

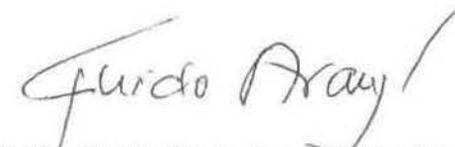
Segmentação de tecidos do cérebro humano em imagens de ressonância magnética e sua avaliação

Este exemplar corresponde à redação final da Tese devidamente corrigida e defendida por Fábio Augusto Menocci Cappabianco e aprovada pela Banca Examinadora.

Campinas, 26 de março de 2010.



Prof. Dr. Alexandre Xavier Falcão
(IC-UNICAMP) (Orientador)



Prof. Dr. Guido Costa Souza de Araújo
(IC-UNICAMP) (Co-orientador)

Tese apresentada ao Instituto de Computação, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciência da Computação.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Bibliotecária: Crislene Queiroz Custódio – CRB8 / 7966

Cappabianco, Fábio Augusto Menocci

C173s Segmentação de tecidos do cérebro humano em imagens de ressonância magnética e sua avaliação / Fábio Augusto Menocci Cappabianco -- Campinas, [S.P. : s.n.], 2010.

Orientadores : Alexandre Xavier Falcão ; Guido Costa Souza de Araújo

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Computação.

1. Processamento de imagens. 2. Cérebro - Imagem de ressonância magnética. 3. Segmentação de imagens. I. Falcão, Alexandre Xavier. II. Araújo, Guido Costa Souza de. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Computação. IV. Título.

Título em inglês: Human brain magnetic resonance-image segmentation and its evaluation.

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1. Image processing. 2. Brain - magnetic resonance-image. 3. Image segmentation.

Área de concentração: Processamento e análise de imagens

Titulação: Doutor em Ciência da Computação

Banca examinadora: Prof. Dr. Alexandre Xavier Falcão (IC-UNICAMP)
Prof. Dr. Bruno Motta de Carvalho (DIMAp-UFRN)
Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa (IFSC-USP/SC)
Prof. Dr. Fernando Cendes (FCM-UNICAMP)
Prof. Dr. Anderson de Rezende Rocha (IC-UNICAMP)

Data da defesa: 24/02/2010

Programa de Pós-Graduação: Doutorado em Ciência da Computação

TERMO DE APROVAÇÃO

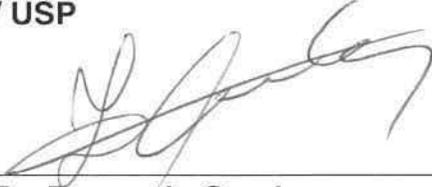
Tese Defendida e Aprovada em 24 de fevereiro de 2010, pela Banca examinadora composta pelos Professores Doutores:



Prof. Dr. Bruno Motta de Carvalho
DIMAp / UFRN



Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa
IFCS / USP



Prof. Dr. Fernando Cendes
FCM / UNICAMP



Prof. Dr. Anderson de Rezende Rocha
IC / UNICAMP



Prof. Dr. Alexandre Xavier Falcão
IC / UNICAMP

Segmentação de tecidos do cérebro humano em imagens de ressonância magnética e sua avaliação

Fábio Augusto Menocci Cappabianco¹

21 de Dezembro de 2009

Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Alexandre Xavier Falcão (IC-UNICAMP) (Orientador)
- Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa (IFSC-USP-SC)
- Prof. Dr. Bruno Motta de Carvalho (DIMAp-UFRN)
- Prof. Dr. Anderson de Rezende Rocha (IC-UNICAMP)
- Prof. Dr. Roberto de Alencar Lotufo (FEEC-UNICAMP)
- Prof. Dr. Nelson Delfino d'Ávila Mascarenhas (Depto. de Computação-UFSscar) –
Suplente
- Prof. Dr. Ricardo da Silva Torres (IC-UNICAMP) – Suplente

¹Suporte financeiro de: Bolsas Capes e Fapesp (processo 05/59902-7) 2005–2009

Resumo

A segmentação de tecidos cerebrais se tornou fundamental para a neurologia no tratamento e diagnose de pacientes. Muitas contribuições têm aprimorado as metodologias de segmentação mas, ainda há muito a ser feito. De fato, ruídos provenientes da aquisição da imagem, a enorme quantidade de dados, variações anatômicas decorrentes de doenças, diferença de idade e sexo, além de incisões cirúrgicas são alguns dos desafios enfrentados. Além disso, é muito difícil gerar padrões ouro dos tecidos cerebrais contidos nas imagens de ressonância magnética e também escolher métricas apropriadas para avaliar uma determinada metodologia de segmentação de tecidos. Neste contexto, apresentamos uma revisão das operações de pré-processamento mais populares da literatura, bem como das diversas metodologias propostas para a segmentação de tecidos. Também apresentamos uma metodologia inovadora para a segmentação dos tecidos de substância branca, substância cinzenta e líquido cérebro espinhal baseada no algoritmo de agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos, com as seguintes características desejáveis: baixo tempo de processamento, robustez, alta acurácia, ajuste intuitivo de parâmetros, adaptabilidade a imagens de diferentes protocolos e a variações anatômicas, e efetividade ao corrigir o efeito de heterogeneidade de campo magnético. Avaliamos a metodologia quantitativamente e qualitativamente, comparando-a com dois métodos populares da literatura sobre cinco bases de dados de modalidades e anatomias diferentes. A avaliação quantitativa leva em conta o intervalo de operação das metodologias, e a avaliação qualitativa leva em conta o ponto de vista de especialistas com respeito à acurácia das segmentações. Assim, acreditamos que a metodologia de segmentação de tecidos cerebrais agrega importantes contribuições ao estado da arte. Já a metodologia de avaliação proposta evidencia a importância da escolha de métricas apropriadas na análise de imagens médicas.

Abstract

Segmentation of brain tissues from MR-images has become crucial to advance research, diagnosis and treatment in Neurology. Despite the large number of contributions, brain tissue segmentation is still a challenge, due to problems in image acquisition, large data sets, and anatomical variations caused by surgery, pathologies and differences in sex and age. Another difficulty is to create reliable ground truths for evaluation, which also requires suitable metrics. In this work, we review the most important pre-processing operations, as well as the most popular brain tissues segmentation methods. We also propose a new approach based on optimum-path forest clustering, which improves previous works on various aspects: speed, robustness, accuracy, intuitive tuning of parameters and adaptability to different imaging modalities and anatomies. The effectiveness of the approach can be noticed in both inhomogeneity correction and in white matter, gray matter and cerebral-spinal fluid segmentation. The method is evaluated quantitatively and qualitatively by taking into account two other popular methods, five datasets from different modalities, an operational range of parameters for each method and scores from distinct specialists. The results reveal a significant contribution to the state-of-the-art and emphasize the importance of suitable evaluation metrics in medical image analysis.

Agradecimentos

Agradeço nesta tese, assim como faço todos os dias, ao soberano do universo, Jeová (Revelação 4:11). Agradeço para que seu nome seja exaltado em todos os meus trabalhos (Salmos 83:18).

Agradeço à Fapesp (05/59902-7) e à Capes pelos recursos financeiros concedidos, devidos ao trabalho árduo (Eclesiastes 2:24).

Sou grato a meu orientador, co-orientador, colegas de trabalho e funcionários do Instituto de Computação da Unicamp, pelo companheirismo. Este trabalho também é parte dos esforços de todos (Provérbios 15:22).

Agradeço também aos meus pais, por cuidarem bem de mim e de meus dois irmãos (Provérbios 23:22). Agradeço aos meus irmãos pelo companheirismo de toda a vida (Gênesis 45:14,15). Expresso também meu profundo amor pela minha querida esposa (Provérbios 31:10). E agradeço a todos os meus parentes e amigos com quem compartilho com alegria todas as coisas (Filipenses 2:18).

Sumário

Resumo	vi
Abstract	vii
Agradecimentos	viii
1 Introdução	1
2 Pré-Processamento da Imagem de Ressonância Magnética	6
2.1 Padronização do espaço da imagem	7
2.2 Padronização e suavização do brilho da imagem	10
2.3 Delineamento do Cérebro	10
3 Correção da heterogeneidade de campo	14
3.1 Correção de heterogeneidade baseada nos voxels da superfície do cérebro .	18
3.2 Correção de heterogeneidade com base nos voxels de substância branca . .	20
4 Agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos	26
5 Segmentação de tecidos do cérebro	32
5.1 Segmentação de tecidos utilizando o algoritmo de floresta de caminhos ótimos	35
5.1.1 Aceleração da segmentação da imagem	36
5.1.2 Aprimoramento da amostragem e da rotulação dos tecidos cerebrais	37
5.1.3 Escolha de parâmetros para o agrupamento por OPF	40
5.1.4 Divisões anatômicas do cérebro	40
6 Métodos de avaliação de segmentação	44
6.1 Avaliação pela curva DOC	47
6.2 Análise qualitativa	49

7 Experimentos e resultados	50
7.1 Experimentos quantitativos	51
7.2 Experimentos qualitativos	55
7.3 Avaliação do tempo de execução	56
7.4 Avaliação de segmentação do cérebro por partes	58
8 Conclusões e Trabalhos Futuros	60
A Lista de Símbolos	63
Bibliografia	65

Lista de Tabelas

7.1	Comparação dos métodos, dois-a-dois, sobre as bases IBSR e BWP, por meio de t-testes pareados. São listados os valores de P.	55
7.2	A média das notas de dois especialistas para as segmentações dos métodos OPF, FAST e PVC para as imagens das bases UNICAMP, UPENN e PACIENT. A última coluna apresenta a média das notas para as bases de imagens.	56
7.3	Comparação de métodos dois-a-dois, sobre as bases UPENN, UNICAMP e PACIENT por meio do t-test pareado das notas dadas por especialistas. São listados os valores de P.	56
7.4	Principais fraquezas de cada método, apontadas pelos especialistas sobre cada base de imagens, em suas inspeções visuais.	57
7.5	Tempos de execução mínimo, médio e máximo dos métodos OPF, PVC e FAST sobre as bases UNICAMP, IBSR e as imagens ponderadas em T1 da base BWP.	57

Lista de Figuras

1.1	(a) Imagem de ressonância magnética ponderada em T1. (b) A segmentação da imagem em substância branca (em cinza claro), substância cinzenta (em cinza escuro) e líquido cérebro-espinhal (em preto).	2
1.2	Exemplos de estruturas que podem ser segmentadas após a segmentação dos tecidos do cérebro. O contorno roxo é o ventrículo esquerdo, o contorno vermelho é o ventrículo direito, o contorno azul é o núcleo caudado esquerdo, o contorno verde é o núcleo caudado direito, o contorno amarelo é o putamem esquerdo e o contorno laranja é o putamem direito.	2
1.3	Exemplos de problemas a serem tratados na segmentação de tecidos cerebrais em imagens médicas. O cérebro da imagem (a) apresenta um ruído de alta frequência devido a movimentos do indivíduo durante sua aquisição. Na imagem (b), o efeito da heterogeneidade de campo fez com que o lobo posterior do telencéfalo e o cerebelo ficassem mais claros. Na imagem (c), há um caso de variação anatômica comum em pacientes e indivíduos de idade avançada. Na imagem (d), o cérebro contém ruídos devido ao aparato de leitura e é pobre no contraste entre as substâncias branca e cinzenta, em especial nos giros.	4
2.1	As três modalidades de imagens de ressonância magnética consideradas nesta tese são: (a) T1, (b) T2 e (c) PD.	6
2.2	O método de segmentação de tecidos proposto consiste de apenas três etapas: (1) delineamento do cérebro; (2) correção de heterogeneidade; (3) e segmentação dos tecidos, utilizando o algoritmo de agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos.	7
2.3	(a) Imagem original com poucas fatias coronais. (b) Imagem interpolada, cujos voxels são cúbicos.	8
2.4	(a) Imagem original. (b) Imagem interpolada e alinhada pelo plano médio-sagital. O plano é representado pela linha verde nas visões axial e coronal.	9

2.5	Histogramas de duas imagens da mesma modalidade: (a) e (b) antes da padronização de brilho; e (c) e (d) após a padronização de brilho. Note que depois de padronizados os brilhos, os histogramas apresentam seus picos e vales com valores mais próximos do que originalmente.	11
2.6	(a) Imagem interpolada de protocolo de aquisição T2. (b) Cérebro (telencéfalo e cerebelo) delineado pelo método BET.	12
3.1	Cérebro delineado e o brilho de alguns voxels de substância branca (A=1366, C=1073, E=1016) e de substância cinzenta (B=1080, D=827, F=788). Os brilhos de C, E e B podem levar um método automático a uma segmentação incorreta.	15
3.2	A imagem destaca a superfície do cérebro, dado que o líquido cérebro espinhal foi removido. A maior parte do contorno é constituído de voxels de substância cinzenta.	19
3.3	Exemplo de correção da heterogeneidade tendo como base os voxels de substância cinzenta situados na superfície do cérebro. Fatia do cérebro (a) antes e (b) depois do processamento.	20
3.4	Imagem e histograma de cérebro cujo brilho médio da substância branca é muito difícil se estimar.	21
3.5	(a) Imagem contendo um cérebro delineado. Podemos observar o brilho de alguns voxels de substância branca (A=1366, C=1073, E=1016) e de substância cinzenta (B=1080, D=827, F=788). Os brilhos de C, E e B podem levar um método automático a uma segmentação incorreta. (b) O mesmo cérebro após aplicado o método de correção de heterogeneidade pelos brilhos máximos. A intensidade dos mesmos pontos de substância branca (A=1572, C=1526, E=1535) e de substância cinzenta podem ser observados (B=1276, D=1243; F=1277). Há uma clara distinção entre os brilhos dos voxels de substância branca e cinzenta na imagem corrigida, o que facilita a segmentação automática dos tecidos.	23
3.6	(a) Imagem de ressonância magnética do cérebro, ponderada em T2. (b) Imagem corrigida pelo método proposto, utilizando a Equação 3.7. (c) Imagem de resíduo da correção. O contraste destas imagens foi intensificado para facilitar sua observação.	24
3.7	(a) Imagem de ressonância magnética do cérebro, ponderada em PD. (b) Imagem corrigida pelo método proposto, utilizando a Equação 3.7. (c) Imagem de resíduo da correção. O contraste destas imagens foi intensificado para facilitar sua observação.	25

4.1	(a) Espaço de características com concentrações de elementos diferentes em grupos. Um número de grupos diferente é identificado dependendo da escala escolhida. Possíveis soluções são (b) quatro e (c) cinco grupos, onde dois deles se tocam.	29
4.2	Agrupamento pelo OPF. Os arcos conectam as amostras às k amostras mais próximas (k -nn na figura) para formar um grafo. O grafo é então ponderado nos nós por suas respectivas densidades. O Algoritmo 1 do OPF gera então um conjunto de partições. O processo é repetido para $k \in 1, 2, \dots, k_{\max}$ a fim de encontrar o grafo cujo agrupamento possui o menor corte normalizado segundo a Equação 4.3 (linha tracejada na figura).	31
5.1	A segmentação dos tecidos do cérebro por OPF é composta de quatro etapas: amostragem aleatória dos voxels do cérebro, agrupamento das amostras por OPF, atribuição de rótulo às partições e propagação dos rótulos aos demais voxels do cérebro. A segmentação é repetida até que um bom resultado, de acordo com alguns critérios pré-estabelecidos, seja alcançado (linhas pontilhadas).	38
5.2	Divisão do cérebro em telencéfalo (em azul) e cerebelo (em amarelo).	41
5.3	Particionamento do telencéfalo em hemisfério esquerdo (em azul) e hemisfério direito (em amarelo).	42
5.4	(a) Ruídos presentes na região do casco do telencéfalo. (b) Particionamento do telencéfalo em casco e miolo. O casco é subdividido em 10 partes menores, definindo regiões pouco influenciadas pela heterogeneidade.	43
6.1	Quatro medidas básicas – Verdadeiro Positivo (VP), Verdadeiro Negativo (VN), Falso Positivo (FP) e Falso Negativo (FN) – que provêm da sobreposição da segmentação (O_s) e do gabarito (O_g), dado o domínio da imagem D	45
6.2	Exemplo de gráfico com pontos de operação e curva DOC interpolada.	48
7.1	A medida λ_5 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base IBSR. As colunas Λ_5 e Ψ_5 contêm a avaliação dos métodos sobre a base IBSR como um todo. Valores menores indicam uma acurácia maior.	52
7.2	A medida λ_6 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base IBSR. A coluna Λ_6 contém a avaliação dos métodos sobre a base IBSR como um todo. Valores maiores indicam melhor desempenho.	52

7.3	Exemplos de pontos operacionais e suas curvas DOC interpoladas, sobre a imagem 15 da base IBSR dos métodos: (a) OPF, (b) FAST, e (c) PVC. Os pontos de operação correspondem à execução dos métodos após refinamento em torno da melhor instância de parâmetros, de modo que cada gráfico contém 256 pontos. No caso do gráfico PVC a aparente pequena quantidade de pontos é, na verdade, efeito de sobreposição de resultados semelhantes.	53
7.4	A medida λ_5 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base BWP. As colunas Λ_5 e Ψ_5 contém a avaliação dos métodos sobre a base BWP, separada por modalidade. Valores menores indicam uma acurácia maior.	54
7.5	A medida λ_6 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base BWP. A coluna Λ_6 contém a avaliação dos métodos sobre a base BWP, separada por modalidade. Valores maiores indicam melhor desempenho.	54
7.6	Uma fatia para exemplificar (a) cérebro em imagem original da base UNICAMP (b) tecidos segmentados pelo método OPF, (c) tecidos segmentados pelo método FAST e (d) tecidos segmentados pelo método PVC. Em amarelo está representada a segmentação da substância cinzenta e em azul a segmentação do líquido cérebro-espinhal. O restante do cérebro, que não está colorido, é a região de substância branca.	58
7.7	(a) Fatia de cérebro da base UNICAMP com alto nível de ruído nas laterais e a segmentação da substância branca por OPF (b) sobre o cérebro completo, sem correção de heterogeneidade e (c) sobre o cerebelo e telencéfalo dividido em casco e miolo, sem correção de heterogeneidade.	59

Capítulo 1

Introdução

O suporte dado pela computação à pesquisa médica é essencial para o seu desenvolvimento, o que inclui mais segurança, agilidade e precisão no diagnóstico e tratamentos de pacientes. Um exemplo disso são os programas de visualização, segmentação e análise de imagens médicas adquiridas por ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia e de outras modalidades. Tais soluções viabilizam uma atuação dinâmica, não incisiva e precisa dos profissionais da saúde no diagnóstico de enfermidades, em estudos de casos e de populações e em procedimentos cirúrgicos.

Mais especificamente, a segmentação de tecidos cerebrais em imagens de ressonância magnética auxilia no estudo e tratamento de doenças que geram atrofia das regiões do hipocampo e do córtex entorrinal tais como Alzheimer [57, 61, 58], Epilepsia [26, 27], demência fronto-temporal [28], esquizofrenia [12] e enxaqueca [93] entre outras aplicações [131, 62, 84].

A segmentação dos tecidos de substância branca e cinzenta e do líquido cérebrospinal, conforme a Figura 1.1, permite que um especialista tenha uma visão privilegiada dos tecidos em uma imagem com cores distintas e possibilita a quantificação dos seus volumes. A segmentação de tecidos é um dos requisitos também para o estudo de populações [21, 119] e na comparação de populações com pacientes das patologias citadas anteriormente. A segmentação dos tecidos também abre caminho para algumas aplicações mais específicas como a segmentação de ventrículos, núcleo caudado e putamem [60, 97, 50, 15, 98] (Figura 1.2).

Se por um lado, segmentar manualmente os tecidos de um único cérebro é uma tarefa enfadonha que consome horas de trabalho de um especialista [112], por outro lado, as contribuições para o desenvolvimento de metodologias automáticas têm sido vastas. Nos últimos anos, dezenas de artigos têm sido publicados, propondo técnicas inovadoras e aprimoramentos para a segmentação de tecidos é para técnicas de pré-processamento que facilitam a segmentação [89, 14, 122, 18]. Apesar destes esforços, a segmentação de

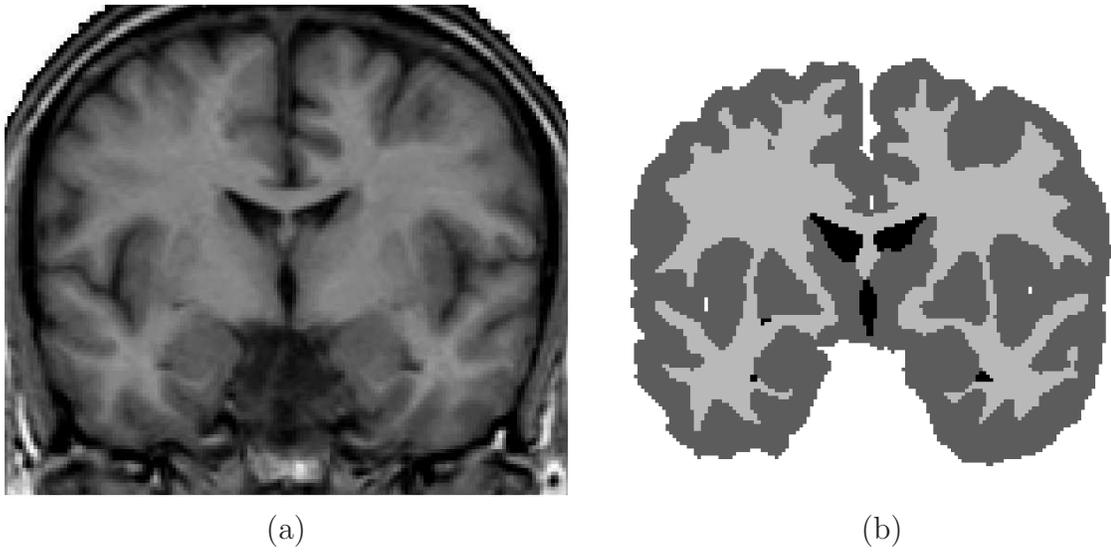


Figura 1.1: (a) Imagem de ressonância magnética ponderada em T1. (b) A segmentação da imagem em substância branca (em cinza claro), substância cinzenta (em cinza escuro) e líquido cérebro-espinhal (em preto).

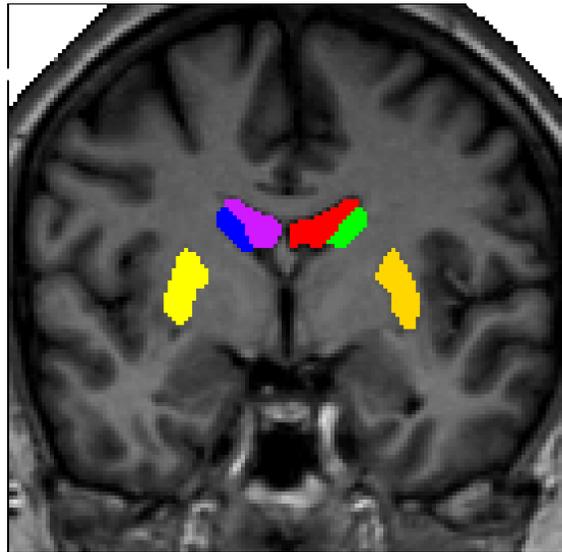


Figura 1.2: Exemplos de estruturas que podem ser segmentadas após a segmentação dos tecidos do cérebro. O contorno roxo é o ventrículo esquerdo, o contorno vermelho é o ventrículo direito, o contorno azul é o núcleo caudado esquerdo, o contorno verde é o núcleo caudado direito, o contorno amarelo é o putamem esquerdo e o contorno laranja é o putamem direito.

tecidos continua sendo um grande desafio. A qualidade deficiente das imagens e o enorme volume de dados demandam um longo tempo de processamento e dificultam a percepção de soluções eficazes. Além disso, as imagens de ressonância magnética estão sujeitas a um ruído de baixa frequência denominado heterogeneidade de campo magnético [106], que é um verdadeiro desafio para os métodos automáticos de segmentação. Acrescenta-se a isto, ruídos provenientes do aparato de leitura e de movimentos do indivíduo durante a aquisição da imagem (Figura 1.3).

Não só a segmentação, mas também a avaliação e comparação das soluções existentes constituem-se em outro grande desafio. Diferentemente da grande maioria dos problemas de segmentação de imagens, não existe um padrão ouro ou gabarito amplamente aceito pela comunidade científica como verdadeiro para os cérebros de pacientes e controles. Pesquisadores devotaram esforços para gerar modelos sintéticos de imagens do cérebro cujo padrão-ouro é mais confiável [102], mas estes modelos não reproduzem os desafios e a variedade das imagens reais [33]. Além disso, os voxels¹ não são pequenos o suficiente para representar um único tecido nas regiões de transição, gerando assim o efeito denominado volume parcial, que torna a análise da imagem ainda mais complexa.

Tendo em vista tais desafios, esta tese apresenta uma frente de pesquisa completa, para a segmentação dos tecidos cerebrais e sua avaliação. Esta frente é composta de uma inovadora metodologia para a correção de heterogeneidade de campo, baseada em mapeamento de superfície [36, 103, 130, 79] e da segmentação dos tecidos cerebrais propriamente dita, baseada no algoritmo de agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos (OPF em inglês) [95, 94]. A tese inclui também uma revisão e análise das etapas de pré-processamento mais populares da literatura, como o delineamento do cérebro² nas imagens de ressonância magnética [96, 108, 99, 80].

Esta tese propõe também uma metodologia de avaliação da solução apresentada e sua comparação com trabalhos populares da literatura [103, 128]. A metodologia é composta de uma extensa análise quantitativa e outra qualitativa. A avaliação quantitativa baseia-se na análise da curva *Delineation Operating Characteristic* (DOC) [116] que consiste de uma rigorosa abordagem que leva em conta os parâmetros de entrada dos métodos analisados e a avaliação qualitativa é realizada por especialistas que aferem e dão notas para as segmentações dos métodos considerados.

Durante a tese, foram publicados três artigos em conferência internacional [23, 25, 22], sendo dois deles relacionados ao desenvolvimento de operadores de processamento de imagens em *Hardware*, e um artigo em revista internacional [94]. As contribuições mais recentes e seus resultados estão sendo submetidos, para publicação em revista interna-

¹A palavra voxel é utilizada nesta tese para definir à unidade mínima e indivisível que compõe uma imagem de três dimensões. Um voxel é um hexaedro, composto de seis faces retangulares, dispostas perpendicularmente entre si.

²Nesta tese, cérebro é o tecido nervoso composto pelo telencéfalo e o cerebelo.

