado na Figura 3.6.c, na primeira iteração do algoritmo BRI em busca dos *offsets* de g_1 e g_2 após a identificação dos sentidos de rotação, o ângulo θ de rotação dos *template* w_E ($\theta_{old} = -1^\circ$) e w_D ($\theta_{old} = +1^\circ$) seria incrementado no valor absoluto de 1 grau, ou seja, w_E passaria a ter uma inclinação $\theta_{new} = -2^\circ$ e w_D passaria para uma inclinação $\theta_{new} = +2^\circ$. Assim, o CCN_E seria novamente calculado entre o *template* w_E e a janela equivalente do quadro g_1 e o CCN_D calculado para o *template* w_D e a janela equivalente do quadro g_2 . Como, no exemplo dado, o ângulo θ de melhor correlação de w_E com g_1 (ângulo de melhor casamento $\Rightarrow$ maior CCN_E) é -1° (quadro “correlação com w_E ” da Figura 3.6.b), nesta primeira iteração a condição $CCN_{new} < CCN_{old}$ seria alcançada para o quadro g_1 e, portanto, o valor identificado do seu *offset* de rotação seria $\Delta R = -1^\circ$. Entretanto, supondo que a rotação do quadro g_2 fosse maior ainda que $+2^\circ$, novas iterações seriam executadas (agora só para o quadro g_2) através de incrementos sucessivos na rotação do *template* w_D e novos cálculos de CCN_D até que a condição $CCN_{new} < CCN_{old}$ também fosse alcançada para o quadro g_2 e a execução do algoritmo BRI fosse interrompida.

Toda vez que o ângulo θ de rotação dos *templates* w_D ou w_E é incrementado a cada nova iteração do algoritmo, o cálculo do CCN é realizado novamente para todos os quadros da sequência que tem rotação horária (D) identificada no caso do w_D , ou anti-horária (E) no caso do w_E , e à medida que a cada iteração a condição $CCN_{new} < CCN_{old}$ é satisfeita para um determinado quadro, tal quadro não é mais testado nas próximas iterações, acelerando a

execução do algoritmo. A cada iteração, a busca pelos *offsets* de rotação horária e anti-horária é realizada simultaneamente, conforme representado na Figura 3.6 para os quadros g_1 , g_2 e g_0 .

Conforme o fluxograma da Figura 3.5, após determinado o *offset* de rotação ΔR , a correção da orientação do quadro é realizada rotacionando-se a imagem g (previamente submetida à correção de translação) no valor absoluto do *offset* encontrado, porém em sentido contrário, através da transformação geométrica de rotação apresentada na Equação 3.22. Para o exemplo da Figura 3.6, o quadro g_1 deveria ser rotacionado em 1 (um) grau no sentido horário ($+1^\circ$) para se alinhar à imagem de referência.

Com o movimento de rotação dos *templates* e quadros, surge a necessidade de se usar um método de interpolação para reproduzir as imagens rotacionadas. Na implementação do método proposto optou-se por utilizar a Interpolação de Vizinho mais Próximo (GONZALEZ & WOODS, 2000; LEHMANN *et al*, 1999) com o intuito de ganhar velocidade de processamento.

3.1.4 Colocação das Regiões de Interesse

A colocação manual de regiões de interesse (ROIs) sobre as imagens de ECM é um processo tedioso que, juntamente com os algoritmos de alinhamento manual dos quadros, são os maiores responsáveis pela lentidão do processo de quantificação e, conseqüentemente, pela pouca aceitação clínica dos sistemas de quantificação de imagens de ECM. A colocação automática de ROIs, além de tornar o processo de quantificação menos tedioso e mais rápido, também pode reduzir significativamente a variabilidade intra e inter-observadores no posicionamento destas, condição importante para a análise quantitativa das imagens de ECM, considerando que cada região da parede miocárdica representa o território de uma ou mais artérias coronárias específicas.

Segundo padronização da *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al*, 2002), para estudos de ecocardiografia com contraste, é recomendável que a musculatura do ventrículo esquerdo (miocárdio) seja dividida em dezessete diferentes segmentos que representam, através de cortes apicais e transversais, todos os territórios irrigados pelas

diferentes artérias coronárias. Destes dezessete segmentos, sete estão presentes nas imagens de cortes apicais típicos dos estudos clínicos de ECM, conforme mostrado na Figura 3.7.

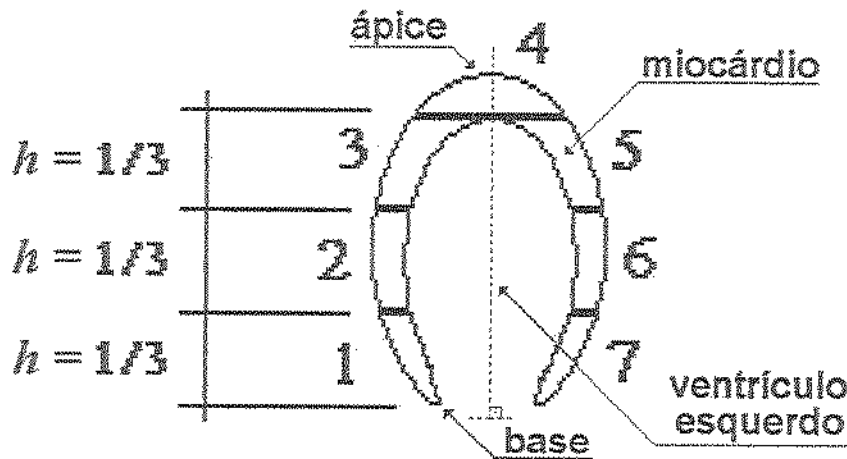


Figura 3.7 – Segmentação do miocárdio em sete regiões para cortes longitudinais apicais, conforme padronização da American Heart Association (CERQUEIRA et al, 2002) (a numeração utilizada na figura não segue a padronização, sendo apenas de caráter ilustrativo).

Um dos sete segmentos sempre representa a região apical (segmento 4), e as paredes laterais são divididas cada qual em mais três segmentos de altura h equivalente a aproximadamente $1/3$ da distância entre a base do miocárdio e o ponto extremo do ventrículo esquerdo no ápice do coração. A rigor, os segmentos centrais das paredes laterais (segmentos 2 e 6) deveriam ser seleccionados de forma a incluir todo o comprimento dos músculos papilares, o que é difícil mesmo para colocação manual das ROIs.

O algoritmo proposto para colocação automática de ROIs parte da codificação dos segmentos de reta que representam o contorno do miocárdio, o qual fora desenhado pelo usuário sobre a imagem de referência para a seleção do *template* (seção 3.1.2). A partir desta informação é gerada uma imagem binária (máscara) com sete ROIs, seguindo a padronização da *American Heart Association* (Figura 3.7) a qual, depois de rotulada, será posteriormente aplicada a cada uma das imagens da sequência de ECM para a quantificação da perfusão miocárdica em cada uma das sete regiões isoladas. De forma simplificada, o processo de

colocação automática das ROIs pode ser ilustrado pelo diagrama da Figura 3.8, cujas etapas serão detalhadas nas próximas seções.

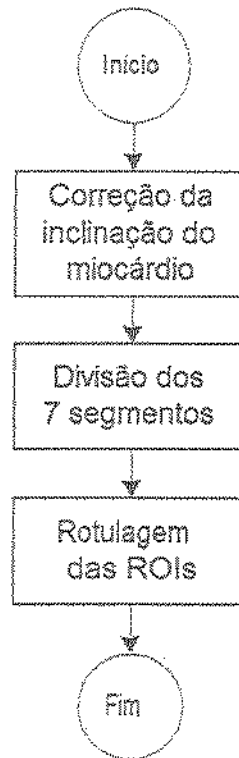


Figura 3.8 - Fluxograma simplificado do algoritmo de colocação automática das ROIs.

3.1.4.1 Correção da Inclinação do Miocárdio

Para a perfeita colocação das regiões de interesse sobre a parede miocárdica é necessário que o eixo axial do miocárdio esteja perpendicular ao plano horizontal, conforme mostrado na Figura 3.7. Porém, conforme pôde ser observado na Figura 3.2 apresentada na seção 3.1.2 (Seleção do *Template*), nas imagens de ECM, o miocárdio apresenta tipicamente uma inclinação em relação ao plano horizontal. Portanto, o primeiro passo para a divisão do miocárdio nos sete segmentos é identificar qual é esta inclinação e corrigi-la, para só depois desenhar as ROIs. A Figura 3.9 é um exemplo que ilustra o processo de identificação da inclinação do miocárdio.

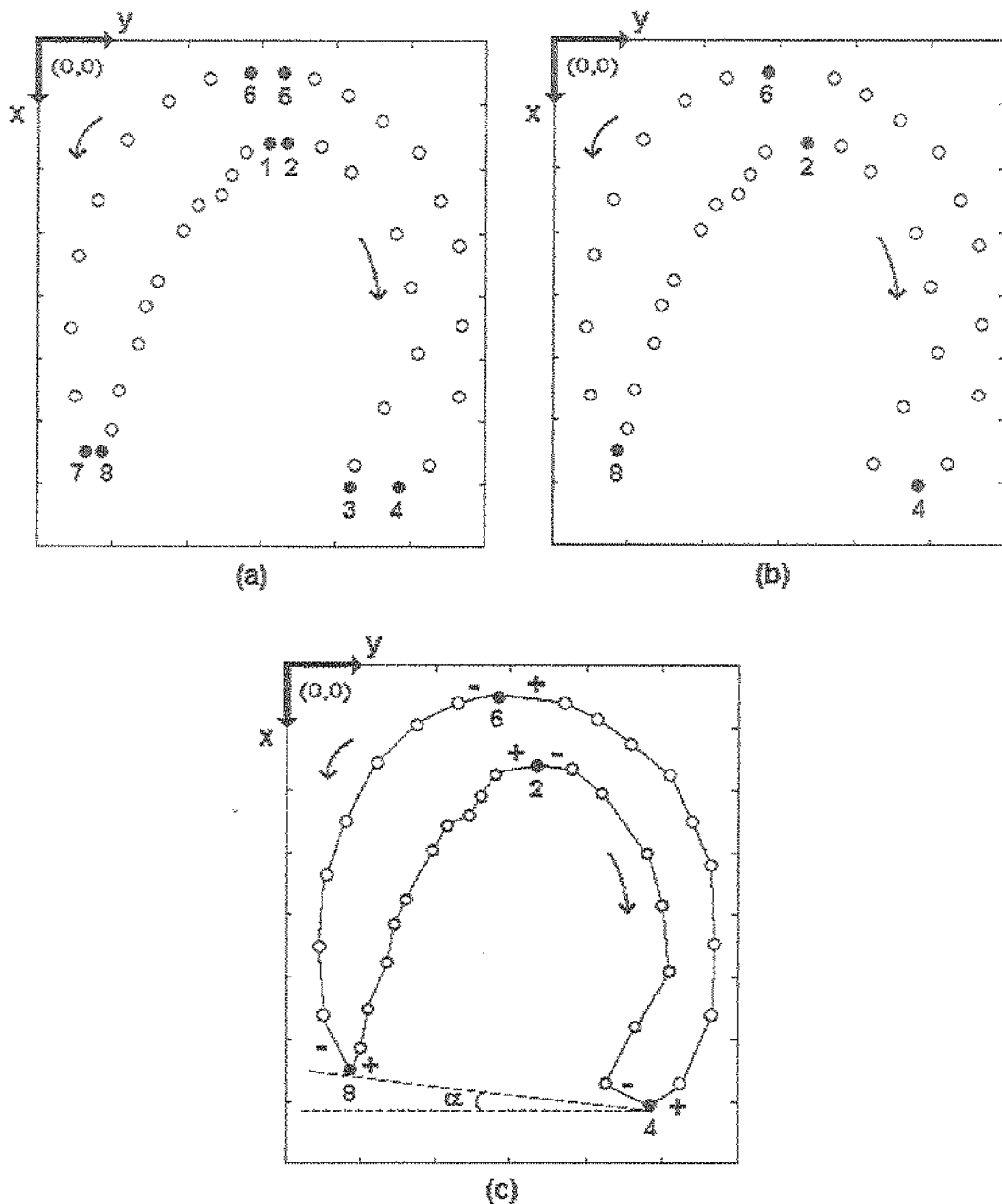


Figura 3.9 – Ilustração do processo de determinação da inclinação do miocárdio na imagem de referência para colocação automática das regiões de interesse (ver texto para maiores detalhes).

A Figura 3.9.a representa os Z pontos de coordenadas (x,y) que foram inicialmente inseridos pelo usuário para a determinação do contorno poligonal B que representa as bordas do miocárdio (conforme Equação 3.5 da seção 3.1.2). O ponto 1 representa o primeiro ponto

inserido, sendo que os demais foram inseridos consecutivamente no sentido determinado pelas setas e numerados seqüencialmente (na Figura 3.9, apenas alguns pontos estão numerados como exemplo). Os pares de pontos marcados em preto na Figura 3.9 (1-2, 3-4, 5-6 e 7-8) constituem pontos vizinhos no contorno que apresentam a mesma coordenada de linha (coordenada x) na matriz da imagem, ou seja:

$$x_1 \underset{B}{=} x_2, \quad x_3 \underset{B}{=} x_4, \quad x_5 \underset{B}{=} x_6, \quad x_7 \underset{B}{=} x_8 \quad \text{Equação 3.29}$$

Primeiramente, considerando o sentido de traçado do contorno B , o primeiro de cada ponto dos pares de pontos vizinhos com mesma coordenada x é eliminado de B , de forma que permaneçam apenas na seqüência do contorno pontos vizinhos com coordenadas de linha (x) distintas (Equação 3.30, para o exemplo da Figura 3.9.b). Esta situação é representada pela Figura 3.9.b, onde apenas um de cada ponto vizinho com mesma coordenada de linha foi mantido (pontos 2, 4, 6 e 8).

$$B_{final} = B - \{(x_1, y_1), (x_3, y_3), (x_5, y_5), (x_7, y_7)\} \quad \text{Equação 3.30}$$

A Figura 3.9.c representa os pontos de B_{final} ligados por segmentos de reta S que determinam um contorno poligonal fechado. Esta figura ilustra o processo de codificação dos segmentos do contorno para identificação do ângulo α de inclinação do miocárdio em relação ao plano horizontal (sentido do eixo y). Como todos os pontos vizinhos que apresentavam mesma coordenada x foram previamente eliminados, a imagem resultante não apresenta segmentos de reta horizontais, como pode ser observado na Figura 3.9.c. Sendo assim, somente segmentos verticais com sentido ascendente (S_+) ou descendente (S_-) em relação ao traçado do contorno (indicado pelas setas) são encontrados na Figura 3.9.c.

Conhecendo-se as coordenadas (x, y) (linha e coluna) de cada ponto do contorno B_{final} (Equação 3.30), pela análise das coordenadas de linha de um ponto qualquer (x_n, y_n) de B_{final} e de seu vizinho seguinte no contorno (x_{n+1}, y_{n+1}) , é possível determinar se o segmento que liga estes dois pontos tem sentido S_+ (ascendente) ou S_- (descendente) em relação ao traçado do contorno, simplesmente comparando as coordenadas de linha (x) dos dois pontos vizinhos tendo como referência a origem $(0,0)$. Ou seja, como no contorno B_{final} não existem pontos

vizinhos com mesma coordenada x , pois estes foram eliminados anteriormente, o sentido do segmento de reta S que une o ponto (x_r, y_r) e seu vizinho (x_{rv}, y_{rv}) é determinado pela relação:

$$x_r > x_{rv} \Rightarrow S_+ \quad , \quad x_r < x_{rv} \Rightarrow S_- \quad \text{Equação 3.31}$$

Seguindo este conceito (Equação 3.31), através de uma varredura ponto a ponto do contorno B_{final} , iniciando-se pelo primeiro ponto inserido pelo usuário (ponto 2 da Figura 3.9.c, pois o ponto 1 foi eliminado), o sentido de cada segmento de reta é determinado e codificado como S_+ ou S_- , como exemplificado na Figura 3.9.c.

Finalmente, para determinar o ângulo α de inclinação do miocárdio, é necessário identificar os pontos (x_{B1}, y_{B1}) e (x_{B2}, y_{B2}) do contorno B_{final} que identificam a base do miocárdio nas paredes direita e esquerda, respectivamente (pontos 4 e 8 no exemplo da Figura 3.9.c). Assumindo que, no momento do traçado do contorno pelo usuário, somente dois pontos com mudança de sentido de descendente para ascendente ($S_- \rightarrow S_+$) são inseridos (devido ao formato característico do miocárdio), independentemente do sentido de desenho do contorno, estes dois pontos sempre representarão os pontos (x_{B1}, y_{B1}) e (x_{B2}, y_{B2}) da base do miocárdio. Através de uma varredura ponto a ponto do contorno B_{final} analisando a condição de mudança de sentido $S_- \rightarrow S_+$, estes dois pontos da base do miocárdio são determinados (pela Equação 3.32 e pela Equação 3.33) e, através de suas coordenadas, o ângulo α de inclinação do miocárdio em relação ao plano horizontal (y) é identificado (Equação 3.34).

$$(x_{B1}, y_{B1}) = \max_x \{ (x, y)_{S_- \rightarrow S_+} \in B_{final} \} \quad \text{Equação 3.32}$$

$$(x_{B2}, y_{B2}) = \min_x \{ (x, y)_{S_- \rightarrow S_+} \in B_{final} \} \quad \text{Equação 3.33}$$

$$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{x_{B1} - x_{B2}}{y_{B1} - y_{B2}} \right) \quad \text{Equação 3.34}$$

Após identificar o ângulo de inclinação α o próximo passo consiste em determinar quais os pontos do contorno B_{final} que representam o contorno B_{VE} do ventrículo esquerdo (pontos do contorno B_{final} localizados entre os pontos 8 e 4 no exemplo da Figura 3.9.c, passando pelo ponto 2). Assumindo que, no momento do traçado do contorno pelo usuário

somente dois pontos com mudança de sentido de ascendente para descendente ($S_+ \rightarrow S_-$) são inseridos (devido ao formato característico do miocárdio), independentemente do sentido de desenho do contorno, estes dois pontos sempre representarão o ponto (x_A, y_A) do ápice do miocárdio (ponto 6 na Figura 3.9.c) e o ponto (x_{VEmax}, y_{VEmax}) do extremo do ventrículo esquerdo na região apical (ponto 2 na Figura 3.9.c). Através de uma varredura ponto a ponto do contorno B_{final} analisando a condição de mudança de sentido $S_+ \rightarrow S_-$, dois pontos (x, y) serão encontrados, e a definição de qual deles é o ponto (x_{VEmax}, y_{VEmax}) e qual é o ponto (x_A, y_A) é dada pela condição especificada na Equação 3.35 e na Equação 3.36, respectivamente.

$$(x_{VEmax}, y_{VEmax}) = \max_x \{(x, y)_{S_+ \rightarrow S_-} \in B_{final}\} \quad \text{Equação 3.35}$$

$$(x_A, y_A) = \min_x \{(x, y)_{S_+ \rightarrow S_-} \in B_{final}\} \quad \text{Equação 3.36}$$

Reordenando o vetor sequencial de coordenadas (conjunto de pontos) do contorno B_{final} (representado pela Equação 3.30) através de deslocamentos sucessivos do ponto final do vetor para a posição inicial deste (deslocamentos circulares), até que o ponto (x_A, y_A) de B_{final} esteja localizado na posição inicial, um novo conjunto de pontos (B_{ord}) contendo as coordenadas reordenadas é criado (Equação 3.37). Com base no conjunto de pontos B_{ord} que tem como ponto inicial o ponto (x_A, y_A) , o conjunto de pontos B_{VE} que determina o contorno do miocárdio será dado pela Equação 3.38.

$$B_{ord} = \{(x_A, y_A), \dots, (x_{B2}, y_{B2}), \dots, (x_{VEmax}, y_{VEmax}), \dots, (x_{B1}, y_{B1}), \dots, (x_Z, y_Z)\} \quad \text{Equação 3.37}$$

$$B_{VE} = \underset{(x_{B2}, y_{B2}) \leq (x, y) \leq (x_{B1}, y_{B1})}{B_{ord}} = \{(x_{B2}, y_{B2}), \dots, (x_{VEmax}, y_{VEmax}), \dots, (x_{B1}, y_{B1})\} \quad \text{Equação 3.38}$$

Conhecendo-se todos os pontos que determinam o contorno B do miocárdio desenhado pelo usuário (Equação 3.5 da seção 3.1.2) e também os pontos que delineiam somente o contorno B_{VE} do ventrículo esquerdo (Equação 3.38), duas imagens que serão usadas no processo de divisão das ROIs são criadas: uma imagem binária representando a cavidade do

ventrículo esquerdo (Figura 3.10.a) e uma outra imagem binária da parede miocárdica (Figura 3.10.b).

Na sequência, as duas imagens binárias são rotacionadas (Equação 3.22 da seção 3.1.3.2) em $-\alpha$ graus (ângulo de inclinação do miocárdio em relação ao plano horizontal y) para que a inclinação original seja corrigida, resultando nas imagens da Figura 3.10.c e da Figura 3.10.d, respectivamente. Assim como no algoritmo para correção da rotação, optou-se por utilizar a Interpolação de Vizinho mais Próximo (GONZALEZ & WOODS, 2000; LEHMANN *et al*, 1999) na reprodução das imagens que foram rotacionadas.

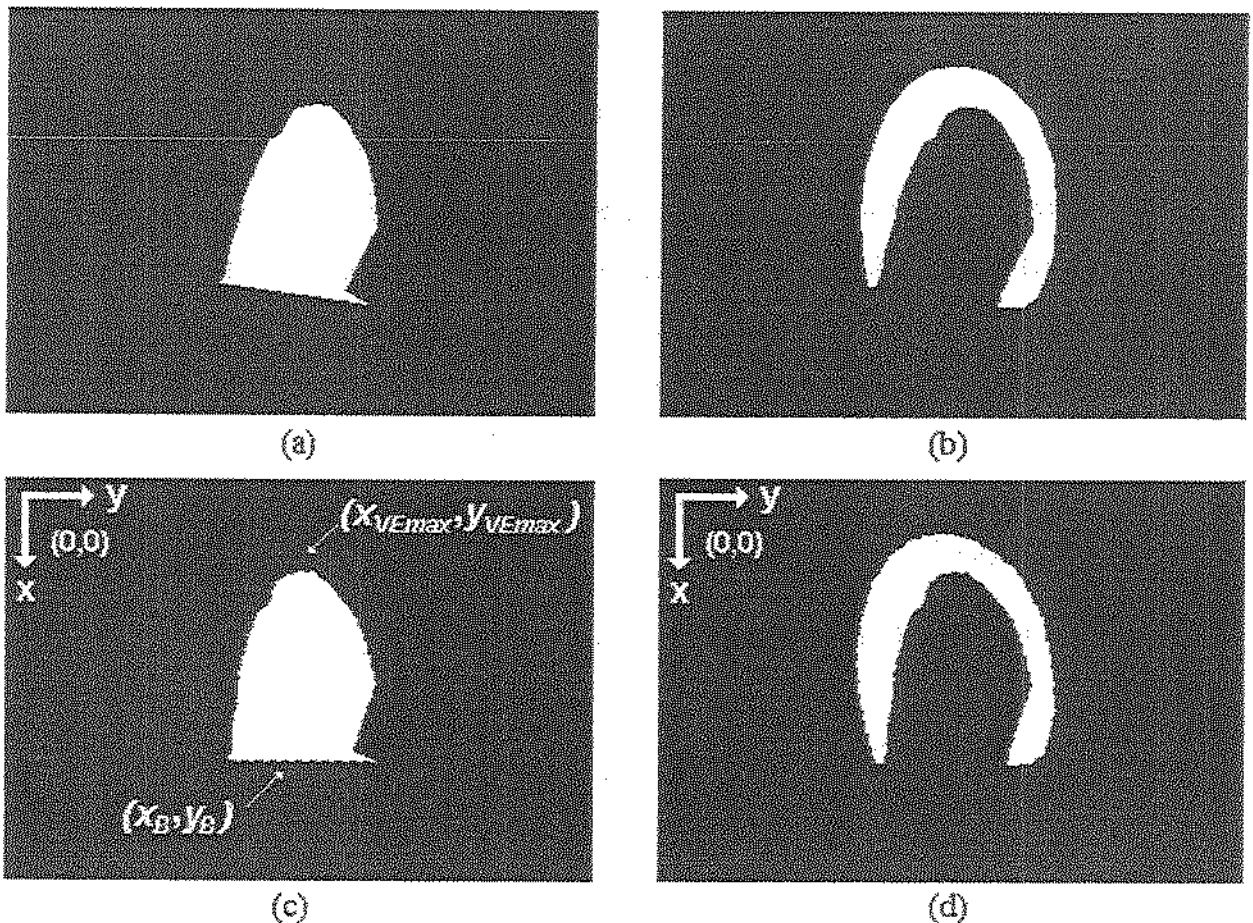


Figura 3.10 - a) imagem binária do ventrículo esquerdo; b) imagem binária da parede miocárdica; c) imagem binária do ventrículo esquerdo com inclinação corrigida; d) imagem binária da parede miocárdica com inclinação corrigida.

3.1.4.2 Divisão dos Sete Segmentos (Criação das ROIs)

A divisão do miocárdio nas sete regiões de interesse estabelecidas pela padronização da *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al.*, 2002) (Figura 3.7 da seção 3.1.4) é feita sobre a imagem binária da parede miocárdica com inclinação corrigida (Figura 3.10.d da seção anterior). Para que a divisão seja efetuada, é necessário conhecer a coordenada (x_{VEmax}, y_{VEmax}) do ponto extremo do ventrículo esquerdo na região apical e uma das coordenadas (x_{B1}, y_{B1}) e (x_{B2}, y_{B2}) da base do miocárdio pois, devido à correção da inclinação, estes pontos passam a ter a mesma coordenada (x_B, y_B) (ver Figura 3.10.d).

Devido à inclinação do miocárdio na imagem de referência original onde foram extraídos os pontos do contorno B , a coordenada (x_{VEmax}, y_{VEmax}) determinada na seção anterior (seção 3.1.4.1) não representa necessariamente o ponto extremo do ventrículo esquerdo. Na verdade, esta coordenada representa o ponto de menor coordenada x dentre todos os pontos do contorno B_{VE} (como pode ser observado na Figura 3.9.c da seção anterior). Eventualmente, esta coordenada poderia coincidir com a coordenada real (x_{VEmax}, y_{VEmax}) do ponto extremo do ventrículo esquerdo na região apical. Entretanto, a nomenclatura (x_{VEmax}, y_{VEmax}) foi usada na seção anterior com o intuito de facilitar a explicação do processo de correção da inclinação do miocárdio. Sendo assim, isto significa que a coordenada (x_{VEmax}, y_{VEmax}) do ponto extremo do ventrículo esquerdo na imagem binária do miocárdio com a inclinação corrigida (Figura 3.10.d da seção anterior) não pode simplesmente ser calculada rotacionando a coordenada (x_{VEmax}, y_{VEmax}) determinada na seção 3.1.4.1 (Equação 3.35).

Para a determinação da nova coordenada (x_{VEmax}, y_{VEmax}) do ponto extremo do ventrículo esquerdo na região apical, é usada a imagem binária do ventrículo com inclinação corrigida (Figura 3.10.c da seção anterior), que será denominada de IMG_{VE} . Como pode ser verificado na Figura 3.10.c, o ponto extremo do ventrículo sempre será o *pixel* desta imagem com intensidade de vídeo máxima I_{max} (cor branca) e que apresenta a menor coordenada de linha (x). A localização deste ponto na imagem IMG_{VE} (Figura 3.10.c) é feita através de uma varredura *pixel a pixel* da imagem binária em busca das coordenadas de todos os *pixels* com intensidade de vídeo I_{max} (cor branca), e posterior identificação, dentre estes, do *pixel* com menor coordenada de linha, conforme descrito pela Equação 3.39.

$$(x_{VE_{max}}, y_{VE_{max}}) = \min_x \{(x, y)_{I_{max}} \in IMG_{VE}\} \quad \text{Equação 3.39}$$

O passo seguinte é a determinação da coordenada (x_B, y_B) da base do miocárdio, após a correção da inclinação. Isto poderia ser feito aplicando-se a transformação de rotação (Equação 3.22 da seção 3.1.3.2) nas coordenadas (x_{B1}, y_{B1}) ou (x_{B2}, y_{B2}) determinadas na seção anterior. Entretanto, no algoritmo utilizado, a nova coordenada da base do miocárdio depois da correção da inclinação é determinada no mesmo processo de varredura *pixel a pixel* da imagem IMG_{VE} para determinação das coordenadas $(x_{VE_{max}}, y_{VE_{max}})$. O *pixel* de coordenada (x_B, y_B) será aquele, dentre todos com intensidade de vídeo I_{max} (cor branca) pertencentes à IMG_{VE} , que apresenta a maior coordenada de linha (x) (Equação 3.40).

$$(x_B, y_B) = \max_x \{(x, y)_{I_{max}} \in IMG_{VE}\} \quad \text{Equação 3.40}$$

Com a coordenada de linha $x_{VE_{max}}$ do *pixel* extremo do ventrículo esquerdo e a coordenada x_B do *pixel* da base do miocárdio conhecidas, a divisão do miocárdio nas sete regiões de interesse é realizada de forma simples utilizando a imagem binária do miocárdio com inclinação corrigida (Figura 3.10.d da seção anterior), que será denominada de IMG_{mio} . O esquema da Figura 3.11 ilustra, passo a passo, o processo de divisão das ROIs.

Considerando imagens (quadros) com dimensão M linhas (x) por N colunas (y), A ROI apical é criada traçando-se uma reta horizontal com intensidade de vídeo mínima I_{min} (cor preta) sobre a coordenada de linha $x_{VE_{max}}$ do *pixel* extremo do ventrículo esquerdo (Equação 3.41), conforme ilustrado na Figura 3.11.a. Como mencionado anteriormente, cada ROI das paredes laterais do miocárdio representa aproximadamente 1/3 da distância vertical entre o ponto extremo do ventrículo $(x_{VE_{max}}, y_{VE_{max}})$ e a base do miocárdio (x_B, y_B) (ver Figura 3.7 da seção 3.1.4). Desta forma, determinando-se a distância (número de linhas) entre $x_{VE_{max}}$ e x_B e dividindo este valor por três, tem-se a dimensão vertical h de cada uma das seis ROIs restantes (Equação 3.42). Sendo assim, traçando-se um segmento de reta horizontal com intensidade de vídeo I_{min} sobre a coordenada de linha $x_{VE_{max}} + h$ (Equação 3.43), mais duas ROIs são obtidas (Figura 3.11.b). Por último, traçando-se um segmento de reta horizontal com intensidade de

vídeo I_{min} sobre a coordenada de linha $x_{VE_{max}} + 2.h$ (Equação 3.44), obtém-se as quatro últimas ROIs (Figura 3.11.c).

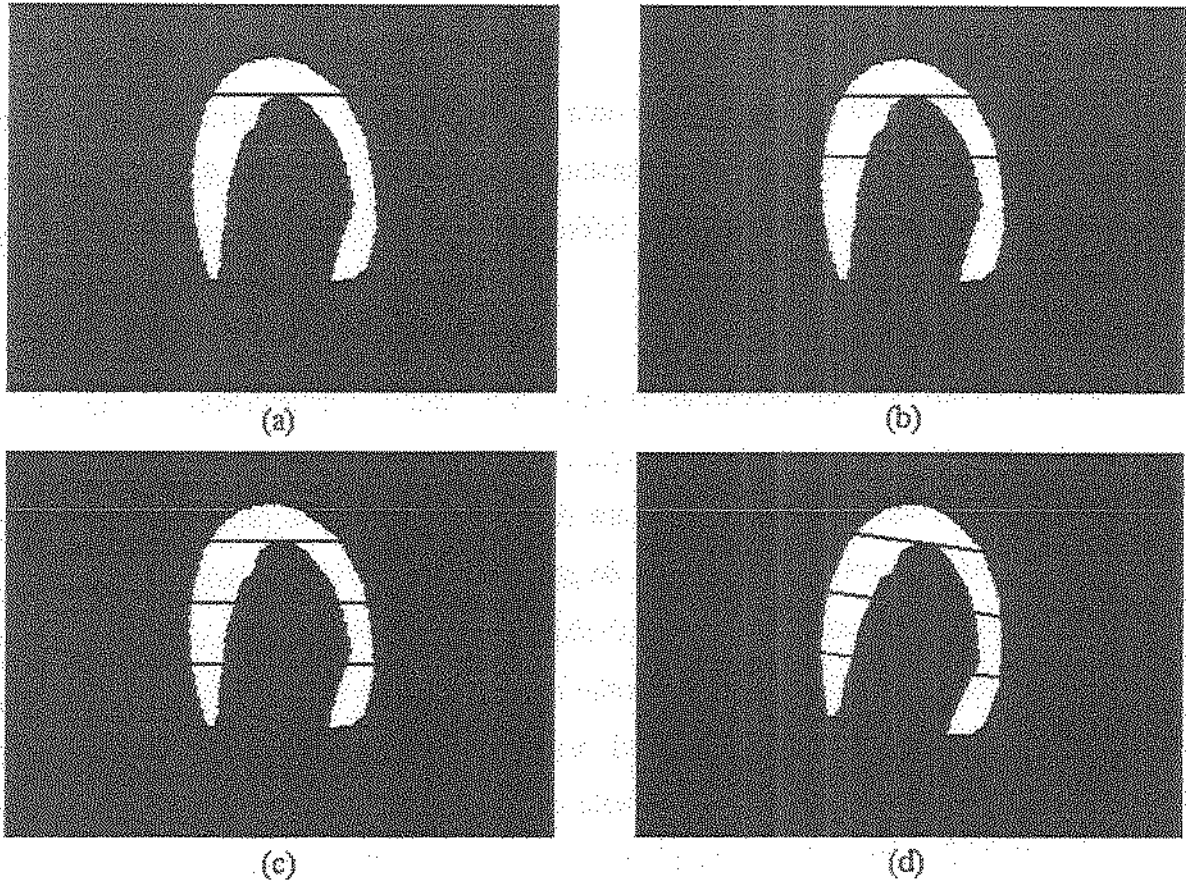


Figura 3.11 – Esquema da sequência de criação das 7 ROIs sobre a imagem binária da parede miocárdica.

$$I[(x_{VE_{max}}, y)_{IMG_{mio}}] = I_{min}, \text{ para } 0 \leq y \leq N-1 \quad \text{Equação 3.41}$$

$$h = \frac{x_R - x_{VE_{max}}}{3} \quad \text{Equação 3.42}$$

$$I[(x_{VE_{max}} + h, y)_{IMG_{mio}}] = I_{min}, \text{ para } 0 \leq y \leq N-1 \quad \text{Equação 3.43}$$

$$I[(x_{VE_{max}} + 2h, y)_{IMG_{mio}}] = I_{min}, \text{ para } 0 \leq y \leq N-1 \quad \text{Equação 3.44}$$

Para finalizar o processo de criação automática das ROIs, a inclinação original do miocárdio é recuperada rotacionando-se (Equação 3.22 da seção 3.1.3.2) a imagem binária IMG_{mio} com as ROIs divididas (Figura 3.11.c) em α graus (Equação 3.34 da seção 3.1.4.1)

para obter a máscara binária IMG_{ROIs} (Figura 3.11.d) segmentada nas sete regiões de interesse estabelecidas pela *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al*, 2002).

3.1.4.3 Rotulagem das ROIs

Para a quantificação da perfusão em cada uma das ROIs é necessário que se conheça previamente quais *pixels* da imagem (coordenadas) pertencem a cada uma das sete diferentes regiões de interesse. Somente com esta informação as ROIs podem ser quantificadas separadamente.

Para se identificar as coordenadas (x,y) dos pontos pertencentes a cada ROI, primeiramente a máscara binária IMG_{ROIs} (Figura 3.11.d da seção anterior) é submetida a um processo usualmente denominado na literatura de “rotulagem”. Este processo consiste em identificar, em uma imagem binária, grupos de *pixels* de mesma intensidade de vídeo I que atendam a um determinado critério de conectividade estabelecido (vizinhos de 4 ou vizinhos de 8) (GONZALEZ & WOODS, 2000), e então criar uma nova imagem (matriz) simbólica (IMG_{label}) na qual o rótulo (número) designado para cada *pixel* é um valor inteiro específico que identifica o grupo de *pixels* ao qual aquele *pixel* pertence (HARALICK & SHAPIRO, 1992). A Figura 3.12 ilustra o que seria a imagem simbólica IMG_{label} resultante da rotulagem da máscara binária IMG_{ROIs} (Figura 3.11.d da seção anterior).

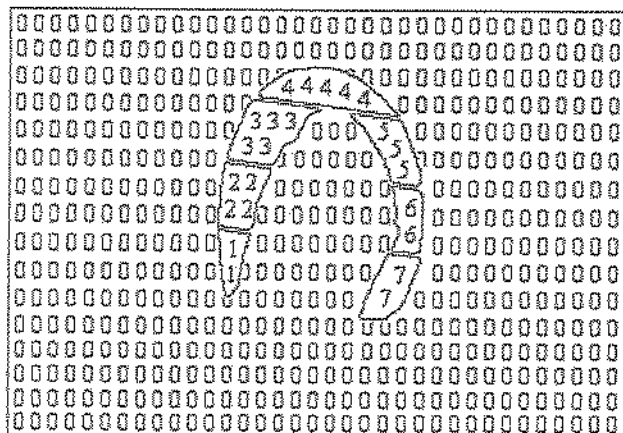


Figura 3.12 – Ilustração da imagem simbólica resultante do processo de rotulagem da máscara binária.

Os algoritmos para rotulagem se baseiam em processos iterativos de “codificação da corrida”, constituídos simplesmente de varreduras *pixel a pixel* consecutivas realizadas na imagem binária (obedecendo a um determinado sentido, usualmente da esquerda para a direita e de cima para baixo), onde a codificação dos *pixels* (determinação do rótulo) é atualizada a cada iteração (a cada nova varredura), segundo o critério de conectividade adotado, até que não haja mais nenhuma equivalência de classe (pendências de rotulagem) a ser resolvida. O termo “corrida” tem a conotação de “varredura de todos os *pixels* de uma única linha”, e uma descrição detalhada sobre os algoritmos de codificação da corrida é apresentada no Apêndice B. No protótipo implementado foi utilizado um algoritmo de codificação de corrida apresentado por Haralick e Shapiro (HARALICK & SHAPIRO, 1992).

Depois da rotulagem da máscara binária IMG_{ROIs} (Figura 3.11.d da seção anterior) e obtenção da imagem simbólica IMG_{label} (Figura 3.12), a identificação das coordenadas (x,y) dos *pixels* que pertencem a cada ROI é conseguida buscando-se, na imagem IMG_{labels} , as coordenadas dos *pixels* com rótulo equivalente ao número da ROI que se deseja identificar, ou seja:

$$\{(x,y)\} \in ROI_k = \{(x,y)_{l=k}\} \in IMG_{label} \quad \text{Equação 3.45}$$

para $k = 1, 2, 3, \dots, 7$ (representando as sete ROIs).

3.1.5 Quantificação (Aproximação Matemática)

Depois de todos os quadros da sequência de ECM terem sido alinhados (translação e rotação corrigidos) em relação à imagem de referência, e da parede miocárdica ter sido dividida em sete regiões de interesse (com as coordenadas de seus respectivos *pixels* identificadas), a última etapa do método para quantificação da perfusão miocárdica proposto neste trabalho consiste na quantificação propriamente dita.

Conforme descrito anteriormente na seção 2.3 (Quantificação da Perfusão Miocárdica por ECM) e relatado detalhadamente no Apêndice A, a quantificação da perfusão em uma ROI qualquer colocada sobre a parede miocárdica, segundo a definição de Wei e colaboradores (WEI *et al*, 1998), consiste na aproximação matemática da curva “intensidade de vídeo média

na ROI ($Iroi$) x tempo de reenchimento das microbolhas (t)” pela função exponencial $y = A \cdot (1 - e^{-B \cdot t})$ (Equação 2.1 da seção 2.3, onde $y = Iroi$), de onde são obtidos os valores quantitativos dos parâmetros A e B relacionados, respectivamente, ao volume e ao fluxo de sangue na região do miocárdio delimitada pela ROI em estudo.

Portanto, o primeiro passo para a quantificação dos parâmetros A e B é a determinação da intensidade de vídeo média ($Iroi$) dos *pixels* pertencentes a cada uma das sete ROIs em cada um dos Q quadros da sequência de ECM. Conhecendo-se as coordenadas espaciais (x, y) do total (P) de *pixels* de uma ROI k qualquer (dadas pela Equação 3.45 da seção anterior), a média aritmética ($Iroi$) das intensidades de vídeo (I) de cada *pixel* (p) da ROI em um quadro f qualquer da sequência é dada pela Equação 3.46.

$$Iroi_k = \frac{1}{P_k} \sum_{p=1}^{P_k} I_k(p) \quad \text{Equação 3.46}$$

Fazendo $k = 1, 2, 3, \dots, 7$ na Equação 3.46, a intensidade de vídeo média $Iroi$ de cada uma das sete ROIs ($Iroi_1, Iroi_2, Iroi_3, \dots, Iroi_7$) pode ser calculada simultaneamente para qualquer quadro f da sequência de ECM. Sendo assim, selecionando inicialmente o primeiro quadro da sequência de ECM (f_1) e aplicando a Equação 3.46 para cada ROI k (para $k = 1, 2, 3, \dots, 7$), a intensidade de vídeo média de cada uma das sete ROIs é determinada para o quadro f_1 . Realizando este mesmo procedimento para o segundo quadro (f_2) da sequência e assim sucessivamente até o último quadro (f_Q), um conjunto ($vIroi$) de valores de intensidade de vídeo média pode ser estabelecido para cada ROI k em função dos valores $Iroi_k$ obtidos em cada um dos quadros f da sequência (para $f = 1, 2, 3, \dots, Q$). O conjunto de valores $vIroi$ é determinado pela Equação 3.47.

$$vIroi_k = \{Iroi_k(f_1), Iroi_k(f_2), Iroi_k(f_3), \dots, Iroi_k(f_Q)\} \quad \text{Equação 3.47}$$

para $k = 1, 2, 3, \dots, 7$ (representando as sete regiões de interesse sobre a parede miocárdica).

Como cada quadro f de uma sequência de ECM representa batimentos cardíacos sucessivos para um mesmo ponto (onda) do sinal de Eletrocardiograma (ECG), considerando o primeiro quadro da sequência (f_1) como sendo o instante de tempo $t_1 = 0$, um conjunto vT pode

representar todos os instantes de tempo da captura dos Q quadros da seqüência, conforme Equação 3.48.

$$vT = \{t_1, t_2, t_3, \dots, t_Q\} \quad \text{Equação 3.48}$$

Conhecendo-se vI_{roi} para cada uma das sete ROIs (Equação 3.47) e conhecendo-se o conjunto vT , a curva “intensidade de vídeo média na ROI (I_{roi}) x tempo de reenchimento das microbolhas (t)” é traçada para cada ROI, totalizando sete gráficos no formato da Figura 3.13.

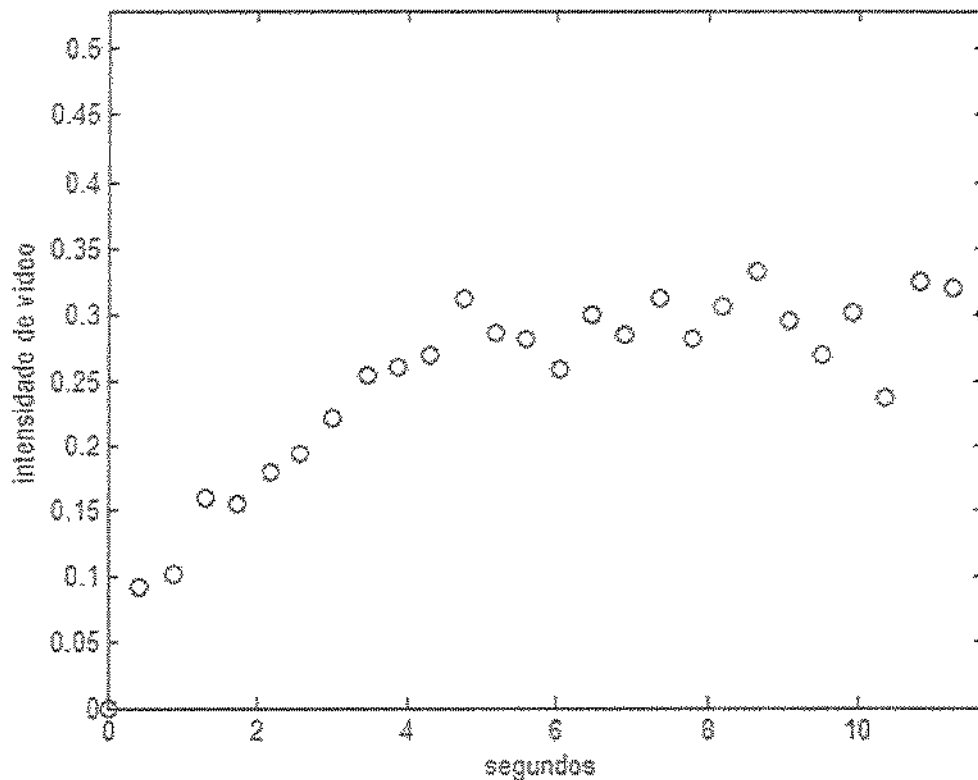


Figura 3.13 -- Gráfico real da intensidade de vídeo média em uma das ROIs em função do tempo de reenchimento das microbolhas no miocárdio (proporcional ao batimento cardíaco).

