



MICHEL MELO DA SILVA

UMA NOVA ABORDAGEM PARA
SEGMENTAÇÃO DE IMAGENS DE
TENSORES DE DIFUSÃO DO CÉREBRO

Lavras – MG

2014

MICHEL MELO DA SILVA

**UMA NOVA ABORDAGEM PARA SEGMENTAÇÃO DE
IMAGENS DE TENSORES DE DIFUSÃO DO CÉREBRO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, área de concentração em Ciência da Computação, para obtenção do título de Mestre.

Orientador

Dr. André Vital Saúde

Coorientador

Dr. Fortunato Silva Menezes

Lavras – MG

2014

**Ficha Catalográfica Elaborada pela Coordenadoria de Produtos e
Serviços da Biblioteca Universitária da UFLA**

Silva, Michel Melo da.

Uma nova abordagem para segmentação de imagens de tensores de difusão do cérebro / Michel Melo da Silva. – Lavras : UFLA, 2014.

94 p. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2014.

Orientador: André Vital Saúde.

Bibliografia.

1. Segmentação de imagens. 2. Tensores de difusão. 3. Imagens de ressonância magnética. 4. Redes neurais artificiais. I. Universidade Federal de Lavras. II. Título.

CDD – 006.42

MICHEL MELO DA SILVA

**UMA NOVA ABORDAGEM PARA SEGMENTAÇÃO DE
IMAGENS DE TENSORES DE DIFUSÃO DO CÉREBRO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, área de concentração em Ciência da Computação, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 05 de Setembro de 2014.

Dr. Fortunato Silva Menezes

UFLA - DEX

Dr. Wilian Soares Lacerda

UFLA - DCC

Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

UFMG - ICEX

Dr. André Vital Saúde

Orientador

Lavras – MG

2014

Dedico este trabalho a toda minha família e amigos que me deram apoio incondicional durante esta caminhada. Em especial, à minha mãe Odília Antônia de Melo Silva, a meu pai Everardo Antônio Silva e a meu irmão Maykel Melo da Silva que, sem dúvida nenhuma, formam a base da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, pelas horas dedicadas a me orientar e por ajudar a minha formação profissional e pessoal.

Agradeço ao meu coorientador pela ajuda, pelos códigos, pelas conversas e por toda a experiência que me foi transmitida.

Agradeço à banca examinadora pela paciência de ler este extenso documento, pelas correções e sugestões.

Agradeço aos professores do DCC UFLA, pelo conhecimento transmitido e toda a ajuda prestada.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação (PPGCC), por ter me recebido e criado um ambiente favorável para que esta conquista pudesse se tornar realidade.

Agradeço aos colegas, amigos e familiares, que me apoiaram nesta caminhada.

Agradeço aos técnicos e funcionários da UFLA como um todo, que permitiram que a pesquisa fosse realizada.

Agradeço a CAPES pelo auxílio financeiro em forma de bolsa.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Lavras, por tantos momentos e tantas oportunidades que me foram proporcionadas.

RESUMO

Esta dissertação de mestrado foi realizada com o objetivo de apresentar uma nova forma de segmentar em substância branca, substância cinzenta e fluido cérebro-espinhal as imagens de tensores de difusão (DTI, do inglês *Diffusion Tensor Image*) do cérebro humano, capturadas por ressonância magnética. Doenças como, por exemplo, Alzheimer, perda de memória de longa duração, dislexia e outras estão sendo relacionadas com o volume ou a alteração do volume da substância branca e/ou cinzenta. Os métodos de segmentação apresentados na literatura até o momento não fazem uma segmentação direta com base em DTI utilizando as características intra e inter *voxel* ao mesmo tempo. A alternativa apresentada, na presente abordagem, é a utilização de técnica, baseada em aprendizagem de máquina, como Redes Neurais Artificiais (RNA), para fazer uma segmentação *voxel a voxel* com base em características intra e *intervoxel* da DTI. Neste trabalho são apresentadas as características de DTI, noções básicas sobre Aquisição de Imagens de Ressonância Magnética, representação de tensores por elipsoides, noções básicas da estrutura do cérebro humano, relação entre as características e as regiões do cérebro e noções básicas sobre RNA e Análise Discriminante Linear. Os resultados dessa nova abordagem foram eficazes na segmentação do cérebro humano, com taxa de erro menor que 2% sobre alguns dos métodos utilizados para ensinar a RNA, durante o treinamento, além de contar com as vantagens de uma técnica baseada em aprendizagem de máquina. A principal contribuição deste trabalho foi mostrar a vantagem de se observar, também, as características *intervoxel* no processo de segmentação do cérebro. Concluiu-se que a utilização dessas características diminui o erro nas regiões de borda dos tecidos.

Palavras-chave: Segmentação de imagens. Imagens de tensores de difusão (DTI). Redes neurais artificiais (RNA). Imagens de Ressonância Magnética (IRM).

ABSTRACT

The aim of this master dissertation is to present a novel form to segment Diffusion Tensor Image (DTI) captured by magnetic resonance machine. The DTI is a scan of the human brain, and it is segmented into white matter, gray matter and cerebrospinal fluid. Diseases, such as Alzheimer, losing of long term memory, dyslexia and others were related to the volume or volume changes in the white matter and/or gray matter. The segmentation methods presented in the literature up to now does not perform a segmentation based on DTI using both intra and inter voxel features together. This proposed method presented here is an approach which uses techniques based on machine learning, such as Artificial Neural Networks (ANN), to make a voxel to voxel segmentation from intra and inter voxel features of the DTI. This work presents some ideas about the features of DTI, insight of Magnetic Resonance Image acquisition, ellipsoid DTI visualization, human brain basic structures, the relationship between the characteristics and the brain regions, and insight about ANN and Linear Discriminant Analysis. The results of this new approach were effective in segmenting the human brain, with an error rate less than 2% about one of the methods used to teach the ANN in the training process, in addition to having the advantages of a technique based on machine learning. The main contribution of this work was to show the advantage of observing both the features intervoxel on the brain segmentation process. It was concluded that the use of those features reduces the error in the edge regions of the tissues.

Keywords: Image Segmentation. Diffusion Tensor Image (DTI). Artificial Neural Network (ANN). Magnetic Resonance Imaging (MRI).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Tensor de difusão representado como elipsoide.....	22
Figura 2	Imagem de tensores de difusão 2D sintética.....	23
Figura 3	Pré-processamento IRM.....	24
Figura 4	Aplicação da ferramenta de extração do cérebro.....	27
Figura 5	Descrição do elipsoide que representa o tensor de difusão...	28
Figura 6	Fatia do cérebro representado por MRI modalidade T1.....	31
Figura 7	Comparação entre neurônio biológico e artificial.....	42
Figura 8	Exemplo de RNA do tipo MLP.....	43
Figura 9	Processamento dos dados.....	51
Figura 10	Cálculo das características dos <i>voxels</i>	56
Figura 11	Treinamento da RNA.....	58
Figura 12	Aplicação da RNA treinada.....	62
Figura 13	Cálculo das métricas de acurácia da segmentação.....	63
Figura 14	Gráfico de barras com as métricas FN, FP e RV da Tabela 3.....	69
Figura 15	Gráfico de barras com as métricas K1, K2, VA e VO da Tabela 3.....	70
Figura 16	Gráfico de barras 1 da Tabela 4.....	71
Figura 17	Gráfico de barras 2 da Tabela 4.....	72
Figura 18	Gráfico de barras 1 da Tabela 5.....	74
Figura 19	Gráfico de barras 2 da Tabela 5.....	75
Figura 20	Superestimação da substância branca pelo método FAST (MD e FA).....	76
Figura 21	Discussão sobre acurácia da RNA usando FAST (MD e FA).....	78
Figura 22	Gráfico de barras 1 da Tabela 6.....	79
Figura 23	Gráfico de barras 2 da Tabela 6.....	80
Figura 24	Gráfico de barras 1 da Tabela 7.....	82
Figura 25	Gráfico de barras 2 da Tabela 7.....	83
Figura 26	Correção do humano sobre a segmentação incorreta do método FAST (λ_3 e λ_1).....	84
Figura 27	Diferença entre a segmentação da RNA e o <i>clustering</i> do FAST.....	85
Figura 28	Vantagem de utilizar características <i>intervoxel</i> no processo de segmentação do cérebro.....	88
Figura 29	Saída visual da <i>toolbox</i> desenvolvida no trabalho.....	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Equações das características <i>Intravoxel</i>	53
Tabela 2	Equações das características <i>Intervoxel</i>	54
Tabela 3	Acurácia da RNA com <i>Threshold</i>	68
Tabela 4	Comparação entre as acurácias das RNA usando <i>Threshold</i> e LDA	71
Tabela 5	Acurácia da RNA com FAST (MD e FA)	74
Tabela 6	Acurácia da RNA com FAST (λ_3 e λ_1)	79
Tabela 7	Acurácia da RNA com método manual	81
Tabela 8	Comparação entre as acurácias de todas as RNA	84

LISTA DE SIGLAS

λ	autovalor(es) de um tensor
ε	autovalor(es) de um tensor
λ_i	i-ésimo autovalor de um tensor
ε_i	i-ésimo autovalor de um tensor
3D	três Dimensões
2D	duas Dimensões
AD	difusividade axial, do inglês <i>Axial Diffusivity</i>
ADC	coeficiente de difusão anisotrópica, do inglês <i>Anisotropy Diffusion Coefficient</i>
CI	índice de coerência, do inglês <i>Coherence Index</i>
CSF	fluido cérebro-espinhal, do inglês <i>CerebroSpinal Fluid</i>
DICOM	tipo de dado médico, em inglês <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DP	produto escalar, do inglês <i>Dot Product</i>
DTI	imagem de tensor de difusão, do inglês <i>Diffusion Tensor Image</i>
DWI	imagem de difusão ponderada, do inglês <i>Diffusion Weighted Image</i>
FA	anisotropia fracional, do inglês <i>Fractional Anisotropy</i>
FB	Norma de Frobenius, do inglês <i>Frobenius Norm</i>
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GM	substância cinzenta, do inglês <i>Gray Matter</i>
HMRF	campos escondidos e randômicos de Markov, do inglês <i>Hidden Markov Random Field</i>
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
K1	volume de sobreposição espacial K1, do inglês <i>spatial volume overlap K1</i>
K2	volume de sobreposição espacial K2, do inglês <i>spatial volume overlap K2</i>
LA	anisotropia linear, do inglês <i>Linearity Anisotropy</i>
LDA	análise discriminante linear, do inglês <i>Linear Discriminant Analysis</i>
LED	distância Log-Euclidiana, do inglês <i>Log-Euclidean Distance</i>
LI	índice de Lattice, do inglês <i>Lattice Index</i>
MLP	rede de múltiplas camadas, do inglês <i>MultiLayer Perceptron</i>
MD	difusidade média, do inglês <i>Mean Diffusivity</i>

NIFTI	tipo de dado médico, em inglês <i>NeuroImaging Informatics Technology Initiative</i>
PA	anisotropia plana, do inglês <i>Planarity Anisotropy</i>
PD	densidade de próton, do inglês <i>Proton Density</i>
RA	anisotropia relativa, do inglês <i>Relative Anisotropy</i>
RAD	distância de Raos, do inglês <i>RAos Distance</i>
RD	difusividade radial, do inglês <i>Radial Diffusivity</i>
RGB	sistema de cor cujas cores primitivas são vermelho, verde e azul, do inglês <i>Red Green Blue</i>
RNA	Redes Neurais Artificiais
RV	erro relativo do volume, do inglês <i>Relative erro Volume</i>
SA	anisotropia esférica, do inglês <i>Spherical Anisotropy</i>
T	Tensor de difusão
TDP	produto escalar tensorial, do inglês <i>Tensor Dot Product</i>
TR	traço, do inglês <i>Trace</i>
VA	volume compatível, do inglês <i>Volume Agreement</i>
VO	volume de sobreposição, do inglês <i>Volume Overlap</i>
VR	razão do volume, do inglês <i>Volume Ratio</i>
WM	substância branca, do inglês <i>White Matter</i>
X	eixo cartesiano X
Y	eixo cartesiano Y
Z	eixo cartesiano Z

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Motivação	16
1.2	Justificativa	16
1.3	Objetivos	17
1.3.1	Objetivos específicos	17
1.4	Organização do Trabalho	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	Nova modalidade de IRM	19
2.1.1	Difusão	20
2.1.2	Tensor de difusão.....	21
2.1.3	Imagem de tensores de difusão	22
2.1.4	Dados de DTI	24
2.2	Características dos <i>voxels</i> da DTI	27
2.2.1	Características <i>intravoxel</i>	28
2.2.2	Características <i>intervoxel</i>	29
2.3	Tensores de difusão no cérebro humano	30
2.3.1	Estruturas básicas do cérebro	30
2.3.2	Características dos <i>voxels</i> das regiões do cérebro	32
2.3.3	Segmentação do cérebro humano.....	33
2.4	Redes Neurais Artificiais	38
2.4.1	<i>Multilayer Perceptron</i>	42
2.4.2	Treinamento	43
2.4.3	Dados	44
2.5	Análise Discriminante Linear	45
2.6	Métricas	46
3	MATERIAIS E MÉTODOS	49
3.1	Materiais	49
3.2	Metodologia.....	50
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
4.1	RNA com <i>Threshold</i>	67
4.2	RNA com FAST (MD e FA).....	73
4.3	RNA com FAST (λ_3 e λ_1)	78
4.4	RNA com Manual.....	81
4.5	Acurácia <i>vs.</i> Coerência dos métodos	83
4.6	Considerações finais.....	86
5	CONCLUSÃO	90
	APÊNDICE.....	103

1 INTRODUÇÃO

As imagens de tensores de difusão (DTI, do inglês *Diffusion Tensor Image*) são uma modalidade de imagens capturadas por máquinas de ressonância magnética. Imagens desse tipo estão sendo muito utilizadas nas áreas de estudo do cérebro (PFEFFERBAUM et al., 2000; SABAHİ et al., 2011; TAKEUCHI et al., 2011). Segundo Rittner e Lotufo (2009), existem duas principais razões que justificam isso. Em primeiro lugar, a imagem tensorial é capaz de revelar detalhes da estrutura da substância branca, como a identificação dos tratos cerebrais (BAZIN et al., 2011; JONASSON et al., 2005; LAWES et al., 2008). Em segundo lugar, a DTI é a primeira modalidade de imagem da qual se é possível extrair informações com embasamento físico e matemático sobre a conectividade do cérebro (BARBIERI et al., 2012).

A DTI, assim como outras modalidades de Imagens de Ressonância Magnética (IRM), é uma imagem de três dimensões (3D). Cada ponto da imagem é denominado *voxel* (acrônimo em inglês para *volume element*) que é o equivalente 3D ao *pixel* (acrônimo em inglês para *picture element*) em imagens de duas dimensões. A informação contida em cada ponto da IRM vai depender do tipo da imagem. No caso de IRM convencional, se a imagem resultante for colorida, cada ponto será representado por três valores inteiros (RGB), e se for uma imagem em níveis de cinza, o que é mais comum, será representado por um único valor inteiro entre 0 e 255, que representa a intensidade do voxel naquela região. Porém, a estrutura da DTI é mais complexa. Cada ponto é representado com seis valores, organizados em uma matriz 3×3 simétrica positiva (mais detalhes na Seção 2.1.2). Isto torna mais trabalhoso o entendimento, a visualização e manipulação dos dados de DTI, como a segmentação que é o objetivo deste trabalho.

Ao se tratar de segmentação de imagens do cérebro humano, a mais comum é a segmentação nas três principais regiões: substância branca (WM, do inglês *White Matter*), substância cinzenta (GM, do inglês *Gray Matter*) e fluido cérebro-espinhal (CSF, do inglês *CerebroSpinal Fluid*). A segmentação nessas regiões é importante para guiar e facilitar o estudo de outras áreas, como por exemplo, a identificação da região de substância branca para a realização da tractografia ¹. A identificação e predição de doenças é outro exemplo, isso porque muitas doenças têm sido relacionadas ao volume ou à alteração do volume dessas regiões no cérebro. Taki et al. (2011) encontraram uma correlação entre o volume da GM/WM, a função cognitiva da memória de curta duração e a memória semântica. Guo et al. (2010) e Westman et al. (2011) relacionaram o volume da WM e GM com pacientes que têm a doença de Alzheimer. Takeuchi et al. (2011) estudaram a relação entre o volume da WM na região fronto-parietal do cérebro e a memória de trabalho verbal.

As primeiras IRM foram capturadas em meados da década de 1950. Desde então, um dos principais tipos de segmentação dessas imagens é em GM, WM e CSF. As primeiras segmentações eram feitas manualmente por médicos ou pessoas treinadas para executar esta tarefa. A segmentação manual é utilizada até hoje como *ground truth* em alguns casos. Porém, a confiabilidade, reprodutibilidade e o tempo gasto para segmentar são pontos negativos dessa técnica. A segmentação feita por uma mesma pessoa, em momentos distintos, pode ser diferente por causa de cansaço visual ou mental. Dessa forma, fica inviável a comparação de IRM de duas pessoas ou até de uma mesma pessoa ao longo do tempo. Surgiu, então, a necessidade

¹Estudo da trajetória dos axônios. É baseado em técnicas de identificação e visualização dos componentes conexos (tratos neurais) do cérebro.

do desenvolvimento de técnicas computacionais que tenham a característica da reprodutibilidade.

Com o passar do tempo foram criadas novas modalidades de IRM. Novas técnicas de segmentação em GM, WM e CSF foram criadas, para utilizar os dados das novas modalidades ou até mesmo combinando dados de modalidades diferentes para alcançar melhores resultados. Dubey et al. (2010) encontraram mais de uma centena de artigos ao fazer um levantamento não aprofundado das técnicas publicadas entre 1990 e 2010. Várias patentes, também, têm sido depositadas (<http://www.epo.org/searching/free/espacenet.html>) sobre as melhorias realizadas pelos fabricantes nas máquinas de ressonância magnética e, inclusive, patentes que melhoram técnicas de segmentação das regiões do cérebro (ZUJUN, 2007). Mesmo tanto tempo, após a invenção das IRM e o estudo das técnicas de segmentação, essa, ainda, é uma tarefa desafiadora e que vem sendo estudada até os dias atuais, principalmente, na modalidade DTI (EL-AFF, 2012; WEN et al., 2013).

Após levantar as técnicas existentes, estudar o comportamento e fazer uma comparação entre elas, Dubey et al. (2010) concluíram que a segmentação do cérebro é uma técnica de tempo real. Isso significa que já existe conhecimento e poder computacional suficientes para entregar o resultado da segmentação em um tempo curto, sem a necessidade de ficar dias ou semanas computando o resultado. Os métodos multiestágios e paralelizáveis se destacam por ter capacidade de alcançar uma eficiência computacional necessária para as técnicas de tempo real. Técnicas baseadas em aprendizagem de máquina têm essas características. O autor destaca, ainda, as Redes Neurais Artificiais (RNA) como um método muito promissor. RNA têm muitas outras vantagens não citadas pelo autor, como implementação

direta no hardware, conhecimento amplamente difundido, grande leque de aplicações, escalabilidade e o principal, possibilidade de ajustar ou mudar o método de treinamento.

Métodos de segmentação, baseados em RNA, têm sido utilizadas para vários propósitos em IRM. Porém, para a segmentação do cérebro em GM, WM e CSF, são utilizadas outras modalidades de IRM, não a modalidade DTI (DALIRI et al., 2010; DEEPA; DEVI, 2012; MISAKI; MIYAUCHI, 2006; PIRAINO et al., 1991; REDDICK et al., 1997).

1.1 Motivação

Com base nesses fatos, notou-se a possibilidade de trazer novas melhorias para a área ao combinar o que foi proposto por Dubey et al. (2010), que é a utilização de técnicas de aprendizado de máquina como RNA, com uma característica observada na literatura, que é a ausência de uma técnica de segmentação de imagens que utiliza tanto dados das características *intravoxel* como de características *intervoxel*.

1.2 Justificativa

A justificativa se usar RNA já se firma no alto desempenho computacional, na facilidade e variedades dos modelos disponíveis, na característica de paralelização e, principalmente, na possibilidade de trocar o método de treinamento com facilidade. O alto desempenho, combinado com a paralelização do método, são pontos positivos, pois é desejável que a segmentação seja uma técnica com resposta imediata. Até o momento, a utilização das características *intravoxel* é mais recorrente, porém, combiná-las com

as características *intervoxel* é importante, pois essas trazem informações complementares em relação à diferenciação entre WM e não-WM.

1.3 Objetivos

Objetivou-se neste trabalho demonstrar a viabilidade de utilizar características intra e inter *voxel* da DTI, para treinar uma RNA que segmente o cérebro humano nas três estruturas básicas: GM, WM e CSF.

1.3.1 Objetivos específicos

Para cumprir o objetivo geral do trabalho, os seguintes objetivos específicos foram abordados:

1. Fazer uma revisão bibliográfica aprofundada sobre os métodos de segmentação de regiões do cérebro humano.
2. Fazer um levantamento das características intra e *intervoxel* das DTI do cérebro humano.
3. Criação de uma *toolbox* para processamento e manipulação dos dados de DTI.
4. Configurar uma RNA e treiná-la para que possa segmentar o cérebro nas estruturas desejadas.
5. Avaliar a acurácia dos resultados da RNA.

1.4 Organização do Trabalho

O Capítulo 2 faz uma revisão da literatura sobre o vários assuntos divididos em seções, a Seção 2.1 se refere a Imagens de Ressonância Mag-

nética em geral, difusão, tensores de difusão, DTI e como são os dados da DTI; a Seção 2.2 se refere as características intra e inter *voxel*; a Seção 2.3 se refere às estruturas do cérebro humano, relação em as estruturas e as características dos *voxels* e a segmentação do cérebro humano; a Seção 2.4 se refere ao conceito computacional de Redes Neurais Artificiais, bem como estrutura, contextualização e treinamento da RNA; a Seção 2.5 apresenta uma introdução ao assunto de Análise Discriminante Linear; a Seção 2.6 apresenta as métricas utilizadas para avaliar a qualidade das segmentações resultantes. O Capítulo 3 contém os materiais utilizados no trabalho e a metodologia seguida. O Capítulo 4 contém os resultados alcançados no desenvolvimento do trabalho e discussão sobre eles. O Capítulo 5 é a conclusão do trabalho.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico desta pesquisa será dividido em duas áreas de conhecimento: tensores de difusão no contexto das IRM do cérebro humano e técnicas de aprendizagem de máquina

A primeira área do conhecimento será explicada em três subseções: imagens de tensores de difusão, características dos *voxels* da DTI e tensores de difusão no cérebro humano. A primeira subseção mencionada irá apresentar a ideia de tensores de difusão, exemplificar o que é difusão, mostrar o que são as imagens de tensores de difusão e exemplificar o processamento e os dados de DTI. A segunda irá apresentar as características intra e *intervoxel* presentes em DTI. A terceira irá explicar o que são os tensores de difusão no cérebro humano, mostrar as estruturas básicas do cérebro e quais são as características dos *voxels* em cada uma das estruturas.

