

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA
COMPUTAÇÃO**

Daniel Duarte Abdala

**UMA METODOLOGIA PARA CRIAÇÃO DE
CÉREBROS MÉDIOS E MENSURAÇÃO DA
ATROFIA RELATIVA DO CÓRTEX**

Dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciência da Computação

Prof. Dr. rer.nat. Aldo von Wangenheim

Florianópolis, agosto de 2005.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA
COMPUTAÇÃO**

Daniel Duarte Abdala

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Computação, área de concentração Sistemas de Computação, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação.

Prof. Dr. Raul Sidnei Wazlawick
Coordenador do Curso

Banca examinadora

Prof. Dr. rer.nat. Aldo von Wangenheim
Orientador

Prof. Dr. Roger Walz

Profª. Dra. Silvia Modesto Nassar

Prof. Dr. rer. nat. Eros Comunello

Aos meus pais, pelo apoio incondicional durante os sete anos em que me mantive afastado do convívio familiar.

A Johannes Gutenberg, por ter inventado a imprensa, o que me propiciou, nos dias em que vivo, a possibilidade de ler muitos bons livros.

Ao CNPq, à fundação Volkswagen e ao Papai e Mamãe, novamente, pelo apoio financeiro.

À “Anja”.

A todos os meus colegas e colaboradores, tanto do Brasil, quanto da Alemanha, e principalmente a meus três irmãos Rachel, Déborah e Joel.

SUMÁRIO

Capítulo 1.....	1
Introdução	1
1.1 Definição do problema	2
1.2 Motivação	3
1.3 Objetivos do Trabalho	4
1.3.1 Objetivo Geral	4
1.3.2 Objetivos Específicos	4
1.4 Hipótese	4
1.5 Material e Métodos.....	5
1.6 Contribuições.....	6
1.7 Estrutura do Trabalho	6
Capítulo 2.....	8
Doenças Neurodegenerativas.....	8
2.1 Alois Alzheimer.....	10
2.2 Evolução e Sintomas	11
2.2.1 Fase Inicial:	11
2.2.2 Fase intermediária	12
2.2.3 Fase avançada.....	13
2.3 Etiologia	13
2.3.1 Fatores genéticos	14
2.3.2 Fatores Ambientais.....	14
2.3.3 Fatores de Risco e Proteção.....	15
2.4 Diagnóstico.....	16
2.4.1 Exames	18
2.5 Para saber mais	21
Capítulo 3.....	23
Imaginografia por Ressonância Magnética	23
3.1 A teoria da ressonância magnética	24
3.2 Fundamentação Físico-química.....	25

3.2.1	Spin.....	25
3.3	Momento magnético.....	26
3.4	Plausibilidade do Hidrogênio.....	27
3.5	Excitação.....	28
3.6	Ressonância.....	29
3.7	Relaxação.....	30
3.8	Séries MPRage.....	32
Capítulo 4.....		33
Registro de Imagens Médicas.....		33
4.1	Razões para aplicação de registro de imagens.....	34
4.2	Teoria do registro de imagens.....	35
4.3	Classificação dos métodos de registro.....	39
4.3.1	Dimensionalidade.....	39
4.3.2	Natureza da base do registro.....	40
4.3.3	Natureza da transformação.....	41
4.3.4	Domínio da transformação.....	42
4.3.5	Interação.....	43
4.3.6	Procedimento de otimização.....	44
4.3.7	Modalidades envolvidas.....	44
4.3.8	Casos.....	45
4.3.9	Objeto.....	46
4.4	Transformações.....	46
4.4.1	Transformações Rígidas.....	48
4.4.2	Transformações Afins.....	51
4.4.3	Transformações Projetivas.....	52
4.4.4	Transformações Curvas.....	53
4.5	Interpolação de imagens.....	54
4.5.1	Interpolação Nearest Neighbor.....	55
4.5.2	Interpolação Bilinear.....	56
4.5.3	Interpolação Bicúbica.....	58
4.6	Tipos de distorções.....	59