Depois de determinadas as curvas de “intensidade de vídeo média na ROI (I_{roi}) x tempo de reenchimento das microbolhas (t)” para cada uma das sete regiões de interesse, o passo final da quantificação é a aproximação matemática da função exponencial

$y = A \cdot (1 - e^{-B \cdot t})$ (Equação 2.1 da seção 2.3, onde $y = Iroi$) aos dados de cada curva, para determinação dos valores de A e B em cada ROI.

Encontrar o valor dos coeficientes A e B consiste em um problema de otimização não linear que pode ser resolvido por mínimos quadrados utilizando diferentes algoritmos (COLEMAN & LI, 1996; COLEMAN & LI, 1994). Considerando os parâmetros A e B como sendo os coeficientes c_1 e c_2 , respectivamente, e y_i e t_i como vetores de tamanho Q (onde $i = 1, 2, \dots, Q$) contendo, respectivamente, a intensidade de vídeo média na ROI ($Iroi$) para cada quadro f da sequência e o instante de tempo (t_f) de cada batimento cardíaco correspondente aos quadros, o problema é encontrar os coeficientes c que melhor satisfazem a Equação 3.49 para os valores de $y_i(vIroi)$ e $t_i(vT)$ conhecidos para a ROI em estudo.

$$y_i = c_1 \cdot (1 - e^{-c_2 \cdot t_i}) \quad \text{Equação 3.49}$$

Em outras palavras, isto consiste na minimização da Equação 3.50 a partir de valores iniciais atribuídos a c_1 e c_2 e considerando os valores conhecidos de y_i e t_i .

$$\min_c \frac{1}{2} \sum_{i=1}^Q (F(c, t_i) - y_i)^2 \quad \text{Equação 3.50}$$

onde $F(c, t) = c_1 \cdot (1 - e^{-c_2 \cdot t})$.

Na implementação do método proposto, para resolver os mínimos quadrados foi utilizado um algoritmo de otimização de larga escala pelo Método de Newton proposto por Coleman e Li (COLEMAN & LI, 1996; COLEMAN & LI, 1994), e foram usados como valores iniciais $c_1 = 1$ e $c_2 = 0,01$ determinados empiricamente através de comparações repetidas entre resultados obtidos com o algoritmo de otimização usado e resultados obtidos com o pacote estatístico GraphPad Prism versão 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Por fim, após a otimização da Equação 3.50 os valores determinados para os coeficientes c_1 e c_2 são os valores procurados dos parâmetros A e B . A Figura 3.14 ilustra a curva exponencial aproximada por mínimos quadrados em função dos dados apresentados na

Figura 3.13, sendo geradas no final do processo de quantificação uma curva deste formato para cada ROI, totalizando sete gráficos.

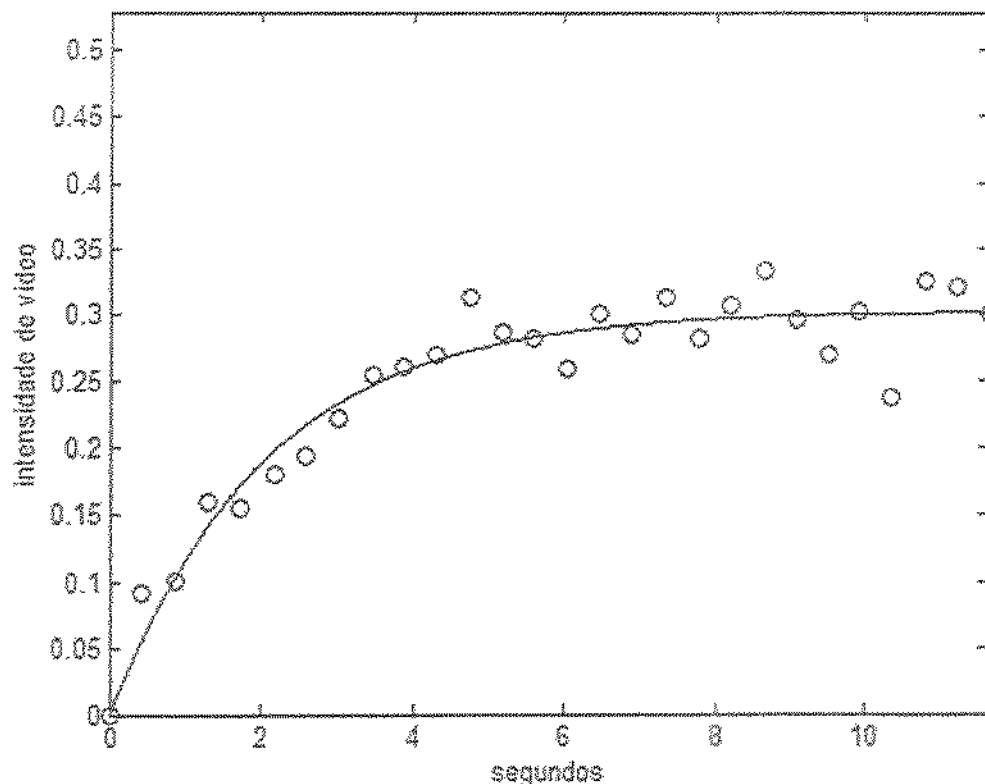


Figura 3.14 – Curva de reenchimento do miocárdio pelo contraste de microbolhas aproximada por mínimos quadrados em função dos dados da Figura 3.13.

3.2 O Protótipo (Programa) Implementado

Para verificar o desempenho do método proposto, foi implementado um programa utilizando o ambiente de programação do *software* Matlab® versão 6.1.0. O protótipo implementado é representado de forma simplificada pelo fluxograma da Figura 3.15, sendo que cada etapa será detalhada nas seções seguintes do capítulo.

Além das etapas de processamento inerentes ao método proposto e já descritas nas seções anteriores deste capítulo, o programa implementado incorpora outras funcionalidades de caráter experimental que permitem ao usuário parametrizar alguns tópicos do programa, sem interferir na integridade do método, assim como interfaces gráficas que facilitam a visualização dos resultados. Dentre as funcionalidades extras oferecidas destacam-se:

- Opção de quantificação de seqüências de ECM isoladas (repouso ou estresse) ou de determinação da Reserva de Fluxo Coronariano (RFC) com base em um par de seqüências de repouso (*rest*) e estresse (*stress*) de um mesmo estudo;
- Escolha da imagem de referência dentre quatro opções: imagem melhor correlacionada com a imagem média da seqüência, imagem média da seqüência, uma imagem determinada a partir da média entre a imagem melhor correlacionada e a imagem média, ou ainda um dos quadros originais da seqüência;
- Possibilidade de escolha de um limiar máximo de *offset* aceitável para a translação e para a rotação que, quando alcançado, resulta na eliminação automática do quadro em análise ao invés da correção do *offset* detectado;
- Ferramenta para correção manual de possíveis *offsets* de translação e rotação remanescentes do processo de alinhamento automático dos quadros da seqüência.

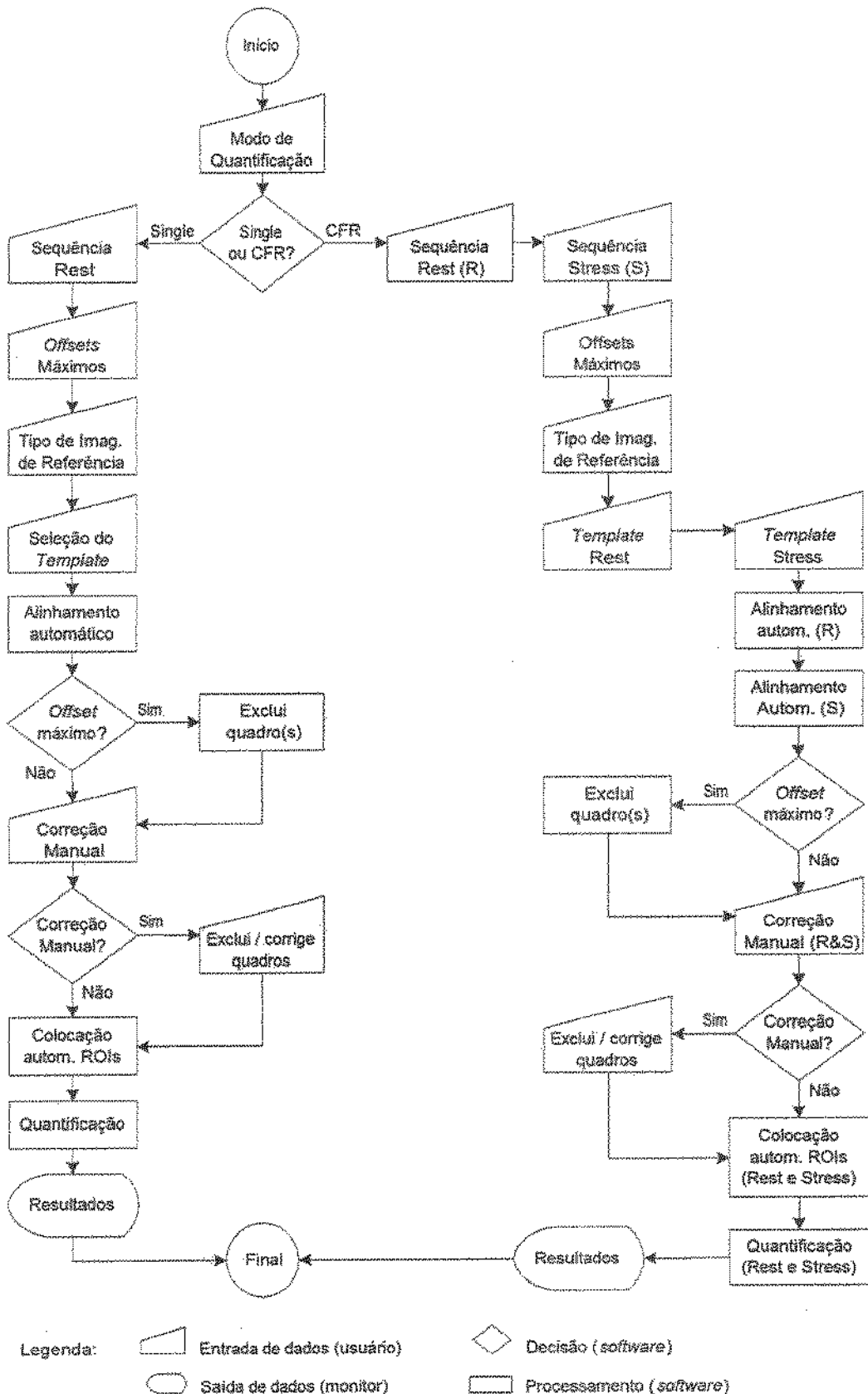


Figura 3.15 – Fluxograma do protótipo implementado.

3.2.1 Escolha do Modo de Quantificação

Como pode ser verificado no fluxograma da Figura 3.15, o primeiro passo do programa consiste na seleção pelo usuário do modo de quantificação dentre as opções “Single” ou “CFR”. A opção “Single” se destina à quantificação de seqüências de ECM isoladas (repouso ou estresse), enquanto a opção “CFR” é aplicável para a determinação da Reserva de Fluxo Coronariano (RFC). A Figura 3.16 mostra a tela de apresentação do protótipo (denominado de MCEtoolrs) com a interface gráfica (*Graphical User Interface* - GUI) de seleção do modo de quantificação. Foi escolhido o idioma inglês para implementação das caixas de texto do programa.

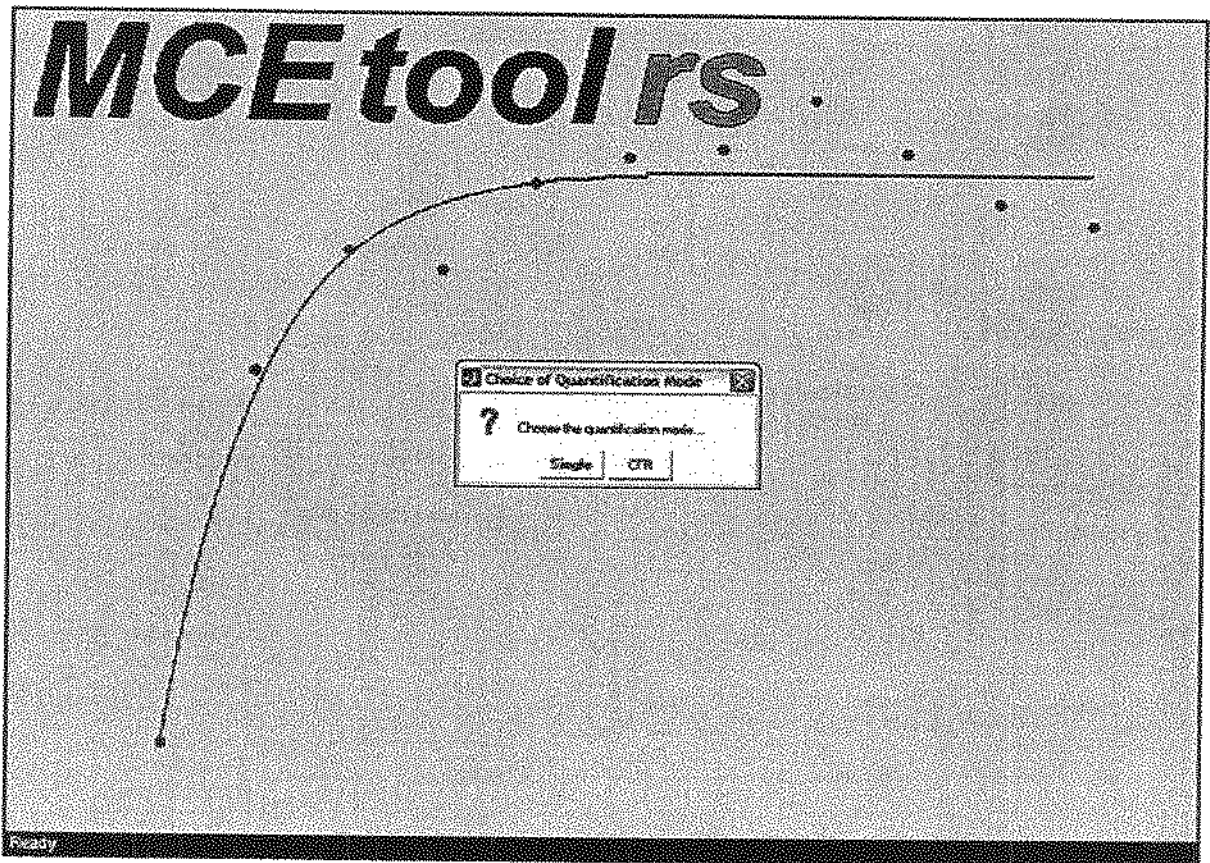


Figura 3.16 – Tela de apresentação do protótipo implementado (MCEtoolrs) com a interface de seleção do modo de quantificação.

3.2.2 Seleção da(s) Seqüência(s) de ECM

Após a escolha do modo de quantificação, o passo seguinte é a escolha da seqüência de ECM que o usuário deseja quantificar, isto para o caso de quantificação “Single”. Para a quantificação “CFR” o usuário deve selecionar o par de seqüências repouso e estresse para o qual se deseja determinar a RFC. A seleção de uma seqüência é feita através de uma GUI que permite ao usuário acessar o diretório onde se encontram as imagens (Figura 3.17), sendo que para o modo de quantificação “CFR” são apresentadas duas GUIs consecutivas para a escolha das seqüências repouso e estresse, respectivamente.

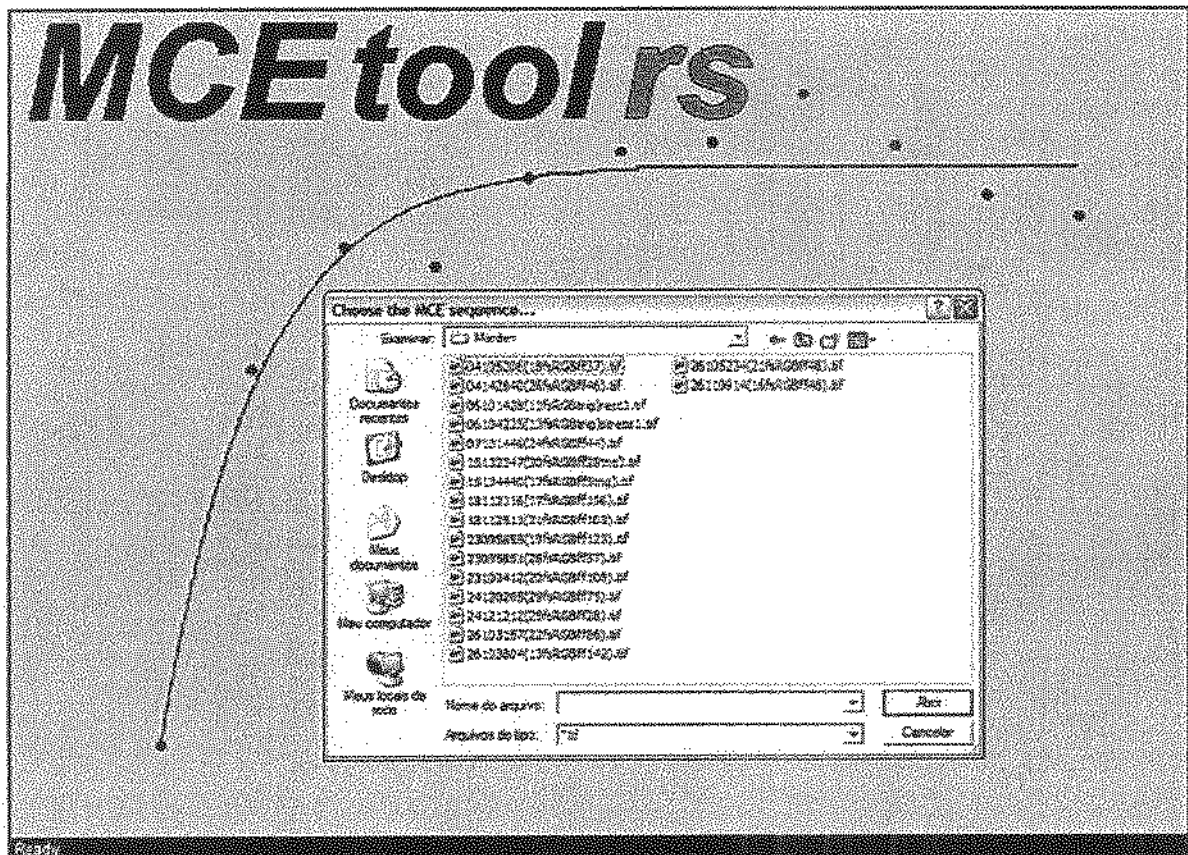


Figura 3.17 – Interface para a seleção da(s) seqüência(s) de ECM.

3.2.3 Determinação dos Offsets Máximos para Correção

Selecioneada(s) a(s) sequência(s), o passo seguinte consiste na determinação pelo usuário dos valores máximos dos *offsets* de translação e rotação (limiares de correção) que serão corrigidos pelo programa, caso identificados no processo de alinhamento automático dos quadros, sendo que valores de *offset* acima destes valores máximos não serão corrigidos e implicarão a exclusão automática do quadro em questão da sequência de ECM em análise. Os valores-padrão para os limiares de translação e rotação são, respectivamente, vinte *pixels* e 20 graus, sendo que no modo de quantificação “CFR” os valores escolhidos se aplicam a ambas as seqüências (repouso e estresse). A interface de escolha dos limiares de correção é mostrada na Figura 3.18.

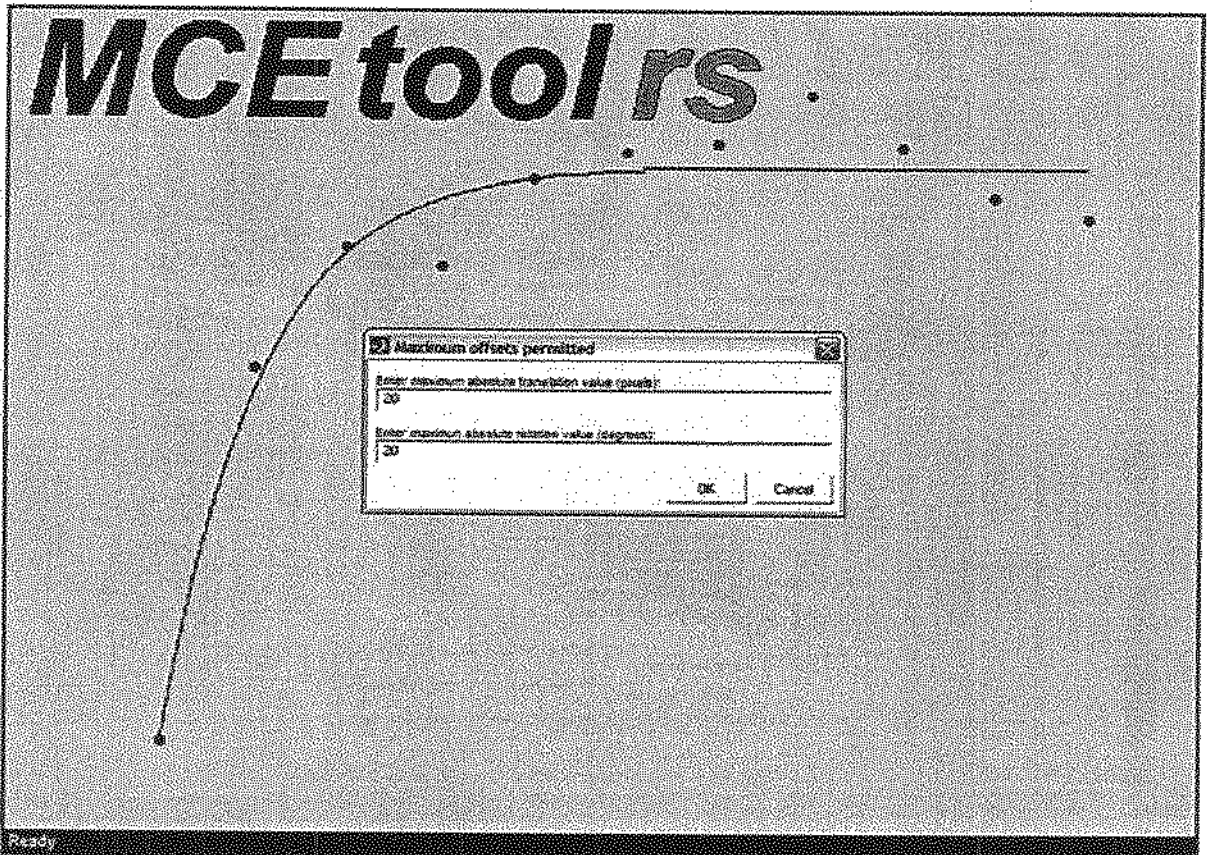


Figura 3.18 – Interface para determinação dos offsets máximos para correção (limiares de correção).

3.2.4 Escolha do Tipo de Imagem de Referência

Efetuada as parametrizações, para o alinhamento automático dos quadros da sequência é necessário escolher o tipo de imagem de referência que será utilizada. Apesar do método proposto considerar a imagem de referência como sendo o quadro da sequência de ECM original que apresenta a melhor correlação com a imagem média de todos os quadros, e dos testes que serão apresentados no capítulo seguinte utilizarem este tipo de imagem de referência, em caráter experimental o protótipo implementado oferece mais três opções de imagens de referência.

Como mostra a Figura 3.19, o usuário pode escolher como imagem de referência para o alinhamento automático um dos quadros da sequência original (opção “Frame#”) ou ainda a opção “other”, dentro da qual são apresentadas três opções diferentes de imagens de referência: “Mean”, imagem média dos quadros da sequência original; “Best”, quadro da sequência original melhor correlacionado com a imagem média (referência utilizada no método proposto); ou “Both”, imagem determinada a partir da média entre a imagem melhor correlacionada e a imagem média. No modo de quantificação “CFR” o tipo de imagem de referência escolhido é utilizado para ambas as sequências.

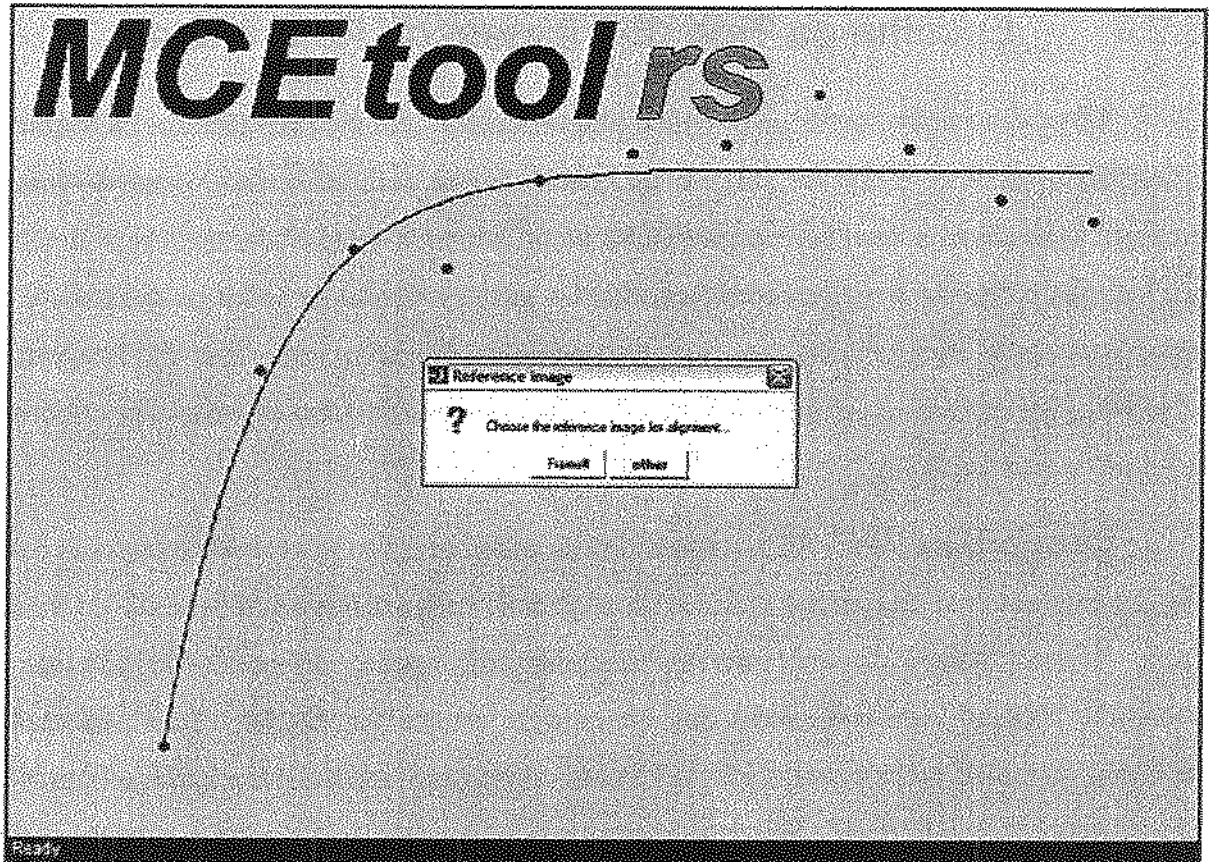


Figura 3.19 – Interface de escolha do tipo de imagem de referência para o alinhamento automático.

3.2.5 Seleção do(s) *Template(s)*

Após escolhido o tipo de imagem de referência para o alinhamento automático, o programa apresenta na tela a imagem equivalente para que o usuário desenhe o contorno da parede miocárdica, o qual será utilizado para identificar o *template* de alinhamento, conforme já descrito na seção 3.1.2 (Seleção do *Template*).

A Figura 3.20 mostra, sobre a imagem central, parte do contorno da parede miocárdica (pontilhado) desenhado pelo usuário no processo de segmentação do miocárdio para extração do *template* (o usuário insere pontos no contorno usando o *mouse* e estes pontos são ligados por segmentos de reta para compor um contorno poligonal fechado). Na lateral direita da tela de apresentação, o programa apresenta o nome do arquivo digital da sequência de ECM que está sendo quantificada e também qual etapa do processo de quantificação da perfusão que está sendo executada (no exemplo, a captura da parede miocárdica para seleção do *template*,

denominada de “*Myocardium Wall Capture*”). O nome da etapa em execução é sempre apresentado sequencialmente na tela.

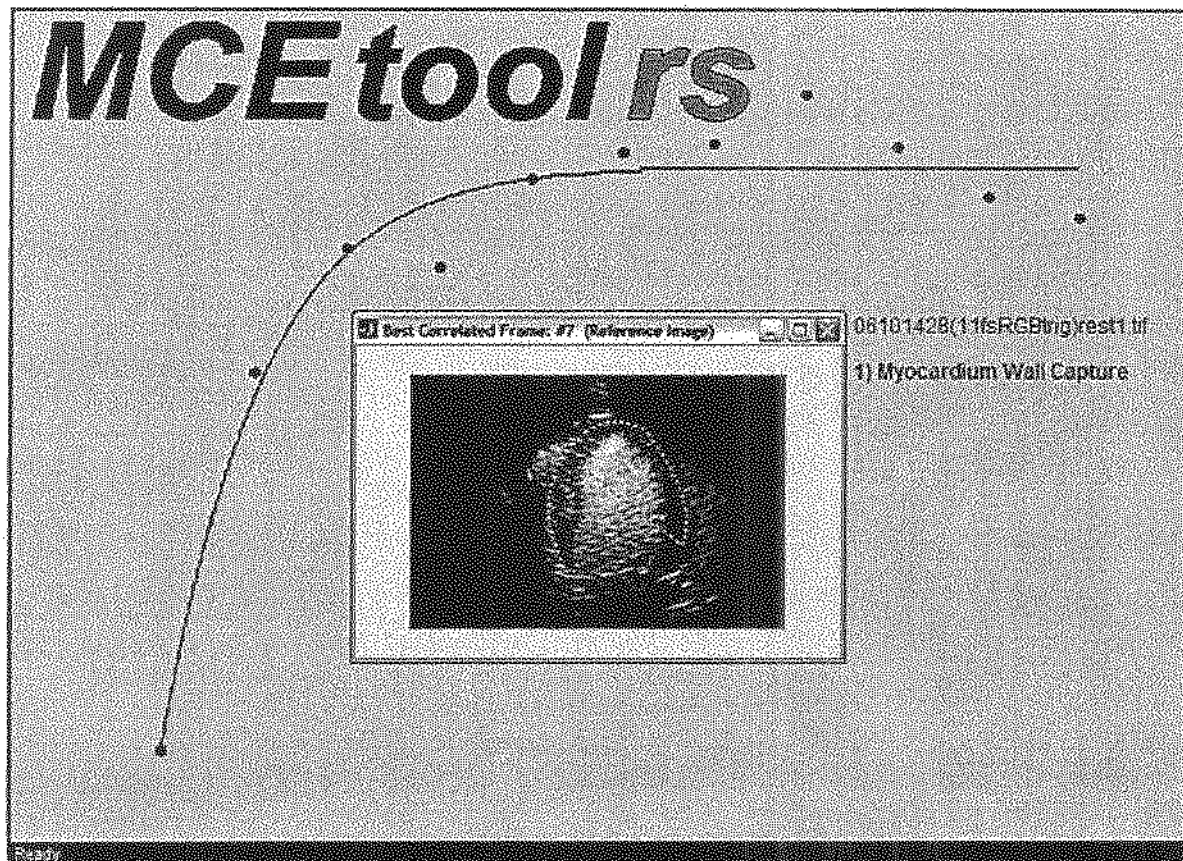


Figura 3.20 – Interface para desenho dos contornos da parede miocárdica (seleção do template).

No modo de quantificação “CFR”, primeiramente aparece na tela a imagem de referência da sequência de repouso para que o contorno do miocárdio seja desenhado, e na sequência o procedimento se repete para a sequência de estresse.

3.2.6 Alinhamento dos Quadros da(s) Sequência(s)

Desenhado o contorno da parede miocárdica, o programa identifica o *template* e inicia o processo de alinhamento automático, corrigindo primeiramente os *offsets* de translação e na

seqüência os *offsets* de rotação das imagens pré-alinhadas. A Figura 3.21 apresenta a tela da etapa de alinhamento automático.

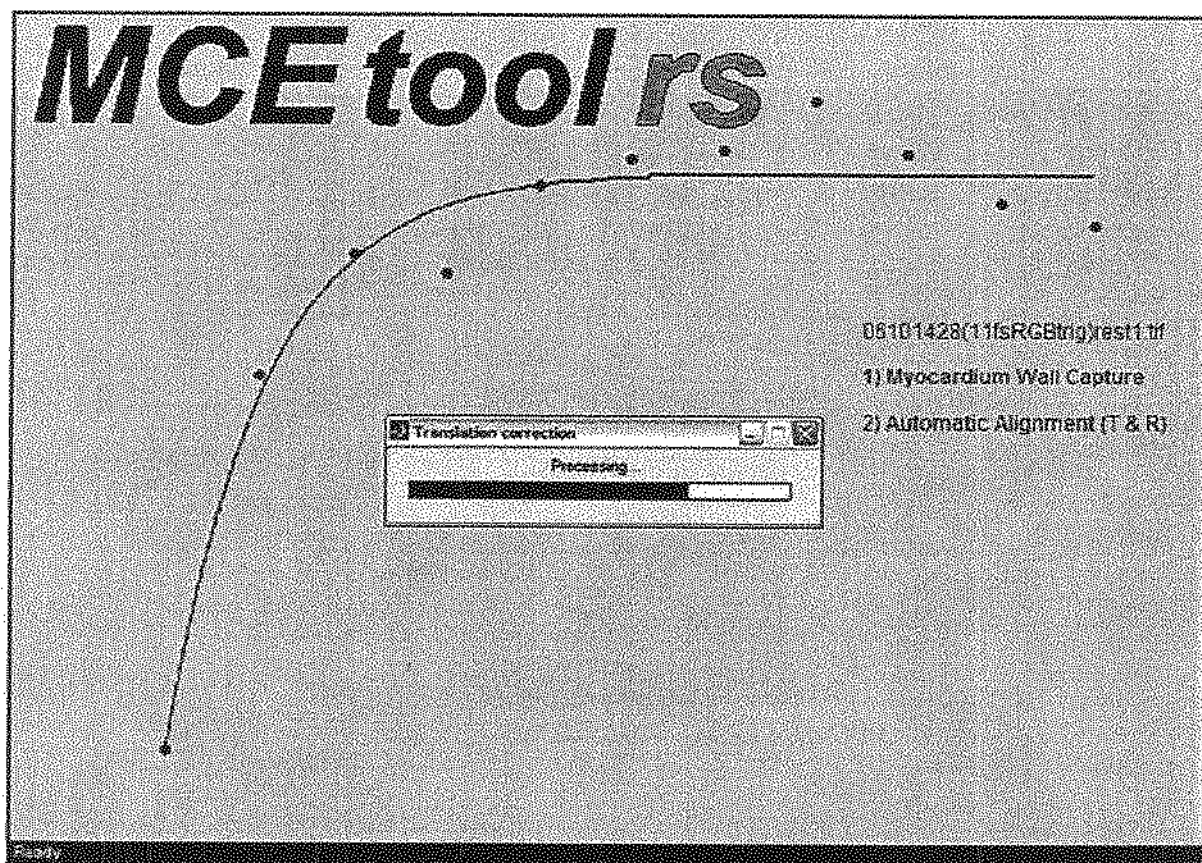


Figura 3.21 – Tela de execução do alinhamento automático dos quadros.

Após o alinhamento automático, o usuário pode optar por realizar correções manuais no alinhamento destas imagens. A ferramenta de correção manual permite que o usuário simplesmente verifique o resultado do alinhamento automático quadro a quadro ou, caso julgue necessário, corrija *offsets* de translação e/ou rotação remanescentes ou ainda descarte algum quadro da seqüência. As diretrizes de como utilizar a ferramenta de correção manual são apresentadas na tela assim que a opção é selecionada, e todo o processo de correção tanto da translação quanto da rotação é feito com o uso do *mouse*, movendo-se o contorno do miocárdio até que o posicionamento adequado do mesmo sobre a parede miocárdica seja conseguido. A Figura 3.22 mostra a tela que representa a correção manual de um dos quadros da seqüência que foi previamente alinhado de forma automática pelo programa.

Para o modo de quantificação “CFR” o programa realiza primeiramente o alinhamento automático da sequência de imagens de repouso, apresenta a ferramenta de correção manual para esta sequência, e em seguida repete o mesmo processo para a sequência estresse.

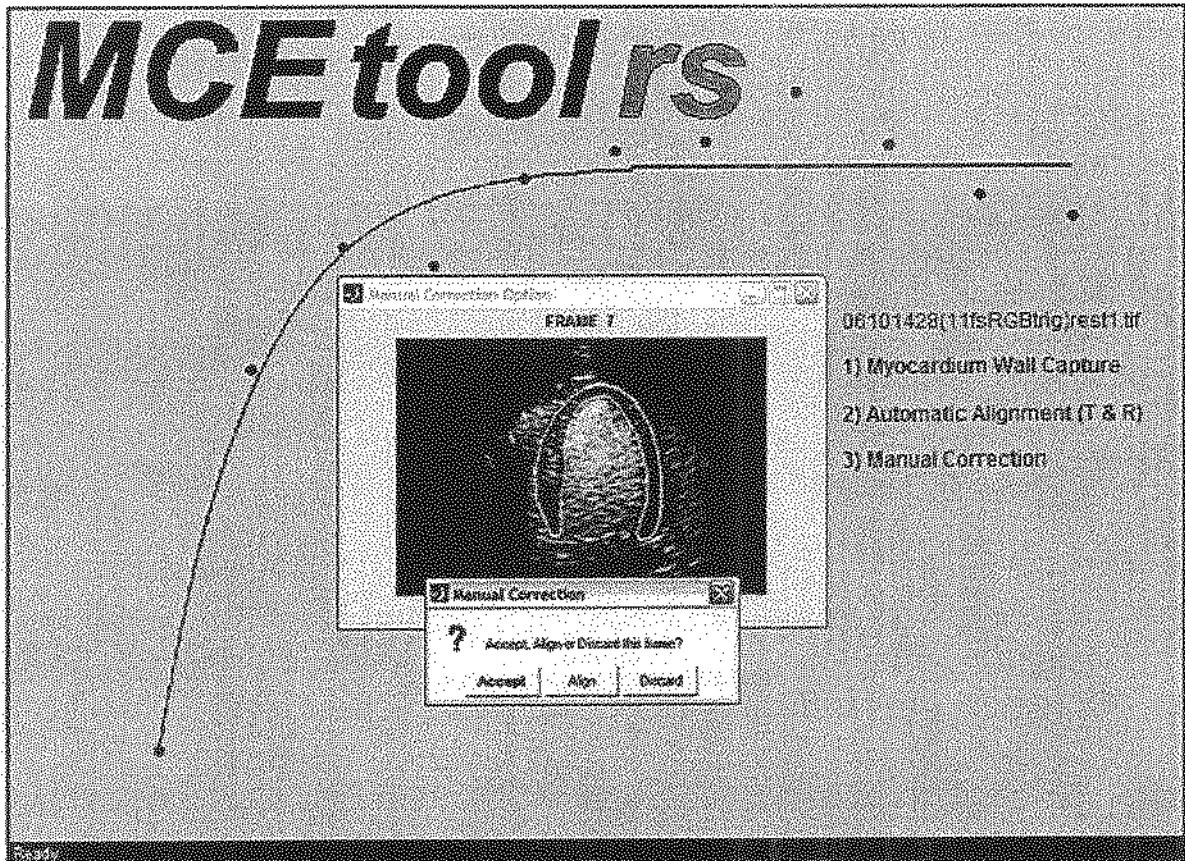


Figura 3.22 –Tela da interface de correção manual para um dos quadros da sequência alinhada.

3.2.7 Colocação das ROIs e Quantificação

Depois de alinhados todos os quadros da sequência, o passo seguinte é a colocação automática das ROIs. Conforme já descrito na seção 3.1.4 (Colocação das Regiões de Interesse), a parede miocárdica da imagem de referência para o alinhamento é dividida em sete diferentes regiões, conforme padronização da *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al*, 2002).

Após a colocação das ROIs é realizado o processo de quantificação propriamente dito onde os parâmetros *A* e *B* referentes, respectivamente, ao volume e ao fluxo sanguíneo naquela

região são determinados para cada uma das sete regiões de interesse. A Figura 3.23 apresenta a tela de execução do processo de quantificação após a colocação automática das ROIs. No modo de quantificação “CFR”, a colocação das ROIs e a quantificação da perfusão são realizadas separadamente para as seqüências de repouso e estresse, utilizando as respectivas imagens de referência e os respectivos quadros alinhados.

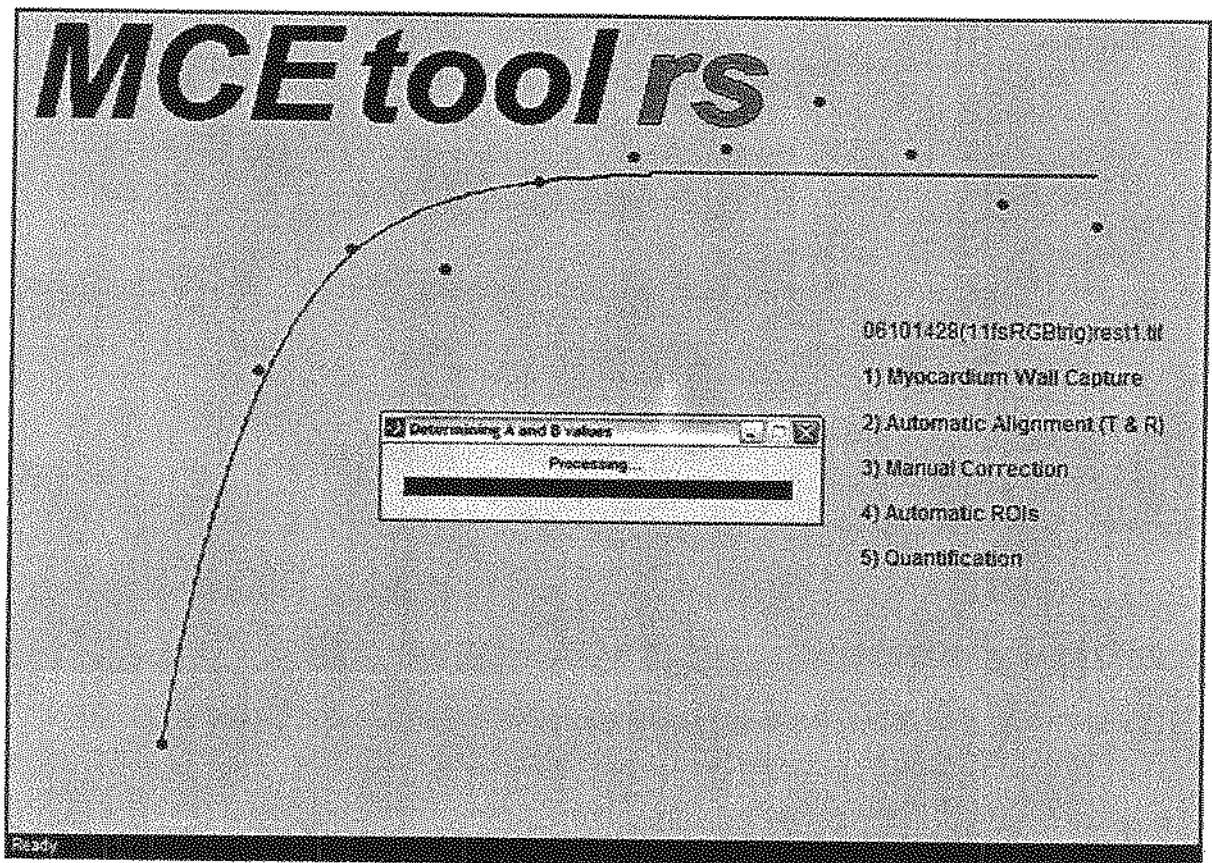


Figura 3.23 - Tela de quantificação dos parâmetros A e B referentes à perfusão miocárdica após a colocação automática das regiões de interesse.