A segunda área do conhecimento será explicada na última subseção: redes neurais artificiais. Nessa subseção será apresentado o formalismo da rede neural artificial, seu funcionamento, e as ideias de neurônio, rede de múltiplas camadas e como acontece o treinamento de uma RNA. As figuras de tensores de difusão (incluindo os elipsoides) desta seção foram geradas utilizando o script para Matlab *plotDTI* disponível na *toolbox fanDTasia* (BARMPOUTIS et al., 2007).

2.1 Nova modalidade de IRM

As imagens de tensores de difusão são uma modalidade das imagens de ressonância magnética que capturam a difusão das moléculas de hidrogênio na amostra analisada. Mori (2007) explica que os equipamentos, baseados em ressonância magnética, são capazes de adquirir sinais de vá-

rias moléculas. Porém, o foco é sobre moléculas de hidrogênio, isso porque grande parte do corpo humano responde bem quando analisado esse sinal.

2.1.1 Difusão

Segundo Mori (2007), existem três tipos de movimentos, quando se está capturando imagens de ressonância magnética: movimento em massa, fluxo e difusão. Visando a melhor entendimento por parte do leitor, para explicar os diferentes tipos de movimento, este trabalho apresenta uma versão modificação do exemplo da gota de tinta apresentado no livro do autor citado. Ao colocar uma placa de petri com uma gota de tinta, no interior de uma máquina de ressonância magnética, um ou mais dos movimentos citados acima podem ocorrer.

O caso do movimento em massa ocorre, quando a placa de petri, por algum motivo, move-se. Dessa forma, todas as partículas são deslocadas de uma maneira uniforme. O movimento do tipo fluxo, pode ocorrer caso a placa de petri esteja inclinada no interior da máquina, fazendo com que a gota de tinta escorra em uma direção. O movimento de difusão ocorre, quando a placa é colocada de forma correta na máquina, porém, com o passar do tempo, vê-se a área da gota de tinta aumentando com o centro fixo no mesmo ponto.

O movimento de difusão, é também, conhecido como movimento randômico ou movimento Browniano e acontece em quase todos os corpos que não estão em estado sólido. Alexander et al. (2007, p. 316) a caracterizam como:

“Difusão é o fenômeno de transporte aleatório, que descreve a transferência de material (por exemplo, moléculas de água)

de uma posição espacial para outra posição ao longo do tempo”
(tradução nossa).

Vale ressaltar, também, alguns conceitos sobre a difusão. A difusão pode ser classificada quanto ao seu comportamento. Quando o movimento de difusão é simplesmente randômico e igualmente proporcional em todas as direções, o movimento é caracterizado como difusão isotrópica. Um exemplo disso é uma molécula de água submersa em uma grande quantidade de água em repouso. Todas as moléculas estão se movendo, de forma aleatória, porém não há uma direção preferencial, pois não existe um fluxo ou correnteza. Porém a difusão pode ocorrer em uma direção preferencial, paralela a uma determinada direção, neste caso dá-se o nome de difusão anisotrópica. Um exemplo disso é o movimento das moléculas de água no interior de um cano em que existe pressão d’água gerando um fluxo (RITTNER; LOTUFO, 2009).

2.1.2 Tensor de difusão

Um tensor é uma matriz simétrica positiva que representa a movimentação ao longo de todas as direções e a correlação entre elas (BASSER; PIERPAOLI, 1998), também, conhecida como matriz de covariância. Por ser uma matriz simétrica, os seus autovalores (λ) são reais e seus autovetores (ϵ) são ortogonais.

As IRM são escaneamentos em três dimensões, então a difusão das moléculas de hidrogênio podem ser medidas em todas as direções. Para isso as máquinas de ressonância magnética criam vários campos magnéticos, um de cada vez, para medir em qual direção as moléculas de hidrogênio estão se movendo. Depois, esse movimento é representado com base no eixos

cartesianos X, Y e Z (MORI, 2007). Dessa forma é criado um gradiente do campo magnético, que indica a probabilidade de uma partícula estar se movendo em alguma direção no movimento de difusão. Para representar esse gradiente, é criado um tensor de difusão de segunda ordem denominado T . Esse tensor é representado por uma matriz de covariância 3×3 simétrica positiva.

$$T = \begin{bmatrix} T_{xx} & T_{xy} & T_{xz} \\ T_{yx} & T_{yy} & T_{yz} \\ T_{zx} & T_{zy} & T_{zz} \end{bmatrix}$$

Como os autovalores são reais e os autovetores são ortogonais entre si, é possível representar esse tensor de difusão como um elipsoide (Figura 1). A orientação desse elipsoide será determinado pelos autovetores e a magnitude pelos autovalores correspondentes. A forma do elipsoide irá informar o comportamento da difusão, quanto mais oval, mais anisotrópico e quanto mais redondo mais isotrópico. Os eixos do elipsoide irão informar a intensidade da difusão em cada direção (RITTNER; LOTUFO, 2009).

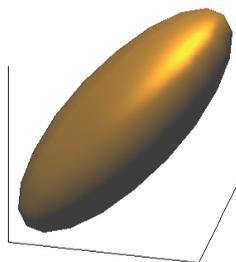


Figura 1 Tensor de difusão representado como elipsoide.

2.1.3 Imagem de tensores de difusão

Uma imagem em níveis de cinza representa a intensidade da luz (energia) em uma área ou volume. Cada pixel possui um valor inteiro entre 0 e 255 que indica a intensidade luminosa em um determinado ponto da área representada.

Uma imagem de tensores de difusão (Figura 2) representa a difusão em uma dada área ou volume. Como visto na seção anterior, a difusão medida pela máquina de ressonância magnética ocorre em três direções. Sendo assim, não pode ser representada por um escalar. Então é necessária a utilização de um tensor.

Ao fazer uma analogia entre DTI e uma imagem em níveis de cinza, tem-se que cada ponto, em uma imagem em níveis de cinza, é representado por um valor inteiro, enquanto na DTI é representado por uma matriz 3×3 .

2.1.4 Dados de DTI

Os dados utilizados nesse trabalho foram adquiridos com base em uma máquina de ressonância magnética Philips (ver Seção 3.1). O formato padrão do dado de saída dessa máquina é o *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), padrão criado pelos grupos *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) e *American College of Radiology* (ACR). O formato de dados DICOM foi desenvolvido para ser utilizado nos campos da medicina e apresenta uma estrutura dividida em dados crus e cabeçalho. Os dados crus são somente informações, sem formatação e dispostos em modo *raster*. No cabeçalho contém todos os dados do paciente, data do exame, médico responsável, características da máquina utilizada, resolução



Figura 2 Imagem de tensores de difusão 2D sintética.

da imagem, detalhes do exame feito, detalhes de como é a referência dos dados crus e outras informações que forem necessárias.

Para a utilização da DTI é necessário um pré-processamento dos dados (DTI..., 2013), como pode ser observado na Figura 3.

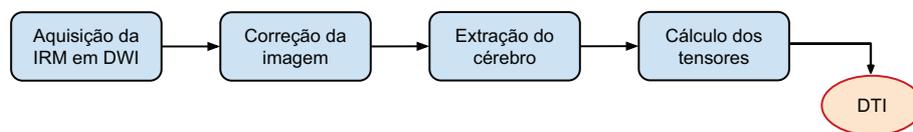


Figura 3 Fluxograma do pré-processamento dos dados da IRM até formar a DTI.

O primeiro passo do pré-processamento é a aquisição dos dados na modalidade *Diffusion Weighted Image* (DWI). Neste momento a máquina

de ressonância magnética cria vários campos magnéticos, um de cada vez, com diferentes intensidades e direções. Em cada um dos campos criados, a máquina faz um escaneamento completo do cérebro. Esses valores são armazenados nos dados crus da DWI. O nome DWI (Imagem ponderada de difusão) vem, justamente, dessa ideia, pois são vários mapas de difusão capturados, cada um com uma intensidade. Um ponto de ressalva é que a máquina Philips sempre salva um mapa a mais no final da aquisição de dados de DWI, que tem o valor das média de todos os campos gerados durante a aquisição dos dados.

No cabeçalho do arquivo DICOM são armazenados quais os campos foram gerados em ordem cronológica, e qual foi a intensidade de cada um. Nos dados crus são armazenadas as medições sobre cada voxel na presença do campo. Então, por exemplo, se uma máquina de ressonância magnética com resolução $96 \times 96 \times 48$ gera 15 campos diferentes, a DWI terá $96 \times 96 \times 48 \times 15$ valores nos dados crus. Isso pode ser visto como a formação de um cérebro para cada campo gerado (DICOM..., 2013; GENERAL..., 2013).

O DICOM é um formato proprietário e complicado de manipular. Vários *softwares* existentes só aceitam dados de entrada no formato *Analyse* ou *NeuroImaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI). Esses são outros formatos de dados para imagens médicas, com pouca diferença para o DICOM, porém são formatos livres. Algumas diferenças, em relação ao DICOM, é que o NIfTI e o *Analyse* têm um cabeçalho com informações fixas, enquanto o DICOM pode armazenar qualquer tipo de informação, por esse motivo o cabeçalho DICOM é mais completo. Mas a principal diferença entre eles é que o *Analyse* e o NIfTI mantêm quatro arquivos separados: um arquivo com o cabeçalho, um com os dados crus, um com as informações

do campo e um com a intensidade de cada campo. O formato NIfTI é uma melhoria do formato *Analyse*, no quesito que o *Analyse* não era otimizado para representar imagens de escaneamentos com mais de um *slice*, ou seja, imagens tridimensionais. Outra vantagem é que os dados do arquivo NIfTI são compatíveis com dados no formato *Analyse*, isto implica que qualquer programa que abra dados no formato *Analyse*, também, é capaz de abrir dados NIfTI (IMAGE..., 2013; NEUROIMAGING..., 2013).

De porte dos dados no formato DWI, é preciso agora processá-los para conseguir formar o dado DTI.

O segundo passo do pré-processamento consiste em realizar uma correção entre os diferentes campos adquiridos. Isso é necessário, pois o processo da aquisição de dados, em uma máquina de ressonância magnética, pode demorar alguns minutos. Nesse intervalo, o paciente deveria ficar totalmente imóvel. Porém, pode ser que ele tenha movido, involuntariamente, alguns milímetros, o que já é suficiente para desalinhar os dados. Além do alinhamento, também, são corrigidas possíveis alterações nos campos, ocasionadas por picos na rede elétrica que alimenta a máquina de ressonância.

O terceiro passo é segmentar a região que contém o cérebro do restante da imagem escaneada. Quando se faz a aquisição de IRM, toda a região da cabeça é escaneada. Logo, tudo é capturado: olho, cabelo, orelha, boca, dentes, ossos, crânio, cérebro, espaço vazio exterior à cabeça, etc. Porém, o único elemento de interesse do estudo é o cérebro. Sendo assim, é interessante excluir todo o resto. Esta etapa é conhecida como extração do cérebro, o resultado pode ser visto na Figura 4.

O quarto e último passo é formar a DTI propriamente dita, isto é, calcular os tensores de cada *voxel*. Para isto, é necessário calcular a matriz

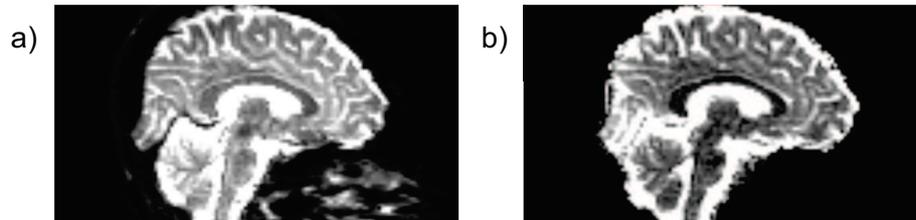


Figura 4 Extração do cérebro. a) IRM antes do processo de extração do cérebro. b) IRM depois do processo de extração do cérebro.

de covariância que representa o movimento de difusão nos três eixos do plano cartesiano, por meio dos campos gerados e pela intensidade medida em cada ponto da imagem.

2.2 Características dos *voxels* da DTI

Como apresentado anteriormente, um tensor de difusão da DTI é descrito por uma matriz de covariância T (Seção 2.1.2). Foi visto, também, que T é uma matriz simétrica, logo $T_{xy} = T_{yx}$, $T_{xz} = T_{zx}$ e $T_{yz} = T_{zy}$. Pela propriedade de simetria de matrizes têm-se que os autovetores (ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3) de T são ortogonais entre si, e cada um tem um autovalor associado (λ_1 , λ_2 e λ_3).

A representação gráfica do tensor de difusão pode ser feita por um elipsoide. Os eixos são formados por vetores paralelos aos autovetores da matriz de covariância e têm módulo igual aos autovalores correspondentes, como demonstrado na Figura 5 (na figura, considera-se λ_1 como o maior autovalor e λ_3 o menor).

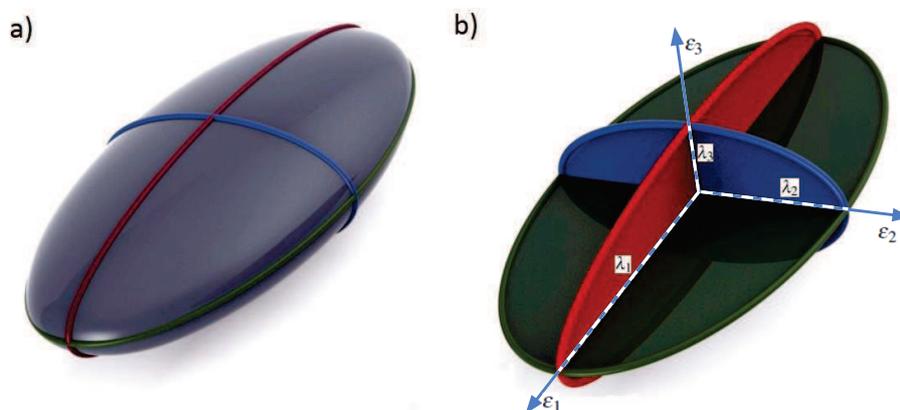


Figura 5 Descrição do elipsoide que representa o tensor de difusão. a) Elipsoide representando o tensor. b) Relação dos componentes do elipsoide com os autovalores e autovetores do tensor. Imagem adaptada da Wikipédia (ELLIPSOID, 2013).

Existem medidas escalares que são extraídas do tensor de difusão, denominadas aqui neste trabalho como características do *voxel*. Essas podem ser divididas em dois grupos: características intra e inter *voxel*. As características *intravoxel* levam em consideração informações de somente um *voxel*, enquanto as características *intervoxel* consideram mais de *voxel* (RITTNER et al., 2012).

2.2.1 Características *intravoxel*

Características *intravoxel* são medidas escalares realizadas sobre os autovalores e autovetores de um *voxel*. As medidas mais comuns são o traço (*trace* em inglês), a difusividade média (MD, do inglês *Mean Diffusivity*) e a anisotropia fracional (FA, do inglês *Fractional Anisotropy*) (RITTNER; LOTUFO, 2009). Essas são descritas por:

$$trace = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (1)$$

$$MD = \frac{\text{trace}}{3} \quad (2)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}. \quad (3)$$

Como explicado em Rittner e Lotufo (2009), o traço (Equação 1) é a medida da difusão total do tensor, isto é, em todas as três direções representadas pelo tensor. A difusividade média é o cálculo da média da difusão do tensor. Anisotropia fracional é uma medida ligada diretamente ao formato do elipsoide que representa o tensor. Quanto mais próximo de zero seu valor é, mais arredondado é o elipsoide, e quanto mais próximo de um, mais alongado. Ou seja, tem valor zero caso a difusão seja isotrópica e valor um caso seja totalmente anisotrópica.

Como pode ser observado, as medidas mais comuns são realizadas somente sobre os autovalores. Muitas outras características *intravoxel* são citadas na literatura. Wen et al. (2013) listam 14 características, cada uma busca evidenciar uma característica do tensor.

2.2.2 Características *intervoxel*

Enquanto as características *intravoxel* levam em consideração um único *voxel*, as características *intervoxel* analisam pares ou vizinhança de *voxels*, veja Gonzalez e Woods (2010) para definição de vizinhança em imagem digital. Esse tipo de característica é muito utilizado para o estudo de tractografia (BARBIERI et al., 2012; BAZIN et al., 2011; JONASSON et al., 2005; LAWES et al., 2008). Isso porque, como mencionado na Seção 1, as DTI têm

a grande vantagem de fornecer informações sobre as conexões e estruturas internas do cérebro. Ao analisar os vizinhos, a orientação e a difusão dos *voxels*, é possível dizer se eles fazem parte de uma mesma estrutura.

Neste tipo de medida, o que geralmente se busca é analisar o alinhamentos dos tensores e a relação entre as difusividades. Um exemplo desse tipo de medida é o produto escalar entre dois tensores:

$$DP(T_i, T_j) = |\varepsilon_{1,i} \cdot \varepsilon_{1,j}|. \quad (4)$$

2.3 Tensores de difusão no cérebro humano

Além das vantagens apresentadas por Rittner e Lotufo (2009), Mori (2007) apresenta mais três novos motivos para a utilização da DTI no estudo da anatomia do cérebro humano. O primeiro motivo citado é que a região de substância branca é apresentada de forma homogênea nas IRM convencionais, o que não permite o estudo da estrutura interna dessa região. Outro motivo é que o estudo da trajetória dos axônios (tractografia) é uma tarefa complexa mesmo quando o estudo é feito em autópsias, uma vez que a substância branca quando cortada torna se inexpressiva. O terceiro motivo é que a DTI pode capturar a neuroanatomia do interior do cérebro.

Quando se pretende estudar as questões acima utilizando IRM convencional, é necessário um procedimento invasivo, como a aplicação de contraste químico ou algum outro material exógeno. Já, com a modalidade DTI, é possível fazer o estudo da neuroanatomia, bem como a tractografia, de forma não invasiva.

2.3.1 Estruturas básicas do cérebro

O cérebro humano é composto de três estruturas principais: substância branca, substância cinzenta e fluido cérebro-espinhal. Estas estruturas são mais facilmente diferenciadas na modalidade de IRM T1 ou T2, utilizada neste trabalho somente para ilustração. A Figura 6 é um exemplo de IRM T1 do cérebro.

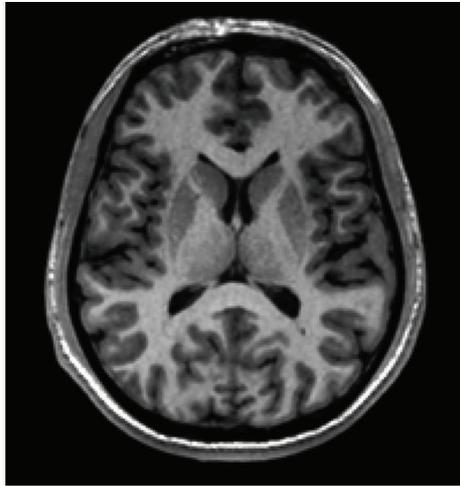


Figura 6 Fatia de uma IRM T1 do cérebro humano. A região em nível de cinza mais claro é WM. A região em níveis de cinza um pouco mais escuro é GM, e a região preta interna ao crânio é CSF.

A substância branca é composta, principalmente, pelos axônios dos neurônios. É responsável pela conexão e transmissão de impulsos nervosos dentro e fora do cérebro. A WM está envolvida pela substância cinzenta. Além disso, é uma estrutura bem organizada, pois é nela que se encontram os tratos neurais.

A substância cinzenta é composta, principalmente, pelo corpo celular e dendritos dos neurônios. Na grande maioria, a substância cinzenta está distribuída na superfície externa da substância branca.

O fluido cérebro-espinhal é uma substância líquida que ocupa a região entre as membranas do cérebro e o crânio. Sua principal função é manter a umidade e amortecer o choque físico entre o cérebro e o crânio.

2.3.2 Características dos *voxels* das regiões do cérebro

A área da segmentação do cérebro humano em GM, WM e CSF, utilizando DTI, já vem sendo estudada há algum tempo. Em muitos estudos, já é apresentado um relacionamento entre as características *intravoxel* e a histologia do cérebro.

Como dito na Seção 2.3.1, é na WM que se encontram os tractos. Os *voxels* que representam a região dos tractos, têm uma difusão anisotrópica na direção do tracto, ou seja, tem um valor de FA (Equação 3) maior que nas outras estruturas (CERCIGNANI et al., 2001).

Outra relação é com base no fluido cérebro-espinhal. Por se tratar de um líquido em repouso, a difusão nesse meio é mais fácil e não tem uma direção preferencial. Por esse motivo, o valor da MD (Equação 2) de um *voxel* no CSF é pelo menos duas vezes maior do que *voxels* que não estão na região do CSF (LIU et al., 2007) e a anisotropia é bem baixa.

O problema enfrentado pela DTI é a resolução espacial que, ainda, é baixa. O volume real da amostra, representada por um voxel, ainda, é grande. Quando se analisam estruturas microscópicas como os tractos neurais, por onde ocorre o maior fluxo de moléculas de hidrogênio, a informação de muitos tractos é mapeada para um único *voxel*. É um caso pior é quando essa informação está vindo de mais de uma estrutura ou região do cérebro. Esse problema é conhecido como sobreposição de informações, pois em um mesmo *voxel* existe informação de diferentes tecidos (BIHAN et al., 2006).

Esse problema ocorre, frequentemente, nas regiões de bordas entre estruturas. Em razão desse fator, as bordas dos tecidos representados em DTI não são confiáveis.

