



CLÁUDIO VINÍCIUS DE CARVALHO

**ANÁLISE DO HIPOCAMPO EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA USANDO
TRANSFORMADAS DE DISTÂNCIA**

**LAVRAS - MG
2010**

CLÁUDIO VINÍCIUS DE CARVALHO

**ANÁLISE DO HIPOCAMPO EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA USANDO TRANSFORMADAS DE DISTÂNCIA**

Monografia de conclusão de curso apresentada ao Departamento de Ciência da Computação da Universidade Federal de Lavras como parte das exigências do curso de Bacharelado em Ciência da Computação, para a obtenção do título de Bacharel em Ciência da Computação.

Orientadora

Prof. Ana Paula Piovesan Melchiori

Co-Orientador

Prof. André Vital Saúde

LAVRAS
MINAS GERAIS – BRASIL
2010

CLÁUDIO VINÍCIUS DE CARVALHO

**ANÁLISE DO HIPOCAMPO EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA USANDO TRANSFORMADAS DE DISTÂNCIA**

Monografia de conclusão de curso apresentada ao Departamento de Ciência da Computação da Universidade Federal de Lavras como parte das exigências do curso de Bacharelado em Ciência da Computação, para a obtenção do título de Bacharel em Ciência da Computação

APROVADA em ____ de _____ de _____.

Prof. Bruno de Oliveira Schneider (UFLA)

Prof. Ricardo Martins Abreu (UFLA)

Prof. Ana Paula Piovesan Melchiori
Orientadora

Prof. André Vital Saúde
Co-Orientador

LAVRAS
MINAS GERAIS - BRASIL

Dedico este trabalho a meus pais, Cláudio e Eliane pelo apoio contínuo e por serem meu maior exemplo.

A meu avô Carlos, e minhas avós Valdete e Vilma.

Aos meus irmãos, Raíssa e Yuri, aos primos, tios e amigos.

Aos colegas da turma 2007/01 e às qualidades de cada um que serviram para tornar-me uma pessoa melhor.

Em especial a Karoline, pelo carinho, conselhos valiosos e apoio incondicional durante todos estes anos.

AGRADECIMENTOS

À professora Ana Paula Piovesan pela oportunidade de desenvolver este trabalho e pelas orientações dadas.

Ao professor André Saúde pelos conhecimentos transmitidos na disciplina de Visão Computacional e por me dar a chance de desenvolver este trabalho.

Aos colegas Alfredo José e Henrique Saab que participaram paralelamente do desenvolvimento deste trabalho dando contribuições e sugestões.

Aos colegas de turma pelo incentivo e críticas construtivas à respeito deste texto.

À pesquisadora Clarissa Yasuda do Laboratório de Neuroimagem da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas por fornecer as amostras de hipocampus sem as quais este trabalho não seria possível.

RESUMO

O uso de Imagens de Ressonância Magnética em estudos clínicos e diagnóstico de alterações no corpo humano é hoje comum, mas, em muitos casos, a análise dos dados ainda demanda profissionais experientes e tempo elevado. Em especial, anomalias em uma estrutura cerebral chamada Hipocampo atraem a atenção de clínicos por estarem relacionadas ao aparecimento de várias doenças degenerativas. Este trabalho apresenta uma técnica baseada em Transformadas de Distância para análise de dados tri-dimensionais provenientes de ressonância magnética que possa fornecer informações e comparações entre amostras desta importante estrutura e auxiliar na agilização de diagnósticos.

Palavras-chave: Análise do hipocampo, Transformada de Distância

ABSTRACT

The Magnetic Resonance Images' usage in clinical studies and diagnosis of changes in the human body is common nowadays, but the data analysis is often expensive and can require experts. In special, anomalies in a structure called Hippocampus attract the attention of doctors as they are related to the appearing of several neurodegenerative diseases. This paper purposes a Distance Transform-based technique for tri-dimensional analysis of the data coming from magnetic resonance that can provide informations and comparison among samples of this important structure and help to speed the diagnosis.

Keywords: Hippocampus analysis, Distance Transform

SUMÁRIO

1	Introdução	13
2	Referencial Teórico	15
2.1	Obtenção de Imagens de Ressonância Magnética	15
2.2	O Hipocampo.....	16
2.3	Segmentação.....	17
2.3.1	Thresholding	19
2.3.2	Crescimento de Regiões	19
2.3.3	Modelos Deformáveis	19
2.4	Problemas na aquisição de Imagens de Ressonância Magnética.....	22
2.5	Transformadas de distância	23
2.6	Análise de Forma	27
2.6.1	Morfometria.....	27
2.6.2	Esqueletos, eixos e superfícies mediais.....	32
2.6.3	Descritores SPHARM	36
2.6.4	Wavelets.....	37
2.7	Softwares disponíveis	38
3	Metodologia	40
3.1	Obtenção de amostras de Hipocampos Segmentados	41
3.2	Pré-processamento.....	43

3.3	Desenvolvimento do Software	44
4	Resultados.....	48
5	Discussão dos resultados	51
6	Conclusão	53
7	Referências Bibliográficas	54
	Glossário.....	58
8	APÊNDICE A – VOLUME DAS AMOSTRAS.....	59
9	APÊNDICE B – OUTROS RESULTADOS OBTIDOS.....	60
10	APÊNDICE C – OUTRAS FORMAS DE VISUALIZAÇÃO	64
11	APÊNDICE D – SEQUÊNCIA DE COMANDOS.....	66

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: LOCALIZAÇÃO DO HIPOCAMPO EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:A - CORTE CORONAL, B - CORTE SAGITAL, C - CORTE TRANSVERSAL, D - HIPOCAMPO DIREITO DESTACADO E AMPLIADO EXTRAÍDO DA IMAGEM B.....	16
FIGURA 2: COMPARAÇÃO ENTRE ALGUNS MÉTODOS DE SEGMENTAÇÃO: A - IMAGEM ORIGINAL DE UM HIPOCAMPO; B - HIPOCAMPO SEGMENTADO MANUALMENTE; C - THRESHOLDING DE (A); D - HISTOGRAMA DE (A) COM LIMIAR INDICADO; E - SEGMENTAÇÃO POR CRESCIMENTO DE REGIÕES; F – WATERSHED APLICADO SOBRE O GRADIENTE DE (A) COM SEGMENTAÇÃO MANUAL SOBREPOSTA.	20
FIGURA 3: ILUSTRAÇÃO DE EFEITO DE VOLUME PARCIAL. À ESQUERDA, A IMAGEM IDEAL; AO LADO, A IMAGEM OBTIDA. RETIRADO DE PHAM ET AL. (2000)	22
FIGURA 4: OBJETO (PRETO) EM UMA MATRIZ DE PIXELS. À DIREITA, PRIMEIRO PASSO DA TRANSFORMADA DE DISTÂNCIA DO FUNDO EM RELAÇÃO AO OBJETO.....	24
FIGURA 5: PASSOS SEGUINTE DA TRANSFORMADA DE DISTÂNCIA. Á DIREITA, RESULTADO DA TRANSFORMADA, CONVERTIDA EM NÍVEL DE CINZA.	24
FIGURA 6: OBJETO ORIGINAL(A); TRANSFORMADA DE DISTÂNCIA APLICADA EM (A) COM MÉTRICA EUCLIDEANA DO OBJETO EM RELAÇÃO AO FUNDO. RETIRADO DE FISHER ET AL.(2003).	26
FIGURA 7: CONECTIVIDADE DE VOXELS. RETIRADO DE PEIXOTO E CARVALHO (2000B).26	
FIGURA 8: IMAGEM RETIRADA DE SCORZIN ET. AL. (2008) MOSTRANDO UMA FATIA DE UM HIPOCAMPO SEGMENTADO. O RESULTADO OBTIDO DO VETOR AZUL, REFERENTE AO SLICE COUNTING METHOD, SERÁ MENOR QUE O OBTIDO PELO VETOR VERMELHO, QUE INDICA O VECTOR METHOD. ISTO PORQUE OS VETORES DO VECTOR METHOD SEGUEM O FORMATO CURVADO DO HIPOCAMPO E TENDEM A SER CLARAMENTE MAIORES.....	28
FIGURA 9: EXEMPLOS DE MBD E MBT. NA FIGURA DA ESQUERDA (MBD), AS SETAS INDICAM O DESLOCAMENTO ABSOLUTO APÓS FEITAS AS NORMALIZAÇÕES. À	

DIREITA (MBT) COMO O MESMO CÍRCULO FICARIA EM DIFERENTES LUGARES DO CÉREBRO APÓS O MESMO PROCESSO. RETIRADO DE ASHBURNER E FRISTON (2000).....	30
FIGURA 10: (A)OBJETO ORIGINAL; (B)ESQUELETO DE (A); (C)EIXO MEDIAL DE (A). FONTE: FISHER ET AL. (2003).	34
FIGURA 11: AMOSTRA DE HIPOCAMPO A UTILIZADA PARA DESENVOLVIMENTO, RENDERIZADA COM O SOFTWARE DISPLAY. VISTA SUPERIOR (ACIMA) E LATERAIS(ABAIXO).	42
FIGURA 12: EXTRAÇÃO DAS DIFERENÇAS. (A) FATIA DA AMOSTRA; (B) FATIA EQUIVALENTE DO PADRÃO; (C) DISTÂNCIAS DO FUNDO PARA A AMOSTRA; (D) DISTÂNCIAS DO FUNDO PARA O PADRÃO; (E) INTERSEÇÃO ENTRE (A) E (C); (F) INTERSEÇÃO ENTRE (B) E (D); (G) UNIÃO DE (E) E (F)	46
FIGURA 13: (A) OBJETO DE AMOSTRA; (B) OBJETO DE REFERÊNCIA; (C) SOBREPOSIÇÃO DOS DOIS OBJETOS E ÁREA QUE SERÁ ELIMINADA EM DESTAQUE; (D) RESULTADO FINAL.	47
FIGURA 14: RESULTADOS OBTIDOS PARA AMOSTRA A1, RENDERIZADOS COM SOMBREAMENTO GOURAUD	48
FIGURA 15: RESULTADOS OBTIDOS PARA AMOSTRA D, RENDERIZADOS COM SOMBREAMENTO GOURAUD	49
FIGURA 16: AMOSTRA A1, MAPAS COMPARATIVOS DE DISTÂNCIA	65
FIGURA 17: AMOSTRA D, MAPAS COMPARATIVOS DE DISTÂNCIA	65

LISTA DE ABREVIACES

ACM	<i>Active Contour Models</i> (Modelos de Contorno Ativo)
CT	<i>Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada)
HD	Hipocampo direito
HE	Hipocampo esquerdo
MBD	Morfologia Baseada em Deformação
MBT	Morfologia Baseada em Tensor
MBV	Morfologia Baseada em Voxel
MRI	<i>Magnetic Resonance Image</i> (Imagem de Ressonância Magnética)
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia de Emissão de Psitrns)
SPHARM	<i>Spherical Harmonics</i> (Harmnicos Esféricos)
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton nico)
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> (Mapeamento Estatístico Paramétrico)
TLE	<i>Temporal Lobe Epilepsy</i> (Epilepsia do Lobo Temporal)
SCM	<i>Slice Counting Method</i> (Método de Contagem de Fatias)
VM	<i>Vector Method</i> (Método do Vetor)

1 INTRODUÇÃO

A análise de formas é um campo do processamento de imagens que se preocupa em identificar e reconhecer características importantes de um objeto baseado em sua forma. No contexto de análise de imagens médicas, a análise de formas é utilizada na identificação de alterações em estruturas do sistema nervoso central, sendo uma tarefa árdua e importante no diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Atualmente, Imagens de Ressonância Magnética (ou MRI – Magnetic Resonance Images) são ferramentas indispensáveis nas mãos de médicos e neurocientistas para o diagnóstico dessas anomalias e decisão sobre os procedimentos a serem adotados em cada caso clínico.

Entre as muitas doenças cerebrais registradas pela neurociência das quais se conhece as causas ou estruturas atingidas ou relacionadas, existem as que afetam uma estrutura no lobo temporal do cérebro denominada Hipocampo. A atrofia desta estrutura está relacionada a epilepsia e outras doenças como o mal de Alzheimer e transtornos cognitivos e de memória. Nos casos de epilepsia, em especial, sua segmentação automatizada e consequente análise volumétrica se torna uma importante ferramenta para neurocirurgiões, já que a execução manual desta tarefa requer um especialista treinado e é demorada, mesmo para profissionais experientes.

Existe atualmente grande necessidade de ferramentas que auxiliem no diagnóstico de doenças neuro-degenerativas seja na segmentação da estrutura de interesse das imagens de ressonância magnética, em sua análise ou em sua classificação. Este trabalho tem como objetivo aplicar a técnica de transformadas de distância no desenvolvimento de um software para análise visual do hipocampo em imagens de ressonância magnética que possibilite o estudo de alterações no hipocampo por médicos e neurocientistas.

Com isso espera-se diminuir o tempo gasto no diagnóstico de doenças degenerativas no hipocampo, especialmente em casos de pacientes que necessitem de intervenção cirúrgica imediata, estabelecendo prioridades para estes casos. Outros profissionais da área médica também poderiam fazer uso da ferramenta no diagnóstico de anomalias e encaminhamento de pacientes para centros especializados. Além disso, com quantidades maiores de dados podendo ser processados em um intervalo menor de tempo, é também possível desenvolver novas pesquisas na área e incrementar pesquisas em andamento, na busca por novos tratamentos para esses males.