3.2.8 Apresentação dos Resultados

O último passo do programa implementado é a apresentação dos resultados do processo de quantificação. Os resultados apresentados para o modo de quantificação “Single” são diferentes dos resultados apresentados para o modo de quantificação “CFR”.

Os dados apresentados como resultados do modo de quantificação “Single” são:

- Imagens originais e imagens alinhadas (Figura 3.24);
- Tempos de processamento das principais etapas do processo e tempo de processamento total (Figura 3.25);
- Valores dos *offsets* de translação e rotação corrigidos automaticamente e manualmente para cada quadro da seqüência (Figura 3.25);
- Representação gráfica das curvas aproximadas para cada ROI no processo de quantificação com os respectivos valores dos parâmetros A e B determinados, assim como indicadores do *Error in Fit* de cada ROI na forma de “norma da soma dos quadrados” (Figura 3.26);
- Cine das seqüências de imagens originais e das imagens após alinhamento.

Os dados apresentados como resultados do modo de quantificação “CFR” são:

- Imagens originais e imagens alinhadas para as seqüências de repouso (REST) e de estresse (STRESS);
- Representação gráfica das curvas aproximadas para cada ROI no processo de quantificação com os respectivos valores dos parâmetros A e B determinados, assim como indicadores do *Error in Fit* de cada ROI na forma de “norma da soma dos quadrados”, tanto para a seqüência de repouso quanto de estresse;
- Valores obtidos para a Reserva de Fluxo Coronariano na forma das razões $B_{\text{stress}} / B_{\text{basal}}$ e $(A \times B)_{\text{stress}} / (A \times B)_{\text{basal}}$, juntamente com a representação gráfica simultânea das curvas aproximadas para a seqüência de repouso e para a seqüência de estresse (Figura 3.27);
- Cine das seqüências de imagens alinhadas para o repouso e para o estresse.

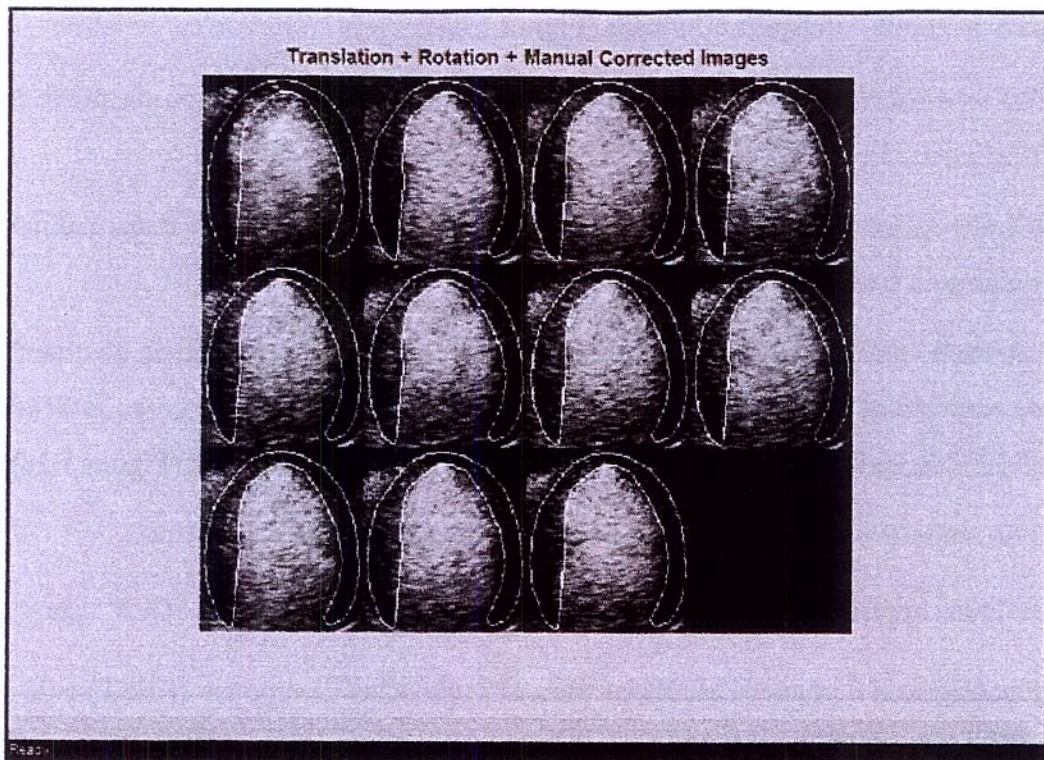


Figura 3.24 – Tela de apresentação dos quadros resultantes do alinhamento automático + manual.

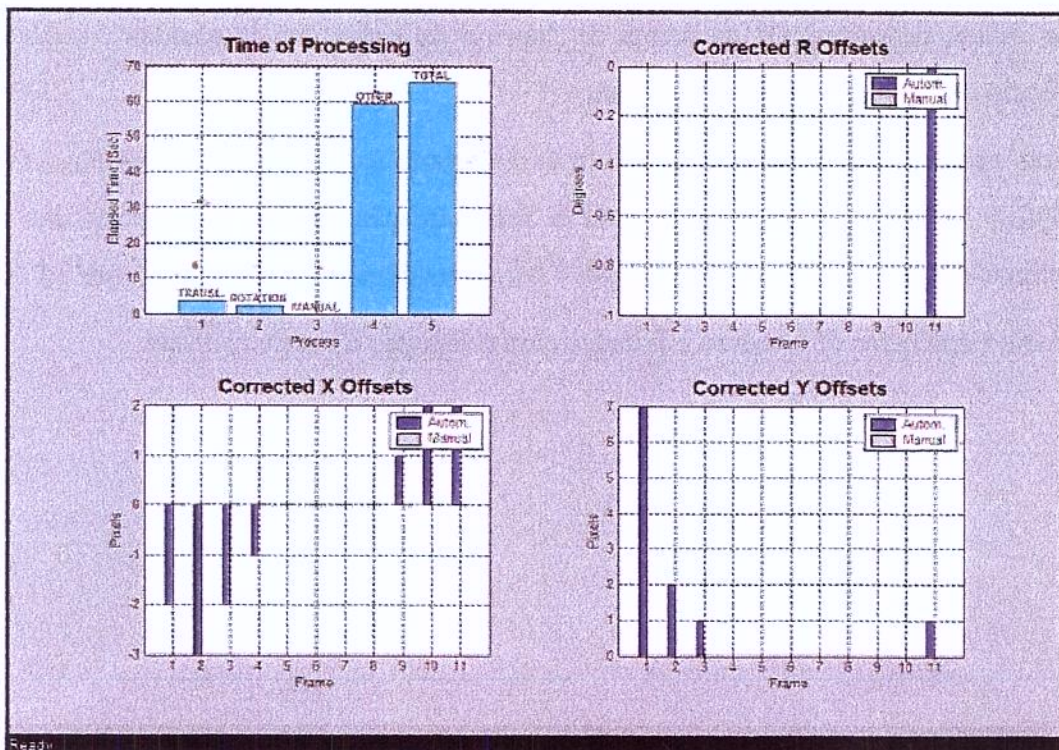


Figura 3.25 - Tela de apresentação dos tempos de processamento e offsets corrigidos.

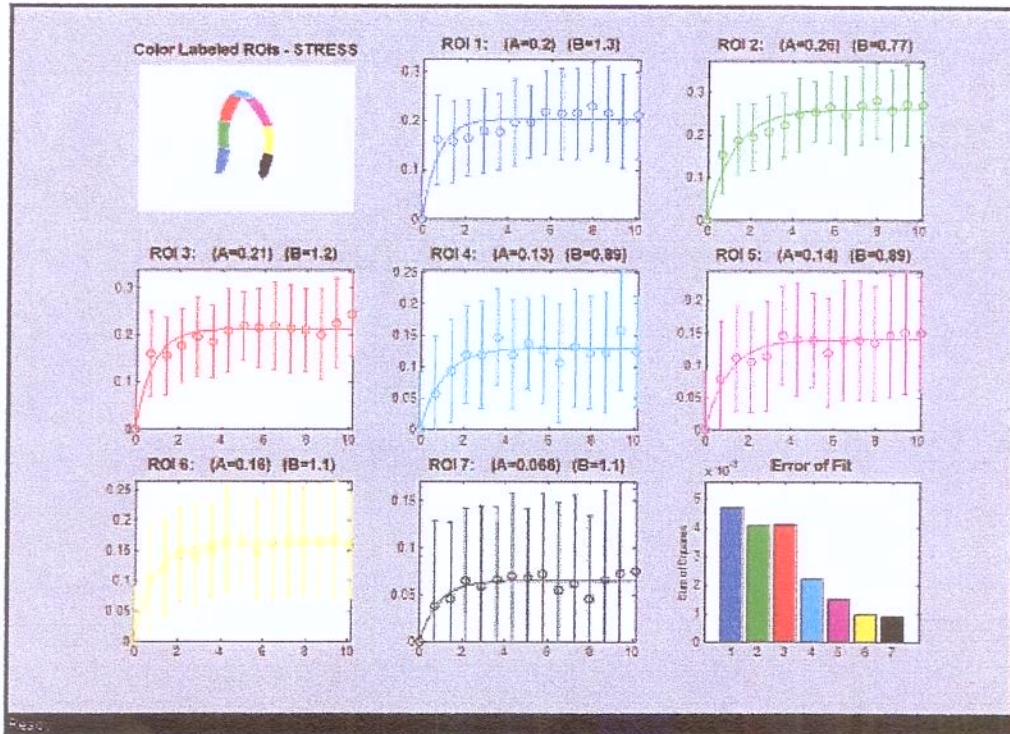


Figura 3.26 - Tela de apresentação das curvas aproximadas, parâmetros A e B obtidos e indicadores do Error in Fit para cada ROI.

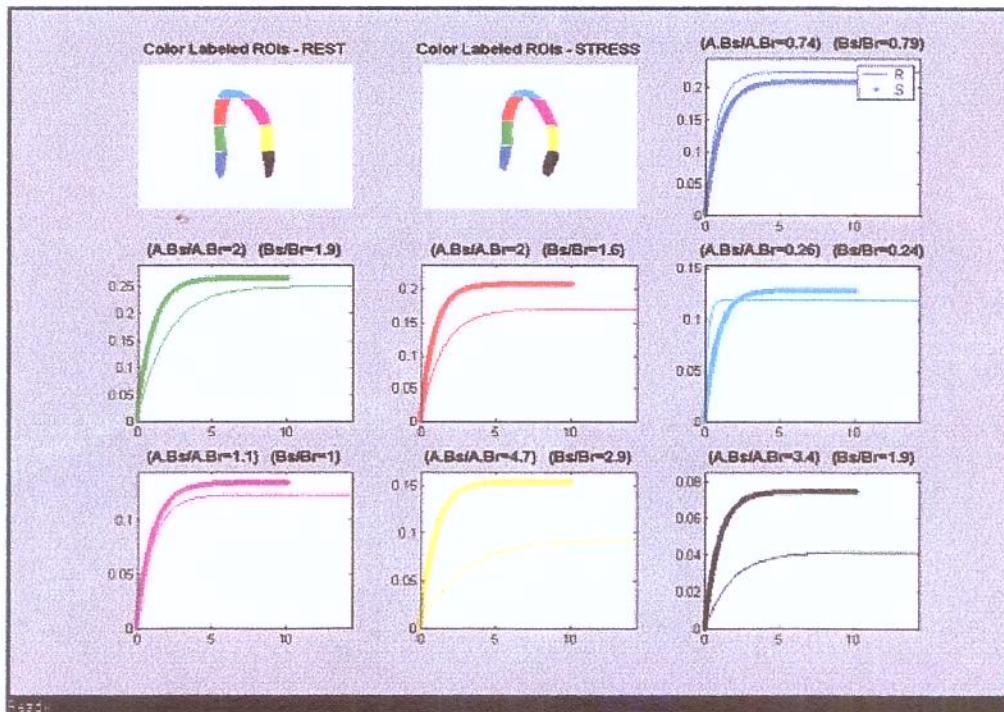


Figura 3.27 - Tela de apresentação dos valores e curvas obtidos para as razões B_{stress}/B_{rest} e $(AxB)_{stress}/(AxB)_{rest}$ que determinam a RFC e de suas respectivas curvas aproximadas.

Capítulo 4 – Testes e Resultados

Como descrito no capítulo anterior e representado na Figura 2.9 (seção 2.3.2), um método de quantificação de imagens de ECM obtidas por *Flash Contrast Imaging* pode ser dividido em três blocos principais executados de forma sequencial: 1) alinhamento dos quadros da sequência de ECM; 2) colocação de regiões de interesse; e 3) quantificação da perfusão em cada região de interesse (ROI).

Desta forma, para a validação do método proposto foram realizados testes de performance referentes a cada uma das três etapas citadas acima, além de outros testes complementares, conforme listado abaixo:

- 1) Alinhamento automático dos quadros: testes quantitativos de precisão e exatidão dos algoritmos de correção da translação e de correção da rotação.
- 2) Colocação automática das ROIs: teste qualitativo da exatidão do processo.
- 3) Quantificação da perfusão: testes quantitativos da exatidão do processo, considerando o *Error in Fit* e os parâmetros *A* e *B*.
- 4) Avaliação quantitativa do desempenho computacional do protótipo com base no tempo de processamento.
- 5) Análise quantitativa da variabilidade intra-observador na utilização do protótipo.

Todos os testes foram realizados utilizando-se o protótipo implementado (descrito no capítulo anterior), com base em protocolos utilizados em um dos trabalhos de Noble e colaboradores (NOBLE *et al*, 2002) e em critérios apresentados no trabalho de Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998). Os testes foram realizados em um computador pessoal Pentium III® de 847 MHz e 256 MB de memória RAM, e dentro do ambiente Matlab®.

Foram utilizadas 30 seqüências de ECM (570 imagens) capturadas pelo protocolo de *Flash Contrast Imaging* em equipamentos com tecnologia *Power Doppler*, sendo 13 (274

imagens) provenientes de estudos de ECM com animais (cães) realizados no Instituto do Coração (InCor) de São Paulo, e 17 (296 imagens) de estudos clínicos com humanos (fornecidas pela Philips Ultrasound – Bothell/WA/USA). O teste de Avaliação da Precisão no Alinhamento Automático foi conduzido pelo autor deste trabalho (denominado ao longo do texto “**Engenheiro Biomédico**”) e o teste de Avaliação da Exatidão do Alinhamento Automático pela Dr^a Jeane Mike Tsutsui do InCor São Paulo, especialista em Ecocardiografia com Contraste de Microbolhas (denominada ao longo do texto “**Especialista**”). O teste de Validação da Colocação Automática de ROIs foi conduzido pelo **Engenheiro Biomédico** e pela **Especialista**.

4.1 Validação do Alinhamento Automático

A validação de um método de alinhamento de imagens médicas é uma tarefa difícil por não existirem padrões de referência (*gold standard*). Como exemplo, a avaliação da exatidão de um método de alinhamento qualquer só é possível através de comparações com estudos controlados usando *phantoms*, com resultados de simulações ou ainda com os resultados de um outro método de alinhamento (MAINTZ & VIERGEVER, 1998).

Alguns trabalhos de alinhamento de imagens médicas presentes na literatura (NOBLE *et al*, 2002; LESTER & ARRIDGE, 1999; EBERL *et al*, 1996; ANDERSSON, 1995; HOH *et al*, 1993; VAN DEN ELSEN *et al*, 1993; BROWN, 1992) propõem metodologias variadas para validação dos algoritmos, predominando a forma clássica de se comparar o método proposto com o alinhamento manual das imagens.

O trabalho de Maintz e Viergever (MAINTZ & VIERGEVER, 1998) apresenta uma revisão sobre trabalhos de alinhamento de imagens médicas e uma lista de itens a serem avaliados na validação de métodos. Como os próprios autores mencionam, nem todos estes itens se aplicam a todos os métodos e, de acordo com o método e com a aplicação desejada, alguns itens necessitam ou não ser avaliados. Desta forma, para validação do processo de alinhamento automático do método proposto (seleção do *template* + correção da translação + correção da rotação) os itens avaliados foram: precisão e exatidão.

4.1.1 Avaliação da Precisão

A precisão é uma característica inerente ao método, ou seja, não depende de comparações com outras referências e sim do paradigma e da implementação do método. Precisão pode ser definida como o erro sistemático típico que pode ser obtido quando o algoritmo é alimentado com entradas conhecidas (MAINTZ & VIERGEVER, 1998). Como exemplo, se um algoritmo de correção de translação que se propõe a corrigir *offsets* de translação com precisão de 1 (um) *pixel* (devido à resolução do algoritmo de busca implementado) é alimentado com duas seqüências de ECM idênticas, a diferença entre os respectivos *offsets* corrigidos nas duas seqüências deve ser de no máximo 1 (um) *pixel*.

A precisão teórica do algoritmo de alinhamento utilizado no método proposto é de 1 (um) *pixel* para correção da translação, devido à resolução de um *pixel* do último passo de busca do algoritmo *Three-Step Search* Iterativo (ITSS) (seção 3.1.3.1), e de 1 (um) grau para correção da rotação (seção 3.1.3.2), pois no algoritmo Busca Rotativa Iterativa (BRI) a busca é realizada de um em um grau. Entretanto, como o alinhamento é baseado no *template* selecionado a partir do contorno da parede miocárdica desenhado pelo usuário, a precisão do processo de alinhamento precisa ser avaliada levando em consideração este fator.

Com base nas considerações anteriores, para a avaliação da precisão do processo de alinhamento automático utilizado no método proposto, foi empregado o protocolo de testes descrito a seguir, conduzido pelo **Engenheiro Biomédico**.

1º) **Alinhamento_1**: Submeter uma seqüência de imagens de ECM originais (previamente editada de forma a conter apenas os quadros de final de sístole) ao processo de alinhamento automático do protótipo (segmentação manual para seleção do *template* + alinhamento automático), utilizando referência do tipo “Best” (quadro da seqüência melhor correlacionado com a imagem média dos quadros);

2º) Verificar o valor dos *offsets* de translação (nas direções X e Y separadamente) e rotação corrigidos no alinhamento de cada quadro da seqüência;

3º) **Alinhamento_2**: Executar os passos 1 e 2 novamente para a mesma seqüência;

- 4º) Calcular, quadro a quadro, a diferença absoluta entre os *offsets* corrigidos (translação e rotação) nos alinhamentos 1 e 2 e determinar a diferença absoluta média na sequência;
- 5º) Repetir os passos anteriores para cada sequência e analisar os resultados estatisticamente.

Os resultados do teste para Avaliação da Precisão do Processo de Alinhamento Automático do método proposto (para um total de 30 seqüências estudadas) são apresentados na Tabela C.1 (translação horizontal - X), na Tabela C.2 (translação vertical - Y) e na Tabela C.3 (rotação - R) localizadas no Apêndice C. As tabelas contêm, para cada seqüência analisada, a média, o desvio padrão, os limites mínimo e máximo do intervalo de confiança de 95% e o valor de “p” (*Wilcoxon Signed Rank Test* para mediana teórica igual a zero), provenientes das diferenças absolutas entre os *offsets* corrigidos para cada quadro nos alinhamentos 1 e 2. A representação gráfica destes resultados pode ser verificada, respectivamente, na Figura 4.1, na Figura 4.2 e na Figura 4.3. Os gráficos contêm, para cada seqüência testada, a média e o limite máximo do intervalo de confiança de 95%. A linha pontilhada representa a diferença absoluta máxima esperada em função da precisão teórica do algoritmo de alinhamento automático (1 *pixel* para correção de translação e 1 grau para correção de rotação).

Precisão na Correção Automática - Translação Horizontal (X)

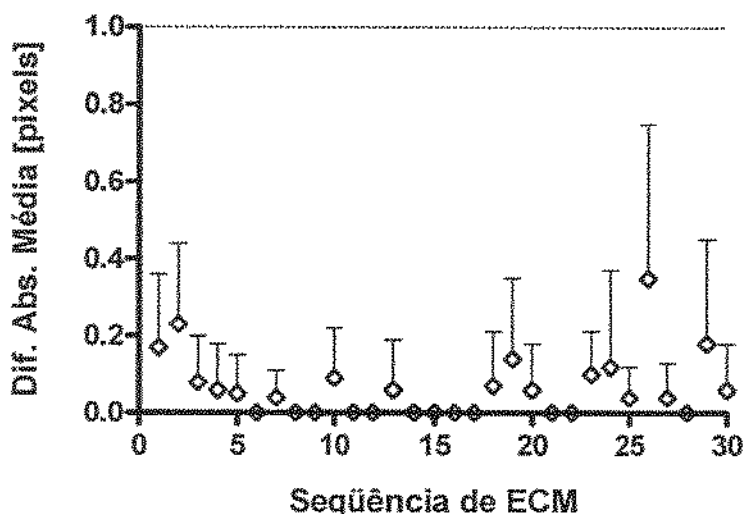


Figura 4.1 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Horizontal (X).

Precisão na Correção Automática - Translação Vertical (Y)

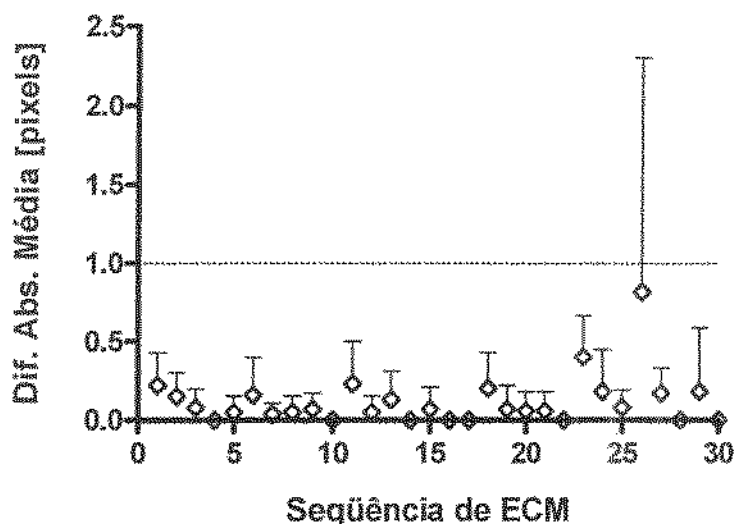


Figura 4.2 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Vertical (Y).

Precisão na Correção Automática - Rotação (R)

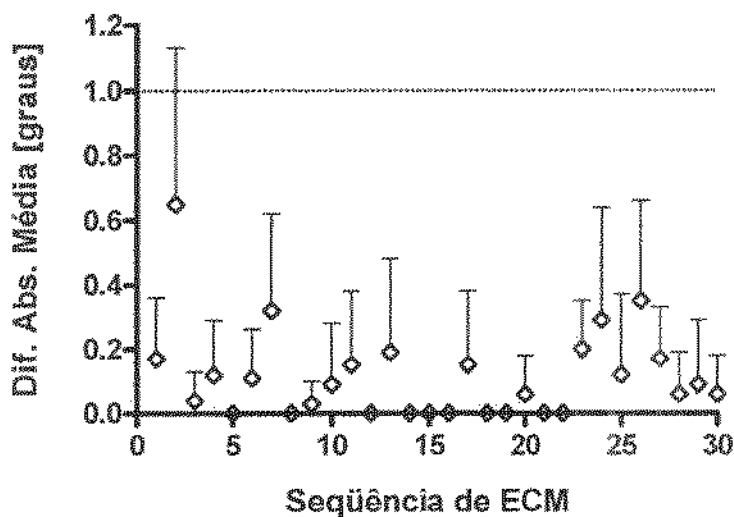


Figura 4.3 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Rotação (R).

4.1.2 Avaliação da Exatidão

Diferentemente da precisão, que é uma propriedade do sistema, a exatidão é uma medida mais direta referente ao erro verdadeiro do método, processo ou sistema em relação a uma referência confiável (*Ground Truth*). Entretanto, esta referência para avaliação de um método de alinhamento de imagens médicas não existe na prática clínica e, portanto, é comum inferir a exatidão a partir de uma outra medida, usualmente o resultado de um processo de alinhamento manual.

Para avaliar a exatidão de um algoritmo de alinhamento automático não-rígido para imagens de ECM, Noble e colaboradores (NOBLE *et al*, 2002) compararam tais resultados com os resultados da correção manual (ajustes de alinhamento feitos por um especialista) de imagens pré-alinhadas pelo seu algoritmo, como também com os resultados do alinhamento manual (por um especialista) das mesmas seqüências utilizadas nos testes de alinhamento automático.

Para a avaliação da exatidão do processo de alinhamento automático utilizado no trabalho proposto (ITSS + BRI) foram realizados dois tipos de testes, a exemplo dos procedimentos adotados por Noble: 1) verificação do erro do alinhamento automático através da correção manual das imagens pré-alinhadas; e 2) verificação do erro do alinhamento automático por comparação com os resultados de um alinhamento totalmente manual.

4.1.2.1 Avaliação_1 da Exatidão: Correção Manual das Imagens Pré-Alinhadas Automaticamente

O primeiro teste para verificação da exatidão do alinhamento automático foi o de Correção Manual das Imagens Pré-Alinhadas Automaticamente, tendo sido utilizado o seguinte protocolo:

1º) Submeter uma seqüência de imagens de ECM originais (previamente editada de forma a conter apenas os quadros de final de sístole) ao processo de **alinhamento automático** do protótipo (segmentação manual pelo **Especialista** + alinhamento automático), utilizando

referência do tipo “Best” (quadro da sequência melhor correlacionado com a imagem média dos quadros);

2º) Submeter cada quadro da sequência de imagens de ECM pré-alinhados no passo 1 (pelo processo de alinhamento automático) a uma **correção manual** (realizada pelo **Especialista**) de possíveis *offsets* remanescentes do alinhamento automático, utilizando a ferramenta de correção manual implementada no protótipo;

(Obs: Quadros com imperfeições na forma ou no realce do miocárdio devem ser excluídos do teste e desconsiderados na análise dos resultados)

3º) Verificar, quadro a quadro, o valor dos *offsets* de translação (X e Y) e rotação corrigidos manualmente e considerá-los como sendo o erro do alinhamento automático;

4º) Repetir os passos anteriores para cada sequência e analisar os resultados estatisticamente.

Como mencionado no passo 2 do protocolo de teste descrito acima, nem todos os quadros de uma determinada sequência foram submetidos à correção manual. Ou seja, no momento da correção manual das imagens pré-alinhadas automaticamente, os quadros que, a critério do **Especialista**, apresentavam imperfeições como alterações na forma do miocárdio em relação ao quadro de referência (Figura 4.4) ou deficiências no realce do miocárdio (Figura 4.5), foram excluídos da sequência e, conseqüentemente, não foram considerados no cálculo dos resultados.

O procedimento de excluir quadros da sequência contendo imperfeições é comum na quantificação de imagens de ECM para evitar resultados errôneos na quantificação. Este critério foi adotado porque as imagens usadas neste teste foram posteriormente (depois de alinhadas) submetidas ao processo de quantificação do método proposto para a realização de um teste da exatidão na quantificação, o qual será descrito mais adiante neste capítulo.

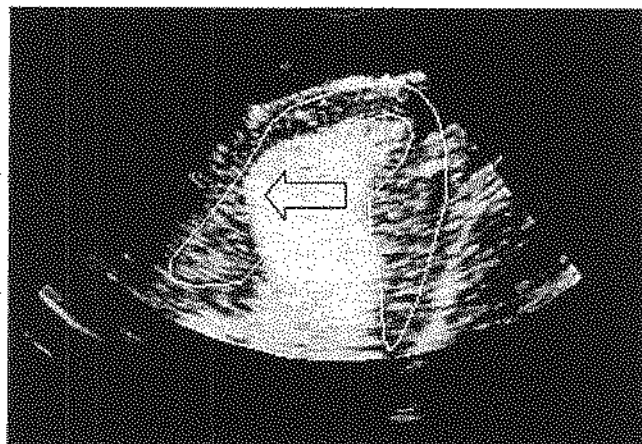


Figura 4.4 – Exemplo de imagem não utilizada no teste de avaliação da exatidão por deformação na forma do miocárdio (em relação ao contorno de referência). A seta no centro da imagem indica o ponto de deformação da parede miocárdica.

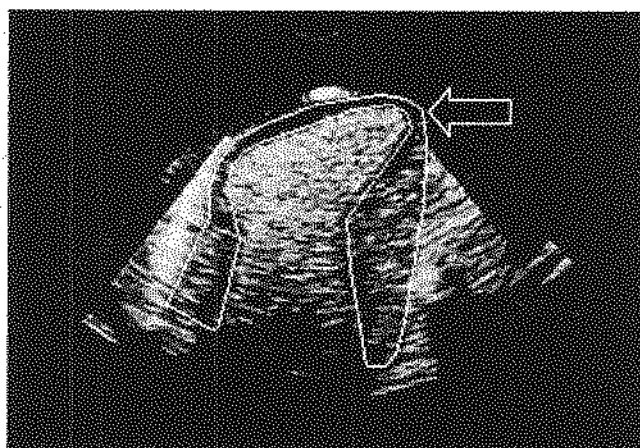


Figura 4.5 – Exemplo de imagem não utilizada no teste de avaliação da exatidão por problema no realce do miocárdio. A seta na extremidade superior direita da imagem indica uma região do contorno (ápice) que está fora do foco do ultra-som devido a um mau posicionamento do transdutor durante a captura.

Os resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão do Processo de Alinhamento Automático (para um total de 30 seqüências estudadas) são apresentados na Tabela C.4 (translação horizontal - X), na Tabela C.5 (translação vertical - Y) e na Tabela C.6 (rotação - R) localizadas no Apêndice C.

As tabelas contêm, para cada sequência analisada, a média, o desvio padrão, os limites mínimo e máximo do intervalo de confiança de 95% e o valor de “p” (*Wilcoxon Signed Rank Test* para mediana teórica igual a zero), provenientes dos valores absolutos de *offsets* corrigidos manualmente para cada quadro pré-alinhado de forma automática. A segunda coluna das tabelas representa a porcentagem dos quadros originais que não foram excluídos (por apresentar imperfeições) e que foram submetidos ao teste.

A representação gráfica dos resultados pode ser verificada, respectivamente, na Figura 4.6, na Figura 4.7 e na Figura 4.8. Os gráficos contêm, para cada sequência testada, a média e o limite máximo do intervalo de confiança de 95%. A linha pontilhada (erro absoluto médio = 1 *pixel*) é uma referência para análise visual dos dados.

Exatidão_1 na Correção Automática - Translação Horizontal (X)

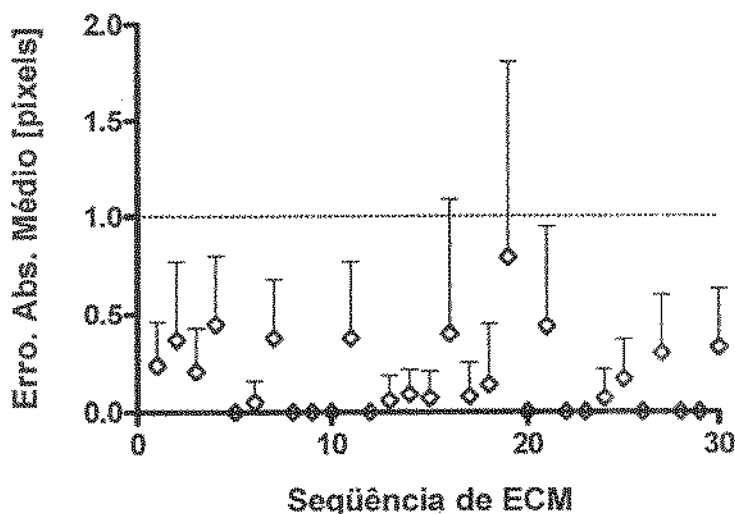


Figura 4.6 — Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

Exatidão_1 na Correção Automática - Translação Vertical (Y)

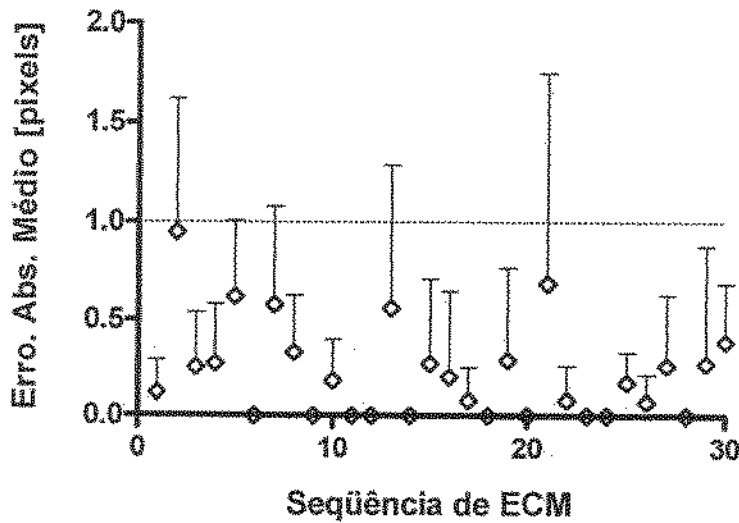


Figura 4.7 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Vertical (Y): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

Exatidão_1 na Correção Automática - Rotação (R)

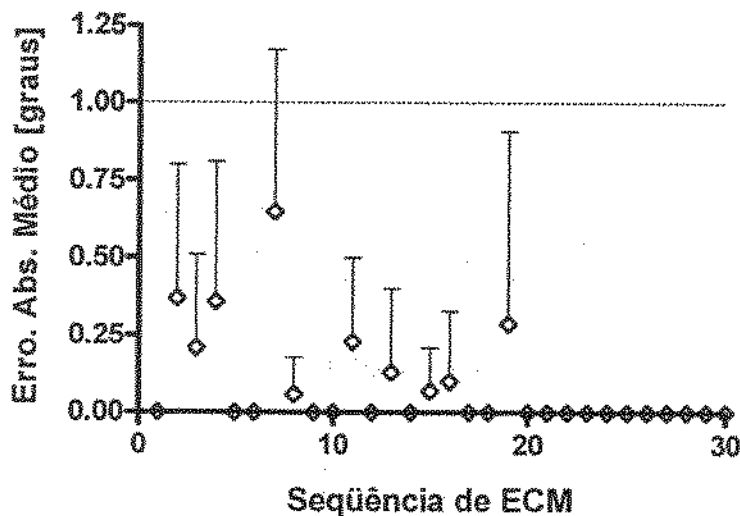


Figura 4.8 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

4.1.2.2 Avaliação_2 da Exatidão: Comparação entre Alinhamento Automático e Alinhamento Totalmente Manual

O segundo teste realizado para verificação da exatidão do alinhamento automático foi o de Comparação do Alinhamento Automático com um Alinhamento Totalmente Manual, sendo utilizado o seguinte protocolo:

1º) Submeter uma sequência de imagens de ECM originais (previamente editada de forma a conter apenas os quadros de final de sístole) ao processo de **alinhamento automático** do protótipo (segmentação manual pelo **Especialista** + alinhamento automático), utilizando referência do tipo “Best” (quadro da sequência melhor correlacionado com a imagem média dos quadros);

2º) Submeter a mesma sequência de imagens de ECM originais utilizada no passo 1 a um processo de **alinhamento totalmente manual** (realizado pelo **Especialista**), utilizando a ferramenta de correção manual do protótipo (com a mesma imagem de referência do passo 1); (Obs: Quadros com imperfeições no formato ou no realce do miocárdio devem ser excluídos do teste e desconsiderados na análise dos resultados)

3º) Calcular, quadro a quadro, o valor absoluto da diferença entre os *offsets* (translação e rotação) corrigidos nos alinhamentos automático e totalmente manual e determinar a diferença absoluta média na sequência.

4º) Repetir os passos anteriores para cada sequência e analisar os resultados estatisticamente.

Assim como no teste de Avaliação_1 da Exatidão (correção manual das imagens pré-alinhadas - seção 4.1.2.1), nem todos os quadros de uma determinada sequência foram submetidos ao alinhamento manual. No momento do alinhamento manual os quadros da sequência original que, a critério do **Especialista**, apresentavam imperfeições como alterações na forma do miocárdio ou deficiências no realce do miocárdio, foram excluídos da sequência e, conseqüentemente, não foram considerados no cálculo dos resultados. Este critério foi adotado pelo fato destas imagens terem sido posteriormente (depois de alinhadas) submetidas ao processo de quantificação do método proposto para a avaliação da exatidão na quantificação.

Um outro critério adotado neste teste foi o de excluir dos resultados todas as seqüências de ECM que, no momento do alinhamento manual, tiveram o quadro de referência para o alinhamento (quadro “Best”) alinhado pelo **Especialista**. O quadro de referência é o que foi usado pelo **Especialista** para desenhar o contorno da parede miocárdica, a partir da qual foi extraído o *template* que serve de referência para todo o processo de alinhamento. Portanto, não há sentido algum em se corrigir este quadro, pois a correção do quadro de referência resulta em um valor de erro falso que seria acrescentado aos resultados calculados. Na avaliação_1 da exatidão do processo de alinhamento (seção 4.1.2.1) também foi adotado este critério, porém este problema não ocorreu em nenhuma das seqüências pré-alinhadas que foram corrigidas manualmente.

Os resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão do Processo de Alinhamento Automático (para um total de 30 seqüências estudadas) são apresentados na Tabela C.7 (translação horizontal - X), na Tabela C.8 (translação vertical - Y) e na Tabela C.9 (rotação - R) localizadas no Apêndice C. As tabelas contêm, para cada seqüência analisada, a média, o desvio padrão, os limites mínimo e máximo do intervalo de confiança de 95% e o valor de “p” (*Wilcoxon Signed Rank Test* para mediana teórica igual a zero), provenientes das diferenças absolutas entre os *offsets* corrigidos para cada quadro nos alinhamentos automático e totalmente manual. A segunda coluna das tabelas representa a porcentagem dos quadros originais que não foram excluídos (por não apresentar imperfeições) e que foram submetidos ao teste. Nestas tabelas não são apresentados resultados para as seqüências 1, 2, 8, 10, 11, 13, 16, 27, 28 e 30 pelas razões citadas no parágrafo anterior (alinhamento manual do quadro de referência pelo **Especialista**).

A representação gráfica destes resultados pode ser verificada na Figura 4.9, na Figura 4.10 e na Figura 4.11, respectivamente. Os gráficos contêm, para cada seqüência testada, a média e o limite máximo do intervalo de confiança de 95%. A linha pontilhada (diferença absoluta média = 1 *pixel*) é uma referência para análise visual dos dados.

Exatidão_2 na Correção Automática - Translação Horizontal (X)

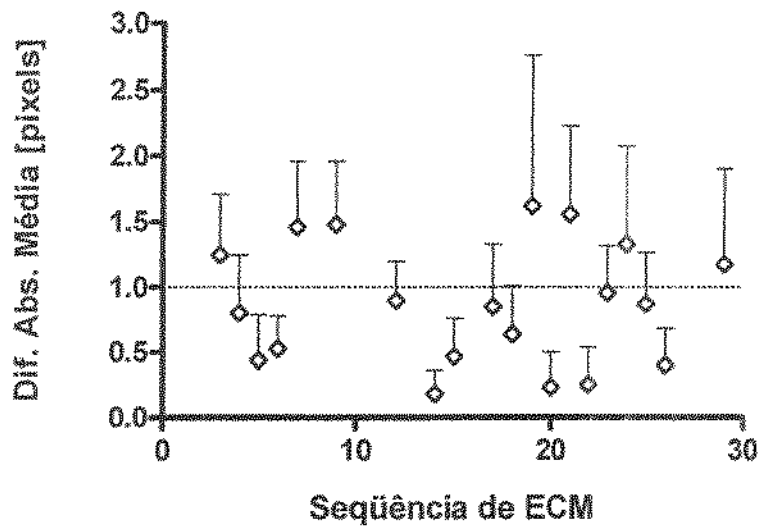


Figura 4.9 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.

Exatidão_2 na Correção Automática - Translação Vertical (Y)

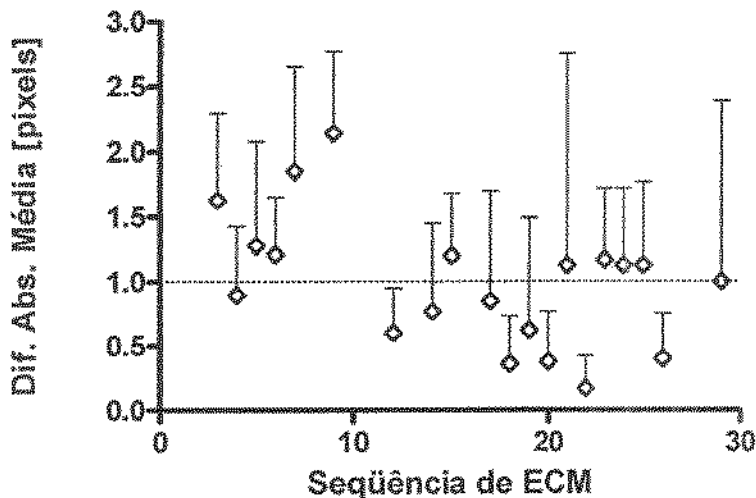


Figura 4.10 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Vertical (Y): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.

Exatidão_2 na Correção Automática - Rotação (R)

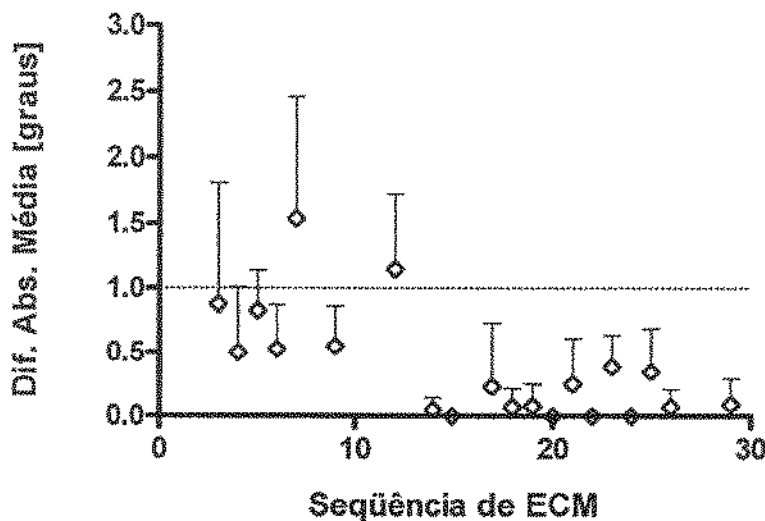


Figura 4.11 – Representação gráfica dos resultados (média e limite máximo do intervalo de confiança de 95%) da Avaliação da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.

4.2 Validação da Colocação Automática de ROIs

Após a avaliação da precisão e da exatidão do processo de alinhamento automático, o próximo passo para a validação do método proposto é a Avaliação da Exatidão do Processo de Colocação Automática de ROIs (regiões de interesse).

Conforme detalhado na seção 3.1.4 (Colocação das Regiões de Interesse), a colocação das regiões de interesse sobre a parede miocárdica segue a padronização da *American Heart Association* (CERQUEIRA *et al*, 2002) onde, para estudos de ecocardiografia com imagens de corte apical (típicas dos estudos clínicos de ECM), sete ROIs devem estar presentes (Figura 3.7 do Capítulo 3).

Para a avaliação da exatidão no processo de colocação automática das ROIs foi realizado um teste qualitativo conduzido pelo **Especialista** e por um **Engenheiro Biomédico** com experiência em sistemas para quantificação de ECM, de acordo com o protocolo apresentado abaixo:

1º) **Engenheiro Biomédico:** Desenhar o contorno da parede miocárdica (utilizando a interface do protótipo) sobre a imagem de referência do tipo “Best” (quadro da sequência melhor correlacionado com a imagem média dos quadros) de uma sequência de imagens de ECM originais (previamente editada de forma a conter apenas os quadros de final de sístole);

2º) Após a segmentação, submeter a imagem segmentada à rotina de criação automática das sete ROIs (a partir do contorno desenhado da parede miocárdica);

3º) **Especialista:** Avaliar a imagem resultante composta de parede miocárdica + ROIs e classificar (baseado na experiência do **Especialista** e segundo os critérios usados pelo algoritmo e apresentados na seção 3.1.4) o processo de colocação automática das ROIs como:

1- Ótimo; 2- Bom (se necessita de pequenos ajustes); ou 3- Ruim;

4º) Repetir os passos 1, 2 e 3 para todas as sequências e analisar os resultados.

É importante ressaltar que a avaliação do **Especialista** só levou em consideração a exatidão do algoritmo de colocação automática de ROIs em dividir a parede miocárdica nas sete regiões (a partir do contorno desenhado pelo **Engenheiro Biomédico**) de acordo com os critérios apresentados na seção 3.1.4 (Colocação das Regiões de Interesse) do Capítulo 3, onde é relatado que um dos sete segmentos sempre representa a região apical e as paredes laterais são divididas cada qual em mais três segmentos de altura equivalente a aproximadamente 1/3 da distância entre a base do miocárdio e o ponto extremo do ventrículo esquerdo no ápice do coração. Ou seja, eventuais erros no desenho do contorno da parede miocárdica pelo **Engenheiro Biomédico** não foram levados em consideração na análise dos resultados pelo **Especialista**, mas somente a divisão das ROIs a partir do contorno inicial e com base no critério acima.