4.7	Métricas de análise do grau de correlação.....	60
4.7.1	Correlação cruzada	60
4.7.2	Correlação Cruzada Normalizada.....	62
4.7.3	Detecção seqüencial de similaridade.....	63
4.7.4	Ponto mais próximo iterativo	64
Capítulo 5	Introdução a Atlas Cerebrais.....	65
5.1	Cartografia.....	65
5.2	Considerações sobre escala	67
5.3	Considerações sobre o significado	68
5.4	Cartografia Cerebral	69
5.5	Tipos de Atlas cerebrais	74
5.6	Mapeamento e Computação	74
5.7	Estado da arte em mapeamento cerebral	75
5.7.1	Atlas baseados em rótulos	75
5.7.2	Atlas probabilísticos	76
5.8	Possibilidades futuras	77
5.9	Para saber mais	78
Capítulo 6	Metodologia de Geração de Mapas Médios.....	80
6.1	Contextualização	80
6.2	Base de desenvolvimento	81
6.3	Estrutura do Processo	82
6.4	Reconstrução Multiplanar – MPR	84
6.5	Normalização.....	86
6.5.1	Normalização de valores	86
6.5.2	Normalização espacial.....	88
6.5.3	Plano de Referência.....	89
6.5.4	Identificação dos pontos de referência	90
6.6	Espaço de pesquisa definido pelo usuário	91
6.7	Espaço de pesquisa automático	99
6.7.1	Identificação dos planos de referência.....	100
6.8	Alinhamento	105

6.9	Geração do mapa médio	107
6.10	Distribuição normal dos dados	110
Capítulo 7.....		111
Geração de Templates Cerebrais		111
7.1	Plataforma de desenvolvimento.....	111
7.2	Modelo geral do sistema.....	112
7.3	Dados gerais do template.....	115
7.4	Definição das regiões de interesse.....	116
7.5	Identificação dos pontos de referência	118
7.6	Normalização da escala de tons de cinza.....	119
7.7	Normalização espacial.....	120
7.8	Registro Afim ou registro fino.....	121
7.9	Geração do volumes médio e de desvios padrão	122
7.10	Exportação dos dados	123
Capítulo 8 Mensuração da atrofia global do córtex cerebral.....		124
8.1	A geração dos mapas de cores.....	124
8.1.1	A escala de cores e a curva normal.....	129
8.2	Cálculo de atrofia	130
Capítulo 9 Conclusões		135
9.1	Objetivos Alcançados.....	135
9.2	Dificuldade Encontradas.....	136
9.3	Recomendações para trabalhos Futuros	137

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –Alois Alzheimer	10
Figura 2 – imagens de ressonância magnética. A – paciente de controle não portador de Alzheimer; B – paciente portador de Alzheimer. (ref)	19
Figura 3 –Cérebros post-mortem de: A –não portador de Alzheimer; B – portador de Alzheimer	20
Figura 4 – Spin Nuclear.....	25
Figura 5 – átomo deutério.....	26
Figura 6- momento magnético.....	26
Figura 7 – Isótopos prótio de hidrogênio alinhados de acordo com os níveis de baixa e alta energia induzidos pelo campo B	27
Figura 8 –agrupamento em um vetor M principal dos vetores de spin das partículas individuais em forma de tabela.....	29
Figura 9 –Pulso de radio frequência perpendicular à orientação do campo B_0 no sentido do quadro sendo imaginografado	29
Figura 10 –Coerência de fase após recebimento de um pulso de RF	30
Figura 11 – Comparação entre seções axiais de um mesmo paciente executadas com pesos T1 e T2, respectivamente	31
Figura 12 –Exemplo esquemático do processo de registro de imagens.....	36
Figura 13 –Diagrama geral do processo de registro de imagens	37
Figura 14 –Critérios de classificação dos métodos de registro de imagens de van den Elsen.....	38
Figura 15 – domínios das transformações geométricas	42
Figura 16 - diagrama de transformações geométricas	47
Figura 17 – imagem de referência base para exemplificação das transformações geométricas	47
Figura 18 – exemplos de transformações rígidas.....	48
Figura 19 exemplos de transformações afins.....	52
Figura 20 - exemplos de transformações projetivas	53
Figura 21 – exemplos de transformações curvas	54
Figura 22 – ponto e vizinhos	56
Figura 23 - Diferentes modos de interpolação.....	57
Figura 24 - Exemplo de Atlas, o Atlas Geográfico.....	66
Figura 25 – Exemplos de mapas além do escopo geográfico terrestre	66
Figura 26 – Exemplos de diferentes escalas (http://www.mapainterativo.ciasc.gov.br/)	68
Figura 27 – Comparação entre o mapa hidrográfico e de logradouros do município de Florianópolis	69
Figura 28 – Três diferentes tipos de mapas cerebrais.....	73
Figura 29 – Tipos de Atlas cerebrais	74

