

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto



Segmentação Automática de Lesões de Esclerose Múltipla em Imagens de Ressonância Magnética

Rafaela Inês Pires Pinto

VERSÃO DE TRABALHO

Dissertação realizada no âmbito do Mestrado em Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Doutor João Manuel R. S. Tavares, Faculdade de Engenharia da
Universidade do Porto

Co-orientadora: Prof. Doutora Sandra Rua Ventura, Escola Superior de Saúde do
Politécnico do Porto

Porto, janeiro de 2017

Resumo

A esclerose múltipla é o distúrbio neurológico mais comum diagnosticado em jovens adultos. As suas causas ainda não são totalmente compreendidas e os investigadores continuam a procurar respostas. Embora a doença não possa ser curada ou prevenida, neste momento, os tratamentos disponíveis permitem reduzir a gravidade da mesma e retardar a sua progressão. Torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e de processamento e análise de imagens para facilitar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado por parte dos médicos para uma melhor qualidade de vida do paciente.

Este relatório descreve o trabalho desenvolvido no âmbito da unidade curricular de Preparação da Dissertação do Mestrado em Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto e tem como principal objetivo, apresentar uma revisão bibliográfica das técnicas a usar no projeto de Dissertação. Assim, neste trabalho serão abordados conceitos fundamentais sobre a doença de esclerose múltipla e da técnica de ressonância magnética, bem como alguns conceitos sobre as principais etapas de processamento e análise de imagem e o estado da arte das diferentes metodologias propostas para cada uma dessas etapas. Por fim, será apresentado um cronograma correspondente ao trabalho desenvolvido e a desenvolver no âmbito do projeto de Dissertação. Em resumo, será efetuado o estado da arte, o estudo e a apresentação de técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação para análise de imagens de ressonância magnética (RM) provenientes de doentes com esclerose múltipla (EM).

Através deste trabalho, confirma-se que esta temática é bastante atual, com inúmeros artigos propostos com resultados promissores para análise e classificação das lesões de EM. No entanto, a segmentação automática surge como um grande desafio e preocupação, uma vez que muitos métodos oferecem soluções limitadas e raramente abordam a complexidade da doença. O estudo de técnicas de processamento e análise de imagem, nomeadamente da etapa de pré-processamento e segmentação torna-se fulcral para obtenção de bons resultados.

Abstract

Multiple sclerosis is one of the most common neurological disorder diagnosed in young adults. It's causes are still not fully understood and researchers continue to search for answers. Although the disease can not be cured or prevented, the available treatments nowadays reduce its severity and delay its progression. It is becoming increasingly necessary to use techniques of imaging and image processing and analysis to facilitate early diagnosis and appropriate treatment by doctors for a better quality of life of the patient.

This report describes the work carried out within the curricular unit of "Preparation of the Dissertation" of the Master in Biomedical Engineering - Faculty of Engineering of the University of Porto and had as main purpose to present a bibliographic review of the techniques to be used in the Dissertation project. Thus, in this work we will discuss fundamental concepts about multiple sclerosis disease and the magnetic resonance technique, as well as some concepts about the main stages of image processing and analysis and the state of art of the different methodologies proposed for each of these stages. Finally, a schedule corresponding to the future work will be presented within the framework of the Dissertation project. In summary, will be performed the state of art, the study and presentation of preprocessing, segmentation and classification techniques for analysis of magnetic resonance imaging (MRI) from patients with multiple sclerosis (MS).

Through this work, there is the confirmation that this theme is very current, with numerous articles proposed along with promising results for analysis and classification of MS lesions. However, the automatic segmentation emerged as a major challenge and concern, since many solutions and methods are limited and rarely address the complexity of the disease. The study processing and image analysis techniques, including preprocessing and segmentation stage are crucial to obtain good results.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João Manuel R. S. Tavares, pelo apoio fornecido ao longo da elaboração deste projeto, pela constante disponibilidade, orientação e compreensão.

À Professora Doutora Sandra Rua Ventura, pela ajuda e incentivo prestados e pela sua disponibilidade e supervisão.

Ao técnico Vítor Silva, da Unidade de Ressonância Magnética do Serviço de Radiologia do Hospital de S. João, pela disponibilidade e apoio prestados.

A todos os que possibilitaram o desenvolvimento deste relatório e que de alguma forma me acompanharam e incentivaram ao longo dos dias, especialmente à minha família.

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	v
Índice	vii
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	xi
Abreviaturas e Símbolos	xiii
Capítulo 1	1
Introdução à Dissertação e à sua Estrutura	1
1.1 - Enquadramento	1
1.2 - Objetivos e Metodologia	4
1.3 - Estrutura da Dissertação	5
Capítulo 2	7
Fundamentos de Esclerose Múltipla	7
2.1 Descrição da doença	7
2.2 Características epidemiológicas e clínicas	9
2.3 Critérios de Diagnóstico	10
2.4 Tratamento da Doença	12
2.5 Considerações Finais	13
Capítulo 3	14
Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla.....	14
3.1 Princípios Físicos.....	14
3.1.1 Núcleo de Hidrogénio e fenómeno de precessão	15
3.1.2 Tempos de Relaxação.....	16
3.2 Aquisição de imagens	17
3.2.1 Equipamento	17
3.2.2 Protocolo para estudo cerebral	18

3.2.3 Sequências de Pulsos	19
3.3 Características Imagiológicas das lesões	21
3.4 Fatores Condicionantes em RM.....	22
3.5 Considerações Finais	24
 Capítulo 4.....	25
Processamento e Análise de Imagem na detecção de lesões de Esclerose Múltipla por Ressonância Magnética - Introdução e Estado da Arte	25
4.1 Principais Etapas do Processamento e Análise de Imagem	25
4.1.1 Aquisição	27
4.1.2 Pré-processamento	27
4.1.3 Segmentação	27
4.1.4 Análise e Reconhecimento	28
4.2 Técnicas para pré-processamento de imagens médicas	29
4.2.1 Principais etapas de pré-processamento aplicadas ao estudo de EM	29
4.2.2 Trabalhos Relacionados	30
4.3 Técnicas para segmentação de imagens médicas	34
4.3.1 Características utilizadas para segmentação de lesões.....	35
4.3.2 Classificação das abordagens de segmentação de lesões	36
4.3.3 Trabalhos Relacionados	36
4.4 Técnicas para classificação de imagens médicas	45
4.4.1 Trabalhos Relacionados	46
4.5 Validação dos métodos propostos.....	52
4.5.1 Métricas de Qualidade	52
4.5.2 Descritores de Forma	56
4.6 Considerações Finais	57
 Capítulo 5	59
Conclusões e Trabalho Futuro	59
5.1 Conclusões Finais	59
5.2 Trabalho Futuro	63
 Referências	65

Lista de figuras

Figura 1.1 - Predominância de EM na Europa em 2012. A EM afeta mais de 600 000 pessoas na Europa (adaptado de (Giovannoni G. et al, 2016)).	2
Figura 1.2 - Ilustrações das lesões descritas por <i>Charcot</i> , espalhadas na matéria branca do cérebro, particularmente em torno dos ventrículos (retirado de (Murray, 2005)).	2
Figura 2.1 - Evolução clínica esquemática das diferentes formas de EM (retirado de (Dua & Rompani, 2008)).	8
Figura 2.2 - Prevalência de esclerose múltipla no mundo. O número estimado de pessoas com EM aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões em 2013 (retirado de (Federation, 2013)).	10
Figura 3.1 - Representação das diferentes orientações dos átomos de hidrogénio, momentos magnéticos orientados aleatoriamente e segundo o campo magnético β_0 - fenómeno de precessão (adaptado de (C. Westbrook, 2014)).	15
Figura 3.2 - Equipamento de ressonância magnética e respetivos componentes (adaptado de (MedicalChillers, 2015)).	17
Figura 3.3 - Lesões de EM na sequência FLAIR no plano axial (esquerda) e no plano sagital (direita) dispostas perpendicularmente aos ventrículos laterais em configuração “ <i>Dawson Fingers</i> ” (retirado de (Trip & Miller, 2005)).	21
Figura 3.4 - Imagens axiais de RM cerebral com lesões de EM: a) imagem T1-W; b) imagem T2-W; c) imagem DP-W; e d) imagem FLAIR, respetivamente. Os tecidos moles são mais distinguíveis na imagem T1-W, enquanto que as lesões são mais perceptíveis na sequência FLAIR e T2-W, sendo estes dois tipos os mais utilizados para segmentação (retirado de (Lladó et al., 2012)).	22
Figura 3.5 - a) Artefacto devido ao fluxo do LCR nos ventrículos; b) Artefacto de suscetibilidade magnética (Lavdas et al., 2014); c) Artefacto devido ao movimento do paciente durante a aquisição das imagens (Doyon et al., 2004)	23
Figura 4.1 - Etapas fundamentais no processamento e análise de imagem e principais objetivos.	26
Figura 4.2 - Esquema da sequência de pré-processamento usada por <i>Cabezas</i> e seus colaboradores (adaptado de (Cabezas, Valverde, et al., 2014)).	33
Figura 5.1 - Diagrama de <i>Gantt</i> relativo ao planeamento da dissertação.	64

Lista de tabelas

Tabela 2.1 - Tipos de esclerose múltipla (adaptada de (Courtney, 2006)).	8
Tabela 2.2 - Critérios de <i>McDonald</i> para diagnóstico de EM (adaptada de (Barkhof et al., 2013)).	11
Tabela 3.1 - Relação entre a parte do sistema e alguns tipos de artefactos presentes em IRM.	24
Tabela 4.1 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão de etapa de pré-processamento.	30
Tabela 4.2 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão de etapa de segmentação.....	37
Tabela 4.3 - Principais características para análise das lesões de EM.	46
Tabela 4.4 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para classificação de lesões de EM.	47
Tabela 4.5 - Medidas comumente utilizadas para avaliação dos métodos de segmentação de lesões de EM.	56
Tabela 4.6 - Exemplos de descritores de forma e respectivas fórmulas.	57
Tabela 5.1 - Resumo dos resultados apresentados em alguns dos artigos analisados.	61

Abreviaturas e Símbolos

Lista de abreviaturas

BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
BSE	<i>Brain Surface Extractor</i>
CNN	<i>Neural Cellular Network</i> (Rede Celular Neuronal)
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DIR	<i>Double inversion recovery</i>
DP-W	Imagem ponderada em Densidade Protónica
DSC	<i>Dice Similarity Coefficient</i> (Coeficiente de similaridade Dice)
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMB	Esclerose Múltipla Benigna
EMM	Esclerose Múltipla Maligna
EMRR	Esclerose Múltipla Remissiva-Recorrente
EMPP	Esclerose Múltipla Progressiva Primária
EMPR	Esclerose Múltipla Progressiva-Recorrente
EMPS	Esclerose Múltipla Progressiva Secundária
EPI	<i>Edge Preservation Index</i> (Índice de Preservação de Orlas)
FCM	<i>Fuzzy c-means</i>
FID	<i>Free induction decay</i> (Decaimento de indução livre)
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FN	<i>False negative</i> (falso negativo)
FP	<i>False positive</i> (falso positivo)
fRM	Ressonância Magnética funcional
GM	<i>Gray matter</i> (matéria cinza)
HMMRF-EM	<i>Hidden Markov random field-expectation maximization</i>
IIH	<i>Intensity inhomogeneity</i> (inomegeneidade de intensidade)
IQI	<i>Universal Image Quality Index</i> (índice de qualidade de imagem universal)
IR	Inversão-recuperação

IRM	Imagens de Ressonância Magnética
ITK	<i>Insight Toolkit</i>
kNN	<i>k-Nearest Neighbour</i> (vizinhança k-mais próxima)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAE	<i>Mean Absolute Error</i> (erro absoluto médio)
MATLAB	MATrix LABoratory
McStrip	<i>Minneapolis Consensus Strip</i>
MRF	<i>Markov random field</i> (campo aleatório de Markov)
MSE	<i>Mean Square Error</i> (erro médio quadrático)
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
PEV	Potenciais evocados
<i>Pixel</i>	<i>Picture elemento</i> (elemento de imagem)
PSNR	<i>Peak Signal to-Noise Ratio</i> (relação sinal-ruído de pico)
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Redes Neurais Artificiais
ROI	<i>Region of interest</i> (região de interesse)
SNC	Sistema Nervoso Central
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i> (relação sinal-ruído)
SPM2	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SSIM	<i>Structural Similarity Information Measurement</i> (medição de informação de similaridade estrutural)
STIR	<i>Short tau inversion recovery</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TICV	<i>Total intracranial volume</i> (volume intracranial total)
TLE	<i>Trimmed Likelihood Estimator</i>
TN	<i>True negative</i> (verdadeiro negativo)
TP	<i>True positive</i> (verdadeiro positivo)
TR	Tempo de repetição
T1-W	Imagem ponderada em T1
T2-W	Imagem ponderada em T2
VIF	<i>Visual Information Fidelity</i> (fidelidade de informação visual)
<i>Voxel</i>	<i>Volume elemento</i> (elemento de volume)
WM	<i>White matter</i> (matéria branca)

Lista de símbolos

a	Campo de polarização
B	Ruído aditivo
σ	Desvio padrão
T	Tesla
Hz	Hertz
MHz	Mega-Hertz
ω_0	Frequência de precessão ou de <i>Larmor</i>
γ	Razão giromagnética
β_0	Campo magnético externo

Capítulo 1

Introdução à Dissertação e à sua Estrutura

No capítulo inicial é apresentado um breve enquadramento da temática em estudo, bem como os objetivos delineados e a metodologia a aplicar no mesmo. Por fim, apresenta-se a estrutura da dissertação e uma descrição simples da abordagem em cada capítulo.

1.1 Enquadramento

O sistema nervoso representa uma rede de comunicações internas do organismo. É o principal regulador de todas as nossas ações (voluntárias e involuntárias), exercendo controlo sobre quase todas as atividades que ocorrem no nosso corpo. Este controlo é feito através da transmissão de estímulos que percorrem os diversos circuitos neuronais e pela libertação de mediadores químicos através das terminações encontradas nas células nervosas para as diferentes partes do corpo. O sistema nervoso central (SNC) é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal, protegidos pelo crânio e coluna vertebral, respetivamente. Compreender e conhecer o seu funcionamento é uma tarefa bastante desafiadora devido à sua complexidade (Seeley, Tate, & Stephens, 2003).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que a esclerose múltipla (EM) atinja cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo e mais de 5000 em Portugal, Figura 1.1 (Dua & Rompani, 2008). Considerada uma doença autoimune que afeta o cérebro e a medula espinal, é também a mais comum das doenças desmielinizantes. A EM é incurável, crónica e progressiva, apresentando como característica a presença de múltiplas placas na substância branca encefálica e medular, manifestando-se a partir das lesões, por sinais e sintomas neurológicos que podem agravar-se com a evolução da doença. Isso acontece porque o sistema imunológico do corpo confunde células saudáveis com as "intrusas", e ataca-as provocando lesões no cérebro. O sistema imune do paciente corrói a bainha protetora que reveste os nervos, conhecida como bainha de mielina (Minguetti, 2001).



Figura 1.1 - Predominância de EM na Europa em 2012. A EM afeta mais de 600 000 pessoas na Europa (adaptado de (Giovannoni G. et al, 2016)).

A esclerose múltipla é uma doença neurológica documentada na literatura médica desde o início do século XIX. Casos de descrições prévias, possivelmente tratando-se de esclerose múltipla, são encontrados desde o ano de 1380. Porém, pensa-se que esta foi registrada pela primeira vez em 1822 no diário de *Augustus d'Este*, que provavelmente tinha a doença e a descreveu ao longo de 25 anos, no seu diário pessoal contribuindo para a sua compreensão (Herndon, 2003)(Frankel, 1994). *Jean Martin Charcot*, neurologista francês, procedeu em 1868 conjuntamente com *Edmé Vulpian*, à primeira descrição histológica completa da doença com limites bastante imprecisos das lesões, Figura 1.2. Após analisar a autópsia de jovens pacientes que sofriam de tremores e de paralisias verificou a presença de placas cinzentas espalhadas na medula espinal e no cérebro (Murray, 2005).

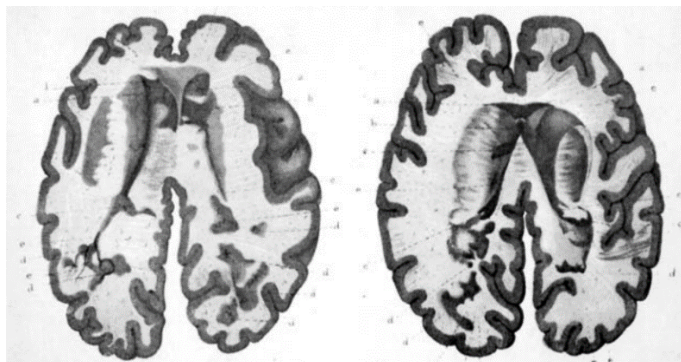


Figura 1.2 - Ilustrações das lesões descritas por *Charcot*, espalhadas na matéria branca do cérebro, particularmente em torno dos ventrículos (retirado de (Murray, 2005)).

O relato clínico de *Charcot* foi realizado com bastante clareza e especificação de detalhes importantes sobre aspetos clínicos e patológicos, definindo-a como bastante rara e denominando-a de “esclerose em placas”, termo que permanece nos dias de hoje (Murray, 2005).

Os sintomas variam amplamente, dependendo da quantidade de danos e dos nervos que são afetados. A EM caracteriza-se por ser uma doença potencialmente debilitante podendo deixar

sequelas irreversíveis. Pessoas com casos graves de esclerose múltipla podem perder a capacidade de andar ou falar claramente (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

Apesar do fenómeno físico da ressonância magnética nuclear (RMN) ter sido descrito em 1946 por *Block* e *Purcell* em artigos independentes da *Physics Review* (Bloch, 1946)(Purcell, Torrey, & Pound, 1946), as primeiras imagens do corpo humano só foram possíveis após trinta anos, com os trabalhos de diversos cientistas, mas especialmente os de *Paul Lauterbur* e *Peter Mansfield* como referido em (Gossuin, Hocq, Gillis, & Vuong, 2010). Em 1975, *Richard Ernst* propôs o exame de RM utilizando a codificação em fase e frequência e a transformada de Fourier, sendo a base da técnica atual. Pouco tempo depois em 1977, *Raymond Damadian* apresentou a ressonância magnética nuclear com campo fechado (Torrey, 1995).

Em 1980, *Edelstein* e os seus colaboradores apresentaram imagens do corpo utilizando a técnica de *Ernst*, que correspondia à aquisição de uma única imagem em aproximadamente 5 minutos. A RM funcional (fRM) foi descoberta 12 anos mais tarde permitindo o mapeamento da função de várias regiões do cérebro humano, abrindo novos caminhos para a técnica ecoplanar no mapeamento de regiões cerebrais responsáveis pelo controlo motor e da memória. Esta técnica tem sofrido várias evoluções ao longo dos anos, nomeadamente em relação ao tempo de aquisição e obtenção da qualidade da imagem (Torrey, 1995).

O diagnóstico desta doença pode ser difícil de detetar precocemente, uma vez que os sintomas surgem com intervalos variados e se manifesta indefinidamente. O aparecimento dos primeiros estudos clínicos com o auxílio da ressonância magnética (RM) em 1980 tornou esta técnica numa das mais utilizadas para diagnóstico e auxílio de profissionais de saúde nas mais diversas áreas, nomeadamente na área cerebral. O diagnóstico de EM deixava assim de ser meramente clínico passando a ser fundamentado com imagens de RM.

A ressonância magnética é uma tecnologia médica de imagem que utiliza um forte campo magnético e ondas de radiofrequência para produzir imagens detalhadas dos órgãos internos e tecidos. Neste caso, a RM produz imagens detalhadas do cérebro e medula espinal, revelando a existência de anomalias.

A conciliação entre a Imagiologia e a Engenharia abriu novos horizontes para o diagnóstico médico com repercussões na abordagem clínica aumentando a precisão e exatidão da análise. Assim, torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e melhoramento das imagens para facilitar o diagnóstico precoce e tratamento adequado por parte dos médicos para que o paciente consiga viver sem as grandes complicações decorrentes da doença de EM.

As técnicas de processamento e análise de imagem têm-se evidenciado como ferramentas extremamente úteis num vasto leque de aplicações. Uma das maiores vantagens da análise de imagem reside na capacidade de eliminar a subjetividade da análise humana e na possibilidade de extrair

informações que seriam difíceis ou até mesmo impossíveis de obter de outra forma. Acresce a este facto também, a possibilidade de se evitarem tarefas extremamente tediosas ou demoradas para os investigadores (Amaral, Mota, Ferreira, & Alves, 2014).

Nos últimos anos, tem-se verificado um grande desenvolvimento de técnicas de análise de imagem em aplicações médicas, principalmente para diagnóstico de doenças. O principal objetivo é extrair informações úteis das imagens e relevantes para a aplicação desejada. Em geral, as imagens adquiridas pelos dispositivos de captura e técnicas especializadas necessitam de transformações e realces para que se tornem mais adequadas e se possa extrair o máximo de informação desejada com maior eficiência. Os diagnósticos por imagem baseiam-se em medidas de volume, área, diâmetro ou análise da forma e textura das estruturas.

1.2 Objetivos e metodologia

A esclerose múltipla é o distúrbio neurológico mais comum diagnosticado em jovens adultos com causas ainda desconhecidas e grandes repercussões na vida dos doentes. A procura ativa de respostas por parte de especialistas e investigadores tem sido crescente, conciliando diversas áreas como a Medicina e a Engenharia.

Embora a doença não possa ser curada ou prevenida, os medicamentos disponíveis podem apenas modificar ou retardar a sua evolução, reduzir a frequência e a gravidade dos surtos, reduzir a acumulação de zonas lesadas no sistema nervoso e ajudar os pacientes a lidarem com os sintomas. De acordo com um estudo realizado no nosso país, dois terços dos portugueses não sabem nem conhecem a patologia de esclerose múltipla (DGS, 2011).

Foi a partir desta problemática e por se tratar de uma doença bastante importante que atinge cada vez mais a população em idade jovem, comprometendo a vida dos doentes que surgiu a motivação para a realização do projeto descrito nesta dissertação. Torna-se cada vez mais necessário recorrer a técnicas de imagiologia e de processamento e análise de imagem para facilitar o diagnóstico precoce e um adequado tratamento por parte dos médicos para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Para o desenvolvimento do projeto de Dissertação fixaram-se os seguintes objetivos principais:

- Definir e implementar uma metodologia de processamento e análise de imagem para segmentação automática de lesões de esclerose múltipla a partir de imagens de ressonância magnética;
- Desenvolver as potencialidades das técnicas de pré-processamento, segmentação e classificação e propor um algoritmo capaz de auxiliar os profissionais de saúde na identificação e classificação das lesões de esclerose múltipla.

De forma mais específica, são ainda objetivos desta tese:

- Identificar as características anatómicas, epidemiológicas e clínicas da patologia de esclerose múltipla determinantes para a análise e classificação das lesões, nomeadamente a sua descrição, causas, predominâncias e formas de manifestação;
- Explorar os princípios físicos, bem como os requisitos técnicos e fatores condicionantes da técnica de ressonância magnética em estudos cerebrais, que permitem o estudo da doença de EM;
- Identificar as características imagiológicas das lesões de EM que podem ser extraídas e analisadas a partir das imagens de RM;
- Descrever as principais etapas de processamento e análise de imagem, bem como alguns dos métodos e técnicas utilizadas até ao momento por diversos autores publicados;
- Explorar as diversas métricas utilizadas para validação dos resultados obtidos;
- Demonstrar as várias aplicações das técnicas de processamento e análise de imagem para identificação de potenciais áreas de interesse;
- Demonstrar a viabilidade da utilização da técnica de segmentação para identificação e classificação das lesões de EM.

O âmbito deste trabalho tem como objetivo fundamental realizar a introdução teórica (monografia) do projeto de Dissertação em Engenharia Biomédica e apresentar alguns conceitos sobre a patologia de esclerose múltipla, bem como de ressonância magnética, essenciais para a compreensão do mesmo e efetuar o levantamento bibliográfico dos trabalhos publicados com base nesta temática.

1.3 Estrutura da Dissertação

Este documento está estruturado em 5 capítulos independentes, seguidos das referências bibliográficas. Os dois capítulos que se seguem centram-se na introdução teórica de alguns fundamentos acerca da patologia de esclerose múltipla e dos princípios básicos de ressonância magnética. Posteriormente é realizada uma descrição do estado da arte relativamente aos estudos de investigação com utilização de técnicas de pré-processamento e segmentação na deteção de lesões de esclerose múltipla por ressonância magnética, descrevendo-se alguns dos conceitos básicos de processamento e análise de imagem. No último capítulo são apresentadas algumas conclusões importantes obtidas através do trabalho desenvolvido apresentado neste relatório e o trabalho futuro no âmbito da Dissertação em Engenharia Biomédica para o próximo semestre.

Apresenta-se de seguida, resumidamente, o conteúdo estruturante de cada um dos restantes capítulos que constituem este documento:

- **Capítulo 2 - Fundamentos de Esclerose Múltipla**

Este capítulo aborda conceitos básicos para a compreensão da patologia de esclerose múltipla. Está organizado em 5 secções, onde é realizada a descrição da doença, as suas principais características epidemiológicas e clínicas, critérios utilizados para o diagnóstico e alguns métodos de tratamento.

- **Capítulo 3 - Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla**

Neste capítulo, organizado em quatro secções, são apresentados os fundamentos teóricos básicos da ressonância magnética, nomeadamente uma descrição breve dos princípios físicos inerentes a esta técnica. São ainda descritos alguns conceitos importantes para a aquisição de imagens de RM, com detalhe para os principais constituintes do equipamento e o protocolo cerebral usado em pacientes com EM. Neste capítulo são descritas as principais características imagiológicas das lesões e alguns fatores condicionantes no estudo das mesmas.

- **Capítulo 4 - Processamento e Análise de Imagem na deteção de lesões de Esclerose Múltipla por Ressonância Magnética - Introdução e Estado da Arte**

Neste capítulo são apresentadas várias metodologias atualmente existentes no domínio da dissertação e indicados vários exemplos de aplicações. Após a introdução de alguns fundamentos sobre processamento e análise de imagem são caracterizadas as principais etapas realizadas no pré-processamento e descritas as principais características utilizadas para segmentação de lesões de EM e classificação das abordagens. Para cada etapa, são analisados alguns trabalhos relacionados existentes no âmbito desta temática. Por fim, são apresentadas algumas das métricas que permitem avaliar os algoritmos estudados.

- **Capítulo 5 - Conclusões e Trabalho Futuro**

O último capítulo expõe as conclusões finais sobre o presente documento. Destaca a importância do estudo desta temática e a relevância dos trabalhos existentes acerca da mesma, focando os aspetos mais importantes e atuais. São ainda apresentadas as etapas de trabalho já realizadas, bem como as perspectivas de trabalho futuro para o próximo semestre no âmbito da Dissertação em Engenharia Biomédica.

Capítulo 2

Fundamentos de Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é a mais comum das doenças desmielinizantes, sendo caracterizada pela localização de diversas placas de desmielinização na substância branca encefálica e medular. Estas lesões causam sinais e sintomas neurológicos intermitentes que com a evolução da doença se agravam progressivamente. O presente capítulo aborda a temática central deste estudo, a doença de esclerose múltipla. Inicialmente, efetua-se uma contextualização histórica acerca da patologia, depois procede-se à sua descrição, causas, predominâncias e formas de manifestação. Seguidamente, são descritos os critérios de diagnóstico, bem como os tratamentos utilizados por profissionais de saúde. No final do capítulo são apresentadas as conclusões da informação exposta.