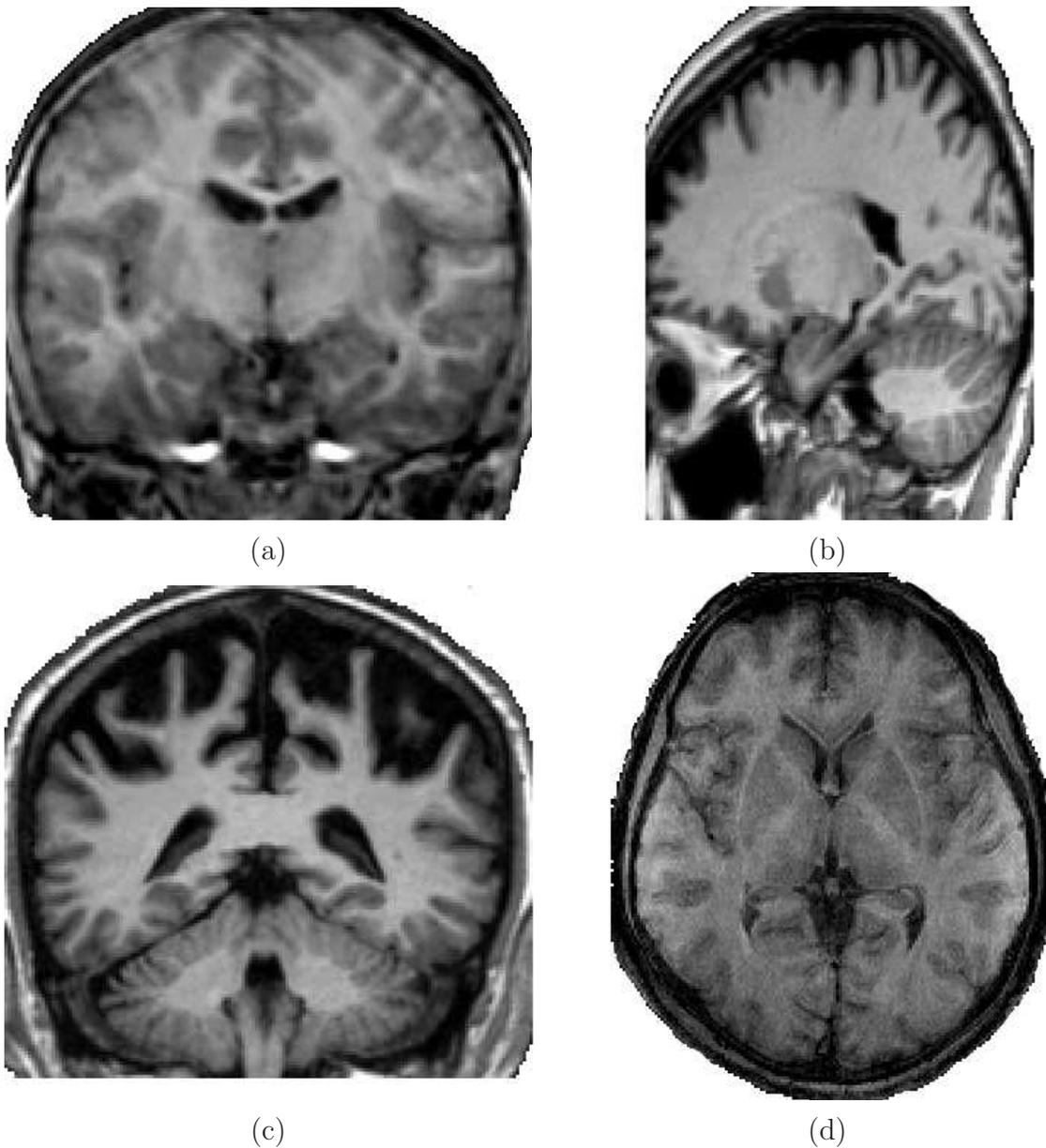


Figura 1.3: Exemplos de problemas a serem tratados na segmentação de tecidos cerebrais em imagens médicas. O cérebro da imagem (a) apresenta um ruído de alta frequência devido a movimentos do indivíduo durante sua aquisição. Na imagem (b), o efeito da heterogeneidade de campo fez com que o lobo posterior do telencéfalo e o cerebelo ficassem mais claros. Na imagem (c), há um caso de variação anatômica comum em pacientes e indivíduos de idade avançada. Na imagem (d), o cérebro contém ruídos devido ao aparato de leitura e é pobre no contraste entre as substâncias branca e cinzenta, em especial nos giros.

cional qualis A1 (*Medical Image Analysis*, Elsevier). O artigo já está escrito e revisado por dois dos autores [24].

Deste modo, o restante da tese é apresentado na seguinte ordem: O Capítulo 2 é dedicado à revisão e análise das técnicas de pré-processamento. O Capítulo 3 contém uma revisão dos métodos de correção de heterogeneidade da literatura e os métodos de correção desenvolvidos durante o doutorado. O Capítulo 4 contém uma explanação do algoritmo de agrupamento de dados por OPF, que é a base para a segmentação de tecidos utilizada neste trabalho e detalhada no Capítulo 5. Seguimos então com o Capítulo 6 que discorre sobre os métodos de avaliação quantitativa e qualitativa de segmentações de tecidos cerebrais, cujos experimentos e resultados são apresentados no Capítulo 7. A tese é finalizada no Capítulo 8 contendo as conclusões, contribuições e trabalhos futuros.

Capítulo 2

Pré-Processamento da Imagem de Ressonância Magnética

A segmentação de tecidos cerebrais em imagens de ressonância magnética requer alguns cuidados. Por causa do alto nível de ruídos, falta de contraste, heterogeneidade e variabilidade anatômica, conforme ilustrado na Figura 1.3, uma série de operações de pré-processamento podem ser necessárias para uma boa segmentação. As operações variam de acordo com a abordagem escolhida e com a modalidades da ressonância (i.e. T1, T2 ou PD), conforme ilustrado na Figura 2.1.

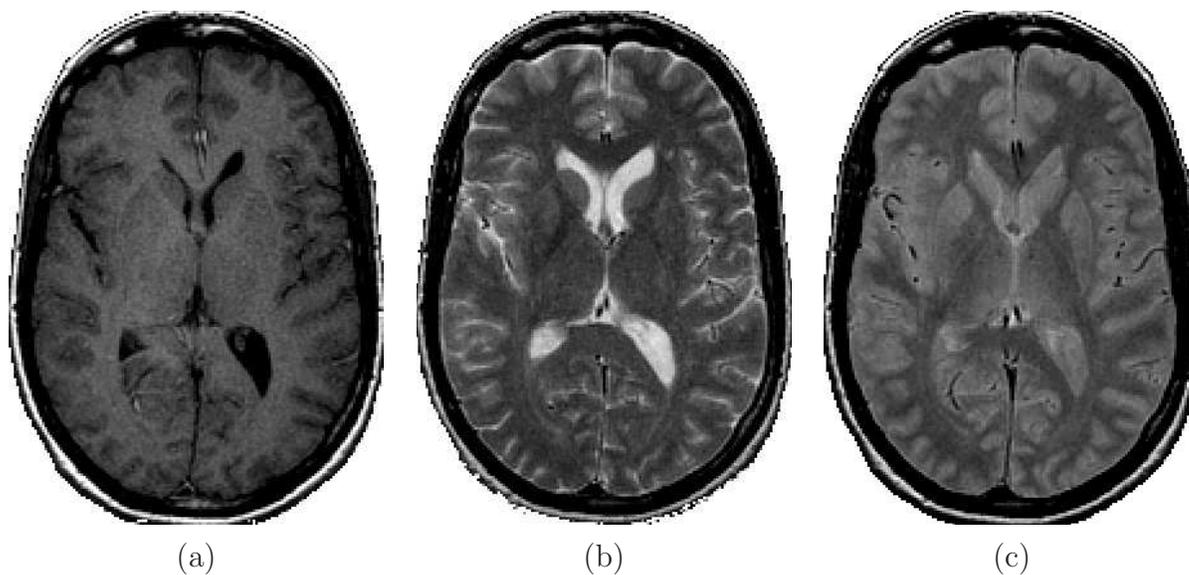


Figura 2.1: As três modalidades de imagens de ressonância magnética consideradas nesta tese são: (a) T1, (b) T2 e (c) PD.

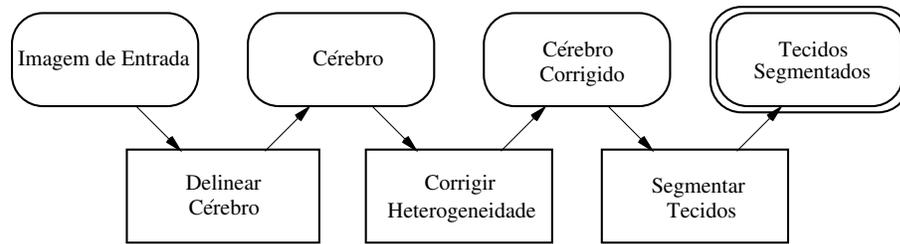


Figura 2.2: O método de segmentação de tecidos proposto consiste de apenas três etapas: (1) delineamento do cérebro; (2) correção de heterogeneidade; (3) e segmentação dos tecidos, utilizando o algoritmo de agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos.

Entre os pré-processamentos mais populares destacam-se a padronização do espaço [76, 51, 80, 102] e do brilho da imagem [85, 73] e o delineamento do cérebro na imagem original [96, 108, 99]. A correção de heterogeneidade de campo [54, 14, 122] também é um pré-processamento e será considerada à parte no Capítulo 3

A ordem em que estas operações devem ser realizadas já foi amplamente pesquisada. Foi sugerido em [72] que a correção da heterogeneidade de campo deve ser realizada antes da padronização do intervalo de brilho e que a correção de heterogeneidade não melhora de modo significativo o delineamento do cérebro [49].

Como parte integrante desta tese, nós desenvolvemos duas metodologias de correção de heterogeneidade e uma de segmentação de tecidos. O único pré-processamento requisitado por todas elas é o delineamento do cérebro, conforme ilustrado na Figura 2.2. Outros pré-processamentos podem ser necessários, dependendo do algoritmo de delineamento utilizado.

2.1 Padronização do espaço da imagem

A padronização espacial é constituída de um conjunto de transformações sobre uma imagem, com o intuito de representá-la em uma determinada orientação [80]. O objetivo pode ser de mapear o cérebro a um volume modelo ou atlas [76, 51, 102]. O método de segmentação proposto nesta tese e alguns outros [103, 128, 10] não requerem padronização espacial da imagem. No entanto, alguns métodos de delineamento do cérebro requerem uma padronização [80].

Algumas das transformações utilizadas na padronização espacial são escalonamento (ampliação ou contração), rotação, translação, alongamento e interpolação. A interpolação, por exemplo, reconstitui fatias do volume que foi pouco amostrado, resultando em uma imagem isotrópica. Assim, a imagem passa a ter fatias mais representativas do volume (Figura 2.3). A interpolação é necessária para métodos de delineamento do cérebro

e de segmentação de tecidos que se baseiam em atlas ou modelos do cérebro [9, 51, 80].

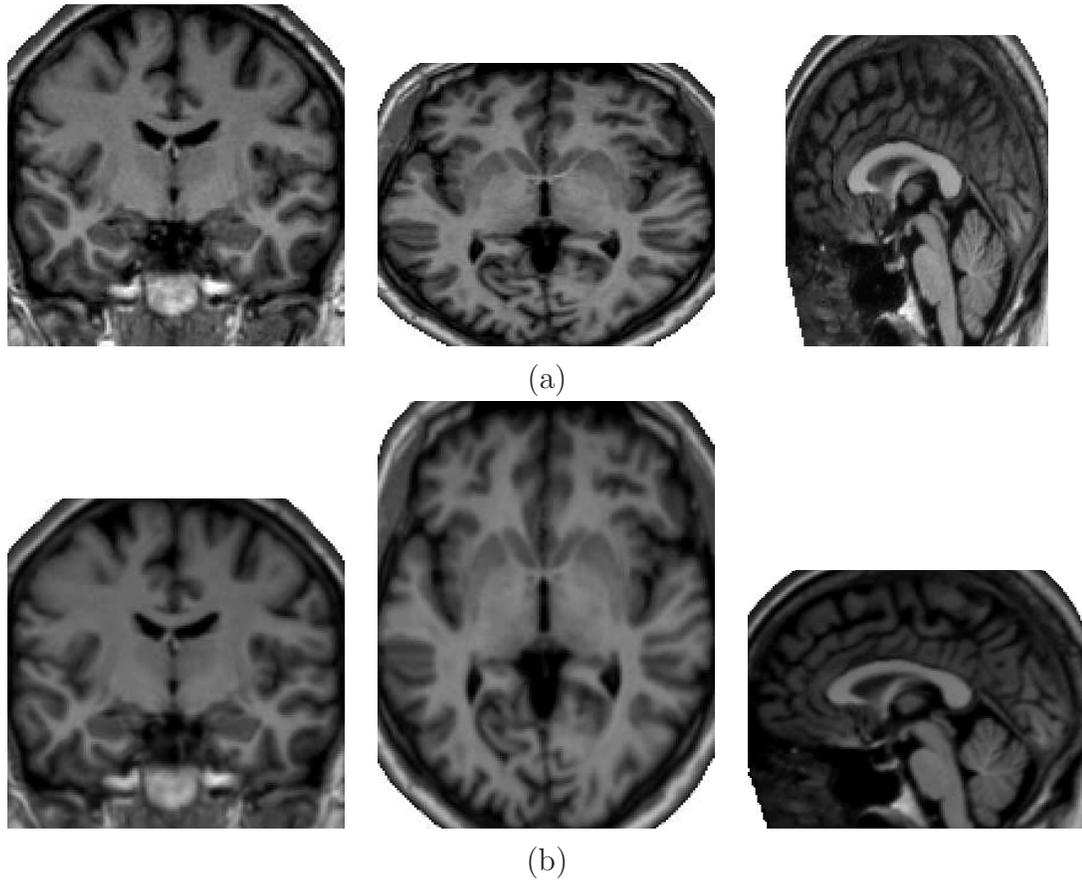


Figura 2.3: (a) Imagem original com poucas fatias coronais. (b) Imagem interpolada, cujos voxels são cúbicos.

Apesar de auxiliar na segmentação e muitas vezes serem necessárias, as transformações espaciais devem ser utilizadas com cautela. Elas podem deformar o conteúdo original da imagem e até mesmo descaracterizá-la [16]. As transformações de translação não afetam o conteúdo da imagem, desde que o cérebro não fique fora do domínio da imagem. Na contração, por sua vez alguns voxels deixam de ser representados na escala menor. A ampliação e a interpolação, aumentam a informação da imagem, por incluir voxels intermediários a alguns voxels vizinhos existentes, estimando seu brilho pelos vizinhos. No caso da interpolação as bordas da imagem podem ser suavizadas prejudicando a segmentação. O alongamento e a rotação deformam a imagem por representá-la em um espaço cuja resolução não comporta a imagem no espaço original.

Grande parte dos métodos de segmentação de tecidos cerebrais utiliza um atlas probabilístico para inicializar algoritmos ou para segmentar os tecidos [118, 132, 9, 92, 20].

Assim, a imagem é mapeada para o espaço padrão do atlas utilizado¹. Este mapeamento consiste em rotacionar, transladar, escalonar e alongar o cérebro sobrepondo-o a um modelo do cérebro. Outros métodos, como [80, 81], geram um modelo do cérebro a partir do registro rígido de algumas segmentações. As imagens podem ser escalonadas e alinhadas com o plano médio-sagital [59, 3] a fim de reduzir o tempo de execução (Figura 2.4).

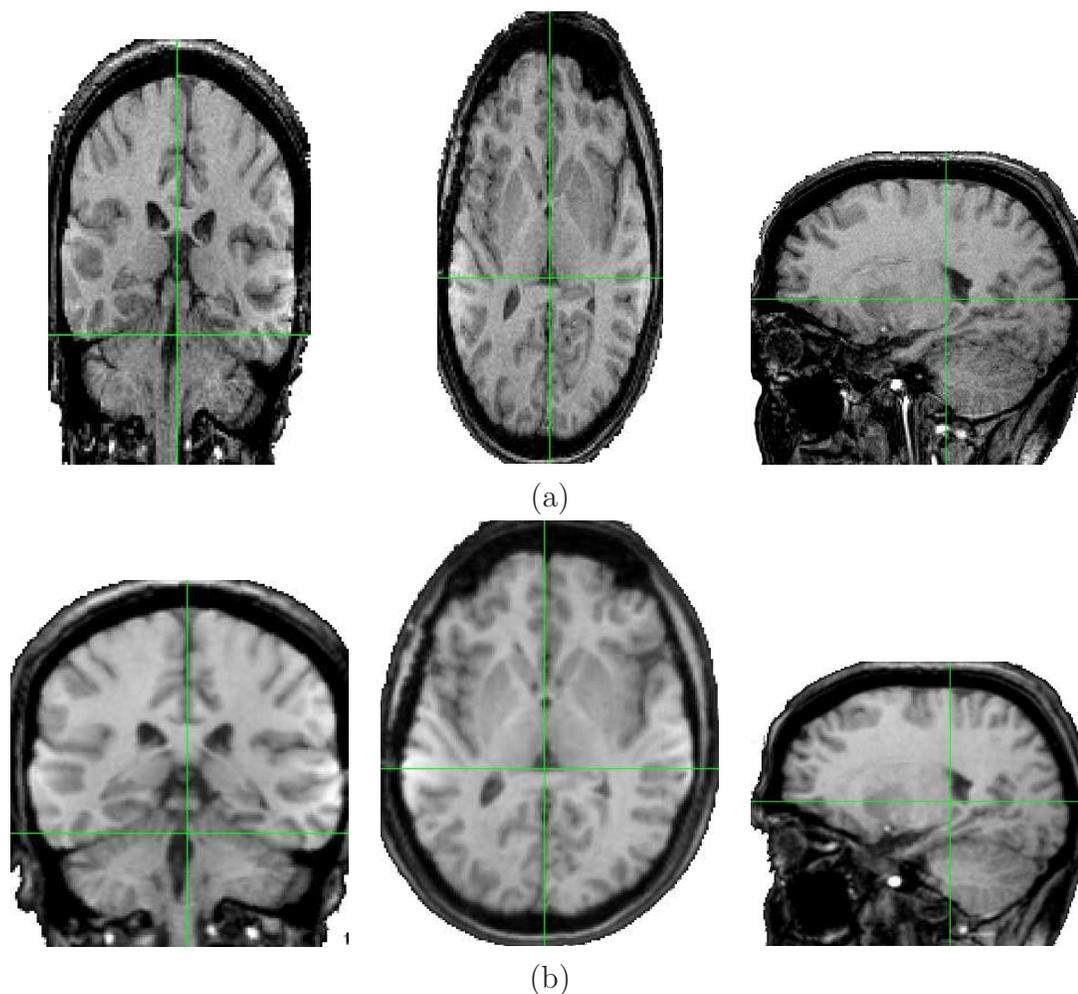


Figura 2.4: (a) Imagem original. (b) Imagem interpolada e alinhada pelo plano médio-sagital. O plano é representado pela linha verde nas visões axial e coronal.

¹A grande maioria dos atlas foram constituídos no espaço de *Talairach* [111]

2.2 Padronização e suavização do brilho da imagem

A intensidade de brilho média de cada tecido varia de acordo com o protocolo de aquisição utilizado, o ajuste do transdutor de ressonância e também com a utilização de contrastes. O brilho médio dos tecidos pode mudar também após a utilização de transformações como suavização e correção de heterogeneidade. A padronização do brilho da imagem [85, 73] tem por objetivo aproximar o brilho médio de cada tecido a um valor padrão (Figura 2.5), facilitando a sua segmentação por algoritmos que baseiam-se no brilho dos voxels [50, 64]. Após a padronização, o brilho médio dos tecidos aproxima-se de um valor esperado. No entanto, para cada modalidade da ressonância (e.g. T1, T2 e PD) devemos utilizar uma padronização diferente. O ajuste do transdutor de ressonância também deve ser o mesmo, do contrário a padronização pode gerar médias de brilhos longe das esperadas ou descaracterizar a imagem.

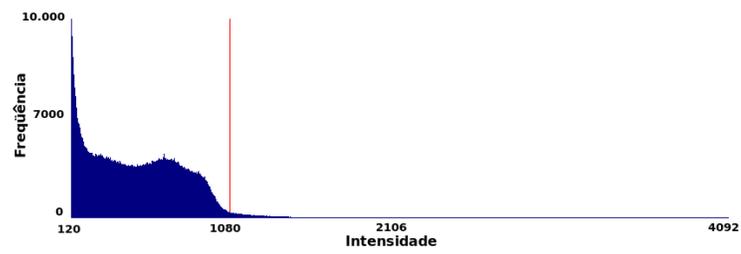
Além de padronizar o brilho da imagem, alguns métodos suavizam ou filtram os ruídos de alta frequência, utilizando um filtro *gaussiano* [7, 9]. Apesar deste filtro remover ruídos de alta frequência, ele afeta os métodos de segmentação de tecidos, acarretando em uma segmentação fora dos padrões anatômicos da imagem. Uma opção mais interessante é filtrar a imagem por difusão anisotrópica [88], usada em [101, 132, 51, 92]. Outros métodos, assim como o proposto nesta tese, utilizam informações de vizinhança de brilho para rotular os voxels ruidosos, sem a necessidade de uma suavização do brilho [30, 10, 40]. Outros ainda corrigem ou normalizam a variação de brilho entre fatias adjacentes [132, 37].

Com exceção de pouquíssimos métodos [10], a correção de heterogeneidade de campo ou seu tratamento é fundamental para uma boa segmentação dos tecidos cerebrais [50, 51, 9, 20]. Por ser um processo complexo e de difícil avaliação [1, 122, 4], que algumas vezes insere artefatos à imagem original [5], muitos pesquisadores têm se esforçado para resolvê-lo de modo mais eficaz. Neste sentido, a correção de heterogeneidade será tratada separadamente no Capítulo 3.

2.3 Delineamento do Cérebro

O delineamento do cérebro busca remover da imagem informações de: fundo, ossos, olhos, pele, vasos sanguíneos, etc. O objetivo é de preservar somente os tecidos de substância branca e cinzenta e o líquido cérebro-espinhal (Figura 2.6). O delineamento pode ser feito a priori [96, 108, 99], ou ao mesmo tempo em que os tecidos cerebrais são segmentados [50, 64].

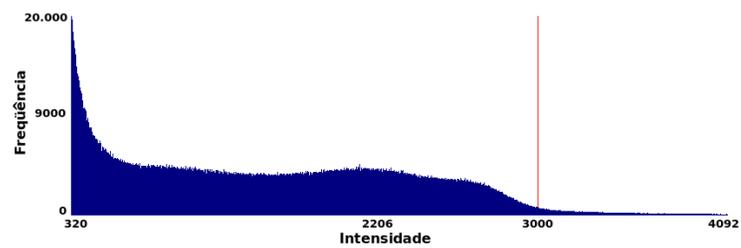
Vários métodos voltados ao delineamento do cérebro têm sido propostos na literatura tais como: métodos baseados em morfologia [101], transformada de *watershed* [52], superfícies deformáveis [96, 36, 108] e modelos híbridos [99].



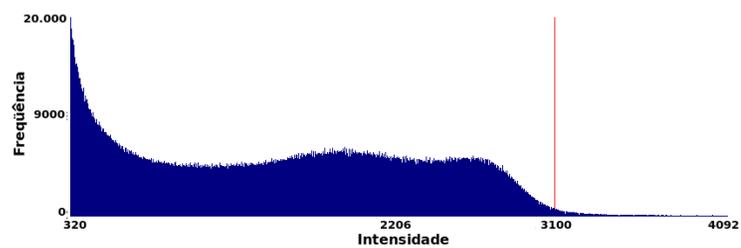
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 2.5: Histogramas de duas imagens da mesma modalidade: (a) e (b) antes da padronização de brilho; e (c) e (d) após a padronização de brilho. Note que depois de padronizados os brilhos, os histogramas apresentam seus picos e vales com valores mais próximos do que originalmente.

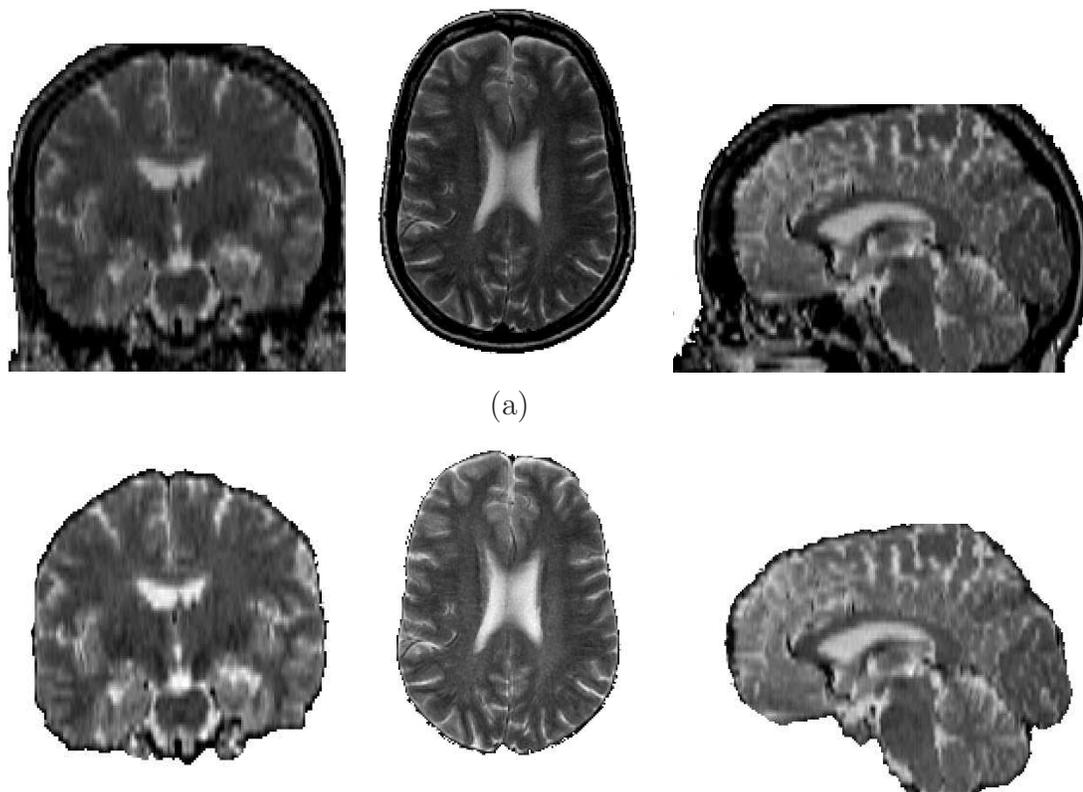


Figura 2.6: (a) Imagem interpolada de protocolo de aquisição T2. (b) Cérebro (telencéfalo e cerebelo) delineado pelo método BET.

Entre os métodos mais populares da literatura estão o *Brain Extraction Tool* (BET) [108] e o *Brain Surface Extraction* (BSE) [96]. Os métodos *Hybrid Watershed Algorithm* (HWA) [99] e *Clouds* [81] também demonstraram ser boas opções para o delineamento do cérebro.

O BET delinea o cérebro por estimar seu centro de gravidade e crescer uma superfície composta de triângulos, formando uma malha, até que a malha fique sobreposta ao contorno do cérebro. Uma vantagem clara deste método é de ser independente da modalidade da imagem. A abordagem se comporta bem mesmo em bases de dados com muita variedade anatômica. Este também é o método que apresenta o melhor custo-benefício, levando-se em consideração a precisão e o tempo de processamento.

O BSE primeiramente filtra a imagem por difusão anisotrópica. Posteriormente, detecta todas as bordas da imagem e desconecta o cérebro do restante da imagem por preencher o volume interno em uma série de operações morfológicas, como erosão, dilatação e fechamento. No final, o maior componente conexo da imagem é escolhido como o cérebro.

O HWA trabalha em duas etapas. Primeiro, executa o algoritmo de *watershed* sobre a substância branca, presumindo que esta é conexa. Posteriormente, um modelo deformável é inicializado na segmentação por *watershed* e validado por meio de um atlas do cérebro, utilizando tanto a informação de contorno, como a de tecidos.

O *Clouds* usa um modelo de sistema de nuvens para segmentar a imagem. O método trata de forma sinérgica o problema de reconhecimento e delineamento do objeto procurado. Múltiplas nuvens, compostas de regiões de objeto, de fundo e de incerteza, são geradas a partir de um conjunto de cérebros delineados manualmente, e sobrepostos pelos seus centros geométricos. Cada nuvem percorre toda a imagem segmentando um objeto em cada posição na tentativa encontrar o cérebro. Esta segmentação aplica uma transformada de *watershed* cujos marcadores de fundo e objeto são as regiões de fundo e objeto da nuvem, respectivamente. A segmentação escolhida é a de maior nota proveniente das informações dos contornos do cérebro, do cerebelo e dos hemisférios e proveniente da distância entre os centros de gravidade destes. Além da segmentação do cérebro, o método *Clouds* provê a segmentação do cerebelo e dos hemisférios, removendo inclusive o tronco.