Este trabalho encontra-se subdividido da seguinte forma: em *Referencial Teórico*, encontra-se a base teórica para o desenvolvimento do projeto, principais conceitos e bibliografia básica. Em *Metodologia*, os passos seguidos no decorrer do projeto e discriminação das etapas principais do seu desenvolvimento. Em *Resultados e Discussões dos Resultados*, os principais resultados alcançados e a explicação para os mesmos. Em *Conclusão*, palavras finais sobre o trabalho.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Nesta seção encontram-se detalhes sobre a anatomia do hipocampo, a forma como trabalham as máquinas de ressonância magnética, problema encontrados na aquisição das imagens, etapas envolvidas na análise de estruturas cerebrais e uma visão sobre as principais técnicas empregadas atualmente, bem como os softwares mais usados para esta tarefa.

2.1 Obtenção de Imagens de Ressonância Magnética

O surgimento de máquinas de ressonância magnética em 1977, e sua popularização à partir de 1982, possibilitou a médicos de todo o mundo a análise, com razoável riqueza de detalhes, de estruturas internas e órgãos até então impossíveis de serem estudados sem métodos invasivos (CLUETT, 2006). Estes scanners podem ser encontrados espalhados por diversas instituições pelo globo, e têm mostrado que seu alto preço de aquisição e manutenção, são pequenos comparados aos benefícios que podem trazer.

Os equipamentos de Ressonância Magnética valem-se da propriedade de “spin” do átomos de hidrogênio presentes no corpo humano. Tais máquinas possuem um magneto principal responsável por gerar campos magnéticos da ordem de 1.5 a 3 Teslas e uma bobina emissora de radio-frequência. Quando ligado, o magneto faz com que os átomos de hidrogênio girem em uma certa direção; a bobina, ao emitir pulsos de rádio, faz com que os átomos girem na direção oposta. O processo de girar em uma direção e voltar para a posição inicial, chamada ressonância do átomo, produz um breve sinal de rádio que é captado pela mesma bobina e que varia de acordo com a composição do tecido em questão. Estas diferentes intensidades de ressonância, traduzidas por um

computador para níveis de cinza, tornam-se as Imagens de Ressonância Magnética (IRM) (CLUETT, 2006).

2.2 O Hipocampo

O Hipocampo é uma importante estrutura presente no cérebro humano e no de outros mamíferos (HEIJER et al., 2010). Ele é encontrado em pares, localizados nos lados esquerdo e direito do cérebro no sistema límbico e tem um importante papel na memória de longo prazo e navegação espacial. Cada hipocampo tem em geral a forma de um tubo curvado, por vezes sendo feita analogia à um cavalo marinho ou uma banana, como visto na Figura 1.

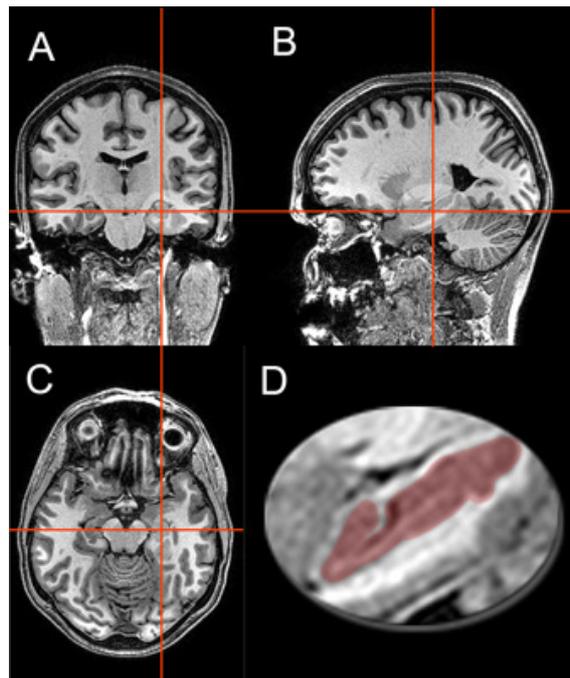


Figura 1: Localização do hipocampo em imagens de Ressonância Magnética: A - Corte Coronal, B - Corte Sagital, C - Corte Transversal, D - Hipocampo direito destacado e ampliado extraído da imagem B

Técnicas de análise e volumetria do hipocampo têm sido usadas há décadas no estudo da Epilepsia do Lobo Temporal (TLE – Temporal Lobe Epilepsy) e outras doenças neurológicas, como afirma Mueller (2007). Durante os últimos anos vários estudos volumétricos envolvendo o hipocampo em TLE, mal de Alzheimer, e outras doenças, foram realizados por meio de segmentação e cálculo manuais do volume do hipocampo (BERNASCONI et al. 2003; TAE et al. 2008; SCORZIN et al. 2008). Entretanto, tais métodos tornam-se inviáveis para estudos mais robustos, pois, como sugere Leemput (2009), este é “um processo laborioso que limita severamente a quantidade de dados que podem ser analisados”.

2.3 Segmentação

Classicamente, a segmentação de uma imagem consiste em particioná-la em regiões que não se sobrepõem e homogêneas com respeito à certas características como intensidade ou textura.

A análise precisa da forma e volume de qualquer estrutura envolve, antes de tudo, uma segmentação adequada desta. No caso de imagens médicas esta etapa é crucial. Seja a modalidade de escolha MRI, PET, ultra-som, SPECT, CT, ou uma miríade de plataformas microscópicas, a segmentação de imagens é um passo vital na análise dos constituintes biológicos ou alvos clínicos (SHAEFER, 2009).

Pham(2000) cita diversas aplicações da segmentação em imagens médicas, como quantificação de volume de tecidos, diagnósticos, localização de patologias, estudo de estruturas anatômicas, planejamento de tratamento e cirurgia com computação integrada.

De acordo com Gonzalez e Woods (2002), a segmentação é o processo que particiona um imagem R em n sub-regiões R_1, R_2, \dots, R_n , de forma que:

$$\begin{aligned} \bigcup_{i=1}^n R_i &= R. \\ R_i &\text{ é uma região conexa, } i = 1, 2, \dots, n. \\ R_i \cap R_j &= \emptyset \text{ para todo } i \text{ e } j, i \neq j. \\ P(R_i) &= \text{VERDADEIRO para todo } i = 1, 2, \dots, n. \\ P(R_i \cup R_j) &= \text{FALSO para } i \neq j. \end{aligned}$$

Em que $P(R_i)$ é um predicado lógico definido sobre os pontos no conjunto R_i , ou seja, a propriedade que deve ser satisfeita por todos os pixels da região. Uma região conexa é aquela na qual todos os pixels estão interligados, dada uma conectividade. (O conceito de conectividade será introduzido mais adiante).

Tratando deste mérito, Pham (2000) divide os métodos de segmentação em oito categorias, de acordo com a abordagem utilizada: (a) *thresholding*, (b) crescimento de regiões, (c) classificadores, (d) *clustering*, (e) modelos de campo aleatório de Markov (MRF), (f) redes neurais artificiais, (g) modelos deformáveis e (h) guiadas por atlas.

Por não ser este o foco deste trabalho nos limitaremos a descrever três destes métodos, de menor complexidade, com a única finalidade de ilustrar melhor esta etapa do processo de análise do hipocampo. São eles, *Thresholding* (ou limiarização), *Crescimento de Regiões* e *Modelos Deformáveis* (ou *Modelos de Contorno Ativo*).

2.3.1 Thresholding

O *thresholding*, ou limiarização, segmenta a imagem em duas classes, estabelecendo um limiar e agrupando os pixels com intensidade maior que o limiar em uma classe e todos os outros em outra classe, à partir da análise de seus histogramas (PHAM et al,2000). Entretanto, a aplicação de *threshold* só gera duas classes como visto na Figura 2(c), o que pode ser insuficiente para um problema maior. Além disso, este método é afetado por inomogeneidades que alteram o histograma da imagem.

2.3.2 Crescimento de Regiões

O crescimento de regiões é o procedimento que agrupa pixels ou sub-regiões em regiões maiores baseado em um critério pré-definido de intensidade ou bordas da imagem (GONZALEZ e WOODS, 2002). Por exemplo, pode-se definir como critério todos os pixels que tenham intensidade menor que a intensidade de um pixel inicial somado 30 e gerar assim uma região. Assim como o *thresholding*, o crescimento de regiões é raramente usado como forma única de segmentação por possuir a desvantagem de necessitar que uma semente, o ponto de partida do método, seja definida manualmente por um operador, e, apesar de atlas anatômicos ajudarem nesta tarefa, sua eficácia não é garantida. Um conhecido método que se enquadra nesta categoria é o *Watershed*.

2.3.3 Modelos Deformáveis

Modelos Deformáveis, ACM's (Active Contour Models, Modelos de Contorno Ativo), ou *snakes*, como são popularmente conhecidos, são algoritmos de segmentação que baseiam-se na minimização de uma função energia como

forma de aproximar um contorno existente às bordas da região a ser segmentada. Um contorno ativo é “um fino elástico colocado em uma imagem na esperança que ela vá delinear o objeto desejado” (ASTON,2009).

Um contorno (*snake*) é inicializado perto das bordas do objeto e durante a evolução do algoritmo o contorno é deformado de maneira a se adequar melhor às bordas. Esse é um dos métodos mais interessantes para segmentação de estruturas em imagens de ressonância magnética pois, uma vez iniciado, a cada nova fatia da imagem só é necessário um pequeno ajuste (deformação) no contorno para adequá-lo às novas bordas (PHAM et al, 2000).

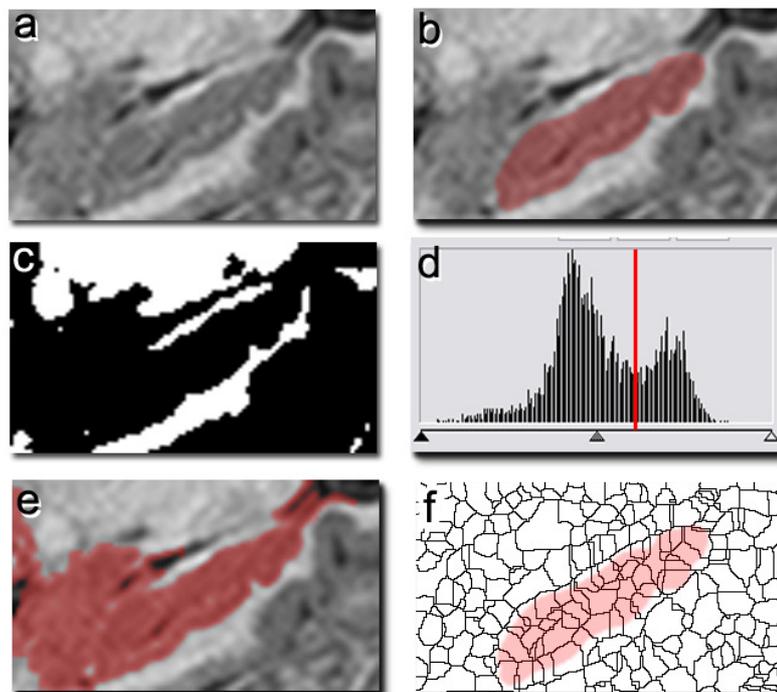


Figura 2: Comparação entre alguns métodos de segmentação: a - Imagem original de um Hipocampo; b - Hipocampo segmentado manualmente; c - Thresholding de (a); d - Histograma de (a) com limiar indicado; e - Segmentação por crescimento de regiões; f - Watershed aplicado sobre o gradiente de (a) com segmentação manual sobreposta.

A Figura 2 ilustra um ponto que pode levar a complicações na segmentação: a região do hipocampo é muito heterogênea, sendo este distinguível das estruturas cerebrais em seu entorno por uma camada de matéria branca que, em alguns cortes é finíssima e de baixo contraste, o que torna métodos mais simples (thresholding e crescimento de regiões) e mesmo métodos mais robustos (Active Contour Models) suscetíveis à falhas sem processamentos e filtrações prévias.

Após a segmentação da região desejada é necessário avaliar a performance da segmentação pelo método escolhido. A maneira mais direta de conseguir isso é compará-lo a segmentações manuais, feitas por um operador treinado. Esta abordagem, apesar de simples, não pode ser dada como garantida, visto que mesmo operadores apresentam discrepâncias entre suas segmentações e de outros, e entre suas próprias, não raro.

Um exemplo de trabalho envolvendo segmentação computadorizada é o de Pluta et al. (2009), que apresenta um “protocolo robusto, de alta vazão, semi-automatizado para segmentação do hipocampo em casos de epilepsia do lobo temporal”. Ele requer a segmentação aproximada de regiões chave do hipocampo via interface gráfica, combinada posteriormente com termos de similaridade de imagens para guiar a normalização volumétrica. Apesar deste método ser dependente de um pré-processamento e, portanto, não ser o modelo ideal para os objetivos do nosso trabalho, ele, segundo os autores, não apresenta a tendência dos métodos automáticos de sobrestimar o volume do hipocampo.

Ainda em 2009, Leemput et al. (2009) apresenta um método que, usando inferência Bayesiana, utiliza-se de um modelo de formação da imagem em torno do hipocampo para obter segmentações automatizadas da região. Os autores afirmam que a técnica é “completamente reproduzível, e rápida o suficiente para

permitir rotinas de análises dos sub-campos do hipocampo em grandes estudos de imagens” (LEEMPUT et al., 2009).

2.4 Problemas na aquisição de Imagens de Ressonância Magnética

Por mais isoladas e bem construídas que possam ser, máquinas de ressonância magnética não estão livres de *artefatos de imagem*. Artefatos são quaisquer elementos presentes na imagem gerada que não estão presentes no objeto original (Pham et. al, 2000), e podem ser causados por falhas na operação do aparelho de ressonância, pacientes que se movem durante a captura, ou mesmo pelo movimento dos fluídos corporais do paciente.