2.3.3 Segmentação do cérebro humano

Na última década, os trabalhos científicos, usando dados DTI, começaram a aparecer. Uma importante tarefa, envolvendo esses dados, para a área médica, é a segmentação do cérebro nas três principais regiões do cérebro: GM, WM e CSF. Isso porque distúrbios cerebrais têm sido relacionados com o volume ou a alteração do volume dessas regiões, como mostrado por Guo et al. (2010), Taki et al. (2011) e Wright et al. (1995).

Cercignani et al. (2001) propuseram uma técnica, totalmente automática, para fazer a segmentação, baseada em análise de histograma 2D sobre dados de DTI. Para isso, era produzido um histograma unidimensional, baseado nos valores de intensidade do mapa de coeficiente de difusão anisotrópica (ADC, do inglês *Anisotropy Diffusion Coefficient*). Esse mapa é utilizado na transformação dos dados de DWI para DTI. Outro histograma unidimensional é gerado com base na intensidade do mapa de FA. Com base em análise sobre esses dois histogramas é realizada a segmentação.

Liu et al. (2006) fizeram a segmentação do cérebro humano utilizando dados de DTI como parte de um pré-processamento. Essa segmentação foi baseada nos mapas de ADC e FA. Para isso foi utilizado o modelo de campos ocultos e randômicos de Markov (HMRF, do inglês *Hidden Markov Random Field*). O mapa de FA foi utilizado para separar tecido de WM de não-WM e o ADC foi utilizado para separar região de CSF de não-CSF. Após essas duas segmentações binárias, foi realizado um passo

de fusão de multicanais usando a operação AND-like mapas de WM/não-WM, CSF/não-CSF e SPGR (classificação realizada em outra modalidade de IRM).

Também em 2006, Li et al. (2006), melhoram a técnica deles usando mais características dos *voxels* para alcançar melhores resultados de segmentação. Neste trabalho eles utilizaram técnica baseada em fusão de multicanais sobre mapas de DTI. Para separar CSF de não-CSF foram utilizados cinco mapas: ADC, TR e os três mapas dos autovalores. Para separar WM de não-WM foram utilizados outros três mapas: FA, anisotropia relativa (RA, do inglês *Relative Anisotropy*) e razão do volume (VR, do inglês *Volume Ratio*). O algoritmo, para a segmentação, foi o mesmo, HMRF e, para combinação dos resultados, foi utilizado o algoritmo Simultaneous Truth and Performance Level Estimation algorithm (STAPLE).

Em 2007, Liu et al. (2007) apresentaram mais uma modificação no modelos de segmentação. Percebeu-se que a informação do mapa TR não contribuía para a segmentação entre CSF de não-CSF, então para isso foram utilizados somente os mapas de ADC e os três mapas dos autovalores. Para segmentação entre WM e não-WM nada mudou.

Han et al. (2009) aplicaram um método de segmentação, baseado em cortes em grafos, usando dados DTI. Essa abordagem foi classificada como semiautomática, uma vez que existem parâmetros manuais a serem configurados. Neste trabalho foi utilizado o mapa de λ_3 sobre o método de corte em grafos para separar CSF de não-CSF. A região de CSF segmentada foi removida do mapa de FA, o mapa FA resultante foi utilizado para separar WM de não-WM. No final, a função energia do campo randômico de Markov foi utilizado para combinar os resultados das segmentações biná-

rias e gerar a segmentação final. Han et al. (2009) aplicaram um método de segmentação, baseado em cortes em grafos, usando dados DTI. Essa abordagem foi classificada como semiautomática, uma vez que existem parâmetros manuais a serem configurados. Neste trabalho foi utilizado o mapa de λ_3 sobre o método de corte em grafos para separar CSF de não-CSF. A região de CSF segmentada foi removida do mapa de FA, o mapa FA resultante foi utilizado para separar WM de não-WM. No final, a função energia do campo randômico de Markov foi utilizado para combinar os resultados das segmentações binárias e gerar a segmentação final.

El-Aff (2012), baseado em estudos médicos e experimentos com dados DTI, propôs uma nova característica *intravoxel* denominada volume de difusão (DV, do inglês *Diffusion Volume*). Essa característica reduz o erro na segmentação CSF/não-CSF. Neste trabalho, isso foi demonstrado por meio de um experimento de segmentação, no qual foi empregado o algoritmo Iterated Conditional Modes (ICM) sobre o mapa de DV, para separar CSF de não-CSF. Então, o mapa de CSF foi removido do mapa de FA, o mapa resultante foi utilizado para separar WM de não-WM.

Wen et al. (2013) apresentaram uma versão melhorada do algoritmo Fuzzy C-means aplicado na segmentação do cérebro humano usando DTI. Neste trabalho foram utilizadas quatorze características *intravoxel*.

A segmentação do cérebro, nas três principais estruturas, GM, WM e CSF, também, é realizada em outras modalidades de IRM.

Em 1997, foi proposto um processo, totalmente, automatizado, para segmentação e classificação de IRM multiespectral sobre os dados de T1-ponderado, T2-ponderado e Densidade de Próton (PD, do inglês *Proton Density*). Esse método foi desenvolvido, empregando uma RNA híbrida,

mapas auto-organizáveis de Kohonen foram utilizados, para segmentar os tecidos e uma RNA *feed-forward* com algoritmo de treinamento *Back-Propagation* foi usada para classificar os tecidos segmentados. As entradas para as RNAs foram a intensidade dos *voxels* nas imagens T1-ponderado, T2-ponderado e PD-ponderado (REDDICK et al., 1997).

Uma técnica de segmentação bem consagrada foi proposta por Zhang, Brady e Smith (2001). Essa técnica se baseia no modelo de HMRF com a utilização do algoritmo Expectation-Maximization (EM). A segmentação pode ser feita em quantas regiões forem necessárias, porém é amplamente aplicada, para segmentar as regiões de GM, WM e CSF. As imagens utilizadas no processamento podem ser: (1) somente T1; (2) T1 e T2; ou (3) T1, T2 e PD.

Em 2008, uma técnica, baseada em RNA *feed-forward*, com uma camada escondida e algoritmo de treinamento *Back-Propagation*, foi utilizado, para segmentar o cérebro em GM, WM e CSF usando dados de T1-ponderado. O método utilizado como *ground-truth* para o treinamento da RNA foi a segmentação por threshold. As entradas para a RNA foram os valores de intensidade do *voxel* central e dos seus oito vizinhos conexos (SHANTHI; KUMAR; KESAVADAS, 2008).

Apesar de a segmentação do cérebro humano já ser bem estudada e bem definida em outras modalidades, não existe um método de conversão exato desse resultado para os dados de DTI. Isso porque a resolução espacial e a definição dos dados são diferentes, logo há a necessidade de se usar a aproximação para registrar as imagens de modalidades diferentes. A aproximação gera um erro considerável que, somado com o erro resultante

da técnica proposta, inviabiliza o uso de técnicas baseadas em imagens registradas (LIU et al., 2006; MORI, 2007).

Além da segmentação do cérebro humano nas três principais regiões, também, existem pesquisas na segmentação de outras estruturas.

Piraino et al. (1991) utilizaram uma RNA *feed-forward* com algoritmo de treinamento *Back-Propagation* para segmentar o cérebro humano em gordura, ossos, CSF, GM e WM. Para isso foram utilizados dados de IRM da modalidade TR e TE (não tratados neste trabalho).

No trabalho de Liu et al. (2006), foi criado um *framework* para segmentar e analisar 76 sub-regiões da GM do cérebro humano. Para isso, foram utilizados dados de SPGR, DWI e DTI.

Em 2008, foi proposto um trabalho que utiliza o mapa de determinada característica *intravoxel* da DTI, para criar uma nova imagem, com base na aplicação de um gradiente morfológico (RITTNER; LOTUFO, 2008). Com a nova imagem, algoritmos tradicionais de segmentação aplicados a imagens de morfologia matemática podem ser aplicados. Neste trabalho foi segmentada a espinha dorsal de ratos.

Em 2009, Rittner, Appenzeller e Lotufo (2009) expandiram o trabalho anterior para segmentar estruturas do cérebro em DTI de humanos. Nos testes, várias estruturas foram segmentadas com sucesso, como por exemplo, o Corpo Caloso.

Tanoori et al. (2011) apresentaram uma abordagem automática para identificar estruturas e fazer medidas de volumetria do cérebro usando imagens T1-ponderado. Essa técnica é baseada em Modelos de Contornos Ativos para segmentar as estruturas e no final é aplicado um classificador Support Vector Machine para classificá-las.

Em 2013, foi apresentada uma técnica, para segmentar o córtex cerebral, usando uma RNA. A segmentação foi realizada diretamente nos dados de IRM colorida em espaço de cor RGB, sem nenhum pré-processamento (PUKISH; WANG; WILAMOWSKI, 2013).

As RNAs, também, têm sido utilizadas em outras aplicações baseadas em dados de IRM. Misaki e Miyauchi (2006) correlacionaram sequência de eventos com sinais da IRM funcional. Daliri et al. (2010) propuseram um algoritmo híbrido que combina um *framework* de classificação Bayesiana com RNA Hopfield para segmentar o crânio em IRM de neonatais. Deepa e Devi (2012) utilizaram uma RNA com algoritmo de treinamento *Back-Propagation* e função de base Radial para separar tecidos cancerígenos de não cancerígenos em tecidos do cérebro.

Uma grande quantidade de outros trabalhos, baseados em dados de DTI, podem ser encontrados na literatura com uma grande variedade de aplicações (GELINEAU-MOREL et al., 2012; MWANGI; HASAN; SOARES, 2013; RITTNER; CAMPBELL; APPENZELLER, 2010; TAKEUCHI et al., 2011; WESTMAN et al., 2011). Uma das principais áreas em que a DTI é aplicada é a tractografia (BARBIERI et al., 2012; BAZIN et al., 2011; JONASSON et al., 2005; LAWES et al., 2008).

2.4 Redes Neurais Artificiais

O cérebro humano é a máquina mais fascinante de que já se ouviu falar. Por isso, muita pesquisa e tecnologia são empregadas para tentar aproximar o computador dessa forma avançada de processar dados.

A evolução da velocidade dos computadores acontece de maneira muito rápida. Uma forma utilizada, para aumentar a capacidade de pro-

cessamento, é a multiplicação dos núcleos e o aumento da capacidade de gerenciamento da memória. Mesmo assim, a eficiência do cérebro humano está longe de ser alcançada. Isso porque, mesmo tendo um número fixo de unidades processadoras (aproximadamente 10^{10} neurônios), o cérebro tem uma característica importante que é a conectividade. Um neurônio pode estar ligado a até 10^4 outros elementos processadores, sensores e atuadores (BARRETO, 1997).

O cérebro tem uma arquitetura diferente dos computadores convencionais. Utiliza de memória distribuída e paralela, bem como processamento não linear e paralelo (HAYKIN, 2001). Isso o deixa muito rápido para processar impulsos e fornecer respostas, mas, principalmente, deixa-o tolerante a falhas e capaz de generalizar quando apresentado a instâncias novas de um problema conhecido. Outros pontos dignos admiração, realizados por esse intrigante órgão são: reconhecimento de padrões, formação de pensamento, aprendizagem, percepção, controle motor, raciocínio, dedução e classificação.

O conhecimento é “armazenado” no cérebro em forma de conexões entre neurônios. Uma característica interessante do cérebro é que, inicialmente, no nascimento, ele é formado por uma estrutura com pouquíssimas conexões e uma grande habilidade para formar conhecimento, ou seja, criar conexões. Ao longo da vida, o cérebro vai formando conexões, organizando-se, treinando e aprendendo com bases nas experiências vividas (HAYKIN, 2001).

Buscando diminuir a distância entre os computadores e os processos naturais, foi criada uma nova área na computação, a inteligência computacional (BITTENCOURT, 2006; NILSSON, 1998). Dentro dessa nova forma

de pensar, foram propostos muitos formalismos e técnicas inspirados na natureza. Como exemplo, podem-se citar os algoritmos, baseados em colônia de formigas, enxame de abelhas, algoritmos genéticos, imunoinspirados, computação natural, redes neurais artificiais, entre outros.

Dentre os exemplos apresentados, esta seção focará nas Redes Neurais Artificiais (RNA). Essa técnica propõe um modelo baseado em aprendizagem máquina, no qual “conhecimento” é gerado com base em comportamento analisado perante a dados coletados. De modo bem informal, a RNA faz o computador simular o funcionamento do cérebro humano, sendo capaz de aprender por meio de experiências.

Formalmente uma RNA é definida como um sistema computacional constituído por unidades processadoras interligadas, denominadas neurônios. É conhecida por ser uma técnica não linear capaz de resolver problemas de grande complexidade. Por esse motivo, é uma técnica empregada em situações em que o ambiente gerador dos dados muda com muita frequência. Nesse tipo de ambiente não é possível definir regras claras nem modelos lineares para resolver o problema. Grandes áreas de aplicação da RNA são segmentação de padrões e predição (VELLASCO, 2007).

As RNA são capazes de simular muitas funções do cérebro humano, como por exemplo: aprendizagem, reconhecimento de padrões, segmentação de amostras não linearmente separáveis, extrapolação e generalização de amostras desconhecidas, previsão, processamento paralelo e tolerância a falhas.

Neurônio

Um neurônio biológico é constituído, basicamente, por dendrito, corpo celular e axônio (BRAGA, 2007) (Figura 7a). Os dendritos são responsáveis por receber os impulsos nervosos de células sensitivas e de outros neurônios. Podem ser vistos como uma interface de entrada. O corpo celular é responsável por operar os sinais recebidos e criar um novo sinal de saída. O sinal de saída é transmitido pelo axônio. O axônio transmite um sinal único a cada momento, e esse sinal pode ter mais de um destinatário, ou seja, um axônio pode estar ligado a mais de um dendrito ou outro receptor. A ligação de um axônio com um dendrito é realizada por meio de uma sinapse nervosa. A ligação não é feita via contato físico, existe um espaço entre o dendrito e o axônio denominado fenda sináptica.

A estrutura e funcionamento de um neurônio artificial é bem semelhante. Esse é composto por entradas, pesos associados às entradas, uma entrada especial, denominada *bias*, uma função de formação do sinal resultante, denominada função de ativação, e uma saída.

As entradas desempenham a função dos dendritos, que é a recepção dos sinais. Os pesos indicam a importância que cada entrada tem para o cálculo do resultado final. No neurônio biológico esse papel é desempenhado pela fenda sináptica. A entrada *bias* é um elemento artificial utilizado para agilizar o processo de treinamento da RNA. Após todas as entradas serem capturadas, é calculado um somatório do resultado das multiplicações de cada uma das entradas pelo seus respectivos pesos. O valor desse somatório mais o valor da entrada *bias* é passado para uma função $f(\cdot)$ que será responsável por criar o sinal de saída (Equação 5), papel desempenhado pelo corpo celular em um neurônio biológico. As funções mais utilizadas são:

degrau, sigmoïdal, linear, gaussiana e tangente hiperbólica (BRAGA, 2007). O sinal de saída é enviado para a saída do neurônio, que faz o papel do axônio.

$$y_k = f\left(\sum_{i=1}^m x_i \cdot w_{ki} + b_k\right) \quad (5)$$

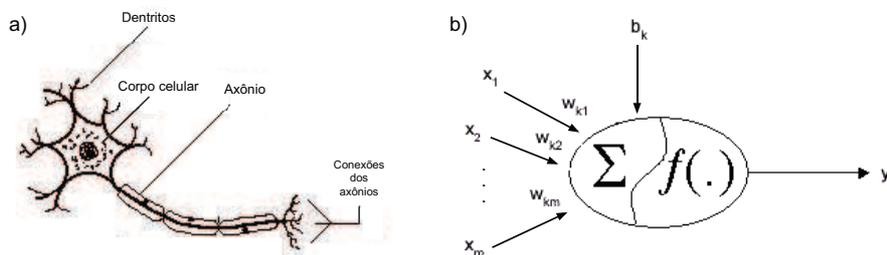


Figura 7 Comparação do neurônio biológico com o neurônio artificial. a) Neurônio biológico - imagem adaptada da Internet (SISTEMA..., 2013). b) Neurônio artificial, em que x_1 até x_m são as entradas, w_{k1} até w_{km} são os pesos para as entradas, b_k é a entrada *bias*, $f(\cdot)$ é uma função sobre o somatório da multiplicação das entradas pelos pesos, e y_k é a saída do neurônio k - imagem adaptada da Internet (MODELO..., 2013).

O conhecimento de uma RNA é armazenado nos pesos dos neurônios. O processo de aprendizado é feito pelo ajuste iterativo dos pesos para produzir uma saída que represente um modelo.

Assim como no cérebro, um único neurônio não é capaz de armazenar informação complexa. A capacidade de representar e aprender informações complexas está na conexão entre os neurônios. Um exemplo disso pode ser visto na tarefa de segmentação. Um único neurônio pode somente segmentar com exatidão dados que sejam linearmente separáveis no espaço. Dados não linearmente separáveis necessitam de mais de um neurônio para isso.

Com base nessa ideia vem o nome redes neurais, ou seja, o agrupamento de neurônios em uma rede.

2.4.1 *Multilayer Perceptron*

Uma das classificações que podem ser feitas sobre as RNAs é a respeito da sua arquitetura. Existem o neurônio, as RNAs de única camada, as RNAs de múltiplas camadas (MLP do inglês, *MultiLayer Perceptron*) e as RNAs recorrentes (HAYKIN, 2001). Braga (2007) deixa claro que redes de única camada têm limitação de resolver apenas problemas com características lineares. Porém, redes de múltiplas camadas podem resolver problemas bem mais complexos.

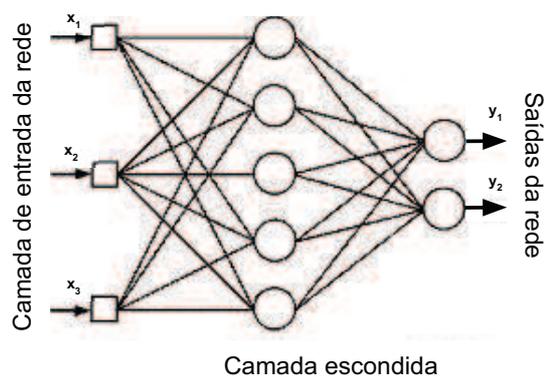


Figura 8 Exemplo de uma RNA do tipo Multilayer Perceptron, com três neurônios na camada de entrada, uma camada escondida com cinco neurônios, e dois neurônios na camada de saída.

Nas MLP os neurônios são distribuídos em camadas, de forma que os neurônios de uma camada só se conectam com os neurônios da camada seguinte (Figura 8). Cada camada tem uma função na RNA. A primeira é denominada camada de entrada, ela não realiza processamento, sua função

é receber os dados e apresentá-los para a rede. A última é denominada camada de saída, sua função é retornar o resultado. As demais camadas da rede são denominadas internas ou escondidas, é nelas que acontece o processamento e é armazenado o conhecimento.

2.4.2 Treinamento

Treinamento é nome dado ao processo de aprendizagem da RNA. Existem dois tipos de aprendizado: o supervisionado e o não-supervisionado.

O aprendizado supervisionado é quando se tem um conjunto de dados com as entradas e respectivas saídas desejadas. Nesse caso, entra com os dados de treinamento na rede, após o processamento ser realizado, a resposta é comparada com a saída desejada para aquela entrada. Se o resultado for diferente do esperado, ajustam-se os pesos da rede para se aproximar da saída desejada (HAYKIN, 2001).

O aprendizado não-supervisionado é utilizado quando não se tem a saída desejada para os dados. Neste caso o aprendizado se dá ao apresentar várias vezes a entrada para rede, para que ela encontre um padrão nos dados (BRAGA, 2007).

Back-propagation é um algoritmo utilizado para o treinamento supervisionado em RNA do tipo MLP. O funcionamento desse é baseado na correção do erro por meio do ajustes dos pesos nas camadas escondidas da rede (BISHOP, 1995).

2.4.3 Dados

A RNA tem três fases iniciais, são elas: treinamento, teste e validação. Para cada fase é necessário organizar um conjunto de dados. Do

montante total de dados disponíveis, utiliza-se a maior parte para o treinamento, por exemplo 70%, e duas partes menores para teste e validação da RNA, por exemplo 15% para cada.

Os dados de treinamento são utilizados para apresentar o modelo e fornecer conhecimento para a RNA. Os dados de testes são utilizados para verificar o ponto em que a RNA já pode parar o treinamento, e os dados de validação são dados apresentados para a RNA após o término do treinamento para avaliar a rede.

Durante o treinamento existem duas formas de apresentar os dados para a rede, *batch* e padrão. Na forma padrão os dados são apresentados um a um, e os pesos da rede são ajustados após a apresentação de cada dado. Na forma *batch*, todo o conjunto de treinamento (entrada/saída desejada) é apresentado para a rede e o erro é acumulado, os pesos da rede são atualizados no final de cada apresentação do conjunto de dados (BRAGA, 2007).

2.5 Análise Discriminante Linear

Análise Discriminante Linear (LDA, do inglês *Linear Discriminant Analysis*) é um método probabilístico utilizado para segmentação. Em se tratando de uma função linear, o espaço de dados é dividido por meio de retas da melhor forma possível. Isso significa classificar de forma correta o maior número de amostras (HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2009).

Por ser um método probabilístico, o resultado é dado na forma da probabilidade que um dado tem de pertencer a uma possível classe. Essa probabilidade é modelada pela função polinomial, em que a ordem do polinômio é proporcional ao número de variáveis do problema. O método

consiste em três etapas: inicialização, ajuste dos parâmetros e aplicação nos dados reais. No início do processo, uma função genérica é modelada, de acordo como espaço de dados e números de covariáveis são aplicada. Na segunda etapa, os parâmetros (variáveis) da função são ajustados com base na apresentação de alguns dados com suas respectivas classes, o que é denominado conjunto de treinamento. O ajuste dos parâmetros acontece de forma similar ao treinamento de uma RNA. Dados são aplicados à função e a resposta é comparada com a resposta alvo do dado, se os resultados forem diferentes, os parâmetros da função são alterados. Isso acontece até que os resultados se aproximem o máximo possível. O último passo é realizado após os parâmetros já terem sido ajustados. Então, o modelo é aplicado aos conjunto completo dos dados para que seja feita a classificação.