Todos os métodos descritos acima não dependem de atlas probabilístico, sendo rápidos e eficientes no delineamento do cérebro.

Capítulo 3

Correção da heterogeneidade de campo

As imagens de ressonância magnética estão sujeitas à heterogeneidade de campo magnético, originária do seu processo de aquisição. É uma tarefa difícil estimá-la com precisão, pois a heterogeneidade varia não só com o transdutor de ressonância magnética, mas também com o indivíduo sujeito à ressonância [14].

O efeito da heterogeneidade sobre as imagens é um ruído de baixa frequência. Assim, voxels contendo substâncias branca e cinzenta podem ter brilhos similares em diferentes partes do cérebro conforme ilustrado na Figura 3.1. Apesar de a heterogeneidade não influenciar um observador humano na distinção dos tecidos, ela afeta significativamente os métodos automáticos de segmentação.

Três revisões bibliográficas recentes foram publicadas a respeito dos métodos de correção de heterogeneidade [54, 14, 122], sendo que nas duas últimas, os métodos são divididos em prospectivos, que procuram corrigir a heterogeneidade durante a sua aquisição e retrospectivos, que corrigem a imagem depois de sua aquisição.

Diversos métodos prospectivos foram desenvolvidos. Um deles, publicado em [32], modela a heterogeneidade por adquirir uma imagem com o transdutor de ressonância magnética vazio. Assim, a heterogeneidade estimada é deduzida das imagens dos indivíduos. O método em [78] modela a heterogeneidade por medi-la em uma seqüência de leituras com ângulos de aquisição diferentes. Já o método, publicado em [83], estima a heterogeneidade por calcular a diferença entre imagens de transdutores cujas bobinas possuem formato diferente (e.g. uma bobina volumétrica de baixa heterogeneidade, mas com alto nível de ruído e outra superficial com baixo nível de ruído e alta heterogeneidade). As desvantagens destas abordagens são a alta dependência do transdutor, desconsideração da influência do corpo sujeito à ressonância sobre o efeito de heterogeneidade, e o tempo de aquisição nos casos em que necessita-se de mais de uma imagem.

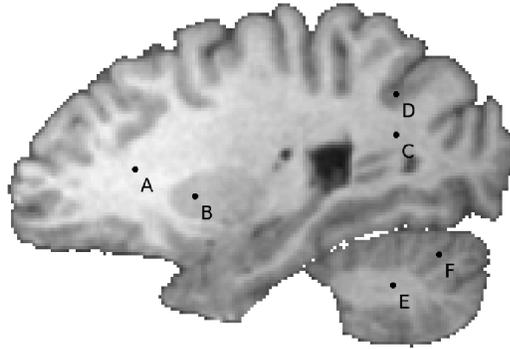


Figura 3.1: Cérebro delineado e o brilho de alguns voxels de substância branca (A=1366, C=1073, E=1016) e de substância cinzenta (B=1080, D=827, F=788). Os brilhos de C, E e B podem levar um método automático a uma segmentação incorreta.

As abordagens retrospectivas, por outro lado, utilizam as Equações 3.1 a 3.3 para modelar o efeito da heterogeneidade de campo. Nestas equações $J(p)$ representa o brilho do voxel p na imagem adquirida, $H(p)$ é o efeito de heterogeneidade sobre p , $N(p)$ representa um ruído de alta frequência em p e $I(p)$ é o brilho ideal do voxel p sem a presença de heterogeneidade ou ruídos:

$$J(p) = I(p) * H(p) + N(p), \quad (3.1)$$

$$J(p) = (I(p) + N(p)) * H(p), \quad (3.2)$$

$$\log J(p) = \log I(p) + \log H(p) + N(p). \quad (3.3)$$

A Equação 3.1 aproxima a heterogeneidade por um efeito multiplicativo, independente dos ruídos aditivos de alta frequência [103]. A Equação 3.2 leva em conta que os ruídos de alta frequência também são afetados pela heterogeneidade, pois o ruído também provém do corpo exposto na imagem [9]. Finalmente, a Equação 3.3 é uma aproximação da primeira. A diferença é que o ruído continua como um termo aditivo ao logaritmo da imagem original multiplicada pela heterogeneidade [117].

Diferentemente da abordagem prospectiva, a abordagem retrospectiva leva em consideração o efeito de campo gerado tanto pelo transdutor, como pelo corpo examinado e, na maioria dos casos, requer apenas uma imagem. Ela pode ser dividida em quatro classes: 1. Correção por filtragem ou restauração de frequência [107, 129, 68]; 2. por mapeamento de superfície [103, 130, 79]; 3. por uso de modelos estatísticos [36, 128, 2, 63]; e 4. por minimização de energia [11, 66, 121].

1. A filtragem na frequência leva em conta que a heterogeneidade de campo é um ruído

de baixa frequência, que pode ser removido através de um filtro passa-baixas. Como filtros de frequência morfológica não produzem um bom resultado em imagens de ressonância magnética, filtros homomórficos são utilizados. Estes filtros baseiam-se na Equação 3.3, subtraindo-se a filtragem passa-baixas $LPF(J)$ da imagem adquirida J , segundo a Equação 3.4:

$$\log Y(p) = \log J(p) - \log LPF(J(p)), \quad (3.4)$$

onde $Y(p)$ representa o brilho de p já corrigido, porém, sujeito a ruídos de alta frequência.

Para manter a intensidade de brilho média da imagem, uma constante K pode ser adicionada a todos os voxels. Filtragens na frequência podem ser realizadas com transformadas de *Fourier* [31] e *Wavelets* [53, 69].

Um problema que ocorre com os métodos de filtragem na frequência é que alguns objetos grandes também possuem alta frequência, acabando por terem suas bordas suavizadas.

A reconstituição de frequência leva em conta que a heterogeneidade de campo é um ruído gerado por uma convolução que suaviza a imagem original. Assim, o objetivo deste tipo de método é maximizar a frequência da distribuição de brilho da imagem. O método *nonparametric nonuniform intensity normalization*, conhecido como N3 [107], é o mais popular da literatura e utiliza esta estratégia. O método modela a heterogeneidade como uma distribuição *gaussiana* de baixa variância, removendo-a da imagem por repetidas de-convoluções, até que a diferença de heterogeneidade detectada entre pontos consecutivos da imagem não seja maior que um determinado limiar.

2. A classe por mapeamento de superfície utiliza uma superfície polinomial ou de *splines* que é mapeada à imagem de entrada por alguns pontos característicos. Estes pontos podem ser escolhidos de duas maneiras: ou devem pertencer ao mesmo tipo de tecido por toda a imagem, sendo a variação de brilho entre estes pontos a heterogeneidade de campo [130, 79], ou devem pertencer a regiões relativamente grandes e de mesmo tecido, sendo o gradiente nestas regiões representativo do efeito da heterogeneidade [120].

Um exemplo desta classe está em [36]. O método corrige a heterogeneidade assumindo que os máximos de intensidade da imagem correspondem ao tecido de substância branca. Dividindo-se a imagem em grupos de 24 fatias consecutivas, paralelas ao plano XY, com sobreposição de 50% entre vizinhos, o histograma de cada grupo de fatias é gerado. O histograma é suavizado para tirar picos ruidosos

e assim, encontrar a média de brilho da substância branca nele. Utilizam-se, então, *splines* cúbicas ligadas pelos pontos médios de cada grupo de fatias, para interpolar os coeficientes no eixo Z. Por fim, a intensidade de brilho dos voxels é corrigida pela superfície estimada.

Outro exemplo que utiliza *splines* está em [103]. Neste caso, são escolhidas pequenas regiões espaçadas na imagem, dentro das quais supõe-se não haver alteração significativa dos brilhos pela heterogeneidade de campo. O histograma de cada região é mapeado a um modelo paramétrico dos tecidos para encontrar o melhor casamento entre o modelo e os histogramas. O modelo leva em conta a média e a variância globais de cada tecido, valores locais de heterogeneidade multiplicativa e a probabilidade dos tecidos na vizinhança da região. Estimando-se a heterogeneidade em cada região através deste mapeamento, os valores locais são interpolados por uma *spline* tri-cúbica representando assim a heterogeneidade global da imagem.

A dificuldade desta classe acontece no caso de não haver pontos suficientemente distribuídos pela imagem no caso de pontos de mesmo tecido ou de não haver quantidade suficiente do mesmo tecido nas regiões amostradas.

3. A classe dos modelos estatísticos está relacionada com métodos de segmentação por estimativas de máximo *a posteriori*, máxima verossimilhança ou *Fuzzy-C-Means* (FCM). A maioria dos modelos probabilísticos [128, 2, 63] incorporaram a heterogeneidade de campo ao algoritmo de segmentação de tecidos. Mais informações a respeito desta classe são apresentadas no Capítulo 5, juntamente com os respectivos métodos de segmentação.
4. A classe por minimização constitui-se dos métodos que visam reduzir uma função de energia da imagem. A hipótese é de que a heterogeneidade de campo aumenta a entropia, e conseqüentemente a energia da imagem, adicionando informações a ela.

A abordagem em [66] utiliza um conjunto de imagens registradas no domínio espacial e escolhe conjuntos de pontos de mesma localidade. A entropia é estimada por meio do brilho destas localidades em todas as imagens do conjunto, e serve como base para o cálculo da probabilidade da heterogeneidade de cada imagem.

A abordagem apresentada em [121], por sua vez, trabalha com múltiplos protocolos de imagem. Um espaço de características padrão é calculado através das imagens de todos os protocolos. Depois, calcula-se a força de correção de heterogeneidade para cada ponto da imagem de cada protocolo, sendo esta derivada da energia com que cada ponto contribui para a energia total da imagem. A energia total da imagem, por sua vez, é medida pela dispersão da probabilidade acumulada na forma de entropia de *Shannon* [100]. A imagem formada pelas forças dos voxels é então aplicada à

imagem original para remover a heterogeneidade. Este processo se repete até que a heterogeneidade medida esteja abaixo de um determinado limiar.

Nesta tese, foram desenvolvidos dois métodos inovadores de correção de heterogeneidade. Ambos caem na classe de mapeamento de superfície, sendo porém soluções mais genéricas que as tradicionais, pois não se restringem a uma superfície polinomial ou de *splines*. Ao invés de estimar uma superfície a partir de algumas regiões ou fatias espaçadas, ela é estimada para cada voxel da imagem baseando-se em uma vizinhança. O objetivo de ambos os métodos é escolher um conjunto de voxels que pertençam ao mesmo tipo de tecido espalhado por toda a imagem, sendo no primeiro caso de substância cinzenta e no segundo caso de substância branca.

3.1 Correção de heterogeneidade baseada nos voxels da superfície do cérebro

O primeiro método, publicado em [94], corrige a heterogeneidade apenas das substâncias branca e cinzenta. O líquido cérebro-espinhal, portanto deve ser segmentado antes de aplicar esta correção. Utilizamos um grupo de voxels de substância cinzenta por toda a superfície da imagem como ponto de partida. O método baseia-se na premissa de que a maioria dos voxels em todo o contorno do cérebro é de substância cinzenta e portanto, são uma boa referência para a correção, conforme ilustrado na Figura 3.2.

Este método é especialmente útil quando o contorno do cérebro está bem definido. Assim, uma fração dos voxels mais escuros situados na superfície do cérebro, denominados voxels de referência, são escolhidos. Esperamos que os voxels de referência representem exclusivamente a substância cinzenta. A escolha dos voxels mais escuros pode ser feita por um limiar simples de brilho máximo, um limiar de porcentagem dos voxels mais escuros no contorno do cérebro ou pela execução de um algoritmo de agrupamento de dados, como por exemplo, o algoritmo de Floresta de Caminhos Ótimos (OPF) [94], apresentado no Capítulo 4.

De posse dos voxels de referência, geramos uma superfície sobre a imagem dada por $S(p)$. Dado o voxel de referência q que é o mais próximo de um voxel qualquer do cérebro p , $S(p)$ é calculado pela média da intensidade de n voxels de referência situados em uma adjacência esférica r em torno de q . Calculamos então, a imagem corrigida segundo a Equação 3.5.

$$Y(p) = J_{MIN} + J(p) - S(p), \quad (3.5)$$

na qual $Y(p)$ representa o brilho de p já corrigido, porém, sujeito a ruídos de alta

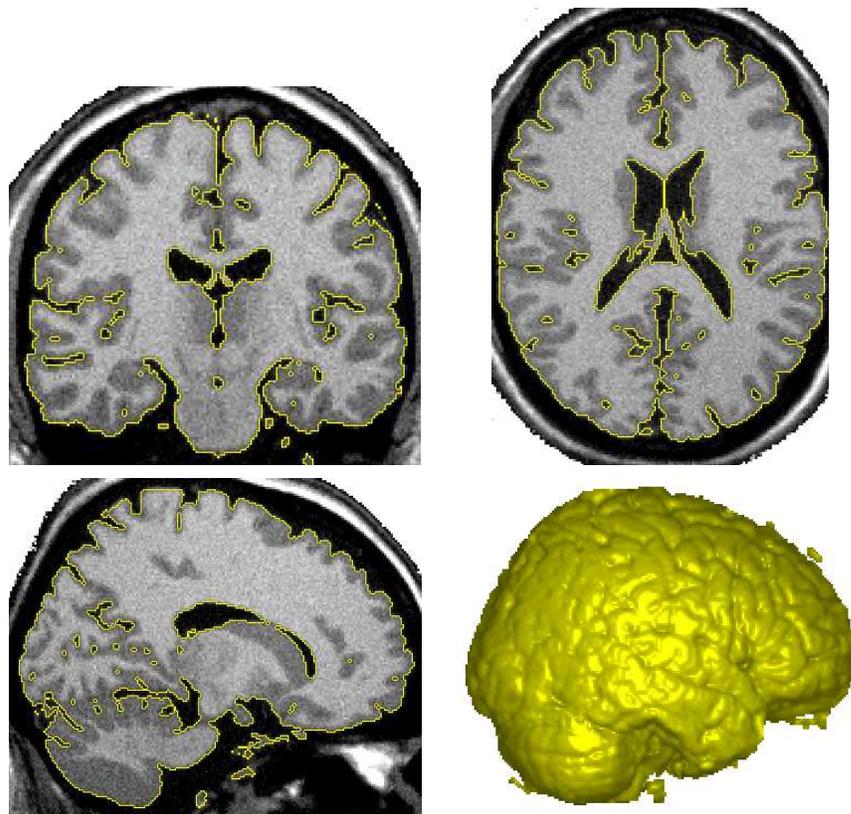


Figura 3.2: A imagem destaca a superfície do cérebro, dado que o líquido cérebro espinhal foi removido. A maior parte do contorno é constituído de voxels de substância cinzenta.

frequência, J_{MIN} é a intensidade de brilho mínima entre todos os voxels de referência e $J(p)$ é o brilho original do voxel p .

Por esta equação, os tecidos de substância cinzenta tendem a receber um valor corrigido próximo a J_{MIN} em toda a imagem e os voxels de substância branca recebem um valor aproximadamente de J_{MIN} adicionado à variação local de brilho entre a substância branca e cinzenta. O resultado de uma correção pelo método descrito está ilustrado na Figura 3.3.

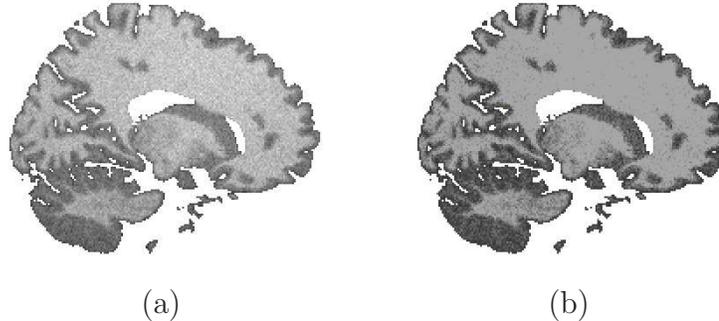


Figura 3.3: Exemplo de correção da heterogeneidade tendo como base os voxels de substância cinzenta situados na superfície do cérebro. Fatia do cérebro (a) antes e (b) depois do processamento.

Alguns resultados desta estratégia de correção de heterogeneidade foram publicados em [94]. Um requisito importante desta abordagem é que a superfície do cérebro esteja muito bem definida ao remover-se o líquido cérebro-espinhal. Uma vantagem dele é de ser pouco sensível a ruídos de alta frequência.

3.2 Correção de heterogeneidade com base nos voxels de substância branca

A segunda abordagem utiliza os voxels de substância branca como base para a correção da heterogeneidade. Esta correção pode ser aplicada sobre todo o cérebro, incluindo os voxels de líquido cérebro-espinhal. O único pré-processamento necessário para corrigir a imagem por este método é o delineamento do cérebro, conforme visto na Figura 2.2.

O motivo de escolhermos a substância branca como referência para a correção de heterogeneidade provém das premissas: (1) quaisquer voxels de substância cinzenta ou de líquido cérebro-espinhal estão relativamente próximos a algum voxel de substância branca e (2) dada uma região suficientemente pequena da imagem, a intensidade de brilho dos voxels de substância branca são maiores (menores) que os de líquido cérebro espinhal

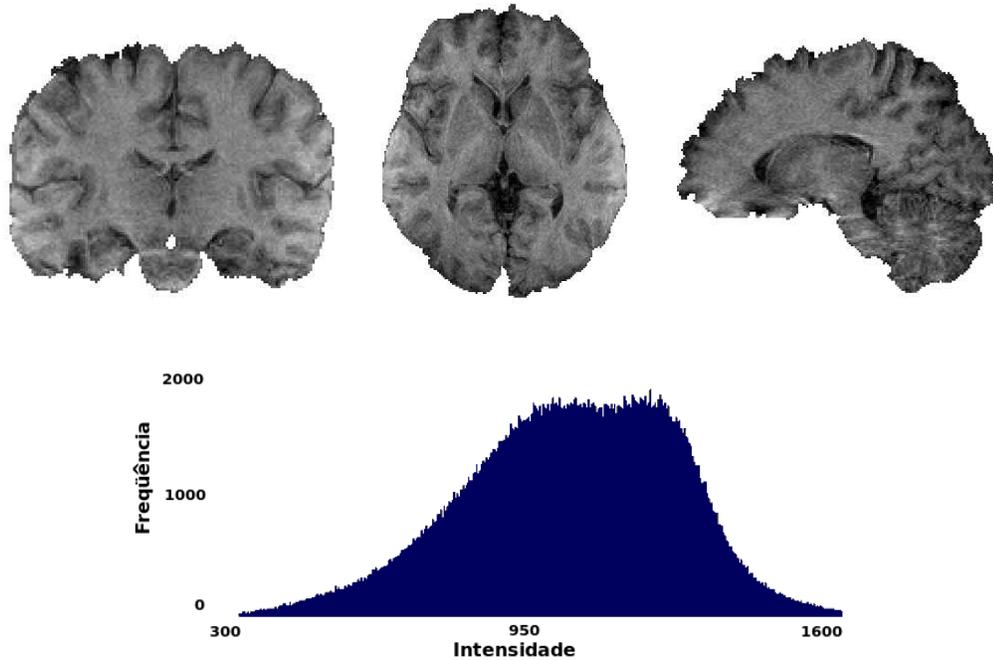


Figura 3.4: Imagem e histograma de cérebro cujo brilho médio da substância branca é muito difícil se estimar.

e os de substância cinzenta em imagens ponderadas em T1 (T2 e PD). De fato, nos 18 volumes de ressonância da base IBSR¹, cujos cérebros possuem gabaritos, a média e desvio padrão da distância máxima dos voxels de substância branca aos demais voxels é de $14.94 \pm 1.61mm$. A média e desvio padrão das distâncias dos voxels de substância branca aos outros voxels é de $2.69 \pm 0.23mm$.

Diferentemente da abordagem em [36], não utilizamos a média de brilho da substância branca. Encontrar o pico de substância branca no histograma de brilho da imagem pode ser muito difícil (Figura 3.4). Ao invés disso, estamos interessados em uma adjacência esférica $A_r(p)$ em torno de todo voxel p , que seja pequena suficiente para não sofrer os efeitos da heterogeneidade e, ao mesmo tempo, grande o suficiente para englobar alguns voxels de substância branca.

Para cada voxel p em uma imagem ponderada em T1, desejamos encontrar a mediana $M_n(A_r(p))$ dentre os n maiores brilhos dentro de $A_r(p)$. A mediana calculada para todos os voxels do cérebro compõe uma superfície referencial da heterogeneidade que é robusta a ruídos de alta frequência. Dada uma imagem ponderada em T1, a intensidade corrigida $Y(p)$ de um voxel p qualquer do cérebro é dada pela Equação 3.6:

$$Y(p) = I_{\max} - (M_n(A_r(p)) - I(p))(2 - M_n(A_r(p))/I_{\max})^\alpha, \quad (3.6)$$

¹URL: www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr

onde $I(p)$ é a intensidade original do voxel p e I_{\max} é o intensidade máxima da imagem original. α é uma constante de valor maior ou igual a zero.

Similarmente, para imagens ponderadas em T2 e PD, desejamos encontrar a mediana $m_n(A_r(p))$ dentre os n menores brilhos dentro de $A_r(p)$, formando a superfície referencial. Então, cada voxel é corrigido segundo a equação:

$$Y(p) = I_{\min} + (I(p) - m_n(A_r(p)))(1 + I_{\min}/m_n(A_r(p)))^\alpha, \quad (3.7)$$

onde I_{\min} é o valor de intensidade mínimo da imagem original.

A diferença entre $I(s)$ e $M_n(A_r(p))$, e entre $I(s)$ e $m_n(A_r(p))$ nestas equações tende a ser maior em regiões mais claras da do cérebro, devido ao fator multiplicativo da heterogeneidade, conforme modelado pelas Equações 3.1 a 3.3 [122]. Assim, a idéia é aumentar esta diferença em regiões escuras para que a diferença de brilho seja semelhante em toda a imagem. Os fatores multiplicativos $(2 - M_n(A_r(p))/I_{\max})$ e $(1 + I_{\min}/m_n(A_r(p)))$ têm este papel, nas Equações 3.6 e 3.7, por variarem a diferença de brilho dentro do intervalo $[1, 2]^\alpha$. A constante α controla o aumento da diferença de brilho.

Após testes exaustivos sobre diferentes bases de dados de diversas modalidades, atribuímos a α o valor padrão de 0.33, ao raio r o valor de $18.3mm$ e a n o valor de 15 voxels. Isto se harmoniza com as observações de distância entre os voxels da base IBSR. Este raio é grande o suficiente para incluir alguns voxels de substância branca na vizinhança de todo voxel do cérebro e, ao mesmo tempo, pequeno o suficiente para não sofrer os efeitos da heterogeneidade.

O resultado da imagem corrigida pelo método dos brilhos máximos regionais, pode ser observado na Figura 3.5. Fica claro pelos brilhos dos pontos apresentados que o método aumenta a separação da intensidade dos voxels de substância branca e cinzenta. A diferença de brilho de pontos que já estavam separados aumenta ainda mais após a correção.

Uma grande vantagem deste método em relação aos métodos baseados em mapeamento de superfícies por polinômios ou *splines* é de considerar o efeito de heterogeneidade sobre todos os voxels e suas vizinhanças, ao invés de estimar a heterogeneidade por meio de regiões isoladas de uma superfície estimada. Sendo assim, a heterogeneidade pode ser corrigida com mais precisão a nível de voxel.

Um requisito importante para o sucesso deste método é a remoção completa das estruturas não pertencentes ao cérebro que comumente são mais claras que a substância branca em imagens ponderadas em T1, ou mais escuras que a substância branca em imagens ponderadas em T2 e PD.

As Figuras 3.6 e 3.7 apresentam correções de imagens sintéticas com heterogeneidade induzida de 40% nos protocolos T2 e PD, respectivamente.

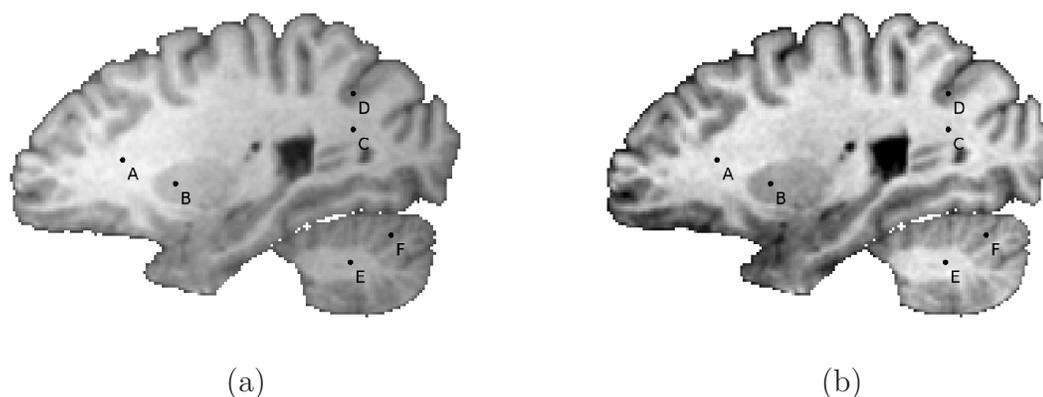


Figura 3.5: (a) Imagem contendo um cérebro delineado. Podemos observar o brilho de alguns voxels de substância branca ($A=1366$, $C=1073$, $E=1016$) e de substância cinzenta ($B=1080$, $D=827$, $F=788$). Os brilhos de C, E e B podem levar um método automático a uma segmentação incorreta. (b) O mesmo cérebro após aplicado o método de correção de heterogeneidade pelos brilhos máximos. A intensidade dos mesmos pontos de substância branca ($A=1572$, $C=1526$, $E=1535$) e de substância cinzenta podem ser observados ($B=1276$, $D=1243$; $F=1277$). Há uma clara distinção entre os brilhos dos voxels de substância branca e cinzenta na imagem corrigida, o que facilita a segmentação automática dos tecidos.

Infelizmente, a heterogeneidade dificilmente é completamente removida. No Capítulo 5, outras heurísticas são utilizadas para lidar com a heterogeneidade remanescente.