Por exemplo, os *efeitos de volume parcial* surgem quando mais de um tecido contribui na intensidade de um único pixel, causando embaçamento das bordas (Figura 3). Isso se deve principalmente à baixas resoluções das máquinas de ressonância. Hoje, entretanto, esse problema tende a diminuir à medida que a resolução das máquinas chega a níveis maiores. No que tange a segmentação de regiões, há uma solução para este efeito, que baseia-se em segmentações que permitam que regiões diferentes sobreponham-se (contrariando as definições de segmentação explicadas acima).



Figura 3: Ilustração de efeito de volume parcial. À esquerda, a imagem ideal; ao lado, a imagem obtida. Retirado de Pham et al. (2000)

Outro contratempo na aquisição de imagens médicas é a *inogeneidade de intensidade*. Máquinas de ressonância magnética podem, quando apresentam problemas nas bobinas ou operam em pacientes que possuem pedaços de metal no corpo (placas, pinos, parafusos, grampos, etc), inserir ruídos nas imagens finais na forma de “sombreamentos” em regiões da imagem que deveriam ser homogêneas, tornando alguns algoritmos de segmentação inoperantes. Entre as diversas abordagens para contornar esse problemas para segmentação estão a pré-filtragem da imagem (Pham et al., 2000) e métodos que segmentam a imagem enquanto calculam as inogeneidades.

2.5 Transformadas de distância

Transformadas de distância, mapas de distância ou campos de distância, são operadores que, aplicados a uma imagem, retornam a distância de cada ponto do objeto a um referencial - em geral, o fundo. Geralmente aplica-se transformadas de distância em imagens binárias, imagens com apenas duas classes de valores possíveis. Entretanto, a extensão do método para imagens não-binárias acrescenta apenas o estabelecimento prévio de valores de limiar, ou threshold, para o discernimento de objeto e fundo.

Citando Peixoto e Velho (2000b), “A transformada de distância T , aplicada a um objeto gráfico O , calcula um campo escalar (ou vetorial) que representa distâncias mínimas entre o objeto e os pontos do espaço no qual ele está envolvido.”

Segue outra definição para transformada de distância: seja X contido em Z^n e M uma métrica, a transformada de distância do objeto X , com respeito à métrica M , denotada por TD_X^M , associa a cada ponto $p \in X$ sua distância ao

mais próximo ponto q em \bar{X} , com respeito à métrica M . Matematicamente, ela pode ser descrita como:

$$TD_{\bar{X}}^M(p) = \min\{D^M(p, q), q \in \bar{X}\}$$

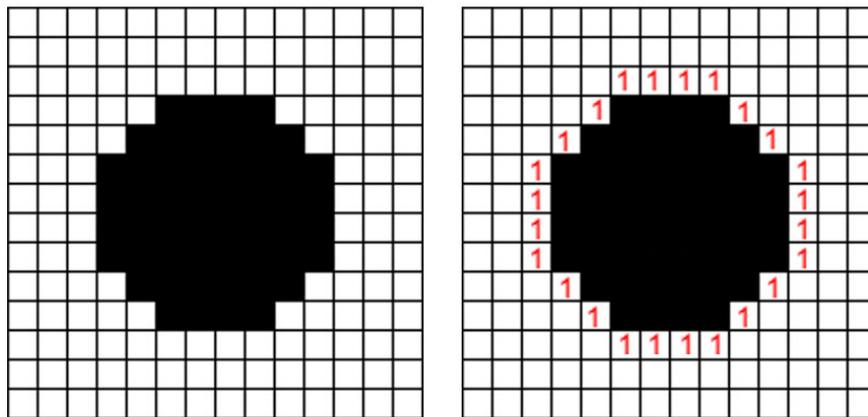


Figura 4: Objeto (preto) em uma matriz de pixels. À direita, primeiro passo da transformada de distância do fundo em relação ao objeto.

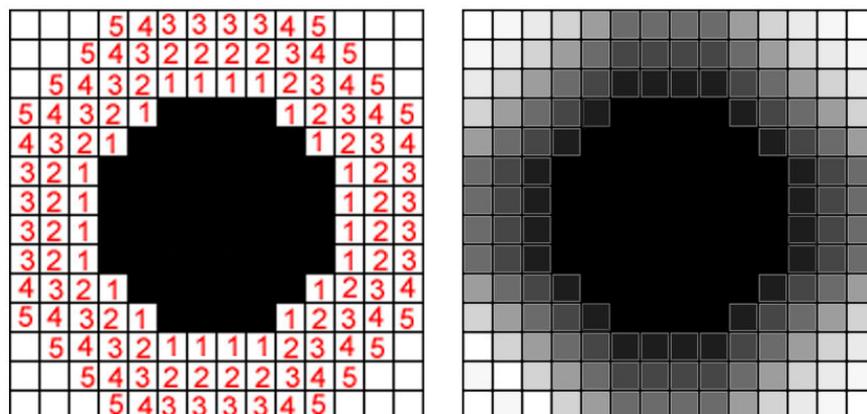


Figura 5: Passos seguintes da transformada de distância. À direita, resultado da transformada, convertida em níveis de cinza.

Desta forma, o resultado obtido por uma Transformada de Distância depende da função ou métrica escolhida. Entre elas, estão a métrica *city block*, a *chessboard* e a euclideana.

A métrica euclideana é a métrica ideal por aplicar-se tanto em objetos do mundo contínuo quanto discreto; na prática, entretanto, ela é difícil implementação e envolve quadrados e raízes, exigindo maior custo computacional. (PEIXOTO e VELHO, 2000b). Sua fórmula é:

$$\text{dist}(p,q) = \sqrt{(p_1 - q_1)^2 + (p_2 - q_2)^2 + \dots + (p_n - q_n)^2}$$

Na métrica *city block*, considera-se que para ir de um ponto a outro, só se pode andar pelos eixos principais do sistema de coordenadas. Assim:

$$\text{dist}(p,q) = |p_1 - q_1| + |p_2 - q_2| + \dots + |p_n - q_n|$$

No caso de volumes, ela define a topologia de conectividade 6, ou 6-conectado, significando que só é possível seguir para um voxel conectado a uma das 6 faces do voxel de partida.

A métrica *chessboard* é definida como:

$$\text{dist}(p,q) = \max(|p_1 - q_1| + |p_2 - q_2| + \dots + |p_n - q_n|).$$

Sendo assim, partindo de um voxel de origem é possível seguir para qualquer voxel que compartilhe uma face, aresta ou vértice com este, ou seja, movimentar-se em qualquer direção, definindo a topologia de conectividade 26, ou 26 conectado.

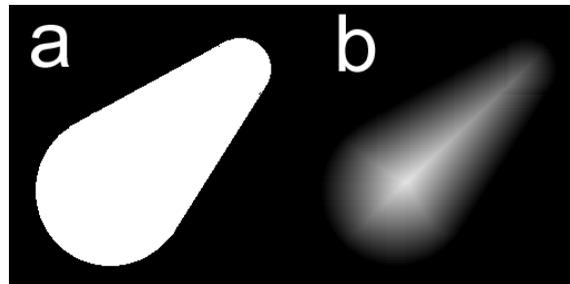


Figura 6: Objeto original(a); Transformada de distância aplicada em (a) com métrica euclideana do objeto em relação ao fundo. Retirado de Fisher et al.(2003).

Como pode ser visto na Figura 4, Figura 5 e Figura 6 o resultado de uma transformada de distância convertido para níveis de cinza dá-se na forma de um gradiente, ou *degradé* em que os pontos são tão mais claros quanto maior for sua distância em relação ao referencial, respeitando-se a forma do objeto.

Um conceito importante para esta operação é o de *conectividade de voxels*. Diz-se que há conectividade 6, ou que dois voxels são 6-conectados, quando só é possível acessar um voxel vizinho se estes compartilharem uma face. A conectividade 18 acontece quando dois voxel são considerados vizinhos se compartilharem uma face ou aresta. Voxels com conectividade 26, ou 26-conectados, podem acessar quaisquer outros voxel com os quais compartilhem faces, arestas ou vértices (PEIXOTO E CARVALHO, 2000b).

As conectividades são ilustradas abaixo.

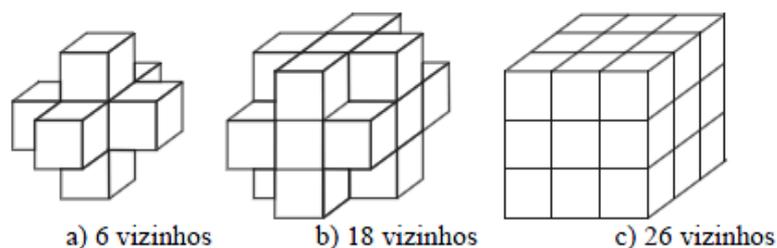


Figura 7: Conectividade de voxels. Retirado de Peixoto e Carvalho (2000b)

2.6 Análise de Forma

2.6.1 Morfometria

A análise da forma do hipocampo compreende o principal objetivo deste trabalho, tendo a morfometria - campo que estuda as variações na forma de estruturas, principalmente em organismos vivos e que podem apresentar constituições diversas – um peso relevante. A morfometria nos permite realizar comparações entre várias amostras de um objeto de interesse, i.e., o hipocampo, e verificar regiões onde ocorrem alterações significativas. Serão explicadas à seguir as técnicas de Morfometria Baseada em Voxel, técnicas que se valem de Superfícies Mediais, descritores SPHARM e Wavelets.

As técnicas de morfometria são diversas, indo dos métodos que envolvem cálculos simples de distâncias e ângulos, a métodos mais robustos, que utilizam-se de amplo leque de técnicas de processamento de imagens, teoria matemática e demandam alto custo computacional.

Na primeira categoria pode-se classificar o trabalho de Scorzin et al.(2008), que compara duas técnicas de quantização da superfície do hipocampo, a de contagem de pixels pertencentes ao hipocampo (SCM – Slice Counting Method) e a da soma das distâncias entre os pontos centrais das áreas dos hipocampos segmentados em cada fatia (VM – Vector Method), trabalho voltado para análise do hipocampo quando da remoção de um pedaço deste, em caráter pré e pós-operatório.

O *Vector Method* descrito por Scorzin et al. (2008) começa com a geração de quatro divisores radiais com ângulo inicial constante para que o centro da região de interesse seja determinado. Com o cálculo da média entre as componentes x e y de todos os pixels da região, o centro é automaticamente

calculado. A fórmula utilizada para cálculo do comprimento do segmento antes e depois do procedimento cirúrgico é mostrada abaixo, como descrita por Scorzin et al. (2008), sendo L o comprimento da região do hipocampo e (x,y,z) as coordenadas espaciais:

$$L = \sum_{l=1}^{n-1} \sqrt{(z_{n-1} - z_n)^2 + (x_{n-1} - x_n)^2 + (y_{n-1} - y_n)^2}$$

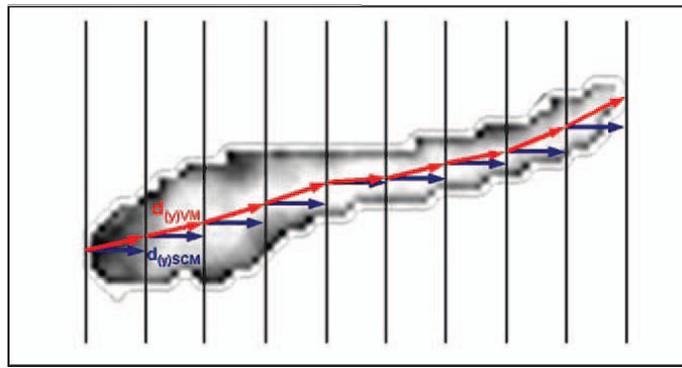


Figura 8: Imagem retirada de Scorzin et. al. (2008) mostrando uma fatia de um hipocampo segmentado. O resultado obtido do vetor azul, referente ao Slice Counting Method, será menor que o obtido pelo vetor vermelho, que indica o Vector Method. Isto porque os vetores do Vector Method seguem o formato curvado do hipocampo e tendem a ser claramente maiores

Em contraponto às mais simples, existem as técnicas de morfometria mais robustas, como dito anteriormente, que tornam possíveis comparações entre diferentes amostras de cérebros, das quais as mais conhecidas são a morfometria baseada em deformação (MBD), a morfometria baseada em tensor (MBT) e a morfometria baseada em voxel (MBV, ou, em inglês, VBM – Voxel-Based Morphometry), talvez a mais difundida das três. Cada método de morfometria tem um alvo diferente, podendo focar-se em localizar alterações globais ou locais.

Segundo Ashburner e Friston (2000), “quando da comparação de grupos, a morfometria baseada em deformação (MBD) usa campos de

deformação para identificar diferenças nas posições relativas de estruturas nos cérebros dos sujeitos, enquanto usamos o termo morfometria baseada em tensor (MBT) para referir aos métodos que localizam diferenças na forma local das estruturas cerebrais”.

A MBD num sentido global pode, amparada por um pequeno número de parâmetros, ser usada para simplesmente detectar se há diferenças significantes nas formas globais, como explica Ashburner e Friston (2000). Um exemplo de como a alteração destes parâmetros pode fornecer resultados diferentes é o trabalho descrito por Thompson e Toga (1999) apud Ashburner e Friston (2000), que envolve a criação de mapas paramétricos, mas não localiza regiões do cérebro com formas diferentes, e sim, indica quais encontram-se em posições relativas diferentes. Entretanto, estas regiões com formas diferentes podem ser encontradas utilizando-se morfometria baseada em tensor (MBT).

Como as imagens de ressonância magnética apresentam-se como matrizes de voxels de alta resolução, o custo computacional de uma abordagem baseada em tensor pode torná-la inviável, criando espaço para técnicas de custo menor, como a Morfometria Baseada em Voxel.

