

Estratégia para Segmentação de Tecidos Cerebrais, e o uso de Aprendizado de Máquina para validação dos resultados

Guilherme Seidyo Imai Aldeia

Relatório do projeto final desenvolvido para a disciplina Visão Computacional - Processamento de Imagens, ministrada pelo Prof. Dr. Francisco Zampiroli no terceiro quadrimestre de 2019.

I. INTRODUÇÃO

A visão computacional engloba técnicas que tem como entrada uma imagem, e como saída alguma informação obtida a partir dessa imagem. Por exemplo, podemos ter como entrada uma foto de manifestantes na rua, e como saída uma estimativa da quantidade de pessoas presentes; ou utilizar imagens de tomografia como entrada, obtendo uma probabilidade do paciente ter um tumor como saída. Para a neurociência, que teve várias revoluções nas técnicas de neuroimagem (técnicas que conseguem emitir radiação no sistema nervoso que, de alguma forma, interaja com as estruturas anatômicas e moleculares do sistema e possa ser capturado para análise de suas variações), podemos utilizar a visão computacional como uma ferramenta auxiliar no processo de análise dessas imagens.

Isso se torna interessante pois pode-se diminuir a quantidade de esforço necessário por profissionais que trabalham com a análise, e aumentar a produtividade a partir de um pré processamento. Outra possibilidade seria utilizar algoritmos de aprendizado de máquina que, automaticamente, realizam várias análises sobre as imagens e alertam os profissionais apenas se detectarem casos anômalos que merecem uma atenção — mas é claro que, para isso, precisamos de uma ferramenta confiável.

Uma das técnicas mais famosas de neuroimagem é a ressonância magnética funcional (fMRI), capaz de obter tanto informações sobre regiões de massa branca e massa cinzenta no cérebro, como de conectividade funcional entre as regiões. A ressonância tem como resultado uma imagem de 4 dimensões: as primeiras três sendo (x, y, z) as coordenadas de cada ponto no espaço tridimensional, obtido através da discretização e quantização do sinal; e a quarta dimensão sendo o tempo, que é obtido através da coleta de várias imagens em um intervalo definido de tempo, criando a série temporal do comportamento da atividade cerebral.

Quando analisamos uma imagem de duas dimensões, a unidade elementar formadora da imagem é o *pixel* — porém para imagens com três dimensões obtidas de ressonância, a unidade elementar que compõe a imagem final é chamada *voxel*, um cubo de volume mínimo que compõe a figura final.

Um problema que dificulta o uso das imagens de ressonância é que, em sua forma bruta, não pode ser diretamente empregada para experimentos de pesquisa, pois apresenta

ruídos gerados pelo movimento do paciente, interferências, entre outros artefatos. Além disso, quando queremos comparar uma imagem de ressonância, as diferenças morfológicas entre indivíduos pode fazer com que uma região composta por alguns *voxels* no indivíduo não estejam devidamente alinhadas, sendo necessário fazer transformações espaciais para mover as regiões do cérebro da imagem. Esse processamento é feito aplicando-se transformações de corpo rígido na imagem.

Por fim, uma suavização da imagem também costuma ser empregada, para “borrar” a imagem e diminuir sua resolução, aumentando sua relevância estatística (pois diferenças anatômicas sutis entre imagens diferentes são tratadas com mais proximidade do que em uma imagem de alta resolução).

A. Proposta

É de conhecimento, desde os anos 70, que pacientes esquizofrênicos apresentam diferenças estruturais no cérebro em relação à pacientes saudáveis [1]. Ainda, irmãos de indivíduos esquizofrênicos apresentam uma maior pré disposição a desenvolver o transtorno também, ou então o transtorno bipolar.

Dentre as variações estruturais no cérebro, podemos citar um aumento do volume dos ventrículos laterais, e um desvio na relação entre massa branca (conexões entre neurônios) e massa cinzenta (corpos celulares de neurônios).

Uma das tarefas comumente envolvida nas aplicações de visão computacional é a segmentação de objetos. Em uma imagem de ressonância, podemos utilizar métodos de segmentação para separar as massas branca e cinzenta, e então calcular a relação entre elas, buscando associar essa relação ao diagnóstico.