2.1 Descrição da doença de Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é uma enfermidade do sistema nervoso central inflamatória, desmielinizante, idiopática e frequentemente incapacitante que afeta a substância branca e acomete predominantemente mulheres na faixa etária dos 20 aos 40 anos (Barkhof et al., 2013). Caracteriza-se por ser uma doença progressiva com lesões que evoluem ao longo do tempo. As lesões aparecem no sistema nervoso central, no encéfalo especialmente na substância branca, na medula espinal e nos nervos óticos. Este processo desmielinizante faz com que a esclerose múltipla seja considerada uma doença autoimune, induzida quando células específicas do sistema imunológico, os linfócitos *T helper* tipo 1 (Th1) reconhecem componentes da bainha de mielina, levando ao recrutamento de macrófagos e ativação da microglia (Hafler, 2004).

A evolução natural da EM, de acordo com a forma de instalação e progressão dos sintomas neurológicos, pode ser classificada, segundo o consenso de *Lublin e Reingold* (1996) nas seguintes formas clínicas presentes na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Tipos de esclerose múltipla (adaptada de (Courtney, 2006)).

Tipos de Esclerose Múltipla	Características
Esclerose Múltipla Remissiva-Recorrente (EMRR)	Sintoma de surtos seguidos de recuperação; estável entre ataques.
Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS)	Segunda fase de EMRR; piora progressiva dos sintomas com ou sem recaídas sobrepostas; tratamentos podem retardar esta fase.
Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP)	Acumulação gradual, mas constante aparecimento de problemas neurológicos.
Esclerose Múltipla Progressiva-Recorrente (EMPR)	Evolução progressiva desde o início, às vezes combinada com sintoma agudo de surtos ocasionais.
Esclerose Múltipla Benigna (EMB)	Alguns ataques e pouca ou nenhuma deficiência depois de 20 anos.
Esclerose Múltipla Maligna (EMM)	Evolução da doença de forma rapidamente progressiva.

A EMRR caracteriza-se pela presença de surtos definidos por manifestações neurológicas de instalação aguda ou subaguda indicativas de comprometimento de substância branca, com duração mínima de 24 horas com recuperação total ou parcial. Quando ocorre progressão de sintomas ao longo da doença, trata-se da forma secundária progressiva (EMPS). A EMPP tem início progressivo com eventual ocorrência de surtos. A EMB é diagnosticada em pacientes EMRR que após 10 anos de evolução permanecem com índice de incapacidade avaliado pela *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* (Kurtzke, 1983) com nível abaixo de 3.

Na Figura 2.1 encontra-se representada a evolução clínica das formas mais comuns de EM.

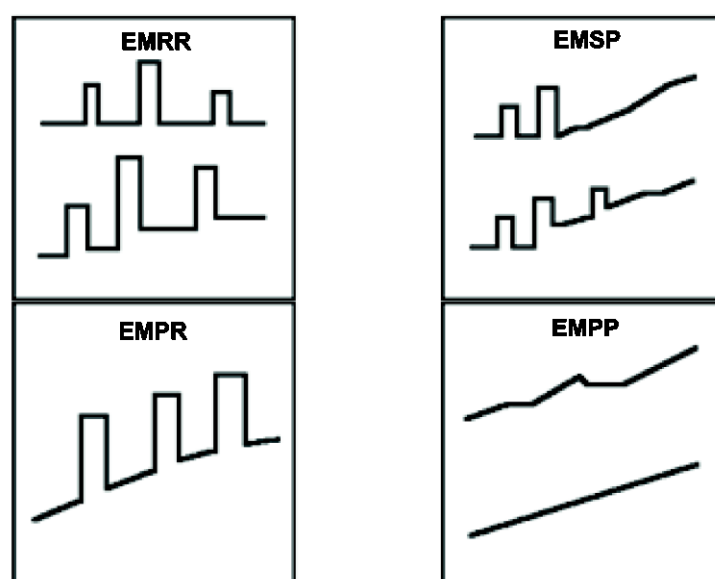


Figura 2.1 - Evolução clínica esquemática das diferentes formas de EM (retirado de (Dua & Rompani, 2008)).

A forma mais comum da doença presente em 80% dos casos é a EMRR, doença com presença de surtos claramente definidos, com recuperação total ou com sequelas residuais após recuperação, em que os períodos entre os surtos da doença são caracterizados por ausência de progressão. A EMPP é o tipo de EM menos comum com apenas 5%, caracterizando-se pela progressão desde o início, com ocasional platô e melhoria mínima ao longo do tempo, sem ocorrência de surtos definidos (Noseworthy et al., 2000).

2.2 Características epidemiológicas e clínicas

Demonstrou-se que a prevalência de esclerose múltipla sofre influência de fatores biológicos, geográficos, demográficos e socioculturais. Estudos de prevalência tendem a demonstrar características regionais de manifestação fenotípica, fundamentais para o entendimento na interação desses fatores.

O estudo da história natural da esclerose múltipla também tem ajudado a compreender as características da doença, relativas à razão de gênero e idade de início dos sintomas (Rudge, 1999). A doença é entre duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens, mas os homens têm tendencialmente um início da doença mais tardio com um prognóstico mais grave. A incidência de EM é baixa na infância (2,7 a 5% em idades abaixo de 16 anos), (Hauser, Bresnan, Reinherz, & Weiner, 1982; Patel, Krupp, & Bhise, 2009), aumenta rapidamente após os 18 anos de idade atingindo um pico entre 25 e 35 anos e depois diminui lentamente, tornando-se rara em indivíduos com idades superiores a 50 anos. Estima-se que existam entre 1,3 e 2,5 milhões de casos de EM no mundo, com cerca de 350 000 casos na Europa Ocidental (Dua & Rompani, 2008). Segundo os últimos estudos epidemiológicos, a prevalência e incidência de EM tem vindo a aumentar em todo o mundo.

De uma maneira geral, países situados em grandes latitudes apresentam maior prevalência de esclerose múltipla, sendo comum na Europa, Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia e partes da Austrália, mas rara na Ásia e nas regiões tropicais e subtropicais de todos os continentes. Dentro de regiões de clima temperado, a incidência e prevalência de EM aumenta com a latitude - norte e sul do equador, Figura 2.2 (Dua & Rompani, 2008).

Além dos fatores geográficos, verificou-se que o fator hereditário também tem influência. Cerca de 15% dos pacientes com esclerose múltipla possuem um parente afetado. Contudo, devido à dificuldade em determinar um padrão hereditário, a EM pode ser considerada como uma doença com complexidade genética, na qual indivíduos suscetíveis encontram condições ambientais desencadeantes do processo de desmielinização e degeneração (Hafler, 2004).

A implicação dos fatores ambientais, aos quais os indivíduos geneticamente suscetíveis estariam expostos, ainda não são completamente compreendidos. A exposição à luz solar e a agentes

infeciosos, assim como a imunização são sugeridos como fatores imunológicos desencadeantes (Ebers, 2008).

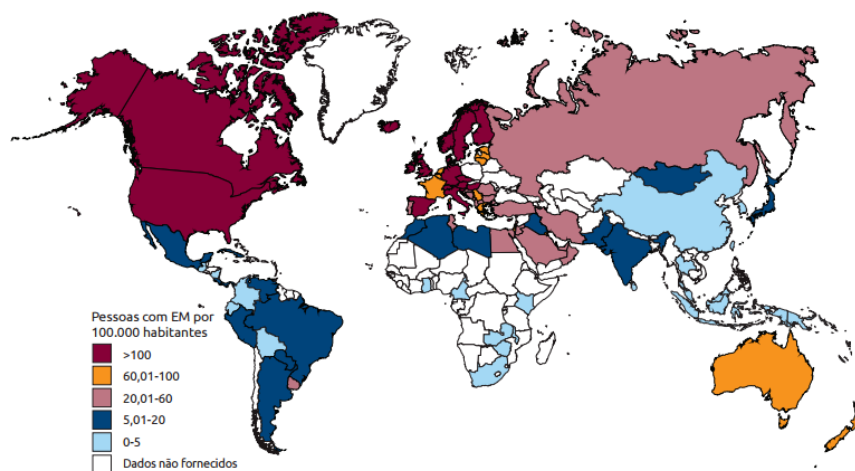


Figura 2.2 - Prevalência de esclerose múltipla no mundo. O número estimado de pessoas com EM aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões em 2013 (retirado de (Federation, 2013)).

2.3 Critérios de Diagnóstico

Após a descrição inicial estabelecida por *Charcot*, os critérios de diagnóstico modificaram-se bastante ao longo dos tempos e assentavam em características clínicas, como sintomas, sinais, evolução e remissão, que apareciam no doente. Nos primórdios da doença, os doentes eram tardiamente diagnosticados e apenas quando apresentavam comportamentos patológicos repetidamente, levando a uma esperança de vida curta após o diagnóstico (Murray, 2005). Mais tarde, com o avanço tecnológico dos meios auxiliares de diagnóstico, foram estabelecidos critérios claros para a definição da EM, permitindo o diagnóstico diferencial com outras patologias (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

O diagnóstico desta doença pode ser difícil de detetar precocemente devido à manifestação dos sintomas com intervalos de tempo variados. É bastante difícil de realizar corretamente um estudo epidemiológico de esclerose múltipla, devido essencialmente a razões relacionadas com a natureza da patologia, não existindo nenhum marcador específico para a EM e também pelo facto de muitos dos sinais e sintomas associados poderem ser causados por outras doenças, pois os seus indícios não são específicos (Clanet & Lyon-Caen, 1998). A evolução natural da doença pode ser vista como a interação entre dois fenómenos clínicos: surtos e progressão, sendo o último caracterizado por um agravamento dos sinais e sintomas por um período mínimo de seis meses, ou mesmo doze meses, segundo definições mais recentes.

O diagnóstico é realizado por avaliação clínica e utilização de exames complementares como a ressonância magnética, estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) por punção lombar e de potenciais

evocados (PEV), com ênfase na disseminação no tempo e no espaço (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005). Segundo esses critérios, o paciente pode ser diagnosticado como “sem esclerose múltipla”, “possível esclerose múltipla” ou “esclerose múltipla”. Embora, sensivelmente 5% dos pacientes não tenham lesões perceptíveis através de imagens por ressonância magnética (IRM), esta surge como a melhor técnica de diagnóstico (Clanet & Lyon-Caen, 1998).

Como consequência dos avanços tecnológicos, em 2001, ocorreu a inclusão dos critérios de *McDonald* para obtenção de informações e estabelecer a disseminação temporal e espacial a partir de IRM, de modo a facilitar o diagnóstico de EM a partir de um primeiro evento. Estes critérios são revistos a cada cinco anos, como forma de torná-los mais sensíveis, identificando novos pacientes sem perder a especificidade, ou seja, o risco de incluir indivíduos com um falso diagnóstico (McDonald et al., 2001).

Os critérios de *McDonald* presentes na Tabela 2.2 fazem uso de avanços nas técnicas de ressonância magnética que permitem que o diagnóstico seja feito num estágio mais inicial e, portanto, propicia um tratamento e apoio mais cedo.

Tabela 2.2 - Critérios de *McDonald* para diagnóstico de EM (adaptada de (Barkhof et al., 2013)).

Ataques	Lesões	Critério adicional para diagnóstico de EM
≥ 2 surtos	Evidência clínica de ≥ 2 lesões	Nenhum. A evidência clínica é suficiente.
≥ 2 surtos	Evidência clínica de 1 lesão	<u>Disseminação espacial de EM:</u> ≥1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de EM no SNC (periventricular, justacortical, infratentorial, medula espinal).
1 surto	Evidência clínica de 2 lesões	<u>Disseminação no tempo de EM:</u> aguardar a ocorrência de mais um ataque clínico num local diferente do SNC.
1 surto	Evidência clínica de 1 lesão	<u>Disseminação no espaço e no tempo de EM:</u> aguardar a ocorrência de mais um ataque clínico num local diferente do SNC.
0 surtos (progressão desde o início)		<u>1 ano de progressão da doença</u> (retrospectiva ou prospetiva) determinada por pelo menos 2 dos 3 critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de disseminação espacial no cérebro; • Evidência de disseminação espacial na medula espinal, baseada em ≥2 lesões em T2; • Evidência de bandas oligoclonais e/ou aumento do índice IgG (LCR positivo).

Tal como acontece com os critérios de diagnóstico anteriores, os indivíduos devem ter um mínimo de dois ataques, afetando mais de um local anatómico, assumindo uma sugestiva apresentação inicial de esclerose múltipla, a segunda lesão não tem necessariamente de ser clinicamente expressa.

As investigações são feitas por quatro razões principais em doentes com EM: 1) permitem que os médicos observem a evolução anatómica das lesões no tempo e no espaço através de imagens; 2) permitem a avaliação da inflamação intratecal por análise do líquido espinal; 3) verificam se a

condução alterou num determinado padrão consistente com a desmielinização por meio de potenciais evocados e 4) permitem a exclusão de condições que mimetizam a doença (Compston & Coles, 2002).

Nos últimos trinta anos, a imagem por ressonância magnética tem sido cada vez mais utilizada como uma técnica de imagem de radiação não ionizante com elevada sensibilidade para diferenciar tecidos. Desta forma, a sua escolha torna-se preferencial face a outras técnicas de diagnóstico (Bushberg, 2002).

As técnicas convencionais de imagem por ressonância magnética, tais como sequências ponderadas em T2 e sequências ponderadas em T1 com gadolínio, são altamente sensíveis na deteção de placas de EM e podem fornecer uma avaliação quantitativa da atividade inflamatória e da carga das lesões. As técnicas de IRM tornaram-se a ferramenta paraclínica mais importante para o diagnóstico de EM, para a compreensão da história natural da doença e para monitorizar a eficácia de tratamentos experimentais (Hashemi, Lisanti, & Bradley, 2010).

Os critérios de diagnóstico que incluem esta técnica como método auxiliar, são os de *F. Barkhof* que permitem aumentar a sensibilidade e a especificidade da IRM na deteção da EM. Estes preceitos salientam que um paciente sofre de esclerose múltipla se pelo menos três dos seguintes parâmetros forem encontrados (Clanet & Lyon-Caen, 1998):

- Uma lesão que reforça após a administração de produto de contraste paramagnético (Doyon et al., 2004), ou na ausência de lesão que capte produto de contraste paramagnético, de nove lesões hiperintensas em T2.
- Uma ou mais lesões infratentoriais;
- Uma ou mais lesões justacorticais;
- Três ou mais lesões periventriculares.

A técnica de ressonância magnética tem vindo a desempenhar um papel cada vez maior e único no diagnóstico e tratamento de doentes com esclerose múltipla, desde o início da sua aplicação por (Young et al., 1981) neste domínio. Nos últimos anos, tem havido mudanças consideráveis nos critérios de diagnóstico de EM, a rapidez e precisão de deteção tornou-se mais elevada, sendo visíveis através da RM lesões de pequenas dimensões e o diagnóstico precoce, melhorando a qualidade de vida dos doentes e permitindo o controlo da progressão da doença.

2.4 Tratamento da doença

Os sintomas da doença são inúmeros tais como, alterações sensoriais como a perda de sensibilidade táctil ou formigueiro, parestesia, fadiga muscular, espasmos, dificuldades locomotoras, na coordenação e equilíbrio, dificuldades na fala, falta de visão e de perceção das cores, alterações de memória, entre outros (Compston & Coles, 2008).

Não existe nenhuma “cura” para a doença de EM. O tratamento medicamentoso da esclerose múltipla ainda é motivo de discussão, contudo, as formas de tratamento propostas baseiam-se na redução da atividade inflamatória e regulação do sistema imunológico, na tentativa de reduzir os danos e controlar a progressão da doença.

Durante as crises, os medicamentos mais utilizados são os corticosteróides (metilprednisolona e prednisona) em doses e intervalos de tempo variados. Para a forma remissiva-recorrente, o uso do *interferon-B*, com finalidade de retardar a história natural da doença, vem apresentando bons resultados. Para os pacientes com a forma progressiva, os agentes imunossuppressores como a ciclofosfamida e mitoxantrona podem ser prescritos. No entanto, estes agentes apresentam uma eficácia modesta e estão associados a altos níveis de toxicidade (Hafler, 2004).

2.5 Considerações Finais

Os conceitos abordados neste capítulo visaram principalmente facilitar a compreensão da enfermidade estudada neste projeto. A esclerose múltipla é cada vez mais uma doença que preocupa a população devido aos inúmeros efeitos adversos e incapacitantes e devido ao facto de não existir qualquer tipo de cura. Verifica-se uma maior incidência em jovens adultos e em determinadas regiões, resultando possivelmente da combinação de fatores genéticos e ambientais.

A doença é de difícil diagnóstico precoce, uma vez que os sintomas são múltiplos e aparecem com intervalos de tempo variados. Assim sendo, a avaliação clínica e a utilização de exames complementares como a RM, surgem como o meio mais eficaz para deteção e diagnóstico de lesões, permitindo aos médicos conclusões mais precisas e atempadas acerca da doença. Deste modo, a aplicação de técnicas de processamento de imagem surge como ferramenta fundamental ao auxílio às técnicas imagiológicas.

Capítulo 3

Ressonância Magnética - Princípios e Aplicação em Esclerose Múltipla

A obtenção de imagens por ressonância magnética (RM) tem sido cada vez mais utilizada como uma técnica de imagem de radiação não ionizante com elevada sensibilidade em diferenciar tecidos do corpo humano. O reconhecimento da utilidade da RM para o auxílio de variadas técnicas de imagem é patenteado por vários investigadores, podendo-se observar a rápida expansão, divulgação e as inúmeras potencialidades desta modalidade de imagem médica para diferentes aplicações.

O uso desta técnica em várias aplicações clínicas tem sido crescente, tornando-se preferencial face a outras técnicas de diagnóstico. O grande desenvolvimento das técnicas de processamento e análise de imagem têm contribuído para o conhecimento de vários órgãos e funções do corpo humano, tornando-se cada vez mais um grande auxílio para diagnóstico e análise de profissionais de saúde.

Neste capítulo são descritos os princípios básicos da RM, bem como as principais técnicas de aquisição de imagens. Apresenta-se uma breve descrição das características imagiológicas das lesões de esclerose múltipla (EM) e alguns fatores condicionantes na obtenção das imagens. Por fim são apresentadas as considerações finais do capítulo descrito.

3.1 Princípios Físicos

Baseada na ressonância magnética nuclear (RMN), fenómeno observado por *Bloch e Purcell* em 1946 para prótons, a IRM foi apenas desenvolvida em 1973 por *Lauterbur e Mansfield* (Gossuin et al., 2010). Em 1972, *Raymond Damadian*, demonstrou a existência de diferentes tempos de relaxação em diferentes tecidos e tumores, motivando a investigação e importância da RM na deteção de doenças.

A imagem por ressonância magnética é baseada na mecânica quântica e utiliza tecnologias avançadas para a criação de fortes gradientes de campo magnético para a excitação e deteção de

ondas de radiofrequências (Gossuin et al., 2010).

O princípio físico de RM tem por base a interação de campos magnéticos, pulsos de radiofrequência (RF) e núcleos atômicos. Mas só são átomos “ativos” em RM os que possuem núcleos magnéticos, ou seja, que possam ser considerados como pequenos ímanes, sem orientação específica na ausência de um campo magnético (Gil & Geraldles, 1987).

3.1.1 Núcleo de Hidrogénio e fenómeno de precessão

De todos os isótopos nucleares que dão sinal de ressonância magnética - ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P , o hidrogénio é o elemento preferencial para a aquisição de imagens, não só devido à sua abundância por todo o corpo (quer sob a forma de água, quer na forma de gordura) mas também por transmitir o maior sinal de IRM (Prasad, 2006). O átomo de hidrogénio possui no seu núcleo um único protão que possui uma propriedade intrínseca designada por *spin* nuclear que dá origem a um momento magnético e a um momento angular, sendo estas as principais características que contribuem para o sinal de RM (Stark & Bradley, 1999).

Na presença de um campo magnético externo (β_0) os protões possuem um movimento designado de precessão e tendem a orientar-se paralelamente ao campo (estado de equilíbrio) ou numa direção antiparalelo ao campo (estado de excitação) (Gil & Geraldles, 1987). Cada núcleo ativo de RM gira em torno do seu próprio eixo. Na ausência de um campo magnético, a orientação dos *spins* é aleatória e os seus momentos magnéticos tendem a anular-se, fazendo com que a magnetização total seja praticamente nula, uma vez que esta é a soma de todos os momentos magnéticos. Os protões que se encontram alinhados paralelamente ao campo encontram-se num estado de menor energia, enquanto os protões no estado antiparalelo possuem um nível de energia mais elevado (Brown & Semelka, 2003).

Na Figura 3.1 observa-se os átomos de hidrogénio orientados aleatoriamente, sem a presença de um campo magnético e os *spins* em precessão em torno de um eixo paralelo ao campo β_0 .

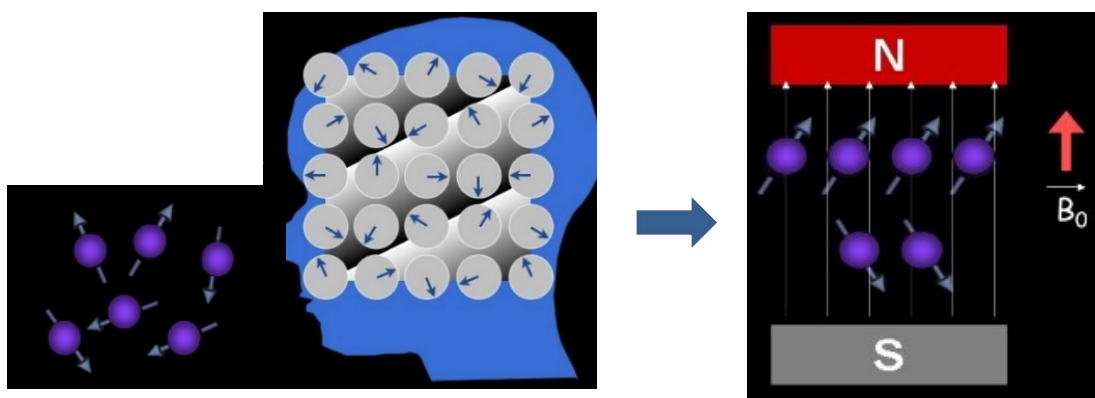


Figura 3.1 - Representação das diferentes orientações dos átomos de hidrogénio, momentos magnéticos orientados aleatoriamente e segundo o campo magnético β_0 - fenómeno de precessão (adaptado de (C. Westbrook, 2014)).

A equação de *Larmor* descreve a dependência existente entre a frequência angular e o campo magnético:

$$\omega_0 = \gamma \times \beta_0 \quad (3.1)$$

onde, ω_0 é a frequência de precessão ou de *Larmor* (em Hz ou MHz), γ é a razão giromagnética, única para cada elemento e β_0 a intensidade do campo magnético (em Tesla) (C. Westbrook, 2010). Assim, cada instrumento de RM tem uma frequência de *Larmor* característica com base na potência do seu campo magnético (Lufkin, 1999).

Resumidamente, o processo de formação de imagem por RM engloba a aplicação de um campo magnético e consequente fenômeno de precessão, seleção do corte pelo gradiente, seguido da aplicação de pulsos de RF e recepção dos mesmos através da antena e por fim a conversão do sinal em imagem.

3.1.2 Tempos de Relaxação

A formação de IRM é influenciada pelos tempos de relação dos tecidos, isto é, pela velocidade com que se realinham os momentos magnéticos com o campo magnético principal, depois de terem sido alterados por um pulso inicial de RF (Moore & Zouridakis, 2004).

A relaxação é o processo em que os prótons libertam a energia que absorveram do pulso de RF. Este processo é fundamental em ressonância magnética pois fornece o contraste de imagem dos diferentes tecidos (Brown & Semelka, 2003).

Podem quantificar-se dois tempos de relaxação distintos, designados por T1 e T2:

- T1 - tempo de relaxação longitudinal ou de *spin-eco* - refere-se ao período de tempo que demora para que a magnetização do tecido volte ao seu estado de equilíbrio na direção longitudinal do campo magnético externo após excitação com um pulso de radiofrequência. O excesso de energia que é absorvido pelos *spins* regressa ao meio durante o processo de relaxação. Corresponde ao tempo após a paragem de um pulso de 90° em que o momento magnético longitudinal demora a atingir 63% do seu valor de equilíbrio.
- T2 - tempo de relaxação transversal ou de *spin-spin* - refere-se à transferência do excesso de energia depositada no tecido pelo pulso de radiofrequência pelos *spins* magnéticos. Esta energia transferida resulta na perda da coerência de fase do *spin* no plano transversal e desfasamento de *spin*. Corresponde ao tempo após a paragem de um pulso de 90° em que o momento magnético transversal demora a decair para 37% do seu valor de equilíbrio (Brown & Semelka, 2003; Doyon et al., 2004).

Os princípios físicos de RM são bastante complexos, para uma explicação mais detalhada sobre os mesmos aconselha-se a consulta dos livros “*MRI: In Practice*” (C. K. Westbrook, Talbot, & Roth, 2011), “*MRI at a Glance*” (C. Westbrook, 2010) ou um livro equivalente.

3.2 Aquisição de imagens

3.2.1 - Equipamento

O equipamento de RM, tal como qualquer equipamento de imagem médica é composto por um computador para programação e armazenamento de dados e um monitor para visualização das imagens. Possui ainda um campo magnético principal, bobinas de gradientes e bobinas transmissoras e recetoras de RF e uma mesa de exames. A maioria dos magnetes são do tipo supercondutor, ou seja, são compostos por fio condutor capazes de produzir um campo magnético uniforme, para evitar distorções geométricas na imagem e perda de resolução espacial e um campo homogêneo permitindo a obtenção de imagens com elevada intensidade. Em alguns casos, são utilizadas antenas ou bobinas dedicadas, de vários tipos para determinadas regiões anatómicas que permitem obter uma melhor relação sinal-ruído (SNR), podendo ser transmissoras e/ou recetoras de RF (Lufkin, 1999). A Figura 3.2 ilustra um equipamento de RM e os componentes que o constituem.

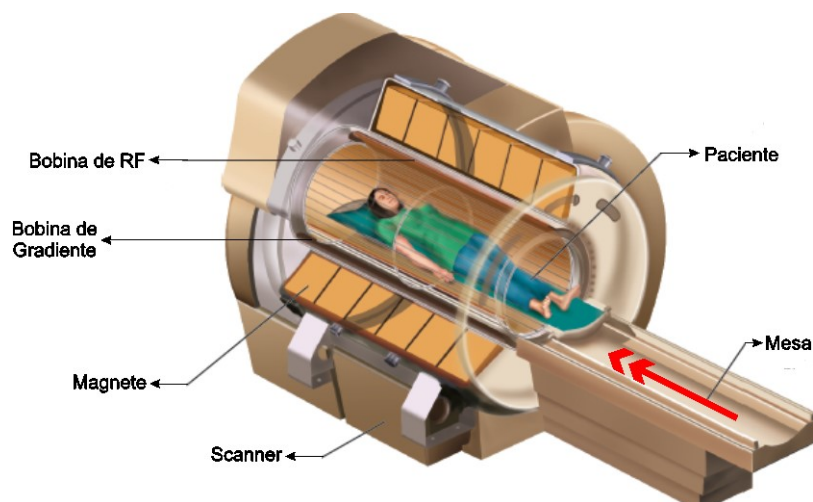


Figura 3.2 - Equipamento de ressonância magnética e respetivos componentes (adaptado de (MedicalChillers, 2015)).

Para fins clínicos, a potência de campo magnético dos equipamentos de RM disponíveis varia entre 0.2 a 3.0 Tesla (T), para fins de investigação são utilizadas potências de campo magnético acima de 7.0 T (Lufkin, 1999; C. K. Westbrook et al., 2011).