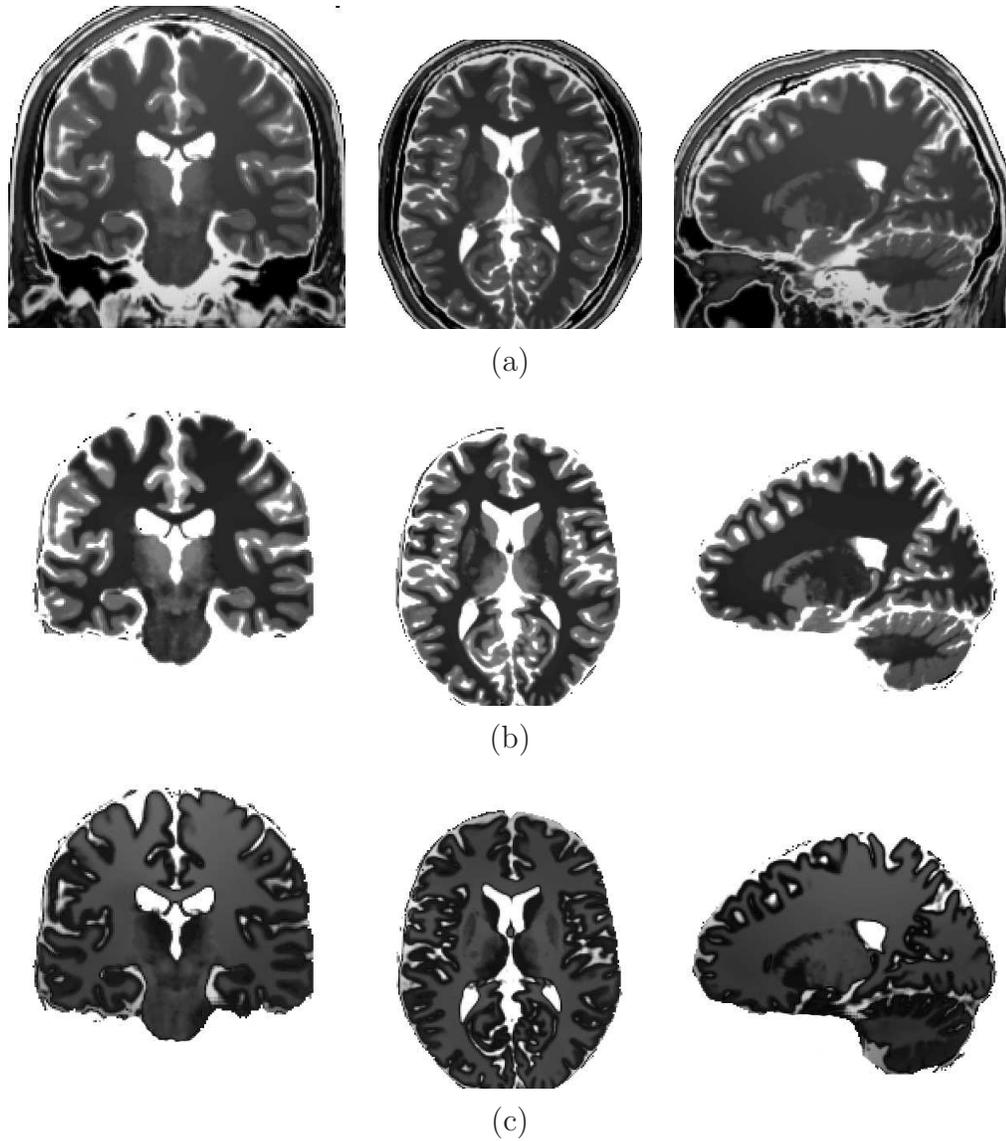


Figura 3.6: (a) Imagem de ressonância magnética do cérebro, ponderada em T2. (b) Imagem corrigida pelo método proposto, utilizando a Equação 3.7. (c) Imagem de resíduo da correção. O contraste destas imagens foi intensificado para facilitar sua observação.

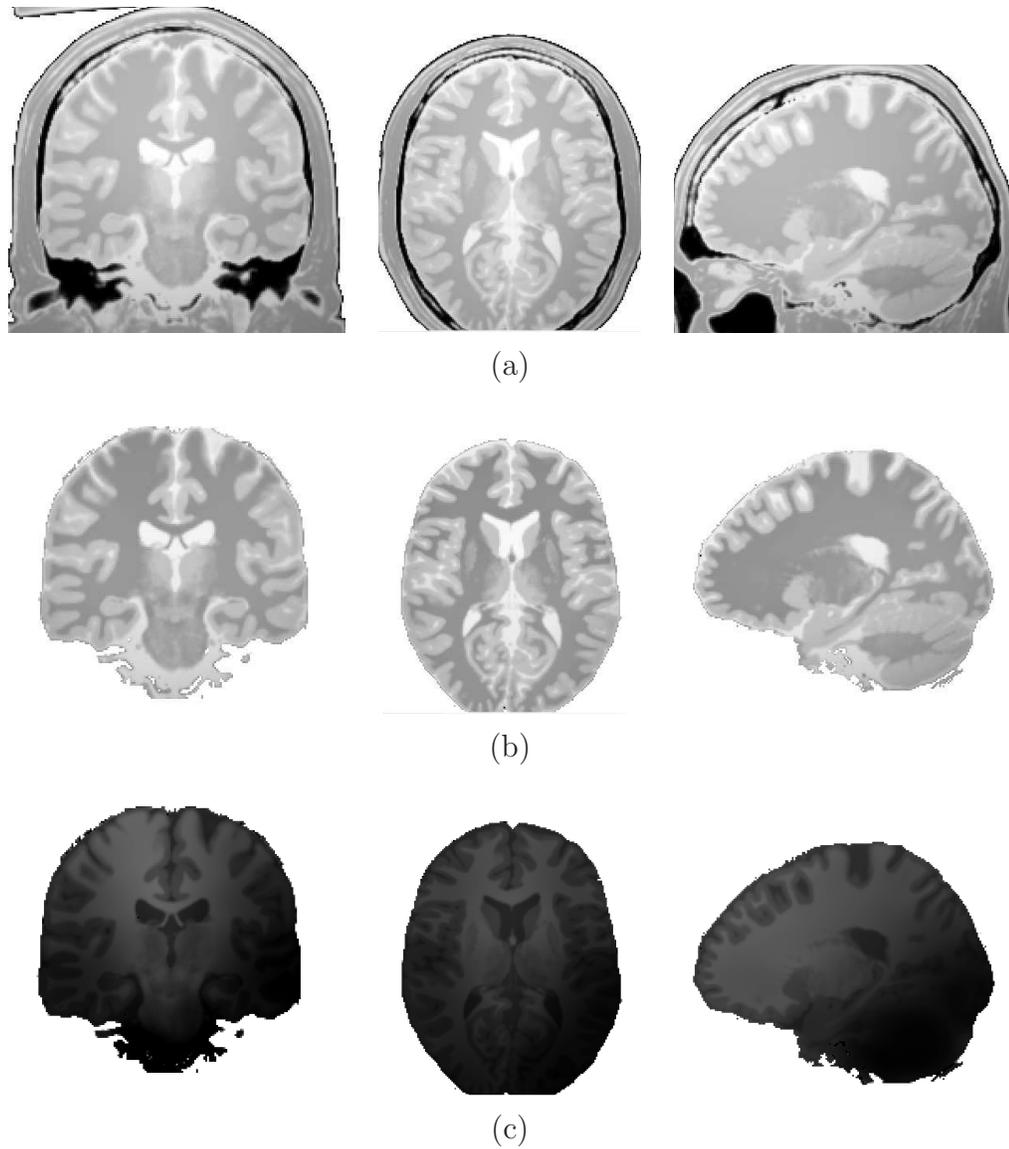


Figura 3.7: (a) Imagem de ressonância magnética do cérebro, ponderada em PD. (b) Imagem corrigida pelo método proposto, utilizando a Equação 3.7. (c) Imagem de resíduo da correção. O contraste destas imagens foi intensificado para facilitar sua observação.

Capítulo 4

Agrupamento de dados por floresta de caminhos ótimos

Após o pré-processamento, os tecidos cerebrais são segmentados em substância branca, substância cinzenta e líquido cérebro-espinhal que está presente em torno do volume do cérebro e nos seus ventrículos. Antes de revisar os métodos da literatura para a segmentação de tecidos, este capítulo trata do algoritmo de agrupamento de dados por Floresta de Caminhos Ótimos (OPF em inglês) [95]. Como parte integrante desta tese, este algoritmo foi adaptado e aprimorado para segmentar os tecidos cerebrais [25, 94].

O algoritmo de segmentação por OPF é uma extensão da transformada imagem-floresta (IFT em inglês) [45] do domínio da imagem para o espaço de características. A IFT é uma ferramenta baseada em programação dinâmica, utilizada para projetar operadores de processamento de imagens. Modelando a imagem como um grafo, os voxels ou pixels¹ são os nós e os arcos são definidos por uma relação de adjacência binária (e.g. 4-, 8- e 26-vizinhos mais próximos) entre voxels. Um caminho consiste de uma seqüência de voxels adjacentes.

Minimizando ou maximizando uma função de valor de caminho geramos uma floresta de caminhos ótimos a partir do grafo inicial. O algoritmo da IFT funciona da seguinte maneira: Definimos, primeiramente, quais são as raízes da floresta. A partir destas raízes, são propagados caminhos para os voxels mais fortemente conexos a elas em ordem não-decrescente ou não-crescente de valor, por meio de uma fila de prioridades. O valor dos caminhos ótimos, os predecessores de cada voxel na floresta e o rótulo das raízes da floresta são atributos utilizados para gerar operadores de processamento de imagem.

A IFT unifica a solução de vários problemas em um algoritmo genérico; permite com-

¹Os pixels são elementos básicos de imagens de duas dimensões, assim como os voxels são das imagens de três dimensões. Neste capítulo utilizaremos indistintamente a palavra voxel para referir-se tanto a pixels como a voxels.

preender de forma natural a relação entre alguns operadores de imagem (e.g. transformada de *watershed* e reconstrução morfológica [42]); estabelece critérios no projeto de operadores que garantem a corretude da solução de um problema [45]; provê mecanismos para modificar alguns operadores sem que estes percam suas propriedades originais [70]; oferece ganho de eficiência consideráveis na maioria das operações (e.g. transformada de distância *Euclideana* e operadores relacionados [42, 43, 115]); e possui diversas aplicações em filtragem, segmentação e análise de imagens (e.g. transformadas de *watershed* [70, 71], reconstrução morfológica e operadores relacionados [44], esqueletos multi-escala e transformada de distância *Euclideana* [42, 43, 114], dimensão fractal multi-escala e pontos de saliência de curvas [115], perseguição de bordas [48, 47, 46]).

A função de valor de caminho da IFT deve ser suave para que o algoritmo seja executado corretamente. Uma função de caminho suave $f(\pi)$ é definida da seguinte forma: Para todo nó t , que representa um pixel de uma imagem, existe um caminho ótimo π_t terminando em t que, ou é trivial, ou tem a forma $\tau_s \cdot \langle s, t \rangle$, onde

1. $f(\tau_s) \leq f(\pi_t)$;
2. τ_s é um caminho ótimo e;
3. para qualquer caminho τ_s terminado em s , $f(\tau_s \cdot \langle s, t \rangle) = f(\pi_t)$.

A definição de função suave, a possibilidade de trabalhar com o problema tanto de maximização como de minimização e o fato de gerar florestas a partir de múltiplas raízes, faz da IFT uma generalização do algoritmo de *Dijkstra* [39].

O algoritmo do OPF utiliza a mesma estratégia do algoritmo da IFT. No caso do OPF os nós representam não só voxels, mas qualquer tipo de dado e ao invés de definir a adjacência ou arcos pelos vizinhos mais próximos no domínio da imagem, os vizinhos mais próximos são definidos num espaço de características dos dados considerados. A floresta de caminhos ótimos é computada, por fim, com base em valores de densidade de cada nó no espaço de características.

Para compreender com mais detalhes como o algoritmo do OPF funciona, definimos a seguir o problema de agrupamento de dados ou classificação não-supervisionada.

O agrupamento de amostras de um conjunto de dados \mathcal{N} , consiste em dividir seus elementos $s \in \mathcal{N}$ em c grupos ou partições distintas. Para isto, cada elemento s possui um vetor de característica $\vec{v}(s)$, pertencente ao espaço de características \mathbb{R}^n . Por meio das características, podemos medir a distância $d(s, t)$ entre elementos s e t quaisquer por $d(s, t) = \|\vec{v}(t) - \vec{v}(s)\|$. O problema fundamental do agrupamento é de identificar os grupos naturais em \mathcal{N} . Os grupos naturais são caracterizados pela alta concentração de amostras no espaço de características. As altas concentrações, por sua vez, formam domos na função de densidade de probabilidade (FDP).

O agrupamento de dados pode ser realizado representando-os na forma de um grafo. Um grafo $(\mathcal{N}, \mathcal{A})$ é composto por um conjunto de nós \mathcal{N} , que representam as amostras e um conjunto de arcos direcionais \mathcal{A} que conectam os nós pertencentes ao conjunto \mathcal{N} dois a dois. Para realizar um agrupamento dos nós, os arcos $(s, t) \in \mathcal{A}$ conectam k vizinhos mais próximos no espaço de características. Uma notação alternativa consiste em dizer que $t \in \mathcal{A}(s)$ se o elemento t está entre os k vizinhos mais próximos de s . Os arcos são ponderados por $d(s, t)$ e os nós $s \in \mathcal{N}$ são ponderados pelo valor de densidade $\rho(s)$ dado por:

$$\rho(s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}|\mathcal{A}(s)|} \sum_{\forall t \in \mathcal{A}(s)} \exp\left(\frac{-d^2(s, t)}{2\sigma^2}\right), \quad (4.1)$$

onde $\mathcal{A}(s)$ representa os k vizinhos mais próximos de s , $\sigma = \frac{d_f}{3}$, e d_f é o arco de maior peso no grafo $(\mathcal{N}, \mathcal{A})$. Esta *gaussiana* com os parâmetros escolhidos consideram aproximadamente 99.7% das amostras para o cálculo da densidade, pelo fato da função *gaussiana* abranger a grande maioria dos elementos no intervalo $d(s, t) \in [0, 3\sigma]$. Esta FDP define domos que conquistaram regiões de influência, gerando assim agrupamentos dos dados provenientes da image.

Uma observação importante é que a relação de adjacência formada pelos k vizinhos mais próximos pode ser assimétrica, o que poderia resultar na conexidade assimétrica do grafo. Dado que um máximo de uma FDP pode ser composto de amostras adjacentes de mesma densidade, precisamos garantir a conexidade entre qualquer par de amostras neste máximo. Assim, qualquer amostra de um máximo de FDP pode ser representativa e alcançar as outras amostras neste máximo e no seu agrupamento. Expandimos então a relação de adjacência dos k vizinhos mais próximos, para que ela seja simétrica nos platôs de FDP a fim de se calcular o agrupamento, pela Equação 4.2.

$$\begin{aligned} \text{Se } t &\in k(s), \\ s &\notin k(t) \text{ e} \\ \rho(s) &= \rho(t), \text{ então} \\ \mathcal{A}(t) &\leftarrow k(t) \cup \{s\}, \end{aligned} \quad (4.2)$$

onde $k(s)$ são os k vizinhos mais próximos de s .

O método tradicional de estimar a FDP é por meio da janela de Parzen [87]. A Equação 4.1 pode gerar uma estimativa da janela de Parzen baseada no núcleo de *gaussiana* isotrópico quando definem-se os arcos por $(s, t) \in \mathcal{A}$ se $d(s, t) \leq d_f$. Neste caso, porém, existem alguns problemas quanto à escala e concentração de elementos. Para solucionar estes problemas, uma alternativa comum é de se utilizar um d_f adaptativo,

dependendo da região e do espaço de características [34]. Por escolher os k vizinhos mais próximos, conseguimos tratar concentrações diferentes e reduzir o problema de escala ao de encontrar o melhor valor de k no intervalo $[1, k_{\max}]$ para $1 \leq k_{\max} \leq |\mathcal{N}|$.

Utilizamos k vizinhos mais próximos a cada amostra para obter um particionamento de \mathcal{N} . Variando k entre $[1, k_{\max}]$ obtemos k_{\max} diferentes agrupamentos das amostras, em k_{\max} escalas diferentes. Para definir qual dos agrupamentos corresponde ao melhor agrupamento das amostras, utilizamos a medida de corte normalizado mínimo, de acordo com a medida de $C(k)$ sugerida por Shi e Malik [104].

$$C(k) = \sum_{i=1}^c \frac{W_i}{V_i + W_i}, \quad (4.3)$$

$$V_i = \sum_{\forall (s,t) \in \mathcal{A} | L(s)=L(t)=i} \frac{1}{d(s,t)}, \quad (4.4)$$

$$W_i = \sum_{\forall (s,t) \in \mathcal{A} | L(s)=i, L(t) \neq i} \frac{1}{d(s,t)}, \quad (4.5)$$

onde $L(t)$ é o rótulo do elemento t , W_i usa todos os pesos dos arcos entre o grupo i e os outros grupos e V_i usa os pesos de todos os arcos dentro dos grupos $i = 1, 2, \dots, c$.

A Figura 4.1(a), publicada originalmente em [94], contém um exemplo com $|\mathcal{N}| = 340$ elementos, que formam poucos grupos com concentrações diferentes de elementos num espaço de características 2D. Dependendo da escala, existem um, três, quatro ou cinco grupos naturais. Se $k_{\max} \geq 150$, então o corte mínimo ocorrerá quando todos os elementos estão agrupados num mesmo grupo. O corte mínimo para $k_{\max} = 100$ identifica quatro grupos com o melhor $k = 37$ (Figura 4.1(b)), e limitando a busca com $k_{\max} = 30$, o corte mínimo identificará cinco grupos com o melhor $k = 29$ (Figura 4.1(c)).

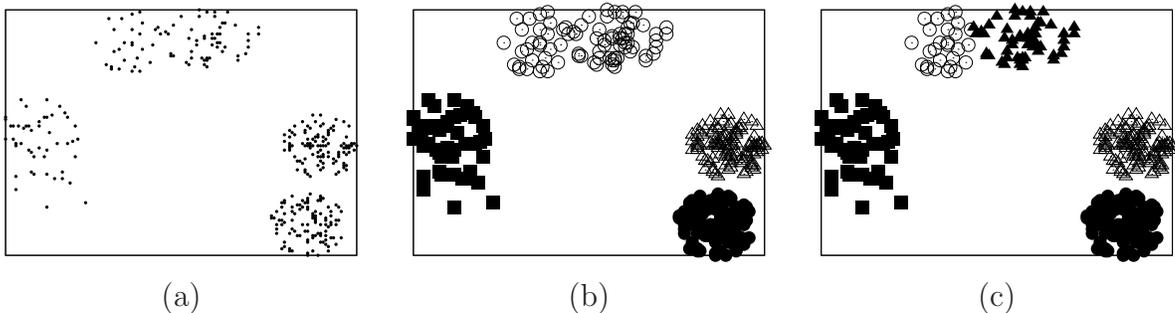


Figura 4.1: (a) Espaço de características com concentrações de elementos diferentes em grupos. Um número de grupos diferente é identificado dependendo da escala escolhida. Possíveis soluções são (b) quatro e (c) cinco grupos, onde dois deles se tocam.

Os conceitos apresentados serão agora utilizados na explicação do algoritmo de agru-

pamento por Floresta de Caminhos Ótimos, dado um grafo ponderado nos arcos por $d(s, t)$ e nos nós por $\rho(s)$.

Definimos um caminho π_t por uma seqüência de nós adjacentes a partir de uma raiz $R(t)$ e terminando num elemento t , sendo $\pi_t = \langle t \rangle$ um caminho trivial e $\pi_s \cdot \langle s, t \rangle$ a concatenação de π_s com o arco (s, t) . Entre todos os caminhos possíveis π_t com raiz num máximo local da FDP, desejamos encontrar um caminho através do qual o valor de densidade é máximo. Cada máximo deve então definir uma zona de influência ou partição por selecionar os elementos que são mais fortemente conexos com ele do que com qualquer outro, de acordo com esta definição. Mais formalmente, desejamos maximizar um mapa $V(t)$, definido por: $V(t) = \max\{f(\pi_t)\}$, $\forall t \in \mathcal{N}$. $f(\pi_t)$, por sua vez, é dada por:

$$f(\langle t \rangle) = \begin{cases} \rho(t) & \text{se } t \in \mathcal{R}, \\ \rho(t) - \delta & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad e \quad (4.6)$$

$$f(\langle \pi_s \cdot \langle s, t \rangle \rangle) = \min\{f(\pi_s), \rho(t)\} \quad (4.7)$$

onde $\delta = \min_{(s,t) \in \mathcal{A} | t \neq s} |\rho(t) - \rho(s)|$ e \mathcal{R} sendo um conjunto de raízes com um elemento para cada máximo da FDP. Valores maiores que delta reduzem o número de máximos locais. Para classificar tecidos do cérebro, escolhemos $\delta = 1.0$ e convertemos os números reais ao intervalo $\rho(s) \in [1, 1000]$. O algoritmo do OPF maximiza $V(s)$ de modo que os caminhos ótimos formam uma floresta de caminhos ótimos — um mapa de predecessores P acíclico que atribui a cada elemento $s \notin \mathcal{R}$ seu predecessor $P(t)$ no caminho ótimo iniciado em \mathcal{R} ou um marcador *nil* quando $t \in \mathcal{R}$.

O conjunto \mathcal{R} é encontrado durante o Algoritmo 1, que calcula os mapas V e P e um mapa de rótulos L utilizando uma fila de prioridade Q .

Algoritmo 1 – AGRUPAMENTO POR FLORESTA DE CAMINHOS ÓTIMOS

ENTRADA: Grafo $(\mathcal{N}, \mathcal{A})$ e função ρ .

SAÍDA: Mapa de rótulos L , mapa de custo de função V , floresta P .

AUXILIARES: Fila de prioridade Q , variável tmp e $l \leftarrow 1$.

1. Para todo $s \in \mathcal{N}$, faça $P(s) \leftarrow nil$, $V(s) \leftarrow \rho(s) - \delta$, insira s em Q .
2. Enquanto Q não estiver vazia, faça
 3. Remova de Q um elemento s tal que $V(s)$ é máximo.
 4. Se $P(s) = nil$, então
 5. \perp Faça $L(s) \leftarrow l$, $l \leftarrow l + 1$, e $V(s) \leftarrow \rho(s)$.
 6. Para cada $t \in \mathcal{A}(s)$ e $V(t) < V(s)$, faça
 7. \perp Calcule $tmp \leftarrow \min\{V(s), \rho(t)\}$.
 8. \perp Se $tmp > V(t)$ então
 9. \perp \perp Faça $L(t) \leftarrow L(s)$, $P(t) \leftarrow s$, $V(t) \leftarrow tmp$.
 10. \perp \perp \perp Atualize a posição de t em Q .

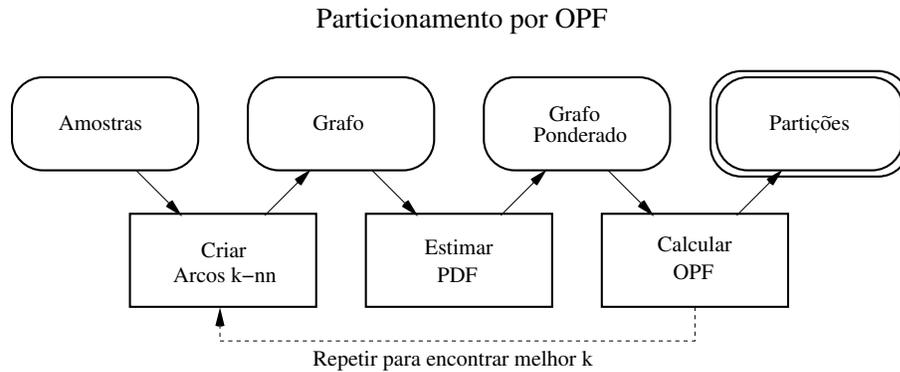


Figura 4.2: Agrupamento pelo OPF. Os arcos conectam as amostras às k amostras mais próximas (k -nn na figura) para formar um grafo. O grafo é então ponderado nos nós por suas respectivas densidades. O Algoritmo 1 do OPF gera então um conjunto de partições. O processo é repetido para $k \in 1, 2, \dots, k_{\max}$ a fim de encontrar o grafo cujo agrupamento possui o menor corte normalizado segundo a Equação 4.3 (linha tracejada na figura).

O Algoritmo 1 gera uma raiz em cada máximo da FDP ($P(s) = nil$ na Linha 4 implica $s \in \mathcal{R}$), atribui a cada raiz um rótulo diferente na Linha 5, e calcula sua zona de influência (grupo) sendo uma árvore de caminho ótimo em P , de modo que os nós das árvores recebam o mesmo rótulo de sua raiz no mapa L (Linha 9). Ele também produz o mapa de valor de caminho ótimo V e a floresta P .

Este algoritmo é executado diversas vezes, para $k \in \{1, k_{\max}\}$ de modo a encontrar o valor de k que produz o corte normalizado mínimo (Equação 4.3), baseando-se nos mapas de rótulos L . O agrupamento com menor corte normalizado é o que determina a classificação final das amostras. A Figura 4.2 ilustra a seqüência de operações no agrupamento de amostras pelo OPF.

Algumas adaptações e escolhas de atributos são necessárias para que o algoritmo de agrupamento do OPF segmente os tecidos em uma imagem de ressonância. Estas adaptações e uma revisão dos métodos de segmentação da literatura encontram-se no próximo capítulo.

Capítulo 5

Segmentação de tecidos do cérebro

A fim de tratar o problema de segmentação ou rotulação de tecidos do cérebro com precisão, diversas abordagens têm sido propostas. Entre elas destacam-se uso de limiarização [67], crescimento de regiões [51], técnicas supervisionadas [105, 30] e não-supervisionadas [125, 123, 103, 128, 20] de classificação de padrões e modelos deformáveis [126, 91]. Algumas das técnicas mais populares baseiam-se em um processo estocástico associado a campos aleatórios de *Markov* [118, 103, 128]. Alguns métodos também utilizam redes neurais na rotulação dos tecidos [109].

Um dos métodos mais citados da literatura e também mais duramente criticado faz parte do *framework Statistical Parametric Mapping* SPM [16, 113], que usa técnicas não-supervisionadas e encontram-se nos artigos [6, 7, 8, 9]. Apesar de o objetivo principal ser o de comparar duas ou mais imagens para análises estatísticas, inferências e localização de diferenças entre elas, parte fundamental do método consiste na segmentação de substâncias do cérebro. O primeiro passo do método SPM consiste em normalizar a imagem com relação a um espaço padrão e suavizá-la de modo a eliminar algumas diferenças não-lineares. Em seguida, por estimativa de máxima verossimilhança, um modelo de misturas *gaussianas* iterativo classifica o cérebro normalizado e suavizado. Este modelo é iniciado com probabilidades de um atlas e leva em conta seis classes, sendo: substância branca, substância cinzenta, líquido cérebro-espinhal, fundo, e duas que representam as outras estruturas claras e escuras na imagem de ressonância. Em [9], a heterogeneidade é corrigida por se incluir um parâmetro exponencial de uma combinação linear de funções de baixa frequência ao modelo de misturas *gaussianas*. Assim, a heterogeneidade é computada iterativamente juntamente com os parâmetros das *gaussianas* das classes e com a classificação dos voxels.

Outros métodos que estão entre os mais populares da literatura são o *FMRIB's Automated Segmentation Tool* (FAST) [128] contido no *framework* FSL e o *Partial Volume Classifier* (PVC) [103] pertencente ao *framework* *BrainSuite*. Ambos utilizam técnicas

não-supervisionadas de classificação. Assim como no *framework* do SPM, eles utilizam uma abordagem iterativa para determinar parâmetros de um modelo de misturas de curvas. No entanto, ao invés de utilizarem obrigatoriamente informações espaciais provenientes de um atlas, eles combinam o modelo de misturas finitas com campos aleatórios de *Markov*, para levar em conta a informação espacial da imagem.

No caso de [103], a classificação de tecidos é realizada para seis classes, que constituem as substâncias branca e cinzenta, o líquido cérebro-espinhal, e três classes contendo volumes parciais. O método é inicializado com uma pré-classificação dos tecidos por máxima verossimilhança em intervalos de brilho pré-definidos. Depois, utiliza um modelo que seleciona a classe de cada voxel, de modo a maximizar a sua densidade de probabilidade, levando em conta seu brilho e também a classificação dos voxels vizinhos. Voxels cujos vizinhos são de mesma classe possuem maior densidade de probabilidade. O modelo é aplicado iterativamente até que nenhum voxel mude seu rótulo, ou um limite de iterações seja alcançado. É possível então, gerar uma classificação com apenas as três substâncias puras por classificar os volumes parciais de acordo com os seus brilhos. Este método foi desenvolvido para segmentar imagens de modalidade T1.

Já no caso de [128], o método iterativo escolhido é o Esperança-Maximização (EM). Ele também é inicializado por máxima verossimilhança numa divisão da imagem nos três tecidos pelo limiar de Otsu [86] e detecta os parâmetros das curvas probabilísticas dos três tecidos. No artigo [128], foram utilizadas *gaussianas*, cujos parâmetros são a média e a variância. Depois de inicializado, o método trabalha em etapas iterativas que re-estimam os parâmetros das curvas e re-calculam a classe dos tecidos. Ao invés de utilizar as misturas *gaussianas* finitas, os chamados campos aleatórios ocultos de *Markov*, do inglês *Hidden Markov Random Fields* (HMRF) foram aplicados. O modelo de misturas é, na verdade, um caso degenerado de HMRF, no qual, a informação espacial de vizinhança dos voxels não é levada em conta.