Estudos comprovaram que há uma dilatação dos ventrículos laterais, e uma alteração da proporção entre massa cinzenta e massa branca [2] em pacientes com esquizofrenia. Uma forma de quantificar isso para usar em classificadores é associar uma imagem com a razão massa branca/massa cinzenta, e usar esses dados associados com o diagnóstico.

Dito isso, devido às alterações estruturais conhecidas que ocorrem em cérebros de pacientes esquizofrênicos e, por apresentam potencial de serem medidas por métodos de visão computacional, a proposta do projeto é criar uma *pipeline* de pré-processamento de imagens de ressonância (focando apenas no aspecto anatômico/estrutural), com o objetivo de utilizar os

dados processados em modelos de aprendizado de máquina, e medir a acurácia obtida.

II. DADOS

Para realizar este projeto, é necessário uma base de dados que apresente algumas características:

- Acesso aberto - todos os dados de ressonância precisam ser disponibilizados;
- Grande quantidade de imagens - os modelos de aprendizado de máquina podem requerir uma grande quantidade de amostras para que efetue um treinamento adequado, sem *overfit* ou *underfit*;
- Descrição das imagens - para que se possa associar os resultados dos processamentos com o diagnóstico dos indivíduos analisados.

Uma série de bases de dados atualmente são publicamente disponíveis para contribuir com pesquisas na área do processamento dessas imagens.

As imagens utilizadas nesse projeto tem origem do site *openneuro*¹, que disponibilizou imagens de ressonância de pessoas esquizofrênicas, pessoas saudáveis, e os irmãos de cada grupo. As imagens disponibilizadas não estão disponíveis com um pré processamento dos dados aplicado.

Utilizando os dados da base, temos 4 tipos possíveis de classificação:

- Indivíduo esquizofrênico;
- Irmão/Irmã do esquizofrênico;
- Indivíduo saudável;
- Irmão/Irmã do saudável.

Pela documentação da página que disponibilizou os dados, alguns dados estão faltando - sub-23, sub-25, sub-48, e foram desconsiderados. Ainda, o download dos arquivos resultou em 3 arquivos corrompidos, que também foram desconsiderados.

III. PROCESSAMENTO

O processamento aplicado às imagens deve apresentar como saída a segmentação da massa branca e massa cinzenta, de forma que possam ser feitas comparações entre os indivíduos. As etapas aplicadas são descritas à seguir.

Para auxiliar a visualização da aplicação dos processamentos, foi feita uma função que desenha diversas fatias do cérebro nos três eixos anatômicos: axial, sagital e coronal.

A. Carregamento do arquivo

O primeiro passo envolve abrir o arquivo de ressonância. Essas imagens são tipicamente salvas com extensão **.nii.gz**, e podem ser lidas diretamente utilizando a biblioteca *nibabel*. O resultado é apresentado na figura 1, onde é possível perceber que a imagem está rotacionada.

Ainda, durante o carregamento inicial, é aplicada uma rotação em todas as fatias da imagem para que a cabeça fique na orientação natural, e então os níveis de cinza são normalizados para a escala [0, 255].

¹A base de dados pode ser acessada aqui <https://openneuro.org/datasets/ds000115/versions/00001>, e o artigo completo dos pesquisadores que disponibilizaram os dados pode ser acessado aqui <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358772/>

B. Skull stripping e corte da imagem

Após a primeira etapa, é necessário isolar o cérebro do restante da imagem (que contém nervos, ossos, músculos, entre outros), tarefa chamada na literatura de *skull stripping*. Para isso, é utilizada a biblioteca *deepBrain*, que usa uma rede neural de classificação de imagens (previamente treinada, de forma que só é preciso instanciar um objeto e utilizá-lo) para encontrar as regiões com alta probabilidade de corresponderem ao cérebro, retornando uma máscara que é aplicada à imagem, isolando o cérebro do restante das informações.

Ainda, para ajustar as dimensões da imagem à dimensão do cérebro, é feito um corte nos 3 eixos da imagem (largura, altura, profundidade) das regiões que possuem apenas *voxels* nulos.

O resultado final dessa etapa está ilustrado na figura 2.

C. Determinação das regiões de massa branca e massa cinzenta

Para fazer a segmentação, será utilizado o método de limiar (*threshold*). Porém há o problema em se determinar o valor a ser utilizado, assim como o método de limiarização.