O LDA trabalha de forma a dividir o espaço de dados de entrada com base na probabilidade que cada dado tem de pertencer à determinada classe. Por exemplo, na aplicação de uma classificação, em que há três possíveis classes, o resultado da classificação de uma amostra seria: classe_1 = 0,04; classe_2 = 0,05; classe_3 = 0,91. Como pode ser observado, as probabilidades das classes somam 1, ou seja, 100%. O resultado é encontrado analisando qual a classe tem maior probabilidade de conter a amostra. No exemplo mostrado, a amostra tem mais chances de pertencer à classe 3.

2.6 Métricas

Para avaliar o resultado da segmentação, além do resultado da validação da RNA, serão utilizados outros sete índices para quantificar a acurácia da segmentação em volumes 3D. Os cinco primeiros são apresentados nos trabalhos de Chupin et al. (2007) e Gerig, Jomier e Chakos (2001),

e os dois últimos estão no artigo de Liu et al. (2006). Todos os métodos são comparações entre dois volumes binários. Isso quer dizer, o volume binário CSF/não-CSF é um volume, em que cada *voxel* tem valor 1, caso pertença à classe CSF e 0 em caso contrário. Neste trabalho os volumes serão denominados V_{ref} e V_{seg} , para volume referência e volume segmentado, respectivamente.

1. **FN** - Falso Negativo. Quantifica quantas ocorrências de *voxels* deveriam ser classificadas como determinada classe mas não foram. Quanto mais próximo de zero, melhor é o resultado.

$$FN(V_{ref}, V_{seg}) = \frac{V_{ref} - (V_{seg} \cap V_{ref})}{V_{seg} \cup V_{ref}}.$$

2. **FP** - Falso Positivo. Quantifica quantas ocorrências de *voxels* não deveriam ser classificadas como determinada classe mas foram. O resultado é melhor para valores próximos de zero.

$$FP(V_{ref}, V_{seg}) = \frac{V_{seg} - (V_{seg} \cap V_{ref})}{V_{seg} \cup V_{ref}}.$$

3. **RV** - erro relativo do volume (do inglês, *Relative error Volume*). Esse índice leva em consideração o volume como um todo, e não a classificação de cada voxel. Quanto mais próximo de zero melhor é a classificação analisada.

$$RV(V_{ref}, V_{seg}) = 2 \cdot \frac{|V_{seg} - V_{ref}|}{V_{seg} + V_{ref}}.$$

4. **K1** - Volume de sobreposição espacial K1 (do inglês, *spatial volume overlap K1*). Essa métrica considera os acertos, sem levar em conta os erros do volume segmentado. O melhor valor é próximo de um.

$$K1(V_{ref}, V_{seg}) = 2 \cdot \frac{V_{seg} \cap V_{ref}}{V_{seg} + V_{ref}}.$$

5. **K2** - volume de sobreposição espacial K2 (do inglês, *spatial volume overlap K2*). Assim como o K2, essa métrica considera os acertos, mas também contabiliza os erros do volume segmentado. Valores próximos a um são os melhores índices.

$$K2(V_{ref}, V_{seg}) = \frac{V_{seg} \cap V_{ref}}{V_{seg} \cup V_{ref}}.$$

6. **VA** - volume compatível (do inglês, *Volume Agreement*). Medida que avalia quão boa foi a classificação analisando os volumes em si. Quando mais próximo de um melhor é o resultado.

$$VA(V_{ref}, V_{seg}) = \left| 1 - \frac{|V_{seg} - V_{ref}|}{V_{seg} + V_{ref}} \right|.$$

7. **VO** - volume de sobreposição (do inglês, *Volume Overlap*). Índice que leva em consideração todos os *voxels* classificados. Os melhores resultados são os números próximos de um.

$$VO(V_{ref}, V_{seg}) = \frac{V_{seg} \cap V_{ref}}{(V_{seg} + V_{ref})/2}.$$

Os índices VO e VA são muito semelhantes ao K1 e RV, respectivamente. O objetivo da medição é o mesmo, porém são descritos por autores diferentes, de formas diferentes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta seção descreve os materiais que serão utilizados no projeto e como será a metodologia para o desenvolvimento do mesmo.

3.1 Materiais

Para a execução deste projeto serão utilizados os seguintes materiais:

- Para a pesquisa bibliográfica, escrita do projeto e artigos, bem como para a configuração, treinamento e testes da RNA, processamento, análise e visualização das DTI foram utilizados dois computadores pessoais. O primeiro computador tem processador AMD Athlon(tm) 64 X2 Dual Core Processor 5000+ @ 2,60 GHz com 1MB de memória *cache*, 3,8 GB de memória RAM, placa de vídeo integrada NVidia GeForce 6150 LE, sistema operacional Linux Ubuntu 12.04 LTS *precise* 64 bits. O segundo computador tem processador Intel(R) Core(TM) i7-3770 @ 3,40 GHz com 8 MB de cache, 16 GB de memória RAM, placa de vídeo dedicada AMD Radeon HD 7470, sistema operacional Windows 8 pro 64 bits.
- *Software* Matlab versão R2012b para Windows com Neural Toolbox™, parte da *toolbox* gratuita *fanDTasia* para visualizar a DTI na forma elipsoidal.
- *Software* gratuito para Linux FSL FDT (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT>), para acesso e extração dos dados de DTI.

- Pacote de programas MRICron gratuito para Linux (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>), para visualização e conversão de formatos dos dados.
- Base de dados DTI reais fornecidos pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP), adquiridos com uma máquina de ressonância magnética Philips 3T MR Imaging DD 005, usando a técnica single-shot EPI com tamanho do voxel = $2 \times 2 \times 2$ mm, interpolado para $1 \times 1 \times 2$ mm, matriz de aquisição = 128×128 , FOV = 256×256 mm, 70 slices (fatias verticais), sem intervalo, TR = 8500 ms, TE = 61 ms, Ângulo de flip = 90° , direções de gradiente = 32, b = 1000 s/mm^2 .

A base de dados é composta por quatro IMR do cérebro humano na modalidade DTI, de quatro sujeitos saudáveis. A resolução das imagens é $256 \times 256 \times 70$.

3.2 Metodologia

A metodologia das atividades está dividida em duas partes. A primeira parte apresenta informações sobre a descrição e manipulação dos dados. A segunda parte é apresentada, de acordo com os objetivos específicos, definidos na Seção 1.3.1 deste trabalho.

As etapas de manipulação e processamento dos dados até o resultado final podem ser vistas na Figura 9.

Para a Etapa 1, presente na Figura 9, foram seguidos os seguintes passos. Os dados utilizados foram adquiridos por meio de uma máquina de ressonância magnética Philips no formato DICOM. Para a aquisição dos dados foram utilizadas 32 direções de campos magnéticos.

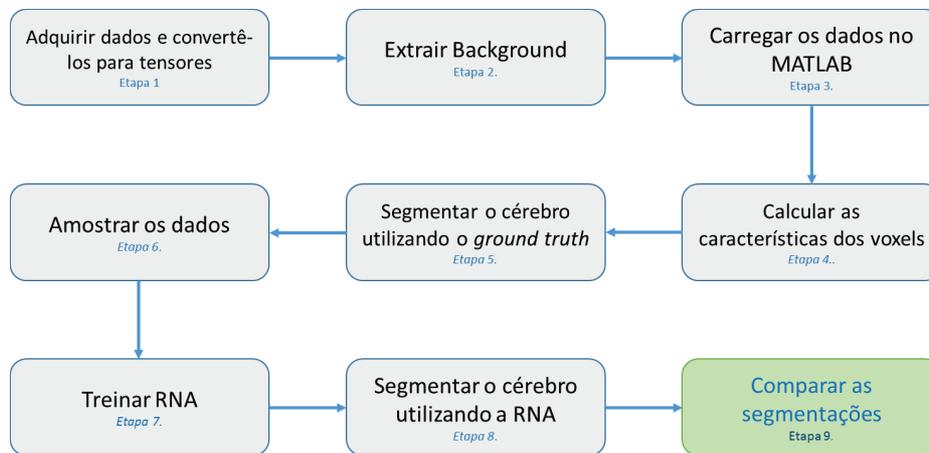


Figura 9 Fluxograma para processamento e manipulação dos dados até o resultado final.

Para realizar transformação dos dados de DWI para DTI, conforme apresentado na Seção 2.1.4, foi utilizado o *software* FSL FDT 5.0.4 no sistema operacional Linux. Porém esse *software* não suporta arquivos de entrada no formato DICOM. Foi feita, então, a conversão de DICOM para NIfTI, utilizando a ferramenta *dcm2nii*, pertencente ao pacote de programas do MRICron. Ao fazer essa conversão, são gerados dois arquivos, um contendo dados dos x campos magnéticos utilizados na aquisição e um outro contendo dados de $x + 1$ campos, sendo x campos criados mais 1 que é a média entre todos os campos. Neste trabalho não foi utilizado o arquivo que contém a média dos campos magnéticos.

Para o passo correção entre os campos adquiridos, foi utilizada a ferramenta *Eddy current correction* da *FDT - FMRIB's Diffusion Toolbox 3.0* no FSL FDT (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Eddy_Current_Correction).

O cálculo da DTI, propriamente dito, foi feito utilizando a ferramenta *DTIFIT Reconstruct diffusion tensor* da *FDT - FMRIB's Diffusion Toolbox 3.0* no FSL FDT. Nessa ferramenta foi marcada a opção de salvar o tensor. Essa opção gera um arquivo de saída que contém a matriz de covariância de cada voxel (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#DTIFIT>). Esse é o arquivo de entrada para a *toolbox* do Matlab desenvolvida neste trabalho.

Para realizar a Etapa 2, presente na Figura 9, que é a extração do *background* da imagem do escaneamento da cabeça, restando somente a representação dos dados do cérebro, foi utilizada a ferramenta *Brain Extraction* da *BET - Brain Extraction Tool - v2.1* no FSL FDT (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET>) (SMITH, 2002).

Para atender os objetivos específicos definidos na Seção 1.3.1, as seguintes etapas são apresentadas:

1. Fazer uma revisão bibliográfica mais aprofundada sobre os métodos de segmentação das regiões do cérebro humano.

Foram realizadas pesquisas nos principais portais de artigos científicos e livros da área de imagens médicas. Buscas com referência cruzadas e, principalmente, verificação do histórico de publicações dos autores que mais contribuíram para o estudo foram estratégias fundamentais para um bom referencial teórico.

2. Fazer um levantamento das características intra e *intervoxel* das DTI do cérebro humano.

As características intra e *intervoxel* da DTI, utilizadas neste trabalho, Tabelas 1 e 2, foram escolhidas, com base na informação sobre o ten-

Tabela 1 Equações das características *Intravoxel*.

Característica do <i>voxel</i>	Equação
Traço	$TR(T) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$
Difusividade axial	$AD(T) = \lambda_1$
Difusividade radial	$RD(T) = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$
Difusividade média	$MD(T) = \frac{TR(T)}{3}$
Razão do volume	$VR(T) = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{MD^3}$
Anisotropia linear	$LA(T) = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$
Anisotropia planar	$PA(T) = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$
Anisotropia esférica	$SA(T) = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$
Anisotropia fracional	$FA(T) = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$
Anisotropia radial	$RA(T) = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{3MD}}$

sor que elas quantificam e em como podem contribuir, para melhorar o aprendizado da RNA, no processo de segmentação dos *voxels* em GM, WM e CSF. Foi utilizada a abordagem “quanto mais informação melhor”, para tentar amenizar o problema da sobreposição de tecidos. Com maior número de informações, aumenta a probabilidade de segmentar a imagem de forma mais correta.

3. Criação de uma *toolbox* para processamento e manipulação dos dados de DTI.

Foi desenvolvida uma *toolbox* no Matlab, para ler as DTI, calcular as características intra e *intervoxel*, mostradas na Seção 2.2.1, criar ten-

Tabela 2 Equações das características *Intervoxel*.

Característica do <i>voxel</i>	Equação
Produto escalar	$DP(T_1, T_2) = \boldsymbol{\varepsilon}_1 \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_2 $
Índice de coerência	$CI(T_A) = \frac{\sum_{i=1}^n \lambda_{1,T_A} \cdot \lambda_{1,T_i}}{n}$, em que n são os vizinhos.
Índice de lattice	$LI(T_1, T_2) = TDP(T_1, T_2) - (\frac{1}{3}TR(T_1)TR(T_2))$
Produto vetorial	$TDP(T_1, T_2) = (\sum_{k=1}^3 \sum_{s=1}^3 (\sqrt{\lambda_s \boldsymbol{\varepsilon}_s} \cdot \sqrt{\lambda'_s \boldsymbol{\varepsilon}'_s})^2)$
Norma de frobenius	$FB(T_1, T_2) = \sqrt{TR((T_1 - T_2)^2)}$
Distância de Raos	$RAD(T_1, T_2) = \frac{1}{2} \sqrt{TR(T_1^{-1}T_2 - T_2^{-1}T_1) - 2n}$
Distância log-euclideana	$\sqrt{TR((\log T_1 - \log T_2)^2)}$

sores e imagens tensoriais sintéticas, exibir a imagem tensorial pura e segmentada em forma de elipsoides, calcular e exibir o erro dos volumes segmentados em relação a um volume de referência, calcular os índices de acurácia dos resultados citados no item 5 dessa Seção, exibir os mapas criados com base nos valores escalares das características intra e *intervoxel*. As funções principais dessa *toolbox* são: preparar os dados de entrada para a RNA, avaliar a acurácia e exibir o resultado.

4. Configurar uma RNA e treiná-la para que possa segmentar o cérebro nas estruturas desejadas.

Utilizou-se a ferramenta de segmentação e reconhecimento de padrões, *nprtool*, da Matlab Neural ToolboxTM para fazer separação dos dados em treinamento, testes e validação, configurar a arquitetura da rede, treiná-la, avaliá-la e gerar os gráficos informativos.

O tipo de RNA utilizada foi MLP de duas camadas, pois os dados não são linearmente separáveis. O tipo de treinamento aplicado foi o supervisionado, utilizando o algoritmo padrão de treinamento da *toolbox* do Matlab *Levenberg-Marquardt Back-Propagation* (HAGAN; MENHAJ, 1994). A estrutura interna da rede utilizada foi: 17 neurônios na camada de entrada, uma vez que a rede tem dezessete entradas; 3 neurônios na camada escondida, um para cada classe (GM, WM e CSF); e 3 na camada de saída, já que a rede tem três possíveis resultados. Foram escolhidos usar três neurônios na camada escondida, porque não houve melhorias no resultado da segmentação, quando se testou a rede com mais neurônios nesta camada.

Os dados de entrada foram organizados em uma matriz, denominada ‘matriz de dados’, para o treinamento da RNA. Cada linha representa uma das características dos *voxels* e cada coluna é referente a um *voxel*.

Foram calculadas dezessete características. Cada uma delas foi normalizada entre 0 e 1, de forma independente. As características calculadas foram: AD*, CI**, DP**, FA*, FB**, LA*, LED**, LI**, MD*, PA*, RA*, RAD**, RD*, SA*, TDP**, TR* e VR*² (Tabelas 1 e 2), para maiores detalhes sobre as características, consultar Apêndice A. O fluxograma da Figura 10 apresenta os passos para o cálculo das características. Este fluxograma é uma detalhamento da Etapa 4 da Figura 9.

As características *intervoxel* são medidas feitas entre pares de *voxels*. Nesse ponto do trabalho foi adotado o cálculo dessas características

^{2*} característica *intravoxel* ** característica *intervoxel*

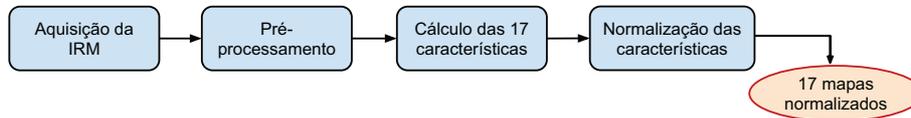


Figura 10 Fluxograma para o cálculo das características dos *voxels*.

fazendo a média em uma vizinhança. É calculada a soma da medida *intervoxel*, par a par, de um *voxel* central com todos os seus vizinhos e, então, divide-se pelo número de vizinhos.

Os resultados esperados, para cada amostra de entrada, utilizados no treinamento da RNA, foram representados por um vetor, denominado ‘vetor de classes’ e representa a saída desejada da RNA. Para calcular os resultados esperados, foram utilizados métodos de segmentação do cérebro nas três regiões de interesse GM, WM e CSF já existentes na literatura. Este passo é representado pela Etapa 5 na Figura 9. Mais detalhes sobre essa etapa vão ser apresentados, posteriormente, neste texto. O número de elementos do ‘vetor de classes’ é o mesmo de colunas da ‘matriz de dados’. Cada posição do vetor de classes é um valor inteiro entre 1 e 3. Esse valor é referente às classes: 1 - WM, 2 - GM e 3 - CSF. O valor contido na posição j do vetor de classes indica a qual classe pertence o *voxel* representado na j -ésima coluna da matriz de dados.

Para usar a *toolbox* de RNA do Matlab, o número de neurônios na camada de saída deve ser igual ao número de classes possíveis na segmentação. Isso porque a saída da RNA funciona como uma saída lógica, em que somente um neurônio é ativado a cada amostra apresentada. O neurônio ativado indica a qual classe a amostra pertence.

Então, para a utilização da *toolbox* foi preciso transformar o vetor de classes em um vetor “lógico”. Cada número inteiro que indica a classe será representado na forma como se segue: classe 1 - 100; classe 2 - 010 e classe 3 - 001.

Em uma IRM do cérebro humano, cerca de 78% dos *voxels* estão em regiões de *background*, 10% estão na região de GM, 9% estão na região de WM e menos de 3% estão na região do CSF. Para um bom treinamento da RNA, é aconselhável que os dados estejam balanceados e misturados (HAYKIN, 2001). Por dados balanceados entende-se que o conjunto de treinamento deve ser formado pela mesma quantidade de dados de cada classe. Dados misturados significa que a apresentação desses dados, para a rede, não deve acontecer de forma sequencial, em relação às classes, isto é, primeiro todas as amostras da classe 1, depois todas da classe 2 e, então, todas da classe 3.

Para balancear os dados, identificou-se a estrutura que continha menos *voxels* (no caso é o CSF), então, o número de *voxels* que compõe essa região foram amostrados de forma randômica nas outras duas regiões (WM e GM, garantindo, assim, que a ‘matriz de dados’ tenha o mesmo número de *voxels* de cada estrutura). Após isso, os dados foram misturados. Esses passos descrevem a Etapa 6 da Figura 9.

A RNA foi treinada de forma supervisionada, utilizando as configurações padrão da ferramenta *nprtool* da *toolbox* de RNA do Matlab. Para os treinamentos, os seguintes passos foram seguidos: primeiramente são calculadas as dezessete características de cada um dos *voxels* que compõem a imagem do cérebro; utilizando essas características, é criada a matriz de dados; utilizando, também, as características dos *voxels*,

o cérebro é segmentado, utilizando um dos métodos implementados nestes trabalho (Threshold, FAST MD e FA, FAST λ_3 e λ_1 ou método manual); com base na segmentação realizada, é criado o vetor de classes; é criada a relação entre a matriz de dados e o vetor de classes, isto é, a i -ésima coluna da matriz de dados é relacionada com posição i do vetor de classes; os dados são, então, misturados, porém, mantendo a relação entre matriz de dados e vetor de classes; e por fim, utilizando a matriz de dados como entrada para a RNA e o vetor de classes como resultado esperado da RNA, é realizado o treinamento. Os passos descritos estão apresentados na Figura 11. Esses passos compõem a Etapa 7 da Figura 9.

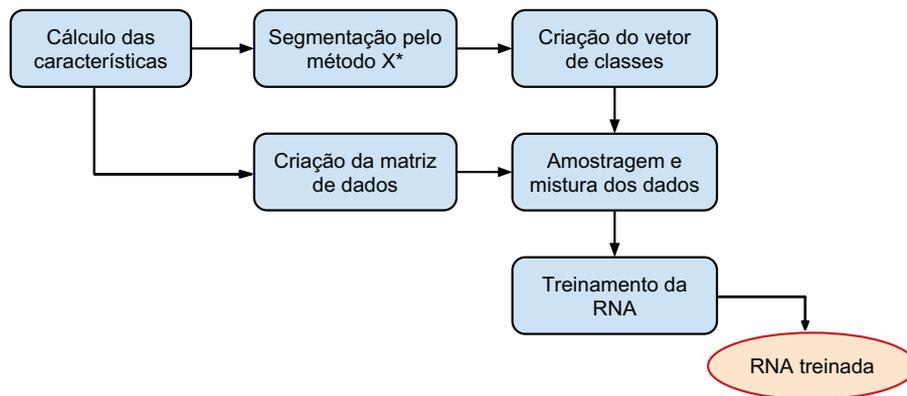


Figura 11 Fluxograma para o treinamento da RNA. O método X* indica todos os métodos utilizados no processo de treinamento.

Não existe *ground truth* para o problema na literatura até o momento, logo não existe um método de comparação para a RNA. Espera-se, então, que a RNA se comporte de forma semelhante, independentemente, de qual método for utilizado, para treiná-la, mostrando, assim, que ela é capaz de aprender a segmentar, independente do método que foi uti-

lizado para ensiná-la. Neste projeto foram utilizados quatro métodos diferentes como professores da RNA no treinamento. Os seguintes modelos foram utilizados:

- (a) *Threshold*: Nessa abordagem, as regiões do cérebro são segmentadas com base em valores de *threshold* sobre as características *in-travoxel* MD e FA, seguindo a relação apresentada na Seção 2.3.2. Utilizando a *toolbox* desenvolvida, abriu-se uma DTI, extraíram-se as características FA e MD. Essas foram, independentemente, normalizadas entre 0 e 1. Os *voxels* que estavam em regiões de *background* foram identificados, com base no autovalor um, uma vez que, no *software* FSL FDT, foi aplicada uma máscara que torna todos os tensores do *background* iguais a zero.

A segmentação foi feita de acordo com a lógica apresentada no Algoritmo 1. O *voxel* que tem autovalor igual a zero é segmentado como *background*. Caso não seja *background*, se o valor normalizado de MD for maior do que 0.65 é segmentado com CSF. Se o *voxel* não se enquadrar como CSF ou *background*, analisa-se o valor normalizado de FA, caso seja maior que 0.25, segmenta-o como WM (EL-AFF, 2012). Se nenhum desses testes forem verdadeiros, o *voxel* é segmentado como GM. Os valores de *threshold* foram obtidos, com base em avaliação visual de um especialista sobre resultados de segmentações, utilizando diferentes valores, a melhor combinação foi escolhida.