Figura 30 – rotulação automática produzida pelo ANIMAL.....	76
Figura 31 –visualização MPR do cérebro médio do BrainWeb	77
Figura 32 – Modelo esquemático da metodologia de geração de mapas.....	82
Figura 33 - Visualização na Sagital, Coronal e Axial do 4º ventrículo.	84
Figura 34 – Subsecções geradas a partir de MPR na sagital	85
Figura 35 - Subsecções geradas a partir de MPR na axial.....	85
Figura 36 – Diferentes escalas de cinza para imagens de uma mesma secção de diferente cérebros	86
Figura 37 – Histogramas das imagens da Figura 35.....	87
Figura 38 – Comparação entre imagens planas de volumes não alinhados.....	88
Figura 39 – Pontos de referência salientados e identificados automaticamente	90
Figura 40 - ROIs definidas manualmente.....	91
Figura 41 – Fluxograma do processo de identificação do centro dos olhos e base do quarto ventrículo	92
Figura 42 – As cinco etapas da identificação do centro dos olhos	93
Figura 43 – quatro segmentos da Figura 41-C salientados.....	93
Figura 44 – As cinco etapas para identificação do quarto ventrículo	95
Figura 45 – três segmentos da Figura 43 salientados.....	96
Figura 46 – Fluxograma da rotina de identificação do assoalho do quarto ventrículo	97
Figura 47 - ROIs pré-definidas para identificação automática	99
Figura 48 – Modelo do plano de referência definido pelo centro dos olhos e base do quarto ventrículo.....	101
Figura 49 – Plano mediano.....	101
Figura 50 – Fluxograma do processo de alinhamento	102
Figura 51 – Esquema de alinhamento volumétrico	104
Figura 52 – Exemplo de secção axial de um volume registrado.....	105
Figura 53 –Fluxograma do processo de registro fino	106
Figura 54 – Pseudocódigo para a geração de mapas médios.....	107
Figura 55 – Exemplos de secções axiais do volume médio.....	108
Figura 56 – Curva de distribuição normal	110
Figura 57 – Janela principal do CMS com ferramenta de MPR.....	112
Figura 58 - Interface Do sistema de criação de templates	113
Figura 59 – Criação de um novo projeto	115
Figura 60 – Definição dos atributos de registro.....	116
Figura 61 – Menu para a definição das regiões de interesse.....	117
Figura 62 - regiões de interesse definidas manualmente e pré definidas.....	117
Figura 63 - Transcript.....	118
Figura 64 –Menu para detecção dos pontos de controle.....	118
Figura 65 – Pontos de controle identificados.....	118
Figura 66 – Normalização da função de intensidade.....	119