Para imagens onde o histograma apresenta duas regiões claras, é possível utilizar o método de Otsu, mas pelo histograma apresentado como exemplo, vemos que não temos dois picos evidentes 3, apesar de ser possível identificar duas regiões com máximos locais.

A determinação das regiões então será feita da seguinte forma. Primeiro, um histograma da imagem inteira será calculado, e a quantidade de valores para o nível de brilho 0 será descartado (para não considerar o fundo). Então, a curva do histograma será filtrada com um filtro de média móvel (passa baixa) para suavização, e por fim uma técnica de detecção de picos de processamentos de sinais é aplicada ao resultado, encontrando os valores que apresentam característica de pico (ser maior que seus vizinhos).

O resultado será um vetor contendo todos os níveis de brilho que foram caracterizados como picos. Aqui, assumimos que o nível de menor valor corresponde à massa cinzenta, e o nível de maior valor à massa branca.

Claro que, dentro de cada tecido, existe uma variação pequena nos níveis de brilho, de forma que uma margem será considerada para cada um; e toda a região que não pertencer a nenhum dos dois intervalos é desconsiderada.

Por exemplo, suponha que os picos encontrados foram [100, 120, 140], e que definimos a margem como 10: o pico que corresponde à massa cinzenta é o de menor valor (100), e o que corresponde à massa branca o de maior (140). Os picos e as margens definem as regiões de cada massa. Para a massa branca, os *voxels* no intervalo [*pico* - *margem*, 255] são considerados, e para a massa cinzenta o intervalo [*pico* - *margem*, *pico* + *margem*]. A massa cinzenta é limitada no intervalo pois o líquido cefalorraquidiano é capturado pela ressonância e está nas regiões de menor nível [3].

O líquido cefalorraquidiano (ou líquido) é produzido pelos plexos coróides, localizados principalmente nos ventrículos



Figura 1. Imagem carregada sem a aplicação de nenhum pré processamento.

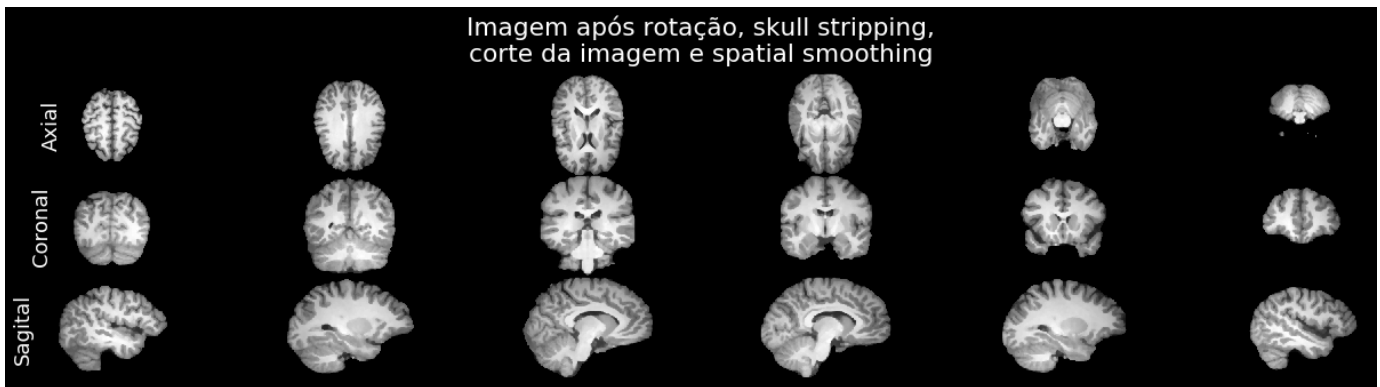


Figura 2. Imagem após aplicar o *skull stripping* e o corte da imagem.

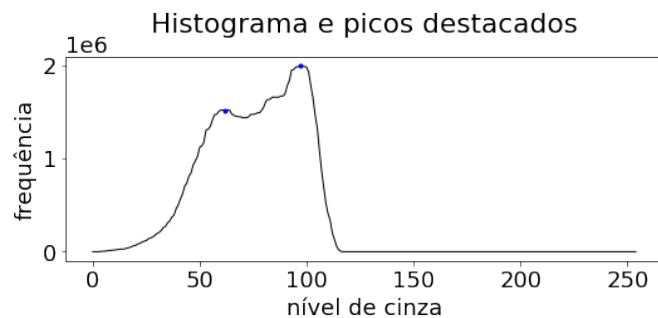


Figura 3. Histograma da imagem após aplicar *skull stripping*, com os picos encontrados destacados.

laterais, e é uma substância que circula pelo sistema nervoso central. Sua concentração é grande nos ventrículos, mas também é encontrado pela superfície do cérebro, podendo ser interessante medir sua quantidade.