Os resultados do teste para Avaliação da Exatidão do Processo de Colocação Automática de ROIs, segundo avaliação do **Especialista** (para um total de 30 imagens estudadas referentes às 30 sequências), são apresentados na Tabela 4.1, sendo que as imagens analisadas são apresentadas na Figura 4.12 com continuação na Figura 4.13.

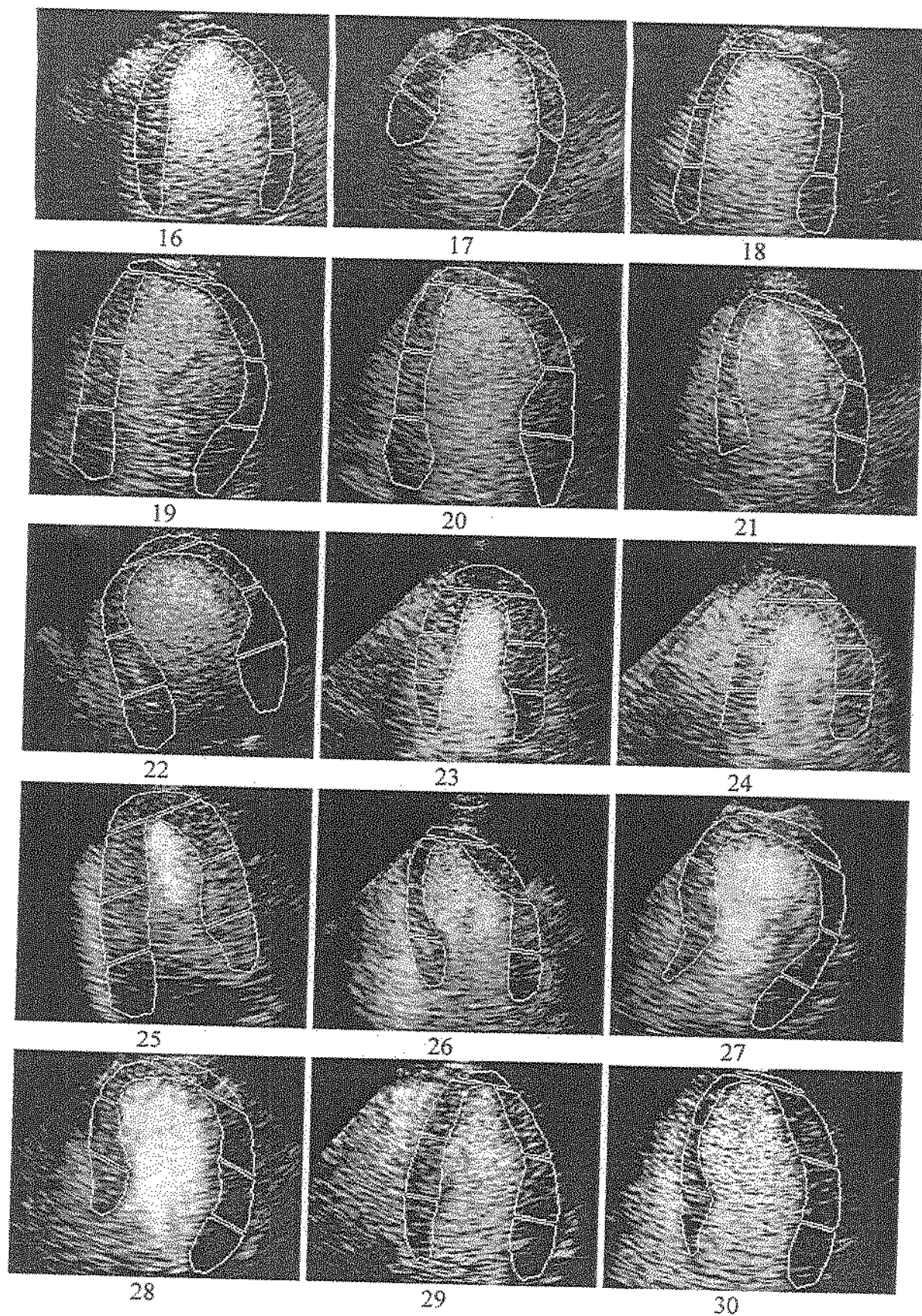


Figura 4.13 – Continuação da Figura 4.12.

4.3 Validação da Quantificação da Perfusão

Depois de validar separadamente as duas principais etapas do método proposto, o processo de alinhamento automático (segmentação + alinhamento) e o processo de colocação automática das ROIs, o passo seguinte é avaliar a influência destes algoritmos, quando trabalhando em conjunto, nos resultados finais obtidos com o método. De certa forma, isto consiste em avaliar a exatidão global do método proposto (alinhamento automático + colocação automática das ROIs + quantificação), o que foi alcançado pela análise da exatidão dos resultados do Processo de Quantificação da Perfusão, pois estes são totalmente dependentes do alinhamento e da colocação das ROIs dos quadros que compõem a sequência em estudo.

Como já mencionado no início deste capítulo, foram realizados testes quantitativos considerando o *Error in Fit* e os parâmetros *A* e *B* resultantes da quantificação. Estes testes foram feitos com as imagens alinhadas resultantes dos testes para avaliação 1 e 2 da exatidão do processo de alinhamento automático (seções 4.1.2.1 e 4.1.2.2, respectivamente). Ou seja, a exemplo dos testes de exatidão do alinhamento automático, foram realizados dois testes de quantificação: 1) comparação dos resultados da quantificação da perfusão nas imagens alinhadas automaticamente com os resultados das imagens pré-alinhadas (pelo alinhamento automático) corrigidas manualmente pelo Especialista (seção 4.1.2.1); e 2) comparação dos resultados da quantificação da perfusão nas imagens alinhadas automaticamente com os resultados das imagens alinhadas manualmente pelo Especialista (seção 4.1.2.2).

Tendo como referência o trabalho de Noble e colaboradores (NOBLE *et al*, 2002), para a análise dos resultados, foi usado o método estatístico Bland-Altman (MOTULSKY, 2003) que permite a comparação gráfica entre dois diferentes métodos empregados na determinação de uma mesma medida. O método consiste em representar graficamente a diferença entre as duas medições como uma função da média das duas medições de cada amostra (considerada a melhor estimativa do valor real). O gráfico resultante é chamado de *Bland-Altman Plot*.

4.3.1 Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação

O primeiro teste realizado para verificação da exatidão do processo de quantificação da perfusão foi o de Comparação da Quantificação das Imagens Alinhadas Automaticamente com a Quantificação das Imagens Pré-Alinhadas Corrigidas Manualmente, onde foi empregado o seguinte protocolo:

- 1º) **Quantificação_1:** Submeter uma sequência de imagens de ECM alinhadas automaticamente (utilizando referência do tipo “Best”) no teste para avaliação_1 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.1) ao processo de quantificação da perfusão implementado no protótipo;
- 2º) **Quantificação_2:** Submeter a sequência equivalente de imagens de ECM pré-alinhadas (pelo processo de alinhamento automático) e corrigidas manualmente no teste para avaliação_1 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.1) ao processo de quantificação da perfusão implementado no protótipo;
- 3º) Repetir os passos 1 e 2 para cada sequência em estudo.
- 4º) Para cada ROI, comparar dentre todas as sequências estudadas (usando o *Bland-Altman Plot* e análise estatística) os valores do *Error in Fit* e dos parâmetros *A* e *B* resultantes dos processos de quantificação 1 e 2.

Os resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão no Processo de Quantificação da Perfusão (para um total de 30 sequências estudadas) são apresentados da Tabela C.10 à Tabela C.16 (ver Apêndice C). As representações gráficas para comparação dos resultados podem ser verificadas da Figura 4.14 à Figura 4.34 na forma do *Bland-Altman Plot* dos parâmetros *Error in Fit*, *A* e *B*, onde também é mostrado o valor do parâmetro estatístico “p” dos dados analisados, tendo sido utilizado o *Teste t Pareado* nos casos em que os dados apresentavam distribuição normal, e o *Teste de Wilcoxon Pareado* nos demais casos.

Como já mencionado anteriormente, o *Bland-Altman Plot* consiste na representação gráfica da diferença entre as duas medições (**quantificação_1 - quantificação_2**) como uma função da média das duas medições ($(\text{quantificação}_1 + \text{quantificação}_2)/2$) de cada amostra

(30 seqüências). Nos gráficos, os rótulos E1, A1 e B1 representam os parâmetros de quantificação referentes à seqüência alinhada de forma automática, enquanto os rótulos E2, A2 e B2 representam os parâmetros de quantificação referentes à seqüência respectiva cujas imagens sofreram correção manual do alinhamento automático. A linha pontilhada central representa a média das diferenças obtidas entre as duas quantificações dentre todas as seqüências estudadas, para o parâmetro em estudo (*Error in Fit*, *A* ou *B*). Já as linhas pontilhadas superior e inferior representam os limites mínimo e máximo do intervalo de confiança de 95%, os quais são dados pela $(\text{média}) \pm (1,96 \times \text{desvio padrão})$ das diferenças.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (Error in Fit)

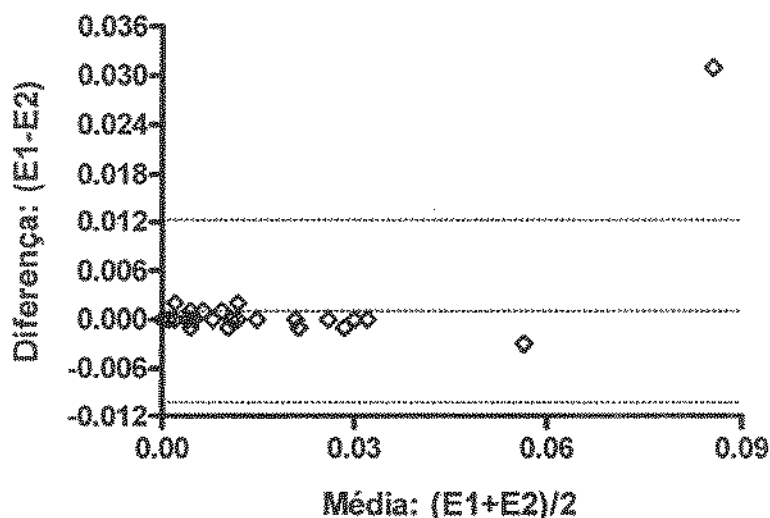


Figura 4.14 – Bland-Altman Plot do *Error in Fit* da ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste *t* Pareado: $p=0,3321$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (Error in Fit)

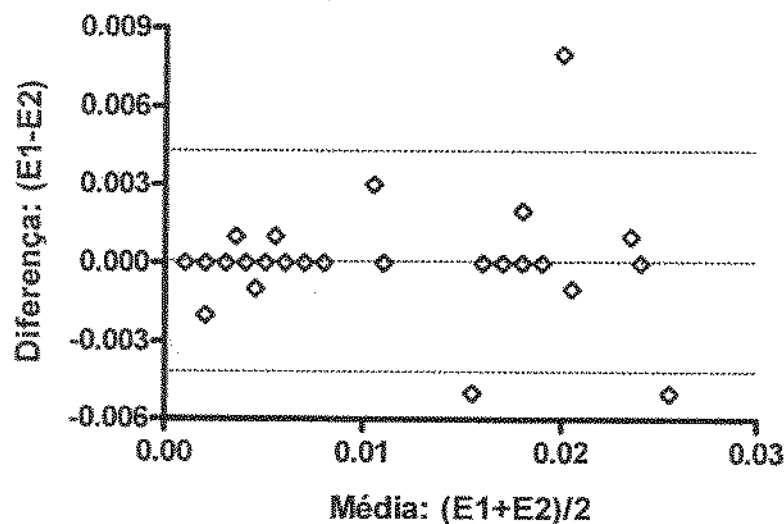


Figura 4.15 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,8672$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (Error in Fit)

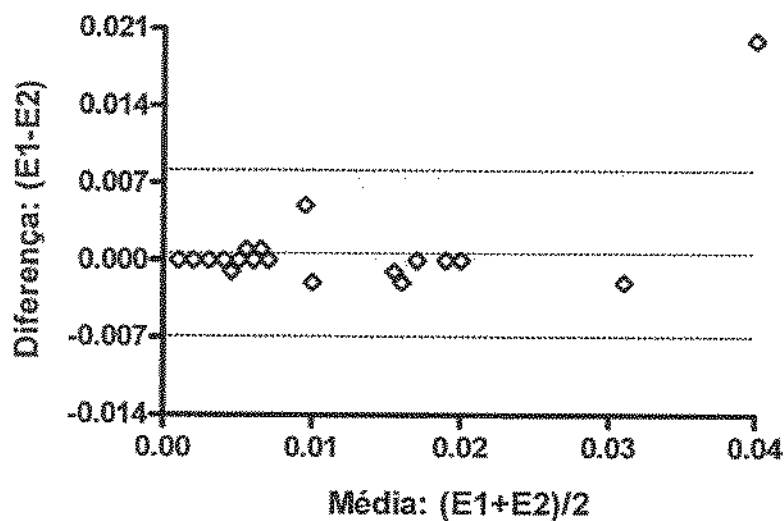


Figura 4.16 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=1$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (Error in Fit)

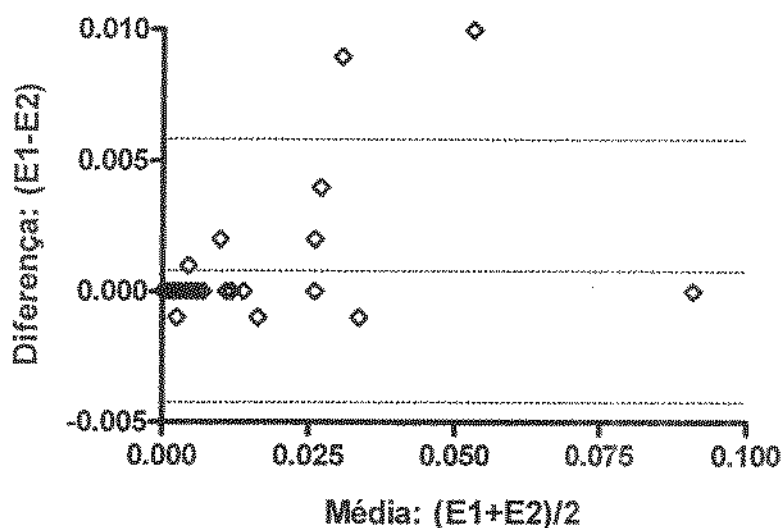


Figura 4.17 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,0983$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (Error in Fit)

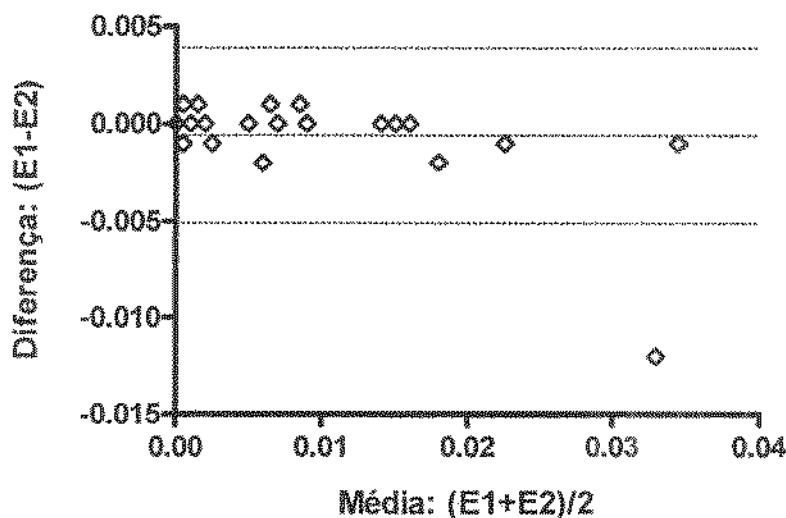


Figura 4.18 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,1294$). A coordenada (média = 0,22, diferença = 0) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (Error in Fit)

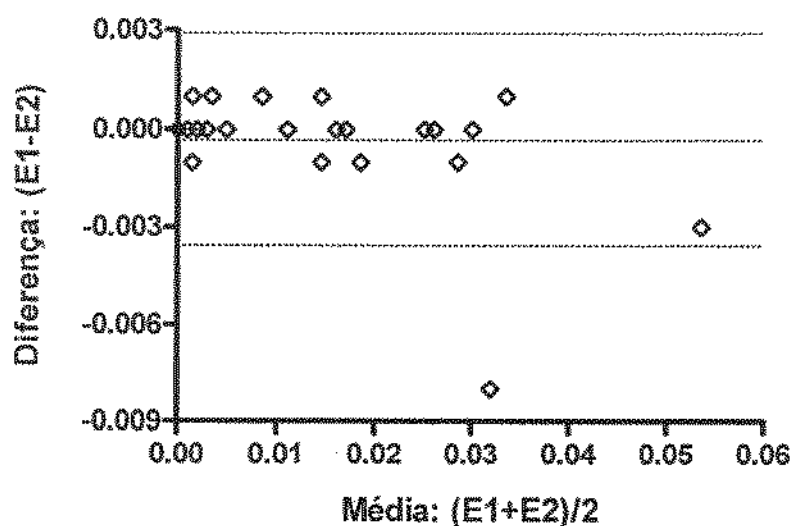


Figura 4.19 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2767$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (Error in Fit)

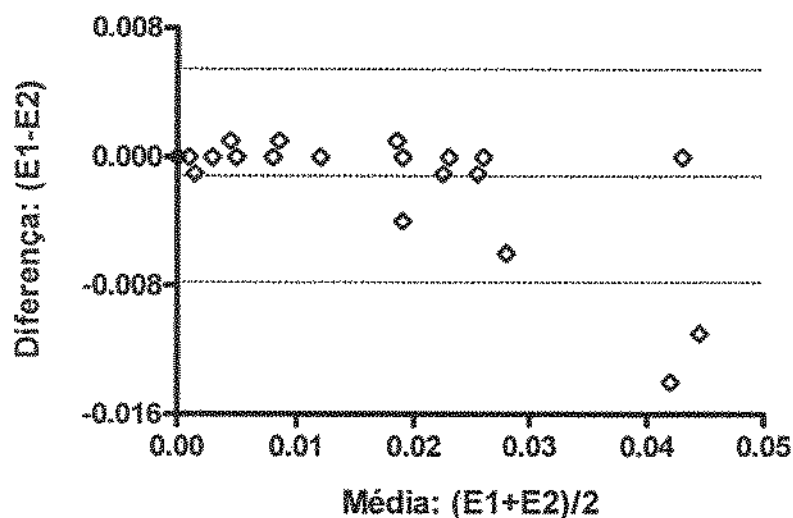


Figura 4.20 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,0698$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (A)

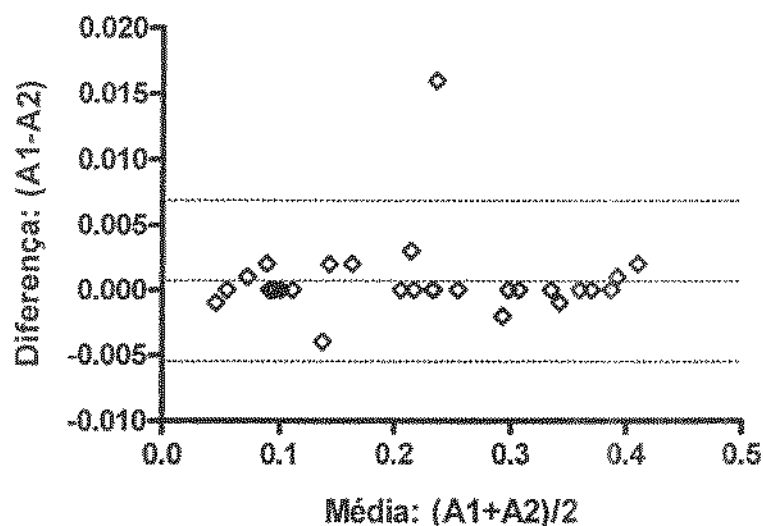


Figura 4.21 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2354$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (A)

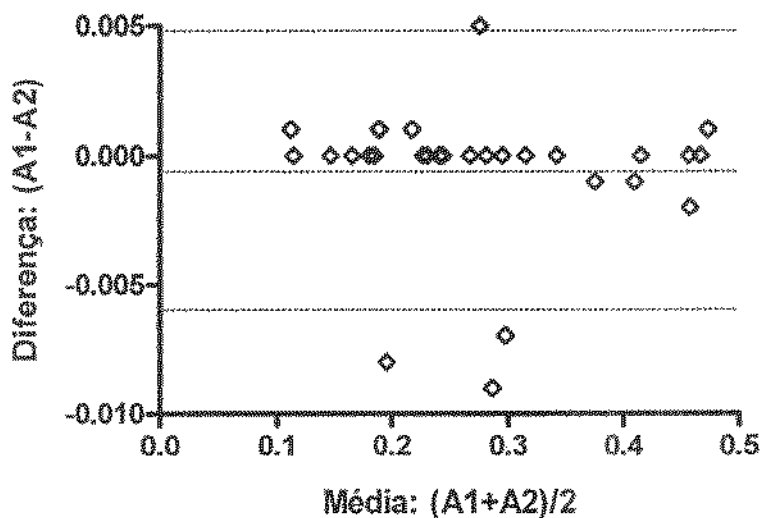


Figura 4.22 – Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2416$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (A)

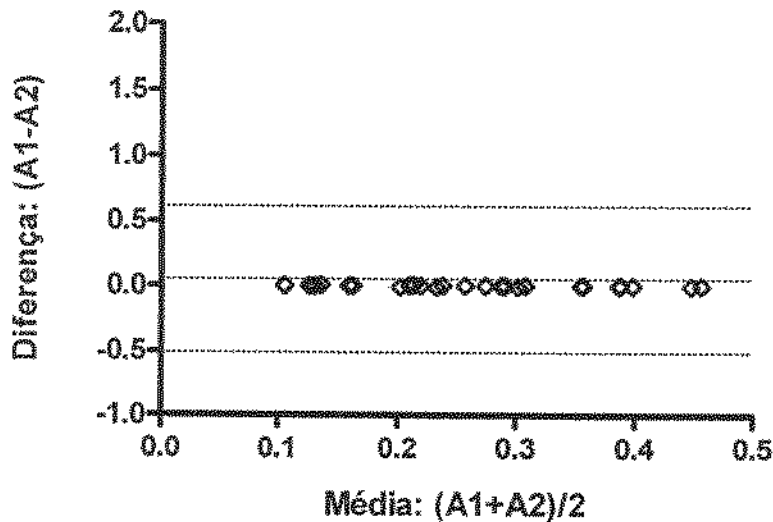


Figura 4.23 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,3894$). A coordenada (média = 7,9, diferença = 1,56) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (A)

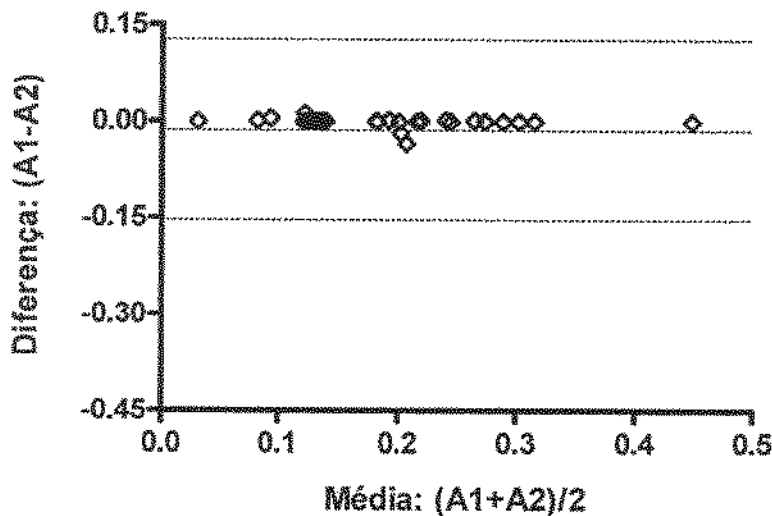


Figura 4.24 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,9460$). A coordenada (média = 17,4, diferença = -0,39) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (A)

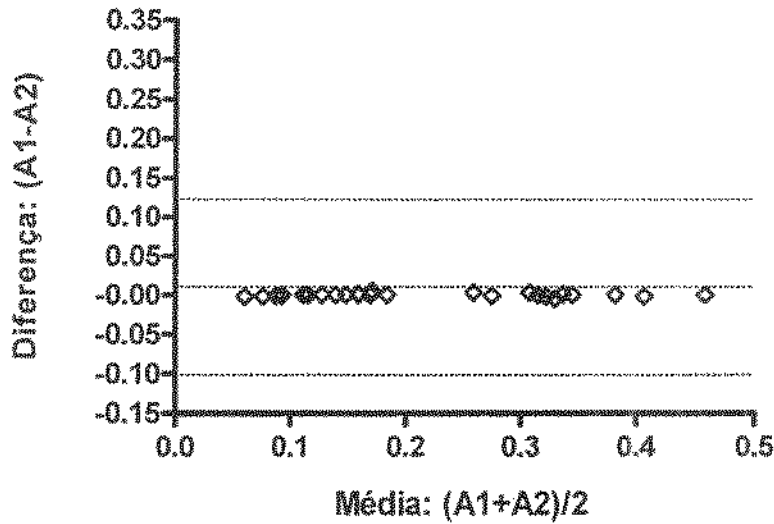


Figura 4.25 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,4112$). A coordenada (média = 24,6, diferença = 0,31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (A)

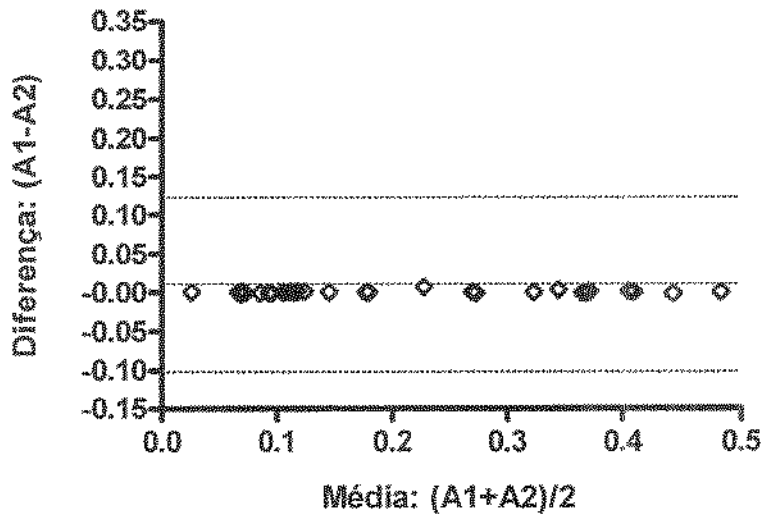


Figura 4.26 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,7002$). A coordenada (média = 18,9, diferença = 0,31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (A)

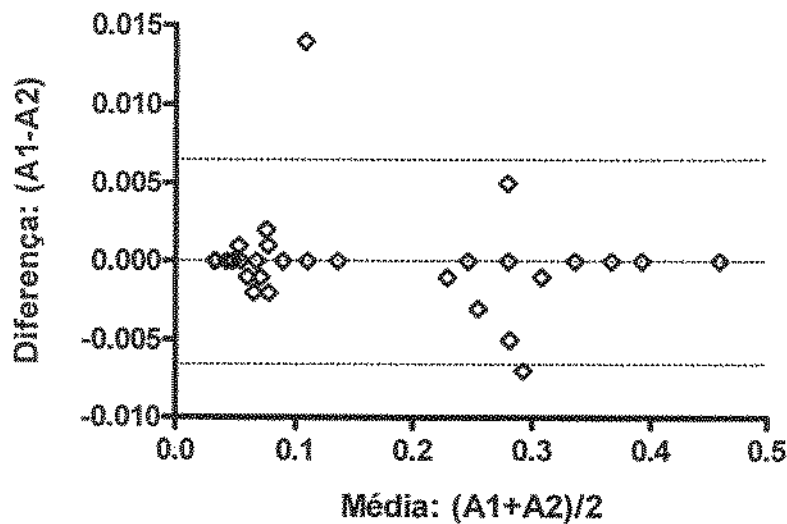


Figura 4.27 -- Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=1$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (B)

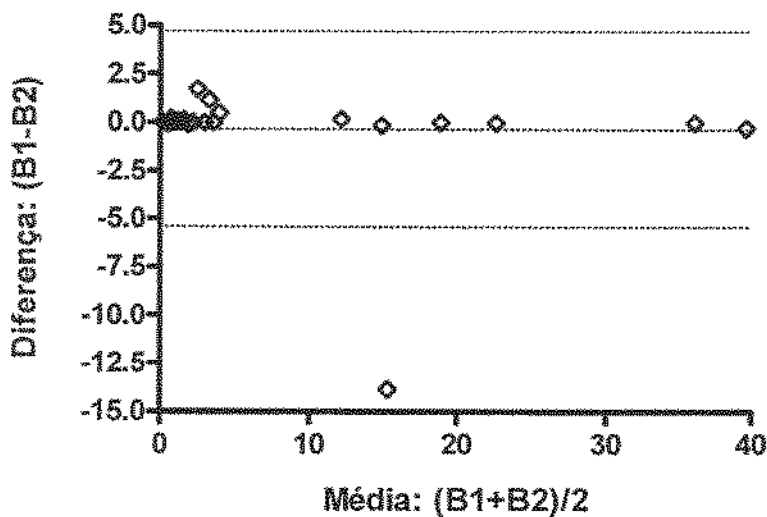


Figura 4.28 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 1 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,8593$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (B)

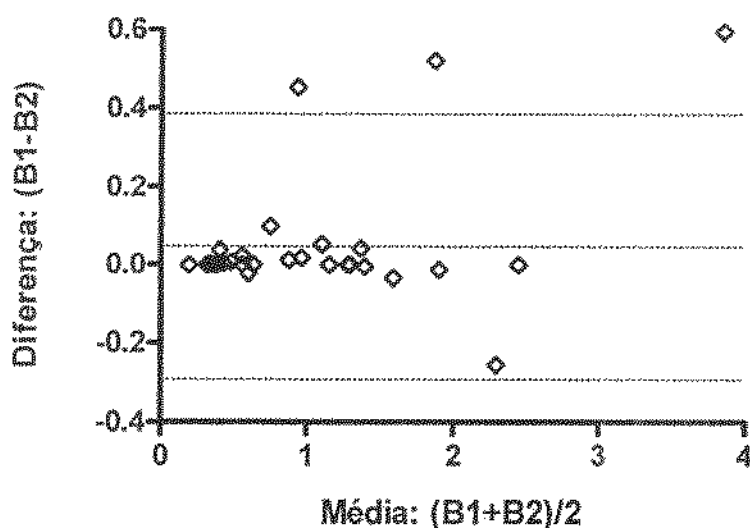


Figura 4.29 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 2 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,1423$). A coordenada (média = 19,5; diferença = -0,13) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (B)

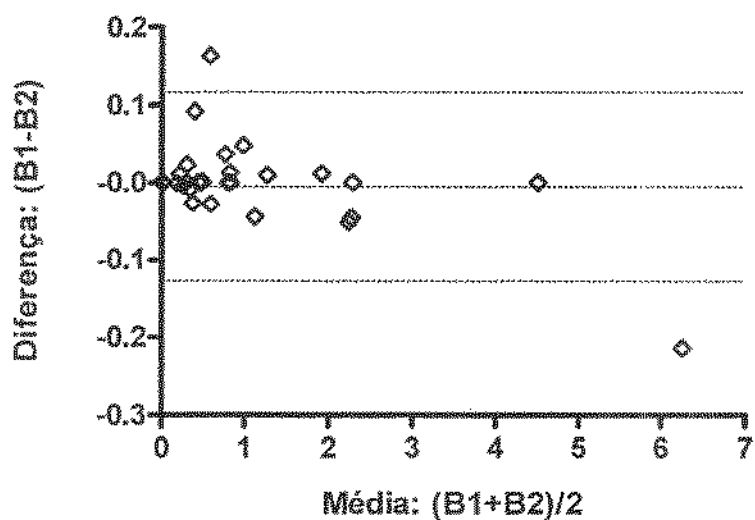


Figura 4.30 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 3 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,8593$). A coordenada (média = 21,2; diferença = -0,14) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (B)

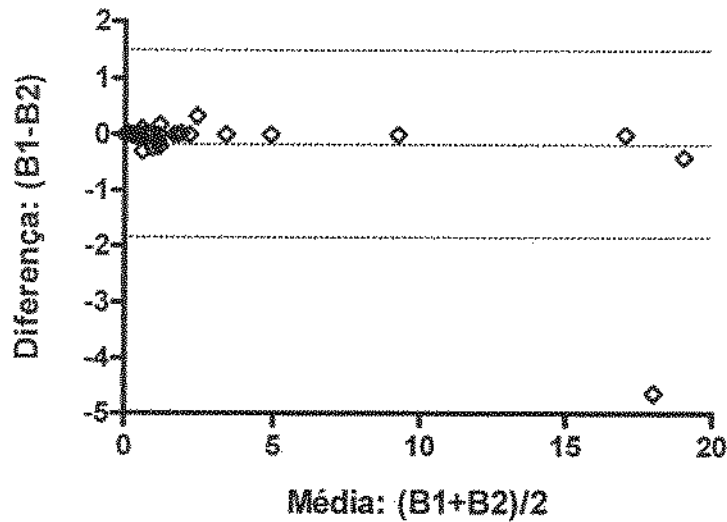


Figura 4.31 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 4 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,5197$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (B)

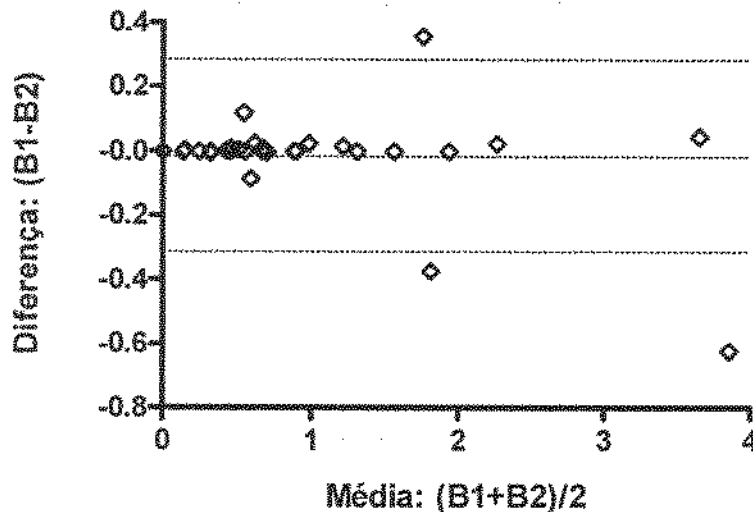


Figura 4.32 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 5 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,2475$). A coordenada (média = 24,6, diferença = 0,31) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (B)

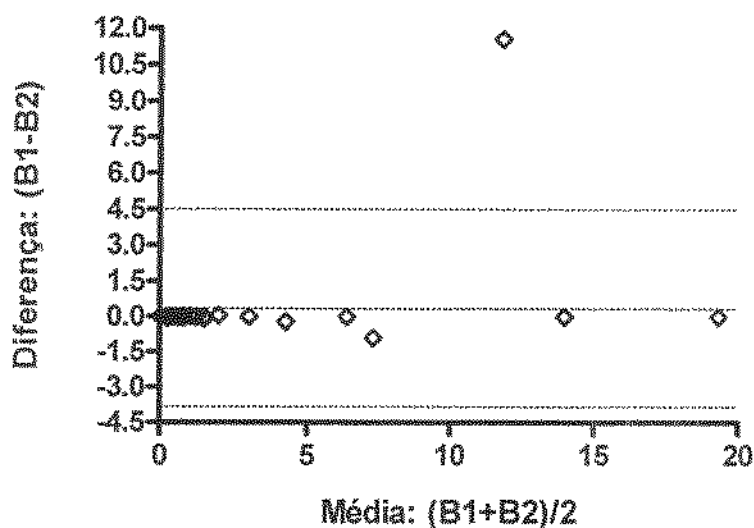


Figura 4.33 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 6 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,4419$).

Avaliação_1 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (B)

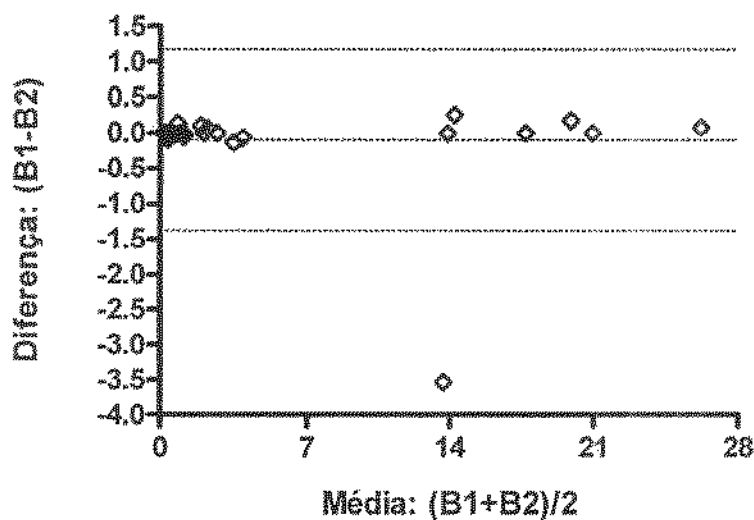


Figura 4.34 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 7 na Avaliação_1 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,9777$).

4.3.2 Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação

O segundo teste realizado para verificação da exatidão do processo de quantificação da perfusão foi o de Comparação da Quantificação das Imagens Alinhadas Automaticamente com a Quantificação das Imagens Alinhadas Manualmente, sendo empregado o seguinte protocolo:

- 1º) **Quantificação_1:** Submeter uma sequência de imagens de ECM alinhadas automaticamente (utilizando referência do tipo “Best”) no teste para avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2) ao processo de quantificação da perfusão implementado no protótipo;
- 2º) **Quantificação_2:** Submeter a sequência equivalente de imagens de ECM alinhadas manualmente no teste para avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2) ao processo de quantificação da perfusão implementado no protótipo;
- 3º) Repetir os passos 1 e 2 para cada sequência em estudo.
- 4º) Para cada ROI, comparar dentre todas as sequências estudadas (usando o *Bland-Altman Plot* e análise estatística) os valores do *Error in Fit* e dos parâmetros *A* e *B* resultantes dos processos de quantificação 1 e 2.

Os resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão do Processo de Quantificação da Perfusão (para um total de 20 sequências estudadas) são apresentados da Tabela C.17 à Tabela C.23 (ver Apêndice C). As representações gráficas para comparação dos resultados podem ser verificadas da Figura 4.35 à Figura 4.55 na forma do *Bland-Altman Plot* dos parâmetros *Error in Fit*, *A* e *B*, onde também é mostrado o valor do parâmetro estatístico “p” dos dados analisados, tendo sido utilizado o *Teste t Pareado* nos casos em que os dados apresentavam distribuição normal, e o *Teste de Wilcoxon Pareado* nos demais casos. Apesar de um total de 30 sequências de ECM utilizadas nos demais testes, para este teste foram usadas apenas 20, pois as sequências 1, 2, 8, 10, 11, 13, 16, 27, 28 e 30 foram excluídas no teste para avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2) pelo fato de terem sido, no momento do alinhamento manual, o quadro de referência (quadro “Best”) alinhado pelo Especialista. Por esta razão, nas tabelas do Apêndice C e gráficos seguintes não há dados relativos a tais sequências.