Atualmente existem seis grandes fabricantes de equipamentos de RM (*Philips, GE, Siemens, Toshiba, Hitachi e Fonar*) e outros fornecedores de peças, materiais e suplementos incluindo, as bobinas, meios de contraste paramagnético, amplificadores de radiofrequência e magnetes.

3.2.2 - Protocolo para estudo cerebral

O exame de ressonância magnética cerebral deve ser realizado para todos os pacientes que possuam uma condição clínica indicativa de um primeiro ataque de origem desmielinizante. O estudo inicial tem como propósito identificar as lesões desmielinizantes do SNC de modo a determinar as suas características e excluir lesões com uma origem não-desmielinizante (Rovira, Tintoré, Alvarez-Cermeño, Izquierdo, & Prieto, 2010).

Os estudos devem ser realizados de preferência em magnetes de campo alto, 1.5 - 3.0 T, embora os dispositivos de campo médio (1.0 T) também sejam aceitáveis. Existem diversas sequências de pulsos descritas para análise de lesões de esclerose múltipla e diferentes protocolos utilizados pelos especialistas. Em linhas gerais, na prática clínica é usual o estudo nos três planos anatômicos em diferentes ponderações e ainda a sequência *Fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) para supressão do LCR e obtenção de uma imagem fortemente ponderada em T2, realçando melhor as lesões de EM.

Segurança do paciente

Garantir padrões de segurança e de aconselhamento ideais é tão importante quanto a seleção dos parâmetros corretos em RM. Qualquer movimento do paciente, devido ao medo ou desconforto, é suscetível de degradar a imagem independentemente das suas características de resolução espacial e relação sinal-ruído. Quando um paciente é colocado numa unidade de ressonância magnética, torna-se essencial garantir a sua segurança magnética e condição médica, proporcionando um ambiente relaxante e uma execução segura (C. K. Westbrook et al., 2011).

O principal aspeto de segurança do paciente em qualquer unidade de RM é a segurança magnética. A entrada na sala que contém o campo magnético é interdita a todos os que não se encontrem devidamente preparados e protegidos. Antes de qualquer exame, é realizada uma triagem ao paciente que inclui a verificação de *pacemakers*, clips de aneurisma, corpos estranhos intraoculares, dispositivos de metal ou próteses, implantes cocleares, implantes espinais e estimuladores, possibilidade de gravidez, remoção de todas as joias, cartões de crédito, dinheiro, relógios, entre outros. Geralmente, é aconselhável pedir ao paciente para vestir apenas uma bata enquanto realiza o exame, de modo a evitar que materiais ferromagnéticos entrem inadvertidamente no campo magnético. Estes materiais são fortemente atraídos para o campo magnético externo do *scanner* causando ferimentos devido aos projéteis (C. Westbrook, 2014).

Devem ser tomados cuidados na transferência de doentes quer para carrinhos ou na sala de exame, especialmente se o paciente se encontra incapacitado fisicamente. Além disso, qualquer equipamento que entre em contacto com o paciente durante a análise deve ser cuidadosamente verificado.

A segurança das bobinas e cabos também é importante, podendo estes aquecer durante o procedimento de ressonância magnética. Neste sentido e de modo a informar o operador de qualquer anomalia durante o exame, tais como sensações de calor ou desconforto, devendo o paciente pressionar uma pera de pressão que lhe é fornecida antes de iniciar o exame. Outra preocupação é o elevado ruído gerado pelas bobinas de gradiente durante o processo de aquisição. Neste sentido, podem ser fornecidos ao paciente para proteção tampões ou auscultadores para reduzir desconforto (C. Westbrook, 2014).

O bem-estar emocional de um paciente é tão importante quanto a sua condição física. O técnico de radiologia deve fornecer explicações de modo a que o paciente se sinta mais confortável e relaxado durante o procedimento. Situações de claustrofobia são bastante comuns em RM, estes casos requerem atenção e cuidados redobrados para que este se sinta seguro. Em situações extremas o paciente deve ser sedado para uma correta realização do exame (C. Westbrook, 2014).

A imobilização do paciente é especialmente importante durante exames demorados e é necessária quando a área sob investigação é muito pequena e se pretende uma melhor resolução espacial. Em estudos cerebrais, geralmente o paciente deve ser colocado numa posição natural relaxada, isto é, em posição supina com os braços ao longo do corpo. Em alguns casos são colocadas almofadas de espuma de várias formas e tamanhos para fixar a posição. No final do exame, uma vez que este é longo, os pacientes devem recuperar antes de sair da unidade de RM. Para uma explicação mais detalhada sobre segurança em IRM, aconselha-se a consulta do capítulo 10 do livro “*MRI in Practice*” (C. K. Westbrook et al., 2011).

3.2.3 - Sequências de Pulsos

Uma sequência de pulsos é definida como uma série de pulsos de RF, aplicação de gradientes e períodos de tempo intervenientes, que permitem o controlo e a obtenção de diferentes imagens mediante as estruturas que se pretendem estudar. As sequências de pulsos são necessárias porque, sem um mecanismo de reorientação de *spins* existe um sinal insuficiente para produzir uma imagem. Isto porque o desfaseamento ocorre quase imediatamente após o pulso de excitação de RF ter sido removido. Existem muitas sequências de pulsos diferentes, cada uma com uma finalidade específica (C. Westbrook, 2010). Os principais efeitos das sequências de pulsos são:

- o refasamento de *spins* e remoção de efeitos de não homogeneidade e, portanto, produção de um sinal ou eco que contém informações sobre as características de decaimento T2 de tecido;
- permitir a manipulação do TE e TR para produzir diferentes tipos de contraste.

Quanto ao seu princípio básico as sequências de pulsos são divididas em dois grandes grupos: as sequências *spin-eco* e as sequências *gradiente-eco*, com inúmeras variações possíveis (C. K. Westbrook et al., 2011).

As sequências *spin-eco* e *gradiente-eco* diferem entre si no modo como é efetuado o refasamento dos núcleos após o pulso de excitação e consequentemente na produção do eco. Na sequência *spin-eco*, o refasamento é obtido pela aplicação de um pulso de RF de 180° , enquanto que na sequência *gradiente-eco* ocorre por ação dos gradientes.

Sequências inversão-recuperação

As sequências inversão-recuperação (IR) foram inicialmente concebidas para proporcionar um bom contraste T1 em sistemas de baixo campo. No entanto, com o desenvolvimento de magnetes supercondutores de alto campo, esta sequência veio a tornar-se menos utilizada para esse propósito. No entanto, estas sequências reemergiram pela possibilidade de serem combinadas com as sequências *spin-eco* rápidas, nomeadamente para produzir imagens ponderadas em T2 em que certos tecidos são suprimidos (C. Westbrook, 2010; C. K. Westbrook et al., 2011).

O objetivo é aplicar um pulso inicial de 180° que irá inverter a magnetização longitudinal para que se consiga, com o início da sequência de pulsos e leitura do sinal, o contraste desejado na imagem ou a anulação do sinal de um determinado tecido. Após este pulso de inversão, o vetor de magnetização dos tecidos irá retomar ao alinhamento pelo processo de recuperação da magnetização longitudinal (processo T1), (Berstein, King, & Zhou, 2004).

A IR é uma sequência de pulsos que começa com um pulso de inversão de 180° , invertendo o vetor de magnetização em saturação total. Quando o pulso de inversão é removido, este começa a relaxar de volta para β_0 . De seguida, é aplicado um pulso de excitação de 90° seguido de um pulso de 180° . O tempo decorrido entre o primeiro pulso de 180° e o pulso de excitação de 90° é conhecido como tempo de inversão (TI). O decaimento de inversão livre (FID) resultante é então repostado por um pulso de 180° para produzir um *spin-eco* no tempo TE (C. K. Westbrook et al., 2011).

A inversão-recuperação rápida é uma combinação de recuperação de inversão e *spin-eco* turbo. Nesta sequência, o vetor de magnetização é invertido 180° para a saturação total por um pulso inversor de 180° . Tal como na inversão-recuperação convencional, o TR é o tempo entre cada pulso sucessivo de 180° num corte em particular. Num momento TI é aplicado o pulso de excitação de 90° . No entanto, depois disso, são aplicados múltiplos pulsos de reposição a 180° para produzir múltiplos ecos que são codificados em fase com uma inclinação diferente do gradiente.

- STIR (Inversão-recuperação com Tempo Curto) - usa TIs curtos, tais como 100-180 ms, dependendo da intensidade do campo. Estes TIs colocam o pulso de excitação de 90° no momento em que o vetor de magnetização da gordura está a passar exatamente através do plano transversal. Neste ponto não há componente longitudinal na gordura e por conseguinte, o pulso de excitação a 90° não produz qualquer componente transversal na gordura e nenhum sinal, resultando numa imagem suprimida de gordura (C. Westbrook, 2010). A técnica STIR permite a anulação do sinal da gordura e ainda a obtenção de

imagens onde a saturação por uso de pulsos de RF não é possível, como em equipamentos de baixo campo ($<0,5T$), ou onde a homogeneidade de campo não está adequada, como se verifica próximo de implantes de metal (Berstein et al., 2004).

- FLAIR (Inversão-recuperação para Atenuação de Flúidos) - usa TIs longos, tais como 1700-2200 ms, dependendo da intensidade de campo para anular o sinal do líquido cefalorraquidiano exatamente da mesma maneira que a sequência STIR. Uma vez que este possui um tempo de recuperação T1 longo, o TI deve ser mais longo para corresponder com o seu ponto nulo (C. Westbrook, 2010). O uso do pulso de inversão para anular o sinal do LCR permite que a detecção de lesões na substância branca cerebral seja melhor visualizada, pois retira o sinal hiperintenso em imagens ponderadas em T2, permitindo uma análise mais detalhada do tecido cerebral (Berstein et al., 2004).

3.3 Características Imagiológicas das lesões

As lesões podem ser visualizadas em qualquer parte do parênquima cerebral mas existem certas áreas em que são típicas de EM, tais como a região periventricular e substância branca justacortical. A predileção por estes locais pode ser explicada em parte pela distribuição de vénulas, onde ocorre a rutura da barreira hemato-encefálica. As lesões infratentoriais e da coluna vertebral são lesões comuns da medula espinal (Pretorius & Quaghebeur, 2003).

As lesões de EM aparecem a maioria das vezes como lesões elípticas ou ovoides, particularmente na substância branca periventricular onde se encontram dispostas como dedos apontados para longe das paredes dos ventrículos laterais, denominado pelos especialistas de "*Dawson Fingers*", Figura 3.3. A forma elíptica destas lesões é atribuída à extensão do processo de desmielinização juntamente com as vénulas que se estendem perpendicularmente às paredes ventriculares. Este tipo de lesões são importantes devido à facilidade de visualização, nomeadamente no plano sagital onde as lesões que afetam o corpo caloso se observam melhor e também por serem sugestivas de existência de EM, uma vez que não se encontram associadas a outras patologias (Trip & Miller, 2005). As lesões justacorticais são vistas frequentemente e também são sugestivas de EM, no entanto estas tornam-se incomuns com o envelhecimento.

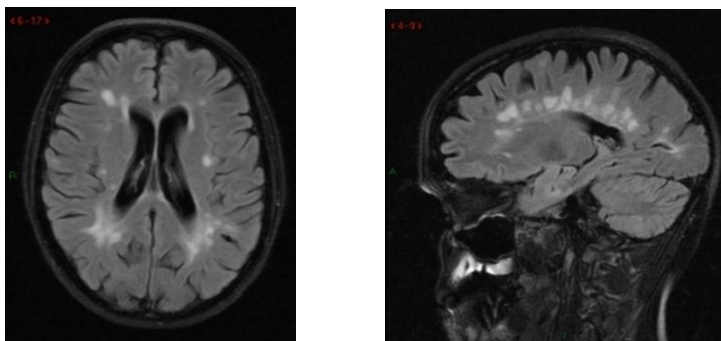


Figura 3.3 - Lesões de EM na sequência FLAIR no plano axial (esquerda) e no plano sagital (direita) dispostas perpendicularmente aos ventrículos laterais em configuração "*Dawson Fingers*" (retirado de (Trip & Miller, 2005)).

As lesões de EM aparecem com diferentes intensidades e formas de acordo com a sequência/corte apresentada pela imagem de ressonância magnética. Além disso, a aparência do tecido e das lesões dependem da imagem de RM utilizada. A Figura 3.4 mostra exemplos de exames de ressonância magnética de um paciente com lesões de esclerose múltipla nas diferentes ponderações.

Por exemplo, a substância branca (WM) aparece como tecido brilhante em imagens T1-W, mais escura em imagens T2-W e em nível de cinza intermédio em imagens FLAIR. Em contraste, o LCR é o tecido mais brilhante nas imagens T2-W, enquanto que em ambas as sequências T1-W e FLAIR representa o sinal mais escuro. A matéria cinzenta (GM) aparece com nível cinza intermédio em ambas as imagens T1-W e T2-W e é ligeiramente mais brilhante do que a WM na imagem FLAIR. Por outro lado, as lesões podem aparecer como sinais de hiperintensidade ou hipointensidade, dependendo das propriedades da própria lesão e do tipo de imagem de RM usada. Por exemplo, as lesões aparecem com hypersinal em imagens DP-W, T2-W e FLAIR (Lladó et al., 2012).

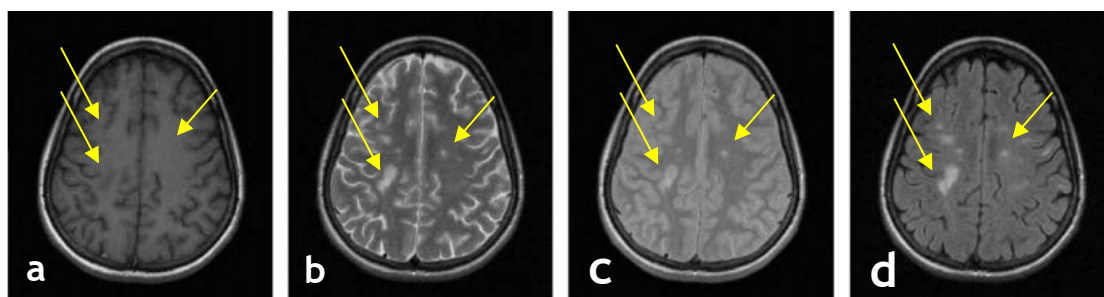


Figura 3.4 - Imagens axiais de RM cerebral com lesões de EM: a) imagem T1-W; b) imagem T2-W; c) imagem DP-W; e d) imagem FLAIR, respetivamente. Os tecidos moles são mais distinguíveis na imagem T1-W, enquanto que as lesões são mais perceptíveis na sequência FLAIR e T2-W, sendo estes dois tipos os mais utilizados para segmentação (retirado de (Lladó et al., 2012)).

A sequência de imagens FLAIR é a que apresenta uma melhor diferenciação entre tecido saudável e lesões apesar de introduzir alguns artefactos na imagem, o que complica a segmentação de lesões nas regiões subcorticais. As sequências rápidas FLAIR podem ser usadas como um complemento para as sequências T2-W no plano axial e sagital devido à sua alta sensibilidade na deteção de corpo caloso e das lesões justacorticais e periventriculares (Rovira et al., 2010).

3.4 Fatores Condicionantes em RM

Durante a formação das imagens de RM estas são suscetíveis de apresentar distorções, sendo as mais comuns causadas pelo campo magnético principal e por artefactos, podendo causar o desalinhamento das mesmas (Bricq, Collet, & Armspach, 2008).

Os artefactos correspondem a efeitos visuais presentes numa imagem e que não correspondem ao objeto real em estudo, podendo surgir sob a forma de linhas, pontos, padrões repetidos, imagens em espelho ou distorções. Em RM, assim como noutras técnicas de imagem, os artefactos são frequentes e variados de acordo com a sua origem. O conhecimento da existência de erros e de artefactos é essencial para a correta interpretação das imagens obtidas, sendo alguns deles evitáveis pela escolha dos parâmetros de aquisição das mesmas (Doyon et al., 2004).

A presença de ruído nas imagens é afetada pelo instrumento de captura, pelo meio de transmissão de dados, pela quantização de imagem e pela fonte discreta de radiação. O ruído gaussiano ou ruído aditivo aleatório é observado em imagens naturais, as imagens de RM são corrompidas pelo ruído *Rician*, que surge do ruído gaussiano complexo nas medições de domínio de frequência originais (Nobi & Yousuf, 2011).

Alguns fatores condicionantes em RM podem ser gerados por:

- Situações intrínsecas ao doente - como por exemplo, a gordura, o movimento físico do paciente, o movimento fisiológico interno ou a presença de componentes metálicos;
- Situações externas ao paciente e inerentes ao método de aquisição - tal como a sobreposição de estruturas, as interferências ferromagnéticas, o ruído aleatório ou as não homogeneidades de ganho da antena de RF, que se manifestam pelas variações espaciais lentas da intensidade dos tecidos na imagem e se devem às imperfeições do equipamento de aquisição ou à interação eletrodinâmica induzida no paciente (Bricq et al., 2008).

Deste modo, os artefactos podem ser classificados e ordenados de acordo com o mecanismo físico ou a propriedade do sistema de IRM responsável pela sua ocorrência, tais como efeitos de não homogeneidade de β_0 e de suscetibilidade, efeitos de não homogeneidade de β_1 e comprimento de onda, efeitos de desvios químicos, efeitos de fluxo sanguíneo e magneto-hidrodinâmicos e efeitos relacionados com SNR, Tabela 3.1 (Dietrich, Reiser, & Schoenberg, 2008). Na Figura 3.5 verificam-se alguns dos artefactos presentes na aquisição de imagens de ressonância magnética cerebral no estudo de esclerose múltipla.

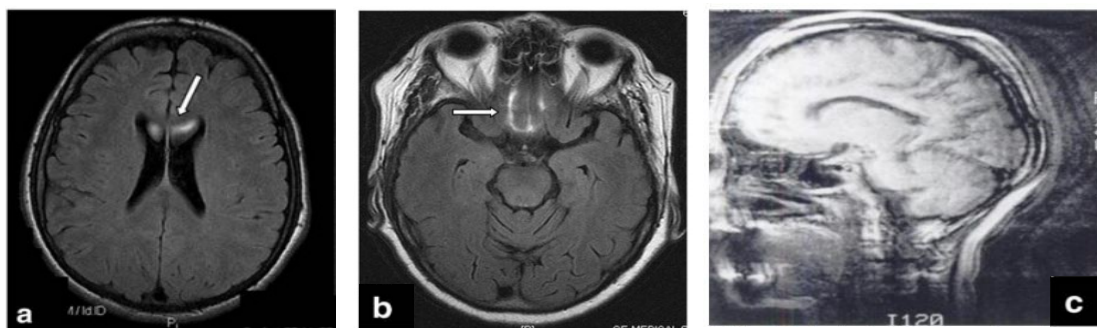


Figura 3.5 - a) Artefacto devido ao fluxo do LCR nos ventrículos; b) Artefacto de suscetibilidade magnética (Lavdas et al., 2014); c) Artefacto devido ao movimento do paciente durante a aquisição das imagens (Doyon et al., 2004).

Tabela 3.1 - Relação entre a parte do sistema e alguns tipos de artefactos presentes em IRM.

Parte do Sistema de IRM	Tipo de Artefacto	
Magneto	Distorção Geométrica Erros de Saturação de Gordura Desvio Químico	Inomogeneidade do Campo Magnético Instabilidade do Campo Magnético
Gradiente de Campo Magnético	Distorção Geométrica	Instabilidade dos Gradientes
Sistema de RF	Posicionamento do Paciente RF Anómala	Inomogeneidade do Campo de RF
Técnica de Aquisição	Desvio Químico Envelopamento ou <i>Aliasing</i> Sombreamento	Amostragem do Sinal Truncamento
Processamento do Sinal	Método de Reconstrução	Filtração
Implicações no Paciente	Suscetibilidade Magnética Presença de Objetos Metálicos	Movimento Voluntário e Involuntário Fluxo Vascular ou Liquórico

3.5 Considerações Finais

A imagem por ressonância magnética é a técnica de imagiologia preferencial na análise de esclerose múltipla. Embora exista a necessidade de um diagnóstico clínico em EM, a ressonância magnética tornou-se uma ferramenta fundamental na compreensão e seguimento da doença e uma mais-valia para confirmar o diagnóstico clínico. O princípio de funcionamento da RM baseia-se na aquisição de imagens do corpo humano através de núcleos de átomos de hidrogénio que quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de RF em determinada frequência (Frequência de *Larmor*), se orientam segundo uma direção e emitem um sinal que posteriormente é captado por uma antena e transformado em imagens.

Várias técnicas de imagem podem ser usadas, mas as imagens cerebrais na ponderação FLAIR e T2 são descritas como as preferenciais uma vez que apresentam melhores resultados. Também as lesões ao nível dos ventrículos são as mais fáceis de detetar devido à sua estrutura única em forma de *Dawson Fingers*. Deste modo, o diagnóstico através de técnicas imagiológicas centra-se principalmente nestas imagens características. Os exames de ressonância magnética são muito difíceis de avaliar devido a inúmeros artefactos associados a situações intrínsecas ao paciente e outras externas e inerentes ao método de aquisição. Várias técnicas devem ser aplicadas de modo a atenuar e evitar ao máximo alterações nas imagens de modo a possuir uma melhor interpretação dos resultados de IRM.

Capítulo 4

Processamento e Análise de Imagem na detecção de lesões de Esclerose Múltipla por Ressonância Magnética - Introdução e Estado da Arte

Nos últimos anos, tem-se verificado um grande desenvolvimento de técnicas de processamento e análise de imagem em aplicações médicas, principalmente para diagnóstico de doenças. Uma das maiores vantagens da análise de imagem reside na capacidade de eliminar a subjetividade da análise humana e na possibilidade de extrair informações que seriam difíceis ou até mesmo impossíveis de obter de outra forma. Acresce a este facto também, a possibilidade de se evitarem tarefas extremamente tediosas e demoradas para os investigadores (Amaral et al., 2014).

Resumidamente, processar uma imagem consiste em transformá-la sucessivamente com o objetivo de extrair a sua informação mais facilmente. Este capítulo aborda uma revisão do estado da arte relativamente à utilização e aplicação de técnicas de processamento e análise de imagem nomeadamente a segmentação de lesões de esclerose múltipla (EM) obtidas através da ressonância magnética (RM). O presente capítulo inicia-se com o estabelecimento de alguns conceitos e posteriormente expõe alguns dos métodos e técnicas utilizadas até ao momento por diversos autores e disponíveis para estudo das lesões de EM.

4.1 Principais etapas do processamento e análise de imagem

A importância do sistema visual prende-se com a riqueza de informação que este faculta, não só em termos quantitativos mas também qualitativos. Contudo, ao contrário da visão humana que é limitada à banda visível do espectro eletromagnético, os computadores e aparelhos imagiológicos cobrem quase todo o espectro. Nos últimos anos, têm-se realizado vários estudos no sentido da

implementação de sistemas computacionais capazes de executar funções do sistema visual humano. Assim, o processamento digital de imagem comporta um largo e variado campo de aplicações tais como: medicina, detecção remota, astronomia, inspeção industrial, defesa, biometria, biologia, vigilância, exploração espacial, análise de documentos e investigação criminal, entre outros (Gonzalez & Woods, 2002; Tavares, 2013).

Em Processamento e Análise de Imagem são normalmente consideradas quatro áreas principais de atuação:

- *Melhoramento ou realce de imagens*: que consiste na tentativa de melhorar e realçar subjetivamente certas características de uma dada imagem, como por exemplo melhorar o contraste e reduzir o ruído;
- *Restauração de imagens*: que consiste no restauro da qualidade das imagens que tenham sido degradadas por qualquer processo, como por exemplo distorção geométrica ou movimento;
- *Compressão de imagens*: que consiste na tentativa de representar uma imagem original de forma mais simples e leve sem que ocorra perda de informação, requerendo assim menos recursos;
- *Análise de imagens*: que consiste em descrever ou interpretar uma dada imagem ou sequência de modo a medir, reconhecer e classificar uma ou um conjunto de imagens.

As três primeiras áreas costumam ser agrupadas na designação de processamento de imagem enquanto a última se encontra ligada à análise de imagem, aparecendo muitas vezes associada à área de Visão Computacional (Tavares, 2013).

Para a manipulação de imagens através de ferramentas computacionais é necessário percorrer algumas etapas de processamento dessas imagens antes de realizar o reconhecimento e análise de padrões. Podemos considerar 4 etapas fundamentais no processamento e análise de imagem: 1) a aquisição; 2) o pré-processamento; 3) a segmentação e 4) a análise de imagem - Figura 4.1 (Pedrini & Schwartz, 2007).

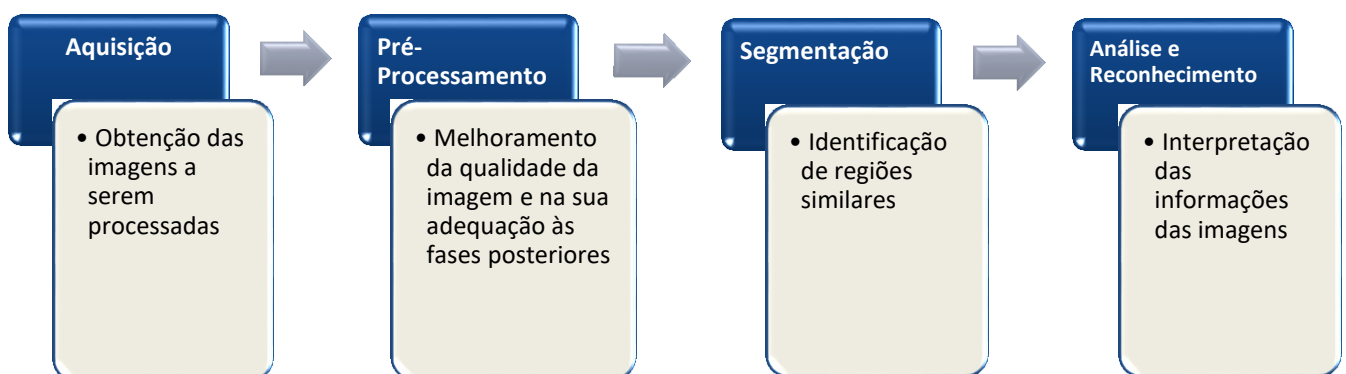


Figura 4.1 - Etapas fundamentais no processamento e análise de imagem e principais objetivos.

4.1.1 Aquisição

Para visualização e processamento de imagem é necessário que esta seja representada de forma apropriada, como uma função contínua $f(x, y)$ de duas coordenadas no plano numa matriz de M linhas e N colunas (Sonka, Boyle, & Hlavac, 1998).

A aquisição de imagens médicas consiste em obter imagens do corpo humano através de dispositivos de captura que variam conforme o tipo de imagens de interesse, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética, ultra-som (US), raios-X, entre outras. Cada tipo de imagem é adquirido utilizando diferentes sensores e técnicas. Com poucas exceções, todas as técnicas imagiológicas envolvem um mapeamento de uma cena 3D num espaço 2D (Acharya & Ray, 2005).

Embora existam vários cuidados na aquisição das imagens, ocorre sempre o aparecimento de alguma informação indesejável. Quanto melhor a qualidade da imagem adquirida, mais fáceis e rápidos serão os processamentos das fases posteriores.

4.1.2 Pré-processamento

As técnicas de pré-processamento abrangem operações prévias necessárias ao processamento de imagem, de modo a melhorar a qualidade da mesma ou suprimir informação irrelevante. Nesta etapa, procura-se modificar e preparar valores dos *pixels* da imagem com o objetivo de facilitar as operações subsequentes e a obtenção de melhores resultados (Awcock & Thomas, 1996).