- (b) FAST MD/FA: O algoritmo FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) é a implementação do algoritmo de Zhang, Brady e Smith (2001), presente no *software* FSL. Como apresentado

Algoritmo 1: Algoritmo de *Threshold* para segmentação de um voxel em background, CSF, GM e WM.

Entrada: $autovalor_1$ e as características FA e MD de um voxel.

Saída: $classe$ a que pertence esse voxel.

```
1 início
2   se (  $autovalor_1 = 0$  ) então
3      $classe \leftarrow 0$  ;
4     senão
5       se (  $MD > 0.65$  ) então
6          $classe \leftarrow 1$  ;
7         senão
8           se (  $FA > 0.25$  ) então
9              $classe \leftarrow 3$  ;
10            senão
11               $classe \leftarrow 2$  ;
12            fim-se;
13          fim-se;
14        fim-se;
15      fim-se;
16    fim-se;
17  fim-se;
18  retorna  $classe$ 
19 fim.
```

na Seção 2.3.3, esse algoritmo foi desenvolvido para trabalhar com dados de T1 e T2. Porém, no trabalho de Zakszewski et al. (2009), foi demonstrado a viabilidade de se usar o mesmo algoritmo, apenas alterando a entrada para dados DTI. Os dados DTI utilizados não podem ser os tensores, é preciso ter uma imagem com único valor para cada voxel. Usaram-se, então, os mapas das características ou os autovalores. Neste método foram utilizadas as características MD e FA, respectivamente.

- (c) FAST λ_3/λ_1 : No terceiro método, foi utilizada a mesma ideia apresentada no Item b), porém usando os mapas dos autovalores 3 e 1, respectivamente.
- (d) Manual: A segmentação manual foi realizada por médico especializado em neurologia. Para facilitar o trabalho do especialista, a segmentação foi feita com base em uma segmentação pronta, realizada pelo software FSL usando a ferramenta FAST com dados de entrada λ_3 e λ_1 . Baseado nos conhecimentos de anatomia do cérebro, o especialista corrigiu o que julgou ser necessário na segmentação. Para alterar a segmentação foi utilizado o software ITK-Snap. Os mapas de MD, FA e λ_3 foram usados como auxílio para o especialista fazer as inferências.

Observou-se que, no final da segmentação do cérebro pela rede neural, em algumas amostras, a RNA ativou mais de um neurônio de saída para a mesma amostra. Para contornar esse problema, foi feita uma etapa de pós-processamento nos dados segmentados pela RNA. Ao encontrar uma amostra com dois ou mais neurônios de saída ati-

vos, é realizada uma análise na vizinhança desse ponto, à classe mais frequente nos vizinhos é atribuída a esse ponto.

No treinamento da RNA foram utilizados três cérebros. Após a amostragem e da mistura dos dados, 15% foram utilizados para teste, 15% para validação e 70% para treinamento. Um último cérebro foi deixado de fora do treinamento para ser segmentado posteriormente pela RNA já treinada.

Os passos, para a aplicação da RNA treinada na segmentação do quarto cérebro, podem ser vistas na Figura 12. Estes passos caracterizam a Etapa 8 da Figura 9.

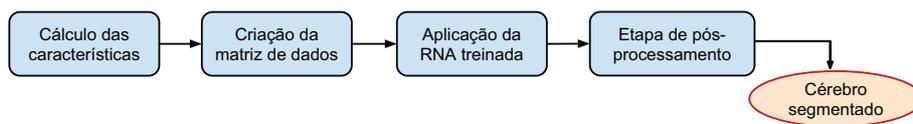


Figura 12 Fluxograma que descreve como a RNA treinada foi aplicada no processo de segmentação do cérebro.

5. Avaliar a acurácia dos resultados da RNA.

Utilizando a *toolbox* para Matlab desenvolvida neste trabalho, os resultados da segmentação, obtidos por meio da RNA, foram avaliados conforme algumas métricas propostas na literatura para comparação entre segmentações. A segmentação resultante da aplicação da RNA treinada foi comparada com a segmentação resultante do método utilizado como professor no treinamento da RNA naquele experimento. Os passos para avaliar a segmentação resultante da RNA podem ser vistos na Figura 13. As métricas utilizadas foram: FN, FP, RV, K1, K2, VA e VO (para detalhes veja a Seção 2.6). Essa sequência de passos constitui a Etapa 9 da Figura 9.

Todos os métodos mencionados são de comparação entre dois volumes binários, ou seja, o que é e o que não é CSF por exemplo, ou o que é ou não é WM. Para a aplicação das métricas, foi extraído um volume de cada classe, por meio desses volumes é que foram calculadas as métricas. Dessa forma existe um valor de cada índice para background, outro para CSF, outro para GM e outro para WM. A ordem utilizada foi: segmentação do método descrito na literatura (utilizado como professor no treinamento da RNA) e segmentação obtida pela RNA, por exemplo, VO entre o resultado do método *Threshold* e da segmentação pela RNA treinada.

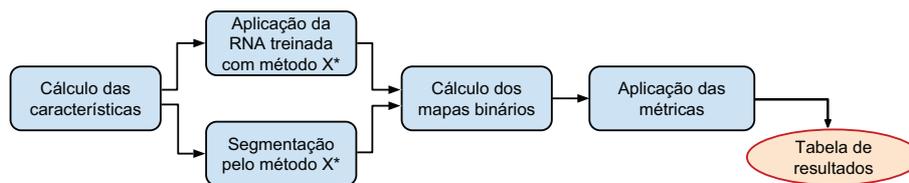


Figura 13 Fluxograma para o cálculo das métricas de acurácias das segmentações da RNA.

Para cumprir todas as etapas descritas acima, um conjunto de atividades foram realizadas. Essas foram organizadas com base nos objetivos específicos (Seção 1.3.1) e realizadas de acordo com a metodologia apresentada.

- Para o Objetivo específico 1 foi realizada uma revisão bibliográfica a respeito dos métodos já estudados para a segmentação do cérebro humano.
- Para o Objetivo específico 2 foi feito um estudo das características intra e inter *voxels* da DTI. Além disso, criou-se um relatório das

características existentes e foi analisado quais delas são úteis para o trabalho.

- Para o Objetivo específico 3 foi necessário fazer uma análise e compreensão de qual é a estrutura dos dados de MRI sobre os quais a pesquisa foi realizada. Após isso foi necessário aprender a manipular os dados, fazer testes de extração das características dos *voxels*. Depois de aprender sobre os dados, foi criada uma *toolbox* com funções para calcular as características dos *voxels* e criar a matriz de dados, que é entrada para a RNA. Além dessas, funções para calcular o erro da segmentação, visualização dos dados segmentados e dos mapas de características, também, foram incorporados a *toolbox*.
- Para o Objetivo específico 4 foi utilizada a *toolbox* criada no Matlab para: criação, configuração, treinamento, teste e execução da RNA. Pesquisas sobre qual arquitetura da RNA melhor soluciona o problema, também foram feitas.
- Para o Objetivo específico 5 foram desenvolvidos métodos para visualizar graficamente a saída da RNA e avaliar a segmentação da RNA perante os dados de teste.

Conforme mencionado, objetivou-se neste trabalho é propor uma nova abordagem, para segmentar o cérebro, utilizando ambas as características intra e *intervoxel*, para treinar um método baseado em aprendizagem de máquina. Para demonstrar a importância das características *intervoxel* no processo de segmentação, testes utilizando somente características *intravoxel*, também, foram realizados. Para a execução desses testes, foram utilizados os mesmos conjuntos de dados, tanto de treinamento como

de teste da RNA, e os mesmos procedimentos de amostragem e mistura dos dados. Nesse caso, a arquitetura da rede utilizada foi de 10 neurônios na camada de entrada, pois foram utilizadas somente as 10 características *intravoxel*, 3 neurônios na camada escondida e 3 neurônios na camada de saída.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para demonstrar a eficiência do método proposto, foram realizados experimentos com a Rede Neural Artificial (RNA) utilizando como *ground-truth* três métodos de segmentação automática e um método manual. A acurácia dos resultados foi testada com base nas métricas apresentadas na Seção 2.6. O valor ótimo para as métricas Falso Negativo (FN), Falso Positivo (FP) e Volume Relativo de Erro (RV) é zero, e para as demais é 1. Os valores das métricas podem, também, ser analisados, visualmente, nos gráficos de barras. Para melhor visualização e entendimento dos gráficos, para cada tabela existem dois gráficos de barra: um com os resultados das métricas FN, FP e RV e outro gráfico para as demais métricas.

Cada Imagem de Ressonância Magnética (IRM) do cérebro tem a resolução espacial de $256 \times 256 \times 70$, o que resulta em 4.587.520 *voxels* por cérebro. Dentre esses, o número de *voxels* que, realmente, estão representando o cérebro são, aproximadamente, 700.000 (este número varia de pessoa para pessoa). Depois do processo de amostragem, para garantir o mesmo número de amostras para cada classe (substância branca - WM, substância cinzenta - GM e fluido cérebro-espinhal - CSF), o número de *voxels*, utilizado no processo de treinamento é, aproximadamente, 450.000 por cérebro.

Em cada método utilizado como *ground-truth* no processo de treinamento da RNA, três cérebros foram utilizados para formar o conjunto de treinamento e o quarto cérebro, não incluso no conjunto de treinamento, foi utilizado para validar o resultado de segmentação da RNA já treinada.

Para demonstrar o efeito que se tem em utilizar as características *intervoxel* no processo de segmentação do cérebro, os experimentos foram realizados utilizando duas RNAs. Uma delas foi treinada e aplicada usando

somente as 10 características intravoxel (Tabela 1), e a outra foi treinada e aplicada utilizando tanto as características *intravoxel* como as características *intervoxel* (Tabelas 1 e 2).

Para garantir a comparação entre os resultados, foi utilizado exatamente o mesmo conjunto de treinamento, teste e validação em todos os experimentos. Todos os dados foram normalizados, balanceados e misturados antes de serem apresentados para a RNA, conforme explicado na Seção 3.2.

A arquitetura da RNA, utilizando características intra e *intervoxel*, foi composta por 17 neurônios na camada de entrada, 3 neurônios na camada escondida e três neurônios na camada de saída. Já, a RNA, utilizando apenas as características intravoxel, teve a arquitetura composta por 10 neurônios na camada de saída, 3 neurônios na camada escondida e 3 na camada de saída.

Para melhor organização do texto, os resultados e as discussões associadas serão divididas com base no método utilizado como professor no treinamento da RNA.

4.1 RNA com *Threshold*

O experimento realizado com a RNA, utilizando o método *Threshold* como professor no treinamento, foi o que alcançou melhores resultados, com porcentagens de acerto de até 100% sobre os dados de validação no treinamento da RNA, utilizando características intra e *intervoxel*. Na segmentação feita sobre o quarto cérebro, obtiveram-se porcentagens de acerto de até 99.9% (*Volume Agreement* da WM). Outro ponto importante que deve ser observado é que os resultados da RNA utilizando características intra e *intervoxel*, mostraram-se melhores que a RNA, utilizando características

intravoxel em, praticamente, todas as métricas de todas as classes (a única métrica que teve resultado melhor na RNA usando *intravoxel*, foi o Volume de Erro Relativo - RV da GM, por uma diferença de 0.03%). Os resultados completos das métricas são apresentados na Tabela 3, e podem ser visualizados nos gráficos de barras das Figuras 14 e 15.

Tabela 3 Métricas de acurácia das RNA utilizando as características intra e *intervoxel* e somente *intravoxel*. O modelo de treinamento tem como professor o método *Threshold*. O resultado da segmentação das RNAs foram comparados com a segmentação do método utilizado como *ground-truth* durante o treinamento.

Métricas	RNA com <i>Threshold</i>					
	Intra & <i>Intervoxel</i> (%)			<i>Intravoxel</i> (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
FN	0,58	0,07	3,71	0,00	0,68	4,88
FP	0,62	2,73	0,02	1,68	3,29	0,00
RV	0,04	2,69	3,76	1,70	2,66	5,00
K1	99,4	98,6	98,1	99,1	97,9	97,5
K2	98,8	97,2	96,3	98,3	96,0	95,1
VA	99,9	98,7	98,1	99,1	98,6	97,5
VO	99,4	98,6	98,1	99,1	97,9	97,5

Comparando os resultados da segmentação da RNA, utilizando características intra e *intervoxel* com os resultados da RNA, utilizando somente as características *intravoxel*, a diferença é pequena. Isso pode ser explicado pelo fato de que o método de segmentação, utilizado como *ground-truth*, é baseado nas características *intravoxel* Difusividade Média (MD) e Anisotropia Fracional (FA). Logo, a RNA, treinada somente com as características *intravoxel*, também, é capaz de aprender esse método. Porém ao utilizar as características intra e *intervoxel* juntas, o resultado é melhor. Isso confirma a hipótese inicial de que as características *intervoxel* são capazes de ajudar a tomar decisões nos casos de sobreposição de tecidos e, dessa forma, melhorar a segmentação em regiões de fronteira entre tecidos.

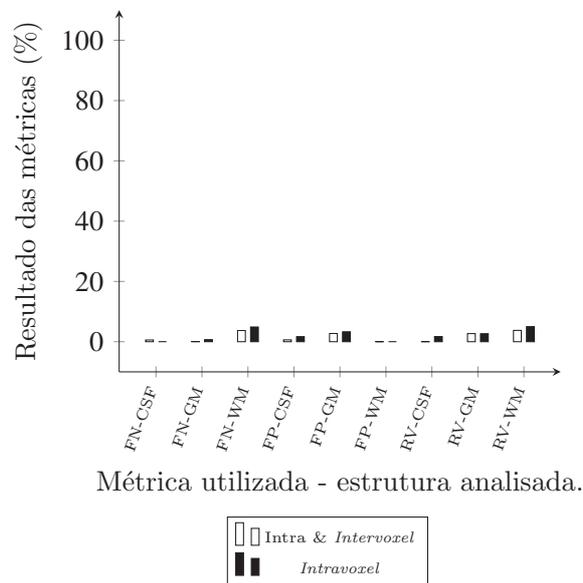


Figura 14 Gráfico de barras para visualização das métricas FN, FP e RV do experimento usando o método de Threshold como professor da RNA (Tabela 3). O valor ótimo das métricas é 0%.

Esses resultados podem ser contestados, se o leitor supuser que o resultado da segmentação da RNA foi, suficientemente bom, pois o resultado do método de *Threshold* é, linearmente separável, o que facilitaria muito o aprendizado da RNA. Para mostrar que o sucesso do resultado da RNA não é em função da linearidade da separação dos dados, os dados foram segmentados com base em um método linear. O método escolhido para essa tarefa foi a Análise Discriminante Linear (LDA) ³. A decisão de usar o método LDA se deu por se tratar de um método estatístico, logo probabilístico e, principalmente, por ser linear.

³Agradecimento especial ao professor Dr. Fortunato Silva Menezes, co-orientador deste trabalho, pela aplicação e execução do método LDA, bem como toda a parte de coleta de resultados.

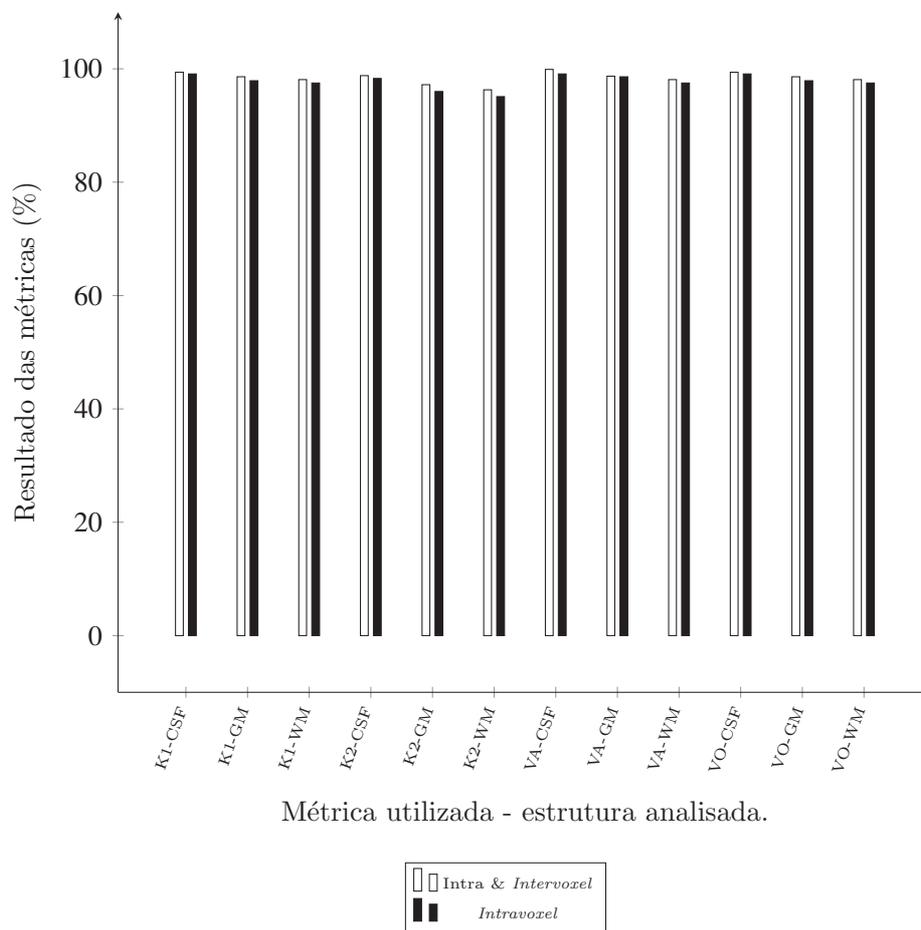


Figura 15 Gráfico de barras para visualização das métricas de K1, K2, VA e VO do experimento usando o método de Threshold como professor da RNA (Tabela 3). O valor ótimo das métricas é 100%.

Para o método LDA, existem duas fases: ajustes dos coeficientes e segmentação. Na etapa do ajuste dos coeficientes, foi utilizado o mesmo conjunto de dados de treinamento, composto pela ‘matriz de entrada’ e ‘vetor de classes’ (calculado utilizando o método de *Threshold*), utilizado no treinamento da RNA utilizando as características intra e *intervoel*.

Tabela 4 Comparação de resultados das métricas entre as segmentações usando RNA e LDA. Ambos utilizando o método de *Threshold* como professor no processo de treinamento. A comparação de ambas foi feita contra a segmentação pelo método de *Threshold*.

Métricas	RNA com <i>Threshold</i> e LDA com <i>Threshold</i>					
	RNA (%)			LDA (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
FN	0,58	0,07	3,71	0,00	15,9	92,9
FP	0,62	2,73	0,02	61,8	44,4	0,00
RV	0,04	2,69	3,76	89,4	40,9	173
K1	99,4	98,6	98,1	55,3	56,8	13,1
K2	98,8	97,2	96,3	38,2	39,7	7,03
VA	99,9	98,7	98,1	55,3	79,6	13,1
VO	99,4	98,6	98,1	55,3	56,8	13,1

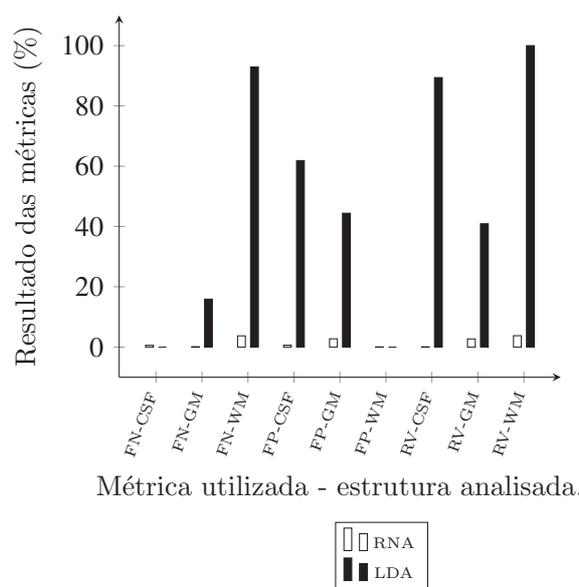


Figura 16 Gráfico de barras para visualização das métricas FN, FP e RV do experimento que compara a acurácia da RNA *vs.* LDA (Tabela 4). O valor ótimo das métricas é 0%.

Como é apresentado na Tabela 4 e pode ser visualizado nos gráficos de barras das Figuras 16 e 17, o resultado da segmentação do cérebro pelo método LDA não alcançou bons resultados. Muitos pontos que deveriam

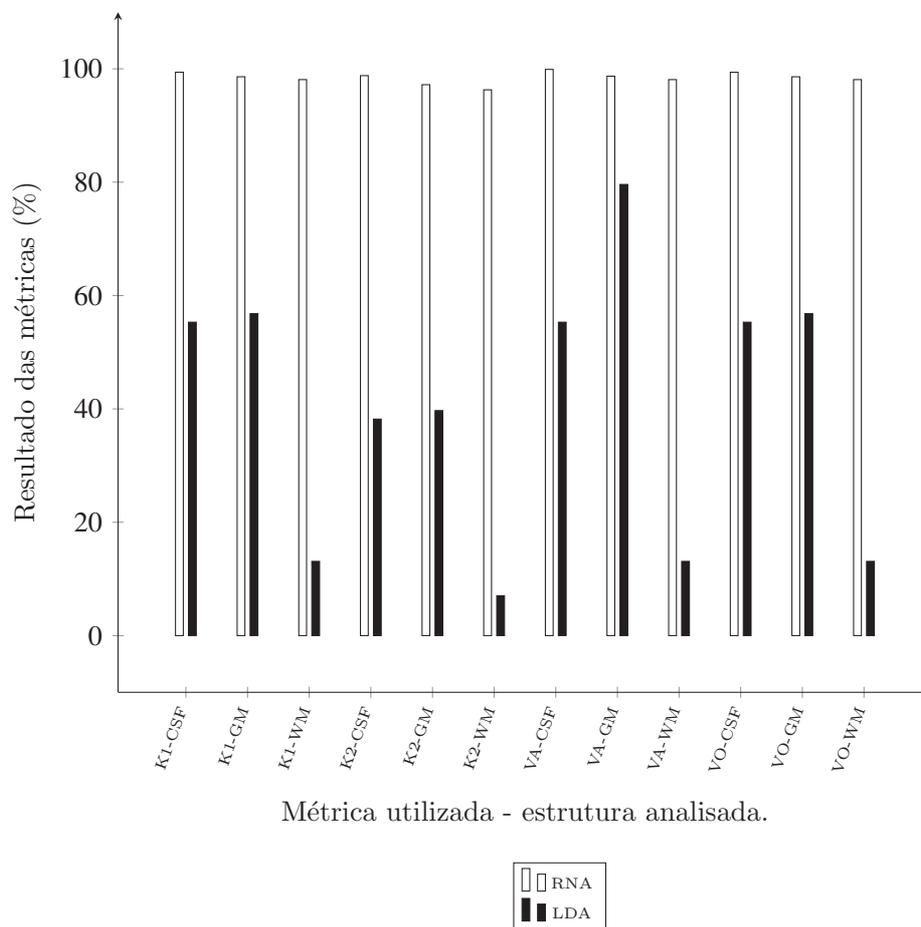


Figura 17 Gráfico de barras para visualização das métricas de K1, K2, VA e VO do experimento que compara a acurácia da LDA *vs.* RNA (Tabela 4). O valor ótimo das métricas é 100%.

ser segmentados como CSF foram erroneamente segmentados como WM, causando um grande número de Falsos Negativos na classe WM. Em todas as outras métricas os resultados não foram bons. Com essa análise é possível concluir que os dados não são linearmente separáveis.