Na introdução de seu artigo “Voxel-Based Morphometry—The Methods” de 2000, Ashburner e Friston resumem a técnica de morfometria baseada em voxel na sua forma mais simples, como uma técnica que envolve uma “comparação voxel a voxel da concentração local de matéria cinzenta entre dois grupos de sujeitos.” O procedimento inicial “envolve normalizar espacialmente imagens de alta resolução de todos os sujeitos do estudo no mesmo espaço estereotático” (ASHBURNER e FRISTON, 2000). Em seguida, a matéria cinzenta das imagens normalizadas espacialmente é segmentada e estes segmentos atenuados (smoothing). O próximo passo é realização de testes estatísticos paramétricos voxel a voxel que “comparam as imagens da matéria

cinzenta atenuada dos dois grupos[...]” e, como correções se mostram necessárias quando da comparação de múltiplas amostras, estas são feitas usando a teoria dos campos Gaussianos aleatórios (ASHBURNER e FRISTON, 2000).

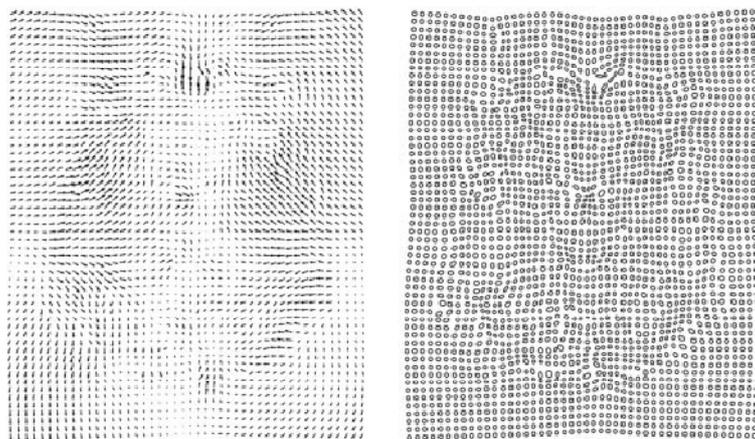


Figura 9: Exemplos de MBD e MBT. Na figura da esquerda (MBD), as setas indicam o deslocamento absoluto após feitas as normalizações. À direita (MBT) como o mesmo círculo ficaria em diferentes lugares do cérebro após o mesmo processo. Retirado de Ashburner e Friston (2000).

As etapas principais do método da Morfometria Baseada em Voxel são explicadas a seguir.

2.6.1.1 Normalização

De maneira pouco mais detalhada, a normalização espacial é o processo que encerra as várias amostras disponíveis dentro de um *template*, de modo que a soma dos erros quadráticos entre cada amostra e o *template* seja a menor possível. Isso é necessário pois, como dito anteriormente, diversos fatores, biológicos (tamanho da caixa craniana, quantidade de matéria cinzenta), ou não (ruído gerado pela máquina, posição do corpo do paciente dentro da máquina,

movimentação do paciente durante a aquisição, das imagens, etc), contribuem para as mais diversas discrepâncias entre pacientes. Vale atentar para o fato da normalização não ter como objetivo o perfeito alinhamento de todas as estruturas do cérebro com o template, visto que, além desta tarefa ser praticamente impossível do ponto de vista biológico, ela torna o método de morfometria baseada em voxel, que procura diferenças locais na concentração de matéria cerebral, sem sentido. Isto, entretanto, não significa que a normalização deve ser grosseira, nem de resolução muito baixa, pois tal prática causaria efeitos de volume parcial indesejáveis.

2.6.1.2 Registro das Imagens

Segundo Zitová e Flusser (2003), o registro de imagens é o “processo de sobrepôr duas ou mais imagens de um mesma cena tiradas em momentos diferentes ou de diferentes pontos de vista, e/ou por diferentes sensores”, processo que alinha geometricamente duas imagens, a imagem base e outra que se deseje registrar.

As técnicas de registro de imagens se dividem basicamente em registro rígidas e não-rígidas. Segundo Crum et. al. (2004), as técnicas rígidas aplicam-se quando as imagens necessitam de simples translações e rotações para corresponderem ao desejado e não-rígidas quando, em razão de diferenças biológicas e/ou aquisição das imagens, a correspondência entre as estruturas só é conseguida esticando as imagens, sendo este último o caso das imagens de estruturas do corpo humano, como o cérebro.

2.6.1.3 Segmentação, pré-processamento e análise em MBV

A segmentação das imagens é a próxima etapa do método de MBV. Em seu artigo, Ashton e Friston (2000) utilizam um método próprio para particionar

as imagens em matéria cinzenta, matéria branca e fluído cerebrespinhal, que inclui correções para inhomogeneidades na intensidade das imagens.

A matéria cinzenta segmentada é em seguida suavizada. Isto faz com que cada voxel possua o valor médio dos pontos em seu entorno, tornando a análise local mais prática. Finalmente, são executados testes estatísticos nas imagens que passaram por todo o processo descrito, cujos resultados apresentam-se na forma de mapas paramétricos estatísticos (SPM – Statistical Parametric Maps) (FRICKOWIAK et.al, 2004).

Chupin et al. (2009) valeu-se do SPM5 para segmentação e normalização das amostras de hipocampo em seu artigo. Usando um framework Bayesiano, os autores mostraram ser possível obter a segmentação hipocampal em 15 minutos por amostra, (sendo 10 para registro e 5 para segmentação bilateral) – não consta no trabalho o tamanho das imagens. A segmentação apresentou resultados corretos em 63% dos casos, aceitáveis em 31% e não satisfatórios em 6%) e baseia-se no conceito de minimização de energia, criando-se um objeto inicial com base em probabilidades em atlas anatômicos, e um objeto alternativo deformável. Em cada iteração foram selecionados voxels candidatos nas fronteiras do objeto deformável que seriam posteriormente reclassificados.

Os bons resultados obtidos por Chupin et. al (2009) e outros pesquisadores em análises de hipocampos usando Morfometria Baseada em Voxel, método presente no SPM, servem como argumentos favorável ao método e para amenizar os calorosas discussões levantadas por Bookstein (2001) sobre a validade da MBV como método científico.

2.6.2 Esqueletos, eixos e superfícies mediais

Outra técnica de análise de formas, a abordagem de esqueletos e superfícies mediais engloba métodos que valem-se de representações mediais para obter informações sobre a simetria do objeto. Segundo Peixoto e Carvalho (2000a), “esqueletos de objetos gráficos são poderosas ferramentas para se ter uma representação simples e eficiente do objeto. Objetos volumétricos, em particular, são representados por uma grande quantidade de informações” O processo de “esqueletonização” envolve reduzir as regiões do objeto a um esqueleto que mantenha propriedades relevantes do objeto original mas que também possua informações suficientes para que ele possa ser reconstruído.

Outro conceito importante é o de *eixo medial*. Um eixo medial de um dado objeto é definido como “a união dos centros das circunferências de raio maximal, contidas no objeto. Tais circunferências tocam o interior do objeto em pelo menos dois pontos” Peixoto e Carvalho (2000a). Uma analogia difundida para eixos mediais, é a da chama que avança sobre a grama: ao atear-se fogo sobre uma porção de grama na forma de um círculo, por exemplo, no local onde as chamas se encontram, tem-se o eixo medial. Apesar da definição supracitada de eixo medial, veremos adiante que o uso de circunferências inscritas no objeto não é a única maneira de obtê-los.

Os conceitos de esqueleto e eixo medial são por vezes confundidos, ou tidos como um só. Fisher et al. (2003) estabelece a sutil diferença: um esqueleto é uma simples imagem binária; um eixo medial, ou o resultado de uma Transformada de Eixo Medial, é uma imagem em níveis de cinza em que a intensidade cada ponto do esqueleto representa sua distância para a borda do objeto original. Em outras palavras, um *esqueleto* é uma mera representação de uma forma, enquanto um *eixo medial* contém informações que podem ser usadas para reconstruí-la.

A definição de um eixo medial pode ser extrapolada para objetos de 3 dimensões, bastando substituir as circunferências por esferas. Neste caso, além de poder ser um eixo medial, o resultado também pode ser uma *superfície medial*. As superfícies mediais são bases de várias técnicas para a obtenção de descrições compactas de estruturas volumétricas.

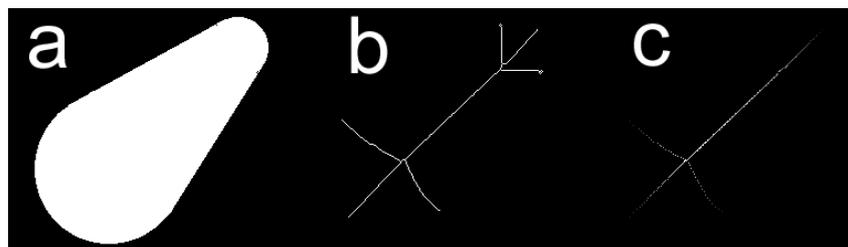


Figura 10: (a) Objeto original; (b) Esqueleto de (a); (c) Eixo medial de (a). Fonte: Fisher et al. (2003).

A maior preocupação quando do desenvolvimento de métodos para extrair esqueletos de objetos é manter propriedades de conectividade, centralização e topologia. Justamente por ter que manter tais propriedades é que métodos para calcular esqueletos são desafiadores e, em geral, complexos.

A *conectividade* é fundamental, pois queremos garantir que a representação do objeto seja contínua, sem “quebras”. Num sistema de coordenadas de 3 dimensões, a conectividade vai além das conectividades -4 e -8, chegando à conectividade -6, -18 e -26, como explicado anteriormente (Figura 7).

A *centralização* tenta garantir que o esqueleto esteja geometricamente centralizado no objeto, de maneira tão precisa quanto possível em um ambiente discreto. A preservação da *topologia* é fundamental, pois queremos que o esqueleto represente fielmente o objeto original, mantendo buracos, imperfeições, etc. A preservação da conectividade está intrinsecamente relacionada a essa característica.

Bouix et al. (2005) defende o método de superfícies mediais, destacando que esta abordagem é das mais atrativas para análise de formas pois pode-se dizer quão compacta é a representação obtida. Métodos que usam vetores de características e tentam discriminar classes diferentes de formas conhecidas permitem a computação de estatísticas relevantes, mas não provêm dados de saída que sejam facilmente interpretados em termos anatômicos. Outra categoria, dos métodos que baseiam-se na representação de uma superfície que envolva o objeto, ou que esteja nele contida, e procuram encontrar deformações que a transforme no objeto desejado, (similares aos descritos em Hogan et al. , 2004) e em Chupin et al, 2009), apesar de intuitivos, “são de difícil implementação” (BOUIX, 2005).

Na Figura 6b é possível perceber como as regiões de maior intensidade (mais claras) no resultado da transformada de distância podem servir de base para o cálculo posterior do esqueleto.

O cálculo do esqueleto de um objeto pode ser feito de diversas maneiras. Alguns métodos utilizam-se de erosões ou transformadas de distâncias; outras abordagens envolvem diagramas de Voronoi. Shen et al. (2003), Styner et al. (2004), entre outros, valeram-se de descritores de objetos com harmônicos esféricos, mais especificamente a descrição SPHARM (Spherical Harmonics). A descrição SPHARM, por ser uma técnica em crescimento e promissora, será explicada a seguir.

2.6.3 Descritores SPHARM

Outra maneira de estudar variações na forma de objetos é com o uso de descritores de formas. A descrição SPHARM (Spherical Harmonics) representa somente formas de topologia esférica (STYNER et al.,2004). Ela é uma descrição de fronteira, global, hierárquica e, segundo demonstrado por Styner (2004), pode servir para expressar deformações em objetos. A representação resultante é suave e precisa o suficiente para capturar informações relevantes de estruturas permitindo a comparação entre duas ou mais destas.

O software morfométrico SPHARM, segundo o site da ferramenta (<http://www.enallagma.com/SPHARM.php>), usa uma representação de malhas triangulares e *landmarks* para construir um modelo harmônico esférico de um objeto. “A malha triangular consiste em uma densa cobertura de pontos (i.e,vértices) na superfície do objeto e linhas conectando os pontos para formar um conjunto completo de triângulos (i.e, faces) que definem a superfície” (McPeck). Os *landmarks* são usados para que a comparação entre dois objetos possa ser feita.

Vários estudos tem-se utilizado da ferramenta SPHARM para análise de estruturas cerebrais, destacando-se os trabalhos de Styner et al. (2001, 2004) , Shen (2003), entre outros.

Shen et al. (2003) aplicou harmônicos esféricos em cada hipocampo(esquerdo e direito), provando ser o SPHARM uma descrição flexível para modelagem de formas e identificação de diferenças entre grupos, com resultados satisfatórios. Já Styner et al. (2001, 2004) computou descrições mediais estáveis para populações de formas, capturando variabilidades genéticas de maneira eficaz. Nestes estudos, foi possível extrair dados clinicamente relevantes, como o fato da atrofia no hipocampo não ser exclusiva de certas regiões do hipocampo, e sim, distribuída uniformemente em certo estágio. Em seu artigo, Bouix et al. (2005) levanta hipótese contrária, de que a atrofia hipocampal não distribuí-se de maneira uniforme, mas localiza-se em regiões específicas. Sem entrar nos méritos de cada teoria, percebe-se que mesmo com métodos baseado nas mesmas premissas, a de análise de superfícies medias de objetos tridimensionais, pode-se obter resultados diversos, dados o número de variáveis e características levadas em consideração.

2.6.4 Wavelets

As técnicas de análise de estruturas cerebrais não limitam-se às descritas até aqui. Diversos métodos já foram propostos na extensa bibliografia de processamento de imagens médicas, muitos se firmaram e tantos outros ainda encontram-se em fase de aceitação pela comunidade científica. Uma abordagem diferente das apresentadas até aqui é a proposta por Pinto et. al (SEM DATA) no artigo “3D Morphological Analysis of Brain MRI Using Wavelets”.