O pré-processamento pode ser dividido em duas abordagens, o realce e a recuperação de imagens. O realce de imagens é utilizado para melhorar a qualidade ou enfatizar algum aspeto particular, tal como o aumento do contraste e manipulação do histograma. A recuperação consiste na reconstrução de uma imagem que foi degradada usando algum conhecimento do fenómeno que originou a degradação, aplicando-se o processo inverso para recuperar a imagem original. As funções de redução de ruído ou suavização são consideradas técnicas de restauro porque envolvem a extração de características da imagem (Awcock & Thomas, 1996; Gonzalez & Woods, 2002).

4.1.3 Segmentação

A segmentação de imagem tem como finalidade subdividir uma imagem nos objetos ou regiões que a constituem e que se diferenciam entre si, para que os *pixels* em cada região possuam um conjunto idêntico de propriedades ou atributos (Acharya & Ray, 2005). É usual denominar “objetos” da imagem ao conjunto de *pixels* de interesse, ou que fornecem alguma informação para o processamento de imagem e “fundo” ao grupo de *pixels* que podem ser desprezados ou que não têm utilidade para o processamento. Estes atributos podem incluir níveis de contraste, valores espectrais ou propriedades de textura (Gonzalez & Woods, 2002).

A segmentação é considerada a fase mais crítica do tratamento de informação, uma vez que é nesta etapa que são definidas as regiões de interesse para posterior processamento e análise. Quaisquer erros ou distorções refletem-se nas etapas seguintes e no resultado final. Esta etapa pode ser muito simples se a imagem de interesse possuir poucos objetos bem definidos e com um bom contraste em relação ao fundo, e muito complexa quando o objetivo é separar diversas regiões com muito ruído e pouco contraste, como acontece normalmente em imagens médicas (Pedrini & Schwartz, 2007).

Os algoritmos clássicos utilizados em segmentação de imagem são baseados em duas propriedades básicas dos valores de intensidade, a similaridade entre *pixels*, baseada em mudanças bruscas nos valores de intensidade dos *pixels* da imagem e a descontinuidade, baseada na sua partição em regiões semelhantes de acordo com um conjunto de características predefinidas (Pedrini & Schwartz, 2007).

Deve ser salientado que não existe um modelo concreto e único para a segmentação de imagens, cada processo é adaptativo às características particulares de cada tipo de imagem e aos objetivos pretendidos. Apesar da existência de variadas técnicas de segmentação de imagens, existe na atualidade uma constante procura e elevado interesse no desenvolvimento de novas técnicas.

4.1.4 Análise e Reconhecimento

A etapa de análise e reconhecimento de imagens tem como objetivo a interpretação e identificação automática dos objetos segmentados na imagem. O termo análise está relacionado com o tratamento da informação presente na imagem. Esta fase é chamada de parametrização e é nela que várias medidas quantitativas (parâmetros) são utilizadas para descrever diferentes informações dentro de uma imagem (Portes De Albuquerque, Andrade Esquef, & Portes De Albuquerque, 2008).

Podemos dividir a metodologia de classificação em dois tipos, métodos supervisionados e não supervisionados. No método supervisionado, o classificador recebe informações de como as classes devem ser identificadas, age sob a supervisão de um outro sistema de reconhecimento que identificou anteriormente os objetos testados e permitirá a construção correta do seu espaço de medida e da sua função discriminante. No método não supervisionado, o classificador recebe os objetos desconhecidos e a partir da medida dos diferentes parâmetros (atributos dos objetos presentes na imagem) tenta alocá-los a diferentes classes. A identificação de classes é usualmente realizada a partir da identificação de agrupamentos em *clusters* de objetos (Andrade Esquef, Portes De Albuquerque, & Portes De Albuquerque, 2003).

A maioria das metodologias computacionais existentes para seguir e analisar o movimento e/ou deformação de objetos a partir de sequências de imagem são baseadas em procedimentos estatísticos, estocásticos ou físicos. Exemplos de tais técnicas são as baseadas em modelações estatísticas com base em modelos de distribuição pontual, filtragens estocásticas como o filtro de *Kalman* e filtros derivados e modelações físicas a partir de método dos elementos finitos (Tavares, 2013).

4.2 Técnicas para Pré-Processamento de imagens médicas

O pré-processamento refere-se a todas as alterações feitas à imagem antes da segmentação. Para a maior parte, o objetivo desta etapa é minimizar o efeito de artefactos da imagem e alinhar as diferentes sequências no mesmo espaço. A segmentação de imagens cerebrais de RM é difícil, atendendo aos parâmetros variáveis da imagem tais como intensidades que se sobrepõem, ruído, volume parcial, gradientes, movimento, ecos, bordas confusas, variações anatómicas normais e artefactos de suscetibilidade (Seghier, Criniona, Pricea, & Ramlackhansingha, 2008). Por conseguinte, antes de qualquer abordagem para a segmentação de lesões de EM, há geralmente duas etapas de pré-processamento que deverão realizar-se: em primeiro lugar, a remoção dos artefactos da imagem e de seguida, a remoção de tecido não-cerebral, como por exemplo o crânio. Outras etapas de pré-processamento opcionais podem ser aplicadas, como a equalização dos tecidos cerebrais suaves ou o registo entre as diferentes imagens de RM. Nesta seção, são descritas resumidamente essas etapas (Lladó et al., 2012).

4.2.1 Principais Etapas de pré-processamento aplicadas ao estudo de EM

A seguir é efetuada uma breve descrição das principais etapas de pré-processamento frequentemente aplicadas antes do procedimento de segmentação:

- **Registo:** As sequências de RM do mesmo doente são registadas no mesmo espaço (espaço do doente ou espaço estereotáxico) (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Maes, Collignon, Vandermeulen, Marchal, & Suetens, 1997). O registo também pode ser aplicado para alinhar um atlas do cérebro para fornecer algumas estimativas iniciais dos tecidos cerebrais.
- **Extração do cérebro:** O cérebro é extraído da imagem e a segmentação ocorre apenas nos restantes *voxels* cerebrais (Fennema-Notestine et al., 2006; Smith, 2002).
- **Correção de não homogeneidade de intensidade (IIH):** A intensidade do mesmo tecido pode variar através da imagem devido à não homogeneidade dos campos magnéticos estáticos ou aplicados no *scanner* (Sled & Pike, 1998). Os métodos de correção de IIH (Vovk, Pernus, & Likar, 2007) reduzem a variação suave da intensidade dos tecidos para simplificar a subsequente segmentação, embora alguns métodos de segmentação tenham em conta esse efeito (Ashburner & Friston, 2005; Van Leemput, Maes, Vandermeulen, & Suetens, 1999; Wells, Grimson, Kikinis, & Jolesz, 1996).
- **Redução de ruído:** O processo de aquisição pode induzir algum ruído na imagem (Dietrich, Raya, et al., 2008). Vários métodos de redução de ruído documentados (Bao & Zhang, 2003; Coupé et al., 2008; Gerig, Kubler, Kikinis, & Jolesz, 1992) foram aplicados a dados de RM de pacientes com EM. O efeito negativo do ruído na imagem também pode ser reduzido incorporando informação espacial na segmentação com campos aleatórios de *Markov* (MRF) (Ahmed, Yamany, Mohamed, Farag, & Moriarty, 2002; Y. Zhang, Brady, & Smith, 2001).

- Normalização de intensidade: Alguns métodos de segmentação exigem que a intensidade da imagem seja semelhante à intensidade das imagens de treino e, portanto, dependem de um passo de normalização dessa intensidade. Estes métodos permitem modificar a intensidade gama da imagem alvo e mapeiam-na numa faixa de intensidade predefinida (Nyul, Udupa, & Zhang, 2000) .

O efeito do pré-processamento da imagem sobre a segmentação é importante, contudo, não é muito mencionado na bibliografia. No entanto, os efeitos de cada etapa de pré-processamento podem afetar cada método diferenciadamente, tornando difícil qualquer generalização.

4.2.2 Trabalhos relacionados

Para uma análise dos métodos de pré-processamento enunciados no estado da arte, foi realizada uma pesquisa nos motores de busca, *PubMed* e *Scopus*, a 30 de Setembro de 2016. A partir dos 24 artigos encontrados inicialmente foram selecionados 20 trabalhos considerados pertinentes para o estudo com base em vários critérios de seleção. Os descritores de pesquisa utilizados encontram-se presentes na Tabela 4.1. Foram selecionados os artigos que fizessem referência a algoritmos e técnicas aplicadas na etapa de pré-processamento de imagens com base em RM para que se pudessem analisar as técnicas descritas. Todos os artigos que se encontraram em ambas as bases de dados foram selecionados e apenas contabilizados uma vez. Os artigos rejeitados faziam referência a outras técnicas imagiológicas, revelando-se como não pertinentes para este estudo.

Tabela 4.1 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de pré-processamento.

<i>Motores de Busca</i>	<i>Expressões de Pesquisa</i>
<i>PubMed</i>	((((pre-processing [Title/Abstract]) OR preprocessing [Title/Abstract]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY (pre-processing) OR TITLE-ABS-KEY (preprocessing AND TITLE (multiple sclerosis)))

Na década de 90, surge a primeira aplicação de um filtro de difusão anisotrópico, desenvolvida por (Jackson, Narayana, Wolinsky, & Doyle, 1993), com o intuito de diminuir o ruído em regiões de baixa frequência sem degradar os contornos de alta frequência e melhorar as definições e características de agrupamento, resultando numa segmentação mais exata. Os autores indicaram que a precisão e reprodutibilidade na análise volumétrica das lesões podia ser significativamente aumentada através do pré-processamento das imagens com um filtro de difusão anisotrópico.

Também o estudo de (Johnston, Mackiewicz, Anderson, & Atkins, 1996) sugere o realce de imagem usando filtragem homomórfica e a aplicação da tarefa de remoção de regiões antes da correção de não homogeneidades. Entre os vários algoritmos de correção que lidam com o campo multiplicativo suave, o mais conhecido e utilizado é a normalização não-uniforme não-paramétrica (N3) (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998).

Duas obras mais recentes, foram analisadas e comparadas para extrair regiões do cérebro a partir de imagens de RM. No primeiro estudo, realizado por (Boesen et al., 2004), foram comparados quatro sistemas: *Statistical Parametric Mapping* (SPM2) (Ashburner & Friston, 2000), *Brain Extraction Tool* (BET) (Smith, 2002), *Brain Surface Extractor* (BSE) (Shattuck, Sandor-Leahy, Schaper, Rottenberg, & Leahy, 2001) e *Minneapolis Consensus Strip* (McStrip) (Rehm et al., 2004). Os sistemas foram validados através de três conjuntos de dados de imagens T1-W. Os autores concluíram que o algoritmo híbrido *McStrip* que incorpora o limiar de intensidade, deformação não-linear e detecção de borda, consistentemente superou o SPM2, BET e BSE.

No segundo estudo, os autores (Hartley, Korf, White, Launer, & Scher, 2006), avaliaram dois programas de extração cerebral amplamente utilizados, o *Brain Extraction Tool* (BET) e o *Brain Surface Extractor* (BSE), em 296 imagens DP-W comparando imagens segmentadas automaticamente com imagens segmentadas manualmente por um único operador e calculando o volume intracraniano a partir das imagens segmentadas automaticamente. Concluíram que ambos os métodos estimaram um volume intracraniano total que se correlacionou bem com o volume calculado manualmente e que nenhum dos dois métodos tem vantagem em relação ao outro em termos de cálculo do volume intracranial total (TICV). No entanto, houve diferenças entre os dois métodos, o algoritmo BET diferiu mais do volume calculado manualmente do que TICV sobre-estimado, no entanto, foi melhor correlacionado com o volume calculado manualmente e apresentou menor variação do que o BSE. Em ambos os estudos, as segmentações manuais foram usadas como o *gold standard*.

Também (Rehm et al., 2004), aplicaram o algoritmo *McStrip* que incorpora extração base de atlas através de deformação não linear, mascaramento do limiar de intensidade com restrições de conectividade e operações morfológicas de borda com base em máscaras para esta tarefa. Várias métricas de volume e limite calculadas permitiram avaliar a reprodutibilidade e precisão do *McStrip* em relação à extração manual do cérebro, produzindo resultados satisfatórios.

Os autores descritos em (Wu et al., 2006) sugeriram executar a tarefa de remoção de regiões antes da aplicação de correção de não homogeneidade. Deste modo, a correção seria realizada apenas nos *voxels* pertencentes aos tecidos cerebrais internos obtendo-se uma maior precisão e especificidade do algoritmo na detecção de lesões.

No estudo de (García-Lorenzo, Prima, Parkes, Morrissey, & Barillot, 2008), todas as imagens são submetidas ao mesmo fluxo de trabalho de pré-processamento: correção da heterogeneidade de

intensidades (Ginneken, Heimann, & Styner, 2007) registo multimodal intra-sujeito (Warfield, Zou, & Wells, 2004) e extração do cérebro (Wells et al., 1996). Confirmaram que as etapas propostas permitiram uma melhor deteção das lesões, no entanto obtiveram uma elevada variabilidade no contorno das lesões, sugerindo a necessidade de melhorar a qualidade dos dados e a carga total da lesão.

Outras etapas de pré-processamento podem ser aplicadas para melhorar a classificação de tecidos e a subsequente segmentação das lesões, tais como as abordagens propostas nos estudos de (Zijdenbos, Forghani, & Evans, 2002) e (Hou & Huang, 2008). Os passos descritos por estes autores incluem o registo entre as diferentes imagens de RM (Bardera, Feixas, Boada, & Sbert, 2010), a normalização de intensidade (Shah et al., 2011) e a transformação de um espaço padrão para facilitar a segmentação baseada em atlas. Os autores utilizaram o sistema de coordenadas *Talairach* para descrever o local das estruturas cerebrais que são independentes das diferenças individuais no tamanho e na forma global do cérebro (Talairach & Tournoux, 1988).

Os autores (Nakamura & Fisher, 2009) pré-processaram imagens ponderadas em T1 através de um filtro de difusão anisotrópica (Perona & Malik, 1990), correção de variação de intensidade N3 (Sled et al., 1998) e correção de intensidade entre cortes. Verificaram que o algoritmo de correção de intensidade entre cortes estima e reduz a perda de sinal devido à queda de intensidade nos cortes superior e inferior. As imagens FLAIR e T1 são co-registadas usando um algoritmo de informação mútua normalizada (Pluim, Maintz, & Viergever, 2003) com otimização *downhill simplex* (Press, Teukolsk, Vetterling, & Flannery, 2002). Após o pré-processamento, os *voxels* dentro da máscara cerebral estão prontos para serem classificados com base na intensidade e na informação anatómica e morfológica.

Recentemente, (Tustison et al., 2010) propuseram duas melhorias ao método de normalização não-uniforme não-paramétrica e uma nova implementação designada de *Nick's N3* (N4) baseado na biblioteca *Insight Toolkit* (ITK). Os autores descritos em (Cabezas, Valverde, et al., 2014) também aplicaram o filtro de correção N4, combinado com o filtro de difusão anisotrópica para recuperar a intensidade original da imagem e um algoritmo de normalização intersujeito focado no histograma de intensidade de cada paciente. Para realizar o registo de atlas, na transformação das diferentes imagens do mesmo sistema de coordenadas, decidiram implementar em ITK um dos métodos mais comuns com base numa abordagem multi-resolução (Rueckert et al., 1999).

Para remoção do crânio foi aplicado o algoritmo BET, uma ferramenta da *toolbox* FSL (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012), disponível livremente com base em imagens T1-W e amplamente utilizada no processamento de IRM. Depois aplicaram um filtro de difusão anisotrópica do *software* ITK e implementaram uma versão dimensional N da equação de difusão anisotrópica clássica de *Perona e Malik* (Perona & Malik, 1990) para imagens escalares, para preservar as bordas

sobre as regiões mais suaves de acordo com a magnitude do gradiente em cada ponto. Também (Lladó et al., 2012) utilizou o mesmo método para definição de intensidades e análise de homogeneidade.

Mais detalhadamente, (Popescu et al., 2012), avaliaram a otimização da escolha de parâmetros para o algoritmo *FSL-Brain Extraction Tool* (BET) em imagens T1 3D de esclerose múltipla. Antes de executar o BET, foram aplicados diferentes *pipelines* de pré-processamento: (1) sem pré-processamento, (2) remoção de cortes do pescoço ou (3) correção de não homogeneidade N3 e posteriormente analisado o seu efeito sobre o algoritmo. Embora o padrão BET tenha um desempenho razoável na maioria das imagens, este pode ser substancialmente melhorado. A remoção dos cortes do pescoço, quer externamente quer dentro da BET, tem um efeito positivo na qualidade de extração do cérebro. Os autores demonstraram que a opção BET "B" com $f = 0,1$ após a remoção dos cortes do pescoço é a que funciona melhor para todos os protocolos de aquisição. Também (Roy, Carass, & Prince, 2013) tiveram como base as mesmas etapas de pré-processamento no algoritmo.

No estudo de (Cabezas, Valverde, et al., 2014), antes da etapa de segmentação foi utilizada a sequência de pré-processamento da Figura 4.2, em que inicialmente foi realizada a remoção do crânio, seguida da redução de ruído e da heterogeneidade de intensidades, depois o registro de atlas para as imagens corrigidas e finalmente a normalização das imagens para todos os pacientes.

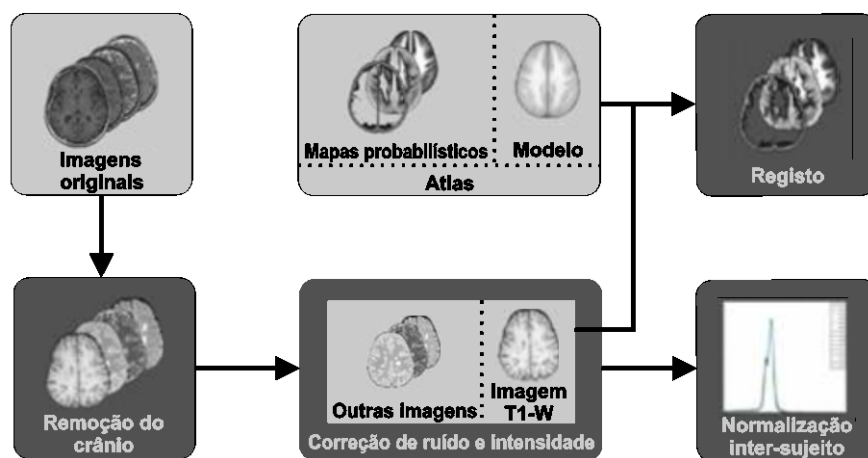


Figura 4.2 - Esquema da sequência de pré-processamento usada por Cabezas e seus colaboradores (adaptado de (Cabezas, Valverde, et al., 2014)).

No estudo de (Bhanumurthy & Anne, 2015), na etapa de pré-processamento realizou-se a equalização de histograma seguida da extração de características como energia, entropia, contraste, característica de forma e correlação.

No último trabalho descrito, (Revenaz et al., 2016) implementaram um sistema de medição semi-automático no qual diferentes componentes de *software* para análise de IRM são integrados para obter medições confiáveis de distúrbios em EM, com destaque para a etapa de pré-processamento, realizando-se a anonimização dos dados e a conversão de imagens DICOM para formato NIfTI.

Posteriormente, foi realizado o co-registo para formato FLAIR de modo a melhorar os resultados antes das etapas de segmentação e classificação das lesões.

Apesar dos trabalhos descritos se focarem principalmente na etapa de segmentação para obtenção das lesões de EM, facilmente se conclui que as diferentes técnicas de pré-processamento aplicadas permitem obter resultados mais confiáveis e imagens com melhor qualidade e informação para as etapas subsequentes.

4.3 Técnicas para Segmentação de imagens médicas

A detecção automática e segmentação de lesões de esclerose múltipla pode auxiliar os médicos no diagnóstico e acompanhamento do paciente, proporcionando a avaliação quantitativa da atividade inflamatória e da carga da lesão. As imagens de RM tornaram-se a ferramenta paraclínica mais importante para o diagnóstico de EM, para a compreensão da história natural da doença e monitorização da eficácia dos tratamentos experimentais (Rovira & León, 2008). A segmentação de lesões de forma precisa e robusta desempenha um papel fundamental, dado a segmentação manual ser demasiado demorada devido ao elevado tamanho dos dados envolvidos na maioria dos estudos, exigindo outras soluções.

As lesões de EM aparecem com diferentes intensidades e formas de acordo com a sequência/corte apresentada pela imagem de RM. Deste modo, a segmentação automática destas lesões é uma tarefa desafiadora. Várias técnicas de segmentação automatizadas têm sido desenvolvidas, incluindo alguns algoritmos baseados em intensidade das vizinhanças k-mais próximas (Lladó et al., 2012). Estas abordagens baseadas em intensidade foram computacionalmente desenvolvidas para resolver este problema e para redução do algoritmo e do tempo de computação (Anbeek, van Osch, Bisschops, van der Grond, & Vincken, 2004).

Devido ao crescente interesse neste domínio, demonstrado pela quantidade elevada de publicações científicas, verifica-se uma grande diversidade de métodos para segmentação de imagens. Várias revisões de segmentação de imagens cerebrais de RM foram apresentadas no passado. Por exemplo, (Bezdek, Clarke, & Hall, 1993) analisaram 90 trabalhos sobre segmentação de IRM utilizando técnicas de reconhecimento de padrões. Os autores sugeriram dividir os algoritmos em duas categorias: métodos supervisionados, tais como classificadores de *Bayes* com estimadores rotulados de máxima verossimilhança, regra do vizinho k-mais próximo (kNN) e redes neurais artificiais (RNA) e métodos não supervisionados ou seja, classificadores de *Bayes* sem estimadores rotulados de probabilidade máxima ou algoritmos *fuzzy C-means* (FCM).

Os autores em (Clarke et al., 1995) reviram não apenas os métodos de segmentação mas também os algoritmos gerais de pré-processamento e métodos de validação e registo entre as diferentes

imagens de RM. Mais tarde, (Souplet, Chanalet, Ayache, Malandain, & Lebrun, 2009) apresentaram uma revisão de métodos semi-automáticos e automáticos para segmentação de lesões, analisando as lesões de EM, etapas de pré-processamento e técnicas de segmentação.

Vários autores como (Lladó et al., 2012; García-Lorenzo, Francis, Narayanan, Arnold, & Collins, 2013; Cabezas, Oliver, et al., 2014) analisaram também nos últimos anos o estado da arte de técnicas de segmentação em lesões de EM, concluindo que o uso de um conhecimento à priori melhora os resultados. Esta informação é normalmente introduzida de duas formas. Através da integração prévia dos tecidos da imagem com base no registo em atlas que permite uma segmentação suave do cérebro fornecendo uma probabilidade para cada *voxel* pertencer a uma determinada estrutura ou tecido (Cabezas, Oliver, et al., 2014). No entanto, devido à variabilidade em termos de forma, tamanho e localização das lesões, a aproximação pode ser feita através de um mapa de intensidades da imagem para ajudar na segmentação da lesão de EM como proposto por (Schmidt P. et al., 2012).

4.3.1 Características utilizadas para segmentação de lesões

Com base no pressuposto de que diferentes tecidos cerebrais têm diferentes intensidades de nível de cinza, a característica comumente utilizada para a segmentação da lesão é a intensidade do *voxel* (Bach-Cuadra, Cammoun, Butz, Cuisenaire, & Thiran, 2005). Ademais, a aparência do tecido e das lesões depende da imagem de RM utilizada, tal como discutido no capítulo anterior. Por exemplo, a substância branca aparece como o tecido mais brilhante em imagens T1-W, mais escura em imagens T2-W e em nível cinza intermédio na imagem FLAIR. Em contraste, o líquido cefalorraquidiano é o tecido mais brilhante em imagens T2-W, enquanto que nas imagens T1-W e FLAIR é o tecido mais escuro. A matéria cinzenta aparece como cinza intermediário nas imagens T1-W e T2-W e ligeiramente mais brilhante do que a WM nas imagens FLAIR.

Por outro lado, as lesões podem aparecer como sinais hiperintensos ou hipointensos, dependendo das propriedades da própria lesão e do tipo de imagem de RM utilizada. As lesões aparecem como sinais hiperintensos nas imagens DP-W, T2-W e FLAIR. Observa-se que para a segmentação de lesões de EM, a sequência FLAIR é melhor na diferenciação entre lesões e tecido saudável apesar do facto de introduzir artefactos ósseos e de fluxo na imagem, complicando assim a segmentação da lesão nas regiões subcorticais. Em contraponto, nas imagens T1-W, as lesões ativas são exibidas com sinais hiperintensos, enquanto as necróticas aparecem como sinais hipointensos (Lladó et al., 2012).

Analisando a literatura, podem distinguir-se dois tipos de abordagens: abordagens de canal único ou multicanal, isto é, abordagens que usam apenas uma imagem de RM ou aquelas que combinam várias imagens. As abordagens de canal único são usadas principalmente para segmentar tecidos cerebrais. Por exemplo, as imagens T1-W são amplamente utilizadas para este propósito, uma vez que mostram um melhor contraste entre os três tecidos cerebrais principais: WM, GM e LCR. Outro exemplo desta abordagem é a segmentação de lesões de EM utilizando apenas a sequência FLAIR

(Khayati, Vafadust, Towhidkhah, & Nabavi, 2008). As abordagens multicanal utilizam pelo menos a combinação de duas das imagens DP-W, T1-W, T2-W e FLAIR. Um dos benefícios de usar mais do que uma das diferentes imagens é aumentar o espaço de característica de intensidade, produzindo uma melhor discriminação entre os tecidos cerebrais. Além disso, pode ser necessário mais do que um tipo de imagem pois as lesões de EM podem aparecer independentemente em diferentes imagens, dependendo do seu subtipo (Wu et al., 2006).

Os algoritmos de segmentação podem ainda ser divididos de acordo com o processo de extração de característica em algoritmos globais ou locais dependendo das informações que utilizam. Os métodos globais extraem recursos de toda a imagem e utilizam essas informações para classificar cada *voxel* independentemente. Em contraste, os métodos locais apenas usam informações locais para criar um número indeterminado de regiões locais. O desafio destes métodos é a combinação das regiões locais de modo a construir uma segmentação global e significativa (Lladó et al., 2012).

4.3.2 Classificação das abordagens de segmentação de lesões

Várias revisões de métodos de segmentação classificaram as técnicas de acordo com os algoritmos matemáticos subjacentes aos mesmos (Clarke et al., 1995; Suri, Singh, & Reden, 2002).

Podemos classificar os métodos de segmentação em dois grupos:

- Métodos de aprendizagem supervisionados: Estes métodos "aprendem" a definição de lesão a partir de imagens de exemplo previamente segmentadas por outro método, normalmente segmentação manual. As imagens de exemplo geralmente vêm de uma base de dados de treino e estão disponíveis publicamente. Para comparar qualquer imagem recebida com as da base de dados, um conjunto de recursos de imagem deve ser selecionado para permitir a discriminação de lesões (García-Lorenzo et al., 2013) ;
- Métodos de aprendizagem não supervisionados: Estes métodos não exigem dados de treino rotulados para realizar a segmentação, usando apenas algoritmos não supervisionados combinados com o conhecimento de anatomia e de IRM. A maioria usa técnicas de agrupamento para separar os *voxels* em diferentes classes como por exemplo a intensidade do *voxel*. Alguns destes métodos utilizam simultaneamente atlas anatômicos, com características como a probabilidade da substância branca ou a localização anatômica para restringir a classificação (García-Lorenzo et al., 2013).