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (Error in Fit)

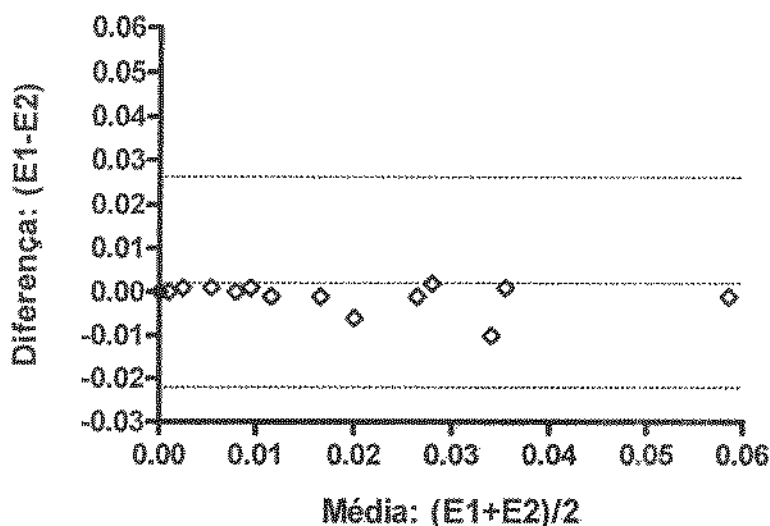


Figura 4.35 – Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,4543$). A coordenada (média = 0,1, diferença = 0,05) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (Error in Fit)

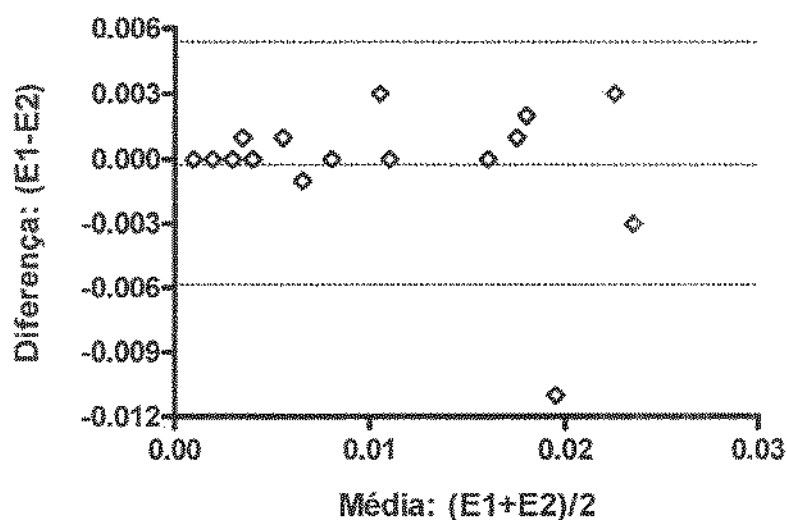


Figura 4.36 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,7005$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (Error in Fit)

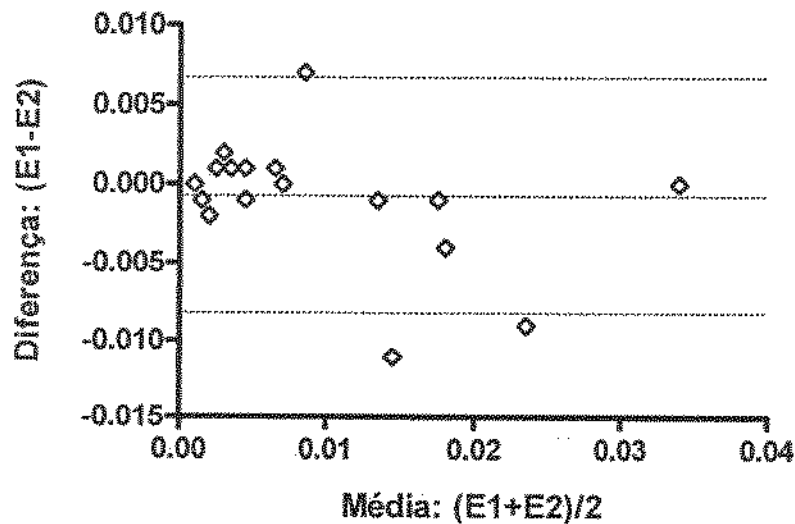


Figura 4.37 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,3879$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (Error in Fit)

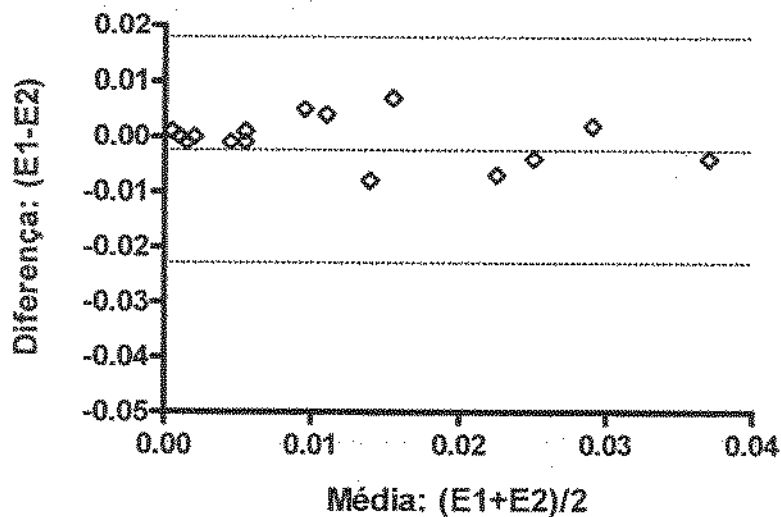


Figura 4.38 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2861$). A coordenada (média = 0,09, diferença = -0,04) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (Error in Fit)

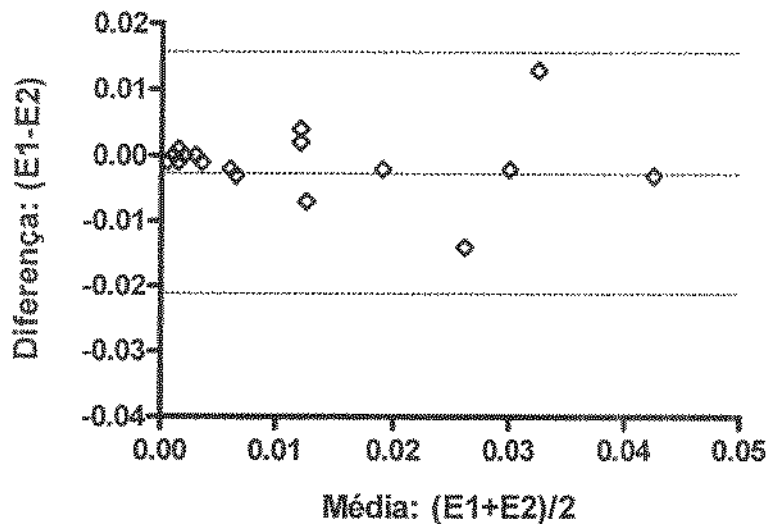


Figura 4.39 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,0998$). A coordenada (média = 0,22, diferença = -0,04) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (Error in Fit)

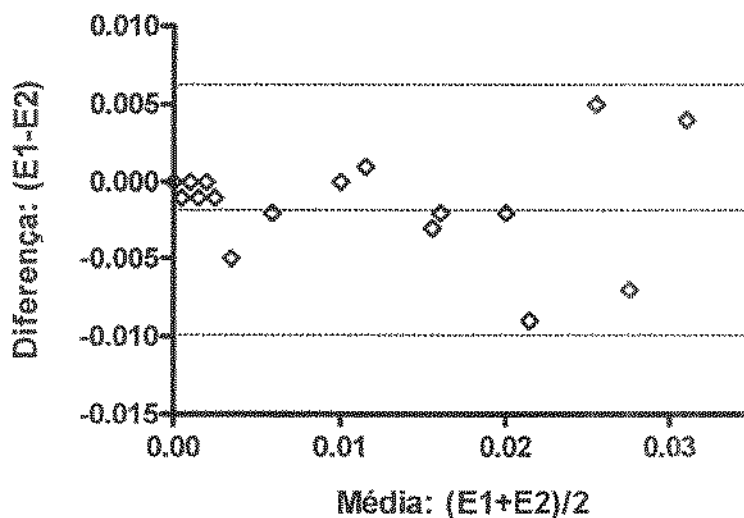


Figura 4.40 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,0666$). A coordenada (média = 0,05, diferença = -0,01) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (Error in Fit)

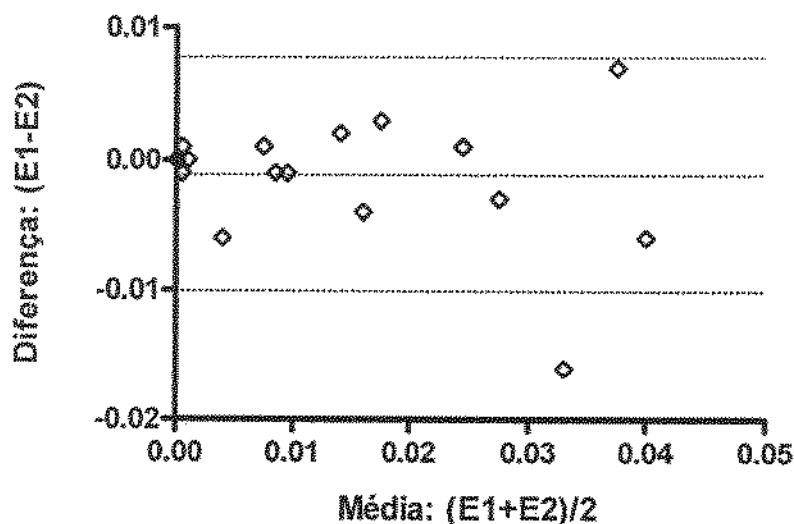


Figura 4.41 - Bland-Altman Plot do Error in Fit da ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2731$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (A)

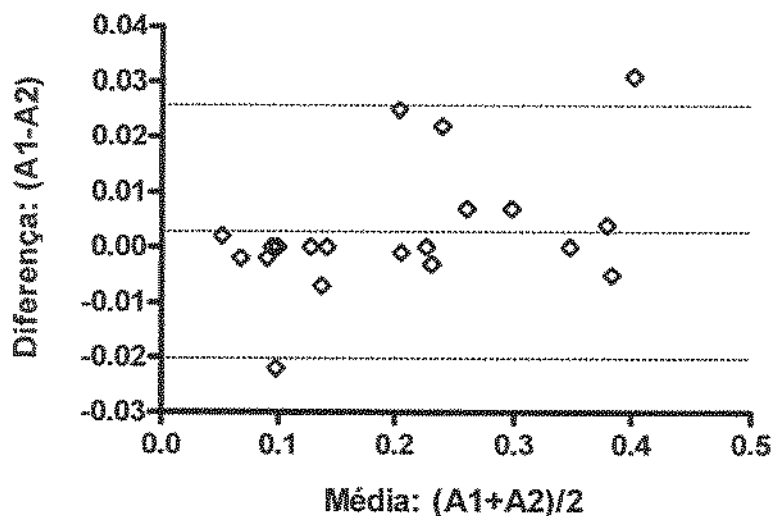


Figura 4.42 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2985$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (A)

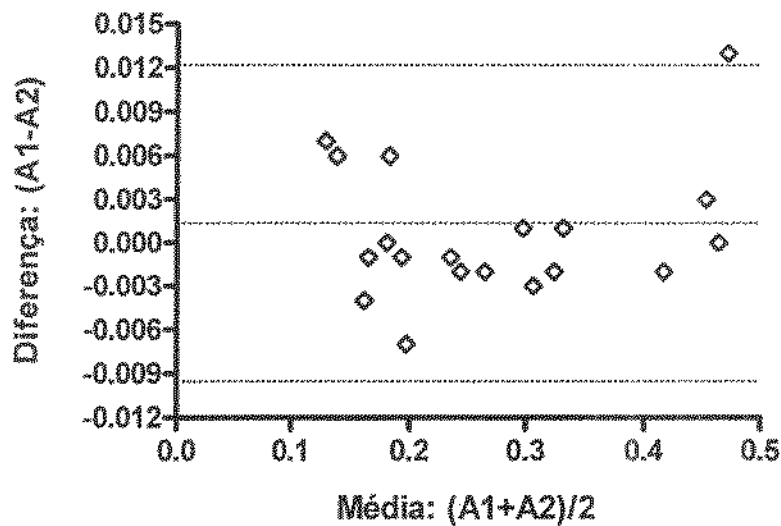


Figura 4.43 – Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2892$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (A)

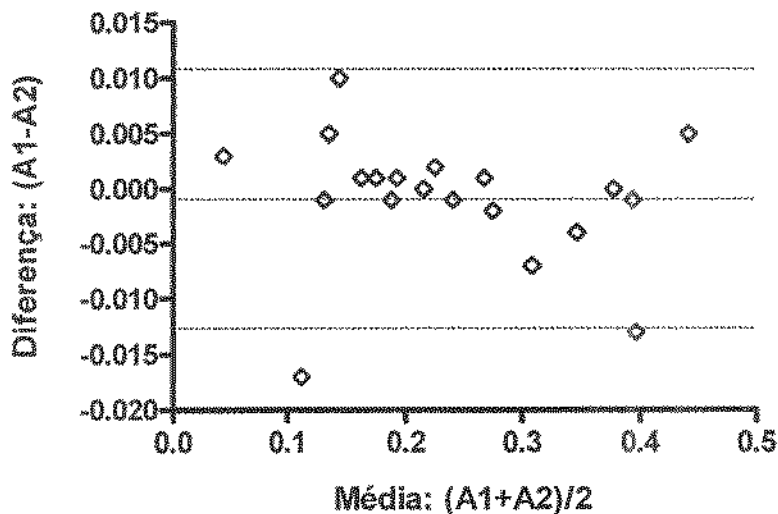


Figura 4.44 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,5097$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (A)

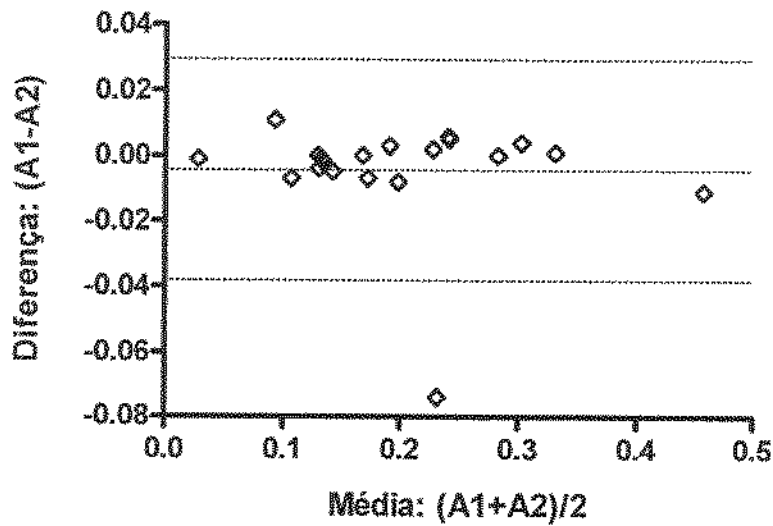


Figura 4.45 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2672$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (A)

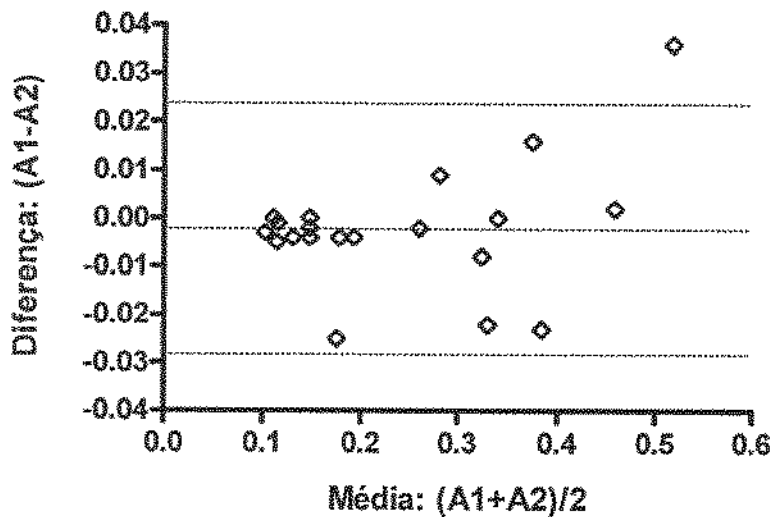


Figura 4.46 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,4677$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (A)

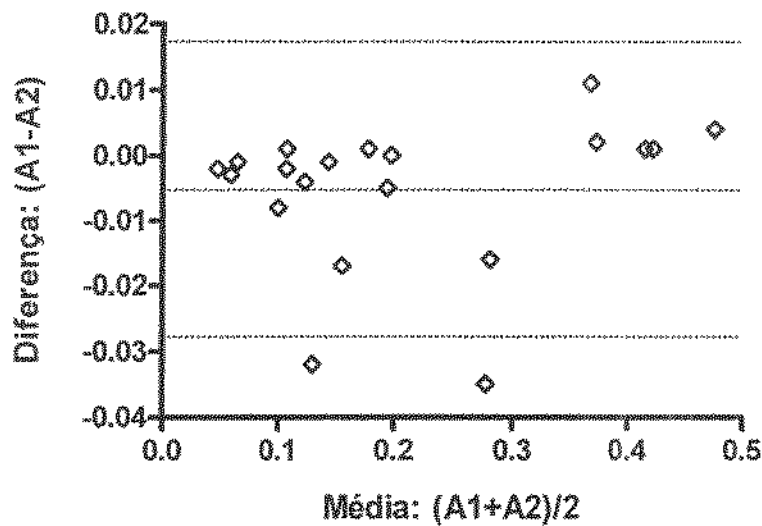


Figura 4.47 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,0553$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (A)

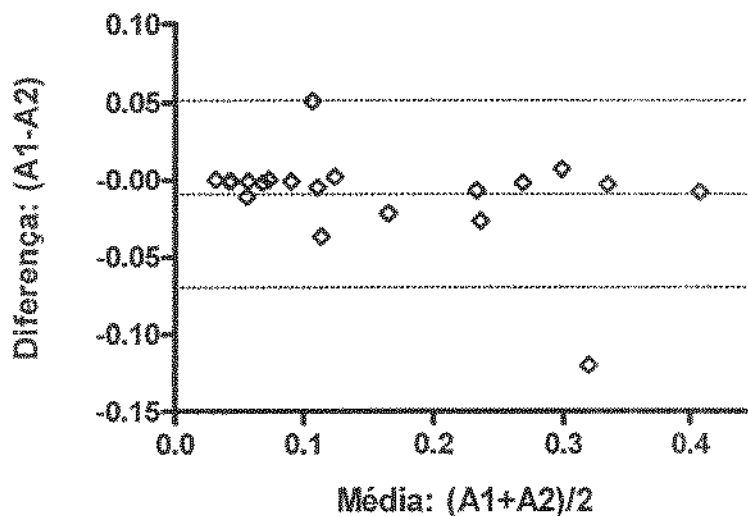


Figura 4.48 - Bland-Altman Plot do valor de A na ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,1897$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 1 (B)

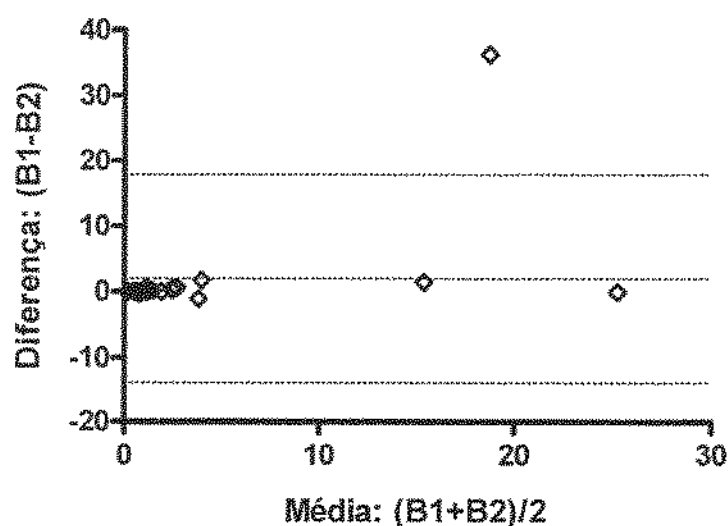


Figura 4.49 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 1 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,2669$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 2 (B)

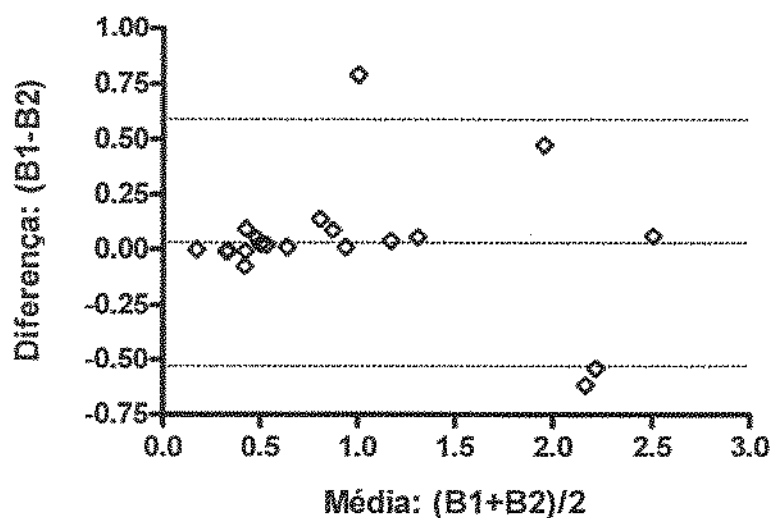


Figura 4.50 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 2 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,6477$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 3 (B)

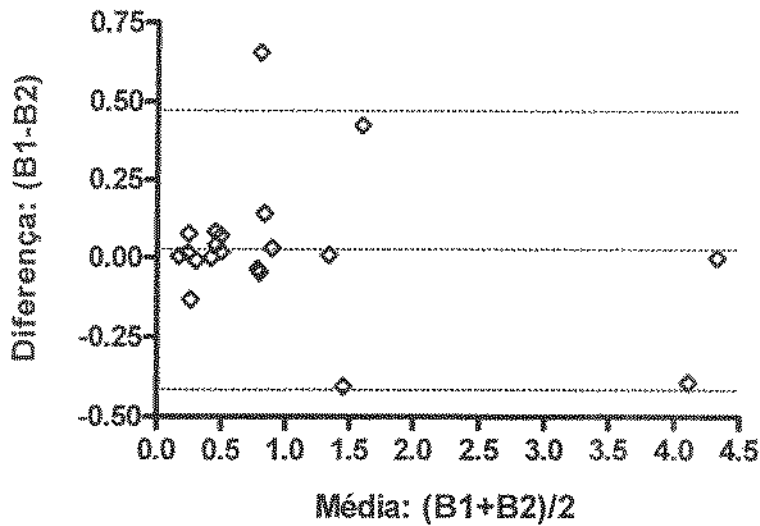


Figura 4.51 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 3 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,5874$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 4 (B)

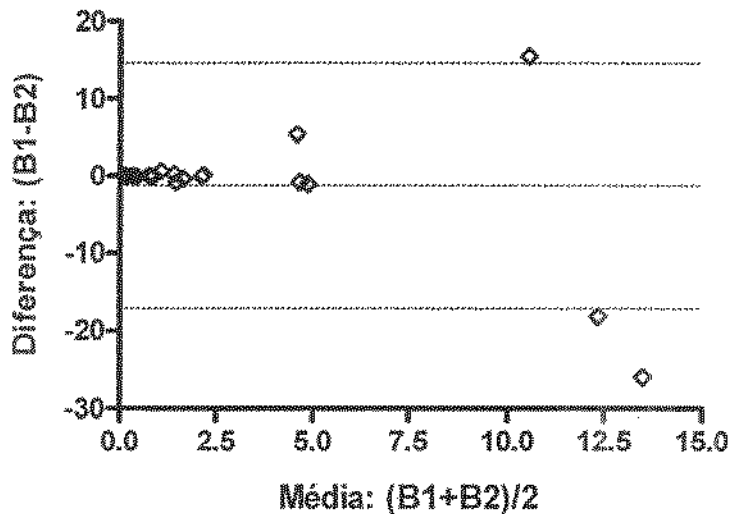


Figura 4.52 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 4 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,3959$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 5 (B)

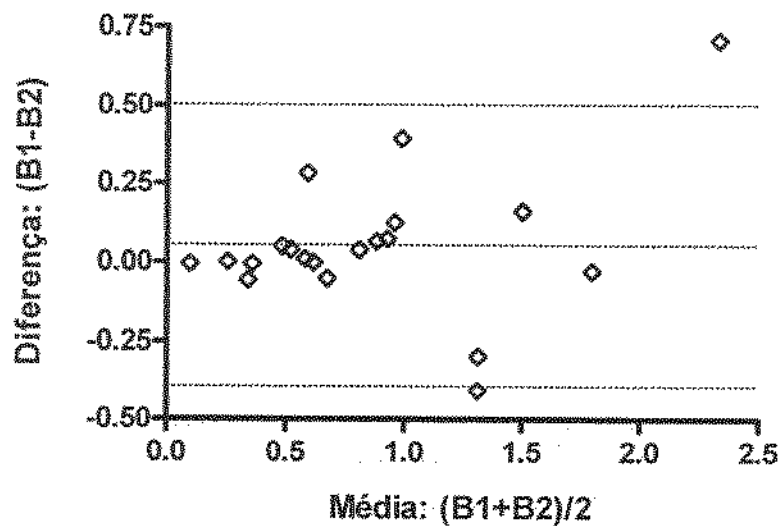


Figura 4.53 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 5 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,2939$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 6 (B)

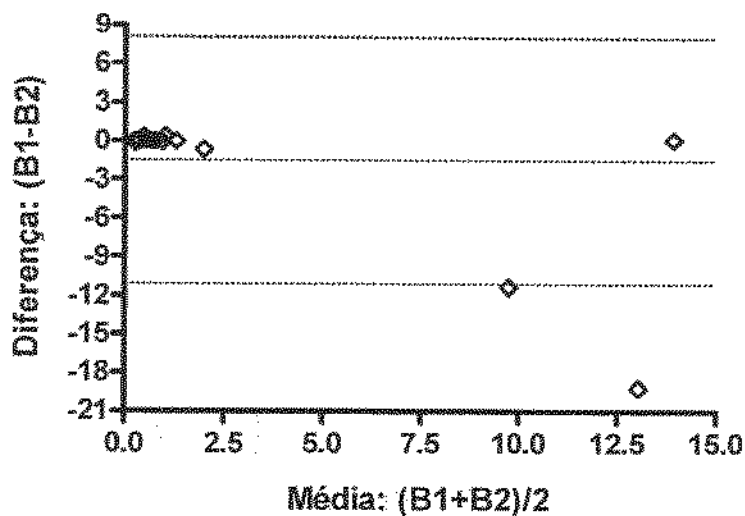


Figura 4.54 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 6 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste t Pareado: $p=0,1805$).

Avaliação_2 da Exatidão - Quantificação ROI 7 (B)

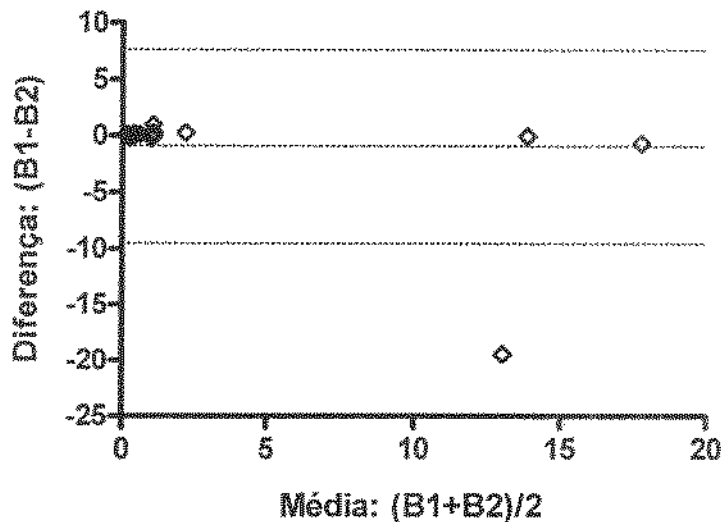


Figura 4.55 - Bland-Altman Plot do valor de B na ROI 7 na Avaliação_2 da Exatidão da Quantificação (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,5077$).

4.4 Avaliação do Desempenho Computacional

A avaliação do desempenho computacional de um algoritmo ou método está normalmente relacionada ao tempo de processamento necessário para sua execução, depois de avaliadas, obviamente, a precisão e a exatidão do mesmo.

No caso de métodos para aplicação clínica, como é o caso do método de quantificação de imagens de ECM proposto, a limitação de tempo de processamento é devida às limitações de tempo da rotina clínica, assim como à necessidade de estar inserindo tal algoritmo ou método como parte de um sistema maior que necessita de alta velocidade de execução, e estas duas condições se aplicam aos métodos de quantificação de imagens de ECM.

Como já mencionado em capítulos anteriores, até o momento os *softwares* para quantificação de imagens de ECM, sejam eles comerciais ou não, são todos para utilização *offline* demandando tempo extra do usuário. Além disso, o objetivo buscado pelos fabricantes de *scanners* de ultra-som é o de incorporar as ferramentas de quantificação no próprio *scanner* para permitir sua utilização durante a captura das imagens e não *offline*. Sendo assim, a eficiência de processamento dos algoritmos aplicados à quantificação de imagens de ECM é um dos fatores principais para sua ampla aceitação clínica.

A avaliação do desempenho computacional do método de quantificação proposto pode ser feita com base nos dados resultantes dos testes para Avaliação da Exatidão no Processo de Quantificação (seções 4.3.1 e 4.3.2). Os dados completos tabulados para avaliação do desempenho computacional com base na comparação do alinhamento automático com a correção manual das imagens pré-alinhadas são apresentados na Tabela C.24 (dados provenientes do teste da seção 4.3.1) do Apêndice C. Já os dados de comparação do alinhamento automático com o alinhamento manual das imagens originais são apresentados na Tabela C.25 (dados provenientes do teste da seção 4.3.2).

Para facilitar a análise, apenas os resultados estatísticos dos dados completos da Tabela C.24 são apresentados na Tabela 4.2 (comparação do alinhamento automático com a correção manual). Pelo fato dos dados da Tabela C.25 serem incompletos, ou seja, nesta tabela estão contidos os dados de 20 das 30 seqüências submetidas aos testes (em virtude de 10 seqüências terem sido desconsideradas pelos motivos citados na seção 4.3.2), estes dados não serão utilizados para avaliação do desempenho computacional do protótipo, apesar de estarem contidos no Apêndice C.

Tabela 4.2 – Dados para Avaliação do Desempenho Computacional: alinhamento automático x correção manual das imagens pré-alinhadas.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COMPUTACIONAL – ALINHAMENTO AUTOMÁTICO x CORREÇÃO MANUAL													
Estatística	Número de quadros			Alinhamento automático						Correção manual			
				Offsets corrigidos			Tempo de processamento			Offsets corrigidos			Tempo de processamento
				[pixels]			[seg]			[pixels]			[min]
	Total	Excluídos	Usados	X	Y	R	X+Y	R	Total	X	Y	R	X+Y+R Total
Mínimo	10	0	10	2	1	0	3,3	1,4	1,0	0	0	0	29,0 1,5
Máximo	29	7	29	89	65	57	13,3	16,9	2,4	11	18	17	261,8 5,6
Média	18,5	0,7	17,8	32,0	24,9	9,4	7,8	6,0	1,4	2,8	4,0	1,5	91,8 2,7
Desvio	5,3	1,4	5,1	27,1	20,0	12,0	2,9	3,9	0,3	3,2	4,9	3,4	57,1 1,0

4.5 Análise da Variabilidade Intra-Observador

A análise da variabilidade intra-observador é bastante comum na avaliação de técnicas aplicadas à área médica, pois revela o quanto uma determinada técnica é robusta em relação a pequenas variações das condições de contorno inseridas pelo usuário, quando esta técnica é utilizada repetidas vezes (por um mesmo usuário) para análise de um único caso. De certa forma, a análise da variabilidade intra-observador determina a repetibilidade da técnica, e esta idéia também é aplicável ao método de quantificação de imagens de ECM proposto neste trabalho.

A análise da variabilidade intra-observador, no que se refere à correção dos *offsets* de translação e rotação (parte do método proposto), pode ser verificada diretamente dos resultados do teste para Avaliação da Precisão do Processo de Alinhamento Automático (seção 4.1.1) contidos nas tabelas C.1, C.2 e C.3 do Apêndice C, assim como na Figura 4.1, na Figura 4.2 e na Figura 4.3 (na seção 4.1.1).

No que se refere aos resultados do processo de quantificação, a análise da variabilidade intra-observador pode ser verificada com base em parte dos dados resultantes dos dois testes para Avaliação da Exatidão no Processo de Quantificação (seções 4.3.1 e 4.3.2). Como os dois testes envolveram o alinhamento automático das mesmas seqüências de ECM e foram realizados ambos pelo mesmo especialista, a comparação dos parâmetros *Error in Fit*, *A* e *B* resultantes da quantificação permite a análise da variabilidade. Devido ao excesso de dados resultantes destes dois testes, para facilitar a análise somente o parâmetro *Error in Fit* é analisado através da comparação entre os valores obtidos no alinhamento automático_1 (seção 4.3.1) e no alinhamento automático_2 (seção 4.3.2).

Como na Avaliação da Exatidão do Processo de Alinhamento Automático (seção 4.1.2.2) e, conseqüentemente, na Avaliação da Exatidão da Quantificação (seção 4.3.2) por comparação dos resultados do alinhamento automático com os resultados de um alinhamento totalmente manual (realizado por um especialista), algumas seqüências foram excluídas por terem tido o quadro de referência alinhado manualmente pelo Especialista, tais seqüências também não são usadas na análise da variabilidade intra-observador.

Os dados para análise da variabilidade intra-observador com base nos resultados do processo de quantificação são apresentados na Tabela C.26 do Apêndice C (dados provenientes dos testes das seções 4.3.1 e 4.3.2). A representação gráfica (*Bland-Altman Plot*) da comparação entre os dados de quantificação do alinhamento automático 1 com os dados do alinhamento automático 2 pode ser observada da Figura 4.56 à Figura 4.62, assim como o valor do parâmetro estatístico P dos dados analisados, tendo sido utilizado o *Teste t Pareado* nos casos em que os dados apresentavam distribuição normal e o *Teste de Wilcoxon Pareado* nos demais casos.

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 1)

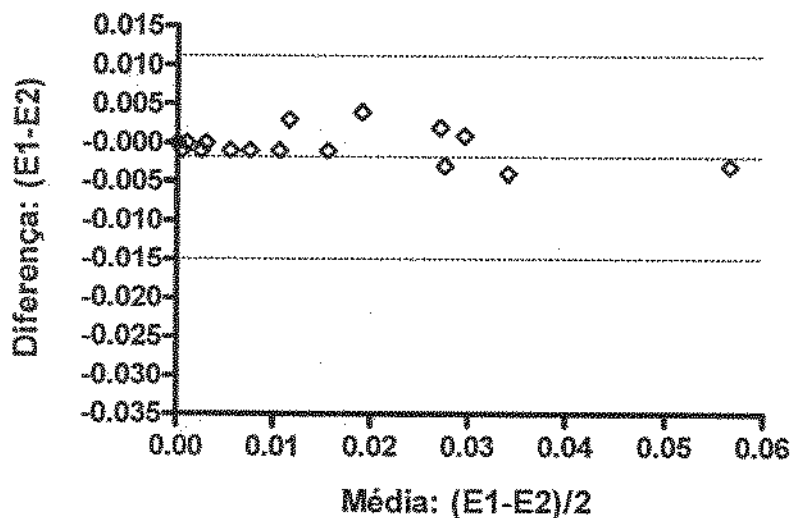


Figura 4.56 – *Bland-Altman Plot* da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 1 (*Teste t Pareado*: $p=0,2297$). A coordenada (média = 0,12, diferença = -0,03) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 2)

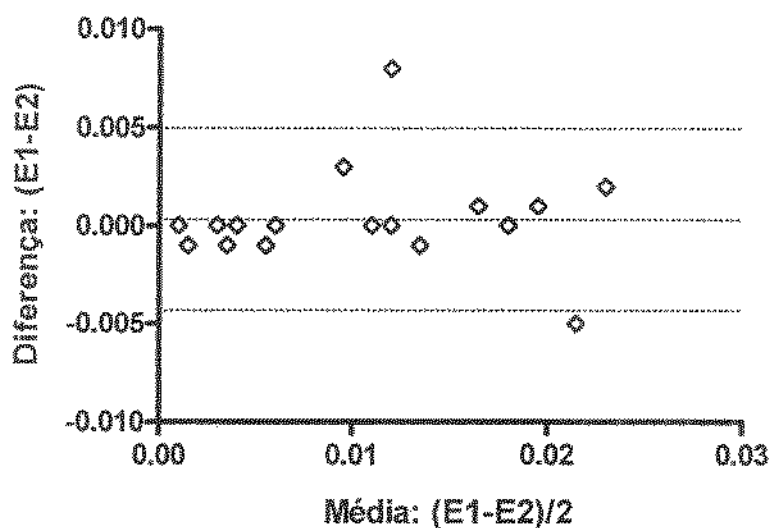


Figura 4.57 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 2 (Teste t Pareado: $p=0,5770$).

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 3)

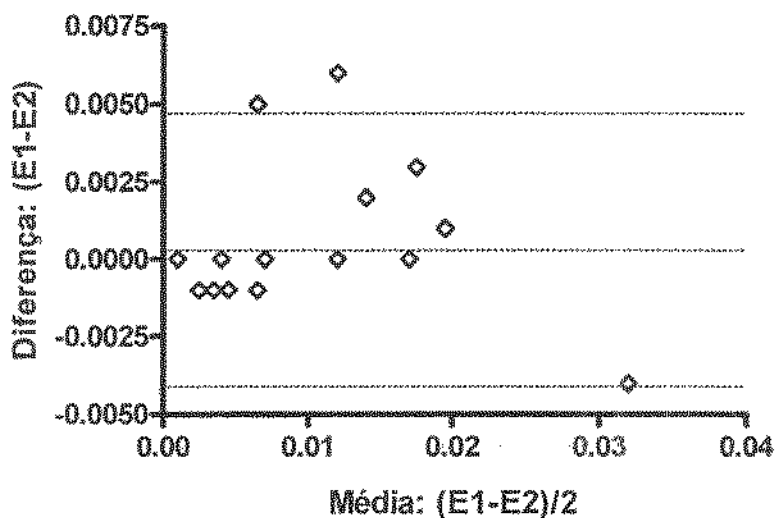


Figura 4.58 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 3 (Teste t Pareado: $p=0,5580$).

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 4)

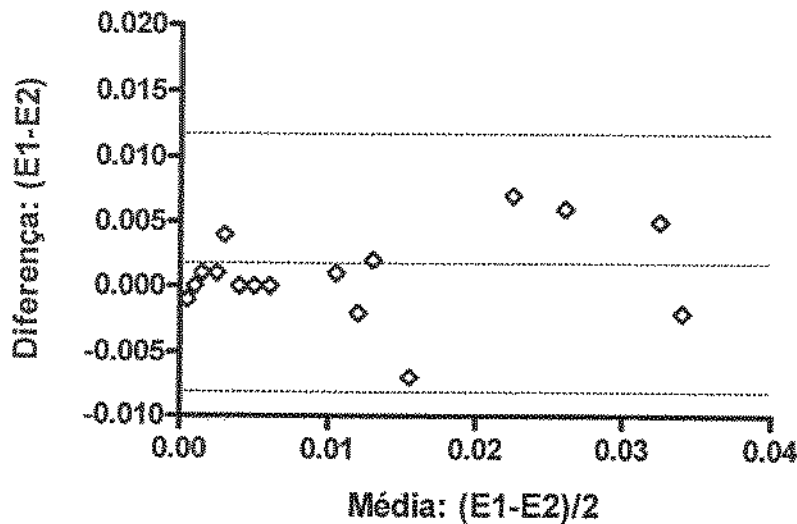


Figura 4.59 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 4 (Teste t Pareado: $p=0,1291$). A coordenada (média = 0,08, diferença = 0,02) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 5)

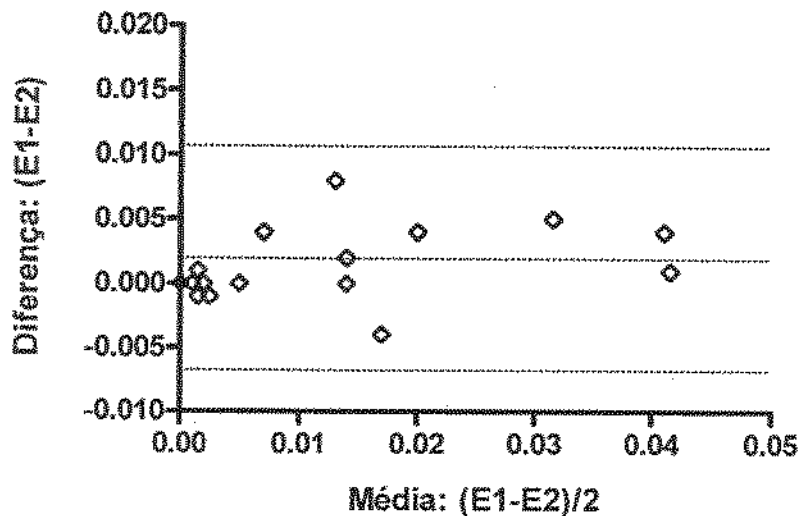


Figura 4.60 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 5 (Teste de Wilcoxon Pareado: $p=0,0479$). A coordenada (média = 0,21, diferença = 0,02) foi excluída do gráfico para melhorar a definição da escala horizontal.

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 6)

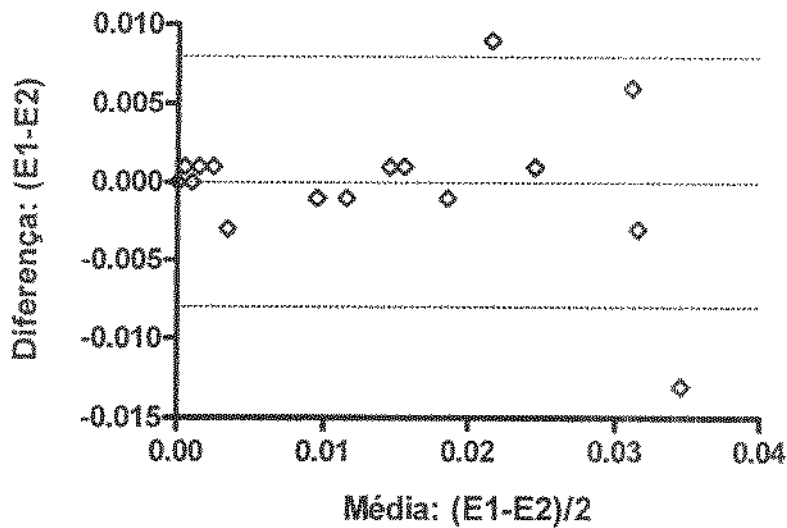


Figura 4.61 – Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 6 (Teste t Pareado: $p=1$).

Variabilidade Intra-Observador - Error in Fit (ROI 7)

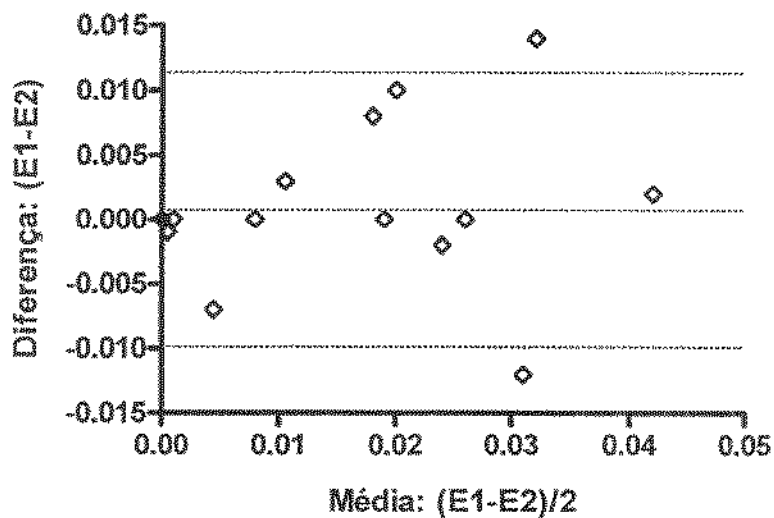


Figura 4.62 - Bland-Altman Plot da variabilidade intra-observador do Error in Fit na ROI 7 (Teste t Pareado: $p=0,5439$).

Capítulo 5 - Discussão

Neste capítulo serão discutidos os critérios utilizados na especificação dos algoritmos empregados no método proposto, assim como os resultados dos testes realizados com o protótipo implementado para validação do método. A discussão será dividida de acordo com os três processos que compõem o método: processo de alinhamento automático dos quadros; processo de colocação automática de regiões de interesse; e processo de quantificação (aproximação matemática).

5.1 Processo de Alinhamento dos Quadros

Um bom alinhamento dos quadros da sequência de ECM é extremamente importante, pois o princípio da técnica de *Flash Contrast Imaging* parte desta condição como forma de garantir que uma mesma região da parede miocárdica esteja sendo analisada a cada batimento cardíaco. Erros de alinhamento podem influir diretamente nos resultados e na confiabilidade do processo de aproximação matemática para quantificação. Como exemplo, um quadro mal alinhado em relação à referência pode fazer com que a máscara de ROIs fique mal posicionada sobre a parede do miocárdio neste quadro e passe a envolver pequenas regiões da cavidade ventricular, onde a intensidade de vídeo é alta e pode interferir negativamente na intensidade de vídeo média das ROIs.

O processo de alinhamento automático dos quadros começa pela escolha da imagem de referência. A importância da escolha correta da imagem de referência para o sucesso do alinhamento, assim como as vantagens de se fazer esta escolha automaticamente com base em critérios coerentes e bem definidos ao invés de deixar que o usuário o faça de forma subjetiva, já foram discutidos na seção 3.1.1 (Escolha da Imagem de Referência) e não serão abordados novamente. Considerando a escolha automática utilizada no algoritmo proposto, adotou-se o critério de que a imagem de referência do alinhamento sempre será o quadro da sequência que apresentar melhor correlação com a imagem média dos quadros. Talvez o critério ideal fosse a

escolha como referência do quadro da sequência melhor correlacionado com todos os demais quadros, entretanto este procedimento tem suas desvantagens de implementação (tempo de processamento elevado pelo excesso de cálculos exigidos) conforme discutido na seção 3.1.1. Uma outra opção não mencionada e bastante intuitiva é a utilização da própria imagem média dos quadros como referência, pois a imagem média teoricamente é a que melhor representa todos os quadros da sequência. A utilização da imagem média como referência foi testada no momento da especificação do critério que seria adotado no algoritmo proposto. Apesar de bem sucedida na maioria dos casos, quando a sequência a ser alinhada apresenta *offsets* variados na maioria dos quadros, a imagem média é uma imagem borrada com pouca definição de bordas, o que a descaracteriza como uma boa referência provocando falhas no alinhamento. A Figura 5.1.a ilustra o quadro melhor correlacionado com a imagem média de uma sequência de ECM qualquer (utilizado como imagem de referência), enquanto a Figura 5.1.b ilustra a imagem média desta sequência. O borramento exagerado da imagem média (provocado pelo excesso de *offsets* de movimento nos quadros) é evidente, resultando em perda significativa de definição de bordas em relação a imagem da Figura 5.1.a.

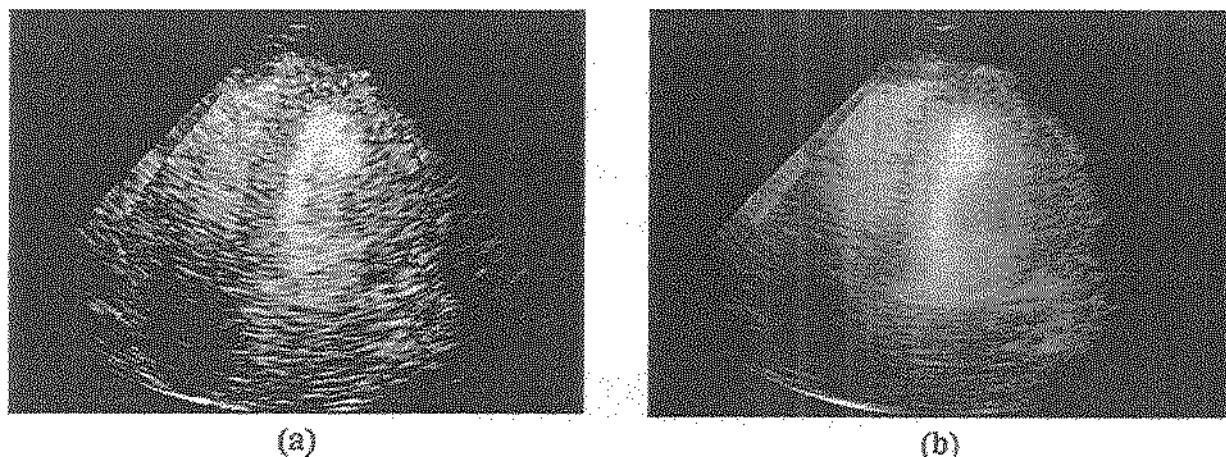


Figura 5.1 – a) Imagem do quadro melhor correlacionado com a imagem média da sequência de ECM, considerado a referência pelo critério adotado no algoritmo proposto; b) Imagem média da sequência.

Como descrito, no método proposto optou-se por utilizar referência fixa (única imagem como referência para todos os quadros da sequência) ao invés de móvel. Isto porque o uso de referência móvel, onde um quadro da sequência depois de alinhado serve de referência para o alinhamento do quadro seguinte e assim sucessivamente, normalmente leva a um erro

acumulativo que se propaga quadro a quadro interferindo negativamente no resultado final do processo de alinhamento automático.