Figura 67 –menu para execução das normalizações espacial e de tons de cinza	120
Figura 68 – Normalização espacial rígida	121
Figura 69 – volume médio gerado	122
Figura 70 –Possíveis formas de exportação.....	123
Figura 71 – escala usada para geração dos mapas de cores	125
Figura 72 – algoritmo para geração de mapas coloridos	126
Figura 73 – mapa médio de paciente sadio.....	127
Figura 74 – Mapa médio de paciente portador de Alzheimer.....	128
Figura 75 – a escala de cores aplicada a curva normal	129
<i>Figura 76 – sistema para geração de mapas médios</i>	<i>130</i>
Figura 77 – exemplo de imagens segmentadas.....	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - RDRS 2. Rapid Disability Rating Scale-2 (LINN & LINN, 1982).....	12
Tabela 2 - Relação reduzida de fatores protetores e de risco para desenvolvimento da doença de Alzheimer	15
Tabela 3 - Passos para identificação de um possível caso de demência (Bouchard, Rossor 1996).....	17
Tabela 4 - Curiosidades e dados estatísticos sobre o Hidrogênio.....	28
Tabela 5 - Características relevantes para alinhamento entre séries T1 e T2 de um mesmo paciente.....	34
Tabela 6 - Características dos exames relativos a população componente do template	80
Tabela 7 – Dados geométricos dos segmentos eleitos como possíveis centros dos olhos	95
Tabela 8 – Lista de informações geométricas dos possíveis segmentos referentes ao quarto ventrículo	98
Tabela 9 – dados dos pacientes de controle.....	132
Tabela 10 – dados dos pacientes portadores da doença de Alzheimer	133
Tabela 11 dados dos pacientes portadores de MCI.....	133
Tabela 12 – dados dos pacientes portadores de Demência Vascular	133
Tabela 13 – dados dos pacientes Complainer.....	134

ABREVIACÕES

AC	Anterior Commissure
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades comuns da Vida Diária
CC	Cross-Correlation
CT	Computer Tomography
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
ICP	Iterative Closest Point
IE	Information Entity
IOD	Information Object Definition
IOM	Information Object Model
IR	Imagem de Referência
IT	Imagem de Trabalho
MCI	Mild Cognitive Impairment
MPR	Multi-Planar Reconstruction
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NRR	Non Rigid Registration
PC	Posterior Commissure
PDI	Processamento Digital de Imagens
PET	Positron Emission Tomography
POO	Programação Orientada a Objetos
PR	Paciente de Referência
PSA	Paciente Sendo Alinhado
RDRS	Rapid Disability Rating Scale
RF	Radio Frequency
ROI	Region of Interest
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Single Photon Emission Tomography

SPM	Statistical Parametrical Mapping
SSDA	Sequential Similarity Detection Algorithm
GTLS	Generalized Total Least Squares
TR	Repetition Time
TE	Echo Time
DT	Delay Time
NICP	Normalized Iterative Closest Point
SSDA	Sequential Similarity Detection Algorithm

LISTA DE SÍMBOLOS

B	Campo magnético externo
B_0	Intensidade do campo magnético externo
h	Constante de Plank (6.626×10^{-34} J.s)
E	Energia de um fóton
ν	Frequência
γ	Razão de rotação magnética
M	Rede ou magnetização macroscópica
(x,y)	Par ordenado
(x', y')	Par ordenado transformado
μ	Média
σ	Desvio Padrão

Resumo

Devido à grande variabilidade anatômica relativa ao cérebro do ser humano, o seu estudo implica uma área incerta da ciência, e esforços direcionados ao objetivo de gerar um mapeamento dessa complexa estrutura obtêm constantes sucessos, mas também fracassos. Atualmente, com a crescente capacidade computacional e com a disponibilidade de metodologias para alinhamento de imagens, novos passos direcionados ao esforço de mapear o cérebro humano estão sendo dados. A existência de um “cérebro médio”, que seja estatisticamente representativo em relação às características de uma dada população, pode vir a auxiliar o acompanhamento da evolução de doenças degenerativas cerebrais, ao fornecer uma base sólida para identificação de anomalias, assim como para servir de base para a tomada de decisão clínica.