4.3.3 Trabalhos relacionados

Para uma análise do estado da arte da segmentação de lesões de esclerose múltipla, foi realizada uma pesquisa nos motores de busca *PubMed* e *Scopus* a 22 de Outubro de 2016. A partir dos 139 artigos encontrados inicialmente foram identificados 47 trabalhos como pertinentes para este estudo

recorrendo a vários critérios de seleção. Os descritores de pesquisa utilizados encontram-se presentes na Tabela 4.2. Foram selecionados os artigos que fizessem referência a algoritmos e técnicas de segmentação de lesões através de imagens de RM para que se pudesse analisar as técnicas descritas. Os mesmos artigos encontrados nas bases de dados foram contabilizados apenas uma vez. Dos artigos rejeitados, uma maioria não possuía uma avaliação quantitativa ou fazia referência a outras técnicas imagiológicas, revelando-se como não pertinentes para o nosso estudo.

Tabela 4.2 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da etapa de segmentação.

<i>Motores de Busca</i>	<i>Expressões de Pesquisa</i>
<i>PubMed</i>	((segmentation [Title]) OR (automatic segmentation [Title]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE (segmentation) OR TITLE (automatic segmentation) AND TITLE (multiple sclerosis))

Antes da era digital em radiologia, as lesões de EM eram identificadas visualmente na película por especialistas e posteriormente contadas. Com a integração de imagens digitais nas unidades de radiologia, tornou-se possível segmentar manualmente as lesões e estimar a sua carga total. No entanto, a segmentação manual é bastante demorada e sofre de uma grande variabilidade intra e inter sujeito provocando resultados díspares. Diversos autores (Udupa et al., 1997; Raff, Rojas, Hutchinson, & Simon, 2000) propuseram métodos de segmentação semi-automáticos, através dos quais o computador auxilia o especialista de modo a reduzir o tempo de segmentação e a subjetividade do avaliador. Nos últimos anos, vários métodos de segmentação automática, totalmente reproduzíveis e que permitem o processamento eficiente de múltiplas imagens para estudos de investigação e em ensaios clínicos têm sido propostos. As técnicas computacionais automáticas visam reduzir o tempo de segmentação das imagens, estabelecendo um padrão e diminuindo a subjetividade das medições.

Embora muitas soluções de segmentação tenham sido propostas e alguns dos resultados sejam promissores, nenhum método é preferencialmente utilizado devido a problemas de desempenho relacionados com a alta variabilidade da aparência das lesões de EM e propriedades de aquisição das imagens. A segmentação das lesões de EM continua a ser um grande desafio devido à sua complexidade, continuando a ser cobiçada para futuras descobertas. Várias revisões sistemáticas da literatura para avaliar o estado da arte têm sido apresentados pelos autores em (Lladó et al., 2012), (García-Lorenzo et al., 2013), (Mortazavi, Kouzani, & Soltanian-Zadeh, 2012), (Souplet et al., 2009) e (Roura et al., 2015).

Os trabalhos descritos são apresentados de acordo com a classificação anterior, primeiro os estudos com base em métodos de segmentação supervisionados e posteriormente os métodos de segmentação não-supervisionados.

Métodos de segmentação supervisionados

O primeiro trabalho data de 1992, (Wicks et al., 1992) introduziram uma técnica de segmentação global baseada em intensidade. Foram identificados vários limiares de intensidade, um primeiro limite para separar o cérebro dos tecidos circundantes, um segundo limiar de intensidade para segmentar as lesões hiper-intensas do fundo, de seguida a eliminação das áreas que não correspondiam a lesões e a adição de pequenas lesões com intensidades mais baixas do que os limiares que são perdidos nos passos anteriores. Conferiram que estas etapas levavam à perda de automação, reprodutibilidade e velocidade e que a interação humana era alta na seleção dos limiares e na avaliação final.

Sustentado por modelos paramétricos, (Kamber, Shinghal, Collins, Francis, & Evans, 1995) introduziram uma metodologia baseada em transformação de imagens de RM em T2-W em sistemas de coordenadas *Talairich*. Na primeira etapa, os mapas de probabilidade para GM, WM, LCR ventricular, LCR externo e fundo foram calculados usando segmentação manual. Na segunda etapa foi realizada a classificação dos *voxels* com base no modelo criado e quatro classificadores foram comparados, classificador de distância mínima (*C-means*), classificador *Bayesiano*, classificador de decisão em árvore e uma versão modificada do classificador de decisão em árvore. Dos quatro modelos comparados, verificou-se que o método *C-means* possui maiores taxas de erro e o modelo Bayesiano é o que possui maior precisão, seguindo-se o modelo de decisão em árvore e o método modificado do mesmo. Mais de 90% dos erros de classificação neste método são falsos resultados positivos, ou seja *voxels* não EM declarados como EM, enquanto que no segundo modelo é de 66%, valor mais baixo mas com menos do que 10% de FN.

Os métodos estatísticos podem ser agrupados em duas categorias principais: baseados em técnicas de mapa de probabilidades não-paramétricas e em técnicas paramétricas. Uma das técnicas não-paramétricas foi proposta no trabalho de (Johnston et al., 1996). Este tem por base um método de relaxação estocástica utilizando uma análise de PV, através da aquisição de dados de RM duplo-eco (T2-W e DP-W), cada imagem foi segmentada usando uma versão modificada do método de correção de intensidade multiespectral, resultando num mapa de probabilidades para cada tipo de tecido (WM, GM, LCR, lesões de EM). Em média, obtiveram um índice de similaridade de 0,65.

Também (Erickson & Avula, 1998) descreveram um algoritmo de segmentação totalmente automático, com segmentos descritos de forma precisa e reprodutível e classificação dos tecidos intracranianos com uma abordagem de normalização de intensidades empregue nos tecidos que eram constantes ao longo das imagens e não afetados pela doença. Outra abordagem descrita por (Alfano et al., 2000) usou sequências *spin-eco* com parâmetros específicos para gerar mapas de relaxometria

T1, T2 e DP para extrair características para treinar um algoritmo de agrupamento espacial. Os autores afirmaram o método como adequado para monitorizar mudanças ao longo do tempo da doença.

Outra abordagem apresentada por (Admasu, Al-Zubi, Toennies, Bodammer, & Hinrichs, 2003), combinou o algoritmo de conectividade *fuzzy* com redes neuronais artificiais. O algoritmo FCM foi usado para extrair segmentos e as suas características calculadas posteriormente treinadas através de uma rede neuronal artificial que decide se um segmento pertence ou não à lesão. Este método demonstrou uma correlação de 90% com a segmentação manual realizada por um especialista.

Em (Anbeek et al., 2004) foi apresentado um método de segmentação automática de lesões WM utilizando diferentes informações, incluindo intensidade do *voxel* e a informação espacial de IRM T1-W, T2-W, DP-W, IR e FLAIR. Inicialmente foi realizada a correção de homogeneidade e normalização de informação em imagens FLAIR, posteriormente procederam à classificação kNN para determinar a probabilidade de lesão e construir um mapa de probabilidade com base no número de *voxels*. Por fim este mapa gerou uma segmentação binária das lesões, atingindo um índice de similaridade de 0,70. Também (Wu et al., 2006) propuseram um método baseado num modelo estatístico de classificação de kNN combinado com um modelo de segmentação conduzido e correção de artefactos de volume parcial para a segmentação de lesões.

Uma estratégia que combina técnicas paramétricas e não paramétricas foi implementada por (Sajja et al., 2006), utilizando imagens DP, T2-W e FLAIR. Esta combina o classificador de janela *Parzen* e o algoritmo *Hidden Markov random field-expectation maximization* (HMRF-EM). As lesões foram delineadas utilizando a conectividade *fuzzy*.

Também os autores descritos em (Akselrod-Ballin et al., 2009) apresentaram uma abordagem multi-escala que combina a segmentação com a classificação para detetar automaticamente lesões de EM em imagens de RM multicanal 3D. Estes utilizaram a segmentação para obter uma decomposição hierárquica multicanal e características que descrevem os segmentos em termos de intensidade, forma, localização, relações de vizinhança e contexto anatómico que foram posteriormente treinadas através do classificador decisão em floresta e que possibilitaram a deteção de lesões.

Os autores (Nakamura & Fisher, 2009) propuseram um algoritmo de segmentação de matéria cinza para o cálculo dos volumes GM em pacientes com EM. O novo algoritmo utiliza uma combinação de intensidade, anatomia e mapas de probabilidade morfológicos. Vários testes foram realizados para avaliar o algoritmo em termos de precisão, reprodutibilidade e sensibilidade para lesões da EM. Dos testes de precisão resultaram taxas de erro de 1,2% e 3,1% comparativamente com *BrainWeb* e traçados manuais, respetivamente. Os índices de similaridade indicaram excelente concordância com a segmentação *BrainWeb* (0.858- 0.975) e o teste de reprodutibilidade um coeficiente de variação médio de 1,1% para a fração GM.

A partir de 2010 constatou-se um aumento do número de artigos acerca desta temática. Os métodos baseados em técnicas de aprendizagem supervisionadas surgem como preferenciais e os mais estudados pelos autores.

Um método semi-automático foi introduzido por (Horsfield et al., 2010) para incorporar mapas de distribuição de recursos probabilísticos e de tamanho para a segmentação de imagens com base na conectividade *fuzzy*. Para cada *pixel* sob o *kernel* foi calculada a probabilidade condicional de uma lesão se encontrar no mesmo e determinadas as ROI circundantes à lesão. Também (Derraz et al., 2010) propuseram o modelo de contornos ativos para segmentação semi-automática de lesões de EM, através do conhecimento especializado com um baixo custo computacional para produzir resultados mais confiáveis. Através da seleção da região de interesse que envolve as potenciais lesões de EM, as suas características foram extraídas.

Em (Cerasa et al., 2012) foi descrito um método com base em algoritmos genéticos, *Neural Cellular Network* (CNN), capaz de determinar automaticamente a carga da lesão em pacientes com EM. Em particular, este algoritmo visa identificar regiões do cérebro afetadas por lesões, cuja presença é revelada por áreas de maior intensidade comparativamente ao tecido saudável. O desempenho do algoritmo CNN foi quantitativamente avaliado com a segmentação manual realizada por um especialista. Nos 11 casos em que o algoritmo foi testado observaram-se resultados satisfatórios e após o processo de aprendizagem da CNN foi possível detetar lesões de EM com diferentes formas e intensidades, verificando-se um coeficiente de similaridade Dice (DSC) médio de 0,64.

O método OASIS, Inferência Estatística Automatizada para Segmentação é um método estatístico automático proposto por (Sweeney et al., 2013) para segmentar lesões de EM e estimar as probabilidades dos *voxels* pertencerem a uma lesão, utilizando modelos de regressão logística incorporando imagens T1-W, T2-W, FLAIR e DP. Verificou-se que o algoritmo detetou lesões com uma área parcial sob a curva ROC para as taxas de falsos positivos de 1% clinicamente relevantes e abaixo de 0,59% ao nível do *voxel*. Para validar o método, um neurorradiologista comparou as segmentações produzidas com as segmentações obtidas por *LesionTOADS*, um *software* de segmentação de imagem, concluindo que o algoritmo OASIS apresenta melhores resultados do que *LesionTOADS* em 77% dos casos (95% CI: [71%, 83%]).

Um método *patch-based* foi proposto pelos autores descritos em (Roy et al., 2013), em que as lesões foram encontradas usando exemplos de um atlas contendo imagens multimodais de RM e delimitações manuais das mesmas. O método foi testado em 43 indivíduos com EM com vários níveis de carga da lesão e observou-se uma melhoria significativa no coeficiente de Dice e do volume total da lesão em comparação com o método de segmentação *model-based* descrito no estado da arte, indicando uma delimitação mais precisa da lesão.

Também (Yoo, Brosch, Traboulsee, Li, & Tam, 2014) apresentaram um método baseado em aprendizagem de características e o classificador *random forest* para classificação supervisionada. Os

resultados demonstram que as características aprendidas são competitivas com características normais em termos de precisão e que o desempenho do método aumenta com a quantidade de dados sem rótulos utilizados. Um método de segmentação de Maximização de Expectativa combinando imagens T1-W, T2-W e DP-W para tratar os efeitos de volume parcial foi descrito por (Cabezas, Valverde, et al., 2014). No entanto, o objetivo era integrar esta ferramenta no quadro *Statistical Parametric Mapping*, simplificando esta etapa usando o algoritmo de segmentação SPM8/12 que se baseia apenas nas imagens T1-W.

Em (Veronese et al., 2014) foi apresentada uma técnica para estimar automaticamente a carga das lesões GM de sequências de recuperação de inversão dupla (DIR) de RM com base na média local e desvio padrão em torno de cada *voxel*. O algoritmo proposto foi testado em sequências DIR adquiridas a partir de 50 pacientes com EM e as regiões correspondentes a possíveis lesões GM prováveis foram marcadas manualmente para fornecer uma referência. A estimativa da carga de lesão automática resultante forneceu uma correlação de 98,5% com o número de lesões manuais e de 99,3% com o volume de lesões.

No estudo de (Valverde et al., 2015) analisaram a percentagem de erro introduzido pela segmentação automática de lesão e processos de preenchimento de tecidos em 70 imagens. As imagens foram processadas utilizando os *toolkits* LST e SLS e posteriormente segmentadas utilizando o algoritmo SPM8. Os resultados mostraram que a segmentação totalmente automática de lesões e preenchimento reduziu significativamente a percentagem de erro no volume de GM e WM em imagens de pacientes com EM e obteve resultados semelhantes aos das segmentações manuais. Estes resultados são relevantes e sugerem que as ferramentas LST e SLS permitem a realização de medições precisas do volume de tecido cerebral sem qualquer tipo de intervenção manual, que pode ser conveniente não só em termos de tempo e de custos económicos, mas também para evitar a inerente variabilidade entre as anotações manuais.

Também (Jog, Carass, Pham, & Prince, 2015) descreveram um algoritmo automático usando decisão em árvore com saídas múltiplas. O algoritmo apresentado foi avaliado através dos dados de treino presentes no *Challenges MICCAI 2008* e mostrou melhores resultados em comparação com os métodos descritos no estado da arte. Foi também avaliado o algoritmo num conjunto de dados próprios de 49 indivíduos com uma taxa TP de 0,41 e um valor preditivo positivo de 0,36.

Uma representação dispersa e um método baseado em aprendizagem em dicionário adaptativa para classificação supervisionada foi proposta pelos autores (Deshpande, Maurel, & Barillot, 2015). A representação dispersa foi descrita como uma ferramenta para modelagem de dados usando alguns elementos básicos de um dicionário completo. Neste modelo, o tamanho do dicionário foi adaptado para cada uma das classes, dependendo da complexidade dos dados subjacentes, demonstrando a eficácia do modelo.

Os autores (Bhanumurthy & Anne, 2015) descreveram um algoritmo baseado no histograma modificado baseado no *fast fuzzy C-means*. O desempenho do trabalho proposto foi avaliado usando métricas como a taxa de FP e FN, sensibilidade, especificidade e precisão. O método proposto foi comparado com a abordagem existente do *fuzzy C-means* e verificaram que este oferece melhores resultados para a detecção de lesões de EM, com uma precisão de 97,6%.

Mais recentemente, uma abordagem de operadores morfológicos matemáticos e estatísticos para detetar e segmentar áreas no interior do cérebro que são afetadas por lesões de EM foi descrita por (Sharma & Meghrajani, 2015). Este método automático descreveu resultados satisfatórios capaz de segmentar múltiplas lesões com diferentes formas e intensidades. Os resultados experimentais foram comparados com os resultados de outro algoritmo usando CNN e com os resultados de segmentação manual realizada por especialistas, confirmando a sua eficácia.

No último trabalho descrito, os autores (Freire & Ferrari, 2016) propuseram uma abordagem iterativa usando modelos de misturas de *t Student's* e atlas anatómicos probabilísticos para segmentar automaticamente lesões em imagens FLAIR. Esta técnica assemelha-se a uma abordagem de refinamento por iteração, validada através de 21 imagens clínicas do conjunto de dados do 2015 *Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*. A avaliação foi realizada usando DSC, taxa TP, taxa FP, diferença de volume e o coeficiente *r Pearson's* observando-se um bom acordo espacial e volumétrico com delimitações manuais. Verificaram ainda que a técnica, em alguns casos, se revelou melhor do que outras abordagens, sendo uma alternativa viável.

Métodos de segmentação não supervisionados

Certos sistemas inteligentes comumente utilizados no reconhecimento de padrões são baseados em técnicas difusas (*fuzzy*). A conectividade difusa é um método proposto por (Udupa et al., 1997) com base no princípio de que as informações imagiológicas do objeto são difusas e têm uma conexão especial também ela difusa. Os autores apresentaram uma nova metodologia para segmentar e estimar o volume de lesões de EM via dual-eco de imagens de RM *fast-spin-eco*, concluindo que a metodologia é altamente confiável e consistente, com um coeficiente de variação de 0,9% para volume e uma significativa fração de volume FN de 1,3%, com um intervalo de confiança de 95% de 0% -2,8%.

A detecção automática e a quantificação de lesões com contraste de RM é bastante útil na caracterização do estado de doença de EM, neste sentido os autores (Bedell & Narayana, 1998) revelaram a importância das técnicas de pós-processamento. Dos 13 pacientes com EM que foram avaliados utilizando as técnicas de aquisição e avaliação descritos, concluiu-se que todas as lesões de EM superiores a 5 mm³ foram identificadas com sucesso e não produziram resultados FP ou FN acima deste volume. Também nesse ano, (Pachai et al., 1998) descreveram um algoritmo automático baseado numa abordagem multi-resolução usando estruturas de dados piramidais. Concluíram que a

decomposição piramidal sistemática no domínio da frequência fornece uma ferramenta robusta e de baixo nível de flexibilidade para análise de imagens de RM e uma elevada capacidade para a detecção automática de lesões.

Os autores (Dastidar, Heinonen, Vahvelainen, Elovaara, & Eskola, 1999) referem a aplicação de um novo *software* de segmentação semi-automática para detecção de estruturas anatómicas e de lesões e a sua visualização 3D em 23 pacientes com EMPS. Estes estudaram a correlação entre os parâmetros de imagens de ressonância magnética e as deficiências clínicas.

Em 2000, (Raff et al., 2000) projetaram uma técnica de segmentação semi-automática que requer apenas a entrada mínima do operador nas fases de supervisão iniciais e finais de segmentação e determinaram os limites da lesão através do computador. A técnica foi aplicada para calcular o volume total das lesões hiper-intensas T2 em pacientes com EM. Também no mesmo ano, (Boudraa et al., 2000) introduziram uma detecção automática de lesões usando o algoritmo FCM. As imagens de RM DP-W foram inicialmente pré-processadas e os conteúdos intracranianos do cérebro eliminados, posteriormente a imagem resultante foi segmentada utilizando o método de FCM. Através deste método, verificaram que na região central do cérebro, especialmente na região periventricular, não existem FN. No entanto, perto do contorno do cérebro verificou-se a existência de FN, devido ao aumento do contraste entre lesões e os tecidos cerebrais na etapa de pré-processamento.

Em (Leemput, Maes, Vandermeulen, Colchester, & Suetens, 2001) foi apresentado um algoritmo de classificação de tecidos com base em intensidade implementado em sequências T1-W, T2-W e DP-W usando um modelo estocástico para imagens normais do cérebro que deteta simultaneamente lesões de EM como valores atípicos que não são bem explicadas pelo modelo. Foi utilizado o algoritmo EM, combinado com restrições MRF contextuais para produzir uma máscara de probabilidade para WM.

O trabalho proposto por (Rey, Subsol, Delingette, & Ayache, 2002) teve como finalidade detetar automaticamente regiões com variação de volume local aparente com um operador de campo vetorial aplicado ao campo de deslocamento local, obtido após o registo não rígido entre duas imagens temporais sucessivas. Ao estudar as informações das áreas diminuídas foi possível determinar a sua evolução temporal.

No estudo de (Bricq et al., 2008) foram aplicadas informações da vizinhança durante o processo de inferência usando um modelo *Hidden Markov Chain* e extraíndo valores extremos utilizando o algoritmo *Trimmed Likelihood Estimator* (TLE). Esta abordagem foi avaliada em dados reais, incluindo lesões de EM usando imagens de RM T1 e FLAIR. O trabalho feito por (Khayati et al., 2008) para a detecção das fases de lesões de EM baseou-se na segmentação dos *voxels* de lesões de EM em imagens FLAIR através do método de misturas adaptativas e do modelo de *Markov Random Field*. Este estudo utilizou a intensidade dos *voxels* para classificação da atividade das lesões e os resultados mostraram uma boa correlação entre as lesões segmentadas pelo método proposto e pelo método manual.

O método *Graph Cuts* foi utilizado pelos autores em (García-Lorenzo, Lecoeur, Arnold, Collins, & Barillot, 2009) para segmentar automaticamente lesões de EM em IRM. A avaliação foi efetuada em imagens sintéticas e reais que mostraram uma boa concordância entre a segmentação automática e a segmentação alvo. Em comparação com o estado da arte das técnicas e com várias segmentações manuais, verifica-se que este algoritmo é vantajoso devido à possibilidade de melhorar semi-automaticamente a segmentação devido à característica interativa do método *Graph Cuts*.

Os autores descritos em (Weier et al., 2012) avaliaram o *software* ECCET semi-automático para analisar a volumetria cerebral usando scans T1-MR 3D de alta resolução em pacientes com EM e em voluntários saudáveis. Em comparação com os indivíduos saudáveis, os doentes de EM apresentavam uma redução significativa total do cérebro e do volume total de matéria cinza ($p < 0,05$).

Em (Datta & Narayana, 2013) foram utilizados classificadores estatísticos não-paramétricos e paramétricos para classificar automaticamente tecidos e lesões de imagens 3D multicanal de alta resolução em 60 pacientes com EM. Os resultados da segmentação automática foram revistos por especialistas e apresentaram concordância através de métricas quantitativas, baixa percentagem de diferença de volume absoluto ($36,18 \pm 34,90$), baixa média de distância de superfície simétrica ($1,64 \text{ mm} \pm 1,30 \text{ mm}$), elevada taxa de TP ($84,75 \pm 12,69$) e baixa taxa de FP ($34,10 \pm 16,00$).

Outro estudo realizado por (Xiang, He, Shao, & Ma, 2013) também empregou o algoritmo *fuzzy C-means* para segmentar e extrair as regiões do LCR e das lesões. Os resultados foram avaliados quantitativamente em imagens *BrainWeb* usando DSC. Também (Weiss, Rueckert, & Rao, 2013) apresentaram uma nova abordagem não supervisionada para abordar este problema com base na aprendizagem dicionário e métodos de codificação dispersos. Os resultados declararam-se competitivos com os métodos apresentados no estado da arte e uma grande robustez do método ao nível do ruído.

O algoritmo *MSmetrix*, um método automático preciso e confiável para segmentação de lesões com base em RM, sem necessidade de dados de treino foi descrito em 2015. A precisão do algoritmo foi avaliada em imagens T1-W e FLAIR, comparando a sua saída com segmentações de referência de especialistas de 20 conjuntos de imagens de pacientes com EM. Observou-se que a sobreposição espacial entre o *MSmetrix* e a segmentação de lesões do especialista é $0,67 \pm 0,11$ e o coeficiente de correlação intraclasse é igual a 0,8, indicando uma boa concordância volumétrica entre ambos. A sobreposição espacial foi de $0,69 \pm 0,14$ e a diferença de volume de lesão total absoluta entre os dois exames foi de $0,54 \pm 0,58 \text{ ml}$ (Jain et al., 2015).

Em (Roura et al., 2015) foi descrita uma nova ferramenta usando imagens FLAIR e T1-W através do *software* SPM8/12 disponível publicamente. A ferramenta foi validada utilizando dados de mais de 100 doentes provenientes de diferentes *scanners* de aquisição e intensidades de campo magnético. Os autores concluíram que o mesmo apresenta uma melhoria na redução de FP sobre outras técnicas atuais do estado da arte, mostrando um melhor desempenho em termos de precisão e resultados

similares sobre medidas de sensibilidade e similaridade. Em termos de DSC, os valores mais baixos observam-se no conjunto de dados de 3T podendo ser uma polarização da medida de DSC, porque em casos com uma carga de lesões quase imperceptível, pequenos erros no *voxel* têm influência na computação DSC.

No último ano, (Brosch et al., 2016) descreveram uma abordagem de segmentação baseada em redes neurais convolucionais codificadoras de profundidade 3D com atalhos para integração de características multiescala de imagens de RM. O modelo foi fundamentado por uma rede neural com duas vias interligadas, uma via convolucional, que aprende características da imagem ao nível mais elevado e abstrato e uma via desconvolucional, que prevê a segmentação final ao nível do *voxel*. Este método foi avaliado através de dois conjuntos de dados disponíveis publicamente, *Challenges MICCAI 2008* e *ISBI 2015*, concluindo que o método apresenta resultados semelhantes aos métodos melhor classificados no estado da arte e que os supera consistentemente através de uma ampla gama de tamanhos de lesão.

4.4 Técnicas para classificação de lesões de EM

Desde a descrição da EM por *Charcot* no século XIX, tem havido uma necessidade crescente de diagnosticar com precisão esta patologia com a menor variabilidade e erro de diagnóstico através da utilização de imagem por RM. Hoje em dia, é cada vez mais importante continuar a aprimorar o modo como diagnosticamos, classificamos e tratamos esta doença do SNC para continuar a melhorar os resultados clínicos e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Os critérios revistos por *McDonald* em 2010 simplificaram o diagnóstico de EM e ao mesmo tempo, aumentaram a sensibilidade diagnóstica. Atualmente é possível diagnosticar a doença a partir da primeira apresentação clínica com recurso exclusivamente a uma única RM cerebral, permitindo um tratamento precoce dos pacientes e levando a uma redução da incapacidade a longo prazo. A introdução da RM e a classificação de EM permitiu uma melhor comunicação entre médicos e pacientes e o desenvolvimento por parte de investigadores de novos ensaios clínicos e terapias, necessárias especialmente num estado progressivo da doença. A análise de dados a longo prazo de pacientes com EM levou a uma mudança nos objetivos do tratamento, com foco no silenciamento da atividade da doença em vez de reduzir apenas a taxa de reincidência. Através dos novos tratamentos, pretende-se reduzir ainda mais a acumulação de incapacidade em indivíduos com EM e melhorar a sua qualidade de vida (Ntranos & Lublin, 2016).

Em geral, o processo de descoberta de lesões requer três tarefas de procedimento: a segmentação das imagens de RM em grupos de *voxels* homogêneos que representam os tecidos, a etiquetagem desses tecidos e finalmente a classificação, ou seja, a atribuição de cada potencial carga detetada. A classificação é uma tarefa de prospeção de dados que utiliza métodos de aprendizagem supervisionados para prever a classe à qual pertence. Um conjunto de dados de treino é usado para

encontrar um modelo de classificação e atribuí-las a classes predefinidas (Falco, Scafuri, & Tarantino, 2016).

Após a segmentação obtém-se as placas correspondentes às lesões e que permitem ajudar os médicos no diagnóstico de EM.

Os métodos de classificação podem ser agrupados em dois grupos principais, métodos baseados em classes, nos quais as lesões são classificadas de acordo com WM, GM e LCR e métodos baseados em valores atípicos, em que GM, WM e LCR são atribuídas a três classes delineadas como *outliers*. Uma vez que o número de *voxels* das lesões de EM é muito menor do que as das outras classes, a estimativa da densidade de probabilidade das lesões não é exata. Assim, espera-se que os métodos baseados em valores atípicos gerem uma segmentação mais precisa das lesões de EM (Mortazavi et al., 2012).

Várias abordagens e classificadores com base em modelos de dados impulsionados, modelos estatísticos, modelos inteligentes e modelos deformáveis têm sido utilizados para detecção das lesões de EM. Os métodos baseados em dados são os que geralmente produzem resultados mais precisos. Nesta categoria, os métodos de limiar não consideram as sobreposições entre as gamas de intensidade de diferentes tecidos e portanto, não beneficiam da informação espacial. Os métodos de crescimento de regiões e os métodos de detecção de borda funcionam com base nas intensidades de gradiente, sendo muito sensíveis ao ruído. O crescimento de regiões também requer informações anatômicas precisas para localizar os *pixels* de semente para cada região. No entanto, a precisão destes algoritmos pode ainda ser melhorada manipulando os tecidos segmentados utilizando métodos de redução de FP e FN tais como as RNA (Mortazavi et al., 2012).