Um detalhe interessante no modelo proposto por [128] é a correção de heterogeneidade por um filtro passa-baixa. Este modelo leva em conta que a heterogeneidade está de acordo com a Equação 3.2, modelada como um efeito multiplicativo de um vetor N -dimensional aleatório com uma densidade de probabilidade *gaussiana* de média zero. A curva da heterogeneidade é estimada iterativamente ao se classificar os tecidos e estimar os parâmetros das suas curvas correspondentes.

Um exemplo de um método supervisionado composto de duas etapas, sendo a primeira de um classificador semi-supervisionado e a segunda de um classificador supervisionado foi apresentado em [30]. Na primeira etapa do método, o mesmo número de amostras das classes substância branca, substância cinzenta, líquido cérebro-espinhal e fundo é escolhido, dentro de regiões onde a probabilidade dada por um atlas é alta. Esta etapa é considerada semi-supervisionada porque o número de classes é pré-definido e as amostras

são inicializadas com os rótulos do atlas probabilístico. Cria-se então uma floresta de espalhamento mínimo das amostras escolhidas, pelo algoritmo de Kruskal [65], e removem-se as arestas de maior peso sucessivamente até que haja pelo menos 4 partições. Depois da poda da floresta, as amostras cujos rótulos são iguais aos da maioria das amostras de sua árvore são mantidas. As demais amostras são removidas. A segunda etapa utiliza um classificador não-paramétrico supervisionado. Trata-se de uma versão rápida do classificador $k - NN$ [35, 41] que é aplicado sobre as amostras resultantes da fase anterior. Para cada voxel da imagem que não pertencem ao conjunto de treinamento, o rótulo mais freqüente entre as k amostras mais próximas a ele é escolhido.

Um método de segmentação de tecidos que utiliza uma adaptação do algoritmo tradicional de *watershed* foi publicado em [51]. As sementes para o *watershed* são geradas pelo esqueleto de uma atlas probabilístico retirando-se voxels ruidosos. Utiliza-se uma função de custo diferente da tradicional, dada pela probabilidade a posteriori calculada a partir de um modelo de distribuição normal dos tecidos. A função leva em conta também a informação espacial por campos aleatórios de *Markov*. A execução do algoritmo de *watershed* ocorre baseado em uma fila de prioridade como no caso da IFT [45].

O *mean-shift* [29], que consiste em um caso particular do OPF [25], também já foi utilizado para segmentar os tecidos do cérebro. O OPF é mais robusto que o *mean-shift* porque ele não é baseado em gradientes de densidade, utiliza um grafo com k -vizinhos mais próximos e por atribuir um rótulo único por máximo de densidade de probabilidade, mesmo que o máximo seja um componente conexo de mais de um voxel. O OPF é mais genérico porque possui uma gama maior de possíveis funções de valor de caminho e a redução do número de regiões não se dá por simplesmente aglutinar regiões próximas por um limiar de tamanho, mas pela conexidade do grafo de acordo com o número de vizinhos mais próximos utilizado.

Um dos métodos que utiliza o *mean-shift* foi publicado em [75]. O *mean-shift* é utilizado com tamanho de janela adaptativo, em uma implementação rápida denominada *Fast Adaptive Mean-Shift*, que determina os k -vizinhos mais próximos rapidamente. O *mean-shift* é aplicado à imagem, dividindo-a em milhares de regiões. As regiões que coexistem em uma janela centralizada sobre cada região são aglutinadas. O processo é repetido com janelas cada vez maiores até restarem entre 100 e 500 regiões. As regiões resultantes são classificadas de acordo com um modelo de misturas *gaussianas*, baseando-se no brilho das regiões.

Um método recente apresentado em [10] maximiza a dependência entre as estatísticas *markovianas* da imagem e os rótulos segmentados na imagem. A segmentação ótima é a que minimiza a entropia da densidade de probabilidade local em cada classe segmentada. Para isso, utiliza-se um modelo estatístico não-paramétrico de *Markov* que não impõe nenhuma forma fixa à probabilidade dos dados de entrada. A segmentação é inicializada

com o uso de um atlas probabilístico para as classes de substância branca, substância cinzenta, líquido cérebro-espinhal e a classe outros. Depois, a densidade de probabilidade é calculada iterativamente para cada classe para todos os voxels dentro de uma janela de *Parzen*, alterando os seus rótulos de acordo com a classe de maior probabilidade. A iteração pára quando poucos rótulos são alterados. A probabilidade do atlas probabilístico também pode ser levada em conta durante o processo iterativo. Uma vantagem deste método é de não necessitar da correção de heterogeneidade, já que a amostragem para a densidade de cada voxel é local, e portanto, o método é mais robusto a esse efeito.

Apesar das críticas ao uso de atlas [16, 113] e suas reconhecidas limitações de representar variações anatômicas [30, 92, 110, 127], muitas abordagens vistas utilizam-no pelo menos para adquirir informações a priori [51, 9, 82]. Há abordagens que levam mais de dez minutos para segmentar os tecidos cerebrais [128, 19, 10, 20]. Outras ainda requerem imagens de ressonância magnética de diversas modalidades, além de T1 [92, 109, 90] e outras tratam imagens de apenas uma modalidade [103].

Neste contexto, nos empenhamos em desenvolver uma metodologia de segmentação para tratar com rapidez e acurácia imagens de diversas modalidades, sendo também robusta a variações anatômicas do cérebro e a heterogeneidade. Utilizamos para este fim uma especialização do algoritmo de agrupamento por floresta de caminhos ótimos.

5.1 Segmentação de tecidos utilizando o algoritmo de floresta de caminhos ótimos

A classificação de uma imagem utilizando o OPF é um processo estocástico não-supervisionado que, por natureza, leva em conta a informação espacial de conectividade das amostras. Como visto no Capítulo 4, a classificação não só leva em conta as informações de brilho e de vizinhança, como nos métodos [10, 9, 103, 128], como também gera uma estrutura hierárquica em forma de uma floresta, como no caso de [30] e conquista seqüencial a partir de voxels semente como em [51, 29]. Estes fatores contribuem fortemente para que o OPF seja um excelente método de agrupamento automático de voxels em imagens.

Além disso, o compromisso entre as probabilidades estocásticas (modelos de misturas ou de atlas probabilísticos) e a conectividade espacial (*Markov*, $k-NN$ ou janela de *Parzen*) é de difícil ajuste em grande parte dos casos analisados. Não raro, este tópico está entre as contribuições principais no aprimoramento de metodologias existentes [103, 128, 9, 75].

No caso do OPF, o critério espacial está embutido na escolha do vetor de características. Assim, o OPF trata este compromisso com naturalidade e elegância. Notamos pelos resultados apresentados nesta tese que o método é robusto a ruídos e atinge alta acurácia.

Conforme visto no Capítulo 4 e na seção anterior, o *mean-shift* e o algoritmo de *watershed* são casos particulares do OPF e da IFT, sendo que a IFT também é um caso particular do OPF no espaço da imagem. Entretanto, diferentemente da *watershed*, o OPF não sofre o efeito de contornos fracos e nem de estruturas estreitas ou finas, pois assim como o *mean-shift*, o OPF é executado no domínio das características e não no domínio espacial da imagem. Diferentemente do *mean-shift* e do *watershed*, a supersegmentação também não é um problema. Como visto no Capítulo 4, o problema da escala da segmentação da imagem é resolvido com número dos k vizinhos mais próximos. Por utilizarmos um valor de k vizinhos mais próximos grande o suficiente, reduzimos o número de grupos para algumas unidades. O valor apropriado de δ na Equação 4.6 também reduz o número de grupos em platôs de mínimos locais.

Além destas vantagens, o método foi adaptado de modo a não necessitar da inicialização por atlas probabilísticos. Os rótulos são determinados automaticamente após a classificação pelo OPF. Isto permite que imagens mais variadas possam ser tratadas pelo OPF, sem restrições de patologias, idade ou sexo.

Por outro lado, surgem alguns empecilhos e desafios para a aplicação do OPF no particionamento de uma imagem de ressonância magnética. O Algoritmo 1 possui complexidade $O(k|\mathcal{N}| + |\mathcal{N}| \log \mathcal{N})$, quando Q é um heap binário e a estimativa do melhor k requer seu cálculo diversas vezes. Isto pode levar alguns minutos em um PC moderno para $|\mathcal{N}| > 1000$. O problema fica impraticável para imagens 3D.

Outras questões a serem solucionadas são o vetor de característica a ser utilizado, o valor de k_{max} que reflete a escala do agrupamento e como as partições resultantes do OPF devem ser rotuladas em substância branca, substância cinzenta e líquido cérebro espinhal. Todas estas questões são abordadas nesta seção, iniciando com o problema da complexidade do OPF.

5.1.1 Aceleração da segmentação da imagem

Nos casos como das imagens de ressonância magnética, onde o conjunto de dados é muito grande, uma alternativa consiste em executar o Algoritmo 1 sobre um subconjunto de amostras aleatórias $\mathcal{N}' \subset \mathcal{N}$, muito menor que \mathcal{N} e posteriormente propagar os seus rótulos para o restante da imagem por uma heurística menos custosa. Outra possibilidade, proposta em [94] reduz o tempo de processamento restringindo a relação de adjacência dos arcos por: $(s, t) \in \mathcal{A}$, se $\|t - s\| \leq h_i$ e $d(s, t) \leq h_f$, onde h_i é um raio de adjacência no domínio da imagem. Neste caso, porém, o resultado se torna um compromisso entre a escolha de h_i , e a escolha de $f(\langle t \rangle)$, ambas podendo reduzir o número de grupos na imagem.

Decidimos portanto, trabalhar com um subconjunto de amostras $\mathcal{N}' \subset \mathcal{N}$, e propagar

os rótulos para as amostras $q \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}'$ por considerar os caminhos $\pi_s \cdot \langle s, t \rangle$ e escolher o que satisfaz a Equação 5.1.

$$V(t) = \max_{\forall (s,t) \in \mathcal{A}} \{\min\{V(s), \rho(t)\}\}. \quad (5.1)$$

Para ilustrar, seja um nó $s^* \in \mathcal{N}'$ o que satisfaça a Equação 5.1. Então, t simplesmente recebe o rótulo $L(s^*)$.

A propagação de rótulos pela Equação 5.1, proposta em [25], poderia ser mais rápida, pois ela requer que os k vizinhos mais próximos dentre as amostras $s \in \mathcal{N}'$ e o valor de densidade ρ sejam calculados para toda amostra $t \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}'$. A propagação pode ainda ser ambígua nos casos em que $\rho(t)$ é menor que mais de um valor de $V(s)$ para $(s, t) \in \mathcal{A}$ ou pode depender exclusivamente de $V(s)$ se $\rho(t)$ é maior que todo $V(s)$ para $(s, t) \in \mathcal{A}$. Na prática, portanto, o valor de conectividade $V(s)$ é mais importante que $\rho(t)$ para uma boa classificação.

Para evitar estes cálculos, sejam $s \in \mathcal{N}'$ e $t \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}'$, definimos a relação de adjacência \mathcal{A}' composta pelos arcos (s, t) , para os quais $d(s, t) \leq \omega(s)$, onde $\omega(s)$ é um raio que reflete a distância máxima entre s e seus k vizinhos mais próximos (i.e., seus adjacentes em \mathcal{A}). Escolhemos, então, o valor de conectividade que satisfaz a Equação 5.2.

$$V(t) = \max_{\forall (s,t) \in \mathcal{A}'} V(s), \quad (5.2)$$

Seja então o nó s^* cujo valor ótimo $V(s^*)$ é o maior entre os nós adjacentes a t , o rótulo $L(s^*)$ é atribuído a $L(t)$.

Note que a adjacência \mathcal{A}' reflete melhor a propagação da floresta de caminhos ótimos do que a adjacência \mathcal{A} para as amostras $t \in \mathcal{N} \setminus \mathcal{N}'$. Uma vez que o caminho se propaga de s para t , devemos determinar se t está entre os k mais próximos de s e não o contrário.

A propagação dos rótulos pode se tornar ainda mais rápida se o valor de $V(p)$ for armazenado em uma lista em ordem decrescente de valor. Neste caso, a escolha de s^* será a do primeiro nó s que for adjacente a t . Esta lista é criada ao mesmo tempo em que os nós $s \in \mathcal{N}'$ são removidos de Q na linha 3 do Algoritmo 1. Caso t não seja adjacente a nenhum nó $s \in \mathcal{N}'$ o rótulo escolhido é o do nó s mais próximo de t segundo $d(s, t)$. Esta otimização torna a segmentação muito mais rápida do que a apresentada em [94, 25] com excelente acurácia.

5.1.2 Aprimoramento da amostragem e da rotulação dos tecidos cerebrais

O agrupamento pelo algoritmo do OPF gera como resultado um conjunto de partições, conforme ilustrado na Figura 4.2. Estas partições devem ser rotuladas como substância

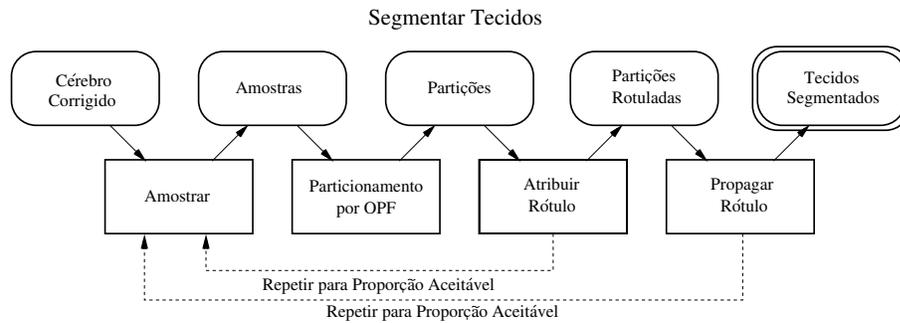


Figura 5.1: A segmentação dos tecidos do cérebro por OPF é composta de quatro etapas: amostragem aleatória dos voxels do cérebro, agrupamento das amostras por OPF, atribuição de rótulo às partições e propagação dos rótulos aos demais voxels do cérebro. A segmentação é repetida até que um bom resultado, de acordo com alguns critérios pré-estabelecidos, seja alcançado (linhas pontilhadas).

branca, substância cinzenta e líquido cérebro-espinhal. Ao invés de classificar as três substâncias ao mesmo tempo, decidimos separar primeiro o líquido cérebro-espinhal das outras substâncias para depois separar a substância branca da cinzenta. Fazer isto simplifica a segmentação e faz com que o método alcance maior acurácia pois, geralmente, o melhor valor de k não é o mesmo para separar o líquido cérebro-espinhal da substância cinzenta e para separar a substância cinzenta da branca. Além disso, decidimos utilizar vetores de característica diferentes para cada uma das segmentações. Assim, a seqüência de operações contidas na Figura 5.1 é executada duas vezes, a primeira para segmentar o líquido cérebro-espinhal restando as substâncias branca e cinzenta e a segunda para segmentar a substância cinzenta, restando a substância branca. Para garantir maior robustez, o processo de segmentação como um todo também é repetido algumas vezes (e.g. 3 vezes) tomando como o rótulo final de cada voxel o voto majoritário das segmentações.

A metodologia de segmentação de tecidos é ilustrada na Figura 5.1. Dado que o método baseia-se em amostragem aleatória de dados, a segmentação pode ser repetida com amostras diferentes até que um bom resultado seja alcançado (veja as linhas pontilhadas da figura).

Estes aprimoramentos fazem com que o método se torne mais rápido, conforme será apresentado no Capítulo 7, tenha maior acurácia e seja mais robusto a amostragens não representativas. O método se torna também versátil para segmentar as diferentes substâncias em imagens ponderadas em T1, T2 ou PD, conforme descrito na Seção 5.1.2.

Re-amostragem e atribuição de rótulos

O agrupamento por OPF gera grupos naturais de amostras no espaço de características que podem não corresponder ao número de tecidos segmentados. Portanto, é necessário rotular os grupos das amostras de \mathcal{N}' . Consideraremos, primeiramente, o caso da segmentação do líquido cérebro-espinhal, do restante do cérebro em uma imagem ponderada em T1.

Seja P_{lce} a proporção de líquido cérebro-espinhal do cérebro, obtida por classificar os voxels abaixo do limiar de Otsu como pertencentes ao líquido e o restante dos voxels como das outras substâncias. Esperamos que um bom agrupamento por OPF gere uma proporção P'_{lce} para o líquido, tal que, $P'_{lce} \in [(1 - \Delta)P_{lce}, (1 + \Delta)P_{lce}]$, para $0.0 \leq \Delta \leq 1.0$ (e.g., $\Delta = 0.2$). Portanto, as partições geradas pelo OPF são rotuladas de líquido cérebro-espinhal, da mais escura para a mais clara, até que P'_{lce} tenha o valor mais próximo possível de P_{lce} . Caso $P'_{lce} \notin [(1 - \Delta)P_{lce}, (1 + \Delta)P_{lce}]$, então assumimos que \mathcal{N}' é uma amostragem não representativa e repetimos o agrupamento pelo OPF com uma nova amostragem. Caso contrário, os rótulos das partições são propagados para o restante dos voxels do cérebro e verificamos a proporção de líquido segmentado da imagem P''_{lce} pela mesma regra. Caso a proporção P''_{lce} esteja fora do intervalo esperado, repetimos todo o processo com uma nova amostragem \mathcal{N}' (veja as linhas tracejadas na Figura 5.1).

Após 20 tentativas sem sucesso, o valor de Δ é automaticamente aumentado em 0.05. Limites mínimo e máximo de expansão do intervalo da proporção esperada podem ser estabelecidos. Uma vez que Δ não pode mais ser aumentado ou o algoritmo for executado 200 vezes, o método é finalizado sem gerar uma segmentação, pois não foi possível segmentar a imagem nas proporções esperadas. Em 55% dos experimentos, a proporção esperada foi alcançada em apenas 1 tentativa. Em 80% dos testes, o número de tentativas foi menor ou igual a 10. E em apenas 5% dos casos o número de tentativas foi maior que 50. A média do número de tentativas foi de 12.51 execuções.

A mesma estratégia é utilizada para segmentar a substância cinzenta da branca em uma imagem ponderada em T1. Neste caso, porém, o limiar de Otsu é substituído pela média de intensidade do cérebro, sem o líquido cérebro-espinhal, a fim de encontrar a proporção esperada de substância cinzenta. O valor de Δ e o restante do processo são exatamente os mesmos. É digno de nota que a segmentação das três substâncias por esta metodologia obtém resultados mais robustos e com maior acurácia do que a segmentação das substâncias branca e cinzenta para imagens ponderadas em T1 proposta em [94, 25].

Nas imagens das modalidades T2 e PD, a substância branca é mais escura e o líquido cérebro espinhal é mais claro (Figura 2.1). Para elas, o método é o mesmo, porém a atribuição de rótulos inicia da partição mais clara para a mais escura.

5.1.3 Escolha de parâmetros para o agrupamento por OPF

Para segmentar o fluido cérebro espinhal das substâncias branca e cinzenta, o vetor de características de cada amostra s é composto do brilho corrigido $Y(p)$ do voxel p que s representa e das duas intensidades corrigidas mais próximas de $Y(p)$ dentre os seis vizinhos mais próximos de p . Apesar de este vetor de características ser mais sensível ao ruído de alta frequência, na prática, isto não representa um problema para segmentar o líquido cérebro espinhal. Ao contrário, ele mostrou-se excelente para penetrar em regiões finas como os sulcos do cérebro.

Por outro lado, este vetor de características se mostrou impróprio para segmentar a substância cinzenta da branca. Neste caso utilizamos o vetor composto de $Y(p)$ e das seis intensidades medianas dentre os 26 voxels mais próximos de p . Este vetor preserva as bordas dos tecidos e é robusto ao ruído de alta frequência.

Trabalhamos com $|\mathcal{N}'| = 0.0001|\mathcal{N}|$, gerando um grafo com aproximadamente 500 amostras aleatórias. O número de amostras é suficiente para ser representativo e ao mesmo tempo, pequeno suficiente para acelerar o processamento. Notamos também que o melhor valor de k nunca fica abaixo de 10, e quando $k_{max} > 30$ aumenta muito a chance de ser gerado apenas um agrupamento. Portanto, restringimos o espaço de busca de k em $\{10, 11, \dots, 30\}$.

5.1.4 Divisões anatômicas do cérebro

Outra estratégia que ajuda na segmentação dos tecidos do cérebro é dividi-lo seguindo um modelo anatômico e segmentar cada divisão separadamente. A divisão do cérebro auxilia no tratamento da heterogeneidade, pois cada parte passa a conter um conjunto de voxels menos distantes uns dos outros, e conseqüentemente, menos influenciados pela heterogeneidade de campo. Por outro lado, a divisão do cérebro em partes nem sempre é trivial, especialmente em casos patológicos, ou em cérebros cujo volume foi reduzido por um procedimento cirúrgico. Além disso, cada divisão possuirá proporções diferentes de cada substância e tecido.

A única adaptação necessária na metodologia proposta, ao dividir o cérebro em partes é a determinação das proporções esperadas de cada tecido. Uma divisão natural do cérebro é separar o telencéfalo do cerebelo, conforme ilustrado na Figura 5.2.

Com esta divisão, o segmentação descrita pode ser aplicada ao telencéfalo e ao cerebelo separadamente. Após testes extensivos sobre as bases de dados, a porcentagem média esperada de substância cinzenta contida no cerebelo foi fixada empiricamente em 75%. A proporção de líquido cérebro espinhal ainda pode ser estimada pelo limiar de Otsu e a proporção de substância cinzenta do telencéfalo é determinadas pela sua média de brilho.

Dividir o telencéfalo em hemisférios, conforme a Figura 5.3 ilustra, também é uma

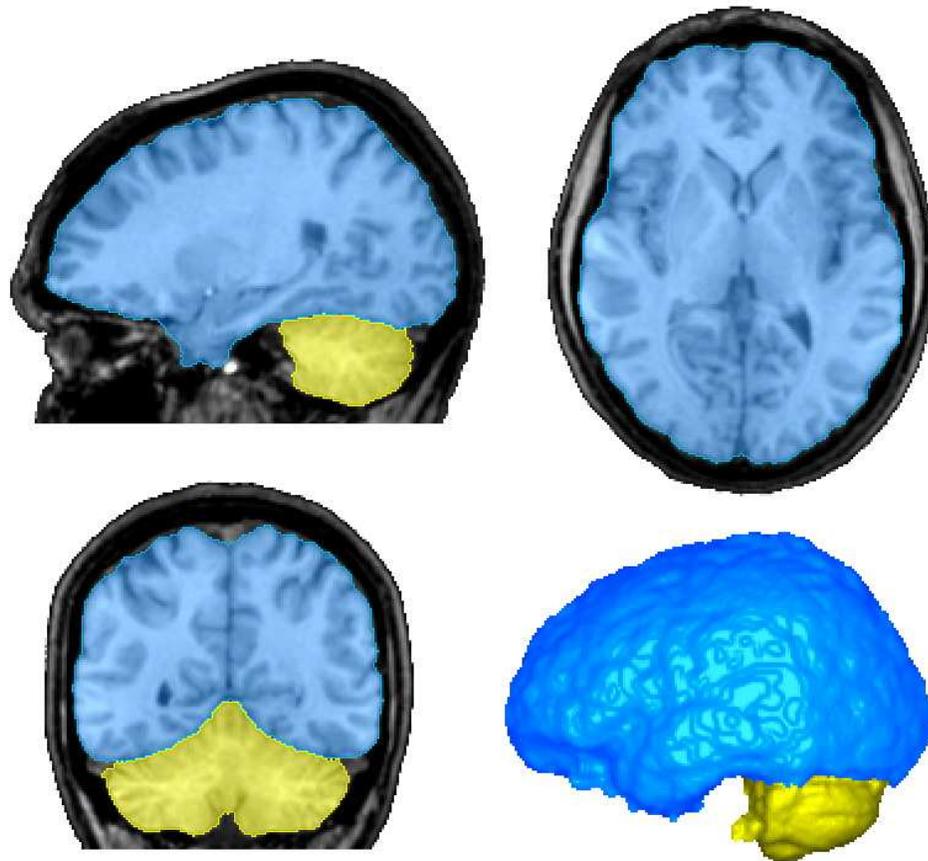


Figura 5.2: Divisão do cérebro em telencéfalo (em azul) e cerebelo (em amarelo).

possibilidade interessante nos casos em que a heterogeneidade está presente sobre os hemisfério. As proporções esperadas são determinadas da mesma maneira que para o telencéfalo.

Outra possibilidade é dividir o telencéfalo em casco e miolo. Por casco, definimos o volume formado pelo conjunto de voxels que distam menos que R voxels da borda do telencéfalo. Desejamos que o casco contenha a maior parte dos giros e dos sulcos do telencéfalo. Por miolo, definimos o conjunto de voxels do telencéfalo que não pertencem ao casco. Esta é uma abordagem mais agressiva, que pode ser utilizada caso o cérebro seja extremamente ruidoso, em especial nos giros e sulcos, como na Figura 5.4(a).