Este trabalho apresenta o resultado de dois anos de pesquisa e desenvolvimento junto ao projeto Cyclops, no intuito da elaboração de uma metodologia de registro volumétrico de imagens médicas e conseqüente geração de mapas médios do cérebro humano. Como fator motivador deste trabalho desenvolveu-se uma metodologia para a

Abstract

Due the great existing anatomical variability of human brain, their study implies in an uncertain area of science and, efforts directed with de aim of obtain a mapping of this complex human structure decay constants successes and failures. Actually, with the improvement of computational power as well as with the founded methodologies for image alignment becomes possible to interpret lots of results about the human brain. The existence of a “mean brain”, that is statistically representative in relation to the characteristics of a given population could come to aid in the attendance of degenerative cerebral diseases, to define a solid base to anomaly identification as well as to be a base to clinical decision making.

This work presents the results of two year of research and development as member of The Cyclops Project with the objective of create a methodology to volumetric image registration and consequent mean brain maps generation. As a sub product of this work , was developed a methodology to cortex atrophy evaluation, in a global and local fashion, with the intention of aid neuro-radiologists at the process of early Alzheimer’s disease diagnosis as well as in attendance and prediction of the statistically representative MCI to Alzheimer evolution.

At the term of this work, was obtained: a) methodological description to mean brains generation; b) a tool to perform mono-modal/multi-subject image registration; c) a tool to create mean brains; d) a tool to create color maps to salient atrophied regions on cortex; e) All discussed functionalities as a extensible framework.

Key-words: Alzheimer; Mild Cognitive Impairment; Image Registration; Brain Maps; Atlas; MPRage; Image aid Diagnosis; Geometrical Transformations; Statistics.

Capítulo 1

Introdução

Devido à grande variabilidade anatômica relativa ao cérebro do ser humano, o seu estudo implica uma área incerta da ciência, e esforços direcionados ao objetivo de gerar um mapeamento dessa complexa estrutura obtêm freqüentes sucessos, mas também fracassos. Atualmente, com a crescente capacidade computacional e com a disponibilidade de metodologias para alinhamento de imagens, novos passos direcionados ao esforço de mapear o cérebro humano estão sendo dados. A existência de um “cérebro médio”, que seja estatisticamente representativo em relação às características de uma dada população, pode vir a auxiliar o acompanhamento da evolução de doenças degenerativas cerebrais, ao fornecer uma base sólida para identificação de anomalias, assim como para servir de base para a tomada de decisão clínica.

Neste trabalho serão apresentadas as técnicas que compõem uma metodologia para a geração de cérebros médios, abordando as tecnologias computacionais necessárias para a execução de tal tarefa.

Como exemplo de aplicação da metodologia proposta, um sistema para mensuração da atrofia do córtex cerebral será apresentado. O intuito é fornecer uma base de comparação intracerebral de modo a poder prever ou encontrar indícios de degeneração, fato indicativo do mal de Alzheimer, assim como para acompanhar a evolução degenerativa que leva, de um estado de MCI – Mild Cognitive Impairment –, ao mal de Alzheimer.

Foi também efetuada uma discussão a respeito dos cérebros de quais tipos de pessoas devem ser usados para compor o mapa médio e sobre sua conseqüente representatividade ou grau de confiança.

1.1 Definição do problema

A doença de Alzheimer é um tipo de demência que acomete principalmente pessoas da terceira idade, acelerando o processo de degeneração do córtex cerebral, processo este natural, porém moroso em pessoas dessa faixa etária. A aceleração do processo de degeneração provoca na pessoa perda cognitiva gradativa, levando-a à morte num período não superior a 20 anos após o diagnóstico positivo (Peña-Casanova, 1999). O protocolo de diagnóstico da doença de Alzheimer, todavia, queda em dificuldades decorrentes das incertezas ainda persistentes no que diz respeito a aspectos anatômicos e funcionais do cérebro.