Wavelets são ferramentas oriundas da análise de sinais. Quanto às transformadas de wavelets, Lima (2002) diz se tratarem de: “mecanismos para

decompor ou quebrar sinais nas suas partes constituintes, permitindo analisar os dados em diferentes domínios de frequências com a resolução de cada componente amarrada à sua escala. Além disso, na análise de wavelets, podemos usar funções que estão contidas em regiões finitas, tornando-as convenientes na aproximação de dados com descontinuidades.”

Apesar de em seu artigo Pinto et al. (SEM DATA) usarem wavelets para distinguir sulcos cerebrais estreitos de outros mais largos, a abordagem pode, segundo os autores, ser extrapolada para outras estruturas, pois pode extrair frequências instantaneamente.

2.7 Softwares disponíveis

Diversos softwares contribuem com os médicos na visualização da Imagens de Ressonância Magnética, sua segmentação e posterior análise. Entre eles, podemos citar o Analyze (Mayo Clinic), que talvez seja o mais famoso software para este fim na comunidade médica; além deste há o BRAINS (Iowa Mental Health Clinical Research Center); 3D Slicer; MRICro (Chris Rorden); DISPLAY (Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute); SPHARM (Li Shen, Mark McPeck, Hany Farid); FreeSurfer.

Entre os estudos que utilizaram-se de softwares para a segmentação totalmente automatizada do hipocampo, destaca-se o uso do software FreeSurfer por Tae et al. (2008) e Shen et al. (2010), comparando este método com o método manual. O FreeSurfer “calcula sub-volumes do cérebro atribuindo uma *etiqueta* a cada voxel em um volume de MRI baseado na informação probabilística estimada automaticamente de um conjunto de treinamento etiquetado automaticamente.”Walhovd et al. (2005) apud Suk Tae et al. (2008).

Suk Tae et al. (2008) concluiu que, apesar deste método automático ser eficiente na identificação de atrofia hipocampal, ele não atende os padrões necessários quando comparado aos manuais, obtendo volumes 35% superiores a estes últimos. Li Shen et al. (2010) mostrou que, “apesar dos dois métodos poderem não resultar em mesmas estimações de volume,[...] o volume hipocampal determinado pelo método de traçado manual e o método FreeSurfer[...] foram significativamente correlacionados”, indicando uma possível melhora no método entre a data de publicação destes dois trabalhos. Outra explicação para a divergência nos resultados pode ser a diferença na qualidade das imagens de ressonância magnética utilizadas, técnicas de pré-processamento adotadas, etc. É importante ressaltar que estes trabalhos abrangeram as duas etapas, a de segmentação e análise.

Mueller et al. (2007), por exemplo, apresenta uma comparação entre o método manual de segmentação do hipocampo e um semi-automatizado, o *Radial Divider Technique* (RDT), utilizando o software ANALYZE sobre dados previamente delineados por um profissional, e conclui que são necessários maiores experimentos para determinar qual deles produz melhores resultados, i.e, determina o volume da estrutura com menor erro.

Outro método de mapeamento do hipocampo é o HDM-LM (large deformation high-dimensional mapping) descrito por Hogan (2004), que permite uma avaliação estrutural de regiões do hipocampo. Em seu artigo, a área intracranial foi calculada também com auxílio do software ANALYZE. Para o cálculo do volume, Hogan (2004) utilizou-se de uma malha triangular envolvendo o hipocampo segmentado e aplicou deformações na malha após a vetorização com o “Marching Cubes Algorithm” de Lorensen and Cline (1987) apud Hogan (2004). Posteriormente o volume do hipocampo foi obtido calculando o volume da superfície resultante das deformações.

3 METODOLOGIA

O trabalho aqui descrito, um Análise do hipocampo em imagens de ressonância magnética usando transformadas de distância, enquadra-se na categoria de pesquisas de natureza tecnológica, ou aplicada, visto que se trata do desenvolvimento um software. Quanto aos objetivos, ela pode classificar-se como pesquisa exploratória, pois diversos métodos foram analisados além dos constantes na metodologia, bem como sua aplicabilidade ao problema, visando mostrar quais deles eram os mais adequados e quais não. Quanto aos procedimentos, pode ser classificada como pesquisa experimental, pois visamos descobrir novos métodos ou variações de métodos conhecidos que gerem melhores resultados.

Uma das toolboxes utilizadas foi o MINC (Medical Imaging NetCDF), concebido, escrito e lançado por Peter Neelin em 1992, que nasceu da frustração em lidar com a infinidade de formatos de imagens existentes (<http://en.wikibooks.org/wiki/MINC/History>). Nas palavras do autor, “não apenas cada modalidade e scanner tinha um formato diferente, mas quase todo programador tinha o seu próprio”. O MINC fornece diversas opções de visualização de imagens, informações globais (média, mediana) da imagem e conversão para alguns dos formatos mais populares (Analyze, Dicom, RAW, etc).

Além deste, outro importante conjunto de ferramentas adotado é o PINK, contém diversas operações morfológicas para processamento de imagens como gradiente, erosão, dilatação, watershed e transformadas de distância, sendo desenvolvido por Michel Couprie, da ESIEE, França. Ambas toolboxes, MINC e PINK, foram utilizadas no sistema operacional Linux.

Para a visualização das imagens de ressonância contamos com o software MRICro, ferramenta gratuita e de fácil utilização desenvolvida por Chris Rorden (<http://www.cabiatl.com/mricro/>), que aceita diversos formatos de imagem.

3.1 Obtenção de amostras de Hipocampos Segmentados

Para desenvolvimento da ferramenta foram utilizados os hipocampos resultantes da segmentação de imagens de ressonância magnética de 3 Tesla obtidas em um aparelho Achieva-Intera PHILIPS® em grupos de pacientes de controle e portadores de epilepsia. Estas imagens apresentam a vista do cérebro do paciente em três eixos, ou cortes (sagital, coronal e transversal) e diversas fatias de visualização de 1mm de espessura, a exemplo da Figura 1.

Foram fornecidas pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médica da Unicamp treze amostras de hipocampos segmentados e seus respectivos volumes em mm^3 (os dados podem ser consultados no Apêndice A). Duas profissionais foram responsáveis pelas segmentações, feita de forma manual com o uso do software Display, que acompanha o pacote MINCTools, gerando arquivos de extensão “.minc”.

As amostras fornecidas não foram acompanhadas de classificação, isto é, não permitiam a discriminação entre hipocampos saudáveis e atingidos por alguma patologia.

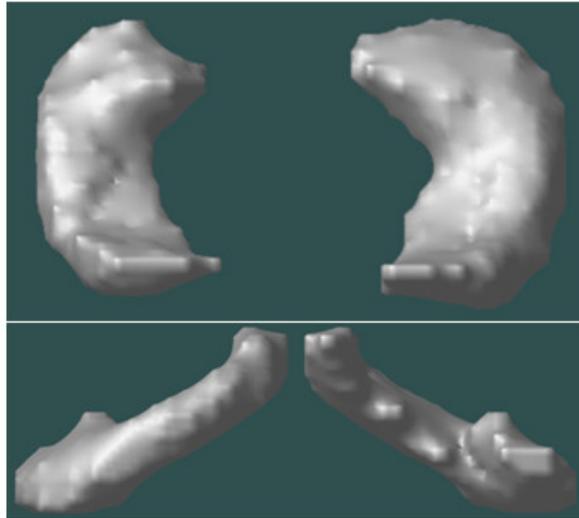


Figura 11: Amostra de Hipocampo A utilizada para desenvolvimento, renderizada com o software Display. Vista superior (acima) e laterais (abaixo).

3.2 Pré-processamento

Como na maioria dos problemas envolvendo processamento de imagens, raramente é possível aplicar as técnicas desejadas sem que haja um processamento prévio da imagens. O mesmo se aplica para objetos volumétricos.

O primeiro passo de pré-processamento foi a escala de algumas imagens. A maioria das amostras possuíam dimensões de 180x240x240 - linhas, colunas, profundidade -, mas seis delas (A5, A7, A17, B, D, DC) acusavam 180x224x224. Estas amostras sofreram o processo de escala e re-amostragem de voxels, disponível na toolbox Minc sob o nome de *mincresample*.

Outra etapa inicial refere-se ao estabelecimento da amostra base em relação à qual todas as outras são comparadas, um hipocampo de referência. Este hipocampo deve representar, idealmente, uma superfície obtida pela média de várias amostras – neste caso, de hipocampos saudios. Apesar de ser possível a geração tal hipocampo à partir das amostras disponíveis, optou-se por não fazê-lo, pois, como citado, não se sabe quais amostras pertencem a pacientes saudáveis e quais não, o que interferiria nos resultados.

Para contornar essa situação, uma amostra foi escolhida para representar um hipocampo médio. Inicialmente, obteve-se média e desvio padrão do volume das amostras e eliminou-se as amostras (sete delas) que estavam acima ou abaixo de 1 (um) desvio padrão. Das que sobraram, o critério de escolha foi o hipocampo que possuía a menor variação com relação à média volumétrica de todas as amostras. Desta forma, ficou estabelecido que a amostra nomeada “A” seria a mais adequada para esta função. Esta será de agora em diante denominada hipocampo padrão.

Cada amostra de hipocampo gerada pelo software Display é composta por um arquivo “.minc” contendo todo o volume do cérebro, tal como obtido

através da ressonância magnética, acompanhada de um arquivo de extensão “.tag” que contém a lista dos pontos que fazem parte do hipocampo. O mesmo arquivo “.tag” descreve ambos os hipocampos (direito e esquerdo), tendo um campo adicional que rotula o ponto, indicando a qual hipocampo o ponto pertence.

Neste trabalho, como em todos da bibliografia consultada, optou-se por trabalhar com os hipocampos esquerdo e direito isoladamente, o que exigiu que os arquivos “.tag” de cada paciente fossem separados em dois. Essa escolha visa maior praticidade na análise dos resultados, não tendo sido encontrado na bibliografia médica especializada nenhum estudo que sugerisse que a distância entre os dois hipocampos dentro do cérebro tivesse relação com alguma doença conhecida.

Cada paciente submetido à ressonância magnética possui características diferentes que podem afetar a análise das imagens, sejam estas biológicas, como tamanho do cérebro, disposição dentro da caixa craniana ou devidas ao ambiente, como posição da cabeça durante a obtenção das imagens, além de ruídos provenientes de outras fontes. Entretanto, consideramos que as imagens, ao chegarem à etapa de análise já sofreram possíveis correções de inhomogeneidades e normalizações que se mostrassem necessárias nas etapas iniciais de obtenção e segmentação.

3.3 Desenvolvimento do Software

Transformadas de distância são, em geral, técnicas usadas majoritariamente como auxiliares na resolução de problemas. No trabalho supracitado de Bouix et al. (2005) tais transformadas podem ser usadas para a extração das superfícies mediais usadas pelo métodos; Gerig et. al, 2001 utilizou-as para a validação dos segmentos cerebrais de que dispunha; elas ainda

podem usadas em problemas de segmentação e vários outros da área de processamento de imagens.

Neste trabalho, porém, as transformadas de distância não têm apenas o *status* de ferramenta de auxílio na análise do hipocampo. Antes, o resultado da transformada de distância é utilizado como *a informação* a ser analisada diretamente por neurocientistas, fornecendo um mapa de cores que indicam as regiões de maior atrofia/hipertrofia. O processo é descrito em detalhes à seguir.

Tomamos duas formas a serem comparadas, sendo uma o hipocampo padrão e a outra uma das amostras disponíveis, como ilustrado na Figura 12(a) e (b) (o processo é aqui ilustrado para apenas uma fatia (ou plano), mas deve ficar claro que ele aplicado em toda a extensão do volume).

No primeiro passo, é aplicada uma Transformada de Distância, usando a métrica Euclideana exata de conectividade-6 sobre o *complemento da amostra*, – tudo que existe na imagem que não pertence à amostra - fornecendo um mapa das distâncias do *fundo* para o *objeto*. O resultado desta transformada pode ser visto na Figura 12(c). Em seguida, foi extraída a interseção entre este mapa de distâncias e o volume padrão, obtendo assim uma representação de todos os voxels que *pertencem ao padrão mas não pertencem à amostra* (Figura 12(e)). No segundo passo, o mesmo procedimento é aplicado no outro sentido, isto é, aplica-se a Transformada de Distância - com os mesmo parâmetros - sobre o *complemento do padrão* (Figura 12(d)) e extrai-se a interseção entre este e a amostra, que representa os voxels que *pertencem à amostra mas não pertencem ao padrão* (Figura 12(f)). A união entre o resultado destes dois passos fornece um mapa de diferenças entre a amostra e o padrão, sendo o terceiro passo (Figura 12(g)). Matematicamente, pode-se resumir esta sequência como:

$$1^{\circ} \text{ passo: } \quad \text{distPA} = \text{mínimo} (\text{Dist} (A'), P)$$

$$2^{\circ} \text{ passo: } \quad \text{distAP} = \text{mínimo} (\text{Dist} (P'), A)$$

3º passo: $\text{distTotal} = \text{máximo} (\text{distAP}, \text{distPA})$

, onde P indica *padrão* e A indica *amostra*.

A repetição deste procedimento por toda a extensão dos volumes fornece-nos então um terceiro volume, composto por todas as diferenças entre amostra e padrão. Os operadores *mínimo* e *máximo* referem-se a intensidade dos voxels, sendo equivalentes, respectivamente, às operações de interseção e união.