A parte exterior do cérebro, que compõem o casco, é formada na sua maior parte de substância cinzenta. Novamente, mediante uma bateria de testes a proporção de cerca de 80% de substância cinzenta mostrou-se eficiente. Já para a região central do cérebro ou miolo esperamos uma proporção de substância cinzenta de 40%. O casco deve ser

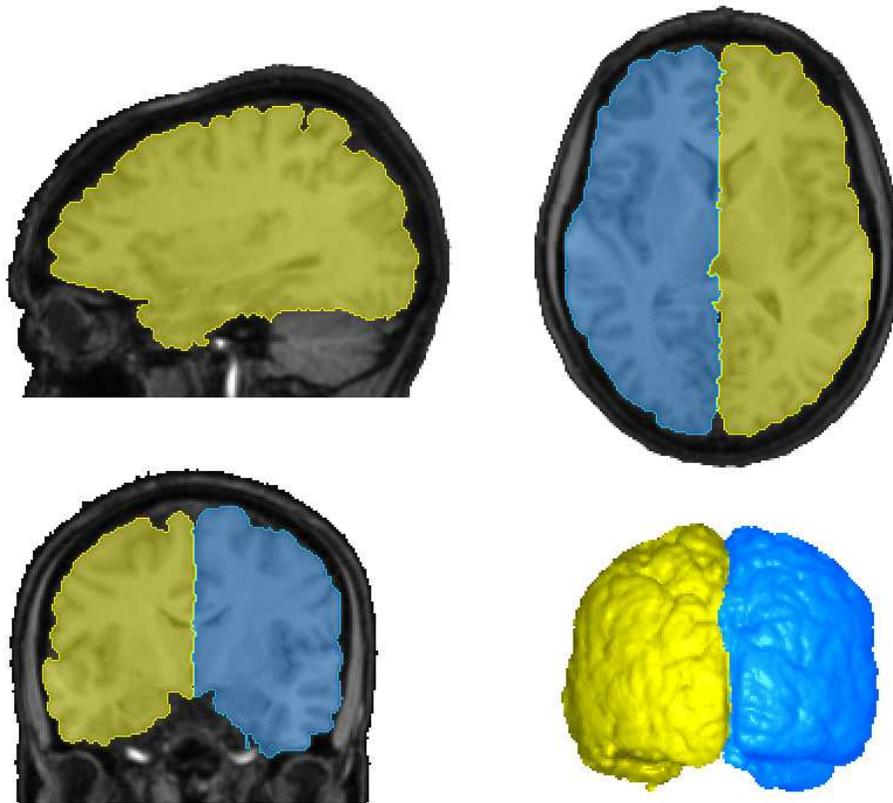
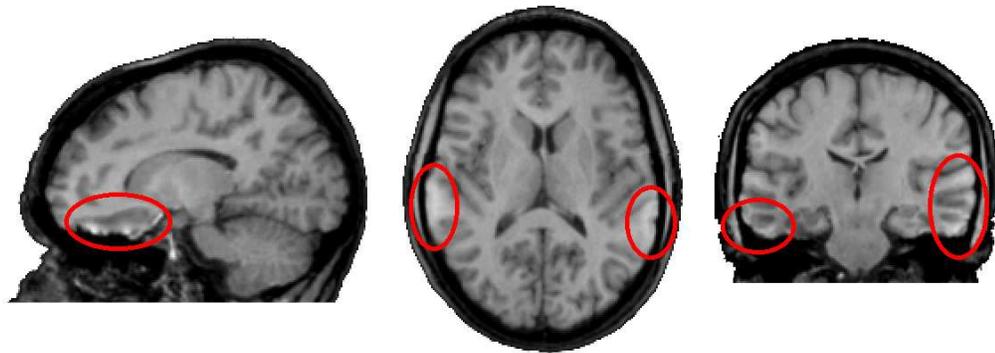


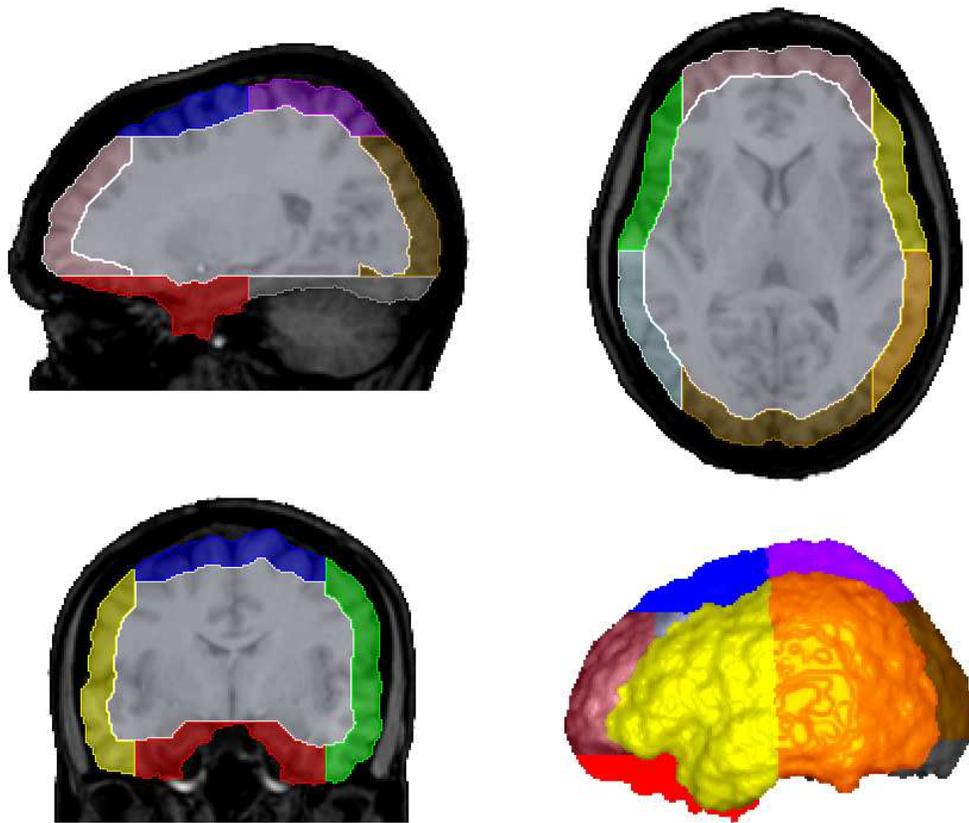
Figura 5.3: Particionamento do telencéfalo em hemisfério esquerdo (em azul) e hemisfério direito (em amarelo).

sub-dividido para não conter voxels muito distantes entre si. O modelo de divisão do telencéfalo em casco e miolo encontra-se na Figura 5.4(b).

Os experimentos utilizando os métodos apresentadas neste capítulo estão no Capítulo 7. O próximo capítulo apresenta as medidas utilizadas para avaliar os resultados.



(a)



(b)

Figura 5.4: (a) Ruídos presentes na região do casco do telencéfalo. (b) Particionamento do telencéfalo em casco e miolo. O casco é subdividido em 10 partes menores, definindo regiões pouco influenciadas pela heterogeneidade.

Capítulo 6

Métodos de avaliação de segmentação

Tão complexa como a tarefa de segmentar os tecidos do cérebro é a de avaliar os resultados das segmentações. Isto se dá porque não há um padrão ouro ou gabarito perfeito. Mesmo quando um especialista segmenta a mesma imagem diversas vezes, os resultados variam consideravelmente por se tratar de uma tarefa enfadonha e dispendiosa [112, 33, 132]. Modelos de cérebros gerados sinteticamente, conhecidos como *phantoms* são uma alternativa freqüentemente utilizada na avaliação, pois possuem um gabarito mais fidedigno [33]. Por outro lado imagens sintéticas não apresentam os mesmos desafios das imagens reais. Mesmo assim, consideramos fundamental a avaliação da metodologia proposta, tanto por meio de imagens reais quanto de imagens sintéticas que possuem gabarito.

Escolher medidas de acurácia apropriadas também é fundamental na avaliação de segmentações. As medidas podem ser tanto objetivas (quantitativas), como subjetivas (qualitativas). As medidas quantitativas levam em conta a distância entre os contornos do gabarito e do objeto segmentado (e.g. a distância de *Hausdorff* [55]) ou a sobreposição de um volume segmentado e do gabarito. Optamos pela segunda alternativa, que é a mais popular na segmentação de tecidos.

Quatro medidas elementares provêm da sobreposição da segmentação e do gabarito, conforme ilustrado pela Figura 6.1: o tamanho da interseção da segmentação e do gabarito (*Verdadeiro Positivo*, VP); o tamanho da interseção entre o complemento da segmentação (i.e. fundo) e o gabarito (*Falso Negativo*, FN); o tamanho da interseção entre a segmentação e o fundo do gabarito (*Falso Positivo*, FP); e o tamanho da interseção entre o fundo da segmentação e do gabarito (*Verdadeiro Negativo*, VN). Os conjuntos *FP* e *FN* são vazios no caso de uma segmentação perfeita.

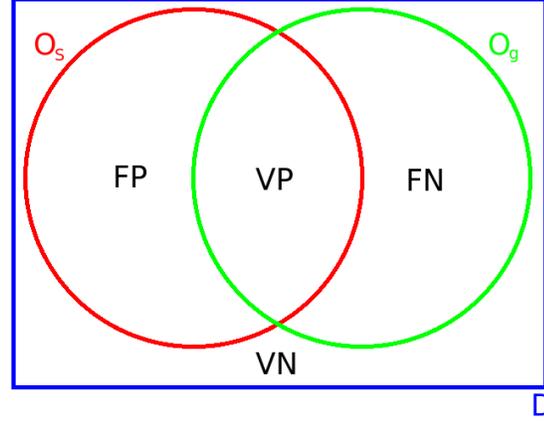


Figura 6.1: Quatro medidas básicas – Verdadeiro Positivo (VP), Verdadeiro Negativo (VN), Falso Positivo (FP) e Falso Negativo (FN) – que provêm da sobreposição da segmentação (O_s) e do gabarito (O_g), dado o domínio da imagem D .

A partir destas medidas elementares podemos compor medidas mais complexas como:

$$\lambda_1(r, \hat{I}) = \frac{|FP|}{|FP| + |VN|},$$

$$\lambda_2(r, \hat{I}) = \frac{|FN|}{|FN| + |VP|},$$

$$\lambda_3(r, \hat{I}) = \frac{2 * |VP|}{2 * |VP| + |FP| + |FN|},$$

$$\lambda_4(r, \hat{I}) = \frac{|VP|}{|VP| + |FP| + |FN|},$$

onde r é uma instância de parâmetros de um dado método e \hat{I} é uma imagem segmentada. A medida λ_1 é conhecida como Falso Positivo Normalizado, a medida λ_2 é conhecida como Falso Negativo Normalizado, a medida λ_3 é a métrica de Dice [38] e a medida λ_4 é a métrica de *Jaccard* [56].

A maioria dos artigos utilizam as medidas λ_3 e λ_4 para avaliar a segmentação de tecidos do cérebro, pois elas são invariantes ao tamanho do domínio, e conseqüentemente do fundo considerado. Todavia, tanto λ_3 como λ_4 atribuem notas maiores para segmentações que erram por excesso ($|FP|$ alto e $|FN|$ baixo) do que para as que erram por falta ($|FN|$ alto e $|FP|$ baixo).

Uma solução interessante foi desenvolvida por [18] que se preocupa tanto em escolher um bom gabarito como uma medida de similaridade apropriada. São gerados dois gabaritos, um a partir do voto majoritário da segmentação de vários métodos automáticos e

outro a partir do voto majoritário da segmentação manual de alguns especialistas. Três métricas são utilizadas, sendo o índice de *Willians* descrito em [74], o método *Simultaneous Truth And Performance Level Estimation* (STAPLE) [124] e o um modelo de visualização baseado na técnica estatística *Multidimensional Scaling* (MDS) [17]. [18] considerou sete diferentes métodos de segmentação em seu estudo, entre eles o FSL [128] e o SPM [16, 113].

O índice de *Willians* mede o grau de similaridade entre a segmentação de um método e todas as segmentações de outros métodos. Este grau de similaridade é normalizado em relação à similaridade das outras segmentações entre si conforme a Equação 6.1

$$WI_{\Gamma} = \frac{(l - 2) * \sum_{\Gamma' \neq \Gamma}^l \mathcal{S}(O_{\Gamma}, O_{\Gamma'})}{2 * \sum_{\Gamma' \neq \Gamma}^l \sum_{\Gamma'' \neq \Gamma}^{\Gamma'-1} \mathcal{S}(O_{\Gamma'}, O_{\Gamma''})}, \quad (6.1)$$

onde l é o número de métodos que segmentam uma imagem, O_{Γ} é a segmentação binária dada por um método Γ e $\mathcal{S}(O_{\Gamma}, O_{\Gamma'})$ é a medida de similaridade entre as segmentações binárias dos métodos Γ e Γ' . Um cuidado a ser tomado quanto ao índice de *Willians* é de escolher o mesmo número de métodos de cada classe (i.e. baseados em histograma, crescimento de regiões, limiarização, contornos deformáveis). Caso contrário, o índice pode se tornar tendencioso para uma determinada classe.

O STAPLE calcula uma imagem gabarito e uma matriz de confusão por Esperança-Maximização a partir de um conjunto de segmentações. A matriz de confusão computada pelo STAPLE trata-se de uma matriz $\Omega = [\Omega_1(s, t), \dots, \Omega_l(s, t)]$, sendo $\Omega_i(s, t)$ uma submatriz de dimensões $l \times l$ cujos elementos representam a probabilidade de um dado voxel ser classificado com rótulo s pelo método Γ_i , mas ter o rótulo t no gabarito. No artigo [18], por exemplo, um gabarito é computado a partir de três segmentações manuais e outro a partir das segmentações automáticas dos método avaliados.

O MDS calcula a dissimilaridade entre pares de objetos em um espaço de baixa dimensionalidade. Em [18] as distâncias das segmentações da imagem foram aproximadas de um domínio $n - dimensional$ para um domínio de duas dimensões, permitindo a visualização das distâncias entre as segmentações dos vários métodos e entre as segmentações e os gabaritos gerados pelo STAPLE.

Apesar dos esforços apresentados em [18], os parâmetros dos método avaliados e a facilidade do ajuste destes não foram levados em conta. Em [18], decidiu-se por não ajustá-los simplesmente, o que pode levar a uma análise parcial. Também em [5] os parâmetros de seis métodos para correção de heterogeneidade de campo foram fixados para todas as imagens. Na verdade, o desempenho de um determinado método depende do ajuste de seus parâmetros, da base de imagens utilizada e da segmentação reconhecida como padrão ouro. Assim, propomos uma avaliação baseada na curva *Delineation Operating Characteristic* (DOC) [116] que leva em conta os parâmetros dos métodos conforme as imagens segmentadas e uma avaliação qualitativa que não depende do gabarito, mas sim da perspectiva do especialista.

6.1 Avaliação pela curva DOC

Tendo em vista os desafios da avaliação das segmentações dos tecidos do cérebro, propomos utilizar a curva denominada *Delineation Operating Characteristic* (DOC) [116] para avaliar e comparar os resultados dos métodos desenvolvidos em relação a outros da literatura.¹

A curva DOC foi escolhida porque ela leva em conta o intervalo operacional do conjunto de instâncias de parâmetros \mathbf{r} de um método Γ analisado, por testar algumas das possíveis instâncias r deles. Segmentando uma imagem \hat{I} pelo método Γ com algumas instâncias de \mathbf{r} , podemos criar um gráfico com a medida λ_1 no eixo horizontal, x e a medida $1 - \lambda_2$ no eixo vertical, y . Cada ponto do gráfico é um ponto de operação de Γ sobre \hat{I} . A curva DOC é dada pela interpolação da curva logarítmica da Equação 6.2 a partir dos pontos de operação do gráfico, conforme ilustrado na Figura 6.2.

$$y(x) = \log_a((a-1)x + 1). \quad (6.2)$$

Quanto maior o valor da variável a estimada a partir da interpolação, maior é a área embaixo da curva DOC e mais próxima a curva fica do ponto $(0, 1)$. Este ponto representa a segmentação ideal da imagem de acordo com o gabarito. As coordenadas $(0, 0)$ e $(1, 1)$ representam os casos em que Γ segmenta toda a imagem como fundo e como objeto, respectivamente.

A partir dos pontos de operação e da curva interpolada, derivamos as medidas λ_5 e λ_6 dadas por:

$$\begin{aligned} \lambda_5(\hat{I}) &= \min \sqrt{\lambda_2(r, \hat{I})^2 + \lambda_1(r, \hat{I})^2}, \forall r \in \mathbf{r} \\ \lambda_6(\hat{I}) &= \int_{x=0}^1 \log_a((a-1)x + 1). \end{aligned}$$

λ_5 é a medida de erro da segmentação da imagem \hat{I} pelo método Γ com a melhor instância de parâmetros r para esta imagem. A medida λ_6 , que corresponde à área sob a curva DOC, indica a robustez do método Γ ao segmentar a imagem \hat{I} . Note também, que a distribuição dos pontos operacionais do gráfico é um indicativo da dificuldade de encontrarmos uma boa instância de parâmetros para segmentar \hat{I} .

Estas medidas possibilitam uma avaliação livre do ajuste dos parâmetros. Esta avaliação também fornece a instância de parâmetros ideal para se segmentar \hat{I} com o método Γ . A curva DOC também indica sob que condições o método analisado erra por excesso ou por falta.

¹Esta metodologia está sendo desenvolvida em conjunto com o grupo *Medical Image Processing Group* (MIPG) coordenado pelo professor Jayaram Udupa da Universidade da Pennsylvania e enfoca o estudo de segmentação de imagens médicas.

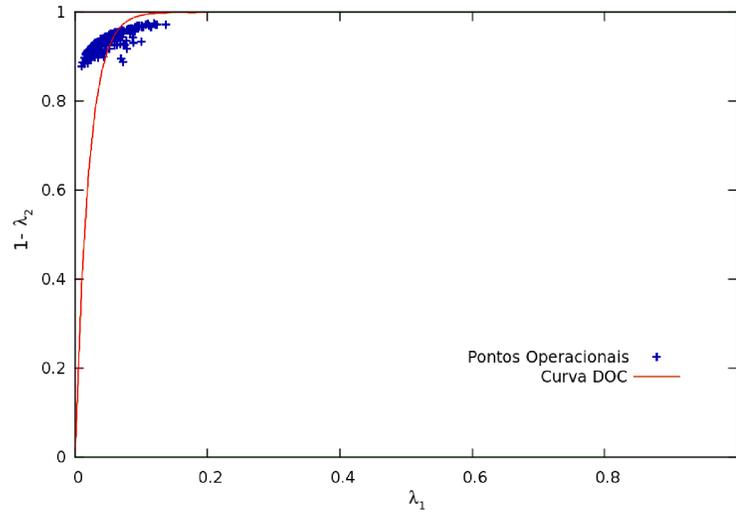


Figura 6.2: Exemplo de gráfico com pontos de operação e curva DOC interpolada.

A metodologia da curva DOC pode ser aplicada também a uma base de imagens contendo n imagens dada por: $\hat{\mathbf{I}} = \{\hat{I}_i\}, i \in \{1, 2, \dots, n\}$. Para isto, utilizamos os valores médios de λ_1 e λ_2 sobre a base $\hat{\mathbf{I}}$ dados por:

$$\begin{aligned}\Lambda_1(r, \hat{\mathbf{I}}) &= \frac{1}{n} \sum_1^n \lambda_1(r, \hat{I}_i), e \\ \Lambda_2(r, \hat{\mathbf{I}}) &= \frac{1}{n} \sum_1^n \lambda_2(r, \hat{I}_i).\end{aligned}$$

Desta forma, definimos uma medida de erro semelhante a λ_5 para a base de imagem imagens $\hat{\mathbf{I}}$ por:

$$\Lambda_5(\hat{\mathbf{I}}) = \min \sqrt{\Lambda_1(r, \hat{\mathbf{I}})^2 + \Lambda_2(r, \hat{\mathbf{I}})^2}, \forall r \in \mathbf{r} \quad (6.3)$$

A medida Λ_6 é definida similarmente pela área abaixo da curva interpolada dos valores médios de $\Lambda_1(r, \hat{\mathbf{I}})$ e $1 - \Lambda_2(r, \hat{\mathbf{I}})$, $\forall r \in \mathbf{r}$.

Uma última medida, que também se aplica a uma base de imagens, é definida por:

$$\Psi_5(\hat{\mathbf{I}}) = \forall_{r \in \mathbf{r}} \min \frac{1}{n} \sum_1^n \lambda_5(r, \hat{I}_i). \quad (6.4)$$

Diferentemente de Λ_5 , Ψ_5 expressa a medida de erro de um método sobre uma base de imagens $\hat{\mathbf{I}}$, utilizando uma mesma instância de parâmetros r .

Em um contexto mais amplo que o problema de segmentação de tecidos em imagens de ressonância magnética do cérebro humano, este método de avaliação pode ser aplicado a

uma diversidade de problemas em que o desempenho dos métodos variam muito com os parâmetros e o domínio da aplicação. Por domínio de aplicação, entende-se um conjunto formado por uma tarefa específica (e.g. segmentação), uma parte do corpo sobre a qual a tarefa será realizada (e.g. fígado, cérebro) e um protocolo pelo qual as imagens desta região corporal foram obtidas (e.g. ressonância magnética ponderada em T2, tomografia computadorizada).

Assim, a nova metodologia desenvolvida para avaliação de métodos de segmentação tem por objetivos:

1. Desenvolver uma ferramenta de avaliação, cujo foco está na caracterização do equilíbrio existente entre a proporção de falsos positivos (λ_1) e a proporção de falsos negativos (λ_2).
2. Implementar um método automático para encontrar o ponto de operação ótimo, com relação ao conjunto de instância de parâmetros \mathbf{r} de um método Γ para um dado domínio de aplicação.
3. Identificar as fontes de imagens mais importantes com gabarito e os métodos mais conhecidos, avaliando-os de acordo com os itens anteriores.
4. Disponibilizar os resultados e o método de avaliação automático ao público, permitindo a submissão de métodos, bases de imagens e resultados de avaliações.

Os objetivos 1 a 3, no contexto da segmentação de tecidos cerebrais em imagens de ressonância, são apresentados no próximo capítulo da tese.

6.2 Análise qualitativa

Nem sempre um gabarito está disponível para um grupo de imagens. Neste caso, optamos por especialistas fazerem uma análise qualitativa, baseada em fatias ortogonais do volume da imagem e atribuírem notas às segmentações. Nós segmentamos os tecidos com as instâncias de parâmetros padrão de cada método, já que é inviável para os especialistas avaliarem centenas de segmentações de cada imagem. As notas dos especialistas variam entre 1 (péssima) e 5 (ótima).

Para evitar inconsistências, os resultados da segmentação de todos os métodos foram analisados ao mesmo tempo fatia por fatia. As segmentações foram sobrepostas às imagens originais em cor semi-transparente para facilitar a avaliação das mesmas. Volumes parciais são toleráveis e notas entre 2 e 4 requerem uma explicação da parte do especialista, apontando os erros observados.

Capítulo 7

Experimentos e resultados

Avaliamos a metodologia de segmentação proposta (OPF), composta da correção de heterogeneidade pelo método dos brilhos máximos regionais e da segmentação dos tecidos por agrupamento por floresta de caminhos ótimos, e a comparamos com dois métodos populares da literatura. O primeiro é o *FMRIB's Automated Segmentation Tool* (FAST), disponível no pacote FSL 4.1 [128]. FAST corrige a heterogeneidade durante a segmentação de tecidos. O segundo é o *Partial Volume Classifier* (PVC) disponível no pacote BrainSuite 9.0, que utiliza o método *Bias Field Corrector* (BFC) para corrigir heterogeneidade [103]. Em todos os casos, o cérebro foi delineado utilizando o mesmo procedimento, de modo que o cérebro de entrada é o mesmo para todos os métodos.

Cinco bases de dados foram consideradas nos experimentos: 18 imagens ponderadas em T1 provenientes da base *Internet Brain Segmentation Repository* (IBSR)¹, 9 imagens sintéticas, sendo três de cada modalidade entre T1, T2 e PD, da base BrainWeb Phantoms (BWP)² com diferentes níveis de ruído e de heterogeneidade, 10 imagens de controles ponderadas em T1 da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 10 imagens ponderadas em T2 providas pelo Departamento de Radiologia da Universidade da Pennsylvania (UPENN) e 10 imagens de pacientes da Universidade Estadual de Campinas (PACIENT), sendo 5 imagens pré-operatórias e 5 pós-operatórias. Todas as imagens reais consideradas foram adquiridas por um transdutor que gera um campo magnético de 1.5 Tesla. Testes preliminares indicam que a metodologia OPF funciona corretamente sobre as imagens adquiridas por um transdutor de 3 Teslas. Estas imagens são desafiadoras por conterem maior nível de heterogeneidade. A especialização do método sobre tais imagens faz parte de um trabalho futuro.

¹URL: www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr/

²<http://mouldy.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>

7.1 Experimentos quantitativos

A avaliação quantitativa baseada na curva DOC foi executada sobre as bases BWP e IBSR porque ambas possuem gabarito. A execução destes experimentos pode ser demasiadamente longa, pois ela depende do tempo de execução do método analisado e do número de instâncias testadas dos parâmetros. Para simplificar e realizar os teste em tempo plausível (i.e. menos de uma semana por imagem por método), escolhemos quatro valores de quatro parâmetros para cada método em um dado intervalo e testamos as instâncias compostas de todas as combinações destes valores. Depois de definir o melhor ponto de operação, repetimos o processo, escolhendo mais quatro valores de cada parâmetro nas proximidades do melhor ponto de operação da etapa anterior, como forma de refinamento dos resultados. Portanto, cada método foi executado 512 vezes sobre cada imagem.

Dentre todos os parâmetros de cada método, escolhemos os que causaram maior variação nos resultados das segmentações, quando ajustados em torno do valor sugerido pelos softwares.

Para a metodologia OPF, os parâmetros e seus respectivos intervalos selecionados foram a proporção esperada de líquido cérebro-espinhal P_{lce} (de 0,02 a 0,18), a proporção esperada de substância cinzenta P_{sc} (de 0,40 a 0,80) e o raio da adjacência A_r (de 13,0 a 26,0) e a constante dependente do tipo de tecido α (de 0,0 a 1,0) na correção da heterogeneidade.

Para o FAST, selecionamos o grau de suavização da heterogeneidade (de 2 a 47), a suavização espacial da segmentação inicial (de 0,001 a 0,1), a suavização espacial da segmentação (de 0,01 a 0,9) e o número de iterações do método durante a correção de heterogeneidade (de 1 a 8).

Para o PVC e o BFC escolhemos a força do fator espacial (de 0,01 a 0,8) o raio de histograma (de 8 a 16), o espaçamento da amostragem da heterogeneidade (de 8 a 24), e o espaçamento dos pontos de controle (de 32 a 96). Os intervalos dos parâmetros para FAST e PVC foram selecionados em torno dos valores automáticos sugeridos pelo *software*.

As Figuras 7.1 e 7.2 contêm o desempenho dos três métodos sobre a base IBSR em termos das medidas λ_5 e λ_6 , respectivamente. O desempenho do OPF foi superior em ambos os casos. Acrescentamos as medidas Λ_5 , Λ_6 e Ψ_5 nos gráficos dos métodos avaliados sobre a base IBSR. Apesar de o FAST ser melhor que o PVC, ao ser executado sobre as imagens individualmente e com parâmetros diferentes, o desempenho de ambos é similar, adotando-se a mesma instância de parâmetros para todas as imagens (Ψ_5). De acordo com as métricas λ_6 e Λ_6 , a metodologia OPF é a mais robusta sobre a base IBSR.

A Figura 7.3 apresenta exemplos dos pontos operacionais dos três métodos sobre a imagem 15 da base IBSR e suas respectivas curvas DOC interpoladas. A distribuição dos pontos sugere que os parâmetros da metodologia OPF podem ser facilmente ajustados.

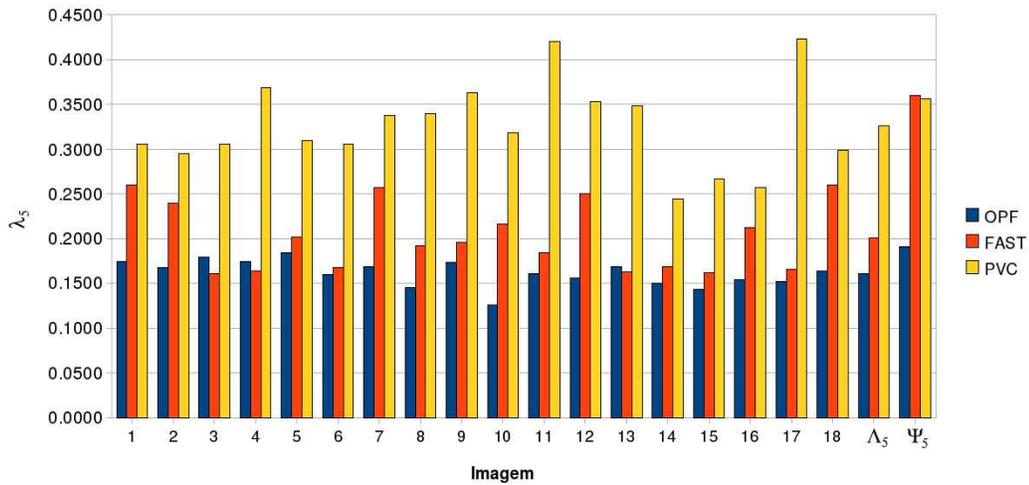


Figura 7.1: A medida λ_5 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base IBSR. As colunas Λ_5 e Ψ_5 contém a avaliação dos métodos sobre a base IBSR como um todo. Valores menores indicam uma acurácia maior.