Em acompanhamento evolucionário cognitivo de pacientes que apresentam algum nível de comprometimento cognitivo, atualmente, diagnosticam-se com sucesso, por meio de testes psicológicos, como demonstrado em Greverus (2003), a síndrome de MCI (Mild Cognitive Impairment), ou Comprometimento Cognitivo Leve, um estado intermediário entre a degeneração natural esperada do córtex, em pessoas de terceira idade, e a doença de Alzheimer. Sabe-se que pacientes diagnosticados como portadores de MCI sofrem uma evolução do estado de impedimento cognitivo para Alzheimer consideravelmente maior (12% - 15% / ano) do que pacientes MCI negativos da mesma faixa etária (1% - 2% / ano). (PETERSEN, et al. 1999)

Identificar se um paciente que apresenta sintomas de deficiência cognitiva de fato desenvolverá uma doença neurodegenerativa e iniciar o mais cedo possível o tratamento são ações que elevarão as chances de se prover o paciente de um período mais longo de boa qualidade de vida (GREVERUS 2003). No entanto, tal identificação queda em dificuldades várias. Não existe *a priori* um padrão de diagnóstico, ou protocolo padrão ouro que forneça, ao médico, indícios de que um estado de MCI culminará em uma demência de Alzheimer; o que existe são apenas indícios estatísticos.

Sabe-se que a evolução de um estado de MCI para Alzheimer é acompanhada de uma perda gradual de volume cerebral, o que decorre da atrofia inerente ao processo, e daí decorre outro problema: não existe *a priori* uma maneira segura de avaliar a atrofia, pois não é admissível comparar o cérebro de um paciente suspeito do estado de evolução MCI-Alzheimer com o cérebro de outro paciente, devido à grande variabilidade existente

entre os cérebros humanos. Se, no entanto, existir um cérebro médio de uma dada população que capture e represente suas características anatômicas e seja estatisticamente confiável, a atrofia relativa poderá ser analisada, tanto globalmente (todo o cérebro), quanto localmente (regiões específicas do cérebro). Isso forneceria uma base confiável, não baseada em diagnóstico empírico fundamentado pela experiência prévia do médico responsável pelo diagnóstico, e possibilitaria decidir se um dado paciente se encontraria num estado evolutivo MCI-Alzheimer.

Computacionalmente, a geração de cérebros médios é uma tarefa complexa e custosa, em se tratando de memória e tempo de processamento. Requer a utilização de procedimentos de registro de imagens, muitos deles ainda não provados sob a forma de algoritmos, além do fato de as métricas de verificação da qualidade do alinhamento serem alvo de intensas discussões ainda hoje.

1.2 Motivação

A necessidade, identificada pelo projeto de pesquisa em informática médica, de ferramentas computacionais relativas ao registro de imagens para os mais diversos fins, como análise de câncer de mama, crescimento fetal, evolução tumoral e mapeamento cerebral, motivou a pesquisa e o desenvolvimento de uma metodologia para estudo da evolução de doenças neurodegenerativas, em especial da síndrome de comprometimento cognitivo leve, ou MCI, para a doença de Alzheimer.

Estima-se que o acompanhamento crônico do grau percentual de perda de volume cortical e a comparação freqüente dos cérebros dos pacientes com um padrão estatisticamente representativo, ou “cérebro médio”, que represente uma dada população definida de acordo com parâmetros etimológicos, tal como idade e sexo, possam auxiliar no diagnóstico precoce do estado degenerativo evolucionário, permitindo assim uma intervenção clínica ainda nos estágios iniciais, o que possivelmente acarretaria melhores possibilidades de tratamento, maior sobrevida e período de autonomia cognitiva.