Como o *template* utilizado nos algoritmos de correção de translação (ITSS) e de rotação (BRI) é extraído a partir do contorno do miocárdio desenhado pelo usuário, a forma adotada no algoritmo para segmentação da parede miocárdica merece uma breve discussão. No método proposto adotou-se a segmentação manual, mas esta poderia ser realizada por métodos semi-automáticos como os contornos ativos (LOBREGT & VIERGEVER, 1995). A escolha da segmentação manual foi proposital pelo fato do enfoque principal do trabalho ter sido o desenvolvimento dos algoritmos para alinhamento automático e para colocação automática das ROIs, além do fato de que o estudo de métodos de segmentação semi-automática alongaria demasiadamente o trabalho devido à complexidade do assunto. Alguns pesquisadores têm usado contornos ativos para detecção de bordas em imagens ecocardiográficas (LASSIGE *et al*, 2000; MIKIC *et al*, 1998). Entretanto, na grande maioria dos trabalhos, os algoritmos são aplicados somente para detecção das bordas do endocárdio, região esta de boa definição devido ao contraste entre o sangue da cavidade ventricular esquerda e o tecido do músculo cardíaco, principalmente nas imagens com contraste de microbolhas. Portanto, a dúvida em relação ao sucesso destes algoritmos fica a cargo da detecção das bordas do epicárdio, pois é comum nas seqüências de eco-contraste imagens onde a definição do contorno do epicárdio é muito pobre. A Figura 5.2 mostra o exemplo de uma imagem de ECM com pouca definição do contorno do epicárdio, podendo ser observada também a boa definição das bordas do endocárdio.

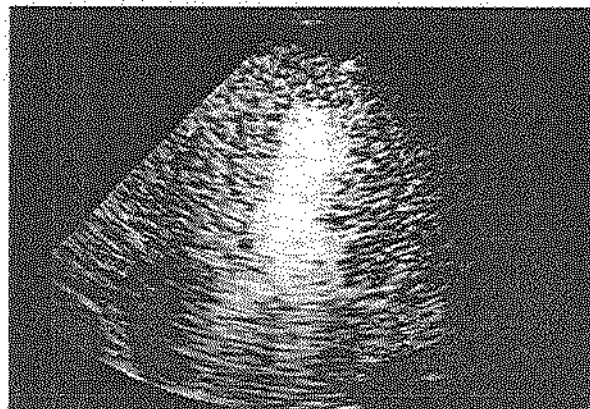


Figura 5.2 – Exemplo de uma imagem de ECM com pouca definição do contorno do epicárdio.

Quanto à natureza da transformação do alinhamento, a discussão sobre a utilização de transformação rígida (translação e rotação) ou não rígida (translação, rotação e deformação) para alinhamento de imagens de ECM é recente e teve início com o trabalho de Noble em 2002 (NOBLE *et al*, 2002). Como detalhado anteriormente na seção 2.3.2.1, Noble propôs um algoritmo para alinhamento não rígido de imagens de ECM com a justificativa de que a correção de *offsets* muito pequenos (da ordem de 1 *pixel* ou 1 grau) é necessária como condição inicial para o sucesso da quantificação da perfusão por *Flash Contrast Imaging*, e que isto só pode ser conseguido com um alinhamento não-rígido. Entretanto, Noble validou seu algoritmo por comparação com alinhamentos manuais e correções manuais de imagens pré-alinhadas realizadas por um especialista, onde apenas a translação dos quadros era corrigida (alinhamento rígido), e concluiu que os resultados de quantificação eram equivalentes. Com exceção do trabalho de Noble, todos os demais trabalhos de métodos de quantificação encontrados na literatura (JAYAWEERA *et al*, 1990; SKLENAR *et al*, 1992; JAYAWEERA *et al*, 1994; DESCO *et al*, 2001), como também o protótipo HDILab e o *software* de análise Qlab da Philips Ultrasound, utilizam transformação rígida para alinhamento dos quadros ou das ROIs.

Com a escolha da transformação rígida, surge uma outra questão a ser discutida: a necessidade de se corrigir ou não os *offsets* de rotação que são pouco frequentes em imagens de ECM e aparecem em proporção bem menor que os *offsets* de translação, sendo teoricamente desprezíveis como afirma Jayaweera (JAYAWEERA *et al*, 1994). Isto foi confirmado nos testes realizados com o protótipo implementado. Pelos resultados da Tabela 4.2 do capítulo de testes e resultados (seção 4.4), o número médio de *offsets* de translação (horizontal + vertical) corrigidos por sequência no alinhamento automático (em um total de 30 analisadas) foi de aproximadamente 57 *pixels* contra somente 9 graus de rotação. Dentre todos os métodos e *softwares* para quantificação da perfusão miocárdica descritos na seção 2.3.2 (Sistemas para Quantificação da Perfusão por ECM), somente o método proposto por Jayaweera (JAYAWEERA *et al*, 1994) contempla a correção de rotação. Apesar de ser comum a correção apenas da translação devido ao argumento citado acima, para o nosso conhecimento não existe na literatura trabalhos comparando a quantificação da perfusão em sequências de ECM

alinhadas somente por translação com seqüências que tiveram além da translação, também a rotação corrigida.

No método proposto foi adotada a transformação rígida de translação e rotação para alinhamento dos quadros, e com isso surge a necessidade de se usar um método de interpolação (principalmente próximo às bordas da imagem) para reproduzir as imagens que eventualmente tiverem sua rotação corrigida e mesmo para reproduzir os *templates* rotacionados utilizados no algoritmo BRI. Nos métodos de interpolação, exatidão e tempo de processamento são conceitos diretamente proporcionais (GONZALEZ & WOODS, 2000). A interpolação de “Vizinho mais Próximo”, utilizada no algoritmo BRI, é a mais simples e menos exata, porém a mais rápida. A interpolação “Bilinear” e principalmente a interpolação “Bicúbica” são exemplos de métodos mais exatos, porém consideravelmente mais lentos (LEHMANN *et al*, 1999). Como a quantificação da perfusão por *Flash Contrast Imaging* se baseia na intensidade de vídeo dos *pixels* da imagem, fica a dúvida se a necessidade de interpolar (estimar) a intensidade de vídeo de alguns *pixels* para reproduzir imagens rotacionadas ou mesmo recriar imagens de um alinhamento não-rígido afeta significativamente ou não o resultado da quantificação. Não há trabalhos na literatura abordando tal assunto, como também não se costuma relatar qual método de interpolação foi usado em um determinado método de quantificação, com exceção do artigo de Noble que descreve a utilização de interpolação “B-Spline Cúbica”.

Discutidos todos os pontos críticos relacionados à especificação dos algoritmos usados no processo de alinhamento automático do método proposto, resta agora a análise dos resultados dos testes de performance realizados com o protótipo implementado.

O primeiro teste realizado para validação do processo de alinhamento automático (escolha da imagem de referência + seleção do *template* + correção da translação + correção da rotação) foi o de avaliação da precisão dos algoritmos ITSS (correção da translação) e BRI (correção da rotação). Com base nos dados da Tabela C1, da Tabela C2 e da Tabela C3 localizadas no Apêndice C, observa-se que o valor de “*p*” resultante do teste estatístico *Wilcoxon Signed Rank* (que compara a mediana das diferenças com o valor teórico zero) aplicado aos resultados, é inferior ao valor de referência considerado ($p = 0,05$) em duas das seqüências, no que se refere à translação (seqüência 2 para a translação horizontal e seqüência

23 para translação vertical), e em quatro no que se refere à rotação (seqüências 2, 7, 23 e 26). Isto significa que, estatisticamente, para estas seqüências a diferença entre *offsets* corrigidos nos alinhamentos 1 e 2 do teste realizado é significativa em relação ao valor teórico zero. Entretanto, os gráficos da Figura 4.1, da Figura 4.2 e da Figura 4.3 da seção 4.1.1 (Avaliação da Precisão) mostram que, tanto para a correção automática da translação (horizontal e vertical) como para a correção automática da rotação, o valor médio das diferenças entre *offsets* corrigidos nos alinhamentos 1 e 2 é sempre inferior ao valor esperado (=1) para as 30 seqüências analisadas, e que a probabilidade de que estas diferenças sejam muito próximas ou menores que 1 é de 95% (demonstrado pelos intervalos de confiança de 95%). Portanto, apesar de diferenças estatisticamente significantes encontradas para algumas das seqüências analisadas, tecnicamente estas diferenças não são expressivas. A única exceção se faz aos resultados obtidos para a seqüência 26 em relação à correção automática da translação vertical (Y), para a qual, apesar do valor médio das diferenças ter sido inferior a 1 *pixel*, o limite máximo do intervalo de confiança de 95% é de aproximadamente 2 *pixels*. Porém, dos 16 quadros desta seqüência, somente um apresentou diferença maior do que 1 *pixel* entre os *offsets* corrigidos nos dois alinhamentos. Sendo assim, para as 30 seqüências de ECM estudadas, consideramos que os resultados encontrados confirmam a precisão teórica esperada para os algoritmos ITSS (1 *pixel*) e BRI (1 grau) em função da precisão dos algoritmos de busca utilizados (conforme discutido anteriormente na seção 3.1.3).

Como no teste de validação da precisão do alinhamento automático o contorno do miocárdio foi desenhado no alinhamento 1 e depois novamente no alinhamento 2 para uma mesma seqüência, os resultados deste teste permitem inferir a variabilidade intra-observador no processo de alinhamento automático. Os resultados (médias das diferenças baixas e intervalos de confiança estreitos) apontam que pequenas variações no desenho do contorno (segmentação do miocárdio) do qual será extraído o *template* não interferem significativamente no resultado do alinhamento automático, o que indica que a variabilidade é pouco expressiva.

O segundo teste realizado para validação do processo de alinhamento automático foi o de avaliação da exatidão dos algoritmos ITSS e BRI. Na verdade, como descrito na seção 4.1.2, foram realizados dois testes para avaliação da exatidão (*avaliação_1* e *avaliação_2*). Na

avaliação_1 (seção 4.1.2.1), as seqüências foram alinhadas automaticamente e depois submetidas à correção manual pelo Especialista, sendo os ajustes realizados considerados o erro do alinhamento automático. Assim como no teste de precisão, também na avaliação_1 da exatidão do alinhamento automático algumas seqüências apresentaram um “*p*” abaixo do valor de referência considerado ($p = 0,05$) no teste estatístico *Wilcoxon Signed Rank* (comparação da mediana dos erros por quadro da seqüência com o valor teórico zero), demonstrando que, para estas seqüências, o erro do alinhamento automático é estatisticamente significativo quando comparado com um erro zero (valor ideal). Conforme mostrado na Tabela C4, na Tabela C5 e na Tabela C6, no total foram três seqüências para a translação horizontal (4, 7 e 30), cinco para a translação vertical (2, 5, 7, 8 e 30) e uma para a rotação (7). Entretanto, os gráficos da Figura 4.6 e da Figura 4.7 mostram que, para a translação (horizontal e vertical), o erro médio encontrado na correção automática é sempre inferior a 1 (um) *pixel* para as 30 seqüências analisadas, e a probabilidade de que este erro seja sempre em torno de 1 *pixel* é de 95% para a grande maioria destas (demonstrado pelos intervalos de confiança de 95%), com exceção de quatro seqüências onde o limite máximo do intervalo de confiança de 95% é pouco inferior a 2 *pixels*. Para a rotação, conforme Figura 4.8, o erro médio encontrado para o alinhamento automático é inferior a 1 (um) grau em todas as 30 seqüências, e os intervalos de confiança indicam 95% de probabilidade de que o erro da correção automática da rotação seja sempre em torno de 1 grau ou menor. Sabendo que a precisão do algoritmo ITSS é de 1 *pixel* e do algoritmo BRI de 1 grau (conforme discutido no parágrafo anterior), existe então um erro absoluto inerente ao algoritmo de alinhamento automático de 1 *pixel* para translação e de 1 grau para rotação. Desta forma, valores de erro inferiores a 1 *pixel* e 1 grau (como os valores obtidos na avaliação_1 da exatidão do alinhamento automático) se confundem com a própria precisão do algoritmo. Portanto, apesar de diferenças estatísticas significativas em algumas seqüências, tecnicamente é possível afirmar que os algoritmos ITSS (correção da translação) e BRI (correção da rotação) apresentaram boa exatidão, com erros inferiores a 1 *pixel* ou 1 grau se desconsideradas as três seqüências que tiveram erros pouco maiores na correção da translação.

Na avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2), como já era esperado, os erros encontrados são consideravelmente maiores que na avaliação_1 da exatidão.

Isto pode ser verificado nos gráficos da Figura 4.9, da Figura 4.10 e da Figura 4.11, onde a diferença absoluta média (erro médio) entre os resultados do alinhamento automático e do alinhamento totalmente manual ultrapassa o limiar de 1 *pixel* de translação em várias seqüências e de 1 grau de rotação em algumas, com o limite máximo do intervalo de confiança atingindo valores relativamente altos. A análise estatística também reflete estes resultados (conforme Tabela C7, Tabela C8 e Tabela C9), pois tanto para a correção de translação quanto para a correção de rotação (em menor proporção), o teste *Wilcoxon Signed Rank* (comparação da mediana dos erros por quadro da seqüência com o valor teórico zero) apresentou valores de “*p*” abaixo do valor de referência considerado ($p = 0,05$) na grande maioria das seqüências. Atribui-se esta discrepância de resultados às formas diferentes de realização do teste de avaliação_1 e de avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático. Na correção manual das imagens pré-alinhadas automaticamente o especialista realiza ajustes finos (da ordem de poucos *pixels* ou graus) para corrigir pequenos *offsets* remanescentes do alinhamento automático. Ou seja, as imagens não estão totalmente desorientadas em relação à imagem de referência, o que, de certa forma, reduz a subjetividade do alinhamento manual. Pela Tabela 4.2 (seção 4.4), observa-se que o valor médio do total de *offsets* (soma de todos os quadros) corrigidos manualmente na avaliação_1 (sobre as imagens pré-alinhadas) é da ordem de 3 *pixels* de translação horizontal, 4 *pixels* de translação vertical e 2 graus de rotação por seqüência. Já no alinhamento totalmente manual, as imagens estão desorientadas em relação à imagem de referência e, quando *offsets* maiores de translação e rotação estão presentes, a dificuldade de se trazer a imagem para o alinhamento da referência se torna maior, aumentando a possibilidade de erro do especialista na estimativa subjetiva do melhor ponto de alinhamento entre as imagens. Isto pode ser confirmado nos próprios resultados da avaliação_2 da exatidão no alinhamento automático, pois durante a realização deste teste, das 30 seqüências submetidas ao alinhamento manual, 10 foram desconsideradas para análise dos resultados pois, nestas seqüências, o especialista aplicou correções na orientação da imagem de referência, o que não aconteceu com nenhuma seqüência na avaliação_1 da exatidão. Sendo assim, apesar de bastante usado na literatura pela inexistência de um *Ground Truth*, o alinhamento manual realizado por um especialista não pode ser considerado a melhor referência para avaliação da exatidão de um método de alinhamento para imagens de ECM

(como mencionado no início da seção 4.1.2) devido à grande subjetividade aqui envolvida. A correção manual das imagens pré-alinhadas automaticamente se mostrou uma referência mais confiável para avaliação da exatidão em relação ao alinhamento totalmente manual.

Por fim, analisadas a precisão e a exatidão do processo de alinhamento automático do método proposto, resta agora avaliar o desempenho computacional (tempo de processamento) e a robustez dos algoritmos ITSS e BRI. Pela Tabela 4.2 da seção 4.4 (Avaliação do Desempenho Computacional), verifica-se que o tempo de processamento (considerando as 30 seqüências estudadas) para correção automática da translação (horizontal + vertical) e da rotação é em média 6,5 vezes menor que o tempo médio de processamento para correção manual das imagens pré-alinhadas. Ainda na Tabela 4.2, o tempo médio de processamento do algoritmo ITSS é de apenas 7,8 segundos para correção de um total médio de 57 *pixels* de translação (horizontal + vertical) em uma seqüência de ECM com 18 quadros válidos em média, enquanto o tempo médio de processamento do algoritmo BRI é de 6 segundos para correção de um total médio de 9 graus de rotação na mesma seqüência. Noble (NOBLE *et al*, 2002) descreve em seu artigo um tempo de processamento de aproximadamente 20 segundos para alinhamento não rígido de um único quadro em relação à referência (com interpolação cúbica) usando um computador pessoal de 450 MHz com 256 MB de memória RAM.

Apesar dos tempos médios de processamento dos algoritmos ITSS e BRI serem próximos, a quantidade de *offsets* corrigidos pelo algoritmo ITSS é muito superior ao total de *offsets* corrigidos pelo algoritmo BRI, o que demonstra que, em termos de desempenho computacional, a performance do algoritmo ITSS de correção automática da translação é bastante superior à do algoritmo BRI de correção da rotação. Esta diferença de desempenho computacional é explicável pela diferença de complexidade entre os dois algoritmos. O algoritmo BRI executa uma busca exaustiva de grau em grau para a determinação do *offset* de rotação de cada quadro e tem que rotacionar os *templates* a cada iteração do algoritmo, o que é um processo complexo que necessita inclusive de interpolação. Já o algoritmo ITSS executa uma busca rápida (não exaustiva) para determinação dos *offsets* de translação, na qual o caráter iterativo do segundo passo de busca permite que qualquer *offset* de translação dentro dos limites da imagem flutuante seja detectado da mesma forma que para uma busca exaustiva. A condição estabelecida para finalização da busca iterativa do ITSS (melhor casamento

localizado no ponto central de busca) minimiza a possibilidade de ocorrência de máximos locais, aumentando a robustez na correção de translação.

A robustez do processo de alinhamento automático do método proposto pode ser avaliada indiretamente. Na Tabela 4.2 pode ser observado que o desvio padrão do total de *offsets* (translação e rotação) corrigidos automaticamente pelos algoritmos ITSS e BRI é bastante alto, o que indica uma grande diversidade dos valores de *offsets* de translação e rotação nas seqüências testadas. Além disso, também foi encontrada grande diversidade de alterações de “iluminação” dentre as 30 seqüências. Ou seja, havia seqüências com o reenchimento perfeito do contraste no miocárdio (como no exemplo da Figura 2.7 da seção 2.3) e também seqüências onde o crescimento do contraste do primeiro ao último quadro era insignificante. Considerando os resultados dos testes de precisão e de exatidão do processo de alinhamento automático e a grande diversidade das seqüências submetidas aos testes (imagens de animais e de humanos), considera-se que os algoritmos ITSS e BRI apresentaram boa robustez.

5.2 Processo de Colocação das ROIs

Considerando uma segmentação perfeita da parede miocárdica no processo de alinhamento dos quadros, falhas no processo de colocação automática de ROIs não interferem diretamente na exatidão dos resultados da quantificação. Ou seja, mesmo que a divisão das sete regiões de interesse sobre a parede miocárdica não esteja perfeita (segundo a padronização adotada neste trabalho), a quantificação da perfusão em cada uma das ROIs será normal. O problema é que, como já discutido anteriormente na seção 3.1.4 (Colocação das Regiões de Interesse), cada região dividida segundo a padronização da *American Heart Association* (Figura 3.7 da seção 3.1.4) representa a área de irrigação de uma ou mais artérias coronárias específicas, o que é levado em consideração pelo médico especialista no momento da análise da viabilidade miocárdica do paciente. Se as ROIs estiverem divididas fora da padronização, erros podem ser induzidos no diagnóstico médico ou mesmo inviabilizar o diagnóstico. Antes de analisar a exatidão do processo de colocação automática das regiões de interesse sobre a

parede miocárdica, serão discutidos primeiramente dois pontos vulneráveis do algoritmo utilizado que são susceptíveis a falhas.

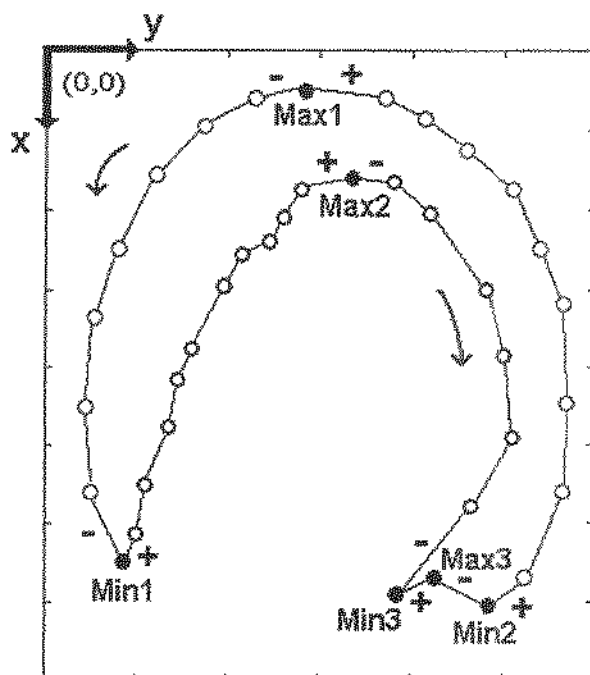


Figura 5.3 – Exemplo de ocorrência de mais de dois pontos de mínimo e de máximo no contorno.

Como descrito na seção 3.1.4.1 (Correção da Inclinação do Miocárdio), para determinação dos dois pontos do contorno inseridos pelo usuário que representam a base do miocárdio (para correção da inclinação), assume-se que, no momento do traçado do contorno pelo usuário, somente dois pontos com mudança de sentido de descendente para ascendente (pontos de mínimo) são inseridos devido ao formato característico do miocárdio, assim como dois pontos com mudança de sentido de ascendente para descendente (pontos de máximo). Independentemente do sentido de desenho do contorno, estes dois pontos de mínimo sempre representarão os pontos da base do miocárdio. Entretanto, se o usuário, no momento do desenho do contorno, inserir um outro ponto de mudança de sentido (representado pelo ponto “Min3” na Figura 5.3) entre os dois pontos que representariam a base do miocárdio (pontos “Min1” e “Min2” na Figura 5.3), o algoritmo irá reconhecer os pontos “Min2” e “Min3” como sendo os pontos da base, ao invés dos pontos “Min1” e “Min2” que seria o correto. Esta falha na identificação dos dois pontos da base irá resultar em um cálculo errado do ângulo de inclinação do miocárdio em relação ao plano horizontal, comprometendo todo o processo de

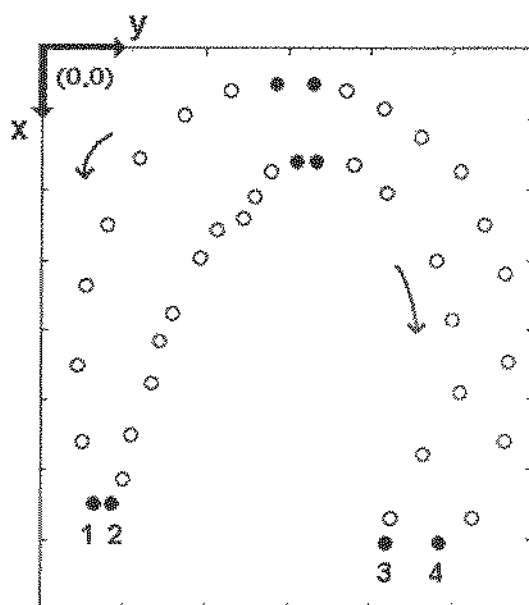
colocação das ROIs. Porém, como o formato do músculo cardíaco é bastante característico (como pode ser observado nas imagens da Figura 4.12 e da Figura 4.13 na seção 4.2) as chances desta falha ocorrer são mínimas. Em todos os testes de avaliação de desempenho do protótipo implementado (Capítulo 4) este problema não ocorreu, considerando trinta imagens de referência que foram segmentadas mais de uma vez cada devido aos protocolos de teste.

O segundo ponto vulnerável do algoritmo de colocação automática de ROIs também está relacionado à correção da inclinação do miocárdio. Relembrando a descrição detalhada da seção 3.1.4.1 (Correção da Inclinação do Miocárdio), um dos primeiros passos para se identificar e corrigir a inclinação natural do miocárdio para colocação das ROIs é a eliminação do contorno de um dos pontos pertencentes a cada par de pontos vizinhos no contorno que apresentam mesma coordenada de linha (x). No exemplo da Figura 5.4.a, os pares de pontos de mínimo vizinhos no contorno com mesma coordenada de linha são “1-2” e “3-4”. Na execução padrão do algoritmo, os pontos dos pares de pontos vizinhos que aparecem primeiro na sequência de desenho do contorno (indicada pelas setas) são eliminados, de forma que no exemplo da Figura 5.4 os pontos “1” e “3” seriam eliminados e os pontos “2” e “4” permaneceriam (Figura 5.4.b), sendo o ângulo de inclinação do miocárdio igual a “ α ”. Entretanto, se o algoritmo adotasse um outro critério de eliminação e os pontos “2” e “4” fossem eliminados, então os pontos “1” e “3” seriam identificados como representantes da base do miocárdio e o ângulo de inclinação do miocárdio seria igual a “ β ” (Figura 5.4.c).

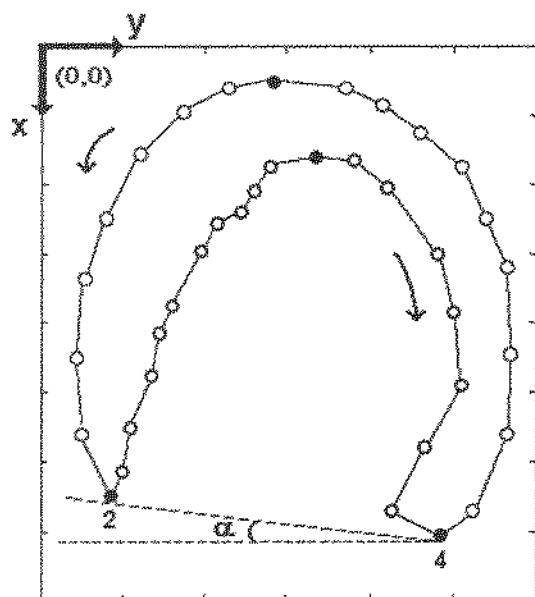
A questão é que os ângulos “ α ” e “ β ” podem ou não ser iguais, o que implica que, caso o ângulo “ β ” se aproxime mais da inclinação real do miocárdio mas o ângulo “ α ” seja usado para a correção da inclinação devido ao critério de execução do algoritmo implementado, uma pequena inclinação pode permanecer na imagem. Esta inclinação pode fazer com que os segmentos de reta que dividem as regiões não fiquem paralelos à base do miocárdio.

A Figura 5.5 mostra uma imagem resultante dos testes com o protótipo onde esta diferença de inclinação pode ser observada. Para um desenho perfeito, os segmentos de reta que dividem as regiões deveriam estar ligeiramente inclinados no sentido anti-horário. Das trinta imagens mostradas na Figura 4.12 e na Figura 4.13 da seção 4.2 (Validação da Colocação Automática de ROIs) resultantes do teste para avaliação da exatidão do processo de

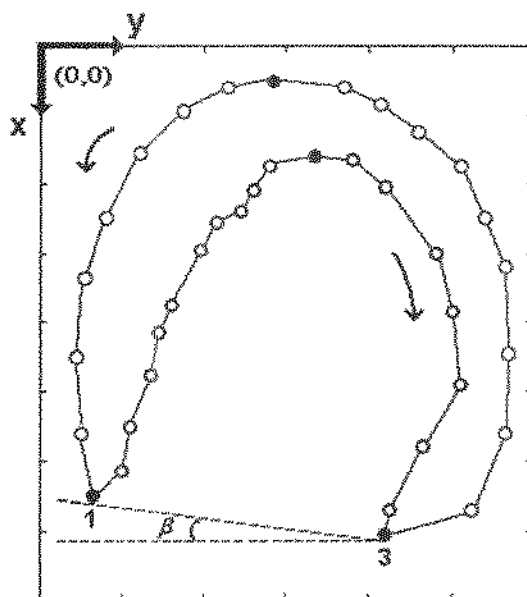
colocação automática de ROIs, somente a imagem mostrada na Figura 5.5 foi identificada como apresentando inclinação residual no desenho das ROIs.



(a)



(b)



(c)

Figura 5.4 – Ilustração do problema de inclinação residual no desenho das ROIs (ver detalhes no texto).

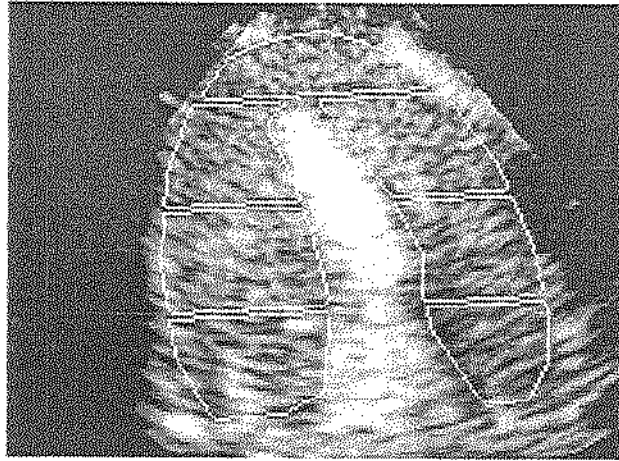


Figura 5.5 – Imagem com inclinação residual nos segmentos que dividem as ROIs (imagem 03 da Figura 4.12) (ver maiores explicações no texto).

Discutidas as limitações do algoritmo de colocação automática de ROIs, analisar-se-á agora os resultados do teste para avaliação da exatidão do processo de colocação automática das regiões de interesse sobre a parede miocárdica (mostrados na seção 4.2). Pela Tabela 4.1 (seção 4.2) observa-se que, na análise qualitativa realizada pelo Especialista, 20 do total de 30 imagens (aproximadamente 67%) estudadas foram consideradas com uma divisão perfeita das regiões de interesse sobre a parede miocárdica, e nenhuma imagem foi considerada com colocação ruim das ROIs. Em 10 das imagens (aproximadamente 33%) o desenho das ROIs foi considerado “Bom”, o que no teste realizado significava que eram necessários pequenos ajustes no desenho para que estas pudessem ser consideradas “Ótimas”. Analisando os comentários do Especialista na Tabela 4.1, verifica-se que as alterações encontradas no desenho das ROIs nas 10 imagens que foram classificadas como tendo uma divisão “Boa” não são provenientes de falha no algoritmo de colocação automática de ROIs. Como explicado nos parágrafos anteriores, todo o algoritmo de colocação automática de ROIs foi desenvolvido assumindo um formato característico típico do músculo cardíaco, como o mostrado na imagem da Figura 5.6.a. Entretanto, em algumas imagens este formato contém deformações, devido à anatomia ou à alguma deficiência de perfusão no músculo cardíaco (Figura 5.6.b), que provocam o surgimento de regiões de interesse com área ou comprimento desproporcional às demais. Na imagem da Figura 5.6.b, a parede esquerda do miocárdio é um pouco alongada em relação a uma parede típica (como a parede direita). Isto faz com que a primeira ROI da parede esquerda, logo abaixo da ROI apical, fique mais comprida que as demais. Apesar das ROIs das

paredes terem sido divididas corretamente com altura de $1/3$ da distância entre o ponto extremo do ventrículo esquerdo na região apical e a base do miocárdio, o formato alongado da parede esquerda faz com que esta ROI fique desproporcional às demais.

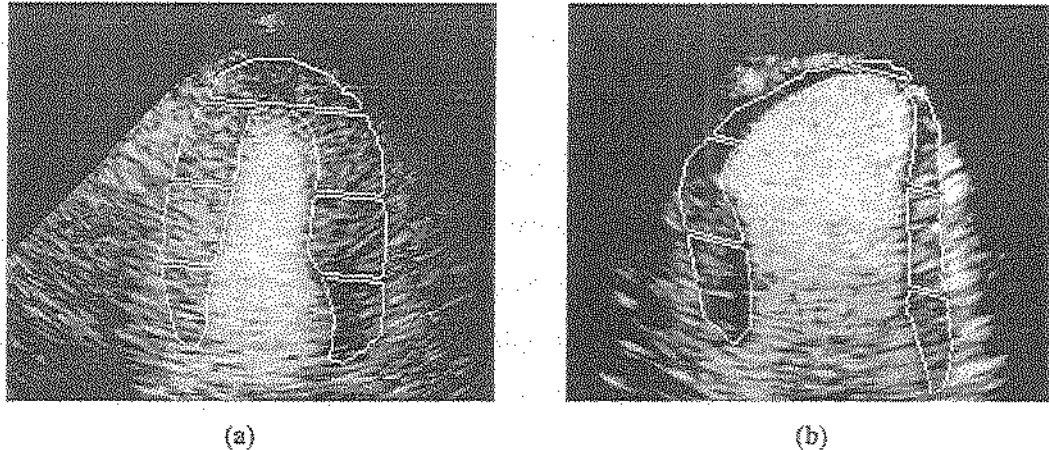


Figura 5.6 – a) Imagem com formato típico das paredes; b) Imagem com alongamento da parede esquerda.

5.3 Processo de Quantificação

O processo de aproximação matemática dos dados das curvas de “intensidade de vídeo média na ROI x tempo de reenchimento” para quantificação dos parâmetros que representam a perfusão miocárdica (volume e fluxo sanguíneo), é a única etapa comum de todos os métodos ou sistemas computacionais para quantificação da perfusão em imagens de ECM. Ou seja, os métodos propostos na literatura e sistemas de análise comerciais se diferenciam pela forma com que tratam o alinhamento dos quadros ou das ROIs e pela forma de colocação das regiões de interesse, além de ferramentas de apoio ao processo de quantificação. Porém, todos estes sistemas têm uma etapa idêntica de aproximação matemática dos dados, às vezes se diferenciando apenas pelo algoritmo empregado para otimização dos mínimos quadrados.

É redundância dizer que qualquer falha na implementação do algoritmo de aproximação matemática interferirá nos resultados da quantificação. Entretanto, o mais importante do processo de aproximação matemática é que ele funciona como um teste das etapas anteriores do processo de quantificação, determinando o sucesso ou o fracasso dos algoritmos de alinhamento e de colocação de ROIs. Qualquer falha significativa em uma

destas etapas resultará em desvios nos valores resultantes da quantificação. De certa forma, a avaliação da exatidão no processo de aproximação matemática (quantificação propriamente dita) consiste em avaliar a exatidão global do método proposto (alinhamento automático + colocação automática das ROIs + quantificação), pois estes resultados são totalmente dependentes do perfeito alinhamento e da perfeita colocação das ROIs dos quadros que compõem a sequência em estudo.

Como descrito na seção 4.3 (Validação da Quantificação da Perfusão), foram realizados dois testes para avaliação da exatidão do processo de quantificação. No primeiro (avaliação_1), os resultados da quantificação das imagens alinhadas automaticamente foram comparados com os resultados da quantificação das imagens pré-alinhadas que tiveram correção manual. Na avaliação_2, os resultados da quantificação das imagens alinhadas automaticamente foram comparados com os resultados da quantificação das imagens que foram alinhadas de forma totalmente manualmente pelo especialista. Em ambos os testes, os resultados foram apresentados na forma de *Bland-Altman Plot*, que consiste em representar graficamente a diferença entre as duas medições como uma função da média das duas medições de cada amostra, além do valor estatístico “*p*” (resultante de um *Teste t Pareado* ou de um *Teste de Wilcoxon Pareado*, dependendo dos dados). No caso das imagens de ECM, o valor da média não tem nenhum significado importante, pois os resultados da quantificação em cada sequência dependem da intensidade de vídeo das imagens que compõem a sequência, o que pode variar bastante de uma sequência para outra em função da concentração de contraste, da técnica de imagem e do ajuste dos parâmetros do *scanner* utilizados no momento da captura. As médias somente dão uma idéia da grandeza do parâmetro em estudo. Já a diferença corresponde ao erro entre as quantificações. Quanto mais próximo de zero for o valor médio das diferenças e quanto mais estreito for o intervalo de confiança de 95% nos gráficos, mais os valores resultantes da quantificação pelo método proposto se aproximarão dos valores usados como referência, o que, indiretamente, indica boa exatidão dos algoritmos de alinhamento automático dos quadros e colocação automática de ROIs.

Observando os resultados da avaliação_1 da exatidão na quantificação (Figura 4.14 à Figura 4.34 da seção 4.3.1), verifica-se que o valor médio das diferenças entre os *Error in Fit* das duas quantificações (linha pontilhada central nas figuras) se encontra próximo de zero para

as sete regiões de interesse. Ao mesmo tempo, verifica-se que os limites do intervalo de confiança de 95% são estreitos (da ordem de milésimos) em relação ao valor médio (da ordem de centésimos). Isto indica que não há uma diferença significativa na qualidade das aproximações usando o método proposto (automático) e o processo com correções manuais. Noble (NOBLE *et al*, 2002) apresenta em seu artigo um valor médio de -0,64 com limites do intervalo de confiança de 95% de $\pm 28,5$ para a diferença do *Error in Fit* entre seu algoritmo de alinhamento automático não rígido e um alinhamento manual, de onde tira conclusões positivas a respeito de seu algoritmo. O mesmo é verificado para o parâmetro *A*, embora para algumas ROIs os limites do intervalo de confiança de 95% sejam maiores (da ordem da décimos). Já para o parâmetro *B*, os limites do intervalo de confiança de 95% crescem consideravelmente em quase todas as ROIs. Analisando estes resultados, a primeira conclusão que se pode tirar é que os valores médios pequenos (próximos de zero) das diferenças entre quantificações e os intervalos de confiança de 95% relativamente estreitos obtidos para os parâmetros *Error in Fit* e *A*, indicam que os resultados de quantificação obtidos com o método proposto são bem próximos aos resultados obtidos com as seqüências pré-alinhadas corrigidas manualmente pelo especialista. Os intervalos de confiança de 95% maiores encontrados para o parâmetro *B* indicam que, apesar da exatidão do alinhamento automático ter sido praticamente equivalente à exatidão das correções manuais (seção 5.1), o pequeno erro existente pode interferir nos resultados do parâmetro *B*. Já os valores de “*p*” obtidos no teste estatístico são sempre superiores ao limite de significância considerado ($p=0,05$), tanto para o *Error in Fit* quanto para os parâmetros *A* e *B*, o que indica que as diferenças de quantificação encontradas no teste de avaliação_1 não são estatisticamente significantes, inclusive para o parâmetro *B*. Em outras palavras, os resultados da quantificação das seqüências que foram alinhadas de forma automática são estatisticamente equivalentes aos resultados da quantificação das seqüências pré-alinhadas que sofreram correção manual, o que leva a crer que os erros encontrados na avaliação_1 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.1) são desprezíveis.

Os valores bem maiores dos intervalos de confiança de 95% do parâmetro *B* em relação aos limites do parâmetro *A* já eram esperados. A determinação do valor do parâmetro *A* na aproximação exponencial depende somente da intensidade de vídeo média na ROI em estudo

nos últimos quadros da sequência, sendo pouco influenciado por pequenas variações no alinhamento dos quadros ou no posicionamento das ROIs. Já o parâmetro B é muito mais sensível a pequenas variações de alinhamento ou posicionamento de ROIs. Um pequeno deslocamento em qualquer um dos pontos intermediários da curva “intensidade de vídeo média na ROI x tempo de reenchimento”, provocado por exemplo por problemas no alinhamento ou no desenho das ROIs, pode resultar em variações significativas do valor de B , mesmo sem alterar significativamente o valor do parâmetro A . Este comportamento do parâmetro B foi observado algumas vezes durante a execução dos testes de avaliação do protótipo. A Figura 5.7.a mostra os resultados da quantificação de uma sequência de ECM qualquer (na ROI 7) executada pelo protótipo implementado. A Figura 5.7.b mostra os resultados da quantificação da mesma sequência (também na ROI 7) executada pelo protótipo implementado, porém com correção manual proposital de 2 *pixels* de translação em um dos quadros iniciais. Conforme pode ser observado na figura, o valor do parâmetro A praticamente não se altera de uma quantificação para a outra. Por outro lado, o valor do parâmetro B diminuiu aproximadamente 3 vezes somente devido à pequena alteração no alinhamento dos quadros, o que se reflete no próprio desenho das curvas.

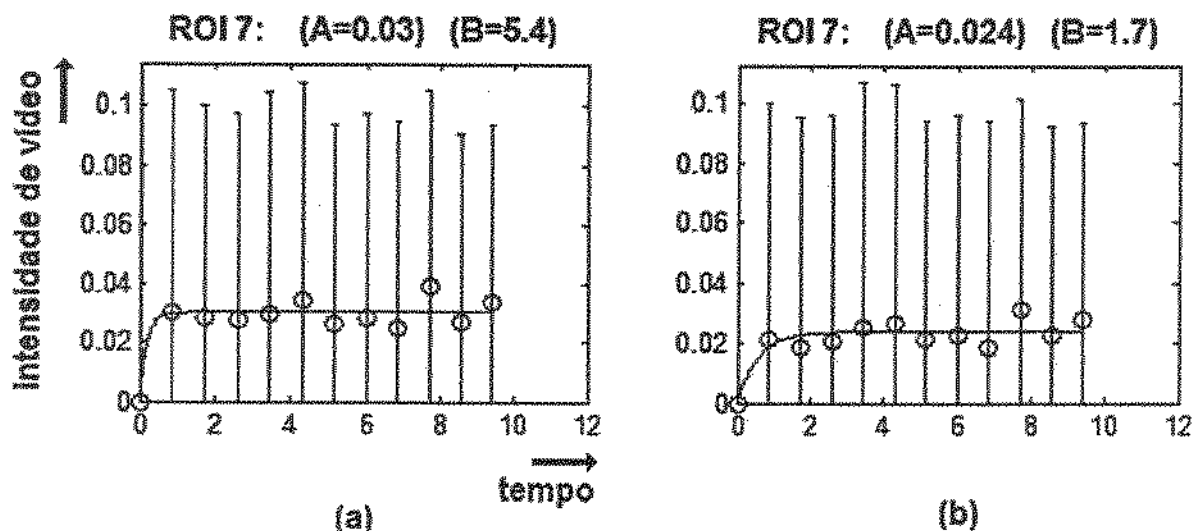


Figura 5.7 – a) Resultados da quantificação de uma sequência de ECM em uma determinada ROI pelo protótipo implementado; b) Resultados da quantificação da mesma sequência de ECM para a mesma ROI pelo protótipo implementado, porém com correção manual de 2 *pixels* de translação em um dos quadros.

A principal diferença que se nota entre os resultados da avaliação_2 da exatidão da quantificação (Figura 4.35 à Figura 4.55 da seção 4.3.2) e os resultados da avaliação_1 é o aumento do valor médio das diferenças entre as quantificações, tanto para o parâmetro *Error in Fit* quanto para os parâmetros *A* e *B*. De certa forma, este aumento era esperado em função dos resultados da avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2). Como o erro entre o alinhamento automático e o alinhamento manual se mostrou maior que em relação à correção manual das imagens pré-alinhadas, isto deveria refletir nos resultados da quantificação. Como descrito no início desta seção e mostrado no exemplo da Figura 5.7, o resultado da quantificação é dependente do alinhamento dos quadros e do desenho das ROIs. Sendo assim, o erro maior entre o alinhamento automático e o alinhamento manual implica um erro maior entre os resultados da quantificação das seqüências alinhadas de forma automática e os resultados da quantificação das seqüências alinhadas manualmente. Nota-se, também, valores maiores dos intervalos de confiança de 95% do parâmetro *B* para algumas regiões de interesse em relação aos valores dos limites encontrados na avaliação_1, o que também era esperado já que, como mostrado no parágrafo anterior, o cálculo do parâmetro *B* é bem mais sensível a alterações no alinhamento que os parâmetros *Error in Fit* e *A*. Entretanto, como na avaliação_1, os valores de “*p*” obtidos no teste estatístico são sempre superiores ao limite de significância considerado ($p=0,05$), tanto para o *Error in Fit* quanto para os parâmetros *A* e *B*. Isto teoricamente indica que, apesar das diferenças significativas de correção de *offsets* encontradas na avaliação_2 da exatidão do alinhamento automático (seção 4.1.2.2), os resultados da quantificação das seqüências que foram alinhadas de forma automática são estatisticamente equivalentes aos resultados da quantificação das seqüências alinhadas de forma totalmente manual.

Observando os gráficos da Figura 4.35 à Figura 4.41, verifica-se um detalhe curioso na avaliação_2 da exatidão da quantificação. Com exceção da ROI 2 (Figura 4.36), os valores das diferenças do parâmetro *Error in Fit* encontrados nos *Bland-Altman Plots* das demais ROIs são, na sua maioria, menores do que zero (negativos). Como esta diferença é calculada subtraindo-se o *Error in Fit* do alinhamento totalmente manual do *Error in Fit* do alinhamento automático (ou seja, automático - manual), o valor negativo indica que o *Error in Fit* da seqüência alinhada de forma manual foi maior que o da seqüência alinhada automaticamente.