O *Threshold* é sim um método de segmentação linear, logo o seu resultado é linearmente separável. Porém, a segmentação feita por ele é

binária. Na segmentação do cérebro há três classes. Para fazer isso, como pode ser visto no Algoritmo 1, foram utilizados dois valores de *Threshold*, um em cada mapa. Primeiro, é feito um teste sobre o primeiro valor de *Threshold* no mapa de MD e, então, dependendo da resposta, é feita outra análise sobre o valor do mapa de FA. Esse método é conhecido como *Threshold* em cascata.

Dessa forma, a segmentação feita pelo *Threshold* seria linearmente separável, se analisada a segmentação CSF/não-CSF olhando somente o mapa de MD. Entretanto, ao analisar as três classes, com 17 características, os dados não são mais linearmente separáveis.

4.2 RNA com FAST (MD e FA)

Outro método de segmentação, utilizado como professor no processo de treinamento da RNA, foi o FAST, baseado nas características *intravoxel* Difusividade Média (MD) e Anisotropia Fracional (FA). As métricas de acurácia entre o resultado da segmentação das RNA treinadas, comparadas com o resultado do método FAST (MD e FA), são apresentadas na Tabela 5 e podem ser visualizadas nas Figuras 18 e 19.

Como pode ser observado, a RNA teve um desempenho aceitável utilizando o método FAST (MD e FA) como modelo, porém altos valores de Falso Negativo podem ser vistos na classe WM.

Um dos motivos que podem justificar esses números é que a segmentação do FAST, usando MD e FA como dados de entrada, tende a superestimar *voxels* da substância branca (ZAKSZEWSKI et al., 2009). Esse mesmo comportamento foi observado nos experimentos realizados neste trabalho. Um caso específico que demonstra isso pode ser observado na Figura 20.

Tabela 5 Métricas da acurácia da RNA utilizando como professor no processo de treinamento o método FAST (MD e FA) contra a segmentação pelo método FAST (MD e FA).

Métricas	RNA com FAST (FA and MD)					
	Intra & Intervoxel (%)			Intravoxel (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
FN	11,4	0,09	26,7	6,06	1,96	14,2
FP	1,40	20,8	23,2	4,15	11,8	1,35
RV	10,7	23,2	30,8	2,01	10,5	14,1
K1	93,2	88,3	84,5	94,6	92,6	91,5
K2	87,2	79,1	73,2	89,8	86,2	84,3
VA	94,6	88,4	84,6	98,9	94,7	92,9
VO	93,2	88,3	84,5	94,6	92,6	91,5

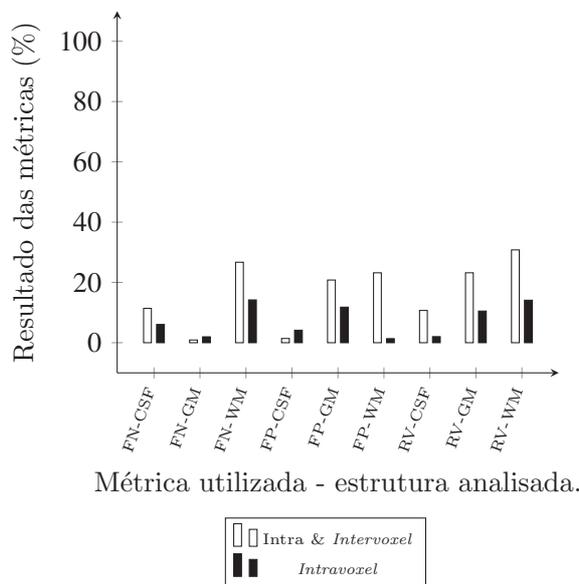


Figura 18 Gráfico de barras para visualização das métricas FN, FP e RV do experimento usando o método de FAST (MD e FA) como professor da RNA (Tabela 5). O valor ótimo das métricas é 0%.

A imagem mostra um mesmo slice, de uma mesma pessoa, segmentados de forma diferente pelos métodos manual e FAST (MD e FA). Nesse caso, a imagem tem resolução espacial de 256×256 pixels. Deste total, o número de pixels que representa o cérebro é, aproximadamente, 16.000. O número

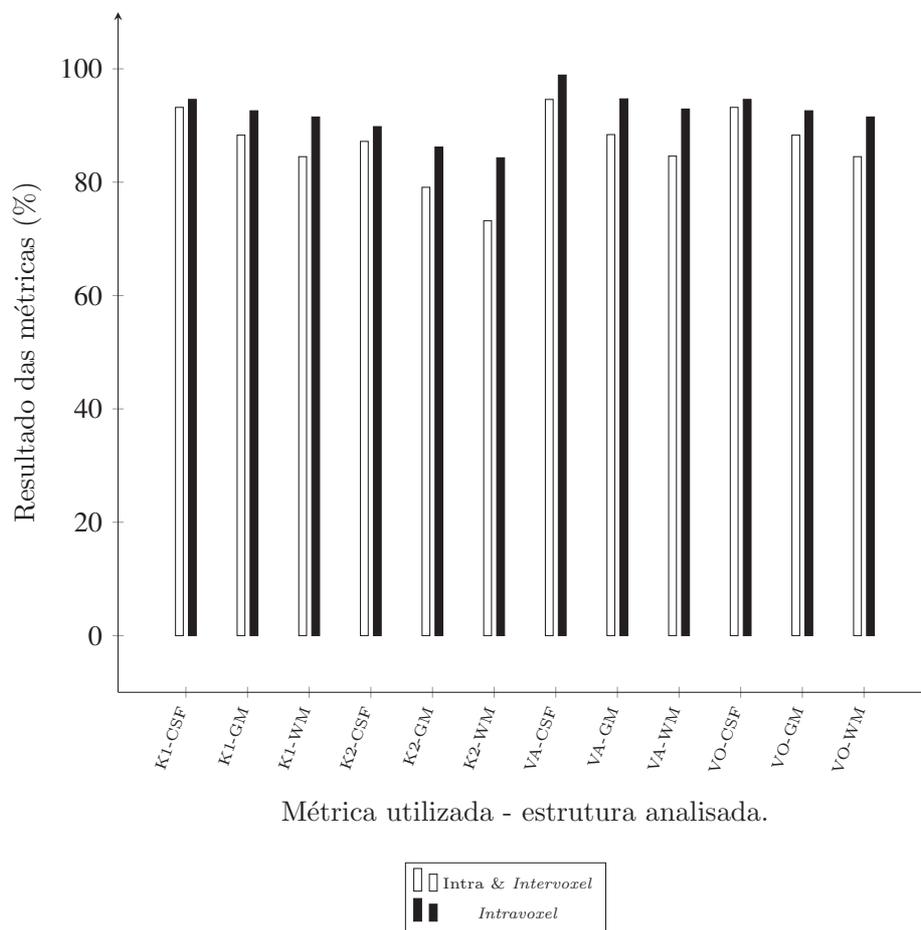


Figura 19 Gráfico de barras para visualização das métricas de K1, K2, VA e VO do experimento usando o método de FAST (MD e FA) como professor da RNA (Tabela 5). O valor ótimo das métricas é 100%.

de *pixels* segmentados como WM pelo método FAST (MD e FA) e segmentados como outra classe pelo método manual é, aproximadamente, 800, ou seja, 5% dos *pixels* que representam o cérebro neste slice.

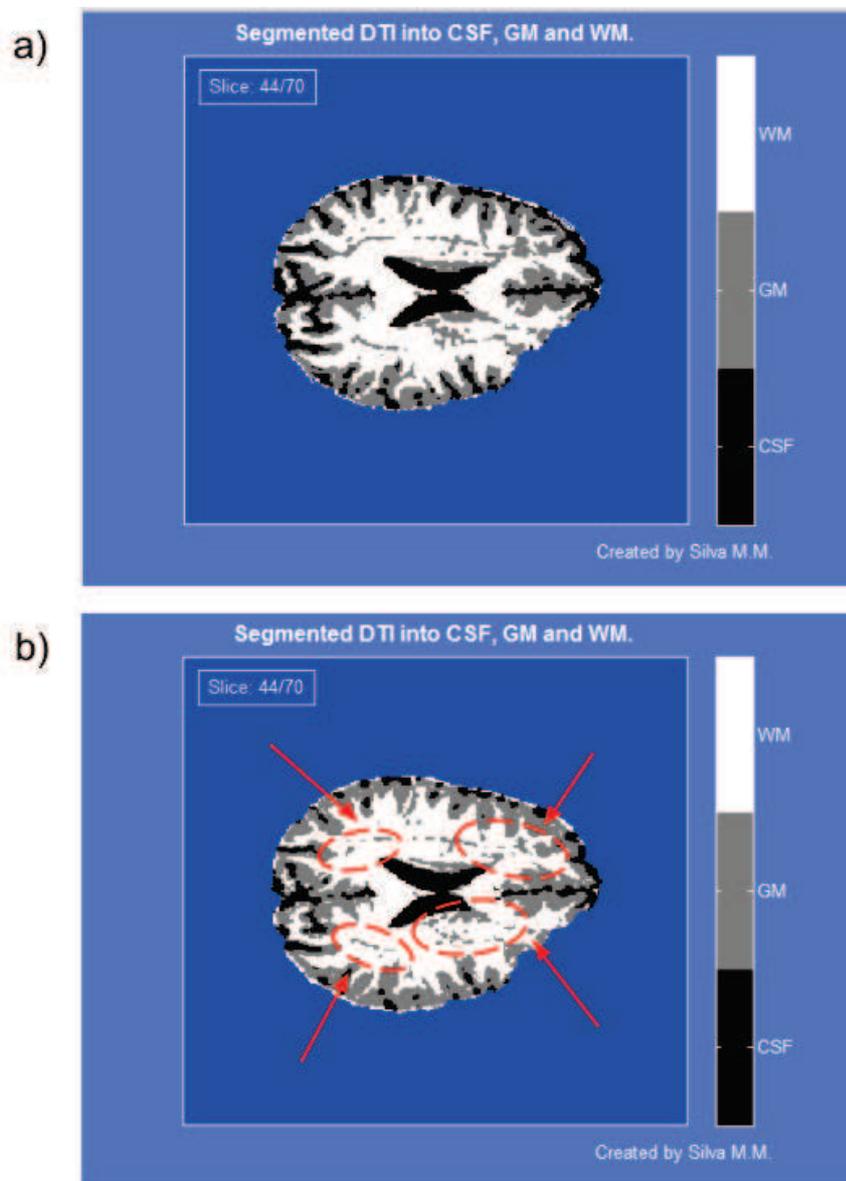


Figura 20 Exemplo da super-estimação da substância branca (WM) pelo método FAST (MD e FA). a) resultado da segmentação do slice 44 pelo método de manual. b) resultado da segmentação do slice 44 do mesmo sujeito pelo método FAST (MD e FA). Os destaques são as regiões em que mais ocorre a segmentação errada.

A superestimação de um dado tecido Z implica um aumento no número da métrica de Falso Positivos sobre a classe Z. Isto porque muitos *voxels* que, a princípio não eram da classe Z, passam a ser segmentados, erroneamente, como pertencentes a esta classe. Como dito anteriormente, a superestimação da classe WM é uma característica do método FAST utilizando como dados de entrada as características *intravoxel* MD e FA. Como se pode perceber, o método utiliza somente duas características (MD e FA) para fazer a segmentação. Uma rede neural, ao ser treinada tendo como *ground-truth* o resultado da segmentação desse método, é capaz de identificar e reverter esse processo de superestimação. Isso porque a RNA conta com um conjunto de 17 variáveis para aprender a segmentar os *voxels*. Ao analisar o resultado da segmentação recebida como *ground-truth* em um espaço de 17 características, os *voxels* superestimados são interpretados como *outliers*, já estes *voxels* têm características diferentes de um *voxel* que, realmente, pertence à classe WM. Isso é feito graças a uma das características de RNA que é a ignorar *outliers*. Como a RNA é capaz de ignorar os *outliers*, o seu resultado estará “livre” da superestimação da substância branca. Então, ao comparar seu resultado com o resultado do método FAST, um grande número de Falsos Negativos foi gerado. Essa lógica é demonstrada na Figura 21. Em resumo, o método FAST (MD e FA) superestimou alguns *voxels* de WM, gerando erros do ponto de vista teórico. A RNA treinada tendo como professor nesse método identificou e corrigiu os erros. Ao fazer a comparação do resultado da RNA com o resultado do FAST (MD e FA), as correções feitas pela RNA foram consideradas erros.

Outro ponto que não se pode deixar de notar é que as métricas de acurácia do resultado da RNA, utilizando somente as características *intra-*

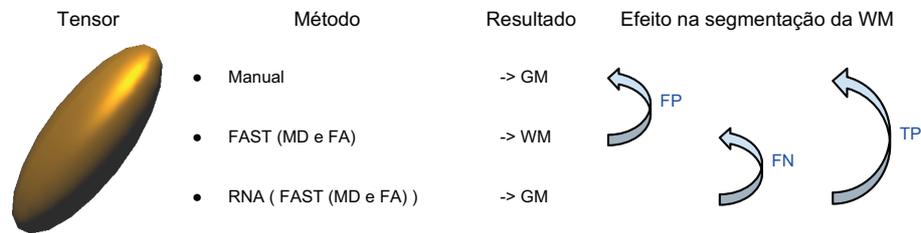


Figura 21 Discussão sobre resultado das métricas da RNA usando o método FAST (MD e FA) como modelo de treinamento (FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo e TP: Verdadeiro Positivo).

voxel, ficaram melhores, quando comparadas com as do resultado da RNA, utilizando *intra* e *intervoxel*. Uma possível explicação para isso é o problema da dimensionalidade dos dados. Uma vez que o método FAST (MD e FA) não é um bom professor no processo do treinamento supervisionado da RNA, o resultado da segmentação tem muitos erros mesmo ao utilizar somente duas características (MD e FA). O problema da dimensionalidade dos dados se relaciona tanto com o tempo de execução (o que não está sendo analisado neste trabalho), quanto com a propagação do erro. Se um erro acontece em um espaço com poucas dimensões, ao analisar esses dados em um espaço com muitas dimensões, as chances do erro se propagar é muito alta. Portanto, ao analisar os dados com 17 variáveis, o resultado se tornou pior do que com 10 variáveis, como é o caso da RNA utilizando somente características *intravoxel*.

4.3 RNA com FAST (λ_3 e λ_1)

Um terceiro método de treinamento, utilizado para treinar a RNA, foi o método FAST, usando como dados de entrada os mapas de autovalor 3 e autovalor 1 (λ_3 e λ_1). As métricas de acurácia dos resultados das RNAs,

comparadas com os resultados do FAST, são apresentadas na Tabela 6 e podem ser visualizadas nos gráficos de barras das Figuras 22 e 23.

Tabela 6 Métricas de acurácia da RNA utilizando como professor no processo de treinamento o método FAST (λ_3 e λ_1) contra a segmentação pelo método FAST (λ_3 e λ_1).

Métricas	FAST (λ_3 and λ_1)					
	Intra & Intervoxel (%)			Intravoxel (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
FN	0,92	8,02	6,82	4,13	7,14	16,8
FP	5,99	2,26	4,65	8,14	4,25	5,36
RV	5,24	6,07	2,30	4,27	3,07	12,9
K1	96,4	94,6	93,9	93,4	93,9	87,5
K2	93,1	89,7	88,5	87,7	88,6	77,8
VA	97,4	96,9	98,9	97,8	98,4	93,5
VO	96,4	94,6	93,9	93,4	93,6	87,5

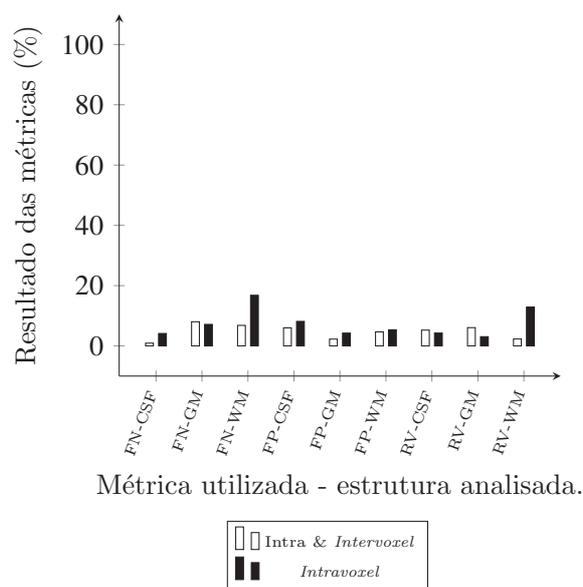


Figura 22 Gráfico de barras para visualização das métricas FN, FP e RV do experimento usando o método de FAST(λ_3 and λ_1) como professor da RNA (Tabela 6). O valor ótimo das métricas é 0%.

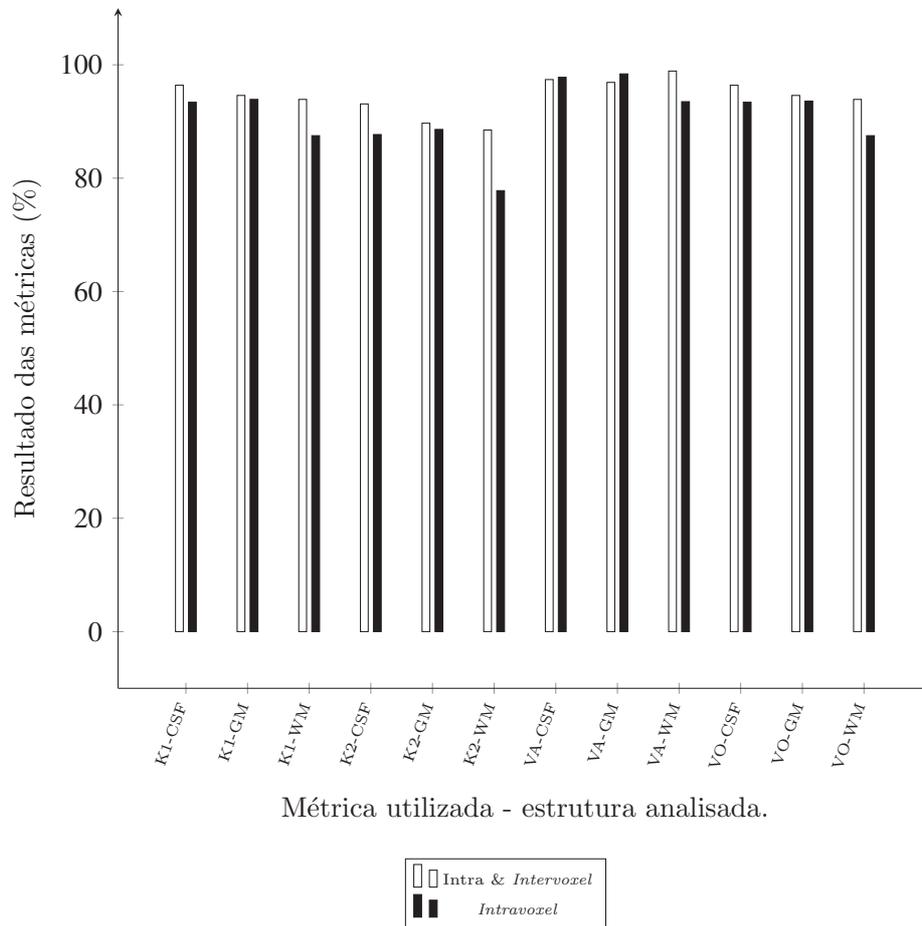


Figura 23 Gráfico de barras para visualização das métricas de K1, K2, VA e VO do experimento usando o método de FAST(λ_3 and λ_1) como professor da RNA (Tabela 6). O valor ótimo das métricas é 100%.

Os resultados são melhores do que da RNA treinada com base no FAST (MD e FA). Como pode ser observado, o valor de FN sobre WM não é tão grande como na tabela do método anterior. Os resultados se mostram de acordo com o trabalho de Zakszewski et al. (2009), uma vez que o FAST, com esses dados de entrada, tem um taxa de acerto maior do que quando

utilizado sobre os mapas de MD e FA, ambos comparados com o método manual.

Assim, como no método de *Threshold*, os resultados da RNA, utilizando as características intra e *intervoxel*, são melhores do que os da RNA que utiliza apenas as características *intravoxel*.

4.4 RNA com Manual

O último método utilizado como modelo no processo de treinamento da RNA foi o manual. As métricas de acurácia dos resultados das RNA, em relação ao modelo utilizado para treinar a rede, são apresentadas na Tabela 7 e podem ser visualizadas nos gráficos de barras das Figuras 24 e 25.

Tabela 7 Métricas da acurácia da RNA utilizando como modelo de treinamento o método Manual contra a segmentação manual.