Essa estratégia é boa pois não faz o uso de um limiar fixo, se ajustando para as diferentes imagens.

A margem é fixada pois, entre as imagens, podem mudar as ocorrências dos picos, mas a curva será bem caracterizada, qualitativamente próxima do histograma 3. Experimentos preliminares mostraram que a discrepância entre as quantidades de massas é muito maior quando a margem é selecionada de

forma dinâmica.

D. Segmentação da massa branca e cinzenta

Para ilustrar esse processo, será utilizado o dado de ressonância de um indivíduo esquizofrênico. É possível reparar no grande tamanho dos ventrículos laterais, tanto na imagem sem processamento, quanto nas imagens processadas e segmentadas.

Uma prática que costuma ser utilizada no processamento de neuroimagens é aplicar filtros de suavização para diminuir as possíveis diferenças entre indivíduos, deixando a imagem com uma pior definição mas aumentando a relevância estatística dos resultados (técnica chamada de *spatial smoothing*).

Para a segmentação, serão feitas duas cópias da imagem, cada uma correspondendo a um tecido. Então, essas duas imagens serão suavizadas utilizando um filtro *Gaussian Blur*. Como as imagens de ressonância possuem 3 dimensões, e o filtro é feito para trabalhar com imagens de duas dimensões, esse filtro será aplicado sucessivamente na imagem em todos os eixos possíveis, utilizando um kernel de valor baixo (3).

Os picos encontrados na etapa anterior então serão utilizados nas imagens suavizadas para segmentar as regiões. Após isso, como os valores de limiar são ajustados de forma dinâmica, pode ser que ocorra uma sobreposição entre as massas, fazendo com que algumas regiões sejam consideradas tanto como massa branca quanto como massa cinzenta. Nesse



Figura 4. Massa branca segmentada.



Figura 5. Massa cinzenta segmentada.



Figura 6. Líquido cefalorraquidiano segmentado.

caso, a intersecção entre as duas imagens é descartada de ambas.

O resultado final pode ser conferido nas imagens 4 e 5.

Além dessas, o líquido cefalorraquidiano também será medido. Como esse líquido preenche o espaço dos ventrículos, espera-se usar a quantidade desse líquido como um dos parâmetros para o modelo de aprendizado de máquina. Utilizando todos os valores menores que o menor pico subtraído da margem ($[0, threshold - margin]$) podemos segmentar o líquido cefalorraquidiano (como ilustrado na figura 6).

A separação dos tecidos não pode ser feita localmente, considerando cada fatia ao longo de um eixo, pois nem todas as fatias podem apresentar os 3 tecidos que estão sendo segmentados, de forma que o histograma local falhe em apresentar picos corretamente, por isso a análise precisa ser feita utilizando o histograma global.

IV. METODOLOGIA

Para avaliar o desempenho do método de segmentação, serão utilizados dois classificadores simples - o *K-nearest-neighbors* (KNN) e o *Support vector machine* (SVM).

Nas imagens de ressonância processadas, podemos fazer a segmentação dos seguintes tecidos: Em uma imagem de ressonância temos 3 tecidos:

- **Massa branca**, que corresponde às conexões dos neurônios. Sua coloração se dá pois os axônios costumam ser envolvidos pela bainha de mielina, um revestimento criado pelos oligodendrócitos que aumenta a velocidade de propagação de potenciais de ação. Esse revestimento acaba apresentando uma cor mais clara e, macroscopicamente, vemos regiões com alta concentração de conexões com uma coloração mais esbranquiçada;
- **Massa cinzenta**, que corresponde aos corpos celulares dos neurônios (chamados de soma). Geralmente, no cérebro, temos regiões corticais (que são aquelas com sulcos e giros), onde ficam os corpos neuronais. Então, na superfície de todo o telencéfalo, temos uma concentração de somas, que possuem uma coloração cinza;
- **Líquido cefalorraquidiano**, que é produzido pelo plexo coroide, localizado principalmente nos ventrículos laterais, e é um fluido que circula no espaço interno do sistema nervoso central. o nível de cinza desse líquido é próximo de zero, e dificilmente é notado visualmente. Por ser um líquido que ocupa o espaço interno e preenche os ventrículos (ventrículos laterais, terceiro e quarto ventrículo), sua segmentação permite ter uma noção das dimensões dos ventrículos.