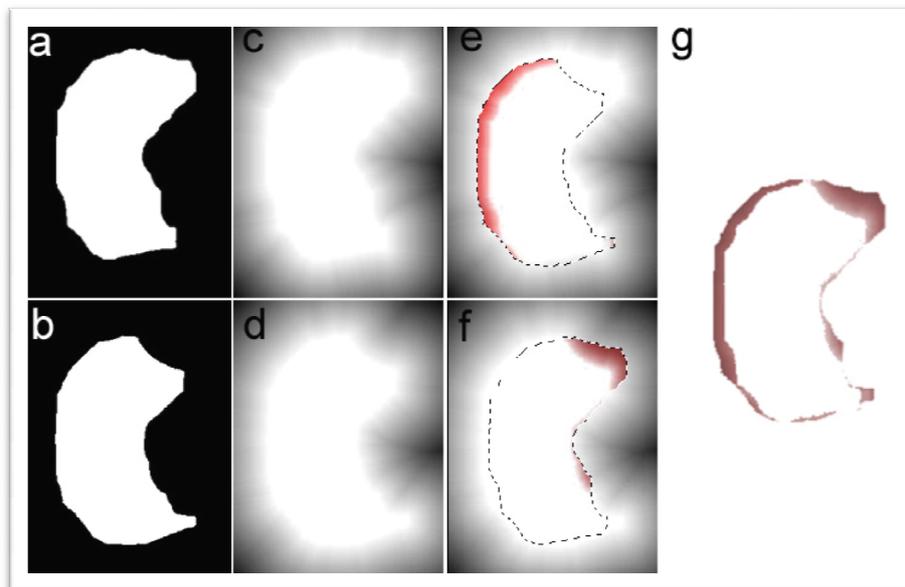


Figura 12: Extração das diferenças. (a) Fatia da amostra; (b) Fatia equivalente do padrão; (c) Distâncias do fundo para a amostra; (d) distâncias do fundo para o padrão; (e) Interseção entre (a) e (c); (f) Interseção entre (b) e (d); (g) União de (e) e (f)

A Figura 13 ilustra o processo com outro exemplo, baseado nas imagens utilizada na seção 2.5 (Figura 4 e Figura 5). Cada objeto na figura em questão pode ser visto como sendo um corte transversal de um hipocampo.

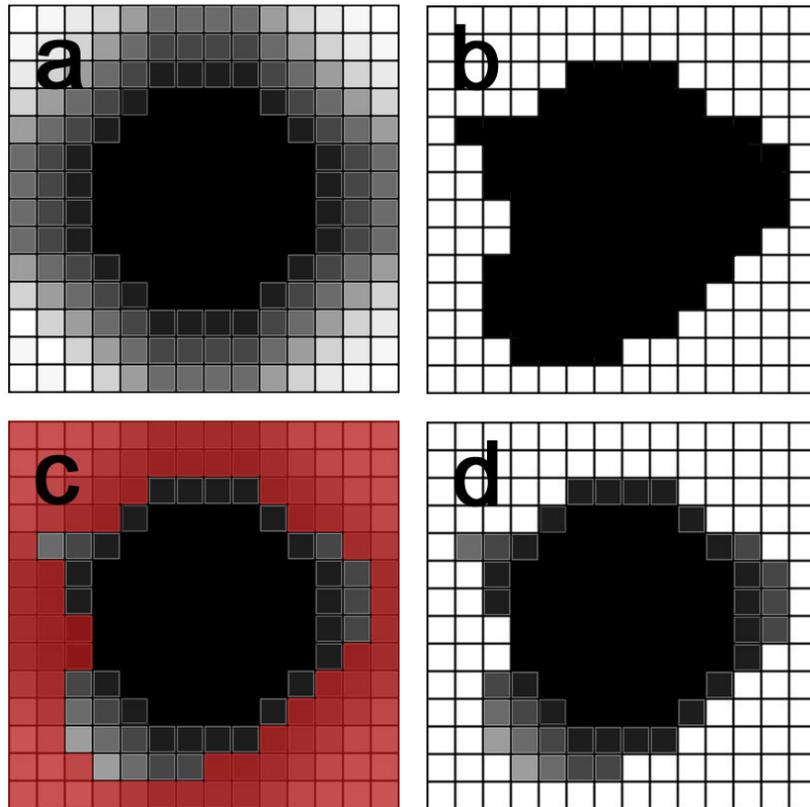


Figura 13: (a) Objeto de amostra; (b) Objeto de referência; (c) Sobreposição dos dois objetos e área que será eliminada em destaque; (d) Resultado final.

Apesar de computacionalmente mais cara, a métrica euclideana tem seu uso justificado no problema em questão por representar medidas exatas de distância - o que é fundamental num problema que envolve diagnósticos e possíveis intervenções cirúrgicas.

4 RESULTADOS

O método descrito de Transformadas de Distância foi aplicado a todas as amostras de hipocampos disponíveis, com exceção da amostra padrão. Obteve-se ao final, doze objetos volumétricos que representam as diferenças, ou mapa de distâncias, entre cada amostra e o padrão. No Apêndice D encontra-se um exemplo da sequência de comandos utilizada para o processo.

Os mapas foram então renderizados com o auxílio da ferramenta *Display*, que aplica o algoritmo *Marching Cubes* para triangulação dos voxels e geração dos objetos. De maneira a facilitar a visualização das diferenças de intensidade, os mapas foram submetidos a um método de colorização que aplica níveis de uma escala de cores pré-determinada de acordo com a intensidade do voxel, isto é, de acordo com a distância obtida.

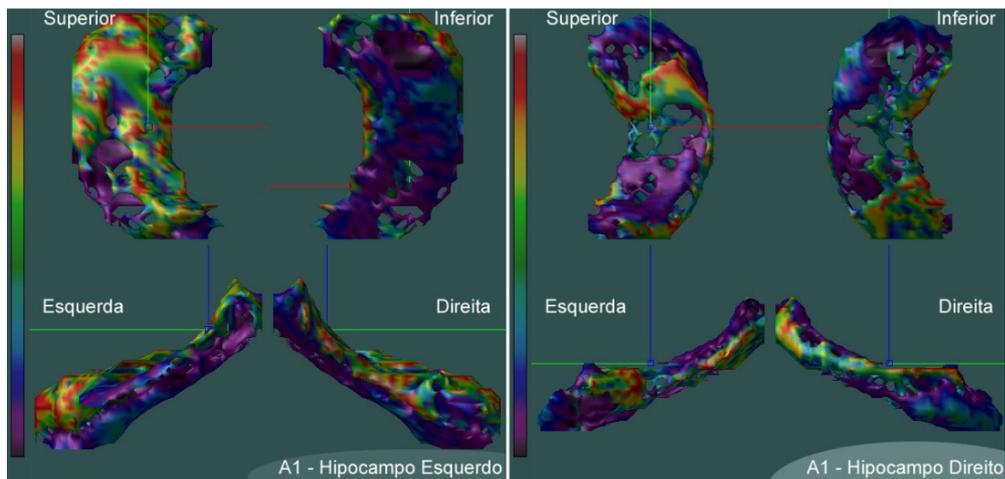


Figura 14: Resultados obtidos para amostra A1, renderizados com sombreamento Gouraud

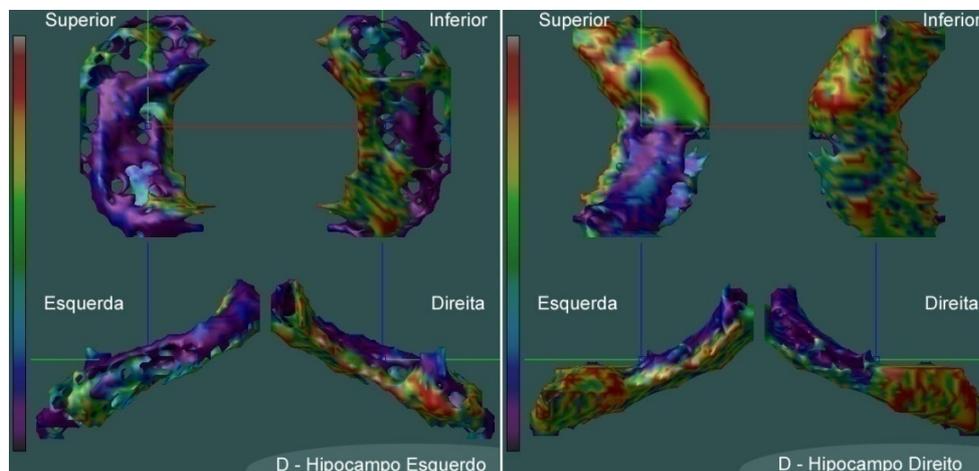


Figura 15: Resultados obtidos para amostra D, renderizados com sombreamento Gouraud

Nos exemplos das Figura 14 e Figura 15, foi usada a escala espectral, que abrange todo o espectro visível, dos menores comprimentos de onda (violeta) aos maiores (vermelho). Os resultados apresentados acima apresentam a junção das diferenças *amostra – padrão* e *padrão – amostra*. No Apêndice B encontram-se ilustrações de todos os outros resultados obtidos.

Para que se saiba se as diferenças de intensidade foram causadas por excesso de volume ou por atrofia da amostra, as escalas foram normalizadas da seguinte forma: os valores da distância *amostra – padrão*, isto é, o volume presente na amostra mas não no padrão foram normalizados entre 0 e 126; os valores da distância *padrão – amostra*, isto é, valores inexistentes na amostra, mas presentes no padrão, foram normalizados entre 128 e 254. Em resumo, do preto ao verde, valores crescentes para distância *amostra – padrão*; do verde ao branco valores crescentes para distância *padrão – amostra*. O valor 127, o tom de verde no meio da escala indica a separação dos dois valores.

A análise dos mapas de distância permite a extração de informações de duas naturezas, as referentes à topologia e as referentes à intensidade. O

primeiro caso diz respeito às características da forma do objeto; os ‘buracos’ na superfície e interior do volume indicam o quanto a amostra se aproxima do padrão. Desta forma, os objetos com superfície pontuada de buracos são aqueles que mais se ‘encaixaram’ no padrão; de maneira análoga, os objetos de superfície mais regular, ainda que de interior oco, indicam maiores diferenças de volume com relação ao padrão.

O segundo caso está relacionado à intensidade dos voxels, resultante do processo de Transformada de Distância. Essa intensidade foi traduzida em cores, como explicado, para a melhor percepção das diferenças de intensidade entre voxels. Assim, é possível perceber o quanto os objetos são distantes entre si de acordo com a escala aplicada.

Todas as operações foram automatizadas por meio de scripts escritos na linguagem Python. Entre elas estão: a conversão entre os diversos formatos diferentes utilizados pelas toolboxes adotadas (por exemplo, Mnc => Raw => PGM => Mnc; Tag <=> List); a aplicação dos algoritmos de transformada de distância e operações de mínimo e máximo; conversão de tipos de dados (*byte*, *long*).

Apesar de serem várias as operações aplicadas sobre cada uma das doze amostras utilizadas para o desenvolvimento, todo o processo não levou mais que alguns segundos em uma máquina com processador Core2Duo de 1.8Ghz e 3Gb de memória RAM: as conversões entre formatos MINC e PINK, somados à aplicação da transformada de distância, levou em média 6.354s. A conversão dos arquivos entre os formatos .tag e .list, 1.861s. A geração de superfícies, renderização e aplicação de cores para as doze amostras (24 hipocampos), em média 52.208s.

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Em uma análise superficial, os resultados obtidos parecem condizer com os dados volumétricos disponíveis, onde, principalmente nas amostras com volume muito superior ou muito inferior ao do padrão (como por exemplo as amostras D, E) é possível verificar regiões de alta intensidade dos voxels.

Um fato ocorrido que não pode ser facilmente constatado pela análise visual das imagens diz respeito à escolha da amostra padrão. Ao ser escolhida dentre o conjunto de amostras, podemos garantir que ela tenha um volume próximo à média de todas as amostras, mas isso não pode ser dito quanto à distribuição deste volume, isto é, quanto à sua forma. Este fato pode acarretar o surgimento de diferenças nos objetos finais, ainda que não sejam tão significativas. A geração de um template baseado em um conjunto de amostras saudáveis pode minimizar esta variação, e, conseqüentemente, fornecer resultados de maior acurácia.

Uma contribuição relevante deste trabalho é o estabelecimento de diferenças locais entre regiões da estrutura hipocampal através de um método de fácil implementação e entendimento. O único estudo encontrado que utiliza-se direta e exclusivamente de transformadas de distância aplicado ao hipocampo (Guerig et al. 2001) tem como objetivo a validação de segmentações de hipocampos, e não a análise deste.

Os hipocampos padrão e as amostras não foram alinhados neste trabalho antes da aplicação da técnica, ao contrário do que ocorre no método de Bouix et al. (2005) e outros, como maneira de eliminar erros no posicionamento do hipocampo dentro do cérebro. Há, entretanto, estudos (Bernasconi et al. (2005)) que sugerem que há relação entre a posição e ângulo do hipocampo e a ocorrência de doenças neuro-degenerativas, como a epilepsia, relação que seria

perdida caso fosse feito o alinhamento entre amostras. Para trabalhos futuros esperamos, caso sejam comprovadas estas relações, utilizar a matriz de transformação usada para alinhar o hipocampo como um parâmetro de entrada de um algoritmo que utilize-se de vetores de características para classificar os hipocampos entre sadios e saudáveis.