Na Tabela 4.3 encontram-se descritas as principais características para análise e identificação das lesões de EM (Barkhof et al., 2013).

Tabela 4.3 - Principais características para análise das lesões de EM.

Característica	Tipo de Artefacto
Forma	Ovoide
Bordo ou Margem	Bem circunscrita
Tamanho	3-5 mm
Localização	Periventricular <i>Dawson fingers</i>
Efeito de massa	Sim Lesões grandes

4.4.1 Trabalhos relacionados

Para uma análise do estado da arte das abordagens para classificação das lesões de EM, foi realizada a 5 de Dezembro de 2016 uma pesquisa nos motores de busca *PubMed* e *Scopus*. Dos 95

artigos encontrados inicialmente, foram identificados 32 trabalhos como pertinentes para o estudo recorrendo a vários critérios de seleção de acordo com os descritores de pesquisa mencionados na Tabela 4.4. Foram selecionados os artigos que fizessem referência à classificação das lesões após a etapa de segmentação. Os artigos nas duas bases de dados foram contabilizados uma só vez. A maioria dos artigos rejeitados incluíam estudos estatísticos e de classificação de funcionalidade, incapacidade e estado de saúde dos doentes de EM, revelando-se como inadequados para este estudo. Também trabalhos referentes a classificações ao nível das células cerebrais e estaminais foram rejeitados. Os artigos anteriores à data de 1997, apesar de referenciados nas bases de dados, não se encontram disponíveis para consulta.

Tabela 4.4 - Expressões de pesquisa usadas para identificar potenciais trabalhos para revisão da classificação de lesões.

<i>Motores de Busca</i>	<i>Expressões de Pesquisa</i>
<i>PubMed</i>	((classification [Title]) AND multiple sclerosis [Title])
<i>Scopus</i>	(TITLE (classification) AND TITLE (multiple sclerosis))

Na década de 90, (Miki et al., 1997) propuseram o uso de um método assistido por computador para quantificação de lesões de EM e correlacionaram essa quantificação com o tipo e duração da doença. Os resultados sugeriram que o reforço do volume de lesão reflete diferenças na classificação de EM e na atividade da doença ao longo do tempo.

Em 2000, uma revisão detalhada sobre a epidemiologia, genética, classificação, história natural e medidas de desfecho clínico utilizadas até ao momento foi apresentada por (Wingerchuk & Weinshenker, 2000).

A primeira aplicação de técnicas de classificação e correlação aos dados de histograma de RM foi proposta por (Dehmeshki, Barker, & Tofts, 2002), representando uma nova abordagem para caracterizar as mudanças difusas usando histogramas derivados de imagens de taxa de transferência de magnetização. A análise de regressão múltipla foi utilizada para avaliar a correlação múltipla desses componentes principais com o grau de incapacidade na EM.

Os autores em (Fox, Bensa, Bray, & Zajicek, 2004) determinaram a prevalência de EM em *Devon* e compararam as novas diretrizes de classificação de *McDonald* com os critérios de *Poser*. Também (Lublin, 2004) analisou os critérios de diagnóstico, tipos de EM e tratamentos disponíveis para a patologia.

Os critérios atuais de RM para EM não especificam a intensidade do campo magnético. Diferentes intensidades de campo de RM, nomeadamente de alto campo, têm impacto na classificação de pacientes com síndromes clinicamente isoladas sugestivas de EM, de acordo com os critérios de

diagnóstico em RM. A avaliação dos exames de RM de *Barkhof* e os critérios de diagnóstico de *McDonald* foram realizados separadamente para ambas as intensidades de campo de 1,5T e 3T verificando-se que a intensidade do campo tem uma influência substancial na classificação dos pacientes (Wattjes et al., 2006).

Uma combinação de características quantitativas e qualitativas de RM foi utilizada para testar se os subgrupos resultantes estão associados a características clínicas e laboratoriais. A análise de classes ocultas revelou dois subgrupos que diferiram principalmente na extensão da confluência da lesão e nos relatos de IRM de perda neuronal no cérebro (Zwemmer et al., 2006).

Em (Alfano, Brunetti, Pietro, & Esposito, 2007), os autores propuseram uma abordagem inovadora para o reconhecimento de lesões após a segmentação de tecidos cerebrais a partir da avaliação quantitativa de estudos de RM. O conhecimento sobre as lesões de EM é formalizado através de uma ontologia e de um conjunto de regras, realizando inferências automáticas para localizar as lesões, a partir de dados sobre a substância branca potencialmente anormal do cérebro. Os autores (J. Zhang, Wang, & Tong, 2007) investigaram o desempenho da análise da textura na classificação e discriminação tecidual entre lesões de EM, substância branca de aparência normal e substância branca normal para suporte ao diagnóstico precoce de EM. Este estudo demonstrou que a análise de textura pode alcançar elevada precisão na classificação de discriminação tecidual entre lesões de EM.

Os autores em (Belman, Chitnis, Renoux, & Waubant, 2007) avaliaram os critérios para definição de casos de EM pediátrica e desordens desmielinizantes do SNC propostos pelo *International Pediatric MS Study Group*. Foram discutidas diversas questões subjacentes aos critérios propostos, bem como os potenciais estudos de investigação. Também (Raine, 2008) apresentou a importância de uma nova revisão à classificação de EM com base na homogeneidade e recapitulação.

Uma abordagem multiescala que combina a segmentação com a classificação para detetar automaticamente lesões de EM foi proposta por (Akselrod-Ballin et al., 2009). Este método utiliza a segmentação para obter uma decomposição hierárquica de uma RM multicanal anisotrópica, produzindo um vasto conjunto de características através de intensidade, forma, localização, relações de vizinhança e contexto anatómico. Comparando os resultados com a delineação de lesões por um especialista e com resultados previamente validados, esta abordagem revelou-se promissora.

Em (Elliott, Francis, Arnold, Collins, & Arbel, 2010) foi apresentada uma estrutura probabilística para detetar automaticamente novas lesões de ampliação e resolução em varreduras longitudinais de pacientes com EM com base numa estrutura *bayesiana*. O método proposto foi apresentado para identificar as lesões de EM em RM longitudinal com um elevado grau de precisão enquanto permanece sensível à atividade da lesão.

O aspeto temporal representa uma grande vantagem para compreender melhor a progressão da doença e os resultados do tratamento a nível molecular. Também (Carreiro, Anunciação, Carriço, &

Madeira, 2011) propuseram uma nova estratégia para a classificação de séries temporais baseadas em *biclustering* em pacientes com EM. Os resultados preliminares alcançados revelaram uma precisão de 94,23% e grandes potencialidades para serem exploradas em problemas de classificação envolvendo outras séries clínicas.

Os autores em (Savio et al., 2011) também analisaram a textura das imagens de RM ponderadas em T1 de 17 indivíduos com EMPP e 19 pacientes com EMRR nos dois hemisférios do cérebro no núcleo, semioval central, mesencéfalo e tálamo. Foram também investigados os mesmos locais com métodos de IRM de difusão, tais como anisotropia fracionária e coeficiente de difusão aparente. Os resultados sugerem que várias diferenças hemisféricas podem ser encontradas tanto na análise da textura como na imagem de difusão.

Recentemente foi sugerido que a classificação clínica de *Lublin-Reingold* de EM fosse modificada para incluir o uso de IRM. Numa conferência de consenso internacional realizada em 2010 foi discutida a necessidade dessa modificação e da adição de RM ou outros biomarcadores para uma melhor compreensão da fisiopatologia e da evolução ao longo do tempo da doença. Os participantes da conferência concluíram que a evidência de novas lesões ponderadas com aumento de gadolínio (Gd+) e de lesões ponderadas em T2 de forma inequívoca devem ser adicionados à classificação clínica. O consenso foi de que essas mudanças proporcionariam definições mais rigorosas e uma melhor categorização de EM, levando a melhores percepções quanto à evolução e tratamento (Cook et al., 2012).

A maioria das pessoas com EM são diagnosticadas através de RM cerebral permitindo acompanhar a evolução da mesma. Neste estudo os autores concluíram que durante a fase de recaída, a atividade da doença é refletida por um aumento no número, tamanho e volume total de lesões presentes na RM e da presença de lesões que captam o gadolínio (Cameron & Nilsagård, 2013).

Os autores em (Bramanti, Bonanno, Bramanti, & Lanzafame, 2013), revelaram como aspecto importante a monitorização da evolução ao longo do tempo das lesões de cada doente e alteração da sua forma. Para monitorizar a evolução no tempo das lesões e correlacioná-la com as fases de EM, sugeriram a aplicação da classificação por Rede Neuronal Artificial. Um histograma euclidiano de distância, representando a distribuição das distâncias *inter-pixel* dos contornos foi usado como entrada.

Em (Chen et al., 2013) foi discutido um método que utiliza campos de deslocamento de registo para classificação de IRM do cérebro adquiridas em indivíduos saudáveis e indivíduos com diagnóstico de EM. Contrariamente às abordagens padrão, cada *voxel* no campo de deslocamento foi tratado como uma característica independente que é classificada individualmente. Os resultados mostraram que quando usado com um simples discriminante linear, a abordagem foi superior ao uso do campo de deslocamento com um único classificador, mesmo quando comparado com métodos mais sofisticados.

Uma abordagem baseada na evolução diferencial para classificação automática de potenciais lesões com base num sistema valioso de apoio à decisão, útil aos médicos na avaliação de anomalias de uma lesão foi proposta por (Falco, 2014). A técnica foi testada com uma base de dados de potenciais lesões de EM e um conjunto de nove ferramentas de classificação amplamente utilizadas na literatura. Mais recentemente, os mesmos autores usaram a ferramenta DEC para extrair de forma automática o conhecimento explícito na base de dados como um conjunto de regras IF-THEN cada uma composta por literais conectados ao AND nos atributos da mesma e de forma a mostrá-los aos utilizadores. Os resultados confirmaram a viabilidade da abordagem apresentada e evidenciaram uma percentagem satisfatória de taxa correta de classificação em relação a pacientes não estudados previamente (Falco et al., 2016).

A administração de agente de contraste de gadolínio é uma parte comum dos exames de imagem por RM em pacientes com EM. Neste estudo, os autores confirmaram que a presença de gadolínio tem efeito significativo na classificação automática por meio do método sintético de mapeamento tecidual (Warntjes, Tisell, Landtblom, & Lundberg, 2014).

O objetivo do estudo de (Melcon, Correale, & Melcon, 2014) foi rever e atualizar a distribuição geográfica da EM utilizando como fatores a incidência, a prevalência e a duração da doença a partir dos últimos inquéritos epidemiológicos. Em suma, nas últimas décadas a prevalência global e os padrões de incidência da EM mudaram drasticamente, sugerindo a necessidade de um novo sistema de classificação baseado na carga global da doença de EM.

Ao longo dos anos, várias reavaliações foram propostas para diferentes tipos de EM, com destaque para as revisões de 2013 em que todas as formas de EM são sub categorizadas como ativas ou não ativas. Após revisão, também (Lublin, 2014) concluiu que as caracterizações mais recentes de EM incluem uma consideração da atividade da doença com base na taxa de recaída clínica, nas imagens e na progressão da doença. Descrições precisas do percurso clínico são úteis para a comunicação, prognóstico, ensaios clínicos e para orientar na tomada de decisão clínica.

A teoria dos grafos foi aplicada em imagens de difusão por RM em indivíduos com EM de modo a classificar as suas formas clínicas. O algoritmo *Support Vector Machine* em combinação com o *kernel* gráfico foi utilizado para classificar 65 pacientes em três formas clínicas diferentes. Os resultados mostraram grandes desempenhos utilizando gráficos de conectividade ponderados e não ponderados, sendo os últimos mais estáveis e menos dependentes das condições patológicas (Stamile, Koccevar, Hannoun, Durand-Dubief, & Sappey-Mariniér, 2015).

Os autores em (Harmouche, Subbanna, Collins, Arnold, & Arbel, 2015) apresentaram um método probabilístico totalmente automático para classificação das lesões, onde em cada *voxel* foi gerada uma função de densidade de probabilidade sobre os tecidos saudáveis e lesões T1-hipointensas e T2-hiperintenso. O sistema modela a variabilidade espacial das distribuições de intensidade no cérebro, segmentando-as em regiões anatómicas distintas e construindo distribuições de verossimilhança

regional para cada classe de tecido com base na intensidade de IRM. O método proposto permite fornecer aos clínicos rótulos precisos para classificação dos dois tipos de lesões que diferem na aparência e ramificações clínicas, melhorando a avaliação.

Na revisão apresentada por (Sand, 2015) foram discutidos os diferentes tipos de EM, bem como uma explicação detalhada dos critérios de diagnóstico de *McDonald* 2010 e das suas diretrizes para o diagnóstico de EMRR e EMPP. As revisões de 2013 para classificações fenotípicas de EM, possuem a adição de modificadores com base na atividade recente e progressão da doença para melhor esclarecer o seu estado atual. A disseminação no espaço e no tempo, com consideração aos resultados clínicos e aos dados da imagem latente revelam-se como aspetos fundamentais na avaliação. Estes autores concluíram que a história clínica, o exame e a IRM devem ser mais consistentes com o diagnóstico da doença, incluindo a presença de características típicas de EM, bem como a ausência de outras que sugiram uma causa alternativa ao diagnóstico desta. Também (Oh & O'Connor, 2015) verificaram que as descrições dos fenótipos clínicos de EMRP devem incluir modificadores que descrevam a atividade clínica ou radiográfica e a progressão da doença.

Um novo método automático KNN para classificação de subtipos de lesões de EM com base em RM convencional e imagem de difusão por RM foi proposto por (Tadayon, Khayati, Karami, & Nabavi, 2016). O algoritmo KNN foi usado com recurso a imagens T1-W, FLAIR, gadolínio em T1 e T2-W com recursos adicionais extraídos de imagens DT-MR (índices de difusão), incluindo difusidade média e anisotropia fracionada. A avaliação do método proposto foi realizada por classificação manual de lesões crónicas, agudas e T2-W usando o critério de sensibilidade, especificidade e precisão.

No último ano, uma revisão dos principais eventos na história da EM e dos atuais critérios de diagnóstico, classificação e tratamento da doença foi proposta. Os primeiros critérios de diagnóstico para a EM foram dominados pelo agrupamento de sintomas e sinais de modo a identificar potenciais indivíduos com a doença. Constataram que esta abordagem não era muito específica, uma vez que se baseava numa forma intuitiva da identificação dos sintomas, sem qualquer menção da disseminação no espaço e no tempo, característica que se tornou fulcral nos critérios subsequentes. De acordo com os autores, os critérios de *McDonald* são os que apresentam uma revisão mais atual para o diagnóstico da doença, no entanto várias classificações dos tipos de EM e novas promessas de tratamento têm sido discutidas e estudadas para diminuir os efeitos colaterais da mesma (Ntranos & Lublin, 2016).

Os autores (Mure, Grenier, Guttmann, Cotton, & Benoit-Cattin, 2016) discutiram a importância do acompanhamento semanal e mensal dos pacientes com EM através de IRM, sugerindo um novo esquema de agrupamento para identificar automaticamente lesões que compartilham comportamentos temporais semelhantes. O método proposto com base no desvio temporal espacial e dinâmico permitiu detetar semelhanças intra e inter-pacientes, proporcionando uma abordagem quantitativa para a compreensão da heterogeneidade da evolução das lesões.

Mais recentemente, o estudo de (Kocevar et al., 2016) descreveu um método para classificação de pacientes em quatro perfis clínicos usando informações sobre conectividade estrutural. Através da combinação de diferentes métricas derivadas de grafos com técnicas de aprendizagem e utilização de tarefas de classificação binária e multi-classe. Foi comprovada a elevada capacidade dos métodos *support vector machine* em combinação com métricas derivadas de grafos, para classificar automaticamente pacientes com EM de acordo com seu perfil clínico. Embora este estudo tenha produzido bons desempenhos de classificação, foi limitado pela consideração de apenas dois perfis clínicos de pacientes com EMRR e EM com síndrome clínica isolada.

4.5 Validação dos métodos propostos

Um dos problemas encontrados nos resultados obtidos usando técnicas de processamento de imagem reside na análise da qualidade das mesmas por meio de medidas estatísticas. Isto ocorre porque muitas vezes os métodos utilizados não têm em conta a percepção humana e deste modo não refletem exatamente a forma como a informação é recebida e interpretada (Dourado, 2014).

Tal como visto anteriormente, as imagens digitais estão sujeitas a uma ampla variedade de distorções durante as diversas etapas de aquisição e processamento, podendo resultar numa degradação da sua qualidade visual.

Para a medição da qualidade da imagem existem basicamente duas abordagens:

- Medições subjetivas - são o resultado de especialistas que fornecem a sua opinião sobre a qualidade das imagens;
- Medições objetivas- são realizadas com base em algoritmos matemáticos.

Na prática, a avaliação subjetiva é geralmente demasiado inconveniente, demorada e dispendiosa, sugerindo a avaliação através de desenvolvimento e aplicação de medidas quantitativas que possam prever automaticamente a qualidade da imagem (Kumar & Rattan, 2012).

A validação dos algoritmos propostos é um dos aspetos mais importantes e complexos de qualquer trabalho prático. Esta pode ser efetuada por verificação visual, muitas vezes insuficiente para apurar a pertinência dos resultados obtidos, com posterior avaliação por um médico, ou por confirmação qualitativa a partir de diferentes parâmetros como os indicados nas secções seguintes.

4.5.1 Métricas de Qualidade

As métricas de qualidade de imagem são fundamentais para fornecer dados quantitativos sobre a fidelidade das imagens analisadas. Tipicamente, a qualidade de um método de síntese de imagem é avaliada utilizando técnicas numéricas que tentam quantificar a fidelidade usando comparações através da imagem de referência com a imagem alvo, ou seja a imagem final (Chalmers, Dally, McNamara, Myszkowski, & Troscianko, 2000).

As métricas mais aprimoradas abrangem vários campos além da estatística. Para melhorar o cálculo da qualidade entre duas imagens, é necessário levar em consideração o processo de percepção realizado pelo sistema visual humano. Quanto mais as métricas se aproximarem desta interpretação, mais as medidas quantitativas vão refletir como a visão humana recebe e identifica semelhanças e diferenças entre duas imagens. No entanto, tanto o conhecimento do sistema visual humano quanto a sofisticação de métricas matemáticas que modelam a percepção da visão ainda são limitadas e desafiadoras (Dourado, 2014).

Para avaliar o desempenho dos algoritmos de processamento e análise de imagem podem ser utilizadas métricas de qualidade de imagem, sugeridas para avaliar quaisquer alterações indesejáveis nas imagens originais, como a perda de detalhes de borda e informações estruturais e visuais. Alguns exemplos das métricas de qualidade mais utilizadas incluem o *Edge Preservation Index* (EPI), *Structural Similarity Information Measurement* (SSIM), *Visual Image Fidelity* (VIF), *Universal Image Quality Index* (IQI) e *Peak Signal to-Noise Ratio* (PSNR) (de Araujo, Constantinou, & Tavares, 2016).

Nesta seção serão apresentadas algumas técnicas clássicas para avaliação de qualidades de imagens, que são tradicionalmente utilizadas para a avaliação dos métodos utilizados para melhorar, filtrar, realçar ou redimensionar uma imagem digital e que posteriormente serão utilizadas no trabalho.

- Erro Médio Absoluto

O erro médio absoluto (*Mean Absolute Error*, MAE) é o somatório dos módulos da diferença entre $f(x,y)$ e $g(x,y)$ dividido pelo tamanho da imagem. Considerando que a imagem $f(x,y)$ tem uma dimensão $M \times N$, a expressão é:

$$MAE = \frac{1}{MN} \sum_{x=1}^{M-1} \sum_{y=1}^{N-1} |f(x,y) - g(x,y)| \quad (4.1)$$

Quanto menor o valor desta métrica, mais a imagem final se aproxima da original.

- Erro Quadrático Médio

O erro quadrático médio (*Mean Square Error*, MSE) corresponde à soma das diferenças ao quadrado de cada ponto de duas imagens, dividido pelos tamanhos das imagens. A expressão do MSE é dada por:

$$MSE = \frac{1}{MN} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} [f(x,y) - g(x,y)]^2 \quad (4.2)$$

Esta métrica revela-se como uma das mais utilizadas para comparação de imagens digitais. Quanto menor o valor de MSE, menor a diferença entre as imagens.

- Relação Sinal-Ruído de Pico

A relação sinal-ruído de pico (*Peak Signal to Noise Ratio*, PSNR) é utilizada para avaliar a diferença global entre duas imagens. O PSNR pode ser definido a partir do MSE, em que L é a maior variação entre a intensidade de nível de cinza, dado por:

$$PSNR = 10 \times \log_{10}\left(\frac{L^2}{MSE}\right) \quad (4.3)$$

Para analisar o erro causado por um algoritmo de processamento de imagem, a métrica PSNR é uma das mais utilizadas com base no erro. O PSNR tenta avaliar a relação entre a maior força possível de um sinal, no caso de uma imagem o seu valor de intensidade mais alto, e a força afetada pelo ruído numa escala logarítmica de base 10 (decibel). Quanto maior o valor resultante, mais semelhantes são as duas imagens em comparação (de Araujo et al., 2016) (Dash, Sa, & Majhi, 2011).

- Índice de Similaridade Estrutural

O índice de similaridade estrutural - SSIM é uma função entre duas imagens $f(x, y)$ e $g(x, y)$, em que uma das imagens, a imagem de referência, é assumida como tendo uma qualidade perfeita e a imagem comparada corresponde à imagem degradada. O algoritmo SSIM separa a tarefa de medida de similaridade da imagem em três comparações de acordo com a luminância, contraste e estrutura de modo a quantificar quaisquer variações que possam existir entre os sinais de entrada. Esta métrica é expressa por:

$$S(f, g) = [l(f, g)]^\alpha \times [c(f, g)]^\beta \times [s(f, g)]^\gamma \quad (4.4)$$

em que l, c e s correspondem respetivamente às 3 componentes luminância, contraste e estrutura, e $\alpha > 0, \beta > 0$ e $\gamma > 0$ são parâmetros que ajustam a importância de cada componente.

A equação anterior pode ser simplificada definindo $C_3 = C_2/2$ e $\alpha = \beta = \gamma = 1$, desta maneira tem-se:

$$S(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)} \quad (4.5)$$

A métrica SSIM recebe duas imagens e compara-as, devolvendo um valor entre 0,0 e 1,0, onde 0,0 indica que as imagens são totalmente diferentes, enquanto que os valores altos indicam similaridade entre as estruturas nas imagens em comparação (Wang, Bovik, Sheikh, & Simoncelli, 2004).

- Índice de Qualidade Universal

A métrica índice de qualidade universal (*Universal Image Quality Index*, IQI) corresponde a um caso especial da Equação 4.5, em que $C_1 = C_2 = 0$, definida por:

$$IQI = \frac{4\mu_x\mu_y\sigma_{xy}}{(\mu_x^2 + \mu_y^2)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2)} \quad (4.6)$$

O IQI é mais sensível à distorção da estrutura da imagem quando comparado com o MSE que é apenas sensível à energia do erro. Na literatura tem-se utilizado mais a métrica IQI devido à sua eficácia e por não exigir nenhum parâmetro de entrada ao utilizador.

A métrica IQI foi proposta para avaliar a distorção de uma imagem, tendo em conta a perda de correlação entre os blocos da imagem bem como as distorções de luminância e contraste. Realiza uma análise local de cada bloco da imagem, calculando o valor da métrica final através da média de todos os valores de métrica locais. Os valores obtidos variam entre -1,0 e 1,0 onde o valor 1,0 indica que as imagens são muito idênticas e o oposto que são muito diferentes (Wang et al., 2004).

- Fidelidade de Informação Visual

A medida de fidelidade de informação visual (*Visual Information Fidelity*, VIF) define informações mútuas, $I(\vec{C}^N; \vec{E}^N | s^N)$ e $I(\vec{C}^N; \vec{F}^N | s^N)$ como sendo as informações que poderiam ser extraídas pelo cérebro de um canal particular na imagem de referência e nas imagens distorcidas, respetivamente. Intuitivamente, a qualidade visual está relacionada com a quantidade de informação que se pode extrair da imagem original. A métrica VIF é expressa por:

$$VIF = \frac{\sum_{j \in \text{sub-banda}} I(\vec{C}^{N,j}; \vec{F}^{N,j} | s^{N,j})}{\sum_{j \in \text{sub-banda}} I(\vec{C}^{N,j}; \vec{E}^{N,j} | s^{N,j})} \quad (4.7)$$

onde a soma é realizada sobre as sub-bandas de interesse e $\vec{C}^{N,j}$ representam N elementos do campo aleatório C_j que descreve os coeficientes da sub-banda j e assim por diante.

Para distorções comuns os valores de VIF variam no intervalo $[0, 1]$, onde $VIF = 1$ significa que a imagem de teste é a cópia da imagem de referência e $VIF = 0$, que todas as informações foram perdidas por causa da distorção. No entanto, para o caso especial de ligeiro contraste da imagem de teste o valor de VIF será maior que 1, uma vez que essa imagem é visualmente percebida como sendo melhor que a imagem original (Sheikh & Bovik, 2006).

Na tabela 4.5 encontram-se descritas algumas das medidas mais comuns utilizadas para avaliar os algoritmos de segmentação de lesões de EM. Foi realizada uma distinção entre dois grupos principais:

medidas que avaliam um resultado "difícil" em que cada *voxel* é atribuído a apenas um tipo de tecido e aquelas que fornecem um resultado probabilístico, ou seja, cada *voxel* tem um valor de pertencer a diferentes tipos de tecido. Verifica-se que todas as medidas se encontram diretamente relacionadas. Outras medidas utilizadas são baseadas em medidas de distância, em *voxels* ou em milímetros. O objetivo destas medidas é avaliar até que ponto os limites de uma segmentação da lesão obtida são iguais aos limites reais (Lladó et al., 2012).

Tabela 4.5 - Medidas comumente utilizadas para avaliação dos métodos de segmentação de lesões de EM.

Nome	Computação	Fórmula
Medidas duras	Precisão	$\frac{ TN + TP }{ TN + TP + FP + FN }$
	<i>Dice similarity coefficient</i> (DSC)	$\frac{2 \times TP }{2 \times TP + FP + FN }$
	Taxa de erro	$\frac{ FP + FN }{ FP + FN + TP + TN }$
	Sensitividade	$\frac{ TP }{ TP + FN }$
	Especificidade	$\frac{ TN }{ TN + FP }$
	Fração sob estimativa	$\frac{ FN }{ TN + FN }$
	Fração sobre estimativa	$\frac{ FP }{ TN + FN }$
	Fração de Sobreposição de Objetos	$\frac{N_{obj}(TP)}{N_{obj}(Ref)}$
Probabilísticas	Índice de Similaridade Probabilística	$\frac{2 \times \sum P_{x,gs=1}}{\sum 1_{x,gs=1} + \sum P_x}$
	Fração Sobreposição Probabilística	$\frac{\sum P_{x,gs=1}}{\sum 1_{x,gs=1}}$
	Fração Extra Probabilística	$\frac{\sum P_{x,gs=0}}{\sum 1_{x,gs=1}}$

4.5.2 Descritores de Forma

O reconhecimento é um processo que tem como objetivo atribuir um rótulo ou padrão a um objeto com base nos descritores. Esses descritores devem caracterizar um objeto de maneira a que se torne distinto de outros padrões existentes dentro de uma imagem (Gonzalez & Woods, 2002).