Devido aos diferentes tecidos, serão criadas várias bases de dados, onde cada uma utiliza um dos seguintes tecidos como atributo, para que o classificador busque, por meio desse atributo, classificar o diagnóstico de esquizofrenia. Espera-se com isso encontrar os atributos que resultam numa maior acurácia, podendo ser um indicador de que eles podem ser mais relevantes na determinação do diagnóstico.

Além dos três atributos citados (primários), um atributo resultante da divisão da massa branca pela massa cinzenta será utilizado (atributo secundário), de forma a combinar dois atributos em um.

Além disso, como não se pode afirmar nada sobre os irmãos dos esquizofrênicos, uma classificação sem essa classe será feita, excluindo também os irmãos do controle para balancear a quantidade de indivíduos saudáveis e esquizofrênicos na base de dados.

As bases são divididas em treino e teste na proporção 80/20, e os dados de teste são usados exclusivamente para testes, de forma a evitar que o modelo seja exposto à esses dados durante o treinamento.

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tabelas V e V apresentam a acurácia obtida pelos modelos quando o atributo utilizado é variado. O melhor resultado obtido foi pelo KNN no caso em que os irmãos são descartados da base de dados.

No geral, o desempenho dos modelos é sempre superior a 0.5 de acurácia quando os irmãos não são considerados, mas na situação oposta a acurácia cai drasticamente.

KNN	white-gray	white	gray	csf
Com irmãos	0.210	0.105	0.368	0.157
Sem irmãos	0.875	0.625	0.500	0.625

SVM	white-gray	white	gray	csf
Com irmãos	0.368	0.368	0.368	0.368
Sem irmãos	0.750	0.500	0.500	0.500

Pelas acuárias, podemos ver que sempre que os irmãos dos esquizofrênicos e do controle são utilizados, os dois classificadores não conseguem atingir uma acurácia maior que 0.3. Esse número pode ser baixo, mas é necessário um estudo mais aprofundado para decidir se é um bom resultado ou não (uma acurácia baixa que supera a acuária de alguns médicos já é suficiente para dizer que o modelo tem um bom desempenho, mas é preciso avaliar se esse resultado ocorreu ao acaso (utilizando um teste estatístico de p-valor)).

Quando são utilizados apenas pacientes esquizofrênicos e controle, a acuária é sempre maior ou igual que 0.5 para qualquer tecido que seja utilizado como atributo. O que apresenta maior acurácia é quando utilizamos a relação entre massa branca/massa cinzenta como atributo, obtendo uma acurácia de 0.875. Outro cuidado que temos que tomar aqui é que tanto a partição de treino quanto a de teste não são absurdamente grandes. Alguns modelos requerem uma quantidade muito grande de dados para proporcionar uma boa tarefa de predição, então apesar do alto valor, um estudo mais detalhado faz-se necessário para afirmar que os modelos realmente apresentaram um desempenho bom).

De forma geral, os modelos apresentam dados interessantes mas devemos tomar cuidado ao interpretar os dados ou tirar conclusões.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Dr. Francisco Zampiroli, pelo auxílio em pensar nas estratégias utilizadas neste projeto.

REFERÊNCIAS

- [1] Eve Johnstone, Timothy Crow, Chris Frith, Janet Husband, and L Kreel. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2:924–6, 11 1976.
- [2] Lynn Delisi, Kamila Szulc-Lerch, Hilary Bertisch, Magdalena Majcher, and Kyle Brown. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8:71–8, 02 2006.
- [3] Omer Faruk Gulban, Marian Schneider, Ingo Marquardt, Roy A. M. Haast, and Federico De Martino. A scalable method to improve gray matter segmentation at ultra high field mri. *PLOS ONE*, 13(6):1–31, 06 2018.