Métricas	Manual					
	Intra & Intervoxel (%)			Intravoxel (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
FN	0,92	13,5	2,84	0,58	13,3	14,4
FP	10,0	1,83	11,1	12,5	5,87	4,81
RV	9,62	12,6	8,83	12,8	8,30	10,6
K1	94,2	91,7	92,5	92,9	89,3	89,3
K2	89,1	84,7	86,1	86,8	80,7	80,7
VA	95,2	93,7	95,6	93,5	95,8	94,6
VO	94,2	91,7	92,5	92,9	89,3	89,3

Observando os resultados da RNA treinada com base no método de segmentação manual, pode-se observar que a rede foi capaz de aprender com uma alta taxa de acertos. Porém, os resultados não foram tão altos como os das RNA treinadas com os métodos FAST (λ_3 e λ_1). Como já esperado, o resultado da segmentação manual diretamente nos dados de DTI tem seu desempenho afetado pelo baixo contraste entre as estruturas do cérebro e,

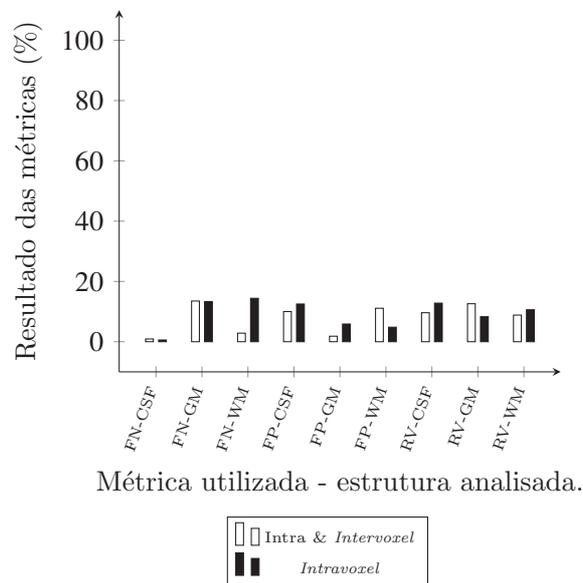


Figura 24 Gráfico de barras para visualização das métricas FN, FP e RV do experimento usando o método manual como professor da RNA (Tabela 7). O valor ótimo das métricas é 0%.

principalmente, pela baixa resolução da imagem que não deixa visível as fronteiras entre as estruturas.

Como os dados da DTI não são um dado visualizáveis, a segmentação tem que ser feita sobre um dos mapas das características dos *voxels*. Simples erros de arredondamento, nos cálculos das características, já, pode ser o suficiente para induzir erros de segmentação por parte do especialista.

Outro fator que pode ter influenciado os resultados da segmentação manual, é que esta considerou como ponto de partida o resultado da segmentação feita pelo método FAST (λ_3 e λ_1). Por um descuido, falta de atenção ou qualquer outro fator humano, o especialista pode não ter corrigido de forma sistemática e categórica todas as discrepâncias de uma mesma forma (Figura 26). A correção de uma segmentação errada de um

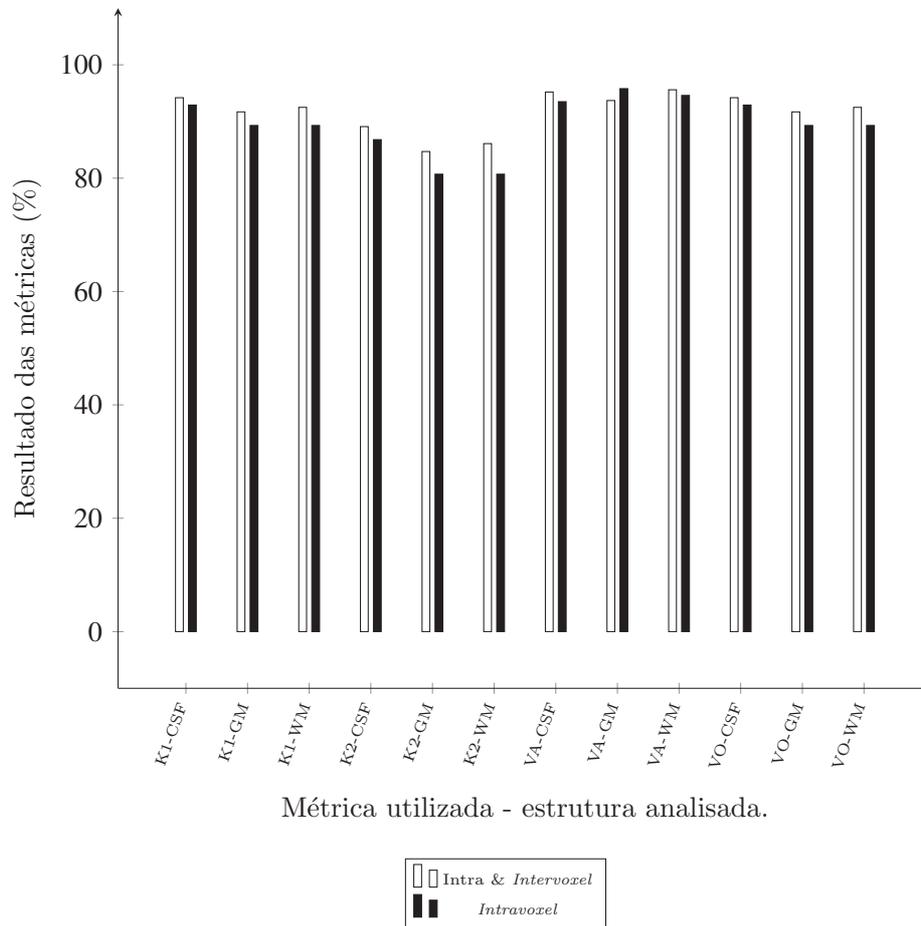


Figura 25 Gráfico de barras para visualização das métricas de K1, K2, VA e VO do experimento usando o método manual como professor da RNA (Tabela 7). O valor ótimo das métricas é 100%.

pixel realizada de formas diferentes significa uma quebra de padrão, o que influencia, negativamente, o aprendizado da RNA.

4.5 Acurácia vs. Coerência dos métodos

Na Tabela 8 há uma comparação das acurácias entre as RNA treinadas e o método utilizado como professor no treinamento de cada uma. As

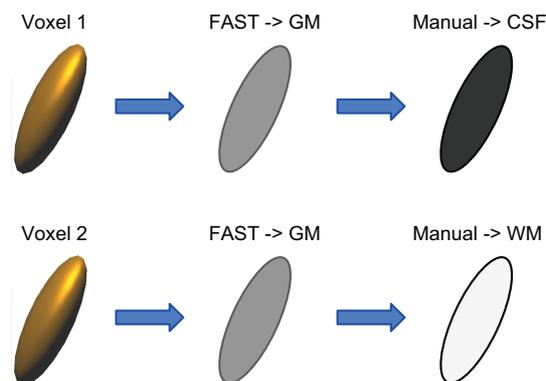


Figura 26 Considerando *voxel 1* idêntico ao *voxel 2*. Correção humana de uma segmentação incorreta do método FAST realizada de duas formas diferentes.

métricas VO e VA foram escolhidas por serem as mais comuns nos artigos relacionados à segmentação do cérebro.

Tabela 8 Comparação entre as acurácias (VO e VA) dos modelos empregados para treinar a RNA. Em destaque estão os melhores resultados de cada métrica.

Métodos de segmentação	VO (%)			VA (%)		
	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM
Threshold	99,4	98,6	98,1	99,9	98,7	98,1
FAST λ_3 / λ_1	96,4	94,6	93,9	97,4	96,9	98,9
Manual	94,2	91,7	92,5	95,2	93,7	95,6
FAST MD / FA	93,2	88,3	84,5	94,6	88,4	84,6

Como pode ser observado, quanto mais coerente é o resultado da segmentação, maior são os valores de acurácia alcançados pela RNA. Esse resultado não é relacionado com o quão bom é a segmentação de um método X, mas, sim, de quão coerente é a resposta do método X em relação aos parâmetros analisados.

Um exemplo disso pode ser visto na segmentação resultante do método FAST. Trata-se de um algoritmo, baseado em *clustering*, que tem sua

função energia, baseada na distância Euclidiana (ZHANG; BRADY; SMITH, 2001), no espaço de estudo da amostra ao centroide da classe.

Já a RNA é capaz de segmentar de forma totalmente não linear e não necessariamente de forma agrupada, como demonstrado na Figura 27. Com isso, os resultados são muito mais coerentes.

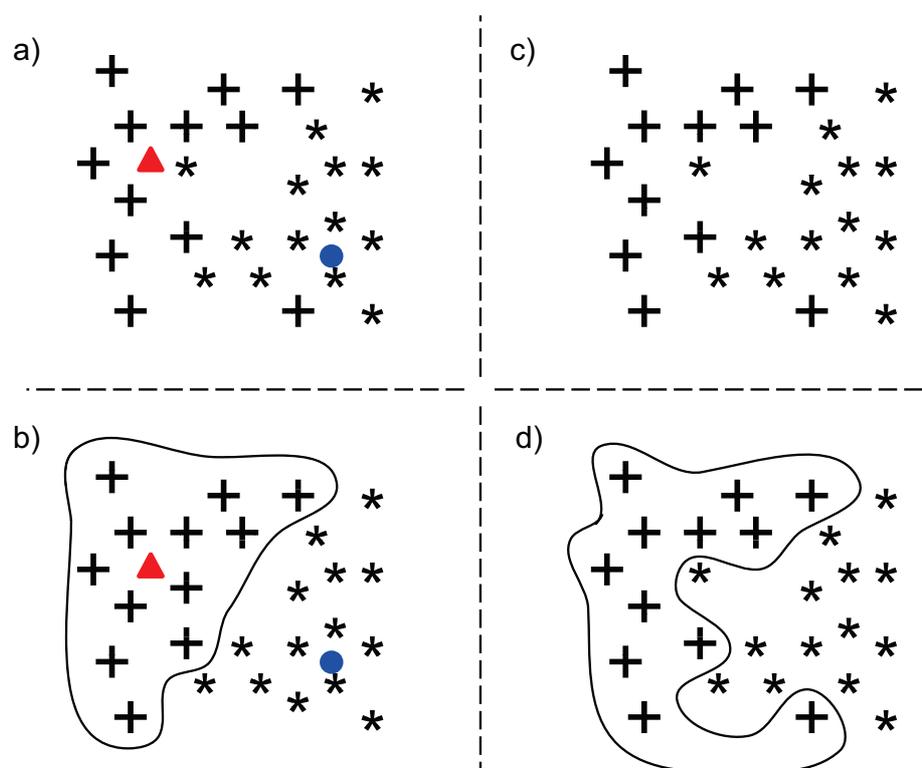


Figura 27 Demonstração da segmentação baseada em *cluster* utilizada pelo FAST e em RNA. a) Disposição dos elementos no espaço e dos centroides de cada classe (triângulo é o centroide da classe + e círculo é o centroide da classe *); b) Resultado da segmentação baseada em *cluster*; c) Disposição dos elementos para a segmentação da RNA; d) Resultado da segmentação pela RNA.

O resultado da segmentação manual sempre irá depender da fidelidade do especialista em seguir o protocolo de segmentação. Porém, para

dados de DTI, ainda, não existe um protocolo padrão. Em virtude da baixa resolução das imagens e a não existência de uma imagem visual para se segmentar, a segmentação é feita com base em mapas de características. Mesmo tendo escolhido um protocolo e este seja seguido à risca, erros por causa da observação humana e cansaço de qualquer tipo, poderá influenciar, negativamente, o resultado.

4.6 Considerações finais

A base de dados é constituída por um total de 4 cérebros. Como dito anteriormente, em cada método usado como *ground-truth* para treinar a RNA, foram utilizados três cérebros para treinamento e um para validação do resultado. Para testar a robustez do método proposto, em cada *ground-truth*, quatro testes foram realizados de forma a fazer a combinação de 4 tomados 3 a 3 na base de dados. Assim a cada instante um cérebro era usado para validação e os restantes para treinamento. A variação encontrada entre os quatro resultados para um mesmo *ground-truth* foi menor do que 2%. Isso confirma a robustez do método e mostra que é invariante a pessoa, ou seja, se exames de IRM foram realizados na mesma máquina e usando os mesmo parâmetros de aquisição, independente de serem pessoas diferentes, a RNA pode ser utilizada.

A principal contribuição deste trabalho é mostrar a vantagem da utilização das características *intervoxel* junto com as características *intra-voxel* no processo de segmentação do cérebro nos três principais tecidos. Os resultados quantitativos já foram observados nas tabelas anteriores. Na Figura 28, pode-se observar como a utilização das características *intervoxel* ajuda. Na imagem pode ser observado o resultado da segmentação de um

mesmo slice do cérebro de uma mesma pessoa por uma RNA utilizando as características *intravoxel* e por uma RNA que usa as características intra e *intervoxel*. Os pontos em vermelho representam o erro da segmentação em relação ao modelo utilizado para treinar a RNA. Como pode ser observado, na segmentação feita pela RNA que usa apenas características *intravoxel* ocorrem muitos erros nas regiões de fronteira entre tecidos. Já, na segmentação da RNA do método proposto, o número de erro é menor e as fronteiras estão mais bem definidas.

Isso ocorre em razão do fato de que a sobreposição de tecidos ocorre, na grande maioria das vezes, em regiões de fronteira. Utilizando características *intervoxel*, o *voxel* que será analisado não é somente o *voxel* em que houve a sobreposição, mas também todos os seus vizinhos em uma vizinhança 26 analisada em três dimensões. Sendo assim, o estado desse *voxel*, em relação ao seus vizinhos (por exemplo, inclinação), é uma característica importante para decidir a qual classe pertence esse *voxel*.

Todos os resultados foram obtidos utilizando a *toolbox* desenvolvida para manipulação e processamento de dados de DTI no Matlab. Na Figura 29 pode ser vista uma das opções de visualização dos tensores em forma de elipsoides, que a *toolbox* oferece.

A *toolbox* está em processo de disponibilização *on-line*. Após ter concluído todas as etapas desse processo, a mesma ficará disponível de forma gratuita no repositório de código do Matlab (Matlab File Exchange).

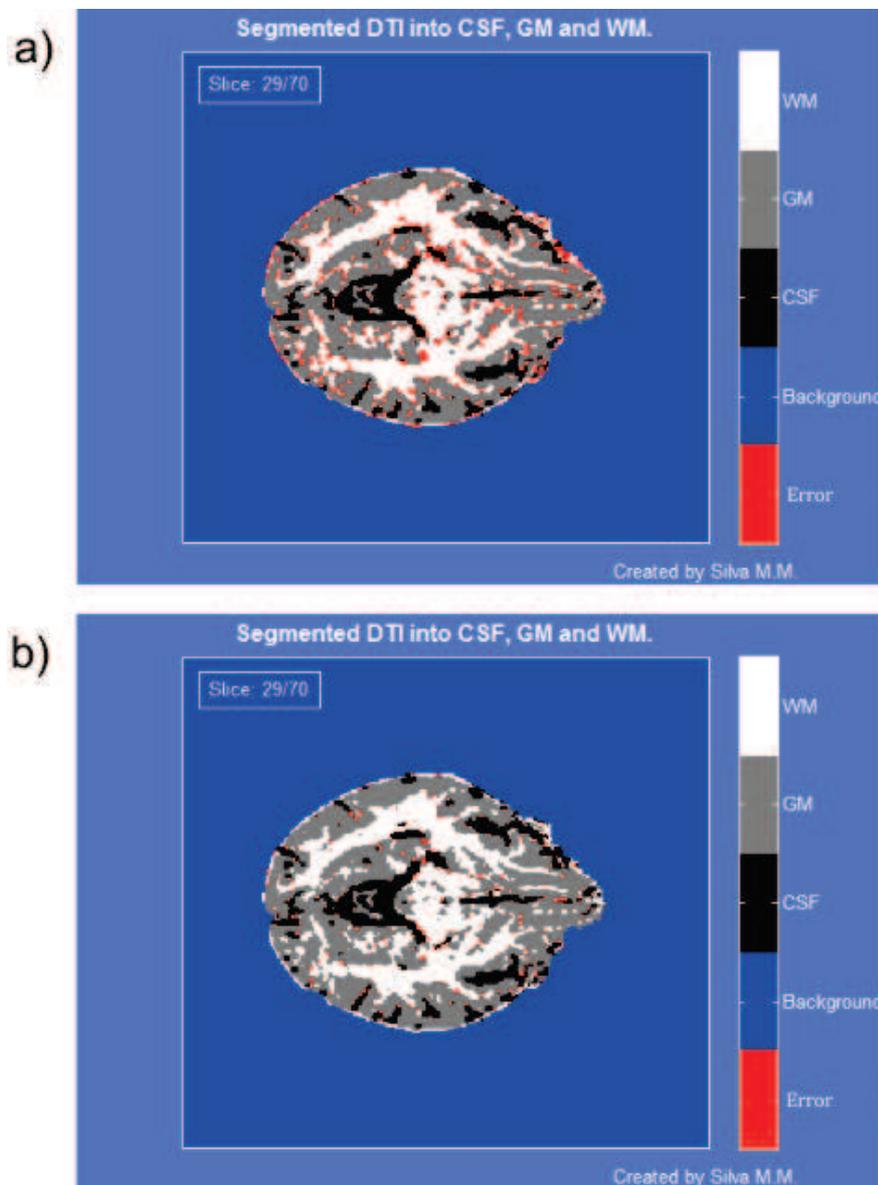


Figura 28 Vantagem de utilizar as características *intervoxel* na segmentação do cérebro. A imagem a) mostra o resultado da segmentação de um cérebro feita pela RNA utilizando apenas características *intravoxel*. A imagem b) é o mesmo cérebro e mesmo slice, segmentado pela RNA que utiliza características intra e inter *voxel*. Os pontos em vermelho indicam onde a RNA errou em relação a segmentação feita pelo método utilizado no treinamento da rede.

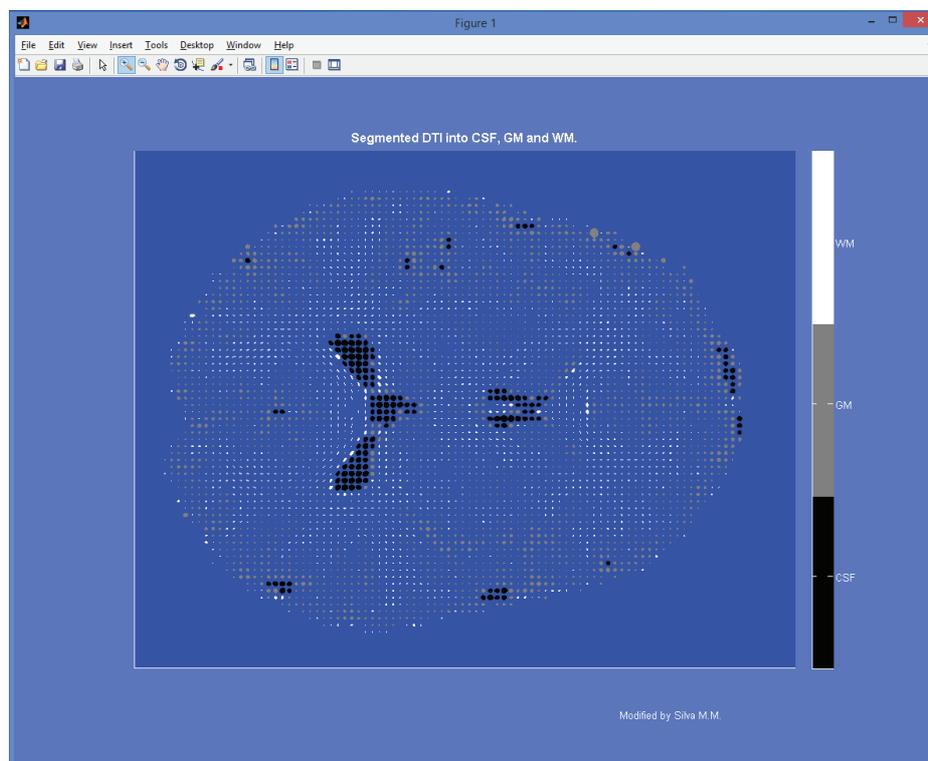


Figura 29 Exemplo de uma saída visual da *toolbox* desenvolvida no trabalho. A imagem mostra os *voxels* segmentados de um cérebro real. A representação dos *voxels* está sendo feita com elipsoides.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi apresentada uma nova forma de segmentar de *voxels* das DTI do cérebro humano, nas três estruturas básicas: GM, WM e GM. Foi proposta a utilização de uma rede neural artificial do tipo MLP, com treinamento do tipo supervisionado, para fazer a segmentação, com base nas características intra e *intervoxel*. A base de dados utilizada é composta por quatro cérebros. Desses, três foram utilizados para treinamento da rede e um para validação do resultado da segmentação. O método se mostrou eficiente com acertos de até 99,8%. O principal fator que conduz a um bom aprendizado da RNA é utilizar um método de segmentação coerente no processo de treinamento. Para provar a robustez do método proposto, foram utilizados quatro *ground-truths* para o treinamento da RNA. Para mostrar a reprodutibilidade do resultado, foram realizados testes permutando os cérebros entre treinamento e validação. E, por fim, para mostrar que o método proposto é válido, foram realizados experimentos utilizando somente características *intravoxel* e outros utilizando características intra e *intervoxel*, ambas com as mesmas bases de dados. Os experimentos que utilizaram características intra e *intervoxel* foram melhores, comprovando a hipótese inicial. A utilização de novos métodos professores no treinamento da RNA, baseados em características globais, é uma boa direção de trabalho futuro. A utilização de características globais, somadas com as características *intervoxel*, tem potencial para levar o erro da segmentação muito próximo de zero.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, A. A. L. et al. Diffusion tensor imaging of the brain. **Neurotherapeutics**, Berlin, v. 4, p. 316-329, July 2007.

ARSIGNY, V. et al. Log-Euclidean metrics for fast and simple calculus on diffusion tensors. **Magnetic Resonance in Medicine**, New York, v. 42, p. 411-421, Apr. 2006.

BARBIERI, S. et al. DTI segmentation via the combined analysis of connectivity maps and tensor distances. **NeuroImage**, Orlando, v. 60, n. 2, p. 1025-1035, Apr. 2012.

BARMPOUTIS, A. et al. Tensor splines for interpolation and approximation of DT-MRI with applications to segmentation of isolated rat hippocampi. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v. 26, n. 11, p. 1537-1546, Nov. 2007.

BARRETO, J. M. Introdução das redes neurais artificiais. In: ESCOLA REGIONAL E INFORMÁTICA DA SBC REGIONAL SUL, 5., 1997, Santa Maria. **Anais...** Santa Maria: SBC, 1997. p. 41-71.