O vetor de características tem uma grande influência no desempenho final do reconhecimento de objetos pois a escolha dos descritores que compõem o vetor deve conter características com um nível elevado de separabilidade entre as classes.

Existem diversos descritores que permitem ajudar na análise dos objetos, nomeadamente de características relacionadas com o seu tamanho e forma. A área e o perímetro são algumas das medidas mais utilizadas com essa finalidade. A área corresponde à seleção de *pixels* quadrados em

unidades quadradas calibradas (por exemplo, mm²) e o perímetro corresponde ao comprimento do limite externo da seleção apresentada. O perímetro de um dado objeto é calculado pela decomposição em diversas seleções individuais. Note-se que o perímetro do objeto e a soma dos perímetros individuais podem ser distintos devido à utilização de diferentes métodos de cálculo. O desvio padrão é dado pelo padrão dos valores de cinza utilizados para gerar o valor de cinza médio (Ferreira & Rasband, 2012).

Na Tabela 4.6 indicam-se alguns descritores de forma que permitem analisar e interpretar a forma de um determinado objeto (Ferreira & Rasband, 2012).

Tabela 4.6 - Exemplos de descritores de forma e respetivas fórmulas.

Descritores de Forma	Fórmula	Definição
Circularidade	$4\pi \times \frac{[Area]}{[Perímetro]^2}$	O valor de 1,0 indica um círculo perfeito e à medida que se aproxima de 0,0 indica uma forma cada vez mais alongada. Os valores podem não ser válidos para partículas muito pequenas.
Taxa de Aspeto	$\frac{[Maior\ eixo]}{[Menor\ eixo]}$	Corresponde à proporção de elipse ajustada ao aspeto de partícula.
Arredondamento	$4 \times \frac{[Area]}{\pi \times [Maior\ eixo]^2}$	Corresponde ao inverso da taxa de aspeto.
Solidez	$\frac{[Area]}{[Convex\ Area]}$	É dada pela razão entre a área do objeto e a sua forma convexa.

4.6 Considerações Finais

As técnicas de processamento e análise de imagem têm-se evidenciado como ferramentas extremamente úteis em várias aplicações. Na área médica, tem-se verificado nos últimos anos um elevado desenvolvimento das mesmas para diagnóstico de doenças. Neste sentido, vários estudos têm sido conduzidos a fim de obter grandes progressos com o auxílio de técnicas computacionais capazes de ajudar os profissionais de saúde na procura de soluções para esta patologia crónica da sociedade. Verifica-se que a área de Engenharia surge como uma grande aliada à área médica para compreensão e análise, tal como se verifica na doença de esclerose múltipla.

Através deste estado de arte constata-se que várias revisões de literatura têm sido realizadas ao longo dos anos. Estão disponíveis atualmente inúmeros trabalhos com base em diferentes algoritmos aplicados às principais etapas de processamento e análise de imagem, nomeadamente a etapa de segmentação, que permitem analisar esta problemática e auxiliar os profissionais de saúde. A procura cessante de novas abordagens reflete-se no número de artigos descritos e existentes para a temática estudada. Em relação aos estudos analisados para a etapa de pré-processamento observa-se que a aplicação de técnicas de melhoria se revelam fulcrais para uma melhor análise das etapas

subsequentes. Verifica-se que em relação aos algoritmos de segmentação descritos os mais utilizados são o FCM e o algoritmo de Maximização de Expectativa. Na etapa de classificação, várias revisões têm sido feitas de modo a apresentar critérios de diagnóstico, classificação e tratamento da doença atuais. Conclui-se que apesar de vários esforços e resultados satisfatórios, não existe um método único que possa ser generalizado e concreto para o estudo de lesões de esclerose múltipla.

Para avaliação e validação de qualquer algoritmo são necessárias inúmeras métricas e descritores que permitam analisar e comprovar a eficácia do mesmo através da comparação com os variados algoritmos presentes em revisões bibliográficas.

Capítulo 5

Conclusões e Trabalho Futuro

O último capítulo deste relatório apresenta uma análise global de todo o trabalho descrito e perspetiva o trabalho futuro que se pretende desenvolver no próximo semestre no âmbito da Dissertação em Engenharia Biomédica.

5.1 Conclusões Finais

Na elaboração do estado da arte foram analisados os métodos e abordagens mais significativas no que diz respeito às etapas de pré-processamento, segmentação e classificação de lesões de esclerose múltipla (EM) através de imagens de ressonância magnética (RM). Inicialmente foram introduzidos e descritos alguns conceitos fundamentais à temática proposta, alguns fundamentos básicos sobre a doença de esclerose múltipla, sobre a técnica de ressonância magnética e sobre as principais etapas de processamento e análise de imagem. Tal permitiu adquirir conhecimentos que serão extremamente úteis no desenvolvimento da dissertação. Foi possível também perceber quais as técnicas mais descritas e usuais, bem como os algoritmos mais promissores e satisfatórios para o estudo desta patologia. A aprendizagem adquirida acerca das diferentes técnicas propostas pelos diversos autores, torna agora possível complementá-las ou combiná-las de forma a atingir os objetivos pretendidos para esta dissertação.

Em relação aos métodos revistos e discutidos sobre pré-processamento de imagens de RM, concluiu-se que a aplicação de técnicas de melhoria de imagem se revelam fundamentais para uma melhor análise das etapas subsequentes. Observa-se que as principais tarefas propostas são o registo das imagens, a remoção do crânio, a redução de ruído e a normalização de intensidades.

Através da revisão do estado da arte das abordagens propostas para segmentação, verificou-se que o recurso mais utilizado em todos os métodos é a intensidade do *voxel*, que é comumente empregue com base na abordagem multicanal. Também os métodos baseados na manipulação da vizinhança do

voxel são usados em algumas metodologias de modo a introduzir informação espacial local aos algoritmos. Em relação às modalidades de imagem, verifica-se que as imagens T1-W são as mais utilizadas para a segmentação do tecido cerebral, “buracos negros” e segmentação aumentada da lesão. As imagens T2-W e DP-W são as mais utilizadas para detetar lesões de EM, no entanto o principal inconveniente destas imagens é a semelhança de intensidades das lesões e do LCR sendo por vezes difícil diferenciá-las. No entanto, as imagens FLAIR surgem como solução para este problema devido ao facto de permitirem a supressão do LCR facilitando assim, a diferenciação. Verifica-se que as imagens FLAIR permitem uma boa distinção entre lesões e tecido saudável mas, como descrito por alguns autores, têm alguns problemas em diferenciar estruturas subcorticais.

A análise dos estudos revistos mostrou que as imagens FLAIR proporcionam uma boa discriminação entre lesões e tecido, sendo utilizadas em inúmeras abordagens para realizar a segmentação automática das lesões. Trabalhos recentes afirmaram que imagens FLAIR 3D reduzem os artefactos e fornecem uma relação sinal-ruído melhor em comparação com as imagens FLAIR 2D, uma vez que estas fornecem dados de volume 3D com informações isotrópicas e minimizam o efeito de volume parcial entre pequenas lesões e tecido melhorando assim a sua deteção. Embora algumas lesões sejam óbvias em apenas uma sequência, especialmente na FLAIR que se torna a mais indicada para análise, as lesões devem ser confirmadas noutras sequências (T2-W ou DP) para evitar falsos positivos (Lladó et al., 2012).

Em relação aos algoritmos de segmentação descritos, observa-se que a grande maioria pertence à família de agrupamento (*clustering*), sendo os algoritmos mais utilizados o FCM e o algoritmo de Maximização de Expectativa. O FCM é geralmente utilizado para agrupar os diferentes tecidos do cérebro em três (WM, GM, LCR) ou cinco classes diferentes (WM, GM, WM + GM, LCR, GM + LCR). O uso das cinco classes permite ter em conta os efeitos de volume parcial (Bach-Cuadra et al., 2005). Verifica-se que embora a maioria das abordagens de *cluster* apresentadas sejam algoritmos não supervisionados, existem também abordagens supervisionadas que usam estes algoritmos para realizar a classificação, como por exemplo nos estudos de (Boudraa et al., 2000) e (Souplet et al., 2009).

Comprova-se que a maioria dos estudos e dos trabalhos desenvolvidos nos últimos anos são baseados em abordagens supervisionadas, tais como classificadores baseados em redes neuronais ou classificadores de *Bayes* que são usados para segmentação de lesões de EM. A maioria dos métodos tem por base técnicas de reconhecimento de padrões para detetar *voxels* que são discrepantes para os modelos de tecido ou são semelhantes ao modelo de lesão através de um conjunto de dados de treino. Em geral, estes métodos tendem a ser mais robustos se for fornecido um bom conjunto de dados de treino, no entanto, a recolha de amostras representativas para um sistema totalmente automatizado e preciso pode ser difícil devido às diferenças entre as máquinas de aquisição, à anatomia do paciente ou à leitura por parte de especialistas.

Recentemente, destaca-se o aparecimento de estudos baseados em aprendizagem de características, tais como *Deep Learning* e *redes neuronais*, que têm sustentado um grande interesse

também nesta temática para reconhecimento de lesões e auxílio aos médicos com base em inteligência artificial. Torna-se como uma das técnicas mais desafiadoras e em estudo uma vez que explora o estudo e construção de algoritmos capazes de aprender e fazer previsões sobre os dados em estudo.

Outra das formas bastante utilizada para a segmentação é o registo em atlas. Estas abordagens são úteis uma vez que as intensidades da lesão muitas vezes se sobrepõem com as intensidades de outras estruturas do cérebro, sendo difícil de diferenciá-las. Assim, o atlas permite resolver este problema e fornecer informações contextuais valiosas para eliminar possíveis falsos positivos. No entanto, o processo de registo é um procedimento computacionalmente intensivo e os resultados obtidos por estes métodos são afetados pela variabilidade fisiológica de cada indivíduo e podem levar ao erro no caso de cérebros doentes. Um problema subjacente ao registo de atlas é o registo temporal de volumes de IRM, útil para acompanhar e comparar a atrofia da WM e GM, bem como para monitorizar a evolução das lesões de EM. Embora as abordagens iterativas sejam abordagens inerentemente não supervisionadas nos últimos anos, as abordagens supervisionadas têm sido também propostas com a finalidade da segmentação de lesões de EM e revelando-se preferenciais.

No que diz respeito às métricas de avaliação, observa-se que as duas medidas mais usadas para avaliar a segmentação são o coeficiente Dice e a sensibilidade. Ambas as medidas têm em conta o número de TP e FN, enquanto que o DSC considera também o número de FP. O valor de especificidade é geralmente elevado, uma vez que esta medida tem em conta o número de TN e que as lesões são pequenas manchas na imagem. Por outro lado, a especificidade apresenta valores próximos de 1 e a medida de exatidão comporta-se da mesma forma. Conclui-se que a melhor maneira de analisar o número de falsos positivos é através da fração de estimativa (OEF) ou usando a sensibilidade e o coeficiente Dice.

A Tabela 5.1 sumaria as medidas de avaliação mais utilizadas e os resultados obtidos em alguns dos artigos analisados, sendo a DSC e a sensibilidade, também conhecida como taxa de verdadeiros positivos as mais descritas. Os resultados obtidos para o coeficiente Dice variam entre 0.33 a 0.93. Verificou-se também que as estratégias supervisionadas fornecem melhores resultados do que estratégias não supervisionadas, uma vez que permitem aprender automaticamente as características do tecido normal e das lesões.

Tabela 5.1 - Resumo dos resultados apresentados em alguns dos artigos analisados.

Artigo	Medidas	Resultados
(Kamber et al., 1995)	Taxa de erro	0.02 - 0.04
(Bedell & Narayana, 1998)	Qualitativas	-
(Alfano et al., 2000)	Sensibilidade	0.81
(Boudraa et al., 2000)	Sensibilidade	0.65
(Leemput et al., 2001)	DSC	0.47 & 0.58

(Anbeek et al., 2004)	DSC	0.80
	Sensibilidade	0.79
	OEF	0.19
(Sajja et al., 2006)	DSC	0.78 ± 0.12
	Sensibilidade	0.88 ± 0.13
	OEF	0.38 ± 0.27
	UEF	0.11 ± 0.13
(Wu et al., 2006)	Sensibilidade	0.70 (T2)
		0.62 (BH)
	Especificidade	0.98 (T2)
		0.99 (BH)
(Khayati et al., 2008)	DSC	0.75
	Sensibilidade	0.74
	OEF	0.23
(García-Lorenzo et al., 2009)	DSC	0.55 ± 0.05
(Akselrod-Ballin et al., 2009)	DSC	0.53 ± 0.1
	Sensibilidade	0.55 ± 0.13
	Especificidade	0.98 ± 0.01
	Precisão	0.97 ± 0.01
(Cerasa et al., 2012)	DSC	0.64
(Xiang et al., 2013)	DSC	0.68 - 0.93
(Yoo et al., 2014)	DSC	0.38 ± 0.19
	Sensibilidade positive predictive value (PPV)	0.58 ± 0.17
		0.35 ± 0.24
(Roura et al., 2015)	DSC	0.33 ± 0.18 & 0.30 ± 0.19
(Freire & Ferrari, 2016)	DSC	0.65 & 0.59
	Sensibilidade	0.58 & 0.51
	Especificidade	0.21 & 0.18

Em conclusão, embora o DSC seja a medida padrão mais utilizada para avaliar os métodos de segmentação de lesões de EM nenhuma das medidas se verifica como perfeita para este fim; várias medidas diferentes devem ser combinadas de modo a obter uma avaliação mais objetiva e confiável.

Tendo em conta os artigos revistos para a etapa de classificação, verificou-se que nas últimas décadas a prevalência global e os padrões de incidência da EM mudaram drasticamente, sugerindo a necessidade de novos sistemas de classificação da doença de EM. Vários esforços têm sido feitos de modo a apresentar critérios de diagnóstico, classificação e tratamento da doença atuais. A

disseminação no espaço e no tempo, com consideração aos resultados clínicos e aos dados da imagem revelaram-se como aspetos fundamentais na avaliação de pacientes com EM.

Muitos avanços foram efetuados ao longo dos anos e vários métodos têm demonstrado resultados promissores para análise das lesões de EM através de técnicas de processamento e análise de imagem. No entanto, a segmentação automática de lesões de EM continua a ser um grande desafio e preocupação, pois muitos dos métodos ainda oferecem soluções limitadas e raramente abordam a complexidade da doença.

5.2 Trabalho Futuro

Durante o primeiro semestre foram efetuados esforços para estudar os algoritmos descritos na literatura e encontrar o método que mais se ajustasse aos objetivos do projeto. Inicialmente foi necessário trabalhar a amostra e analisar as imagens para posterior estudo. Neste sentido, foi necessário proceder à recolha de diversas imagens de diferentes bases de dados e *Challenges* propostos nos artigos. Foi também necessário trabalhar os diferentes formatos e propriedades de imagens apresentadas, para permitir analisar as mesmas através do MATLAB. Optou-se por utilizar imagens descritas no *ISBI 2015 Longitudinal Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Challenge*.

Inicialmente, foi definida a metodologia e o trabalho experimental a desenvolver, posteriormente, várias bases fundamentais de esclerose múltipla e conceitos chave para a compreensão da técnica de ressonância magnética foram apresentados. Para uma compreensão do estado da arte sobre as técnicas utilizadas para segmentação das lesões de EM em imagens de RM, foram revistas as diferentes técnicas de pré-processamento e análise de imagem, segmentação e classificação. Após discussão das mesmas, foram implementadas e comparadas diferentes técnicas de pré-processamento, etapa esta que ainda se encontra em desenvolvimento.

Após perceção fundamentada da temática que se procura resolver com este projeto e da revisão bibliográfica efetuada já é possível avançar para a parte prática do projeto. Ao longo do segundo semestre será realizada uma análise exaustiva do algoritmo aplicado para a etapa de pré-processamento e implementação de diferentes técnicas de segmentação. Recorrendo a diversas métricas e medidas que permitam a validação dos resultados obtidos serão definidos os métodos de adaptação da complexidade do algoritmo. A fase de testes terá a duração de aproximadamente 3 semanas. Após esse estudo, será desenvolvida e implementada a metodologia final de segmentação para obter as lesões segmentadas e posteriormente analisar as suas propriedades. Por fim, recorrendo a métodos de análise de desempenho estudados no estado da arte, ou outros que sejam considerados relevantes, será efetuada uma análise crítica dos resultados obtidos e a escrita final da dissertação. Prevê-se que o projeto esteja concluído na penúltima semana de Junho de 2017.

Na Figura 5.1 apresenta-se um Diagrama de *Gantt* relativo ao planeamento deste trabalho, onde se encontram identificadas as diferentes etapas do projeto, bem como a duração prevista das mesmas.

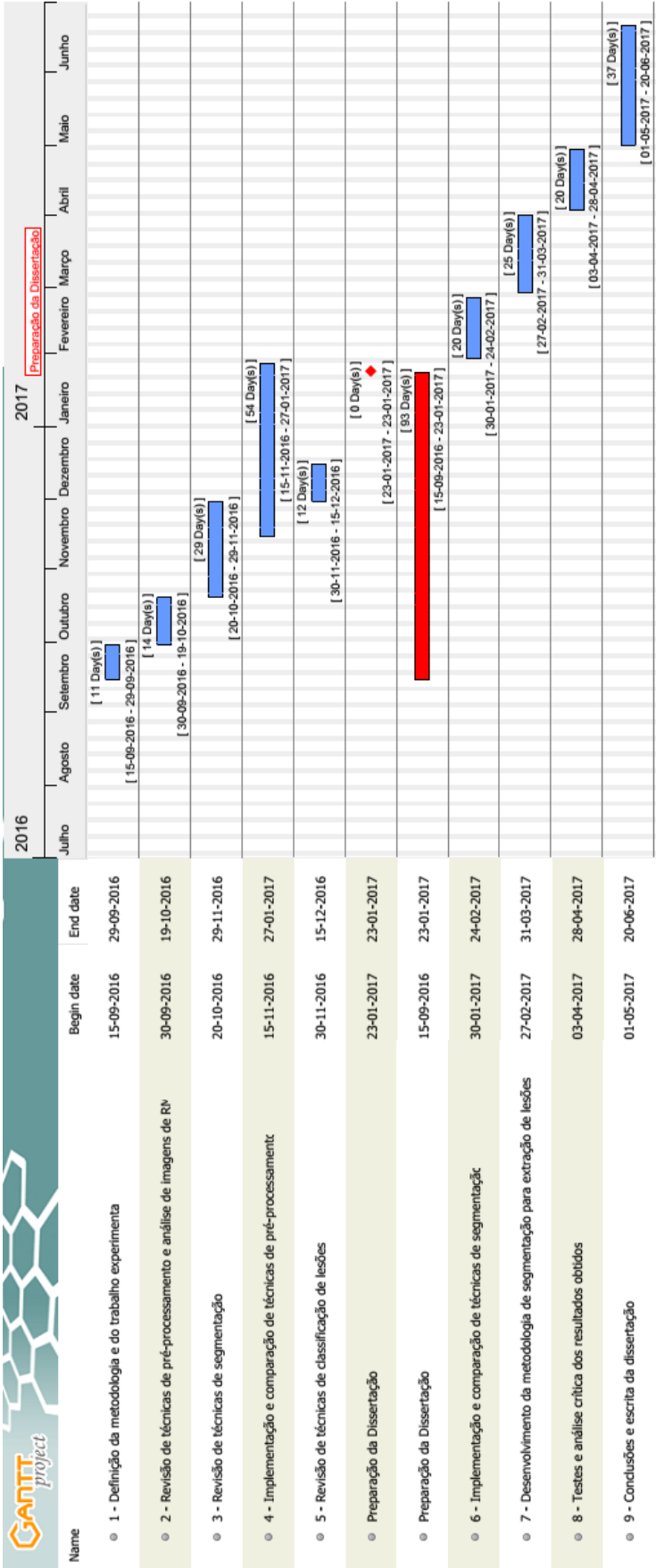


Figura 5.1 - Diagrama de Gantt relativo ao planeamento da dissertação.

Referências

- Acharya, T., & Ray, A. (2005). Image Segmentation. Image Processing - Principles an applications. New Jersey: John Willey & Sons, Inc;, 131-156. Journal Article.
- Admasu, F., Al-Zubi, S., Toennies, K., Bodammer, N., & Hinrichs, H. (2003). Segmentation of multiple sclerosis lesions from MR brain images using the principles of fuzzy-connectedness and artificial neuron networks. *Proceedings 2003 International Conference on Image Processing (Cat. No.03CH37429)*, 2, 1081-1084. <http://doi.org/10.1109/ICIP.2003.1246873>
- Ahmed, M. N., Yamany, S. M., Mohamed, N., Farag, A. A., & Moriarty, T. (2002). A modified fuzzy C-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(193-199).
- Akselrod-Ballin, A., Galun, M., Gomori, J., Filippi, M., Valsasina, P., & Basri, R. (2009). Automatic Segmentation and Classification of Multiple Sclerosis in Multichannel MRI. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 56(10), 2461.
- Alfano, B., Brunetti, A., Larobina, M., Quarantelli, M., Tedeschi, E., Ciarmiello, A., ... Salvatore, M. (2000). Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 12(6), 799-807.
- Alfano, B., Brunetti, A., Pietro, D. G., & Esposito, A. (2007). An ontology approach for classification of abnormal white matter in patients with Multiple Sclerosis. *USAB*, 4799, 389-402.
- Amaral, M., Mota, M., Ferreira, E. C., & Alves, A. L. (2014). Aplicações de Técnicas de Processamento e Análise de Imagem em Processos Biotecnológicos, 1-7. Journal Article.
- Anbeek, P., van Osch, M. J. P., Bisschops, R. H. C., van der Grond, J., & Vincken, K. L. (2004). Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *NeuroImage*, 21, n, pp.1037-1044. Journal Article.
- Andrade Esquef, I., Portes De Albuquerque, M., & Portes De Albuquerque, M. (2003). Processamento Digital de Imagens. *Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas - CBPF*. Journal Article.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: the methods. *NeuroImage*, 11, 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-851.
- Awcock, G. J., & Thomas, R. (1996). Applied Image Processing. New York: McGraw-Hill. Journal Article.
- Bach-Cuadra, M., Cammoun, L., Butz, T., Cuisenaire, O., & Thiran, J. P. (2005). Comparison and

- validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 24 (12), 1548-1565.
- Bao, P., & Zhang, L. (2003). Noise reduction for magnetic resonance images via adaptive multiscale products thresholding. *IEEE Trans Med Imaging*, 22, 1089-1099.
- Bardera, A., Feixas, M., Boada, I., & Sbert, M. (2010). Image registration by compression. *Inf. Sci.*, 180 (7), 1121-1133.
- Barkhof, F., Hazewinkel, M., & Smithuis, R. (2013). Radiology Assistant: Multiple Sclerosis. Journal Article. Retrieved from <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4556dea65db62/multiple-sclerosis.html>
- Bedell, B. J., & Narayana, P. A. (1998). Automatic segmentation of gadolinium-enhanced multiple sclerosis lesions. *Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), 935-940. <http://doi.org/10.1002/mrm.1910390611>
- Belman, A. L., Chitnis, T., Renoux, C., & Waubant, E. (2007). Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology*, 68, 70-74. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259421.40556.76>
- Berstein, M. A., King, K. F., & Zhou, X. J. (2004). Handbook of MRI Pulse Sequences. London: Elsevier.
- Bezdek, J. C., Clarke, L. P., & Hall, L. O. (1993). Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition,. *Med. Phys.* 20 (4), 1033-1048. Journal Article.
- Bhanumurthy, M. Y., & Anne, K. (2015). Multiple Sclerosis Segmentation in Brain MR Images using Modified Histon based Fast Fuzzy C-Means. *International Journal of Applied Engineering Research*, 10, 37826-37833. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Yaswanth_Bhanumurthy/publication/283758833_Multiple_sclerosis_segmentation_in_brain_MR_images_using_modified_Histon_based_fast_fuzzy_c-means/links/5666741b08ae15e74634ceb6.pdf
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physics Review*, 70:460.
- Boesen, K., Schaper, K., Stoltzner, S., Woods, R., Luders, E., Rottenberg, D., & Rehm, K. (2004). Quantitative comparison of four brain extraction algorithms. *NeuroImage* 22 (3), 1255-1261. Journal Article.
- Boudraa, A. O., Dehak, S. M. R., Zhu, Y. M., Pachai, C., Bao, Y. G., & Grimaud, J. (2000). Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *Computers in Biology and Medicine*, 30(1), 23-40. <http://doi.org/10.1134/S1054661808020235>
- Bramanti, A., Bonanno, L., Bramanti, P., & Lanzafame, P. (2013). Artificial Neural Network (ANN) Morphological Classification of Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Neural Nets and Surroundings*, 19, 121-127. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-35467-0>
- Bricq, S., Collet, C., & Armspach, J. P. (2008). Unifying framework for multimodal brain MRI segmentation based on Hidden Markov Chains. *Medical Image Analysis, Elsevier*.
- Brosch, T., Tang, L. Y. W., Yoo, Y., Li, D. K. B., Traboulsee, A., & Tam, R. (2016). Deep 3D Convolutional Encoder Networks With Shortcuts for Multiscale Feature Integration Applied to Multiple Sclerosis Lesion Segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(5), 1229-1239. <http://doi.org/10.1109/TMI.2016.2528821>
- Brown, M. A., & Semelka, R. C. (2003). MRI Basic Principles and Applications. Wiley-Liss, 3rd Editio.

- Bushberg, J. T. (2002). The essential physics of medical imaging. 2nd ed. *Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins*, xvi, 933 p. Journal Article.
- Cabezas, M., Oliver, A., Roura, E., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., ... Lladó, X. (2014). Automatic multiple sclerosis lesion detection in brain MRI by FLAIR thresholding. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 115(3), 147-161. <http://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.04.006>
- Cabezas, M., Valverde, S., Beltran, B., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., ... Oliver, A. (2014). BOOST: A supervised approach for multiple sclerosis lesion segmentation. *Journal of Neuroscience Methods*, 237, 108-117. Journal Article.
- Cameron, M. H., & Nilsagård, Y. E. (2013). Measurement and treatment of imbalance and fall risk in multiple sclerosis using the international classification of functioning, disability and health model. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(2), 337-354. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.11.009>
- Carreiro, A. V., Anunciação, O., Carriço, J. A., & Madeira, S. C. (2011). Biclustering-Based Classification of Clinical Expression Time Series : A Case Study in Patients with Multiple Sclerosis. *5th International Conference on PACBB*, 93, 229-239.
- Cerasa, A., Bilotta, E., Augimeri, A., Cherubini, A., Pantano, P., Zito, G., ... Quattrone, A. (2012). A Cellular Neural Network methodology for the automated segmentation of multiple sclerosis lesions. *Journal of Neuroscience Methods*, 203(1), 193-199. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.08.047>
- Chalmers, A., Dally, S., McNamara, A., Myszkowski, K., & Troscianko, T. (2000). Image Quality Metrics. *Course, New Orleans, USA*.
- Chen, M., Carass, A., Reich, D. S., Calabresi, P. A., Pham, D., & Prince, J. L. (2013). Voxel-Wise Displacement as Independent Features in Classification of Multiple Sclerosis. *Proc SPIE*, 8669. <http://doi.org/10.1117/12.2007150.Voxel-Wise>
- Clanet, M., & Lyon-Caen, O. (1998). La sclérose en plaques. *John Libbey Eurotext*. Journal Article.
- Clarke, L. P., Camacho, M. A., Heine, J. J., Vaidyanathan, M., Hall, L. O., Thatcher, R. W., ... Velthuisen, R. P. (1995). MRI segmentation: methods and applications. *Magn. Reson. Imag.* 13 (3), 343-368. Journal Article.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject Of, registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal Computer Assisted Tomography*, 18, 192-205.
- Compston, A., & Coles, A. (2002). Seminar: Multiple sclerosis. *Lancet*, 359: 1221-. Journal Article.
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372 (9648), 1502-17.
- Cook, S. D., Dhib-Jalbut, S., Dowling, P., Durelli, L., Ford, C., Giovannoni, G., ... Sormani, M. P. (2012). Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course: A Report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *International Journal of MS Care*, 14(3), 105-14. <http://doi.org/10.7224/1537-2073-14.3.105>
- Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27, 425-441.