Além disso, apesar de haver consenso sobre a relação entre a epilepsia e a perda de volume do hipocampo (Spoletini et al.,2009; Shamim et al. 2009; Heijer et al. 2010), ainda não há tratados definitivos sobre como se distribui a atrofia pela extensão do hipocampo. Bouix et.al (2005) aponta que a atrofia se dá em regiões específicas; Styner et al. (2001) acredita que a atrofia se espalha de maneira uniforme por todo o hipocampo; Apostlova et. al (2006) demonstra que a perda de volume da estrutura em casos de epilepsia se dá sempre em uma ordem pré-determinada. Desta forma, a ferramenta desenvolvida poderia dar suporte a pesquisas e estudos sobre a distribuição da atrofia pelo hipocampo, auxiliando em trabalhos de monitoramento e acompanhamento de pacientes ao longo de um período de tempo.

6 CONCLUSÃO

A técnica para análise do hipocampo baseada em Transformadas de Distância desenvolvida neste trabalho tem como característica o uso de métodos e conceitos simples de processamento de imagens digitais, o que torna sua implementação e, sobretudo seu entendimento, mais fáceis. Entretanto, a ferramenta, no estágio de desenvolvimento em que se encontra, não elimina a necessidade da análise dos resultados por um profissional capacitado. Para tanto pretende-se, em trabalhos futuros, incrementá-la com métodos estatísticos que estabeleçam a relação entre as amostras e o padrão e algoritmos de classificação que recebam vetores de características dos dados e sejam capazes de determinar a probabilidade de que uma amostra encontre-se atingida por uma doença degenerativa. Além disso, pode-se futuramente haver a integração do trabalho a um módulo de segmentação automática que possibilitaria a composição de uma ferramenta completa, que recebesse imagens vindas diretamente de máquinas de ressonância magnética e fornecesse um diagnóstico.

Por conta da ausência de análise estatística incorporada à ferramenta, sua real eficácia só poderá ser determinada quando submetida a testes sob a coordenação de profissionais capacitados em posse da classificação das amostras (ou seja, o diagnóstico do paciente). Porém, os resultados visuais obtidos até o presente momento parecem condizer com os dados de volume e indicar que a técnica tem potencial para ser refinada e melhorada.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APOSTOLOVA L.G., DINOVA I.D., DUTTON R.A., HAYASHI K.M., TOGA A.W., CUMMINGS J.L., THOMPSON P.M. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Brain**, 129: 2867–2873, 2006.

ASHBURNER J., FRISTON K.J. Voxel-Based Morphometry—The Methods, **NeuroImage** 11: 805–821, 2000.

BERNASCONI N., BERNASCONI A., CARAMANOS Z., ANTEL S. B., ANDERMANN F., ARNOLD D. L. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region, **Brain** 126:462-469, 2003.

BOUIX S., PRUESSNER J.C., COLLINS D.L., SIDDIQI K. Hippocampal shape analysis using medial surfaces, **NeuroImage** 25: 1077–1089, 2005.

CHUPIN M., GÉRARDIN E., CUIINGNET R., BOUTET C., LEMIEUX L., LEHÉRICY S., BENALI H., GARNERO L., COLLIOT O., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fully Automatic Hippocampus Segmentation and Classification in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Applied on Data From ADNI, **HIPPOCAMPUS** 19:579–587, 2009.

CLUETT J., About.com: Orthopedics, Disponível em: <http://orthopedics.about.com/cs/sportsmedicine/a/mri.htm>. Acessado em 06/09/2010.

CRUM W.R., HARTKENS T., HILL D.L.G. Non-rigid image registration: theory and practice, **The British Journal of Radiology**, 77, 2004.

FISHER R., PERKINS S., WALKER A., WOLFART E., Skeletonization/Medial Axis Transform. Disponível em: <http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/HIPR2/skeleton.htm> Acessado em 26/09/2010.

FRACKOWIAK R.S.J., ASHBURNER J.T., PENNY W.D., ZEKI S., FRISTON K.J. **Human Brain Function**, 2ª Edição, Academic Press, 2004.

GONZALEZ, R. C, WOODS, R.E. **Digital Image Processing**, 2.ed. Prentice Hall, 2002. 793p.

GUERIG G., JOMIER M., CHAKOS M., Valmet: A new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation, **MICCAI**, LNCS 2208: 516-528, 2001.

HEIJER T., LIJN F., KOUDSTAALL P.J., HOFMAN A., LUGT A., KRESTIN G.P., NIESSEN W.J, BRETELER M.M.B. A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. **Brain**, 133:1163-1172, 2010.

HOGAN R. E., WANG L., BERTRAND M. E., WILLMORE L. J., BUCHOLZ R.D, NASSIF A.S, CSERNANSKY J.G. MRI-based high-dimensional hippocampal mapping in mesial temporal lobe epilepsy, **Brain** 127:1731–174, 2004.

LEEMPUT K.V, BAKKOUR A., BENNER T., WIGGINS G., WALD L.L, AUGUSTINACK J., DICKERSON B.C, GOLLAND P., FISCHL B. Automated Segmentation of Hippocampal Subfields From Ultra-High Resolution In Vivo MRI, **HIPPOCAMPUS** 19:549–557 ,2009.

LIMA P.C. Wavelets: uma introdução, **Matemática Universitária**, 33:13-44, 2002.

LORENSEN, W. E. and CLINE, H. E. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. **Computer Graphics**, 21(4), 163-169, 1987.

MCCONNELL BRAIN IMAGING CENTRE, Montreal Neurological Institute – McGill University. Disponível em: www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC. Acessado em 28/09/2010.

MUELLER C., SCORZIN J., KOENIG R., URBACH H. , FIMMERS R, ZENTNER J, LEHMANN T., SCHRAMM J. Comparison of manual tracing versus a semiautomatic radial measurement method in temporal lobe MRI volumetry for pharmaco-resistant epilepsy. **Neuroradiology** 49:189–201, 2007.

PEIXOTO A., CARVALHO P.C.P., Esqueletos de Objetos Volumétricos, **PUC-Rio.Inf. MCC** 34/00, 2000. (a)

PEIXOTO A., VELHO L., Transformadas de Distância, **PUC-Rio.Inf. MCC** 35/00, 2000. (b)

PHAM D.L., XU C., PRINCE J.L., Current Methods in Medical Image Segmentation, **Annu. Rev. Biomed. Eng** 02:315–37, 2000.

PINTO S. C. D., CESAR-JR R. M., GOKCAY D., COSTA L. F. 3d Morphological Analysis Of Brain Mri Using Wavelets, SEM DATA.

PLUTA J., AVANTS B.B, GLYNN S., AWATE S., GEE J.C., DETRE J.A. Appearance and Incomplete Label Matching for Diffeomorphic Template Based Hippocampus Segmentation, **HIPPOCAMPUS** 19:565–571, 2009.

SCORZIN J. E., KÖNIG R, MÜLLER C., FIMMERS R., URBACH H., LEHMANN T., ZENTNER J., SCHRAMM J. Comparison of two different measurement techniques of hippocampal resection length in temporal lobe epilepsy: results of a prospective study, **Acta Neurochir (Wien)** 150: 785–795, 2008.

SHAEFER G., HASSANIEN A. E., JIANG J. **Computational Intelligence in Medical Imaging: Techniques and Applications**, 1.ed, Chapman and Hall/CRC, 2009. 504p.

SHAMIM S., HASLER G., LIEW C., SATO S., THEODORE W.H. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. **Epilepsia**, 50:1067-1071,2009.

SHEN L., SAYKIN A.J., KIM S., FIRPI H.A, WEST J.D, RISACHER S.L, MCDONALD B.C., MCHUGH T.L., WISHART H.A., FLASHMAN L.A. Comparison of Manual and Automated Determination of Hippocampal Volumes in MCI and Early AD, **Brain Imaging and Behavior** 4:86–95, 2010.

SPHARM Morphometric Software, por McPeck M.A. Disponível em <http://www.enallagma.com/SPHARM.php>. Acessado em 07/06/2010.

SPOLETINI I., CHERUBINI A., BANFI G., RUBINO I.A., PERAN P., CALTAGIRONE C., SPALLETTA G. Hippocampi, Thalami, and Accumbens Microstructural Damage in Schizophrenia: A Volumetry, Diffusivity, and Neuropsychological Study, **Schizophrenia Bulletin**, 2009.

STYNER M., GERIG G., Medial models incorporating object variability for 3D shape analysis, **IPMI**, 2001.

STYNER M., LIEBERMAN J.A, PANTAZIS D., GERIG G., Boundary and Medial Shape Analysis of the Hippocampus in Schizophrenia, **Medical Image Analysis**, MICCAI, 2004.

TAE W.S, KIM S.S, LEE K.U, NAM E, KIM K.W. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder, **Neuroradiology** 50:569–581, 2008.

ZITOVÁ B., FLUSSER J. Image registration methods: a survey, **Image and Vision Computing** , 21: 977–1000, 2003.

GLOSSÁRIO

PIXEL – contração de *Picture Element*, é a menor unidade de uma tela, um ponto individual em uma imagem, contendo coordenadas pela qual pode ser referenciado.

VOXEL – é o equivalente volumétrico do *pixel*. Uma imagem tri-dimensional pode ser constituída por *voxels*, cada um referenciado por três coordenadas (x, y, z).

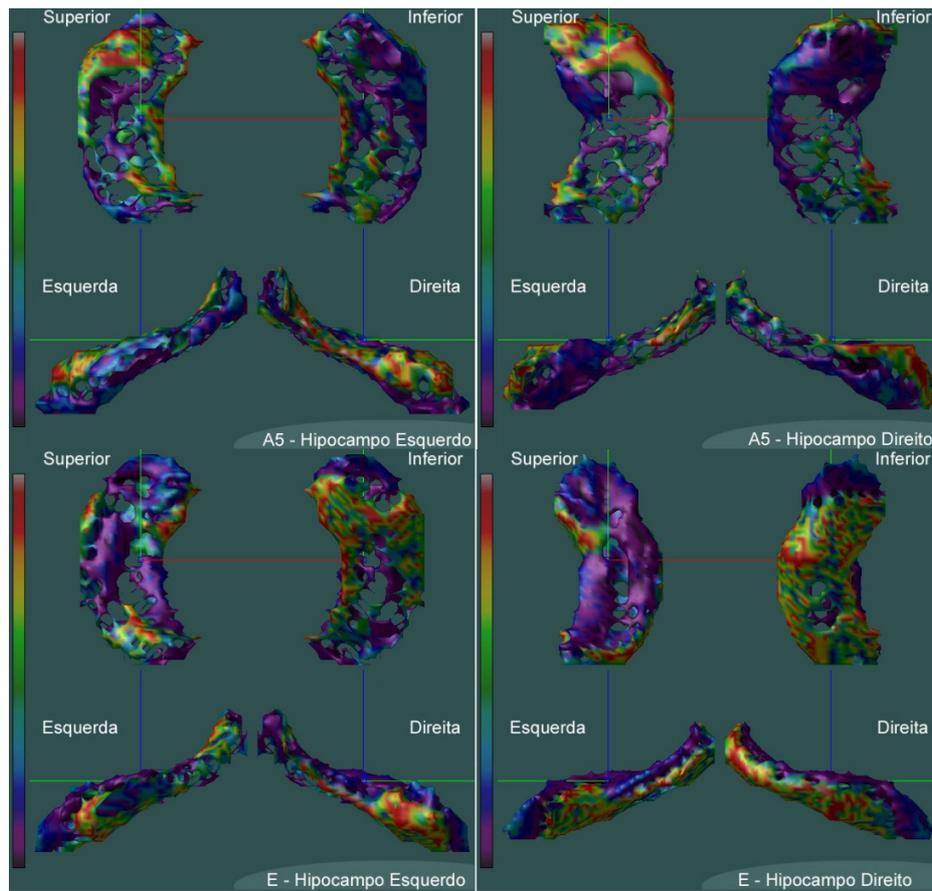
8 APÊNDICE A – VOLUME DAS AMOSTRAS

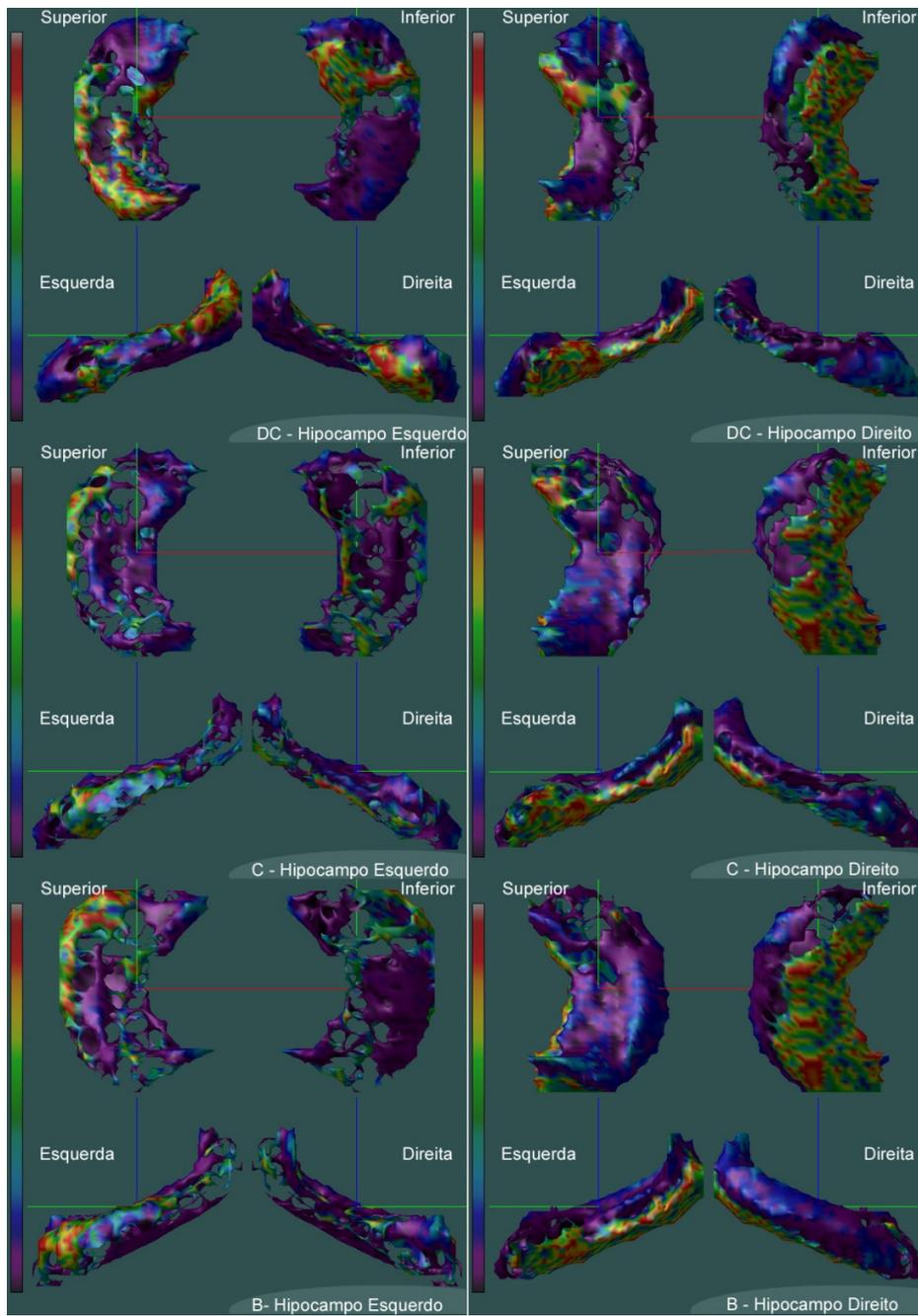
A tabela a seguir acompanhou as amostras recebidas e indica o volume das segmentações hipocampais realizadas manualmente. Estes dados foram usados para a definição do hipocampo padrão e para análise dos resultados obtidos.