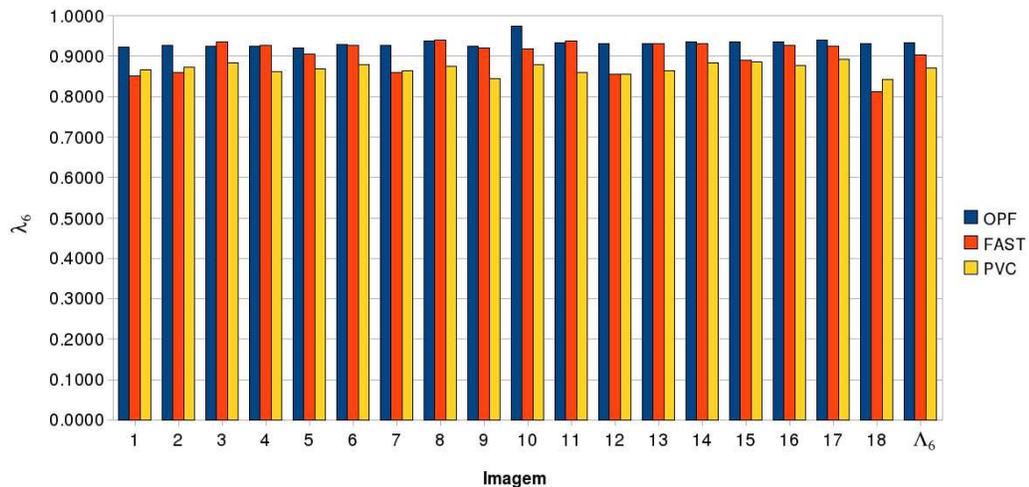
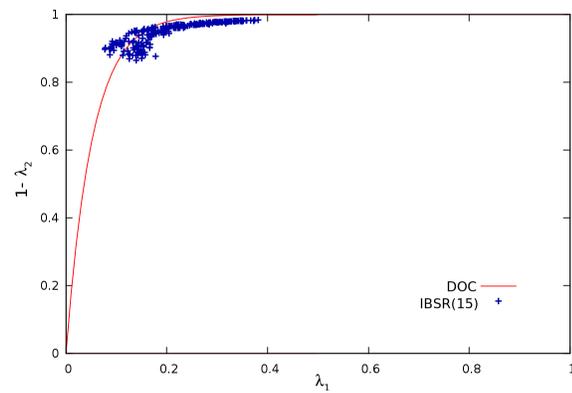


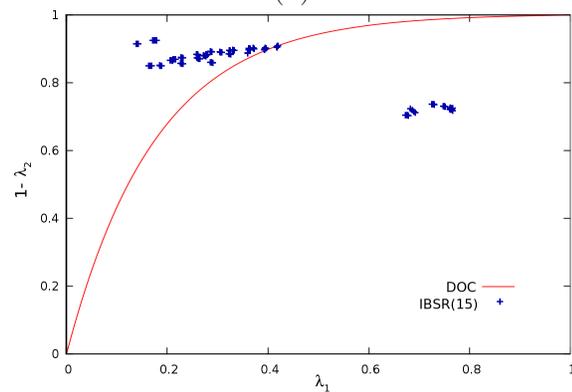
Figura 7.2: A medida λ_6 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base IBSR. A coluna Λ_6 contém a avaliação dos métodos sobre a base IBSR como um todo. Valores maiores indicam melhor desempenho.

Já os parâmetros de PVC não alteram significativamente o resultado da metodologia.

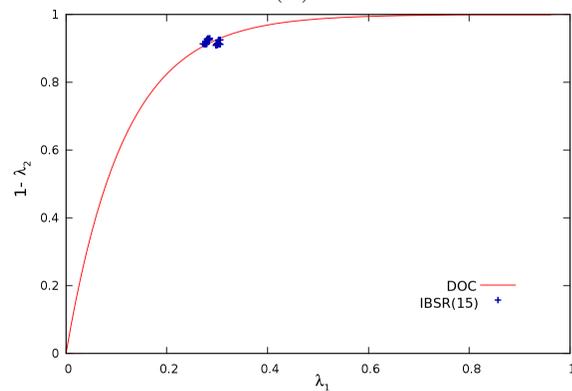
A mesma análise realizada sobre a base IBSR foi executada sobre a base BWP. As Figuras 7.4 e 7.5 contêm o desempenho dos três métodos sobre as imagens desta base em termos das medidas λ_5 e λ_6 , respectivamente. A legenda do eixo x nas figuras indica a modalidade, o ruído e a heterogeneidade da imagem no formato “modali-



(a)



(b)



c

Figura 7.3: Exemplos de pontos operacionais e suas curvas DOC interpoladas, sobre a imagem 15 da base IBSR dos métodos: (a) OPF, (b) FAST, e (c) PVC. Os pontos de operação correspondem à execução dos métodos após refinamento em torno da melhor instância de parâmetros, de modo que cada gráfico contém 256 pontos. No caso do gráfico PVC a aparente pequena quantidade de pontos é, na verdade, efeito de sobreposição de resultados semelhantes.

dade(ruído,heterogeneidade)”. Como a metodologia PVC não opera sobre imagens ponderadas em T2 e PD, constam nas figuras apenas os resultados do OPF e do FAST sobre estas imagens. As colunas Λ_5 , Λ_6 e Ψ_5 possuem o mesmo significado das colunas das Figuras 7.1 e 7.2.

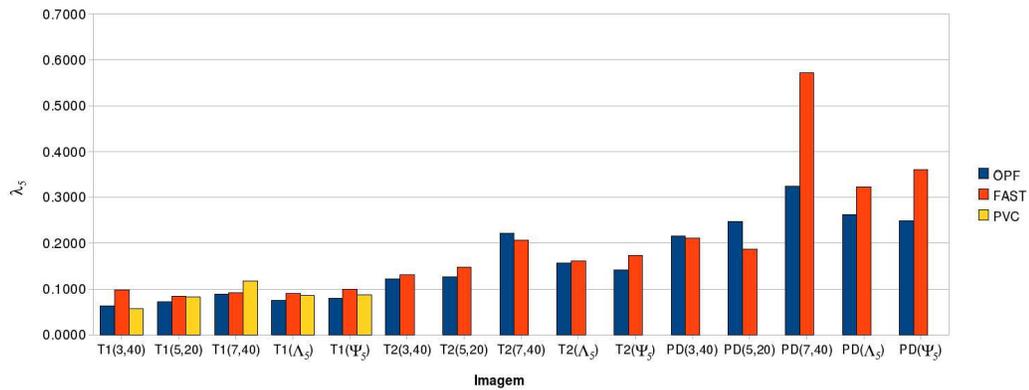


Figura 7.4: A medida λ_5 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base BWP. As colunas Λ_5 e Ψ_5 contém a avaliação dos métodos sobre a base BWP, separada por modalidade. Valores menores indicam uma acurácia maior.

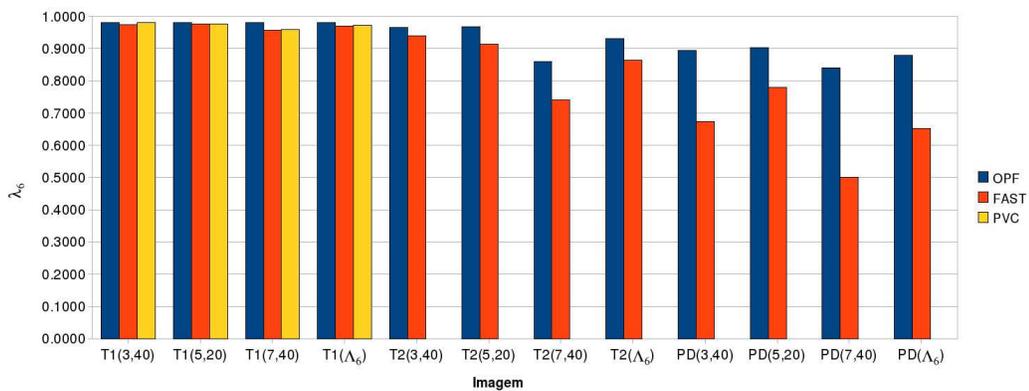


Figura 7.5: A medida λ_6 dos métodos OPF, Fast e PVC sobre as imagens da base BWP. A coluna Λ_6 contém a avaliação dos métodos sobre a base BWP, separada por modalidade. Valores maiores indicam melhor desempenho.

Por estes experimentos, fica claro que todos os métodos obtiveram ótimos resultados sobre a base BWP, sendo que OPF foi superior especialmente ao considerar os casos Λ_5 , Λ_6 e Ψ_5 . É digno de nota que as imagens da modalidade PD possuem menor contraste e, portanto, são mais difíceis de se segmentar.

Outra observação interessante com respeito aos experimentos sobre a base BWP, é que o efeito da heterogeneidade de campo foi eficientemente reduzido pelo método dos brilhos máximos locais, em especial nas imagens das modalidades T1 e T2. De fato, o desempenho da metodologia não foi comprometido pelo alto nível de heterogeneidade.

Um t-teste pareado foi executado para comparar os métodos dois-a-dois, sobre as bases IBSR e BWP. Os resultados encontram-se na Tabela 7.1, onde os valores P são alistados. Observamos pela tabela que nos casos onde o OPF obteve um melhor desempenho (com exceção da medida λ_6 sobre as imagens ponderadas em T1 da base BWP e λ_5 sobre as imagens ponderadas em T2 e PD da base BWP), a superioridade é estatisticamente significativa ($P \leq 0.05$). Qualquer desempenho aparentemente inferior do OPF não é estatisticamente significativo.

Métodos	Métrica	IBSR	BWP	
			T1	T2 e PD
OPF vs FAST	λ_5	0,00	0,00	0,25
	λ_6	0,00	0,06	0,01
OPF vs PVC	λ_5	0,00	0,02	—
	λ_6	0,00	0,15	—
FAST vs PVC	λ_5	0,00	0,39	—
	λ_6	0,00	0,21	—

Tabela 7.1: Comparação dos métodos, dois-a-dois, sobre as bases IBSR e BWP, por meio de t-testes pareados. São listados os valores de P .

7.2 Experimentos qualitativos

As bases de dados UPENN, UNICAMP e PACIENT foram escolhidas para a avaliação qualitativa. Nestes casos, utilizamos os parâmetros padrão de cada método. Dois especialistas deram notas entre 1 (péssimo) e 5 (ótimo) para as segmentações, em uma análise visual. A Tabela 7.2 apresenta as notas dadas pelos especialistas para os métodos sobre as três bases. Dado que PVC não foi desenvolvido para imagens da modalidade T2, os resultados para a base UPENN não incluem este método.

Apesar de os especialistas serem capazes de distinguir o melhor método em alguns casos, na média os métodos tiveram um desempenho similar. Por outro lado, os especialistas apontaram os pontos fracos de cada método, que são descritos na Tabela 7.4. A Figura 7.6 ilustra a qualidade dos três métodos de segmentação sobre uma das imagens da base UNICAMP.

Novamente, executamos t-testes pareados para comparar os métodos dois-a-dois, sobre as bases UPENN, UNICAMP e PACIENT. Os resultados encontram-se na Tabela 7.3,

Base	Método	Imagem										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Média
UPENN	OPF	4,50	5,00	4,50	4,25	4,50	4,50	5,00	4,75	4,50	4,25	4,58
UPENN	FAST	3,50	5,00	4,00	4,50	4,50	5,00	4,00	3,00	4,50	5,00	4,30
UNICAMP	OPF	4,50	4,50	4,50	5,00	4,50	4,50	4,25	5,00	4,40	4,75	4,59
UNICAMP	FAST	3,50	4,50	5,00	4,50	4,50	5,00	4,50	5,00	4,50	4,50	4,55
UNICAMP	PVC	3,50	4,50	3,50	5,00	4,50	5,00	4,50	5,00	4,50	4,50	4,45
PACIENT	OPF	4,25	4,25	5,00	4,00	4,75	4,50	4,25	4,50	4,25	5,00	4,48
PACIENT	FAST	3,50	4,25	5,00	4,25	4,00	4,00	4,00	4,25	4,00	4,00	4,13
PACIENT	PVC	3,00	4,25	5,00	4,00	4,00	3,75	3,75	4,25	4,50	3,25	3,98

Tabela 7.2: A média das notas de dois especialistas para as segmentações dos métodos OPF, FAST e PVC para as imagens das bases UNICAMP, UPENN e PACIENT. A última coluna apresenta a média das notas para as bases de imagens.

onde os valores P são alistados. Observamos que o desempenho do OPF foi estatisticamente superior aos outros métodos sobre a base PACIENT. Isto é um indicativo de que a metodologia OPF possui maior acurácia e robustez ao segmentar tecidos cerebrais de pacientes, de acordo com o ponto de vista dos especialistas.

Pair	UPENN	UNICAMP	PACIENT
OPF vs FAST	0,14	0,39	0,01
OPF vs PVC	—	0,20	0,02
FAST vs PVC	—	0,27	0,10

Tabela 7.3: Comparação de métodos dois-a-dois, sobre as bases UPENN, UNICAMP e PACIENT por meio do t-test pareado das notas dadas por especialistas. São listados os valores de P .

Apesar de apontar o melhor método para a base PACIENT, nos outros casos, os métodos obtiveram desempenho similar do ponto de vista dos especialistas. Por outro lado, os especialistas apontaram a fraqueza de cada método sobre cada base de dados. Estas fraquezas estão descritas na Tabela 7.4. A Figura 7.6 ilustra a qualidade das segmentações.

7.3 Avaliação do tempo de execução

Avaliamos também o tempo de execução de cada um dos três métodos. Para estes experimentos, utilizamos as bases de dados IBSR, UNICAMP e as imagens ponderadas em T1 da base BWP. Estas bases contêm imagens de diferentes tamanhos e tipos de ruídos e todos os métodos avaliados suportam seus protocolos (i.e. T1). Para evitar casos

Espec.	Base	Método	Fraqueza
1	UPENN	OPF	Perde substância cinzenta para branca no putamem.
2	UPENN	OPF	Troca substância cinzenta para branca no cerebelo.
1	UPENN	FAST	Muito sensível a ruídos
2	UPENN	FAST	Perde substância cinzenta para líquido cérebro-espinhal.
1	UNICAMP	OPF	Perde substância cinzenta na região do cortex.
2	UNICAMP	OPF	Perde substância cinzenta para líquido cérebro-espinhal.
1	UNICAMP	FAST	Perde substância cinzenta para líquido cérebro-espinhal.
2	UNICAMP	FAST	Muito sensível a ruídos.
1	UNICAMP	PVC	Perde substância branca em todo o cérebro.
2	UNICAMP	PVC	Muito sensível a ruídos.
1	PACIENT	OPF	Troca substância branca por cinzenta nos lobos temporais.
2	PACIENT	OPF	Perde substância cinzenta para a branca nos giros.
1	PACIENT	FAST	Perde substância cinzenta na região do cortex.
2	PACIENT	FAST	Muito sensível a ruídos.
1	PACIENT	PVC	Perde substância cinzenta na região do cortex.
2	PACIENT	PVC	Muito sensível a ruídos.

Tabela 7.4: Principais fraquezas de cada método, apontadas pelos especialistas sobre cada base de imagens, em suas inspeções visuais.

extremos, utilizamos os parâmetros padrão de cada método. Os testes foram executados em um PC AMD Phenom X4 9650 PC com 8GB de memória.

A Tabela 7.5 apresenta os tempos de execução mínimo, médio e máximo dos métodos sobre as imagens contidas nas bases utilizadas.

Método	Mínimo(min:seg)	Máximo(min:seg)	Médio(min:seg)
OPF	0:35	1:39	0:57
PVC	0:43	2:09	1:05
FAST	7:16	13:42	9:41

Tabela 7.5: Tempos de execução mínimo, médio e máximo dos métodos OPF, PVC e FAST sobre as bases UNICAMP, IBSR e as imagens ponderadas em T1 da base BWP.

O método mais rápido, incluindo o tempo para a correção de heterogeneidade é o OPF, seguido pelo PVC e depois pelo FAST. O OPF leva entre 15 segundos e 1 : 20 minuto para segmentar os tecidos do cérebro, dependendo do tamanho da imagem. Este tempo é até seis vezes menor que a implementação do OPF publicada em [25, 94]. A correção de heterogeneidade leva entre 15 e 30 segundos para ser executada.

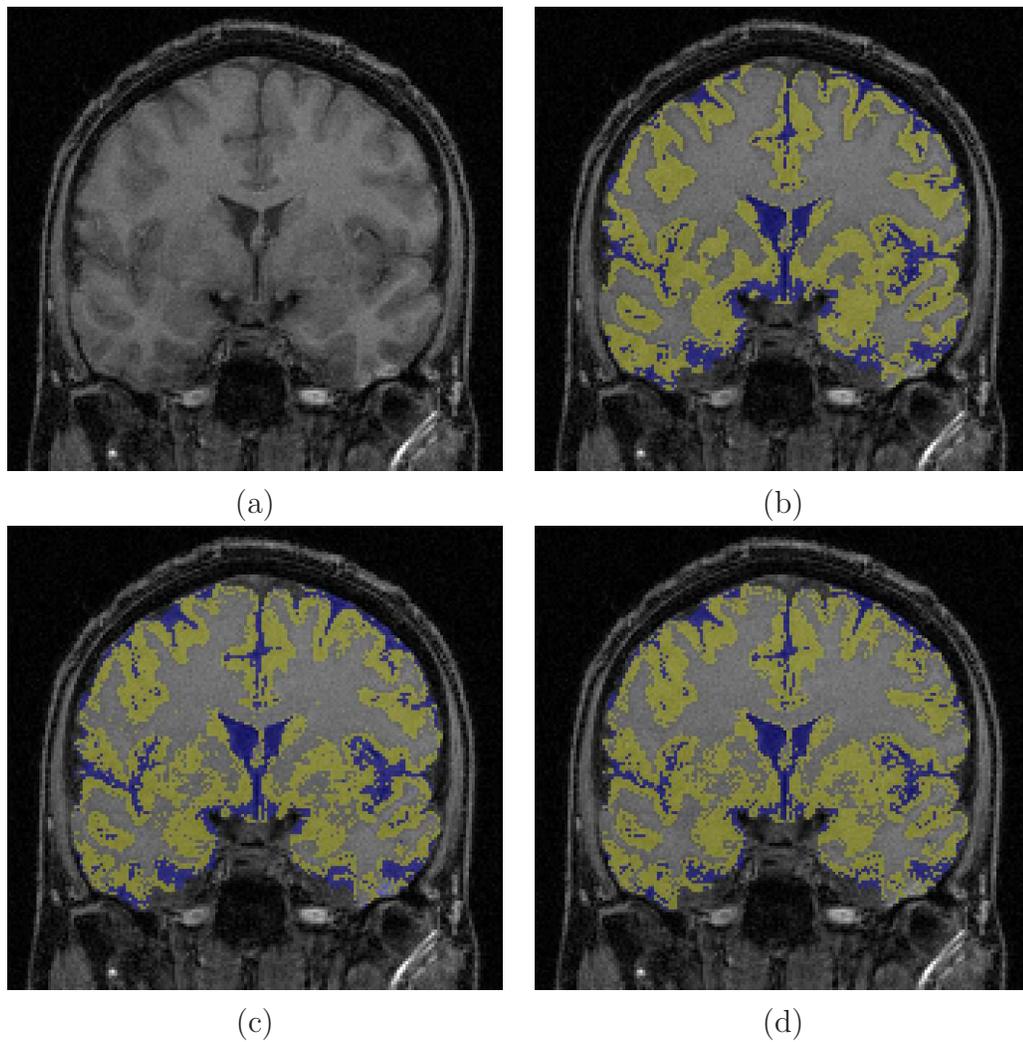


Figura 7.6: Uma fatia para exemplificar (a) cérebro em imagem original da base UNICAMP (b) tecidos segmentados pelo método OPF, (c) tecidos segmentados pelo método FAST e (d) tecidos segmentados pelo método PVC. Em amarelo está representada a segmentação da substância cinzenta e em azul a segmentação do líquido cérebro-espinal. O restante do cérebro, que não está colorido, é a região de substância branca.

7.4 Avaliação de segmentação do cérebro por partes

Com relação à divisão anatômica do cérebro, realizamos apenas experimentos qualitativos. Como cada divisão do cérebro requer muitos parâmetros de controle, a análise pela curva DOC com apenas quatro parâmetros não abrange o espaço de operação do método. Assim, especialistas analisaram o resultado da segmentação pelo OPF dividindo-se o cérebro em cerebelo e hemisférios e em cerebelo, casco e miolo (Seção 5.1.4).

A segmentação do cérebro dividido em cerebelo e hemisférios aprimorou os resultados em comparação com a segmentação do cérebro completo sem a necessidade da correção de heterogeneidade. Não foram notadas melhoras significativas ao segmentar o cérebro corrigido e dividido. Entretanto, a correção de heterogeneidade pelos brilhos máximos locais produziu melhor resultado do que apenas dividir o cérebro. A divisão em casco e miolo melhorou significativamente o resultado das imagens cujo casco era ruidoso, conforme mostrado na Figura 7.7. Entretanto, na maioria das outras imagens, a divisão piorou a segmentação, por conter alterações bruscas nos rótulos na interseção das divisões, segundo a avaliação dos especialistas. O tempo de execução do algoritmo por partes também aumentou consideravelmente com a divisão do telencéfalo em casco e miolo.

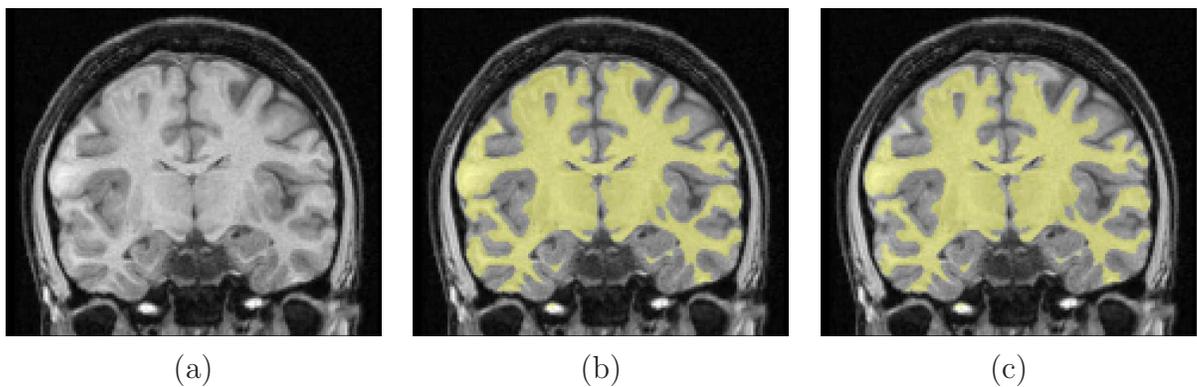


Figura 7.7: (a) Fatia de cérebro da base UNICAMP com alto nível de ruído nas laterais e a segmentação da substância branca por OPF (b) sobre o cérebro completo, sem correção de heterogeneidade e (c) sobre o cerebelo e telencéfalo dividido em casco e miolo, sem correção de heterogeneidade.

Concluimos que a melhor alternativa, no momento é a segmentação do cérebro completo, corrigindo-se a heterogeneidade pelo método dos brilhos máximos locais, pois o ganho na acurácia não é significativo em comparação com o aumento do tempo de execução, a complexidade do ajuste de parâmetros, com o pré-processamento necessário para separar o cerebelo e hemisférios e pela maior restrição da variação da anatomia. A divisão do cérebro em casco e miolo só deve ser executada em cérebros cujos giros e sulcos possuam alto nível de ruído. Trabalhos futuros devem incluir a informação espacial ao modelo de segmentação de tecidos.

Capítulo 8

Conclusões e Trabalhos Futuros

Esta tese apresentou uma revisão completa de todas as etapas para a segmentação dos tecidos do cérebro, o que inclui variados pré-processamentos, o delineamento do cérebro, a correção do efeito de heterogeneidade de campo e a segmentação dos tecidos propriamente dita.

Foi desenvolvida uma metodologia de correção de heterogeneidade e segmentação de tecidos que atende aos requisitos eficiência, acurácia, generalidade e robustez. A metodologia não requer pré-processamentos que possam vir a distorcer o conteúdo da imagem original, mas apenas o delineamento do cérebro. O método segmenta imagens variadas em menos de 2 minutos, tempo este das metodologias mais rápidas da literatura. A metodologia proposta corrige a heterogeneidade de campo e segmenta um cérebro, com acurácia comparável ou superior aos métodos populares da literatura, sendo seus parâmetros facilmente ajustáveis. Ela opera sobre imagens de todas as modalidades de ressonância magnética (T1, T2 e PD), não requer múltiplas imagens para a segmentação, nem faz uso de atlas probabilístico, que restringe as anatomias suportadas pelos métodos. No melhor de nosso conhecimento, nenhum outro método de segmentação de tecidos do cérebro possui todas estas qualidades.

Propusemos também uma metodologia qualitativa de avaliação dos métodos segmentação de tecidos cerebrais, baseada na curva DOC [116]. Diferentemente das metodologias normalmente utilizadas, ela reflete com mais exatidão o tipo de erro (por excesso ou por falta) da segmentação e leva em conta o intervalo operacional dos parâmetros dos métodos testados.

Comparamos a metodologia do OPF com dois dos mais populares métodos de segmentação [103, 128] (FAST e PVC) em experimentos quantitativos baseados na curva DOC. A metodologia OPF foi mais robusta e possui maior acurácia na maioria das imagens testadas. Resultados da avaliação subjetiva sobre três bases de dados por meio de especialistas revelaram também os pontos fracos de cada metodologia analisada, sendo que

todas elas apresentaram bons resultados na média. A avaliação qualitativa sobre cérebros de pacientes em estado pré e pós-operatórios revelou que, na opinião dos especialistas, a metodologia OPF segmenta os tecidos de cérebros com anomalias com maior acurácia do que as metodologias FAST e PVC .

Como trabalhos futuros, as metodologias propostas serão incorporadas a um *software* de processamento e análise de imagens de ressonância magnética denominado *Brain Image Analyzer* (BIA). O *software* será usado pelos neurologistas do projeto CinAPCe financiado pela Fapesp (2005/56578-4)¹. O projeto do *software* engloba técnicas de pré-processamento, inclusive o delineamento do cérebro pelo método proposto em [81], pós-processamentos e análises diversas das estruturas e tecidos segmentados. A inclusão da metodologia de segmentação no *software* BIA habilitará testes sobre o cérebro dividido com maior facilidade, uma vez que o método proposto em [81] também provê a segmentação do cerebelo e dos hemisférios.

Os resultados e as metodologias de segmentação e de avaliação pela curva DOC serão disponibilizadas ao público pela internet. Juntamente com o grupo MIPG da Universidade da Pensilvânia, disponibilizaremos um serviço de submissão e teste de outras metodologias e bases de dados, para estudos comparativos e para determinação dos melhores parâmetros de operação, dados um método e domínio de aplicação.

Procuraremos também por soluções especializadas para a segmentação de tecidos em imagens de ressonância magnética geradas por campo magnético de 3 Teslas, de todas as modalidades. Embora a metodologia já opere razoavelmente sobre este tipo de imagem, ela deve ser mais explorada, já que estas imagens contêm níveis de ruído e de heterogeneidade diferentes das imagens de 1.5 Tesla.

Sugerimos também aprimoramentos para a metodologia OPF com respeito à escolha do limiar automático na segmentação dos tecidos e à escolha do vetor de características. O método de correção de heterogeneidade pelos brilhos máximos regionais utiliza uma adjacência esférica para todos os voxels da imagem. Procuraremos por adjacências adaptativas, que levam em conta a anatomia do cérebro.

A metodologia OPF abre caminho para o estudo da segmentação de estruturas cerebrais como putagem, ventrículo e núcleo caudado e detecção de lesões cerebrais e displasias. Para segmentar melhor estas estruturas, é fundamental incluir dados relacionados à forma, contorno e localidade, dadas pela divisão do cérebro em partes.

Por fim, estenderemos a metodologia OPF sobre outros domínios de imagem, como imagens de tomografia computadorizada do fígado, imagens de ressonância magnética dos pés e joelho, tomografia computadorizada dos pulmões e micro-ressonância magnética da medula óssea. Cada uma destas imagens possui desafios e objetivos específicos que devem ser estudados caso a caso.