- Courtney, W. S. (2006). All About Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Association of America, Third Edit.* Journal Article.
- Dash, R., Sa, P. K., & Majhi, B. (2011). Restoration of images corrupted with blur and impulse noise. *Proceedings the International Conference on Communication, Computing & Security*, 1, 377-382.
- Dastidar, P., Heinonen, T., Vahvelainen, T., Elovaara, I., & Eskola, H. (1999). Computerised volumetric analysis of lesions in multiple sclerosis using new semi-automatic segmentation software. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 37, 104-107.
- Datta, S., & Narayana, P. A. (2013). A comprehensive approach to the segmentation of multichannel three-dimensional MR brain images in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 184-196. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.12.007>
- de Araujo, A. F., Constantinou, C. E., & Tavares, J. M. R. S. (2016). Smoothing of ultrasound images using a new selective average filter. *Expert Systems with Applications*, 60, 96-106. <http://doi.org/10.1016/j.eswa.2016.04.034>
- Dehmshki, J., Barker, G. J., & Tofts, P. S. (2002). Classification of Disease Subgroup and Correlation With Disease Severity Using Magnetic Resonance Imaging Whole-Brain Histograms: Application to Magnetization Transfer Ratios and Multiple Sclerosis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(4), 320-331. <http://doi.org/10.1109/TMI.2002.1000256>
- Derraz, F., Peyrodie, L., Pinti, A., Taleb-Ahmed, A., Chikh, A., & Hauteceur, P. (2010). Semi-automatic segmentation of Multiple Sclerosis Lesion based active contours model and variational dirichlet process. *CMES - Computer Modeling in Engineering and Sciences*, 67(2), 95-116. <http://doi.org/10.3970/cmes.2010.067.095>
- Deshpande, H., Maurel, P., & Barillot, C. (2015). Classification of multiple sclerosis lesions using adaptive dictionary learning. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 46, 2-10. <http://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.05.003>
- DGS. (2011). Estudo EMCoDe: Esclerose Múltipla - Conhecer e Desmistificar. *Direção-Geral de Saúde*, 1-48. Retrieved from <http://www.dgs.pt/?cr=20273>
- Dietrich, O., Raya, J. G., Reeder, S. B., Ingrisch, M., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2008). Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics. *Magnetic Resonance Imaging*, 26, 754-762.
- Dietrich, O., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2008). Artifacts in 3-T MRI: Physical background and reduction strategies. *European Journal of Radiology* 65, 29-35.
- Dourado, W. B. (2014). Avaliação de Técnicas de Interpolação de Imagens Digitais. *Universidade Estadual Paulista - Dissertação*.
- Doyon, D., Cabanis, E. A., Iba-Zizen, M., Roger, B., Fria, J., Pariente, D., & Idy-Peretti, I. (2004). IRM: imagerie par résonance magnétique. *Masson, 4ème édit*, 840.
- Dua, T., & Rompani, P. (2008). Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. *World Health Organization*. Journal Article.
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7:268-77. Journal Article.
- Elliott, C., Francis, S. J., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Arbel, T. (2010). Bayesian classification of multiple sclerosis lesions in longitudinal MRI using subtraction images. *Med Image Comput*

- Comput Assist Interv*, 13, 290-297. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20879327>
- Erickson, B. J., & Avula, R. T. V. (1998). An Algorithm for Automatic Segmentation and Classification of Magnetic Resonance Brain Images. *Journal of Digital Imaging*, Vol 11, 74-82.
- Falco, I. De. (2014). Classification of Potential Multiple Sclerosis Lesions Through Automatic Knowledge Extraction by Means of Differential Evolution. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 8602, 538-349. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-12242-2>
- Falco, I. De, Scafuri, U., & Tarantino, E. (2016). A Differential Evolution Approach for Classification of Multiple Sclerosis Lesions. *IEEE Workshop on ICT Solutions for eHealth*.
- Federation, M. S. I. (2013). Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Journal Article.
- Fennema-Notestine, C., Ozyurt, I. B., Clark, C. P., Morris, S., Bischoff-Grethe, A., Bondi, M. W., ... Brown, G. G. (2006). Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: effects of diagnosis, bias correction, and slice location. *Human Brain Mapping*, 27, 99-113.
- Ferreira, T., & Rasband, W. (2012). Image J User Guide. Retrieved from <http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide>
- Fox, C., Bensa, S., Bray, I., & Zajicek, J. (2004). The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1, 56-60.
- Frankel, D. I. (1994). Esclerose Múltipla. *UMPHRED, D. A. (Org.). Fisioterapia Neurológica São Paulo: Manole*.
- Freire, P. G. L., & Ferrari, R. J. (2016). Automatic iterative segmentation of multiple sclerosis lesions using Student's t mixture models and probabilistic anatomical atlases in FLAIR images. *Computers in Biology and Medicine*, 73, 10-23. <http://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.03.025>
- García-Lorenzo, D., Francis, S., Narayanan, S., Arnold, D. L., & Collins, D. L. (2013). Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*, 17(1), 1-18. <http://doi.org/10.1016/j.media.2012.09.004>
- García-Lorenzo, D., Lecoeur, J., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Barillot, C. (2009). Multiple sclerosis lesion segmentation using an automatic multimodal graph cuts. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 5762 LNCS(PART 2), 584-591. http://doi.org/10.1007/978-3-642-04271-3_71
- García-Lorenzo, D., Prima, S., Parkes, L., Morrissey, S. P., & Barillot, C. (2008). The impact of processing workflow in performance of automatic white matter lesion segmentation in Multiple Sclerosis. In: *MICCAI Workshop in Medical Image Analysis for Multiple Sclerosis (MIAMS)*, New York, USA, 104-112. Journal Article.
- Gerig, G., Kubler, O., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1992). Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11, 221-232.
- Gil, C. F., & Geraldês, V. M. (1987). Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações. *Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian*. Journal Article.
- Ginneken, B. van, Heimann, T., & Styner, M. (2007). 3D Segmentation in the Clinic: A Grand Challenge. *Miccai Workshop*, 7-15.

- Giovannoni G. et al. (2016). BartsMS Blog. Retrieved from <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2012/06/research-sclerosis-ms-and-als-are-not.html>
- Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. (2002). Introduction. Digital Image Processing, 2nd Edition. New Jersey: Prentice-Hall, Inc., 1-33. Journal Article.
- Gossuin, Y., Hocq, A., Gillis, P., & Vuong, Q. L. (2010). Physics of magnetic resonance imaging: from spin to pixel. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 43(21), 221.
- Hafler, D. A. (2004). Multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 113:788-794. Journal Article.
- Harmouche, R., Subbanna, N. K., Collins, D. L., Arnold, D. L., & Arbel, T. (2015). Probabilistic multiple sclerosis lesion classification based on modeling regional intensity variability and local neighborhood information. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(5), 1281-1292. <http://doi.org/10.1109/TBME.2014.2385635>
- Hartley, S. W., Korf, E. S. C., White, L. R., Launer, L. J., & Scher, A. I. (2006). Analysis and validation of automated skull stripping tools: A validation study based on 296 MR images from the Honolulu Asia aging study. *NeuroImage* 30 (4), 1179-1186. Journal Article.
- Hashemi, R. H., Lisanti, C. J., & Bradley, J. W. G. (2010). MRI: the basics. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA., third ed. Journal Article.
- Hauser, S. L., Bresnan, M. J., Reinherz, E. L., & Weiner, H. L. (1982). Childhood multiple sclerosis: clinical features and demonstration of changes in T cell subsets with disease activity. *Annals of Neurology*, 11, 463-468. Journal Article.
- Herndon, R. M. (2003). Developments in Multiple Sclerosis: Research Overview. *Multiple Sclerosis. Immunology, Pathology, and Pathophysiology*. Herndon RM. New York: Demos Medical Publishing, 1-4.
- Horsfield, M. A., Sala, S., Neema, M., Absinta, M., Bakshi, A., Sormani, M. P., ... Filippi, M. (2010). Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: Application in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 50(2), 446-455. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.121>
- Hou, Z., & Huang, S. (2008). Characterization of a sequential pipeline approach to automatic tissue segmentation from brain MR images. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 2 (5), 305-316.
- Jackson, E. F., Narayana, P. A., Wolinsky, J. S., & Doyle, T. J. (1993). Accuracy and Reproducibility in Volumetric Analysis of Multiple Sclerosis Lesions. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 17(2), 200-205.
- Jain, S., Sima, D. M., Ribbens, A., Cambron, M., Maertens, A., Van Hecke, W., ... Smeets, D. (2015). Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *NeuroImage: Clinical*, 8, 367-375. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.05.003>
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62, 782-790. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Jog, A., Carass, A., Pham, D. L., & Prince, J. L. (2015). Multi-Output Decision Trees for Lesion Segmentation in Multiple Sclerosis a Image. *SPIE Medical Imaging*, 9413, 1-6. <http://doi.org/10.1117/12.2082157>
- Johnston, B., Mackiewicz, B., Anderson, M., & Atkins, M. S. (1996). Segmentation of multiple sclerosis lesions in intensity corrected multispectral MRI. *IEEE Trans. Med. Imag.* 15 (2), 154-169. Journal

Article.

- Kamber, M., Shinghal, R., Collins, D. L., Francis, G. S., & Evans, A. C. (1995). Model-based 3-D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(3), 442-53. <http://doi.org/10.1109/42.414608>
- Khayati, R., Vafadust, M., Towhidkhah, F., & Nabavi, S. M. (2008). Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model,. *Comput. Biol. Med.* 38 (3), 379-390.
- Kocevar, G., Stamile, C., Hannoun, S., Cotton, F., Durand-dubief, F., Sappey-marinier, D., ... Lyon, B. (2016). Graph Theory-Based Brain Connectivity for Automatic Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-11. <http://doi.org/10.3389/fnins.2016.00478>
- Kumar, R., & Rattan, M. (2012). Analysis Of Various Quality Metrics for Medical Image Processing. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 2(11), 137-144.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, , 1444-1452. Journal Article.
- Lavdas, E., Tsougos, I., Kogia, S., Gratsias, G., Svolos, P., Roka, V., ... Kapsalaki, E. (2014). T2 FLAIR artifacts at 3-T brain magnetic resonance imaging. *Clinical Imaging* 38, 85-90.
- Leemput, K. V., Maes, F., Vandermeulen, D., Colchester, A., & Suetens, P. (2001). Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions by Model Outlier Detection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(8), 677-688.
- Lladó, X., Oliver, A., Cabezas, M., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Quiles, A., ... Rovira, L. (2012). Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI: A review of automated approaches. *Information Sciences*, 186(1), 164-185. <http://doi.org/10.1016/j.ins.2011.10.011>
- Lublin, F. D. (2004). Multiple Sclerosis Classification and Overview. *Myelin Biology and Disorders*, 2, 691-699.
- Lublin, F. D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*, 72(1), 1-5. <http://doi.org/10.1159/000367614>
- Lufkin, R. B. (1999). Manual de Ressonância Magnética. 2ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Journal Article.
- Maes, F., Collignon, A., Vandermeulen, D., Marchal, G., & Suetens, P. (1997). Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16, 187-198.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., & Al., E. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 50(1), 121-7. Journal Article.
- MedicalChillers. (2015). Medical Chillers - Precision Design, Engineering, & Manufacturing by Whaley Products, Inc. Retrieved from <http://www.medicalchillermfg.com/mrichillers/>
- Melcon, M. O., Correale, J., & Melcon, C. M. (2014). Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, 344(1-2), 171-181. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.051>

- Miki, Y., Grossman, R. I., Udupa, J. K., Samarasekera, S., van Buchem, M. A., Cooney, B. S., ... Mannon, L. J. (1997). Miki Y 1 , Grossman RI , Udupa JK , Samarasekera S , van Buchem MA , Cooney BS , Pollack SN , Kolson DL , Constantinescu C , Polansky M , Mannon LJ . *AJNR Am J Neuroradiol.*, 18(4), 705-710.
- Minguetti, G. (2001). Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 59 nº 3, 563-569. Journal Article.
- Moore, J., & Zouridakis, G. (2004). Biomedical Technology and Devides Handbook. *CRC Press*.
- Mortazavi, D., Kouzani, A. Z., & Soltanian-Zadeh, H. (2012). Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: A review. *Neuroradiology*, 54(4), 299-320. <http://doi.org/10.1007/s00234-011-0886-7>
- Mure, S., Grenier, T., Guttmann, C. R. G., Cotton, F., & Benoit-cattin, H. (2016). Classification of multiple sclerosis lesion evolution patterns a study based on unsupervised clustering of asynchronous time-series. *IEEE*, 1315-1319.
- Murray, T. J. (2005). Multiple Sclerosis: the history of a disease. *New York: Demos Medical Publishing*.
- Nakamura, K., & Fisher, E. (2009). Segmentation of brain magnetic resonance images for measurement of gray matter atrophy in multiple sclerosis patients. *NeuroImage*, 44(3), 769-776. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.059>
- Nobi, M. N., & Yousuf, M. A. (2011). A New Method to Remove Noise in Magnetic Resonance and Ultrasound Images. *Journal of Scientific Research*, 3 (1), 81-89.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenkerand, B. G. (2000). Multiple Sclerosis - Review Article. *The New England Journal of Medicine*, 343, 938-952.
- Ntranos, A., & Lublin, F. (2016). Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(10). <http://doi.org/10.1007/s11910-016-0688-8>
- Nyul, L. G., Udupa, J. K., & Zhang, X. (2000). New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE Trans Med Imaging*, 19:143-50. Journal Article.
- Oh, J., & O'Connor, P. W. (2015). Multiple sclerosis in 2014: Progress in MS— classification, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 11(2), 76-78. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.259>
- Pachai, C., Zhu, Y. M., Grimaud, J., Hermier, M., Dromigny-Badin, a, Boudraa, a, ... Froment, J. C. (1998). A pyramidal approach for automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics : The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 22(5), 399-408. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890184>
- Patel, Y., Krupp, L., & Bhise, V. (2009). Pediatric multiple sclerosis. *Annals of the Indian Academy of Neurology*, 12 (4), 238-245. Journal Article.
- Pedrin, H., & Schwartz, W. R. (2007). Análise de Imagens Digitais: Princípios, Algoritmos e Aplicações. 1 Ed. São Paulo. SP: Thomson Learning Edições., 1, 508. Journal Article.
- Perona, P., & Malik, J. (1990). Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 12:629-39. Journal Article.
- Pluim, J. P., Maintz, J. B., & Viergever, M. A. (2003). Mutual-information-based registration of

- medical images: A survey. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 22 (8), 986- 1004.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., ... Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol.*, 58(6), 840-6. Journal Article.
- Popescu, V., Battaglini, M., Hoogstrate, W. S., Verfaillie, S. C. J., Sluimer, I. C., van Schijndel, R. A., ... Yousry, T. (2012). Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 61(4), 1484-1494. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.074>
- Portes De Albuquerque, M., Andrade Esquef, I., & Portes De Albuquerque, M. (2008). Image Segmentation using nonextensive relative entropy. *IEEE Latin America Transactions*, 6(5), 477-483. <http://doi.org/10.1109/TLA.2008.4839118>
- Prasad, P. V. (2006). Magnetic resonance imaging : methods and biologic applications. Methods in molecular medicine. Totowa, N.J.: Humana Press., xv, 447 p. Journal Article.
- Press, W. H., Teukolsk, S. A., Vetterling, W. T., & Flannery, B. P. (2002). Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. *Cambridge University Press, Cambridge*, 2nd ed.
- Pretorius, P. M., & Quaghebeur, G. (2003). The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clinical Radiology*, 58:(434-448).
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., & Pound, R. V. (1946). Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physics Review*, 69:37.
- Raff, U., Rojas, G. M., Hutchinson, M., & Simon, J. H. (2000). Quantitation of T2 lesion load in patients with multiple sclerosis: a novel semiautomated segmentation technique. *Academic Radiology*, 7(7), 237-247. [http://doi.org/10.1016/S1076-6332\(00\)80473-0](http://doi.org/10.1016/S1076-6332(00)80473-0)
- Raine, C. S. (2008). Multiple sclerosis: Classification revisited reveals homogeneity and recapitulation. *Annals of Neurology*, 63(1), 1-3. <http://doi.org/10.1002/ana.21314>
- Rehm, K., Schaper, K., Anderson, J., Woods, R., Stoltzner, S., & Rottenberg, D. (2004). Putting our heads together: A consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes. *NeuroImage*, 22(3), 1262-1270. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.011>
- Revenaz, A., Ruggeri, M., Laganà, M., Bergsland, N., Groppo, E., Rovaris, M., & Fainardi, E. (2016). A semi-automated measuring system of brain diffusion and perfusion magnetic resonance imaging abnormalities in patients with multiple sclerosis based on the integration of coregistration and tissue segmentation procedures. *BMC Medical Imaging*, 16(4), 1-16. <http://doi.org/10.1186/s12880-016-0108-1>
- Rey, D., Subsol, G., Delingette, H., & Ayache, N. (2002). Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: Application to multiple sclerosis. *Medical Image Analysis*, 6(2), 163-179. [http://doi.org/10.1016/S1361-8415\(02\)00056-7](http://doi.org/10.1016/S1361-8415(02)00056-7)
- Roura, E., Oliver, A., Cabezas, M., Valverde, S., Pareto, D., Vilanova, J. C., ... Lladó, X. (2015). A toolbox for multiple sclerosis lesion segmentation. *Neuroradiology*, 57(10), 1031-1043. <http://doi.org/10.1007/s00234-015-1552-2>
- Rovira, A., & León, A. (2008). MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol*, 67:409-14. Journal Article.
- Rovira, A., Tintoré, M., Alvarez-Cermeño, J. C., Izquierdo, G., & Prieto, J. M. (2010). Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 25(4), 248-265. <http://doi.org/13152454>

- Roy, S., Carass, A., & Prince, J. L. (2013). Magnetic resonance image example-based contrast synthesis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(12), 2348-2363. <http://doi.org/10.1109/TMI.2013.2282126>
- Rudge, P. (1999). The value of natural history studies of multiple sclerosis. *Brain.*, 122(Pt 4): Journal Article.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I. ., Hayes, C., Hill, D. L. G., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging*, 18, 712-21.
- Sajja, B. R., Datta, S., He, R., Mehta, M., Gupta, R. K., Wolinsky, J. S., & Narayana, P. A. (2006). Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI. *Annals of Biomedical Engineering*, 34(1), 142-151. <http://doi.org/10.1007/s10439-005-9009-0>
- Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Wolters Kluwer Health*, 28(3), 193-205. <http://doi.org/10.1212/01.con.0000433290.15468.21>
- Savio, S., Hakulinen, U., Ryymin, P., Dastidar, P., Soimakallio, S., & Eskola, H. (2011). Comparison of Diffusion Tensor Imaging and Texture Analysis Findings on Classification of Multiple Sclerosis Patients. *5Th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, 37, 579-582.
- Schmidt P., Arsic M., Buck D., Forschler A., Berthele A., et al., Gaser C., Hoshi M., Ilg R., Schmid V.J., Zimmer C., Hemmer B., Mühlau M. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 59:3774-83. Journal Article.
- Seeley, R. R., Tate, P., & Stephens, T. D. (2003). Anatomy & Physiology. *The McGraw-Hill Companies*, 6ed.
- Seghier, M. L., Criniona, A. P. L., Pricea, C. J., & Ramackhansingha, A. J. (2008). Lesion identification using unified segmentation-normalisation models and fuzzy clustering, *NeuroImage*, 1253-1266. Journal Article.
- Shah, M., Xiao, Y., Subbanna, N., Francis, S., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Arbel, T. (2011). Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis. *Med. Image Anal.*, 15 (2), 267-282.
- Sharma, Y., & Meghrajani, Y. K. (2015). Automated Segmentation Of Multiple Sclerosis Lesions Using Statistical Approach. *IEEE*, 2-6.
- Shattuck, D. W., Sandor-Leahy, S. R., Schaper, K. A., Rottenberg, D. A., & Leahy, R. M. (2001). Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage*, 13, 856-876.
- Sheikh, H., & Bovik, A. (2006). Image information and visual quality. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 15, 430-444.
- Sled, J. G., & Pike, G. B. (1998). Standing-wave and RF penetration artifacts caused by elliptic geometry: an electrodynamic analysis of MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, 653-662.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87-97. <http://doi.org/10.1109/42.668698>

- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Map.* 17 (3), 143-155. Journal Article.
- Sonka, V., Boyle, R., & Hlavac, M. (1998). Image processing, analysis and machine vision. *Pacific Grove: PWS Publishing.* Journal Article.
- Souplet, J., Chanalet, S., Ayache, N., Malandain, G., & Lebrun, C. (2009). Revue des approches de segmentation des lésions de sclérose en plaques dans les séquences conventionnelles IRM. *Rev. Neurol.* 165 (1), 7-14. Journal Article.
- Stamile, C., Kocevar, G., Hannoun, S., Durand-Dubief, F., & Sappey-Marinié, D. (2015). A Graph Based Classification Method for Multiple Sclerosis Clinical Forms Using Support Vector Machine. *Springer International Publishing Switzerland*, 9487, 57-64. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-27929-9>
- Stark, D. D., & Bradley, W. G. (1999). Magnetic Resonance Imaging. 3ª Ed., Mosby, Inc., Nova Iorque.
- Suri, J. S., Singh, S., & Reden, L. (2002). Computer vision and pattern recognition techniques for 2-D and 3-D MR cerebral cortical segmentation (Part I): A state-of-the-art review. *Pattern Analysis & Applications*, 5, 46-76.
- Sweeney, E. M., Shinohara, R. T., Shiee, N., Mateen, F. J., Chudgar, A. A., Cuzzocreo, J. L., ... Crainiceanu, C. M. (2013). OASIS is Automated Statistical Inference for Segmentation, with applications to multiple sclerosis lesion segmentation in MRI. *NeuroImage: Clinical*, 2(1), 402-413. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.002>
- Tadayon, E., Khayati, R. M., Karami, V., & Nabavi, S. M. (2016). A novel method for automatic classification of multiple sclerosis lesion subtypes using diffusion tensor MR images. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 28(5).
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Mark Rayport. *Trans. Thieme. Stuttgart.*
- Tavares, J. M. R. S. (2013). Relatório Pedagógico e Científico da Unidade Curricular: Processamento e Análise de Imagens em Engenharia. *Faculdade de Engenharia Da Universidade Do Porto*, 12-20. Journal Article.
- Torrey, H. C. (1995). History of NMR. *Physics Today*, 48 (9), 121.
- Trip, S. A., & Miller, D. H. (2005). Imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*, 29:1310-20. Journal Article.
- Udupa, J. K., Wei, L., Samarasekera, S., Miki, Y., van Buchem, M. A., & Grossman, R. I. (1997). Multiple sclerosis lesion quantification using fuzzy-connectedness principles. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(5), 598-609. <http://doi.org/10.1109/42.640750>
- Valverde, S., Oliver, A., Roura, E., Pareto, D., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., ... Lladó, X. (2015). Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. *NeuroImage: Clinical*, 9, 640-647. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.10.012>
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., & Suetens, P. (1999). Automated modelbased bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18, 885-896.
- Veronese, E., Calabrese, M., Favaretto, A., Gallo, P., Bertoldo, A., & Grisan, E. (2014). Automatic Segmentation of Gray Matter Multiple Sclerosis Lesions on DIR Images. *IFMBE Proceedings*, 41.

- Vovk, U., Pernus, F., & Likar, B. (2007). A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE Trans. Med. Imag.* 26 (3), 405-421. Journal Article.
- Wang, Z., Bovik, A. C., Sheikh, H. R., & Simoncelli, E. P. (2004). Image quality assessment: From error visibility to structural similarity. *IEEE Transactions on Image Processing*, 13(4), 600-612.
- Warfield, S. K., Zou, K. H., & Wells, W. M. (2004). Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(7), 903-921.
- Warntjes, J. B. M., Tisell, A., Landtblom, A.-M., & Lundberg, P. (2014). Effects of gadolinium contrast agent administration on automatic brain tissue classification of patients with multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 35(7), 1330-6. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3890>
- Wattjes, M. P., Harzheim, M., Kuhl, C. K., Gieseke, J., Schmidt, S., Klotz, L., ... Lutterbey, G. G. (2006). Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic MR imaging criteria for multiple sclerosis? *American Journal of Neuroradiology*, 27(8), 1794-1798. <http://doi.org/27/8/1794>
- Weier, K., Beck, A., Magon, S., Amann, M., Naegelin, Y., Penner, I. K., ... Sprenger, T. (2012). Evaluation of a new approach for semi-Automatic segmentation of the cerebellum in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 259(12), 2673-2680. <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6569-4>
- Weiss, N., Rueckert, D., & Rao, A. (2013). Multiple Sclerosis Lesion Segmentation Using Dictionary Learning and Sparse Coding. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention - MICCAI*, (8149), 735-742. http://doi.org/10.1007/978-3-642-40811-3_92
- Wells, W. M., Grimson, W. L., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1996). Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15, 429-442.
- Westbrook, C. (2010). *MRI at a Glance. Wiley-Blackwell, 2nd Editio.*
- Westbrook, C. (2014). *Handbook of MRI Technique. John Wiley & Sons, 4th Editio.*
- Westbrook, C. K., Talbot, J., & Roth, C. (2011). *MRI: In practice. Wiley-Blackwell, 4th Editio.* Journal Article.
- Wicks, D. A., Tofts, P. S., Miller, D. H., du Boulay, G. H., Feinstein, A., Sacares, R. P., ... McDonald, W. I. (1992). Volume measurement of multiple sclerosis lesions with magnetic resonance images. A preliminary study. *Neuroradiology*, 34(6), 475-479. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1436453>
- Wingerchuk, D. M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical outcome measures. *Neuroimaging Clin N Am*, 10(4), 611-24.
- Wu, Y., Warfield, S. K., Tan, I. L., Wells, W. M., Meier, D. S., van Schijndel, R. A., ... Guttman, C. R. G. (2006). Automated segmentation of multiple sclerosis lesion subtypes with multichannel MRI. *NeuroImage*, 32(3), 1205-1215. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.211>
- Xiang, Y., He, J., Shao, D., & Ma, L. (2013). Automated segmentation of multiple sclerosis lesions in multispectral MR imaging using fuzzy clustering. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 102-106.
- Yoo, Y., Brosch, T., Traboulsee, A., Li, D. K. B., & Tam, R. (2014). Deep Learning of Image Features from Unlabeled Data for Multiple Sclerosis Lesion Segmentation. *Springer International*

- Publishing Switzerland*, 117-124. http://doi.org/10.1007/978-3-319-10581-9_15
- Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2, 1063-6.
- Zhang, J., Wang, L., & Tong, L. (2007). Feature Reduction and Texture Classification in MRI-Texture Analysis of Multiple Sclerosis. *2007 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, 752-757. <http://doi.org/10.1109/ICCME.2007.4381839>
- Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 45-57.
- Zijdenbos, A. P., Forghani, R., & Evans, A. C. (2002). Automatic “‘pipeline’” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: Application to multiple sclerosis. *IEEE Trans Med Imaging*, 21(10), 1280-1291.
- Zwemmer, J. N., Berkhof, J., Castelijns, J. a, Barkhof, F., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. (2006). Classification of multiple sclerosis patients by latent class analysis of magnetic resonance imaging characteristics. *Multiple Sclerosis*, 12, 565-572. <http://doi.org/10.1177/1352458506070759>