Em outras palavras, a aproximação da curva exponencial foi melhor para a sequência que sofreu alinhamento automático do que para a sequência alinhada de forma totalmente manual. Isto reforça a idéia de que o alinhamento totalmente manual não é uma referência confiável.

5.4 O Método Proposto para Quantificação da Perfusão em Imagens de ECM

Nas seções anteriores deste capítulo foram discutidos os resultados dos testes realizados para avaliação em separado de cada um dos três processos-macro que compõem o método proposto para quantificação da perfusão. Embora os testes para avaliação da exatidão do processo de quantificação discutidos na seção anterior correspondam, na verdade, à verificação da exatidão do método como um todo, nesta seção será discutido o desempenho computacional do protótipo, a robustez e a variabilidade intra-observador do método.

Parte da discussão sobre desempenho computacional (eficiência de processamento) já foi realizada na seção 5.1 no que se refere à eficiência dos algoritmos ITSS e BRI para correção automática da translação e da rotação, respectivamente. Pela Tabela 4.2 da seção 4.4 (Avaliação do Desempenho Computacional), o tempo médio de processamento total (alinhamento + colocação das ROIs + quantificação) do método proposto (1,4 minutos) nas 30 sequências estudadas se mostra aproximadamente 50% inferior ao tempo de processamento (2,7 minutos) de um algoritmo equivalente, só que com correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática. É importante ainda observar que no tempo de 1,4 minutos para quantificação automática estão incluídas a correção de aproximadamente 57 *pixels* de translação e 9 graus de rotação, enquanto nos 2,7 minutos do algoritmo que envolve correção manual foram corrigidos em média (na soma de todos os quadros da sequência) apenas 7 *pixels* de translação e 2 graus de rotação. Estes resultados mostram que o simples ato de analisar um a um os quadros pré-alinhados automaticamente e corrigir alguns poucos *offsets* de translação e rotação remanescentes aumenta o tempo de processamento em cerca de 100%.

Um dado importante a ser observado na Tabela 4.2 é que, do tempo total médio de processamento do método proposto (alinhamento automático), apenas 17% (cerca de 14

segundos) correspondem ao alinhamento automático. Considerando que a colocação automática de ROIs e a quantificação são processos bem mais rápidos que o alinhamento automático, pode-se dizer que o tempo de processamento do método proposto para quantificação semi-automática da perfusão miocárdica é quase que totalmente em função da única etapa manual do processo, a segmentação do miocárdio. A Tabela 4.2 mostra ainda uma grande diversidade de *offsets* de translação e rotação (desvios padrão elevados) nas 30 seqüências que foram usadas para teste, o que pode refletir indiretamente a robustez do método quando analisado em conjunto com os resultados dos testes de precisão e exatidão realizados.

Em relação à variabilidade intra-observador, observa-se nos gráficos (*Bland-Altman Plots*) da seção 4.5 (Figura 4.56 a Figura 4.62) que, aparentemente, existe uma certa variabilidade entre os resultados dos alinhamentos automático 1 e 2 pela dispersão dos valores de diferença dentro dos limites do intervalo de confiança de 95% (para quase todas as ROIs). Esta dispersão só pode ser explicada pelas mesmas razões apresentadas na seção anterior para as diferenças entre os resultados da quantificação das imagens alinhadas de forma automática e os resultados das quantificações das imagens pré-alinhadas que sofreram correção manual. Pequenas variações no alinhamento e no desenho das ROIs que, na avaliação da exatidão destas etapas em separado poderiam ser consideradas desprezíveis, podem causar interferências no resultado do processo de quantificação. Considerando que o alinhamento dos quadros e a colocação das ROIs são processos automáticos com boa exatidão conforme mostrado nas seções anteriores, o único fator que ainda pode contribuir para uma maior variabilidade intra-observador é a segmentação manual do miocárdio. Um processo de segmentação automática poderia aumentar a exatidão dos processos de alinhamento e colocação de ROIs (que são diretamente dependentes do contorno desenhado) e, conseqüentemente, reduzir a variabilidade intra-observador do método. Embora haja a dispersão dos valores de diferença nos gráficos, estatisticamente estas diferenças não são consideradas significativas, o que é concluído a partir dos valores de “*p*” obtidos no teste estatístico (os valores são maiores ou iguais a 0,05). Isto significa dizer que a variabilidade intra-observador encontrada é estatisticamente insignificante.

Capítulo 6 - Conclusões

Devido à escassez, nos artigos encontrados na literatura, de resultados quantitativos sobre implementações de métodos computacionais para quantificação da perfusão miocárdica em ECM, não foi possível fazer uma análise comparativa dos resultados obtidos com o método desenvolvido e outros métodos. Por esta razão é que se utilizou um processo de quantificação com correção manual das imagens pré-alinhadas de forma automática e outro processo com alinhamento totalmente manual das seqüências como referências comparativas. Dentre as duas referências utilizadas, o processo com correção manual dos quadros pré-alinhados se mostrou uma referência mais confiável que o alinhamento totalmente manual, devido à menor subjetividade.

De acordo com a proposta do trabalho, consideramos que o método para quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM desenvolvido e implementado pode ser considerado de fácil utilização pelo usuário, pois todas as etapas de processamento foram automatizadas, com exceção única da segmentação do miocárdio. A característica semi-automática do método proporcionou uma eficiência de processamento excelente que lhe confere um potencial real para ser incorporado em *scanners* ultra-sônicos para quantificação *on line*. Além de rápido, o método desenvolvido mostrou-se preciso e exato em relação ao alinhamento automático e à colocação automática das regiões de interesse.

Considerando a diversidade dos dados das seqüências que foram usadas nos testes e os bons resultados de exatidão do método, conclui-se que, além de rápido e de fácil utilização, o método se mostrou robusto, estando apto a ser usado com seqüências de imagens com *offsets* de translação e rotação diversificados e na presença de variações de “iluminação” provocadas pelo agente de contraste de microbolhas.

Apesar dos resultados terem revelado uma certa sensibilidade do processo de quantificação por *Flash Contrast Imaging* a pequenas variações do alinhamento dos quadros ou do posicionamento das ROIs, o método desenvolvido apresentou performance equivalente ao processo de quantificação com alinhamento automático dos quadros e ajuste manual de

offsets remanescentes (translação e rotação), ou mesmo ao processo de quantificação com alinhamento de quadros totalmente manual. Entretanto, a sensibilidade verificada da técnica pode ser um indicativo de que são necessários mais estudos conclusivos até que a quantificação da perfusão miocárdica por ECM seja realmente incorporada à prática clínica.

Acredita-se que a pequena variabilidade intra-observador encontrada, assim como a sensibilidade da quantificação às variações de alinhamento dos quadros e de posicionamento das ROIs, pode ser reduzida com a automatização do processo de segmentação da parede miocárdica. Como pontos a serem aperfeiçoados, destacamos a melhoria do processo de colocação automática de ROIS para reduzir a vulnerabilidade do algoritmo atual em relação às falhas possíveis que foram descritas, como também a otimização do algoritmo de correção da rotação para redução da complexidade computacional e conseqüente aumento da velocidade de processamento.

No nosso entender, o trabalho contribuiu com dois algoritmos eficientes (o ITSS para correção da translação e o BRI para correção da rotação) para alinhamento automático de seqüências de imagens de ECM e mesmo de imagens de outras modalidades. O algoritmo ITSS em particular, apesar de sua simplicidade, se mostrou extremamente eficiente e robusto em comparação com algoritmos de mesma aplicação encontrados na literatura.

Uma outra contribuição importante deste trabalho foi a concepção e implementação de um programa baseado no método desenvolvido que permite a quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM, inclusive para a determinação automática da reserva de fluxo coronariano.

6.1 Sugestões para Trabalhos Futuros

A área de estudo da Ecocardiografia com Contraste de Microbolhas é bastante nova e por isso apresenta um grande potencial a ser explorado. Como descrito ao longo do texto, a evolução tecnológica dos agentes de contraste de microbolhas e das técnicas de imagem é essencial para a consolidação da ECM como uma técnica confiável e de fácil utilização para análise da viabilidade miocárdica. Por isso, a área de pesquisa sobre agentes de contraste e técnicas de imagem que maximizam a informação fornecida pelas bolhas é um campo aberto.

Entretanto, como discutido neste trabalho, praticamente não existem sistemas computacionais eficientes para auxílio na quantificação da perfusão miocárdica em imagens de ECM. Sendo assim, a continuidade deste trabalho se torna uma tendência natural, de onde podem originar os seguintes novos trabalhos:

- Implementação do método proposto em uma linguagem de programação de alto nível com otimização das rotinas desenvolvidas, para testes na rotina clínica;
- Desenvolvimento e implementação de um método para segmentação automática da parede miocárdica;
- Otimização do algoritmo BRI de correção de movimentos de rotação;
- Correção das limitações do algoritmo de colocação automática de regiões de interesse e desenvolvimento de uma interface para ajuste manual destas ROIs.

Além das implementações citadas acima, o estudo da necessidade de se corrigir ou não os *offsets* de rotação é um assunto bastante interessante além de importante, assim como o estudo sobre a utilização de alinhamento rígido ou não rígido nos sistemas computacionais de quantificação da perfusão miocárdica por ECM.

Referências Bibliográficas

1. Alkanhal M, Turaga D, Chen T. Correlation based search algorithms for motion estimation. *Proceedings of the Picture Coding Symposium*. April 1999.
2. Allen JS, Kruse DE, May DJ. Current topics in ultrasound contrast agent application and design. *Proceedings of SPIE*. 2001; 4325:11-18.
3. Andersson JLR. A rapid and accurate method to realign PET scans utilizing image edge information. *J Nucl Med*. 1995; 36:657:669.
4. Averkiou M, Skyba D.M, Bruce M, Powers J. Real-time perfusion imaging for cardiac contrast research. *ATL Ultrasound*. 2000.
5. Averkiou M, Bruce M, Powers J, inventors; ATL Ultrasound, assignee. Ultrasonic diagnostic imaging with contrast agents. USA patent 5,833,613. 1998.
6. Becher H, Burns P.N. Handbook of Contrast Echocardiography. New York: Springer, 2000. 184 p.
7. Bokor D. Diagnostic efficacy of sonovue. *American Journal of Cardiology*. 2000; 86(suppl):19G-24G.
8. Bransford TL, Bierig SM, Habermehl K, Labovitz AJ. Instantaneous quantitative video intensity heterogeneity: evaluation with low mechanical index contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2004; 21(6):509-515.
9. Brown LG. A survey of image registration techniques. *ACM Computing Surveys*. 1992; 24(4):325-376.
10. Burns PN, Simpson DH, Averkiou MA. Nonlinear Imaging. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2000; 26(suppl.1):S19-S22.

11. Cachier P, Bardinet E, Dormont D, Pennec X, Ayache N. Iconic feature based nonrigid registration: the PASHA algorithm. *Computer Vision and Image Understanding*. 2003; 89:272-298.
12. Cain SC, Hayat MM. Projection-based image registration in the presence of fixed-pattern noise. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2001; 10(12):1860-1872.
13. Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *European Journal of Radiology*. 1998; 27:S157-S160.
14. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002; 105:539-42.
15. Chen X, Schwartz KQ, Phillips D, Steinmetz SD, Schlieff R. A mathematical model for the assessment of hemodynamic parameters using quantitative contrast echocardiography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1998; 45(6):754-765.
16. Cheng S, Dy TC, Feirstein SB. Contrast echocardiography: review and future directions. *American Journal of Cardiology*. 1998; 81(12A):41G-48G.
17. Claassen L, Seidel G, Agermissen C. Quantification of flow rates using harmonic grey-scale imaging and an ultrasound contrast agent: an in vitro and in vivo study. *Ultrasound in Med. & Biol*. 2001; 27(1):83-88.
18. Clark LN, Dittrich HC. Cardiac imaging using optison. *Am J Cardiol*. 2000; 86(suppl):14G-18G.
19. Cohen FS, Pintavirooj C. Invariant surface alignment in the presence of affine and some nonlinear transformations. *Medical Image Analysis*. 2004; 8:151-164.
20. Coleman TF, Y. Li. An interior, trust region approach for nonlinear minimization subject to bounds. *SIAM Journal on Optimization*. 1996; 6:418-445.

21. Coleman TF, Y. Li. On the convergence of reflective Newton methods for large-scale nonlinear minimization subject to bounds. *Mathematical Programming*. 1994; 67(2):189-224.
22. Cosgrove D. Echo enhancers and ultrasound imaging. *European Journal of Radiology*. 1997; 26:64-76.
23. Crum WR, Griffin LD, Hill DLG, Hawkes DJ. Zen and the art of medical image registration: correspondence, homology, and quality. *NeuroImage*. 2003; 20:1425-1437.
24. Dawson D, Firoozan S. Non-invasive assessment of myocardial blood flow using echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2000; 73:105-113.
25. De Jong N, Frinking PJA, Bouakaz A, Cate FJT. Detection procedures of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics*. 2000; 38:87-92.
26. Desco M, Ledesma-Carbayo MJ, Santos A, García-Fernandez M, Marcos-Alberca P, Malpica N, Antoranz JC, García-Barreno P. Myocardial perfusion assessment with contrast echocardiography. *Proceedings of SPIE*. 2001; 4325:514-522.
27. Ding L, Goshtasby A, Satter M. Volume image registration by template matching. *Image and Vision Computing*. 2001; 19:821-832.
28. Eberl S, Kanno I, Fulton RR, Ryan A, Hutton BF, Fulham MJ. Automated interstudy image registration technique for SPECT and PET. *J Nucl Med*. 1996; 37:137-145.
29. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol*. 1998; 81(12A):49G-57G.
30. Feinstein SB. The powerful microbubble: from bench to bedside, from intravascular indicator to therapeutic delivery system, and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287:H450-H457.

31. Forsberg F, Shi WT, Goldberg BB. Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics*. 2000; 38:93-98.
32. Forsberg F. Ultrasonic biomedical technology: marketing versus clinical reality. *Ultrasonics*. 2004; 42:17-27.
33. Frinking PJA, Bouakaz A, Kirkhorn J, Cate FJT, De Jong N. Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2000; 26(6):965-975.
34. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Imaging Processing*. Addison-Wesley Publishing Company, 2000. 509 p.
35. Goshtasby A, Staib L, Studholme C, Terzopoulos D. Nonrigid image registration: guest editor's introduction. *Computer Vision and Image Understanding*. 2003; 89:109-113.
36. Haralick RM, Shapiro LG. *Computer and Robot Vision*. Addison-Wesley Publishing Company, 1992. pp.40-48.
37. Hayton PM, Brady M, Smith SM, Moore N. A non-rigid registration algorithm for dynamic breast MRI images. *Artificial Intelligence*. 1999; 114:125-156.
38. *HDILab User's Guide*. ATL Ultrasound, 2000.
39. Hilgenfeldt S, Lohse D. The acoustics of diagnostic microbubbles: dissipative effects and heat deposition. *Ultrasonics*. 2000; 38:99-104.
40. Hoh CK, Dahlbom M, Harris G, Choi Y, Hawkins RA, Phelps ME, Maddahi J. Automated iterative three-dimensional registration of positron emission tomography images. *J Nucl Med*. 1993; 34:2009-2018.
41. Humphrey VF. Nonlinear propagation in ultrasonic fields: measurements, modeling and harmonic imaging. *Ultrasonics*. 2000; 38:267-272.
42. Hutton BF, Braun M. Software for image registration: algorithms, accuracy, efficacy. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2003; 33(3):180-192.

43. Jain R, Kasturi R, Schunck BG. *Machine Vision*. McGraw-Hill, 1995.
44. Jayaweera AR, Sklenar J, Kaul S. Quantification of images obtained during myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography*. 1994; 11:385-396.
45. Jayaweera AR, Matthew TL, Sklenar J, Spotnitz WD, Watson DD, Kaul S. Method for the quantification of myocardial perfusion during myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990; 3:91-98.
46. Kaul S, Jayaweera AR, Glasheen WP, Villanueva FS, Gutgesell HP, Spotnitz WD. Myocardial contrast echocardiography and the transmural distribution of flow: A critical appraisal during myocardial ischemia not associated with infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20:1005-16.
47. Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation*. 1997a; 96:719-24.
48. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. *Circulation*. 1997b; 96:3745-3760.
49. Kim J-N, Choi T-S. A fast three-step search algorithm with minimum checking points using unimodal error surface assumption. *IEEE Transactions on Consumer Eletronics*. 1998; 44(3):638-648.
50. Krücker JF, LeCarpentier GL, Fowlkes B, Carson PL. Rapid elastic image registration for 3-D ultrasound. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2002; 21(11):1384-1394.
51. Lafitte S, Santos P, Kerouani A, Robhan T, Roudaut R. Improved reliability for echocardiographic measurement of left ventricular volume using harmonic power imaging mode combined with contrast agent. *Am J Cardiol*. 2000; 85:1234-1238.
52. Laplante PA, Stoyenko AD. *Real Time Imaging: Theory, Techniques and Applications*. IEEE Press, 1996.

53. Lassige TA, Benkeser PJ, Fyfe D, Sharma S. Comparison of septal defects in 2D and 3D echocardiography using active contour models. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2000; 24:377-388.
54. Lehmann TM, Gönner C, Spitzer K. Survey: interpolation methods in medical image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1999; 18(11):1049-1075
55. Lester H, Arridge SR. A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pattern Recognition*. 1999; 32:129-149.
56. Linka AZ, Sklenar J, Wei K, Jayaweera AR, Skyba DM, Kaul S. Assessment of transmural distribution of myocardial perfusion with contrast echocardiography. *Circulation*. 1998; 98:1912-1920.
57. Lobregt S, Viergever MA. A discrete dynamic contour model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1995; 14(1):12-24.
58. Lucidarme O, Franchi-Abella S, Correas JM, Bridal SL, Kurtsovski E, Berger G. Blood flow quantification with contrast-enhanced US: “Entrance in the Section” phenomenon – phantom and rabbit study. *Radiology*. 2003a; 228:473-479.
59. Lucidarme O, Kono Y, Corbeil J, Choi S-H, Mattrey RF. Validation of ultrasound contrast destruction imaging for flow quantification. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2003b; 29(12):1697-1704.
60. Maintz JBA, Viergever M. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*. 1998; 2(1):1-36.
61. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan M, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(1):262-9.
62. Mikic I, Krucinski S, Thomas JD. Segmentation and tracking in echocardiographic sequences: active contours guided by optical flow estimates.

63. Miller AP, Nanda NC. Contrast echocardiography: new agents. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2004; 30(4):425-434.
64. Mor-Avi V, David D, Akselrod S, Bitton Y, Choshniak I. Myocardial regional blood flow: quantitative measurement by computer analysis of contrast enhanced echocardiographic images. *Ultrasound in Med. & Biol.* 1993a; 19:619-33.
65. Mor-Avi V, , Akselrod S, David D, Keselbrener L, Bitton Y. Myocardial transit time of the echocardiographic contrast media. *Ultrasound in Med. & Biol.* 1993b; 19:635-48.
66. Mor-Avi V, Bednarz J, Weinert L, Sugeng L, Lang RM. Power Doppler imaging as a basis for automated endocardial border detection during left ventricular contrast enhancement. *Echocardiography.* 2000; 17(6)Part1:529-537.
67. Moreno R., Zamorano J.L., Serra V., Almeida C.; Perez de Isla L., Rodrigo J.L., Mataix L., Herrera D., Aubele A., De Marco E., Sánchez-Harguindey L., Macaya C. Evaluation of myocardial perfusion with grey-scale ultra-harmonic and multiple-frame triggering. The need for quantification. *International Journal of Cardiology.* 2003; 92:77-82.
68. Motulsky HJ. Prism 4 Statistics Guide – Statistical analyses for laboratory and clinical researchers. San Diego CA: GraphPad Software Inc., 2003.
69. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, Monaghan M, Porter TR, Shaw LJ, Villanueva, FS - American Society of Echocardiography Task Force on Standards and Guidelines for Use of Ultrasonic Contrast in Echocardiography. Contrast echocardiography: current and future application *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13(4): 331-342.
70. Mulvagh SL. Advances in myocardial contrast echocardiography and the role of adenosine stress. *Am J Cardiol.* 2004; 94(suppl):12D-18D.
71. Noble JA, Dawson D, Lindner J, Sklenar J, Kaul S. Automated, nonrigid alignment of clinical myocardial contrast echocardiography image sequences: comparison with manual alignment. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2002; 28(1):115-123.

72. Ourselin S, Roche A, Subsol G, Pennec X, Ayache N. Reconstructing a 3-D structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing*. 2000; 19:25-31.
73. Paragios N, Rousson M, Ramesh V. Non-rigid registration using distance functions. *Computer Vision and Image Understanding*. 2003; 89:142-165.
74. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay Taniyel, Roelants V, D'hondt A, Melin JA, Vanoverschelde JJ. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(2): 257-64.
75. Penney GP, Weese J, Little JA, Desmedt P, Hill DLG, Hawkes DJ. A comparison of similarity measures for use in 2-D-3-D medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1998; 17(4):586-95.
76. Picano E. Ecocardiografia de Estresse. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 283 p.
77. Pluim JPW, Maintz JBA, Viergever MA. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2003; 22(8):986:1004.
78. Porter T.R, Cwajg J. Myocardial contrast echocardiography: A new gold standard for perfusion imaging? *Echocardiography*. 2001; 18(1): 79-87.
79. Porter TR, Xie F, Li S, D'as A, Rafter P. Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9:599:605.
80. Porter TR. Role of intravenous ultrasound contrast in stress echocardiography. *Echocardiography*. 2000; 17(1):92-99.
81. Richard FJP, Cohen LD. A new image registration technique with free boundary constraints: application to mammography. *Computer Vision and Image Understanding*. 2003; 89:166-196.

82. Ritter GX, Wilson JN. *Handbook of Computer Vision Algorithms in Image Algebra*. CRC Press, 2000.
83. Sambuceti G, L'Abbate A, Marzilli M. Why should we study coronary microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279:H2581-H2584.
84. Seul M, O'Gorman L, Sammon MJ. *Practical Algorithms for Image Analysis: Description, Examples and Code*. Cambridge University Press, 1999.
85. Sieswerda GT, Yang L, Bakker-de Boo M, Kamp O. Real-time perfusion imaging: a new echocardiographic technique for simultaneous evaluation of myocardial perfusion and contraction. *Echocardiography*. 2003; 20(6):545-565.
86. Sklenar J, Jayaweera AR, Kaul S. A computer-aided approach for the quantification of regional left ventricular function using two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992; 5:33-40.
87. Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, Ismail S, Camarano G, Kaul S. Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast – Implications for venous injection. *Circulation*. 1994; 90:1513:1521.
88. Skyba DM, Price RJ, Linka AZ, Skalak TC, Kaul S. Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue. *Circulation*. 1998; 98:290:93.
89. Sutherland GR, Kukulski T, Kvitting JE, D'hooge J, Arnold M, Brandt E, Hatle L, Wranne B. Quantitation of left-ventricular asynergy by cardiac ultrasound. *Am J Cardiol*. 2000; 86(suppl):4G-9G.
90. Tiemann K, Becher H, Koster J, Schlosser T, Pohl C. Quantification of tissue perfusion by means of bubble destruction using harmonic power Doppler imaging. *Circulation*. 1998; 98(17):I 570.

91. Uhlendorf V, Scholle FD, Reinhardt M. Acoustic behavior of current ultrasound contrast agents. *Ultrasonics*. 2000; 38:81-86.
92. Van den Elsen PA, D. Pol EJ, Viergever MA. Medical image matching – a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*. March 1993; 26-39.
93. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*. 1998; 97:473-483.
94. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive Quantification of Coronary Blood Flow Reserve in Humans Using Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*. 2001; 103: 2560-2565.
95. Wei K, Crouse L, Weiss J, Villanueva F, Schiller NB, Naqvi TZ, Siegel R, Monaghan M, Goldman J, Aggarwal P, Feigenbaum H, DeMaria A. Comparison of usefulness of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography to technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease (PB1 27 multicenter phase 2 trial results). *Am J Cardiol*. 2003; 91:1293-1298.
96. Wu KC, Lima JAC. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res*. 2003; 93:1146-1158.
97. Xiao G, Brady JM, Noble JA. Nonrigid registration of 3-D free-hand ultrasound images of the breast. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2002; 21(4):405-12.
98. Yeung F, Levinson SF, Parker KJ. Multilevel and motion model-based ultrasonic speckle tracking algorithms. *Ultrasound in Med. & Biol*. 1998; 24(3):427-441.
99. Yu E.H.C., Skyba D.M., et al. Parametric quantification of myocardial perfusion using triggered replenishment imaging in patients with suspected coronary artery disease. *ASE 2002 Scientific Sessions Abstracts*. 2002; P2-25: 69.

100. Yu E.H.C., Skyba D.M., Leong-Poi H., Sloggett C., Jamorski M., Garg Rohit, Iwanochko R.M., Siu S.C. Incremental value of parametric quantitative assessment of myocardial perfusion by triggered low-power myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(10):1807-1813.
101. Yu Y, Zhou J, Chen CW. A novel fast block motion estimation algorithm based on combined subsamplings on *pixels* and search candidates. *Journal of Visual Communication and Image Representation.* 2001; 12:96-105.

Apêndice A

Este apêndice explica o modelo matemático descrito por Wei e colaboradores (WEI *et al*, 1998) para desenvolvimento da teoria do *Flash Contrast Imaging* com algum enriquecimento de detalhes em relação à descrição original.

Primeiramente, assume-se que as microbolhas são administradas continuamente de forma intravenosa com taxa de infusão e concentração de bolhas constante. Depois que a saturação de microbolhas é atingida (quadro “E” à esquerda na Figura A.1), considera-se que um único pulso ultra-sônico de alta potência (*flash*) é aplicado (quadro “*flash*” da Figura A.1) e que todas as microbolhas dentro de um elemento de volume dado pela espessura W do campo ultra-sônico (considerada uniforme) e pela seção transversal S (região de interesse considerada) são destruídas (quadro “A” da Figura A.1). Considerando a infusão contínua de contraste, se novas microbolhas entram neste elemento de volume com um perfil plano e com velocidade constante v , então a distância d que elas percorrerão dentro da espessura W do campo ultra-sônico (quadros “B” a “E” da Figura A.1) será função do tempo t , o que é dado pela equação:

$$d = v \cdot t$$

Equação A.1

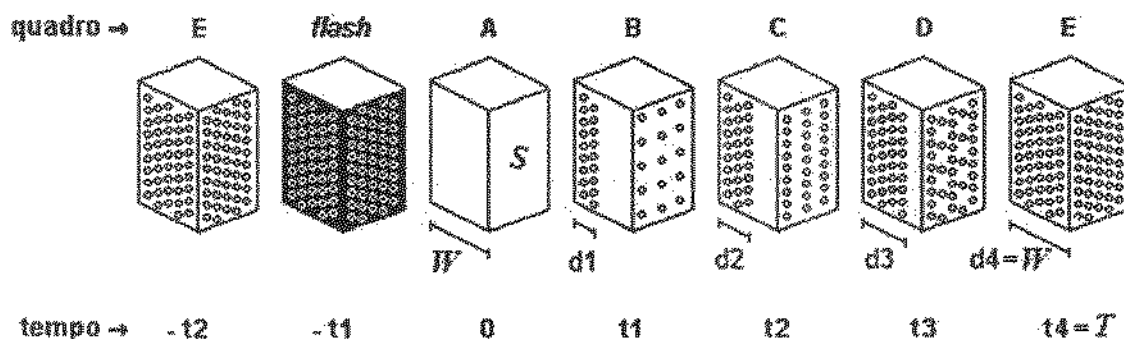


Figura A.1 – Ilustração do modelo de Flash Contrast Imaging proposto por Wei e colaboradores (WEI *et al*, 1998).

Como a intensidade de vídeo y verificada na seção transversal S é proporcional à concentração efetiva de microbolhas dentro da espessura W do campo ultra-sônico, para um dado instante de tempo t quando a relação $y \times t$ é linear (conforme pode ser observado na Figura A.1 pelo aumento contínuo da concentração de bolhas na seção S dos quadros “A” a “E”), esta será proporcional ao deslocamento d das microbolhas dentro do campo em função da espessura total (W) do mesmo, ou seja:

$$y \propto \frac{d}{W} \quad \text{Equação A.2}$$

Substituindo a Equação A.1 na Equação A.2, a intensidade de vídeo y se torna proporcional a $v \cdot t / W$. Considerando a velocidade de reenchimento constante das microbolhas (v), y aumenta com t até um instante de tempo específico T (conforme observado na Figura A.2) para o qual as microbolhas tiveram tempo suficiente para preencher toda a espessura W do campo ultra-sônico (momento este representado pelo instante de tempo “t4” e pelo deslocamento “d4” no quadro “E” à direita na Figura A.1). Neste momento $d = W$ e, substituindo-se na Equação A.1, tem-se:

$$W = v \cdot T \quad \text{Equação A.3}$$

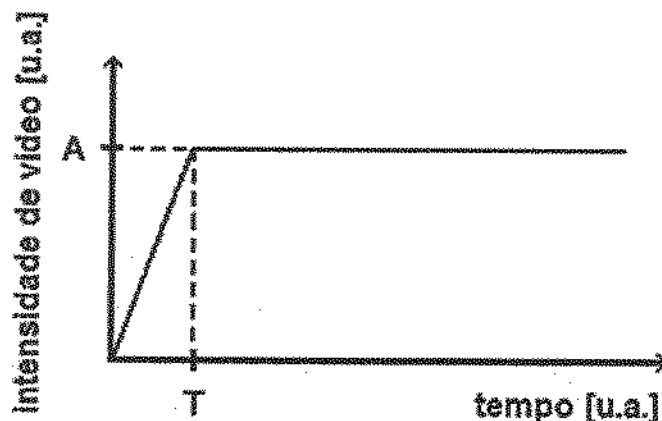


Figura A.2 – Curva ideal de reaparecimento (reenchimento) das microbolhas no miocárdio.

Como pode ser observado na Figura A.2, para qualquer instante de tempo $t \geq T$ a intensidade de vídeo y permanece constante e igual a A . Considerando que a seção transversal

S é uma região de interesse (ROI) colocada sobre algum ponto da parede miocárdica, esta é composta por um conjunto de seções menores (s) dos microvasos que fazem parte do elemento de volume $W.S$. Desta forma, para qualquer concentração de microbolhas infundida de forma intravenosa, a intensidade de vídeo A do platô verificada na seção S será sempre proporcional à soma das concentrações de microbolhas nas seções s dos microvasos e, portanto, refletirá a concentração efetiva de microbolhas na microcirculação miocárdica da região analisada. Isto, por sua vez, implica que A reflete o volume de sangue nos microvasos contidos no volume $W.S$.

O modelo ideal descrito até o momento e apresentado na Figura A.2 assume uma transição brusca entre a fase de crescimento do contraste (subida da curva) e a fase do platô, o que na prática não é observado devido a alguns fatores a saber: 1) a espessura do campo ultrassônico e o grau de destruição das microbolhas com o *flash* não são completamente uniformes; 2) o perfil das microbolhas não é inteiramente plano. Sendo assim, a relação real y x t tende a ter forma curva exponencial como mostrado na Figura A.3 e pode ser descrita pela seguinte equação:

$$y = A \cdot (1 - e^{-B \cdot t}) \quad \text{Equação A.4}$$

onde,

- t é o instante de tempo;
- y é a intensidade de vídeo no instante de tempo t ;
- A é a intensidade de vídeo no platô (concentração máxima das microbolhas);
- B é a taxa de reaparecimento das microbolhas (taxa de crescimento de y).

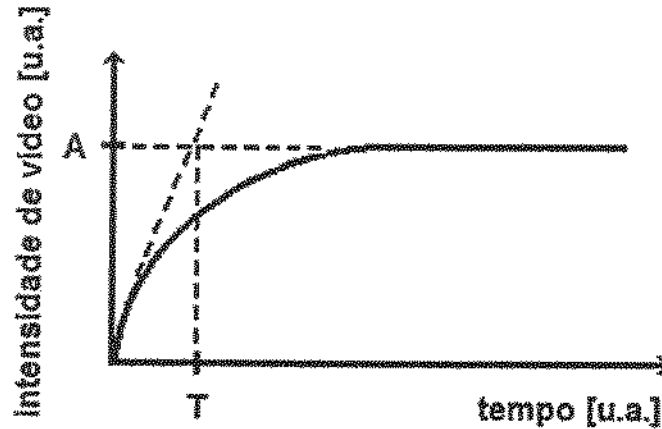


Figura A.3 – Curva real de reaparecimento (reenchimento) das microbolhas no miocárdio.

Como a tangente à curva da Figura A.3 é dada por $dy/dt = A \cdot B \cdot E^{-B \cdot t}$, a tangente na origem ($t = 0$) é $A \cdot B$. Pela Figura A.2, esta inclinação também é igual a A/T . Portanto, $A \cdot B = A/T$ o que resulta:

$$T = 1/B \quad \text{Equação A.5}$$

Substituindo T da Equação A.3 pela Equação A.5 e rearranjando a expressão resultante, tem-se:

$$v = W \cdot B \quad \text{Equação A.6}$$

Portanto, para uma dada espessura de campo W (a uma distância específica do transdutor de ultra-som do *scanner*), a velocidade média das microbolhas é proporcional a B .

Se um fluxo f ocorre através de uma área S (região de interesse), então:

$$f = v \cdot S \quad \text{Equação A.7}$$

Substituindo a Equação A.6 na Equação A.7 e considerando que a intensidade de vídeo no platô (A) é proporcional à região de interesse S , tem-se:

$$f \propto A \cdot B \cdot W \quad \text{Equação A.8}$$

Assumindo W constante a uma distância específica do transdutor, então:

$$f \propto A \cdot B \quad \text{Equação A.9}$$

Pela *Equação A.9* conclui-se que o fluxo de sangue no miocárdio pode ser considerado diretamente proporcional ao produto dos parâmetros A e B resultantes da aproximação matemática da função expressa pela *Equação A.4*, onde o parâmetro A é proporcional ao volume de sangue no miocárdio e o parâmetro B equivalente a taxa de reperfusão sangüínea do miocárdio.

Apêndice B

O Apêndice B apresenta, de forma geral, uma descrição mais detalhada das etapas dos algoritmos de rotulagem por codificação de corrida. A Figura B.1 apresenta um exemplo de rotulagem de uma imagem binária (no formato da letra U) por codificação da corrida.

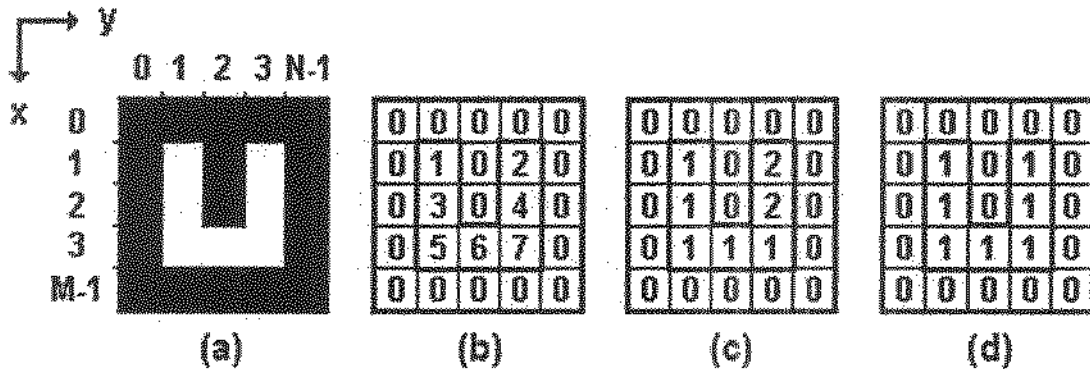


Figura B.1 – Ilustração de um processo de rotulagem por um algoritmo de codificação de corrida.

Considerando a imagem da Figura B.1.a de dimensão M linhas (x) por N colunas (y), a corrida (ou varredura *pixel a pixel*) para codificação (rotulagem) dos *pixels* é sempre iniciada no *pixel* $(x,y) = (0,0)$ e termina no *pixel* de coordenada $(x,y) = (M-1,N-1)$, seguindo o sentido do eixo y na horizontal e o sentido do eixo x na vertical. Para o exemplo, será considerada a conectividade-4, onde todos os *pixels* com coordenadas $(x-1,y)$, $(x,y-1)$, $(x,y+1)$ e $(x+1,y)$ serão considerados vizinhos V_4 de um *pixel* qualquer (x,y) (conforme Equação B.1) e, portanto, pertencerão ao mesmo grupo de *pixels* e receberão o mesmo rótulo.

$$V_4(x,y) = \{(x-1,y), (x,y-1), (x,y+1), (x+1,y)\} \quad \text{Equação B.1}$$

No exemplo da Figura B.1, na primeira iteração (Figura B.1.b) todos os *pixels* da imagem com intensidade de vídeo I_{min} (cor preta) são codificados (rotulados) como “0” e os *pixels* com intensidade I_{max} (cor branca) recebem rótulos que vão de “1” a “7” à medida em que o algoritmo executa cada corrida no sentido de varredura descrito no parágrafo anterior. Na segunda iteração (Figura B.1.c), o critério de conectividade-4 é verificado e a codificação de cada *pixel* é atualizada à medida em que, em uma corrida seguinte, o *pixel* sendo analisado

é vizinho-4 de um determinado *pixel* da corrida anterior. Por exemplo, na terceira corrida (linha $x = 2$) da Figura B.1.c o *pixel* com coordenada $(x,y) = (2,1)$ tem seu rótulo alterado de “3” (conforme Figura B.1.b) para “1” por ser vizinho-4 do *pixel* $(x,y) = (1,1)$ da corrida anterior (linha $x = 1$), o qual apresenta rótulo “1”.

Após duas iterações, ainda permanece um problema de equivalência na Figura B.1.c. Ou seja, os *pixels* com coordenadas (x,y) igual a $(2,3)$ e $(3,3)$ apresentam rótulos diferentes (“2” e “1”, respectivamente) apesar de terem a mesma intensidade de vídeo I_{max} , pois ambos pertencem à região de cor branca da Figura B.1.a e, obviamente, teriam que pertencer ao mesmo grupo (mesmo rótulo). Sendo assim, uma última iteração (Figura B.1.d) é necessária para resolver o problema de equivalência pendente, de forma que, na quarta corrida (linha $x = 3$) da última iteração será detectada a conectividade-4 entre $(3,3)$ e $(2,3)$, e o algoritmo alterará para “1” a codificação de todos os *pixels* com rótulo “2” (critério de resolução da equivalência: “adotar o menor rótulo”). Desta forma, observa-se na Figura B.1.d a presença de apenas dois grupos de *pixels* como era esperado. Os *pixels* com rótulo “0” identificam todo o fundo preto (I_{min}) da imagem da Figura B.1.a enquanto os *pixels* com rótulo “1” identificam a letra “U” em cor branca (I_{max}).

De forma geral, os algoritmos iterativos de codificação da corrida para rotulagem de imagens binárias seguem os quatro passos apresentados abaixo, sendo que variações são encontradas em relação à forma com que os algoritmos tratam as equivalências de classes, e em relação à forma de execução do processo iterativo (para redução do tempo de processamento e memória utilizada).

1. Codificação inicial da imagem binária original por código de corrida;
2. Varredura das corridas, determinando rótulos preliminares aos *pixels* e gravando as equivalências em uma tabela de equivalências;
3. Resolução das equivalências encontradas;
4. Rotular novamente cada corrida com base nas equivalências de classes resolvidas.

Apêndice C

Este apêndice contém as tabelas de resultados dos testes de avaliação do método proposto descritos no Capítulo 4 (Testes e Resultados). Os gráficos equivalentes a cada tabela são apresentados no Capítulo 4.

C.1 Validação do Alinhamento Automático (referente à seção 4.1)

C.1.1 Avaliação da Precisão

Tabela C.1 – Resultados da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Horizontal (X).

AVALIAÇÃO DA PRECISÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO HORIZONTAL (X)							
Seqüência de ECM	Total de quadros	Diferença abs. {alinh.autom._1 – alinh.autom._2} de offsets corrigidos por quadro [pixels]					
		Média	Desvio Padrão	Intervalo Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
ANIMAIS	1	18	0,17	0,38	-0,02	0,36	0,1250
	2	26	0,23	0,51	0,02	0,44	0,0313
	3	24	0,08	0,28	-0,04	0,20	0,2500
	4	14	0,06	0,24	-0,07	0,18	0,5000
	5	21	0,05	0,22	-0,05	0,15	0,5000
	6	19	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	7	27	0,04	0,19	-0,04	0,11	0,5000
	8	20	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	9	29	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	10	22	0,09	0,29	-0,04	0,22	0,2500
	11	13	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	12	21	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	13	16	0,06	0,25	-0,07	0,20	0,5000
HUMANOS	14	22	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	15	15	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	16	10	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	17	13	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	18	14	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5000
	19	14	0,14	0,36	-0,07	0,35	0,2500
	20	16	0,06	0,24	-0,07	0,18	0,5000
	21	16	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	22	12	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	29	0,10	0,31	-0,01	0,21	0,1250
	24	15	0,12	0,49	-0,13	0,37	0,5000
	25	24	0,04	0,20	-0,04	0,12	0,5000
	26	16	0,35	0,79	-0,05	0,76	0,0625
	27	24	0,04	0,20	-0,04	0,13	0,5000
	28	16	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	29	11	0,18	0,40	-0,09	0,45	0,2500
	30	18	0,06	0,24	-0,06	0,17	0,5000

Tabela C.2 - Resultados da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Translação Vertical (Y).

AVALIAÇÃO DA PRECISÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO VERTICAL (Y)							
Seqüência de ECM	Total de quadros	Diferença abs. (alinh.autom._1 – alinh. autom._2) de offsets corrigidos por quadro [pixels]					
		Média	Desvio Padrão	Intervalo Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
ANIMAIS	1	18	0,22	0,43	0,01	0,44	0,0625
	2	26	0,15	0,37	0,01	0,30	0,0625
	3	24	0,08	0,28	-0,04	0,20	0,2500
	4	14	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	5	21	0,05	0,22	-0,05	0,15	0,5000
	6	19	0,16	0,50	-0,08	0,40	0,2500
	7	27	0,04	0,19	-0,04	0,11	0,5000
	8	20	0,05	0,22	-0,05	0,15	0,5000
	9	29	0,07	0,26	-0,03	0,17	0,2500
	10	22	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	11	13	0,23	0,44	-0,03	0,50	0,1250
	12	21	0,05	0,22	-0,05	0,15	0,5000
	13	16	0,13	0,34	-0,06	0,31	0,2500
HUMANOS	14	22	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	15	15	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5000
	16	10	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	17	13	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	18	14	0,20	0,41	-0,03	0,43	0,1250
	19	14	0,07	0,27	-0,08	0,23	0,5000
	20	16	0,06	0,24	-0,07	0,18	0,5000
	21	16	0,06	0,24	-0,07	0,18	0,5000
	22	12	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	29	0,40	0,81	0,06	0,67	0,0039
	24	15	0,18	0,53	-0,10	0,45	0,2500
	25	24	0,08	0,28	-0,03	0,19	0,2500
	26	16	0,82	2,90	-0,67	2,31	0,1250
	27	24	0,17	0,38	0,01	0,33	0,0625
	28	16	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	29	11	0,18	0,60	-0,22	0,59	0,5000
	30	18	0,00	0,00	0,00	0,00	-

Tabela C.3 - Resultados da Avaliação da Precisão na Correção Automática da Rotação (R).