BASSER, P. J.; PIERPAOLI, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. **Journal of Magnetic Resonance**, San Diego, v. 111, p. 209-219, Dec. 1996.

BASSER, P. J.; PIERPAOLI, C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. **Magnetic Resonance in Medicine**, New York, v. 39, n. 6, p. 928-934, 1998.

BAZIN, P. L. et al. Direct segmentation of the major white matter tracts in diffusion tensor images. **NeuroImage**, Orlando, v. 58, n. 2, p. 458-468, Oct. 2011.

BISHOP, C. **Neural networks for pattern recognition**. New York: Oxford University, 1995. 485 p.

BITTENCOURT, G. **Inteligência artificial: ferramentas e teorias**. Florianópolis: UFSC, 2006. 371 p. (Série Didática).

BRAGA, A. de P. **Redes neurais artificiais: teoria e aplicações**. Rio de Janeiro: LTC, 2007. 238 p.

CERCIGNANI, M. et al. Segmenting brain white matter, gray matter and cerebro-spinal fluid using diffusion tensor-MRI derived indices. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 19, n. 9, p. 1167-1172, Nov. 2001.

CHUPIN, M. et al. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. **NeuroImage**, Orlando, v. 34, n. 3, p. 996-1019, Mar. 2007.

DALIRI, M. et al. Skull segmentation in 3D neonatal MRI using hybrid Hopfield Neural Network. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 32., 2010, Buenos Aires. **Proceedings...** Buenos Aires: IEEE, 2010. p. 4060-4063.

DEEPA, S. N.; DEVI, B. A. Artificial neural networks design for classification of brain tumour. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTER COMMUNICATION AND INFORMATICS, 2012, Coimbatore. **Proceedings...** Coimbatore: IEEE, 2012. p. 1-6.

DICOM work with other standarts-development organization? Disponível em: <<http://medical.nema.org/dicom/geninfo/Brochure.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

DTI analysis: center for advanced brain imaging. Disponível em: <<http://www.cabiatl.com/CABI/resources/dti-analysis/>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

DUBEY, R. B. et al. The brain MR Image segmentation techniques and use of diagnostic packages. **Academic Radiology**, New York, v. 17, n. 5, p. 658-671, May 2010.

EL-AFF, I. Human brain tissues segmentation based on DTI data. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON INFORMATION SCIENCE, SIGNAL PROCESSING AND THEIR APPLICATIONS, 11., 2012, Montreal. **Proceedings...** Montreal: ISSPA, 2012. p. 876-881.

ELLIPSOID. Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Ellipsoid>>. Acesso em: 18 set. 2013.

FOX, R. J. et al. A preliminary validation study of diffusion tensor imaging as a measure of functional brain injury. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 65, n. 9, p. 1179-1184, Oct. 2008.

FRIEDMAN, J. I. et al. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic Schizophrenia Patients. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 165, p. 1024-1032, Aug. 2008.

GELINEAU-MOREL, R. et al. The effect of hypointense white matter lesions on automated gray matter segmentation in multiple sclerosis. **Human Brain Mapping**, New York, v. 33, n. 12, p. 2802-2814, Dec. 2012.

GENERAL information: introduction to the DICOM standart. Disponível em: <<http://dicom.offis.de/dcmintro.php.en>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

GERIG, G.; JOMIER, M.; CHAKOS, M. Valmet: a new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation. In: NIESSEN, W.; VIERGEVER, M. (Ed.). **Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI**. Berlin: Springer, 2001. p. 516-523. (Lecture Notes in Computer Science, 2208).

GONZALEZ, R.; WOODS, R. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Prentice Hall, 2010. 624 p.

GUO, X. et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, Limerich, v. 468, n. 2, p. 146-150, Jan. 2010.

HAGAN, M.; MENHAJ, M. B. Training feedforward networks with the marquardt algorithm. **IEEE Transactions on Neural Networks**, Chicago, v. 5, n. 6, p. 989-993, Nov. 1994.

HAN, D. et al. An experimental evaluation of diffusion tensor image segmentation using graphcuts. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE, 31., 2009, Minneapolis. **Proceedings...** Minneapolis: IEEE, 2009. p. 5653-5656.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. **The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction**. 2nd ed. Berlin: Springer, 2009. 745 p. (Springer Series in Statistics).

HAYKIN, S. **Redes neurais**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2001. 906 p.

IMAGE formats. Disponível em: <<http://www.nf.mpg.de/vinci3/doc/image-formats.html>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

JONASSON, L. et al. White matter fiber tract segmentation in DT-MRI using geometric flows. **Medical Image Analysis**, New York, v. 9, n. 3, p. 223-236, June 2005.

KLINGBERG, T. et al. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. **NeuroReport**, Oxford, v. 10, n. 13, p. 2817-2821, 1999.

LAWES, I. N. C. et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. **NeuroImage**, Orlando, v. 39, n. 1, p. 62-79, Jan. 2008.

LE BIHAN, D. et al. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 24, n. 3, p. 478-488, Sept. 2006.

LE BIHAN, D. et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 13, n. 4, p. 534-546, Apr. 2001.

LI, H. et al. Brain tissue segmentation based on DWI/DTI data. In: IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BIOMEDICAL IMAGING: MACRO TO NANO, 3., 2006, Arlington. **Proceedings...** Arlington: IEEE, 2006. p. 57-60.

LIU, T. et al. 76-space analysis of grey matter diffusivity. **NeuroImage**, Orlando, v. 31, n. 1, p. 51-65, May 2006.

LIU, T. et al. Brain tissue segmentation based on DTI data. **NeuroImage**, Orlando, v. 38, n. 1, p. 114-123, Oct. 2007.

MISAKI, M.; MIYAUCHI, S. Application of artificial neural network to fMRI regression analysis. **NeuroImage**, Orlando, v. 29, n. 2, p. 396-408, Jan. 2006.

MODELO Neurônio artificial. Disponível em: <http://www.lncc.br/~labinfo/tutorialRN/frml_neuronio.htm>. Acesso em: 27 set. 2013.

MORI, S. **Introduction to difusion tensor imaging**. New York: Elsevier Science, 2007. 190 p.

MWANGI, B.; HASAN, K. M.; SOARES, J. C. Prediction of individual subject's age across the human lifespan using difusion tensor imaging: a machine learning approach. **NeuroImage**, Orlando, v. 75, p. 58-67, July 2013.

NEUROIMAGING informatics technology initiative. Disponível em: <<http://nifti.nimh.nih.gov/>>. Acesso em: 11 nov. 2013.

NILSSON, N. **Artificial intelligence: a new synthesis**. Burlington: M. Kaufmann, 1998. 513 p. (The Morgan Kaufmann Series in Artificial Intelligence Series).

ODEGARD, T. N. et al. Brain connectivity in non-reading impaired children and children diagnosed with developmental dyslexia. **Neuropsychologia**, Oxford, v. 47, n. 8/9, p. 1972-1977, 2009.

PFEFFERBAUM, A. et al. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. **Magnetic Resonance in Medicine**, Duluth, v. 44, n. 2, p. 259-268, Aug. 2000.

PIERPAOLI, C.; BASSER, P. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. **Magnetic Resonance in Medicine**, New York, v. 36, n. 6, p. 893-906, 1996.

PIRAINO, D. et al. Segmentation of magnetic resonance images using a back propagation artificial neural network. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, New York, v. 13, n. 3, p. 1466-1467, 1991.

PUKISH, M.; WANG, S.; WILAMOWSKI, B. M. Segmentation of cerebral cortex MRI images with artificial neural network (ANN) training. In: _____. **Human system interaction**. Sopot: IEEE, 2013. p. 320-327.

REDDICK, W. E. et al. Automated segmentation and classification of multispectral magnetic resonance images of brain using artificial neural networks. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v. 16, n. 6, p. 911-918, Dec. 1997.

RITTNER, L.; APPENZELLER, S.; LOTUFO, R. Segmentation of brain structures by watershed transform on tensorial morphological gradient of diffusion tensor imaging. In: BRAZILIAN SYMPOSIUM ON COMPUTER GRAPHICS AND IMAGE PROCESSING, 22., 2009, Rio de Janeiro. **Proceedings...** Rio de Janeiro: IEEE, 2009. p. 126-132.

RITTNER, L.; CAMPBELL, J.; APPENZELLER, S. **Segmentation of diffusion tensor fields based on scalar maps and mathematical morphology**. Campinas: UNICAMP, 2010. 11 p.

RITTNER, L. et al. Analysis of scalar maps for the segmentation of the corpus callosum in diffusion tensor fields. **Journal of Mathematical Imaging and Vision**, Dordrecht, v. 45, n. 3, p. 214-226, Sept. 2012.

RITTNER, L.; LOTUFO, R. Diffusion tensor imaging segmentation by watershed transform on tensorial morphological gradient. In: BRAZILIAN SYMPOSIUM ON COMPUTER GRAPHICS AND IMAGE PROCESSING, 21., 2008, Campo Grande. **Proceedings...** Campo Grande: IEEE, 2008. p. 196-203.

RITTNER, L.; LOTUFO, R. **Segmentação de imagens de tensores de difusão no contexto da morfologia matemática.** Campinas: UNICAMP, 2009. 175 p.

ROSE, S. E. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, London, v. 69, n. 4, p. 528-530, Oct. 2000.

SABAHI, H. et al. Voxel based treatment prediction using diffusion anisotropy indices and spatial information in Glioblastoma Multiform tumor. In: IRANIAN CONFERENCE ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 18., 2011, Tehran. **Proceedings...** Tehran: IEEE, 2011. p. 142-145.

SALAT, D. H. et al. Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray to white matter contrast. **NeuroImage**, Orlando, v. 48, n. 1, p. 21-28, 2009.

SHANTHI, K. J.; KUMAR, M. S.; KESAVADAS, C. Neural network model for automatic segmentation of brain MRI. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEM SIMULATION AND SCIENTIFIC COMPUTING, 7., 2008, Beijing. **Proceedings...** Beijing: IEEE, 2008. p. 1125-1128.

SISTEMA nervoso: neurônio. Disponível em: <<http://www.vestibulandoweb.com.br/biologia/sistema-nervoso-neuronio-4.JPG>>. Acesso em: 27 set. 2013.

SMITH, S. M. Fast robust automated brain extraction. **Human Brain Mapping**, New York, v. 17, n. 3, p. 143-155, 2002.

TAKEUCHI, H. et al. Verbal working memory performance correlates with regional white matter structures in the frontoparietal regions. **Neuropsychologia**, Oxford, v. 49, n. 12, p. 3466-3473, Oct. 2011.

TAKI, Y. et al. Correlation between gray/white matter volume and cognition in healthy elderly people. **Brain and Cognition**, New York, v. 75, n. 2, p. 170-176, Mar. 2011.

TANOORI, B. et al. Brain volumetry: an active contour model-based segmentation followed by SVM-based classification. **Computers in Biology and Medicine**, Elmsford, v. 41, n. 8, p. 619-632, Aug. 2011.

VELLASCO, M. M. B. R. **Redes neurais artificiais**. Rio de Janeiro: PUC, 2007. Disponível em: <<http://www2.ica.ele.puc-rio.br/Downloads/33/ICA-introdu%C3%A7%C3%A3o%20RNs.pdf>>. Acesso em: 24 set. 2013.

WANG, Z.; VEMURI, B. C. DTI segmentation using an information theoretic tensor dissimilarity measure. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v. 24, n. 10, p. 1267-1277, Oct. 2005.

WEN, Y. et al. Brain tissue classification based on DTI using an improved Fuzzy C-means algorithm with spatial constraints. **Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 31, n. 9, p. 1623-1630, July 2013.

WESTMAN, E. et al. Multivariate analysis of MRI data for Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls. **NeuroImage**, Orlando, v. 54, n. 2, p. 1178-1187, Jan. 2011.

WRIGHT, I. et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. **Neuroimage**, Orlando, v. 2, n. 4, p. 244-252, Dec. 1995.

ZAKSZEWSKI, E. et al. Comparison of brain segmentation results using automated FSL-FAST with DTI channel inputs. **Proceedings International Society of Magnetic Resonance Medical**, New York, v. 31, n. 3, p. 2877, 2009.

ZHANG, Y.; BRADY, M.; SMITH, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, New York, v. 20, n. 1, p. 45-57, Jan. 2001.

ZIYAN, U.; TUCH, D.; WESTIN, C. F. Segmentation of thalamic nuclei from DTI using spectral clustering. In: _____. **Medical image computing and computer-assisted intervention**. Copenhagen: MICCAI, 2006. p. 807-814.

ZUJUN, H. **Wavelet shrinkage pre-filtering of MR images for brain tissue segmentation**. Singapore: Agency for Science, Technology and Research, 2007. WO Patent App. WO2007001236 (A1) PCT/SG2005/000,214, 4 Jan. 2007.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Medidas intra e inter *voxel*

Este anexo é uma adaptação de um capítulo do projeto de mestrado do colega de pesquisa Rennan de Freitas Bezerra Marujo. Esse conteúdo foi disponibilizado pelo autor, por se tratar de um trabalho de cooperação.

Medidas tensoriais *intravoxel*

1. Traço (TR)

Medida correspondente à magnitude do tensor. O trace é obtido através da soma de todos os elementos da diagonal principal da matriz tensorial (autovalores). É utilizado em imagens cerebrais para acompanhar o desenvolvimento de patologias como acidente vascular cerebral isquêmico (ALEXANDER et al., 2007).

$$TR = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3,$$

em que λ_1 , λ_2 e λ_3 representam o primeiro, segundo e terceiro autovalores do tensor respectivamente.

2. Difusividade axial (AD)

A AD, do inglês *Axial Diffusivity*, é uma medida referente ao maior autovalor do tensor. No caso de imagens do cérebro, especificamente nas áreas de massa branca, a AD é o valor de difusividade paralelo as fibras. Neuropatologias podem reduzir a anisotropia do tensor de duas formas: através do aumento radial do tensor (perpendicular) ou pela redução axial (paralela), assim a análise da AD isolada não é um bom parâmetro para acompanhamento das mudanças em um tensor (ALEXANDER et al., 2007; WEN et al., 2013).

$$AD = \lambda_1,$$

em que λ_1 representa o primeiro autovalor do tensor.

3. Difusividade radial (RD)

A RD, do inglês *Radial Diffusivity*, é uma medida referente aos autovalores não principais do tensor. Ainda considerando massa branca do cérebro, a RD é o valor de difusividade perpendicular as fibras (ALEXANDER et al., 2007).

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2},$$

em que λ_2 e λ_3 representam o segundo e terceiro autovalores respectivamente.

4. Difusividade média (MD)

A MD, do inglês *Mean Diffusivity* (também chamado coeficiente de difusão aparente - ADC), é a média dos autovalores do tensor. Bihan et al. (2001) afirmam que em imagens cerebrais, a *mean diffusivity* corresponde ao deslocamento global das moléculas de água, não sendo uma boa característica para separação de objetos de massa cinzenta e massa branca, pois a resposta apresentada em ambos é semelhante.

$$MD = \frac{Tr}{3},$$

em que TR representa a medida *intravoxel* traço.

5. Anisotropia fracionada (FA)

A FA, do inglês *Fractional Anisotropy*, é uma medida *intravoxel* proposta por Basser e Pierpaoli (1996). FA atinge valores entre 0 e 1, não descrevendo a forma do tensor nem sua distribuição, uma vez que

diferentes autovalores podem gerar os mesmos valores de FA (ALEXANDER et al., 2007). FA mede a fração da magnitude do tensor que pode ser atribuída à difusão anisotrópica (BIHAN et al., 2001). Na medicina é a medida intravoxel mais utilizada, principalmente no estudo de patologias como a esquizofrenia, devido a sua resposta nos elementos de massa branca do cérebro (FRIEDMAN et al., 2008).

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}},$$

em que $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ e MD representam o primeiro, segundo, terceiro autovalores e difusividade média respectivamente.

6. Anisotropia relativa (RA)

A RA, do inglês *Relative Anisotropy*, é uma medida de desvio padrão que varia entre 0 e $\sqrt{2}$, representando a relação da parte anisotrópica de um tensor com sua parte isotrópica. Juntamente com FA, VR e outras medidas *intravoxels*, a RA é utilizada para verificar se dois voxels pertencem a um mesmo trato (vias onde trafegam as informações do sistema nervoso) (BIHAN et al., 2001).

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{3}MD},$$

em que $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ representam o primeiro, segundo, terceiro autovalores do tensor respectivamente, e MD é a característica *intravoxel* difusividade média.

7. Anisotropia plana (LA)

LA, do inglês *Linearity Anisotropy*, é uma característica que descreve de forma tensorial o quão linear é um tensor (WEN et al., 2013).

$$LA = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

8. Anisotrópica plana (PA)

PA, do inglês *Planarity Anisotropy*, é uma característica que descreve de forma tensorial o quão plano é um tensor (WEN et al., 2013).

$$PA = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

9. Anisotropia esférica (SA)

SA, do inglês *Spherical Anisotropy*, é uma característica que descreve de forma tensorial o quão esférico é um tensor (WEN et al., 2013).

$$SA = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

10. Razão do volume (VR)

O VR, do inglês *Volume Ratio*, representa um elipsóide comparado com o raio (MD) de uma esfera. Pode variar entre 1 e 0. Pierpaoli e Basser (1996) afirmam que valores de VR próximos a 0 indicam que o tensor é anisotrópico enquanto que um tensor com VR igual a 1 é totalmente isotrópico. Bihan et al. (2001) corroboram tal afirmação dizendo que em imagens cerebrais, o índice de taxa de volume reflete a anisotropia dos objetos em questão, apresentando variação significativa entre os objetos de massa cinzenta e os de massa branca (nos quais verifica-se maior anisotropia).

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{MD^3},$$

em que $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ representam o primeiro, segundo, terceiro autovalores do tensor respectivamente, e MD é a característica *intravoxel* difusividade média.

Medidas tensoriais *intervoxels*

A seguir são listadas algumas das medidas *intervoxel* mais utilizadas.

1. Produto escalar (DP)

Dado dois tensores T_1 e T_2 , a medida *intervoxel* mais simples é o produto escalar entre os autovetores principais de cada voxel (ZIYAN; TUCH; WESTIN, 2006):

$$DP(T_1, T_2) = |\varepsilon_1 \cdot \varepsilon_2|,$$

em que ε_1 e ε_2 representam o autovetor principal dos tensores T_1 e T_2 respectivamente.

2. Norma de Frobenius (FB)

Uma medida *intervoxel* que utiliza todos os dados do tensor é a distância euclidiana, em aplicações tensoriais essa é denominada norma de Frobenius (ZIYAN; TUCH; WESTIN, 2006):

$$FB(T_1, T_2) = \sqrt{\text{Tr}((T_1 - T_2)^2)},$$

em que TR representa a medida intravoxel traço.

3. Distância de Rao (RAD)

Wang e Vemuri (2005) propõem uma aproximação da distância de Rao (RAD, do inglês *Raos Distance*,) para ser utilizada como medida *intervoxel*, demonstrando seu potencial ao segmentar DTI sintéticas e o corpo caloso de camundongos.

$$RAD(T_1, T_2) = \frac{1}{2} \sqrt{\text{Trace}(T_1^{-1}T_2 - T_2^{-1}T_1) - 2n},$$

em que T_1 e T_2 representam o primeiro e o segundo tensor respectivamente e n é o tamanho da matriz que representa o tensor ($n = 3$, para tensores de difusão).

4. Produto escalar tensorial (TDP)

TDP, do inglês *Tensor Dot Product*, é uma medida proposta por Basser e Pierpaoli (1996):

$$TDP(T_1, T_2) = \left(\sum_{k=1}^3 \sum_{s=1}^3 (\sqrt{\lambda_s} \varepsilon_s \cdot \sqrt{\lambda'_s} \varepsilon'_s)^2 \right),$$

em que T_1 e T_2 representam o primeiro e o segundo tensor respectivamente, λ representa os autovalores de T_1 , ε os autovetores de T_1 , enquanto que λ' os autovalores de T_2 e ε' os autovetores de T_2 .

5. Índice de Lattice (LI)

O LI, do inglês *Lattice Index*, é um índice de anisotropia *intervoxel* proposto por Pierpaoli e Basser (1996) que faz uso do TDP para medir a média do produto interno entre tensores de difusão em uma vizinhança. Esse índice mostra-se útil quando aplicado à patologias que afetam a massa branca do cérebro como o Alzheimer (ROSE, 2000) e esclerose múltipla (FOX et al., 2008).

$$LI = TDP(T_1, T_2) - \left(\frac{1}{3} TR(T_1) TR(T_2) \right),$$

em que T_1 e T_2 representam o primeiro e segundo tensor respectivamente, TR é a medida *intravoxel* traço.

6. Distância log-Euclidiana (LED)

Uma métrica proposta por Arsigny et al. (2006) bem semelhante a norma de Frobenius é a LED, do inglês *Log-Euclidean Distance*,

$$LED(T_1, T_2) = \sqrt{\text{Trace}((\log T_1 - \log T_2)^2)},$$

em que T_1 e T_2 representam o primeiro e o segundo tensor respectivamente.

Rittner et al. (2012) sugerem substituir $\log T_x$ por $100 * T_x + 1$ ao utilizar o LED, desta forma, matrizes com autovalores nulos ou negativos podem ser computadas.

7. Índice de coerência (CI)

Segundo Rittner et al. (2012) o CI, do inglês *Coherence Index*, em um voxel é o produto escalar médio do autovetor primário deste *voxel* e o autovetor primário de cada outro *voxel* em sua vizinhança. Foi proposto inicialmente por Klingberg et al. (1999), sendo também chamado na literatura de *InterVoxel Coherence* (IVC). É utilizado principalmente em estudos sobre o envelhecimento e desenvolvimento do cérebro (ODEGARD et al., 2009; SALAT et al., 2009).

$$CI(T_A) = \frac{\sum_{i=1}^n \lambda_{1,T_A} \cdot \lambda_{1,T_i}}{n}$$

Em que n é o número de vizinhos do tensor T_A , λ_{1,T_A} é o autovalor 1 do tensor T_A e λ_{1,T_i} é o autovalor 1 do tensor i vizinho a T_A .

Lavras, 06 de Outubro de 2014.

Michel Melo da Silva

Dr. André Vital Saúde (DCC/UFLA)