¹<http://www.cinapce.org.br/>

Além de se tratarem de outras modalidades de imagem médica que requerem ajustes especiais, as informações de contorno, textura, brilho, forma e localização são exploradas de maneira diferente, para cada tipo de segmentação.

A separação do fígado de outras estruturas do abdômen, por exemplo, aprimora o planejamento de cirurgias hepáticas e auxilia na medição mais precisa do volume do órgão *in vivo* que está a espera de transplante [13]. Uma segmentação precisa do fígado também pode ser útil para avaliar pacientes normais e com doenças hepáticas, já que o volume do órgão pode mudar tanto com o envelhecimento natural quanto a uma variabilidade patológica [77].

Apêndice A

Lista de Símbolos

Latinos

\mathcal{A}	– Conjunto de arcos de um grafo.
$\mathcal{A}(s)$	– Conjunto de nós adjacentes ao nó s .
$A_r(p)$	– Adjacência esférica de raio r em torno de um voxel p .
c	– Número de grupos.
$d(s, t)$	– Distância entre os nós s e t em um espaço de características.
d_f	– Arco de maior peso em um grafo $(\mathcal{N}, \mathcal{A})$.
$H(p)$	– Efeito da heterogeneidade sobre o voxel p .
i, j	– Agrupamentos.
\hat{I}	– Imagem.
$\hat{\mathbf{I}}$	– Base de imagens.
$I(p)$	– Intensidade ideal do voxel p .
$J(p)$	– Intensidade original do voxel p .
k	– Número de vizinhos mais próximos.
$k(s)$	– Conjunto dos vizinhos mais próximos de uma amostra s .
l	– Número de métodos.
$L(s)$	– Rótulo do nó s .
$M_n(A_r(p))$	– Mediana dos n maiores valores dentro da adjacência $A_r(p)$.
$m_n(A_r(p))$	– Mediana dos n menores valores dentro da adjacência $A_r(p)$.
\mathcal{N}	– Conjunto de dados ou nós de um grafo.

$(\mathcal{N}, \mathcal{A})$	– Grafo.
$N(p)$	– Ruído de alta frequência sobre o voxel p .
O_Γ	– Segmentação binária dada por um método Γ .
$P_{\langle tecido \rangle}$	– Proporção média esperada na segmentação do $\langle tecido \rangle$.
$P(s)$	– Nó predecessor de s .
p, q	– Voxels.
Q	– Fila de prioridade.
r	– Instância de parâmetros de um método.
\mathbf{r}	– Conjunto de instâncias parâmetros de um método.
$R(s)$	– Raiz do nó s .
s, t	– Nós de um grafo.
$S(p)$	– Valor da superfície para correção de heterogeneidade sobre p .
$V(s)$	– Valor do caminho que termina em s .
$\vec{v}(s)$	– Vetor de características de s .
V_i	– Peso total dos arcos entre nós do agrupamento i .
W_i	– Peso total dos arcos entre os agrupamento i e $j \neq i$.
$Y(p)$	– Intensidade do voxel p , com heterogeneidade removida.

Gregos

α	– Constante de correção da heterogeneidade.
Γ	– Método de segmentação.
δ	– Constante de inicialização subtraída dos valores de caminho.
Δ	– Intervalo de tolerância de proporção esperada de um tecido.
λ_x	– Medida de avaliação de segmentação de uma imagem.
Λ_x, Ψ_x	– Medida de avaliação de segmentação de uma base de imagens.
π_s, τ_s	– Caminho que termina em s .
$\rho(s)$	– Densidade de de um nó s .
σ	– Desvio padrão.
$\omega(p)$	– Distância máxima de p aos seus k vizinhos mais próximos.
Ω	– Matriz de confusão.
$\Omega_1(s, t)$	– Elemento (s, t) da matriz de confusão Ω .

Índices Superiores

*	– Valor ótimo.
’, ”	– Utilizados para múltiplas instâncias de um símbolo desta lista.

Referências Bibliográficas

- [1] J. Acosta-Cabronero, G.B. Williams, J.M.S. Pereira, G. Pengas, and P.J. Nestor. The impact of skull-stripping and radio-frequency bias correction on grey-matter segmentation for voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 39(4):1654–1665, 2007.
- [2] M.N. Ahmed, S.M. Yamany, N. Mohamed, A.A. Farag, and T. Moriarty. A modified fuzzy c-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(3):193–199, 2002.
- [3] B. Ardekani, J. Kershaw, M. Braun, and I. Kanno. Automatic detection of the mid-sagittal plane in 3-D brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(6):947–952, Dec 1997.
- [4] E. Ardizzone, R. Pirrone, and O. Gambino. Bias artifact suppression on MR volumes. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 92(1):35–53, 2008.
- [5] J.B. Arnold, J.S. Liow, K.A. Schaper, J.J. Stern, J.G. Sled, D.W. Shattuck, A.J. Worth, M.S. Cohen, R.M. Leahy, J.C. Mazziotta, and D.A. Rottenberg. Qualitative and quantitative evaluation of six algorithms for correcting intensity nonuniformity effects. *NeuroImage*, 13(5):931–943, 2001.
- [6] J. Ashburner and K. Friston. Multimodal image coregistration and partitioning—a unified framework. *Neuroimage*, 6(3):209–217, 1997.
- [7] J. Ashburner and K.J. Friston. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage*, 11(6):805–821, 2000.
- [8] J. Ashburner and K.J. Friston. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6):1238–1243, 2001.
- [9] J. Ashburner and K.J. Friston. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3):839–51, 2005.

- [10] S.P. Awate, T. Tasdizen, N. Foster, and R.T. Whitaker. Adaptive Markov modeling for mutual-information-based, unsupervised MRI brain-tissue classification. *Medical Image Analysis*, 10(5):726–39, 2006.
- [11] R. Bansal, L.H. Staib, and B.S. Peterson. Correcting nonuniformities in MRI intensities using entropy minimization based on an elastic model. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 78–86. Springer, 2004.
- [12] P.E. Barta, G.D. Pearlson, R.E. Powers, S.S. Richards, and L.E. Tune. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147(11):1457–1462, 1990.
- [13] M.J. Bassignani, A.S. Fulcher, R.A. Szucs, W.K Chong, U.R. Prasad, and A. Marcos. Use of imaging for living donor transplantation. *Radiographics*, 21(1):39–52, 2001.
- [14] B. Belaroussi, J. Milles, S. Carme, Y.M. Zhu, and H. Benoit-Cattin. Intensity non-uniformity correction in MRI: Existing methods and their validation. *Medical Image Analysis*, 10(2):234–246, 2006.
- [15] P.Y. Bondiau, G. Malandain, S. Chanalet, P.Y. Marcy, J.L. Habrand, F. Fauchon, P. Paquis, A. Courdi, O. Commowick, I. Rutten, and N. Ayache. Atlas-based automatic segmentation of MR images: validation study on the brainstem in radiotherapy context. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(1):289–298, 2005.
- [16] F.L. Bookstein. Voxel-based morphometry should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 14(6):1454–1462, 2001.
- [17] I. Borg and P.J.F. Groenen. *Modern multidimensional scaling: Theory and applications*. Springer Verlag, 2005.
- [18] S. Bouix, M. Martin-Fernandez, L. Ungar, M. Nakamura, M.S. Koo, R.W. McCarley, and M.E. Shenton. On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth. *Neuroimage*, 36(4):1207–1224, 2007.
- [19] S. Bricq, C. Collet, and J.P. Armspach. Triplet markov chain for 3D MRI brain segmentation using a probabilistic atlas. *IEEE ISBI*, pages 386–389, 2006.
- [20] S. Bricq, C. Collet, and J.P. Armspach. Unifying framework for multimodal brain MRI segmentation based on Hidden Markov Chains. *Medical Image Analysis*, 12(6):639–652, 2008.

- [21] L.E. Campbell, E. Daly, F. Toal, A. Stevens, R. Azuma, M. Catani, V. Ng, T. Van Amelsvoort, X. Chitnis, W. Cutter, D.G.M. Murphy, and K.C. Murphy. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain*, 129(5):1218–1228, 2006.
- [22] F.A.M. Cappabianco, G. Araujo, R. Azevedo, and A.X. Falcão. A General Image Processing Architecture for FPGA. In *V Southern conference On Programmable Logic*, pages 27–32, Apr 2009.
- [23] F.A.M. Cappabianco, G. Araujo, and A.X. Falcão. The Image Foresting Transform Architecture. *IEEE International Conference on Field Programmable Technology*, pages 137–144, Dec 2007.
- [24] F.A.M. Cappabianco, A.X. Falcão, Yassuda C.L., and Udupa J.K. Mr-image segmentation of brain tissues based on bias correction and optimum-path forest clustering. Technical Report IC-10-07, 2010.
- [25] F.A.M. Cappabianco, A.X. Falcão, and Rocha L.M. Clustering by optimum path forest and its application to automatic GM/WM classification in MR-T1 images of the brain. In *IEEE ISBI*, pages 428–431, May 2008.
- [26] G.D. Cascino, C.R. Jack Jr, J.E. Parisi, F.W. Sharbrough, K.A. Hirschorn, F.B. Meyer, W.R. Marsh, and P.C. O’Brien. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: Pathological correlations. *Annals of Neurology*, 30(1):31–36.
- [27] F. Cendes, F. Andermann, P. Gloor, A. Evans, M. Jones-Gotman, C. Watson, D. Melanson, A. Olivier, T. Peters, and I. Lopes-Cendes. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 43(4):719–725, 1993.
- [28] D. Chan, N.C. Fox, R.I. Scahill, W.R. Crum, J.L. Whitwell, G. Leschziner, A.M. Rossor, J.M. Stevens, L. Cipelotti, and M.N. Rossor. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 49(4):433–442, 2001.
- [29] Y. Cheng. Mean shift, mode seeking, and clustering. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 17(8):790–799, Aug 1995.
- [30] C.A. Cocosco, A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans. A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. *Medical Image Analysis*, 7(4):513–527, 2003.

- [31] M.S. Cohen, R.M. DuBois, and M.M. Zeineh. Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 10(4):204–211, 2000.
- [32] G. Collewet, A. Davenel, C. Toussaint, and S. Akoka. Correction of intensity nonuniformity in spin-echo T1-weighted images. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(4):365–373, 2002.
- [33] D.L. Collins, A.P. Zijdenbos, V. Kollokian, J.G. Sled, N.J. Kabani, C.J. Holmes, and A.C. Evans. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3):463–468, 1998.
- [34] D. Comaniciu. An algorithm for data-driven bandwidth selection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 25(2):281–288, 2003.
- [35] T. Cover and P. Hart. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, 13(1):21–27, 1967.
- [36] A.M. Dale, B. Fischl, and M.I. Sereno. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2):179–194, 1999.
- [37] J. Dauguet, J.F. Mangin, T. Delzescaux, and V. Frouin. Robust inter-slice intensity normalization using histogram scale-space analysis. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 242–249. Springer, 2004.
- [38] L.R. Dice. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26:297–302, 1945.
- [39] E.W. Dijkstra. A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik*, 1:269–271, 1959.
- [40] F. Döhler, F. Mormann, B. Weber, C.E. Elger, and K. Lehnertz. A cellular neural network based method for classification of magnetic resonance images: Towards an automated detection of hippocampal sclerosis. *Journal of Neuroscience Methods*, 170(2):324–331, 2008.
- [41] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork. *Pattern Classification*. 2 edition, 2001.
- [42] Falcão, A.X. and da Cunha, B.S. Multiscale shape representation by the image foresting transform. In *Proceedings of SPIE*, volume 4322, pages 1091–1100, San Diego, CA, Feb 2001.

- [43] A.X. Falcão, L.F. Costa, and B.S. da Cunha. Multiscale skeletons by image foresting transform and its applications to neuromorphometry. *Pattern Recognition*, 35(7):1571–1582, 2002.
- [44] A.X. Falcão, B.S. Cunha, and R.A. Lotufo. Design of connected operators using the image foresting transform. In *Proceedings of SPIE*, volume 4322, pages 468–479, Feb 2001.
- [45] A.X. Falcão, J. Stolfi, and R.A. Lotufo. The image foresting transform: Theory, algorithms, and applications. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 26(1):19–29, Jan 2004.
- [46] A.X. Falcão and J.K. Udupa. A 3D generalization of user-steered live wire segmentation. *Medical Imaging Analysis*, 4(4):389–402, Dec 2000.
- [47] A.X. Falcão, J.K. Udupa, and F.K. Miyazawa. An ultra-fast user-steered image segmentation paradigm: Live-wire-on-the-fly. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(1):55–62, Jan 2000.
- [48] A.X. Falcão, J.K. Udupa, S. Samarasekera, S. Sharma, B.E. Hirsch, and R.A. Lotufo. User-steered image segmentation paradigms: Live-wire and live-lane. *Graphical Models and Image Processing*, 60(4):233–260, Jul 1998.
- [49] C. Fennema-Notestine, I.B. Ozyurt, C.P. Clark, S. Morris, A. Bischoff-Grethe, M.W. Bondi, T.L. Jernigan, B. Fischl, F. Segonne, D.W. Shattuck, R.M. Leahy, D.E. Rex, A.W. Toga, K.H. Zou, M. BIRN, and G.G. Brown. Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: Effects of diagnosis, bias correction, and slice location. *Human brain mapping*, 27(2):99–113, 2006.
- [50] B. Fischl, D.H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen, and A.M. Dale. Whole Brain Segmentation Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33(3):341–355, 2002.
- [51] V. Grau, A.U.J. Mewes, M. Alcaniz, R. Kikinis, and S.K. Warfield. Improved watershed transform for medical image segmentation using prior information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(4):447–458, 2004.
- [52] H.K. Hahn and H.O. Peitgen. The skull stripping problem in MRI solved by a single 3D watershed transform. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 134–143, 2000.

- [53] C. Han, T.S. Hatsukami, and C. Yuan. A multi-scale method for automatic correction of intensity non-uniformity in MR images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(3):428–436, 2001.
- [54] Z. Hou. A review on MR image intensity inhomogeneity correction. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2006:1–11, 2006.
- [55] D.P. Huttenlocher, G.A. Klanderma, and W.J. Rucklidge. Comparing images using the Hausdorff distance. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 15(9):850–863, 1993.
- [56] P. Jaccard. Étude comparative de la distribution florale dans une portion des alpes et des jura. *Bulletin del la Société Vaudoise des Sciences Naturelles*, 37:547–579, 1901.
- [57] C.R. Jack, R.C. Petersen, P.C. O’Brien, and E.G. Tangalos. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Neurology*, 42(1):183–188, 1992.
- [58] K. Juottonen, M. Lehtovirta, S. Helisalmi, P.J.R. Sr, and H. Soinen. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer’s disease carrying the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(3):322–327, 1998.
- [59] I. Kapouleas, A. Alavi, W.M. Alves, R.E. Gur, and D.W. Weiss. Registration of three dimensional MR and PET images of the human brain without markers. *Radiology*, 181(3):731–739, Dec 1991.
- [60] M.S. Keshavan, D. Rosenberg, J.A. Sweeney, and J.W. Pettegrew. Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155(6):774–778, 1998.
- [61] J.P. Kesslak, O. Nalcioglu, and C.W. Cotman. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer’s disease. *Neurology*, 41(1):51–54, 1991.
- [62] V.S. Khoo, D.P. Dearnaley, D.J. Finnigan, A. Padhani, S.F. Tanner, and M.O. Leach. Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, 42(1):1–15, 1997.
- [63] S.G. Kim, S.K. Ng, G.J. McLachlan, and D. Wang. Segmentation of brain MR images with bias field correction. In *Workshop on Digital Image Computing*, pages 3–8. University of Queensland, Australia, 2003.

- [64] N. Kovacevic, N.J. Lobaugh, M.J. Bronskill, B. Levine, A. Feinstein, and S.E. Black. A robust method for extraction and automatic segmentation of brain images. *Neuroimage*, 17(3):1087–1100, 2002.
- [65] J.B. Kruskal Jr. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem. *Proceedings of the American Mathematical society*, 7(1):48–50, 1956.
- [66] E.G. Learned-Miller and P. Ahammad. Joint MRI bias removal using entropy minimization across images. In *Neural Information Processing Systems*, volume 17, pages 761–768, 2005.
- [67] C. Lee, S. Huh, T.A. Ketter, and M. Unser. Unsupervised connectivity-based thresholding segmentation of midsagittal brain MR images. *Computers in Biology and Medicine*, 28(3):309–338, 1998.
- [68] E.B. Lewis and N.C. Fox. Correction of differential intensity inhomogeneity in longitudinal MR images. *Neuroimage*, 23(1):75–83, 2004.
- [69] F.H. Lin, Y.J. Chen, J.W. Belliveau, and L.L. Wald. A wavelet-based approximation of surface coil sensitivity profiles for correction of image intensity inhomogeneity and parallel imaging reconstruction. *Human Brain Mapping*, 19(2):96–111, 2003.
- [70] R. A. Lotufo, A. X. Falcão, and F. A. Zampirolli. Ift-watershed from gray-scale marker. In *Proc. of the 15th Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing*, pages 146–152. IEEE Computer Society, 2002.
- [71] R.A. Lotufo and A.X. Falcão. The ordered queue and the optimality of the watershed approaches. In *Proc. of Mathematical Morphology and its Applications to Image and Signal Processing*, volume 18, pages 341–350. Kluwer, 2000.
- [72] A. Madabhushi and J.K. Udupa. Evaluating intensity standardization and inhomogeneity correction in magnetic resonance images. In *IEEE Proceedings of the Bioengineering Conference*, pages 137–138, 2002.
- [73] A. Madabhushi and J.K. Udupa. Interplay between intensity standardization and inhomogeneity correction in MR image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(5):561–576, 2005.
- [74] M. Martin-Fernandez, S. Bouix, L. Ungar, R.W. McCarley, and M.E. Shenton. Two methods for validating brain tissue classifiers. volume 3749, pages 515–522. Springer, 2005.

- [75] A. Mayer and H. Greenspan. Segmentation of brain MRI by adaptive mean shift. In *IEEE ISBI*, pages 319–322, 2006.
- [76] J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster, K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L. Parsons, K. Narr, N. Kabani, G. Le Goualher, J. Feidler, K. Smith, D. Boomsma, H. Hulshoff Pol, T. Cannon, R. Kawashima, and B. Mazoyer. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain, 2001.
- [77] J.M. Meier, A. Alavi, S. Iruvuri, S. Alzeair, R. Parker, M. Houseni, M. Hernandez-Pampaloni, A. Mong, and D.A. Torigian. Assessment of age-related changes in abdominal organ structure and function with computer tomography and positron emission tomography. *Seminars in Nuclear Medicine*, 37(3):154–172, 2007.
- [78] H. Mihara, N. Iriguchi, and S. Ueno. A method of RF inhomogeneity correction in MR imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 7(2):115–120, 1998.
- [79] J. Milles, Y.M. Zhu, G. Gimenez, C.R.G. Guttmann, and I.E. Magnin. MRI intensity nonuniformity correction using simultaneously spatial and gray-level histogram information. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31(2):81–90, 2007.
- [80] P.A.V. Miranda, A.X. Falcão, and J.K. Udupa. Clouds: A model for synergistic image segmentation. In *IEEE ISBI*, pages 209–212, May 2008.
- [81] P.A.V. Miranda, A.X. Falcão, and J.K. Udupa. Cloud bank: A multiple clouds model and its use in MR brain image segmentation. In *IEEE ISBI*, pages 506–509, June 2009.
- [82] K. Nakamura and E. Fisher. Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, 44(3):769–776, 2009.
- [83] P.A. Narayana, W.W. Brey, M.V. Kulkarni, and C.L. Sievenpiper. Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging*, 6(3):271, 1988.
- [84] K. Nobuhara, G. Okugawa, T. Sugimoto, T. Minami, C. Tamagaki, K. Takase, Y. Saito, S. Sawada, and T. Kinoshita. Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: A magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1):120–122, 2006.

- [85] L.G. Nyul and J.K. Udupa. On standardizing the MR image intensity scale. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(6), 1999.
- [86] N. Otsu. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *Automatica*, 11:285–296, 1975.
- [87] E. Parzen. On the estimation of a probability density function and mode. *Annals of Mathematical Statistics*, 33:1065–1076, 1962.
- [88] P. Perona and J. Malik. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12(7):629–639, 1990.
- [89] D.L. Pham, C. Xu, and J.L. Prince. A survey of current methods in medical image segmentation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2:315–337, 2000.
- [90] K.M. Pohl, S. Bouix, M. Nakamura, T. Rohlfing, R.W. McCarley, R. Kikinis, W.E.L. Grimson, M.E. Shenton, and W.M. Wells. A hierarchical algorithm for MR brain image parcellation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(9):1201–1212, 2007.
- [91] K.M. Pohl, J. Fisher, R. Kikinis, W.E.L. Grimson, and W.M. Wells. Shape based segmentation of anatomical structures in magnetic resonance images. *Computer Vision for Biomedical Image Applications*, 3765:489–498, 2005.
- [92] M. Prastawa, J.H. Gilmore, W. Lin, and G. Gerig. Automatic segmentation of MR images of the developing newborn brain. *Medical Image Analysis*, 9(5):457–66, 2005.
- [93] M.A. Rocca, A. Ceccarelli, A. Falini, B. Colombo, P. Tortorella, L. Bernasconi, G. Comi, G. Scotti, and M. Filippi. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: A 3-T MRI study. *Stroke*, 37(7):1765, 2006.
- [94] L.M. Rocha, F.A.M. Cappabianco, and A.X. Falcão. Data Clustering as an Optimum-Path Forest Problem with Applications in Image Analysis. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 19(2):50–68, 2009.
- [95] L.M. Rocha, A.X. Falcão, and L.G.P. Meloni. A Robust extension of the mean shift Algorithm using optimum path forest. *International Workshop on Combinatorial Image Analysis*, 1, April 2008.
- [96] S. Sandor and R. Leahy. Surface-based labeling of cortical anatomy using a deformable database. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(1):41–54, 1997.

- [97] H.G. Schnack, H.E. Hulshoff Pol, W.F.C. Baare, M.A. Viergever, and R.S. Kahn. Automatic segmentation of the ventricular system from MR images of the human brain. *Neuroimage*, 14(1):95–104, 2001.
- [98] R. Schönmeier, D. Prvulovic, A. Rotarska-Jagiela, C. Haenschel, and D.E.J. Linden. Automated segmentation of lateral ventricles from human and primate magnetic resonance images using cognition network technology. *Magnetic Resonance Imaging*, 24(10):1377–1387, 2006.
- [99] F. Segonne, A.M. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H.K. Hahn, and B. Fischl. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3):1060–1075, 2004.
- [100] C.E. Shannon. The mathematical theory of communication (parts 1 and 2). *Bell System Technology Journal*, 27:379–423, 1948.
- [101] D.W. Shattuck and R.M. Leahy. BrainSuite: An automated cortical surface identification tool. *Medical Image Analysis*, 6(2):129–142, 2002.
- [102] D.W. Shattuck, M. Mirza, V. Adisetiyo, C. Hojatkashani, G. Salamon, K.L. Narr, R.A. Poldrack, R.M. Bilder, and A.W. Toga. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *NeuroImage*, 39(3):1064–1080, 2008.
- [103] D.W. Shattuck, S.R. Sandor-Leahy, K.A. Schaper, D.A. Rottenberg, and R.M. Leahy. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage*, 13(5):856–876, 2001.
- [104] J. Shi and J. Malik. Normalized cuts and image segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22(8):888–905, Aug 2000.
- [105] J. Sijbers, P. Scheunders, M. Verhoye, A. Van der Linden, D. Van Dyck, and E. Raman. Watershed-based segmentation of 3D MR data for volume quantization. *Magnetic Resonance Imaging*, 15(6):679–688, 1997.
- [106] A. Simmons, P.S. Tofts, G.J. Barker, and S.R. Arridge. Sources of intensity nonuniformity in spin echo images at 1.5 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 32(1):121–128, 1994.
- [107] J.G. Sled, A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1):87–97, 1998.

- [108] S.M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.
- [109] T. Song, M.M. Jamshidi, R.R. Lee, and M. Huang. A modified probabilistic neural network for partial volume segmentation in brain MR image. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 18(5):1424–1432, 2007.
- [110] Z. Song, S.P. Awate, and J.C. Gee. Nonparametric Markov priors for tissue segmentation. In *IEEE ISBI*, pages 73–76, 2008.
- [111] J. Talairach and P. Tournoux. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical Publishers, 1988.
- [112] P.C. Teo, G. Sapiro, and B.A. Wandell. Creating connected representations of cortical gray matter for functional MRI visualization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(6):852–863, 1997.
- [113] N.A. Thacker. A critical analysis of voxel-based morphometry. Technical report, University of Manchester, 2005.
- [114] R. Torres, A.X. Falcão, and L.F. Costa. A graph-based approach for multiscale shape analysis. *Pattern Recognition*, 37:1163–1174, 2004.
- [115] R.S. Torres, A.X. Falcão, and L.F. Costa. Shape description by image foresting transform. In *14th International Conference on Digital Signal Processing*, pages 1089–1092, Santorini, Greece.
- [116] J.K. Udupa and Y. Zhuge. Delineation operating characteristic (DOC) curve for assessing the accuracy behavior of image segmentation algorithms. In *Proceedings of SPIE*, volume 5370, pages 640–647, 2004.
- [117] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):885–896, 1999.
- [118] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):897–908, 1999.
- [119] M.W. Vernooij, M.A. Ikram, H.L. Tanghe, A.J.P.E. Vincent, A. Hofman, G.P. Krestin, W.J. Niessen, M. Breteler, and A. van der Lugt. Incidental findings on brain MRI in the general population. *New England Journal of Medicine*, 357(18):1821, 2007.

- [120] E.A. Vokurka, N.A. Watson, Y. Watson, N.A. Thacker, and A. Jackson. Improved high resolution MR imaging for surface coils using automated intensity non-uniformity correction: Feasibility study in the orbit. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 14(5):540–546, 2001.
- [121] U. Vovk, F. Pernuš, and B. Likar. Intensity inhomogeneity correction of multispectral MR images. *Neuroimage*, 32(1):54–61, 2006.
- [122] U. Vovk, F. Pernus, and B. Likar. A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(3):405–421, 2007.
- [123] S.K. Warfield, M. Kaus, F.A. Jolesz, and R. Kikinis. Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification. *Medical Image Analysis*, 4(1):43–55, 2000.
- [124] S.K. Warfield, K.H. Zou, and W.M. Wells. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(7):903–921, 2004.
- [125] W.M. Wells III, W.E.L. Grimson, R. Kikinis, and F.A. Jolesz. Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(4):429–442, 1996.
- [126] J. Yang, L.H. Staib, and J.S. Duncan. Neighbor-constrained segmentation with level set based 3-D deformable models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(8):940–948, 2004.
- [127] U. Yoon, V.S. Fonov, D. Perusse, and A.C. Evans. The effect of template choice on morphometric analysis of pediatric brain data. *Neuroimage*, 45(3):769–777, 2009.
- [128] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith. Segmentation of brain MR images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1):45–57, 2001.
- [129] L.Q. Zhou, Y.M. Zhu, C. Bergot, A.M. Laval-Jeantet, V. Bousson, J.D. Laredo, and M. Laval-Jeantet. A method of radio-frequency inhomogeneity correction for brain tissue segmentation in MRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 25(5):379, 2001.
- [130] Y. Zhuge, J.K. Udupa, J. Liu, P.K. Saha, and T. Iwanaga. Scale-based method for correcting background intensity variation in acquired images. In *Proceedings of SPIE*, volume 4684, page 1103, 2002.

- [131] A.P. Zijdenbos and B.M. Dawant. Brain segmentation and white matter lesion detection in MR images. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 22(5-6):401–65, 1994.
- [132] A.P. Zijdenbos, R. Forghani, and A.C. Evans. Automatic "pipeline" analysis of 3-D MRI data for clinical trials: Application to multiple sclerosis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(10):1280–1291, 2002.