AVALIAÇÃO DA PRECISÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA ROTAÇÃO (R)							
Seqüência de ECM	Total de quadros	Diferença abs. (alinh.autom._1 – alinh.autom._2) de offsets corrigidos por quadro [graus]					
		Média	Desvio Padrão	Intervalo Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	18	0,17	0,38	-0,02	0,36	0,1250
	2	26	0,65	1,20	0,17	1,14	0,0039
	3	24	0,04	0,20	-0,04	0,13	0,5000
	4	14	0,12	0,33	-0,05	0,29	0,2500
	5	21	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	6	19	0,11	0,32	-0,05	0,26	0,2500
	7	27	0,32	0,77	0,02	0,62	0,0313
	8	20	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	9	29	0,03	0,19	-0,04	0,11	0,5000
	10	22	0,09	0,43	-0,10	0,28	0,5000
	11	13	0,15	0,38	-0,07	0,38	0,2500
	12	21	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	13	16	0,19	0,54	-0,10	0,48	0,2500
HUMANOS	14	22	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	15	15	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	16	10	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	17	13	0,15	0,38	-0,07	0,38	0,2500
	18	14	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	19	14	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	20	16	0,06	0,24	-0,07	0,18	0,5000
	21	16	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	22	12	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	29	0,20	0,41	0,05	0,35	0,0156
	24	15	0,29	0,69	-0,06	0,65	0,1250
	25	24	0,12	0,60	-0,13	0,37	0,5000
	26	16	0,35	0,61	0,04	0,66	0,0313
	27	24	0,17	0,38	0,01	0,33	0,0625
	28	16	0,06	0,25	-0,07	0,20	0,5000
	29	11	0,09	0,30	-0,11	0,29	0,5000
	30	18	0,06	0,24	-0,06	0,17	0,5000

C.1.2 Avaliação da Exatidão

C.1.2.1 Avaliação_1 da Exatidão

Tabela C.4 – Resultados da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO HORIZONTAL (X)							
Seqüência de ECM	Quadros testados	Erro absoluto (offset de correção manual por quadro da seqüência)					[pixels]
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	94%	0,24	0,44	0,01	0,46	0,0625
	2	73%	0,37	0,83	-0,03	0,77	0,0625
	3	100%	0,21	0,51	-0,01	0,42	0,0625
	4	79%	0,45	0,52	0,10	0,81	0,0313
	5	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	6	100%	0,05	0,23	-0,06	0,16	0,5000
	7	96%	0,38	0,75	0,08	0,69	0,0078
	8	90%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	9	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	10	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	11	100%	0,38	0,65	-0,01	0,78	0,0625
	12	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	13	100%	0,06	0,25	-0,07	0,20	0,5000
HUMANOS	14	100%	0,09	0,29	-0,04	0,22	0,2500
	15	100%	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5000
	16	100%	0,40	0,97	-0,29	1,09	0,2500
	17	100%	0,08	0,28	-0,09	0,24	0,5000
	18	100%	0,14	0,53	-0,17	0,45	0,5000
	19	100%	0,79	1,76	-0,23	1,80	0,1250
	20	88%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	21	100%	0,44	0,96	-0,08	0,95	0,1250
	22	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	93%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	24	93%	0,07	0,27	-0,08	0,23	0,5000
	25	100%	0,17	0,48	-0,04	0,37	0,1250
	26	94%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	27	96%	0,30	0,70	0,00	0,61	0,0625
	28	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	29	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	30	100%	0,33	0,59	0,04	0,63	0,0313

Tabela C.5 - Resultados da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Translação Vertical (Y):
correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO VERTICAL (Y)							
Sequência de ECM	Quadros testados	Erro absoluto (offset de correção manual por quadro da sequência)					p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%			
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	94%	0,12	0,33	-0,05	0,29	0,2500
	2	73%	0,95	1,39	0,28	1,62	0,0020
	3	100%	0,25	0,68	-0,04	0,54	0,0625
	4	79%	0,27	0,47	-0,04	0,59	0,1250
	5	100%	0,62	0,86	0,23	1,01	0,0020
	6	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	7	96%	0,58	1,24	0,08	1,08	0,0039
	8	90%	0,33	0,59	0,04	0,63	0,0313
	9	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	10	100%	0,18	0,50	-0,04	0,40	0,1250
	11	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	12	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	13	100%	0,56	1,37	-0,16	1,29	0,1250
HUMANOS	14	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	15	100%	0,27	0,80	-0,18	0,71	0,2500
	16	100%	0,20	0,63	-0,25	0,65	0,5000
	17	100%	0,08	0,28	-0,09	0,24	0,5000
	18	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	19	100%	0,29	0,63	-0,19	0,76	0,2500
	20	88%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	21	100%	0,69	1,99	-0,37	1,75	0,0625
	22	100%	0,08	0,29	-0,10	0,27	0,5000
	23	93%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	24	93%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	25	100%	0,17	0,38	0,01	0,33	0,0625
	26	94%	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5000
	27	96%	0,26	0,86	-0,11	0,63	0,1250
	28	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	29	100%	0,27	0,90	-0,33	0,88	0,5000
	30	100%	0,39	0,61	0,09	0,69	0,0156

Tabela C.6 - Resultados da Avaliação_1 da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): correção manual dos quadros pré-alinhados de forma automática.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA ROTAÇÃO (R)							
Sequência de ECM	Quadros testados	Erro absoluto (offset de correção manual por quadro da sequência)				p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	[graus]
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%			
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	94%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	2	73%	0,37	0,90	-0,06	0,80	0,1250
	3	100%	0,21	0,72	-0,10	0,51	0,2500
	4	79%	0,36	0,67	-0,09	0,82	0,1250
	5	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	6	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	7	96%	0,65	1,29	0,13	1,18	0,0078
	8	90%	0,06	0,24	-0,06	0,17	0,5000
	9	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	10	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	11	100%	0,23	0,44	-0,03	0,50	0,1250
	12	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	13	100%	0,13	0,50	-0,14	0,39	0,5000
HUMANOS	14	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	15	100%	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5000
	16	100%	0,10	0,32	-0,13	0,33	0,5000
	17	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	18	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	19	100%	0,29	1,07	-0,33	0,90	0,5000
	20	88%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	21	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	22	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	93%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	24	93%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	25	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	26	94%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	27	96%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	28	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	29	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	30	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-

C.1.2.2 Avaliação_2 da Exatidão

Tabela C.7 – Resultados da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (X): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO HORIZONTAL (X)							
Sequência de ECM	Quadros testados	Diferença abs. (alinh. autom. – manual) de offsets corrigidos por quadro [pixels]					
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	100%	1,25	0,86	0,79	1,71	< 0,0001
	4	71%	0,80	0,63	0,35	1,25	0,0078
	5	86%	0,44	0,70	0,09	0,79	0,0156
	6	100%	0,53	0,51	0,28	0,77	0,001
	7	96%	1,46	1,24	0,96	1,96	< 0,0001
	8	-	-	-	-	-	-
	9	100%	1,48	1,27	1,00	1,97	< 0,0001
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	95%	0,90	0,64	0,60	1,20	< 0,0001
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	100%	0,18	0,39	0,01	0,36	0,0625
	15	100%	0,47	0,52	0,18	0,75	0,0078
	16	-	-	-	-	-	-
	17	100%	0,85	0,80	0,36	1,33	0,002
	18	100%	0,64	0,63	0,28	1,01	0,0039
	19	93%	1,62	1,90	0,47	2,76	0,001
	20	81%	0,23	0,44	-0,03	0,50	0,125
	21	100%	1,56	1,26	0,89	2,24	0,0001
	22	100%	0,25	0,45	-0,04	0,54	0,125
	23	79%	0,96	0,82	0,60	1,31	0,0001
	24	100%	1,33	1,35	0,59	2,08	0,002
	25	100%	0,87	0,92	0,47	1,27	0,0001
	26	94%	0,40	0,51	0,12	0,68	0,0156
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	100%	1,18	1,08	0,46	1,91	0,0039
	30	-	-	-	-	-	-

Tabela C.8 - Resultados da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Translação Horizontal (Y): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA TRANSLAÇÃO VERTICAL (Y)							
Sequência de ECM	Quadros testados	Diferença abs. (alinh. autom. – manual) de offsets corrigidos por quadro [pixels]					p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%			
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	100%	1,63	1,26	0,95	2,30	0,0001
	4	71%	0,90	0,74	0,37	1,43	0,0078
	5	86%	1,28	1,60	0,48	2,07	0,0005
	6	100%	1,21	0,92	0,77	1,65	0,0001
	7	98%	1,85	1,97	1,03	2,64	0,0001
	8	-	-	-	-	-	-
	9	100%	2,14	1,66	1,51	2,77	< 0,0001
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	95%	0,60	0,75	0,25	0,95	0,002
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	100%	0,77	1,54	0,09	1,46	0,002
	15	100%	1,20	0,86	0,72	1,68	0,0002
	16	-	-	-	-	-	-
	17	100%	0,85	1,41	0,00	1,70	0,0156
	18	100%	0,36	0,63	-0,01	0,72	0,0625
	19	93%	0,62	1,45	-0,26	1,49	0,125
	20	81%	0,38	0,65	-0,01	0,78	0,0625
	21	100%	1,13	3,03	-0,49	2,74	0,0625
	22	100%	0,17	0,39	-0,08	0,41	0,25
	23	79%	1,17	1,27	0,63	1,72	0,0001
	24	100%	1,13	1,06	0,55	1,72	0,001
	25	100%	1,13	1,49	0,49	1,77	< 0,0001
	26	94%	0,40	0,63	0,05	0,75	0,0313
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	100%	1,00	2,05	-0,38	2,38	0,0313
	30	-	-	-	-	-	-

Tabela C.9 - Resultados da Avaliação_2 da Exatidão na Correção Automática da Rotação (R): comparação entre alinhamento automático e alinhamento totalmente manual

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - CORREÇÃO AUTOMÁTICA DA ROTAÇÃO (R)							
Sequência de ECM	Quadros testados	Diferença abs. (alinh. autom. - manual) de offsets corrigidos por quadro [graus]					
		Média	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança 95%		p (Wilcoxon signed rank) (para mediana = 0)	
				Mínimo	Máximo		
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	100%	0,88	1,75	-0,06	1,81	0,0313
	4	71%	0,50	0,71	-0,01	1,01	0,0625
	5	86%	0,83	0,62	0,53	1,14	0,0001
	6	100%	0,53	0,70	0,19	0,86	0,0039
	7	96%	1,54	2,27	0,62	2,45	< 0,0001
	8	-	-	-	-	-	-
	9	100%	0,55	0,83	0,24	0,87	0,0005
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	95%	1,15	1,23	0,58	1,72	0,0001
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	100%	0,05	0,21	-0,05	0,14	0,5
	15	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	16	-	-	-	-	-	-
	17	100%	0,23	0,83	-0,27	0,73	0,5
	18	100%	0,07	0,27	-0,08	0,23	0,5
	19	93%	0,08	0,28	-0,09	0,24	0,5
	20	81%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	21	100%	0,25	0,68	-0,11	0,61	0,25
	22	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	23	79%	0,39	0,58	0,14	0,64	0,0039
	24	100%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	25	100%	0,35	0,78	0,01	0,68	0,0313
	26	94%	0,07	0,26	-0,08	0,21	0,5
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	100%	0,09	0,30	-0,11	0,29	0,5
	30	-	-	-	-	-	-

C.2 Validação da Quantificação da Perfusão (referente à seção 4.3)

C.2.1 Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação

Tabela C.10 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 1.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 1)							
Sequência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente			
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B	
ANIMAIS	1	0,011	0,093	22,639	0,011	0,093	22,672
	2	0,021	0,370	3,035	0,022	0,370	3,043
	3	0,028	0,393	0,548	0,029	0,392	0,555
	4	0,003	0,045	4,235	0,001	0,046	3,738
	5	0,013	0,135	0,860	0,011	0,139	0,648
	6	0,030	0,298	0,446	0,030	0,298	0,446
	7	0,101	0,244	0,519	0,070	0,228	0,582
	8	0,021	0,292	0,423	0,022	0,294	0,431
	9	0,021	0,091	36,091	0,021	0,091	36,091
	10	0,007	0,307	0,472	0,006	0,307	0,472
	11	0,008	0,342	1,701	0,008	0,343	1,584
	12	0,032	0,217	2,265	0,032	0,217	2,265
	13	0,012	0,360	39,484	0,012	0,360	39,767
HUMANOS	14	0,005	0,234	1,270	0,004	0,234	1,190
	15	0,005	0,206	0,927	0,005	0,206	0,931
	16	0,004	0,144	14,899	0,005	0,142	15,040
	17	0,000	0,073	2,232	0,000	0,072	2,259
	18	0,002	0,096	1,160	0,002	0,096	1,151
	19	0,001	0,090	8,471	0,001	0,088	22,314
	20	0,001	0,111	18,906	0,001	0,111	18,906
	21	0,010	0,255	3,929	0,011	0,255	2,766
	22	0,000	0,101	3,623	0,000	0,101	3,623
	23	0,026	0,387	1,482	0,026	0,387	1,482
	24	0,055	0,411	0,875	0,058	0,409	0,891
	25	0,007	0,055	12,274	0,006	0,055	12,103
	26	0,015	0,335	0,673	0,015	0,335	0,673
	27	0,005	0,216	1,870	0,005	0,213	1,972
	28	0,004	0,206	0,984	0,004	0,206	0,984
	29	0,002	0,233	0,124	0,002	0,233	0,124
	30	0,010	0,164	3,418	0,009	0,162	1,696

Tabela C.11 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 2.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 2)							
Sequência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente			
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B	
ANIMAIS	1	0,004	0,112	4,151	0,004	0,111	3,555
	2	0,023	0,281	19,474	0,028	0,281	19,604
	3	0,018	0,467	0,434	0,018	0,467	0,431
	4	0,016	0,192	0,804	0,016	0,200	0,706
	5	0,006	0,114	0,574	0,005	0,114	0,550
	6	0,011	0,457	0,316	0,011	0,457	0,316
	7	0,013	0,282	0,425	0,018	0,291	0,387
	8	0,019	0,375	0,390	0,017	0,376	0,391
	9	0,017	0,185	0,561	0,017	0,185	0,561
	10	0,024	0,409	0,334	0,023	0,410	0,332
	11	0,002	0,457	1,130	0,002	0,459	1,078
	12	0,019	0,146	0,356	0,019	0,146	0,356
	13	0,007	0,315	1,386	0,007	0,315	1,345
HUMANOS	14	0,005	0,231	0,487	0,005	0,231	0,481
	15	0,004	0,267	0,888	0,003	0,267	0,876
	16	0,004	0,218	1,571	0,005	0,217	1,606
	17	0,003	0,165	0,974	0,003	0,165	0,956
	18	0,003	0,189	1,390	0,003	0,188	1,395
	19	0,001	0,190	2,130	0,003	0,189	1,609
	20	0,004	0,227	1,279	0,004	0,227	1,279
	21	0,012	0,294	1,164	0,009	0,301	0,710
	22	0,001	0,180	2,445	0,001	0,180	2,445
	23	0,024	0,415	1,295	0,024	0,415	1,295
	24	0,011	0,474	1,894	0,011	0,473	1,907
	25	0,020	0,295	0,191	0,021	0,295	0,192
	26	0,006	0,342	0,639	0,006	0,342	0,639
	27	0,024	0,278	2,167	0,016	0,273	2,422
	28	0,006	0,241	1,154	0,006	0,241	1,154
	29	0,003	0,244	0,366	0,003	0,244	0,366
	30	0,008	0,242	0,595	0,008	0,242	0,618

Tabela C.12 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 3.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 3)							
Sequência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente			
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B	
ANIMAIS	1	0,004	0,106	1,103	0,004	0,106	1,148
	2	0,050	0,219	21,097	0,030	0,209	21,237
	3	0,017	0,388	0,488	0,017	0,388	0,487
	4	0,015	0,211	0,574	0,016	0,208	0,602
	5	0,009	0,108	0,314	0,011	0,103	0,291
	6	0,007	0,398	0,293	0,007	0,398	0,293
	7	0,015	0,229	0,216	0,017	0,238	0,205
	8	0,004	0,141	0,328	0,004	0,131	0,337
	9	0,020	0,239	0,473	0,020	0,239	0,473
	10	0,007	0,355	0,253	0,007	0,353	0,257
	11	0,006	0,445	0,788	0,005	0,450	0,751
	12	0,001	0,220	0,013	0,001	0,220	0,013
	13	0,007	8,656	0,001	0,006	7,094	0,001
HUMANOS	14	0,003	0,159	1,008	0,003	0,159	0,960
	15	0,004	0,211	0,828	0,004	0,211	0,815
	16	0,004	0,292	2,247	0,005	0,290	2,293
	17	0,001	0,126	1,927	0,001	0,126	1,915
	18	0,001	0,163	1,279	0,001	0,161	1,269
	19	0,002	0,198	0,439	0,002	0,206	0,347
	20	0,003	0,258	0,832	0,003	0,258	0,832
	21	0,012	0,298	0,663	0,007	0,305	0,499
	22	0,003	0,159	0,449	0,003	0,159	0,449
	23	0,019	0,356	2,283	0,019	0,356	2,283
	24	0,006	0,456	6,148	0,006	0,456	6,362
	25	0,030	0,387	0,186	0,032	0,386	0,187
	26	0,004	0,131	4,507	0,004	0,131	4,507
	27	0,005	0,308	2,213	0,005	0,307	2,265
	28	0,005	0,275	0,802	0,005	0,275	0,802
	29	0,006	0,288	0,437	0,006	0,288	0,437
	30	0,003	0,130	0,358	0,003	0,131	0,385

Tabela C.13 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 4.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 4)							
Seqüência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente			
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B	
ANIMAIS	1	0,011	0,122	0,844	0,011	0,123	0,818
	2	0,058	0,096	15,710	0,048	0,091	20,331
	3	0,033	0,448	0,352	0,034	0,448	0,353
	4	0,029	0,193	0,639	0,025	0,211	0,534
	5	0,035	0,128	0,461	0,026	0,116	0,756
	6	0,006	0,302	0,254	0,006	0,302	0,254
	7	0,011	0,190	0,128	0,009	0,224	0,101
	8	0,027	17,172	0,001	0,025	17,562	0,001
	9	0,091	0,181	9,228	0,091	0,181	9,228
	10	0,011	0,193	0,393	0,011	0,191	0,419
	11	0,007	0,245	0,473	0,007	0,246	0,465
	12	0,001	0,031	1,688	0,001	0,031	1,688
	13	0,002	0,083	0,825	0,003	0,082	1,058
HUMANOS	14	0,002	0,139	2,636	0,002	0,139	2,302
	15	0,002	0,130	1,077	0,003	0,130	1,286
	16	0,001	0,125	1,943	0,001	0,125	1,917
	17	0,000	0,126	0,845	0,000	0,126	0,856
	18	0,005	0,220	18,810	0,005	0,219	19,211
	19	0,002	0,136	1,288	0,002	0,136	1,110
	20	0,003	0,289	2,217	0,003	0,289	2,217
	21	0,005	0,242	0,456	0,004	0,240	0,470
	22	0,001	0,182	0,903	0,001	0,182	0,903
	23	0,014	0,121	17,020	0,014	0,121	17,020
	24	0,012	0,315	1,870	0,012	0,315	1,857
	25	0,026	0,266	0,228	0,026	0,266	0,224
	26	0,011	0,216	3,432	0,011	0,216	3,432
	27	0,016	0,200	0,692	0,017	0,201	0,681
	28	0,002	0,274	4,903	0,002	0,274	4,903
	29	0,004	0,132	1,160	0,004	0,132	1,160
	30	0,001	0,031	1,076	0,001	0,031	1,191

Tabela C.14 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 5.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 5)							
Seqüência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente			
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B	
ANIMAIS	1	0,007	0,075	0,610	0,006	0,077	0,493
	2	0,027	0,174	3,546	0,039	0,169	4,168
	3	0,042	0,512	0,321	0,044	0,505	0,327
	4	0,015	0,275	0,639	0,015	0,276	0,614
	5	0,017	0,261	0,684	0,019	0,258	0,675
	6	0,014	0,458	0,326	0,014	0,458	0,326
	7	0,034	0,309	0,141	0,035	0,306	0,143
	8	0,044	24,750	0,002	0,044	24,437	0,002
	9	0,217	0,382	0,560	0,217	0,382	0,560
	10	0,016	0,345	0,701	0,016	0,345	0,704
	11	0,007	0,406	0,520	0,007	0,408	0,514
	12	0,043	0,315	0,460	0,043	0,315	0,460
	13	0,009	0,327	0,154	0,008	0,332	0,150
HUMANOS	14	0,002	0,116	1,933	0,001	0,116	1,577
	15	0,001	0,128	0,993	0,001	0,128	0,969
	16	0,000	0,128	2,287	0,000	0,128	2,264
	17	0,001	0,115	1,312	0,001	0,115	1,312
	18	0,001	0,087	3,674	0,000	0,088	3,629
	19	0,000	0,092	1,622	0,001	0,093	1,996
	20	0,002	0,170	0,894	0,002	0,170	0,894
	21	0,002	0,161	0,554	0,003	0,159	0,642
	22	0,001	0,140	0,885	0,001	0,140	0,885
	23	0,009	0,184	18,783	0,009	0,184	18,783
	24	0,015	0,321	1,223	0,015	0,323	1,208
	25	0,022	0,337	0,250	0,023	0,336	0,251
	26	0,002	0,149	1,935	0,002	0,149	1,935
	27	0,005	0,059	0,472	0,007	0,061	0,461
	28	0,001	0,111	1,564	0,001	0,111	1,564
	29	0,005	0,160	0,675	0,005	0,160	0,675
	30	0,002	0,093	0,435	0,002	0,093	0,433

Tabela C.15 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 6.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 6)							
Sequência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	0,004	0,115	6,882	0,003	0,115	7,772
	2	0,052	0,346	1,479	0,055	0,343	1,563
	3	0,030	0,372	0,338	0,030	0,371	0,338
	4	0,009	0,231	0,585	0,008	0,224	0,605
	5	0,034	0,406	0,802	0,033	0,405	0,814
	6	0,011	0,410	0,411	0,011	0,410	0,411
	7	0,028	0,112	0,238	0,036	0,111	0,291
	8	0,028	19,044	0,003	0,029	18,731	0,003
	9	0,025	0,270	0,321	0,025	0,270	0,321
	10	0,017	0,323	0,552	0,017	0,323	0,551
	11	0,002	0,442	1,229	0,002	0,444	1,233
	12	0,016	0,483	0,717	0,016	0,483	0,717
	13	0,014	0,365	1,047	0,015	0,366	1,013
HUMANOS	14	0,003	0,105	0,393	0,003	0,105	0,399
	15	0,002	0,125	0,614	0,002	0,124	0,645
	16	0,000	0,119	4,180	0,000	0,118	4,385
	17	0,000	0,070	1,520	0,000	0,069	1,519
	18	0,002	0,085	2,032	0,001	0,086	1,976
	19	0,001	0,067	17,608	0,002	0,070	6,024
	20	0,001	0,107	0,797	0,001	0,107	0,797
	21	0,001	0,095	13,984	0,001	0,096	13,984
	22	0,000	0,026	3,037	0,000	0,026	3,037
	23	0,026	0,180	19,302	0,026	0,180	19,302
	24	0,015	0,273	1,030	0,014	0,274	1,020
	25	0,018	0,369	0,233	0,019	0,370	0,233
	26	0,003	0,178	1,274	0,003	0,178	1,274
	27	0,005	0,072	0,820	0,005	0,073	0,785
	28	0,001	0,066	6,395	0,001	0,066	6,395
	29	0,001	0,146	0,310	0,001	0,146	0,310
	30	0,002	0,092	0,208	0,002	0,093	0,216

Tabela C.16 – Resultados do teste para Avaliação_1 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 7.

AVALIAÇÃO_1 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 7)							
Sequência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens pré-alinhadas corrigidas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	0,005	0,053	3,902	0,005	0,052	3,968
	2	0,035	0,289	19,951	0,049	0,296	19,775
	3	0,025	0,282	0,400	0,031	0,277	0,418
	4	0,019	0,076	26,177	0,018	0,074	26,101
	5	0,025	0,253	0,897	0,026	0,256	0,760
	6	0,023	0,335	0,373	0,023	0,335	0,373
	7	0,039	0,115	0,327	0,050	0,101	0,418
	8	0,009	0,279	0,159	0,008	0,284	0,155
	9	0,043	0,280	0,133	0,043	0,280	0,133
	10	0,019	0,246	0,555	0,019	0,246	0,554
	11	0,003	0,459	0,813	0,003	0,459	0,828
	12	0,026	0,392	0,622	0,026	0,392	0,622
	13	0,005	0,366	1,985	0,004	0,366	1,883
HUMANOS	14	0,000	0,043	0,343	0,000	0,043	0,338
	15	0,001	0,077	1,125	0,001	0,076	1,174
	16	0,000	0,054	14,330	0,000	0,054	14,075
	17	0,000	0,059	1,113	0,000	0,060	1,119
	18	0,001	0,067	2,299	0,001	0,067	2,234
	19	0,001	0,070	3,429	0,001	0,071	3,562
	20	0,000	0,048	20,910	0,000	0,048	20,910
	21	0,001	0,064	13,863	0,002	0,066	13,864
	22	0,000	0,034	2,718	0,000	0,034	2,718
	23	0,008	0,136	2,077	0,008	0,136	2,077
	24	0,012	0,228	0,966	0,012	0,229	0,963
	25	0,022	0,307	0,136	0,023	0,308	0,136
	26	0,001	0,089	1,058	0,001	0,089	1,058
	27	0,017	0,076	11,912	0,021	0,078	15,444
	28	0,000	0,033	17,662	0,000	0,033	17,662
	29	0,000	0,110	0,199	0,000	0,110	0,199
	30	0,000	0,033	0,236	0,000	0,033	0,257

C.2.2 Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação

Tabela C.17 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 1.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 1)							
Sequência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	0,026	0,381	0,774	0,027	0,386	0,742
	4	0,003	0,053	25,179	0,002	0,051	25,193
	5	0,010	0,133	1,469	0,009	0,140	0,827
	6	0,029	0,301	0,445	0,027	0,294	0,467
	7	0,130	0,251	0,547	0,077	0,229	0,612
	8	-	-	-	-	-	-
	9	0,017	0,087	36,875	0,023	0,109	0,596
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	0,036	0,230	2,616	0,035	0,233	2,331
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,006	0,227	1,122	0,005	0,227	1,206
	15	0,006	0,205	0,974	0,005	0,206	0,972
	16	-	-	-	-	-	-
	17	0,001	0,089	1,898	0,001	0,091	1,921
	18	0,003	0,141	1,519	0,002	0,141	1,392
	19	0,001	0,094	4,836	0,001	0,094	3,102
	20	0,001	0,128	2,629	0,001	0,127	2,266
	21	0,011	0,264	2,993	0,012	0,257	2,376
	22	0,000	0,099	3,280	0,000	0,099	4,372
	23	0,023	0,381	1,078	0,039	0,377	1,079
	24	0,058	0,417	0,595	0,059	0,386	0,953
	25	0,008	0,067	16,130	0,008	0,069	14,642
	26	0,016	0,347	0,741	0,017	0,347	0,758
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	0,003	0,216	0,163	0,002	0,191	0,186
	30	-	-	-	-	-	-

Tabela C.18 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 2.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 2)						
Seqüência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	0,019	0,464	0,027	0,464	0,429
	4	0,008	0,160	0,002	0,164	1,154
	5	0,006	0,133	0,009	0,126	0,489
	6	0,011	0,455	0,027	0,452	0,328
	7	0,014	0,298	0,077	0,297	0,381
	8	-	-	-	-	-
	9	0,016	0,194	0,023	0,202	0,522
	10	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-
	12	0,024	0,142	0,035	0,137	0,339
	13	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,006	0,243	0,005	0,245	0,458
	15	0,004	0,264	0,005	0,266	0,738
	16	-	-	-	-	-
	17	0,004	0,165	0,001	0,166	0,829
	18	0,003	0,186	0,002	0,180	2,473
	19	0,002	0,193	0,001	0,194	1,716
	20	0,004	0,235	0,001	0,236	1,282
	21	0,012	0,305	0,012	0,308	0,609
	22	0,001	0,181	0,000	0,181	2,474
	23	0,022	0,416	0,039	0,418	0,934
	24	0,008	0,478	0,059	0,466	2,487
	25	0,019	0,323	0,008	0,325	0,174
	26	0,006	0,332	0,017	0,331	0,635
	27	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-
	29	0,003	0,249	0,002	0,234	0,459
	30	-	-	-	-	-

Tabela C.19 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 3.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 3)							
Seqüência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	0,017	0,390	0,479	0,018	0,403	0,438
	4	0,013	0,187	0,775	0,014	0,188	0,822
	5	0,004	0,104	0,285	0,003	0,122	0,207
	6	0,007	0,393	0,300	0,006	0,394	0,309
	7	0,009	0,226	0,248	0,020	0,224	0,232
	8	-	-	-	-	-	-
	9	0,019	0,240	0,497	0,026	0,241	0,413
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	0,001	0,044	0,196	0,003	0,042	0,327
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,004	0,176	0,767	0,003	0,174	0,802
	15	0,004	0,215	0,908	0,005	0,215	0,766
	16	-	-	-	-	-	-
	17	0,001	0,138	1,808	0,001	0,133	1,382
	18	0,002	0,149	1,252	0,002	0,139	1,657
	19	0,003	0,193	0,533	0,002	0,192	0,461
	20	0,004	0,268	0,912	0,003	0,267	0,880
	21	0,012	0,305	1,130	0,005	0,312	0,473
	22	0,004	0,163	0,507	0,002	0,162	0,488
	23	0,016	0,345	1,342	0,020	0,348	1,333
	24	0,007	0,444	3,910	0,007	0,439	4,302
	25	0,034	0,377	0,173	0,034	0,377	0,168
	26	0,005	0,132	4,324	0,004	0,132	4,324
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	0,007	0,274	0,422	0,007	0,276	0,422
	30	-	-	-	-	-	-

Tabela C.20 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 4.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 4)						
Sequência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	0,035	0,452	0,351	0,027	0,342
	4	0,023	0,192	1,052	0,002	1,863
	5	0,030	0,098	0,519	0,009	26,457
	6	0,006	0,331	0,203	0,027	0,206
	7	0,017	0,195	0,126	0,077	0,079
	8	-	-	-	-	-
	9	0,072	0,168	4,328	0,023	5,411
	10	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-
	12	0,001	0,028	1,397	0,035	0,731
	13	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,001	0,128	3,288	0,005	21,425
	15	0,001	0,133	1,465	0,005	1,816
	16	-	-	-	-	-
	17	0,001	0,131	0,851	0,001	0,866
	18	0,001	0,229	18,308	0,002	2,804
	19	0,001	0,129	2,066	0,001	2,183
	20	0,002	0,283	2,222	0,001	2,096
	21	0,005	0,244	0,408	0,012	0,460
	22	0,001	0,167	0,763	0,000	0,733
	23	0,012	0,103	7,302	0,039	1,871
	24	0,019	0,304	1,544	0,059	1,257
	25	0,019	0,244	0,199	0,008	0,218
	26	0,010	0,194	4,255	0,017	5,055
	27	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-
	29	0,004	0,137	0,756	0,002	0,812
	30	-	-	-	-	-

Tabela C.21 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 5.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 5)							
Seqüência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	0,041	0,536	0,311	0,044	0,500	0,368
	4	0,013	0,260	0,586	0,011	0,262	0,575
	5	0,009	0,286	0,617	0,016	0,277	0,618
	6	0,014	0,460	0,355	0,010	0,458	0,360
	7	0,029	0,383	0,095	0,031	0,367	0,100
	8	-	-	-	-	-	-
	9	0,200	0,373	0,508	0,238	0,396	0,456
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	0,039	0,321	0,540	0,026	0,329	0,500
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,002	0,112	1,109	0,001	0,111	1,517
	15	0,001	0,130	0,964	0,001	0,133	0,890
	16	-	-	-	-	-	-
	17	0,002	0,115	1,167	0,002	0,116	1,462
	18	0,001	0,112	2,681	0,002	0,118	1,973
	19	0,000	0,101	1,581	0,001	0,104	1,420
	20	0,001	0,176	0,828	0,002	0,180	0,789
	21	0,003	0,146	0,648	0,004	0,1501	0,700
	22	0,001	0,147	0,915	0,001	0,149	0,849
	23	0,005	0,191	1,020	0,008	0,195	0,894
	24	0,019	0,320	1,184	0,033	0,342	0,790
	25	0,018	0,341	0,256	0,020	0,341	0,254
	26	0,003	0,148	1,785	0,003	0,148	1,814
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	0,005	0,164	0,732	0,007	0,168	0,449
	30	-	-	-	-	-	-

Tabela C.22 – Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 6.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 6)						
Sequência de ECM	Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
	Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	0,033	0,373	0,339	0,029	0,362
	4	0,010	0,198	0,540	0,010	0,198
	5	0,028	0,416	0,696	0,023	0,415
	6	0,012	0,423	0,383	0,011	0,422
	7	0,041	0,121	0,197	0,054	0,125
	8	-	-	-	-	-
	9	0,024	0,260	0,344	0,031	0,295
	10	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-
	12	0,015	0,478	0,726	0,017	0,474
	13	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,002	0,108	0,296	0,002	0,107
	15	0,001	0,143	0,926	0,001	0,144
	16	-	-	-	-	-
	17	0,000	0,064	1,662	0,000	0,065
	18	0,005	0,114	0,660	0,007	0,146
	19	0,000	0,057	3,425	0,001	0,060
	20	0,001	0,106	0,795	0,001	0,108
	21	0,001	0,096	13,985	0,006	0,104
	22	0,000	0,046	4,092	0,000	0,048
	23	0,017	0,192	0,646	0,026	0,197
	24	0,014	0,273	1,221	0,017	0,289
	25	0,019	0,374	0,216	0,021	0,372
	26	0,002	0,179	1,292	0,003	0,178
	27	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-
	29	0,001	0,147	0,281	0,002	0,164
	30	-	-	-	-	-

Tabela C.23-- Resultados do teste para Avaliação_2 da Exatidão na Quantificação da Perfusão na ROI 7.

AVALIAÇÃO_2 DA EXATIDÃO - QUANTIFICAÇÃO DA PERFUSÃO (ROI 7)							
Sequência de ECM		Imagens alinhadas automaticamente			Imagens alinhadas manualmente		
		Error in Fit	A	B	Error in Fit	A	B
ANIMAIS	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-
	3	0,037	0,267	0,399	0,043	0,269	0,390
	4	0,019	0,108	0,261	0,016	0,113	0,274
	5	0,015	0,222	1,547	0,013	0,249	0,569
	6	0,025	0,333	0,365	0,024	0,336	0,359
	7	0,025	0,132	0,135	0,041	0,081	0,366
	8	-	-	-	-	-	-
	9	0,041	0,260	0,146	0,034	0,380	0,082
	10	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-
	12	0,026	0,403	0,640	0,029	0,411	0,575
	13	-	-	-	-	-	-
HUMANOS	14	0,001	0,041	0,404	0,000	0,042	0,350
	15	0,001	0,073	1,037	0,001	0,073	1,099
	16	-	-	-	-	-	-
	17	0,000	0,043	1,221	0,000	0,044	0,934
	18	0,008	0,155	0,493	0,009	0,177	0,323
	19	0,001	0,067	3,332	0,001	0,069	22,796
	20	0,000	0,056	17,405	0,000	0,057	18,085
	21	0,001	0,050	13,857	0,007	0,061	13,894
	22	0,000	0,031	2,284	0,000	0,031	2,031
	23	0,008	0,125	0,863	0,007	0,123	1,156
	24	0,009	0,229	1,078	0,010	0,236	0,896
	25	0,014	0,302	0,119	0,018	0,295	0,127
	26	0,001	0,090	1,123	0,001	0,091	1,022
	27	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-
	29	0,000	0,095	0,199	0,001	0,132	0,134
	30	-	-	-	-	-	-

C.3 Avaliação do Desempenho Computacional (referente à seção 4.4)

Tabela C.24 – Dados para Avaliação do Desempenho Computacional: alinhamento automático x correção manual das imagens pré-alinhadas.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COMPUTACIONAL – ALINHAMENTO AUTOMÁTICO x CORREÇÃO MANUAL															
Sequência	Número de quadros			Alinhamento automático						Correção manual					
				Offsets corrigidos			Tempo de processamento			Offsets corrigidos			Tempo de processamento		
	Total	Excluídos	Usados	[pixel]		[grau]	[seg]		[min]	[pixel]		[grau]	[seg]	[min]	
				X	Y	R	X+Y	R	Total	X	Y	R	X+Y+R	Total	
Animais	1	18	1	17	30	40	14	6,4	8,3	1,2	4	2	0	117,7	2,9
	2	26	7	19	59	51	30	12,6	14,9	1,7	7	18	7	261,8	5,6
	3	24	0	24	67	39	16	10,8	9,2	1,7	5	6	5	189,5	4,6
	4	14	3	11	9	33	5	4,7	5,0	1,0	5	3	4	119,6	2,9
	5	21	0	21	25	54	13	8,9	8,6	1,5	0	13	0	124,7	3,3
	6	19	0	19	18	62	9	7,5	6,2	1,3	1	0	0	72,9	2,3
	7	27	1	26	68	65	57	13,3	16,9	1,7	10	15	17	250,4	5,4
	8	20	2	18	22	39	4	8,3	5,3	1,4	0	6	1	109,5	3,0
	9	29	0	29	80	56	15	11,6	9,1	1,6	0	0	0	120,4	3,3
	10	22	0	22	17	24	9	8,2	6,2	1,3	0	4	0	117,4	3,0
	11	13	0	13	9	26	6	5,3	5,1	1,1	5	0	3	91,8	2,5
	12	21	0	21	32	46	14	9,2	8,2	1,4	0	0	0	63,8	2,2
	13	16	0	16	39	25	13	7,2	7,1	1,3	1	9	2	87,1	2,5
Humanos	14	22	0	22	2	17	1	7,1	2,5	1,4	2	0	0	83,2	2,6
	15	15	0	15	6	10	1	4,6	2,3	1,7	1	4	1	54,0	2,5
	16	10	0	10	11	4	1	3,3	2,2	1,0	4	2	1	42,1	1,6
	17	13	0	13	13	4	0	4,8	1,4	1,2	1	1	0	51,7	1,9
	18	14	0	14	14	7	1	6,4	2,5	1,3	2	0	0	52,6	2,0
	19	14	0	14	25	3	1	6,9	2,6	1,4	11	4	4	80,1	2,6
	20	16	2	14	11	5	1	9,4	4,1	1,4	0	0	0	41,7	1,9
	21	16	0	16	17	14	4	6,1	3,4	1,3	7	11	0	66,2	2,2
	22	12	0	12	5	1	0	5,1	1,5	1,2	0	1	0	30,4	1,6
	23	29	2	27	89	29	12	13,1	8,6	2,4	0	0	0	84,3	3,5
	24	15	1	14	89	14	10	5,8	7,4	1,1	1	0	0	44,7	1,6
	25	24	0	24	51	36	10	11,6	7,1	1,6	4	4	0	100,0	3,0
	26	16	1	15	20	4	1	5,3	2,3	1,2	0	1	0	52,7	2,0
	27	24	1	23	79	22	29	12,5	13,0	1,7	7	6	0	104,8	3,0
	28	16	0	16	10	2	3	6,3	3,4	1,3	0	0	0	29,0	1,6
	29	11	0	11	15	11	2	4,0	3,2	1,0	0	3	0	36,6	1,5
	30	18	0	18	29	3	1	7,4	2,6	1,3	6	7	0	72,9	2,3
Mínimo	10	0	10	2	1	0	3,3	1,4	1,0	0	0	0	29,0	1,5	
Máximo	29	7	29	89	65	57	13,3	16,9	2,4	11	18	17	261,8	5,6	
Média	18,5	0,7	17,8	32,0	24,9	9,4	7,8	6,0	1,4	2,8	4,0	1,5	91,8	2,7	
Desvio	5,3	1,4	5,1	27,1	20,0	12,0	2,9	3,9	0,3	3,2	4,9	3,4	57,1	1,0	

Tabela C.25 – Dados para Avaliação do Desempenho Computacional: alinhamento automático x alinhamento manual.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COMPUTACIONAL – ALINHAMENTO AUTOMÁTICO x MANUAL

Sequência	Número de quadros			Alinhamento automático						Alinhamento manual					
				Offsets corrigidos			Tempo de processamento			Offsets corrigidos			Tempo de processamento		
	Total	Excluídos	Usados	[pixel]		[grau]	[seg]		[min]	[pixel]		[grau]	[min]	[min]	
				X	Y	R	X+Y	R	Total	X	Y	R	X+Y+R	Total	
Animais	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	24	0	24	66	40	14	10,6	7,5	1,5	44	26	10	3,5	4,7
	4	14	4	10	8	30	8	4,5	5,8	1,3	4	27	3	2,0	3,1
	5	21	3	18	17	40	10	8,5	7,9	1,4	23	41	5	3,1	4,3
	6	19	0	19	18	64	11	7,3	6,0	1,9	10	43	1	2,9	4,5
	7	27	1	26	64	71	36	10,9	12,8	1,8	64	105	62	7,9	9,3
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	29	0	29	80	53	14	11,3	7,9	1,8	49	75	2	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	21	1	20	30	44	13	9,1	7,9	1,7	18	32	18	3,3	4,7
	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Humanos	14	22	0	22	2	17	1	6,7	2,3	1,5	2	2	0	1,5	2,8
	15	15	0	15	6	10	0	4,3	1,2	1,4	7	12	0	1,2	2,4
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	17	13	0	13	14	5	0	4,2	1,2	1,1	5	6	3	1,2	2,2
	18	14	0	14	12	4	1	4,6	2,2	1,6	7	1	0	0,7	2,1
	19	14	1	13	18	4	1	6,9	2,4	1,3	23	4	0	1,0	2,2
	20	16	3	13	3	4	0	9,1	4,6	1,4	0	1	0	0,6	1,7
	21	16	0	16	19	15	4	6,0	3,1	1,2	18	3	0	1,1	2,1
	22	12	0	12	5	1	0	5,0	1,4	1,2	6	1	0	0,8	1,8
	23	29	6	23	70	17	7	12,0	7,8	1,6	52	12	2	4,0	5,2
	24	15	0	15	100	13	10	5,7	6,3	1,2	116	8	0	2,9	3,9
	25	24	0	24	49	35	8	11,9	5,7	1,5	63	11	0	3,1	4,3
	26	16	1	15	18	5	1	5,2	2,2	1,4	22	1	0	1,6	2,8
	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	29	11	0	11	14	10	1	3,8	2,1	1,1	7	3	0	1,5	2,5
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mínimo	11	0	10	2	1	0	3,8	1,2	1,1	0	1	0	0,6	1,7	
Máximo	29	6	29	100	71	36	12,0	12,8	1,9	116	105	62	7,9	9,3	
Média	18,6	1,0	17,6	30,7	24,1	7,0	7,4	4,9	1,4	27,0	20,7	5,3	2,4	3,7	
Desvio	5,7	1,7	5,5	29,5	21,6	8,6	2,8	3,1	0,2	29,5	27,7	14,1	1,8	1,9	

C.4 Análise da Variabilidade Intra-Observador (referente à seção 4.5)

Tabela C.26 - Dados para Análise da Variabilidade Intra-Observador com base nos resultados do processo de quantificação: alinhamento automático 1 x alinhamento automático 2.

ANÁLISE DA VARIABILIDADE INTRA-OBSERVADOR														
Sequência	Quantificação do Alinhamento Automático 1 Error in Fit para cada ROI (seção 4.3.1)							Quantificação do Alinhamento Automático 2 Error in Fit para cada ROI (seção 4.3.2)						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Animais	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0,028	0,018	0,017	0,033	0,042	0,030	0,025	0,026	0,018	0,017	0,035	0,041	0,033
	4	0,003	0,016	0,015	0,029	0,015	0,009	0,019	0,003	0,008	0,013	0,023	0,013	0,010
	5	0,013	0,006	0,009	0,035	0,017	0,034	0,025	0,010	0,006	0,004	0,030	0,009	0,028
	6	0,030	0,011	0,007	0,006	0,014	0,011	0,023	0,029	0,011	0,007	0,006	0,014	0,012
	7	0,101	0,013	0,015	0,011	0,034	0,028	0,039	0,130	0,014	0,009	0,013	0,029	0,041
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	0,021	0,017	0,020	0,091	0,217	0,025	0,043	0,017	0,016	0,019	0,072	0,200	0,024
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	0,032	0,019	0,001	0,001	0,043	0,016	0,026	0,036	0,024	0,001	0,001	0,039	0,015
	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Humanos	14	0,005	0,005	0,003	0,002	0,002	0,003	0,000	0,006	0,006	0,004	0,001	0,002	0,002
	15	0,005	0,004	0,004	0,002	0,001	0,002	0,001	0,006	0,004	0,004	0,001	0,001	0,001
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	17	0,000	0,003	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000	0,001	0,004	0,001	0,001	0,002	0,000
	18	0,002	0,003	0,001	0,005	0,001	0,002	0,001	0,003	0,003	0,001	0,001	0,001	0,005
	19	0,001	0,001	0,002	0,002	0,000	0,001	0,001	0,001	0,002	0,003	0,001	0,000	0,000
	20	0,001	0,004	0,003	0,003	0,002	0,001	0,000	0,001	0,004	0,004	0,002	0,001	0,001
	21	0,010	0,012	0,012	0,005	0,002	0,001	0,001	0,011	0,012	0,012	0,005	0,003	0,001
	22	0,000	0,001	0,003	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,004	0,001	0,001	0,000
	23	0,026	0,024	0,019	0,014	0,009	0,026	0,008	0,029	0,022	0,016	0,012	0,005	0,017
	24	0,055	0,011	0,006	0,012	0,015	0,015	0,012	0,058	0,008	0,007	0,019	0,019	0,014
	25	0,007	0,020	0,030	0,026	0,022	0,018	0,022	0,008	0,019	0,034	0,019	0,018	0,019
	26	0,015	0,006	0,004	0,011	0,002	0,003	0,001	0,016	0,006	0,005	0,010	0,003	0,002
	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	29	0,002	0,003	0,006	0,004	0,005	0,001	0,000	0,003	0,003	0,007	0,004	0,005	0,001
	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-