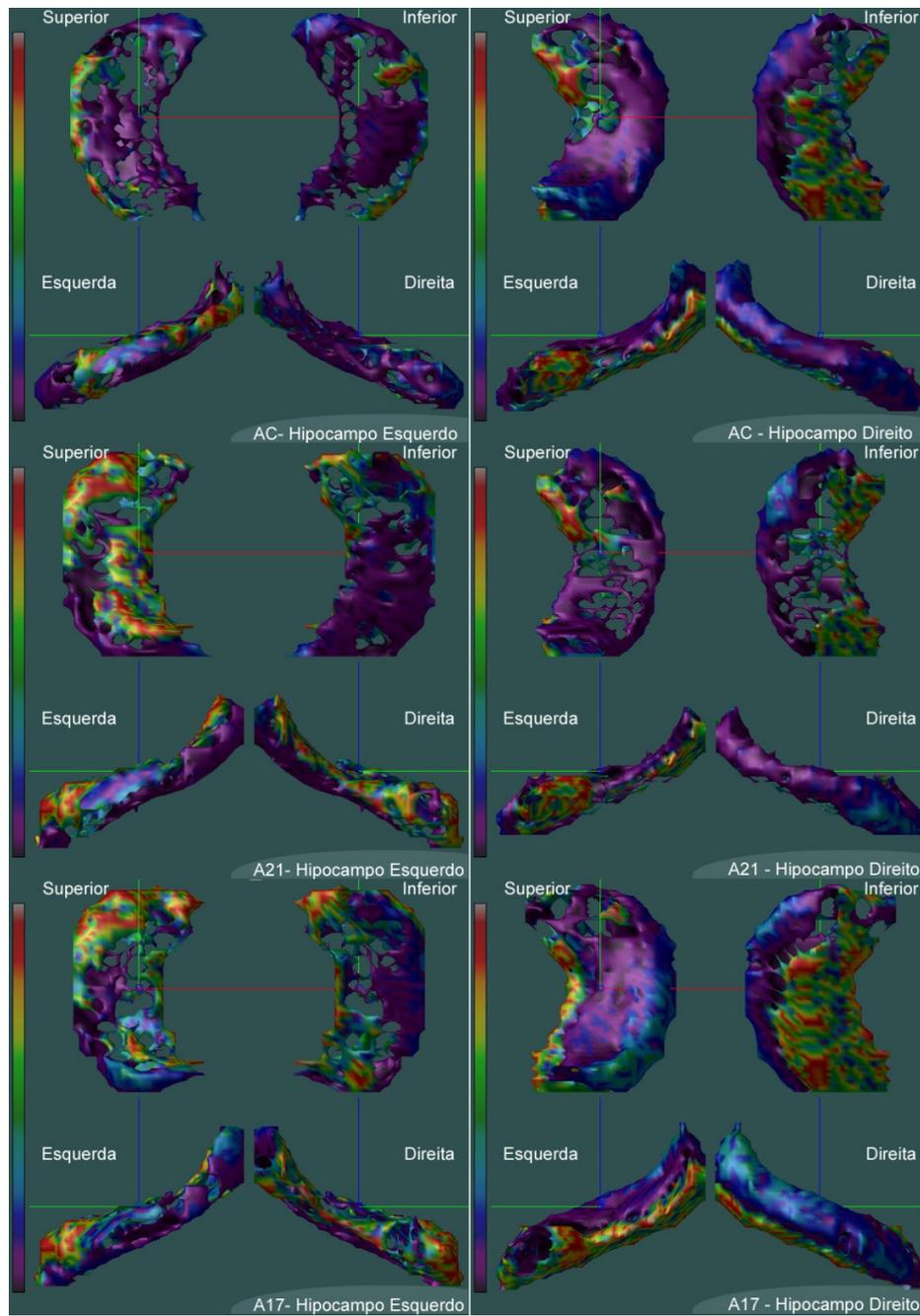
Todos os volumes estão expressos em mm³.

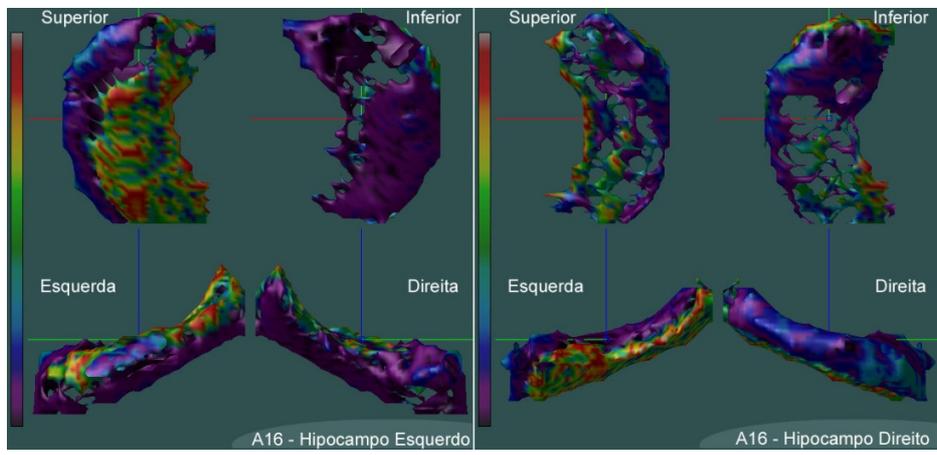
<i>Identificação</i>	<i>Hipocampo Esquerdo</i>	<i>Hipocampo Direito</i>
A1	2494	3296
A5	2741	2963
A7	3860	2292
A16	4147	3883
A17	2583	3908
A21	2625	3749
A	3064	3198
AC	3813	3914
B	3423	3598
C	3516	3079
D	2800	1168
DC	3390	3323
E	2608	2825

9 APÊNDICE B – OUTROS RESULTADOS OBTIDOS









10 APÊNDICE C – OUTRAS FORMAS DE VISUALIZAÇÃO

Nos resultados apresentados no texto e apêndice, pode-se julgar difícil distinguir o ponto ‘zero’, onde se passa das diferenças *amostra – padrão* para as *padrão – amostra*. Com o intuito de ajudar nesta tarefa, os dados podem ser visualizados separadamente, com escalas de cores diferentes. Abaixo, foram utilizados níveis de cinza e a escala personalizada *Hotmetal*, que simula tonalidades de metal aquecido.

A escala em tons de marrom/vermelho indica o volume presente no padrão e ausente na amostra (atrofia); a escala em níveis de cinza representa os volumes presentes na amostra que não existem no padrão (excesso). Os números ao lados das escalas indicam a distância máxima em cada caso. Acima, a vista frontal e, abaixo das escalas, as vista laterais esquerda e direita.

Entretanto, a função de concatenação de objetos com escalas de cores diferentes disponível na toolbox MINC não apresentou resultados satisfatórios e, assim, os mapas são apresentados sem o uso de renderização. Embora de menor “apelo visual”, as imagens permitem distinguir perfeitamente as diferenças e são uma alternativa para visualização que pode ser incorporada futuramente

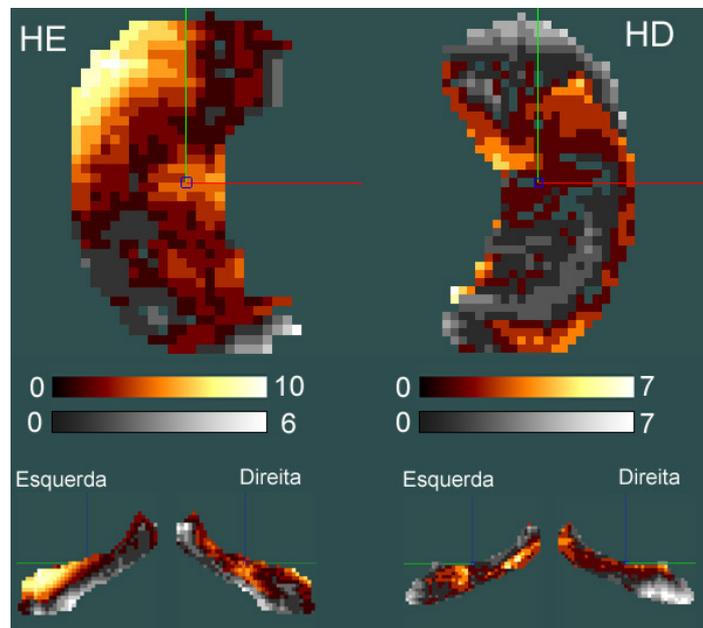


Figura 16: Amostra A1, mapas comparativos de distância

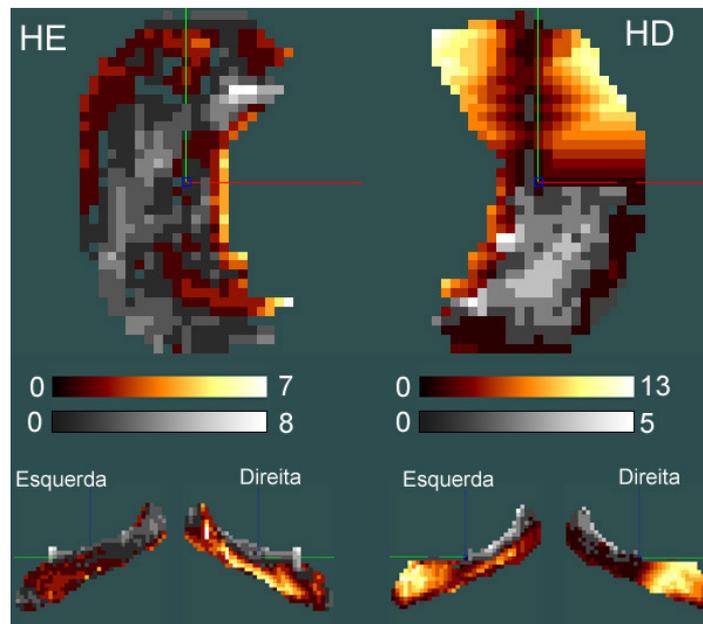


Figura 17: Amostra D, mapas comparativos de distância

11 APÊNDICE D – SEQUÊNCIA DE COMANDOS

A toolbox MINC é mantida pelo McConnell Brain Imaging Center do Instituto Neurológico de Montreal. Ela foi originalmente baseada no formato NetCDF, mas migrou para o formato HDF, que suporta arquivos maiores. No site www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC pode-se obter a versão mais atual do MINC para diversos Sistemas Operacionais, bem como softwares para visualização, registro e correções em imagens. O PINK tem sua utilização menos difundida, mas pode ser encontrado no site do autor: <http://www.esiee.fr/~coupriem/pink.tgz>

As linhas abaixo ilustram a sequência de comandos utilizados para geração dos mapas de distância de cada amostra sob a forma de um script desenvolvido na linguagem Python.

```
./distc amostra.pgm 60 distAmostra.pgm
./byte2long padrao.pgm padraoLong.pgm
./scale padraoLong.pgm 50 padraoScaled.pgm
./min distAmostra.pgm padraoScaled.pgm difPadAmostra.pgm
./long2byte difPadAmostra.pgm difPadraoAmostra.pgm

./distc padrao.pgm 60 distPadrao.pgm
./byte2long amostra.pgm amostraLong.pgm
./scale amostraLong.pgm 50 ~/amostraScaled.pgm
./min distPadrao.pgm amostraScaled.pgm difAmostraPad.pgm
./long2byte difAmostraPad.pgm difAmostraPadrao.pgm

./max difPadraoAmostra.pgm difAmostraPadra.pgm diferencas.pgm
```

```
./scale ~/difs.pgm 10 ~/difs.pgm  
./pgm2list ~/difs.pgm B ~/listaDifs.list  
./pgm2raw ~/difs.pgm ~/difs.raw  
./rawtominc -clobber -input ~/difs.raw ~/difs.mnc rs cs ds
```