1.3 Objetivos do Trabalho

1.3.1 Objetivo Geral

Propor uma metodologia para a criação de cérebros médios estatísticos para captura e representação de características comuns aos exemplares de uma dada população, visando auxiliar o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, assim como permitir o acompanhamento da evolução da perda cognitiva de pacientes portadores da síndrome MCI.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Analisar os métodos existentes e relacionados ao registro de imagens;
2. Analisar modelos matemáticos para definição dos valores de referência dos templates;
3. Desenvolver uma metodologia para normalização cerebral, visando à transformação de uma imagem para um espaço anatômico;
4. Desenvolver uma metodologia para geração de cérebros médios baseados nos volumes normalizados;
5. Desenvolver uma metodologia para análise do grau de atrofia regional e global do córtex cerebral;
6. Modelar um sistema que permita a criação de templates genéricos para uma dada população, com base na metodologia anteriormente proposta;
7. Propor um sistema para validação dos templates previamente gerados, em que eles sejam utilizados para a verificação da atrofia regional e global de pacientes suspeitos de portarem Alzheimer.

1.4 Hipótese

Com base em comparações feitas entre um dado paciente suspeito de sofrer impedimento cognitivo leve e um cérebro médio de uma dada população

etimologicamente selecionada e sadia, verificar a possibilidade de estudo e identificação precoce de indicativo de evolução crônica do estado de impedimento cognitivo atual para a doença de Alzheimer.

1.5 Material e Métodos

A metodologia para desenvolvimento de cérebros médios e o framework para avaliação do grau de atrofia regional/global tiveram como base de estudos uma população inicial fornecida pelo hospital universitário da Universidade Johanner Gutenberg, Alemanha. A amostra é composta por 61 pacientes, homens (24) e mulheres (37), com idade variando entre 51 e 77 anos.

Todos os pacientes, previamente anonimizados, foram examinados por um aparelho de ressonância magnética modelo Siemens Magnetom Sonata 1.5 Tesla TR=9.7s, TE=4s campo de observação 22cm em matrizes de 256x256 pixels, em que se geraram séries MPRage, T1 de alta resolução, compostas por 180 cortes na orientação sagital, com voxel isométrico de 1.0 mm³.

Do total de 61 pacientes, 26 deles, homens (15) e mulheres (11), foram diagnosticados por meio de testes neuropsicológicos como saudáveis sem propensão ao desenvolvimento de demência, e utilizados para a geração do mapa médio.

Os 35 pacientes restantes foram assim diagnosticados como segue.

Sete dos pacientes, homens (3), mulheres (4) foram diagnosticados, por meio de testes neuropsicológicos, como portadores de MCI.

Dois pacientes (1 homem e 1 mulher) foram diagnosticados como portadores de demência vascular.

Dez pacientes, homens (2) e mulheres (8), foram classificados como Complainer, ou propensos ao desenvolvimento de algum tipo de demência.

Por fim, 16 pacientes, homens (3) e mulheres (13), foram diagnosticados como portadores do mal de Alzheimer.

Tais pacientes foram utilizados para a geração de mapas de atrofia e para mensuração da atrofia global/regional do córtex durante o processo de validação da metodologia.

Também foram gerados mapas de atrofia, e foi mensurada a atrofia global/regional dos pacientes de controle, para fins de calibragem e validação da qualidade dos mapas médios gerados.

1.6 Contribuições

Durante a realização deste trabalho, várias contribuições relevantes à área de aplicação da pesquisa foram desenvolvidas. Dentre elas:

- A criação de uma metodologia para geração de mapas médios baseada em duas etapas de registro: a primeira, rígida, e a segunda, afim;
- Disponibilização, para o meio médico, de uma ferramenta para geração de mapas médios, assim como a disponibilização, para o meio acadêmico, de um framework de transformações geométricas e registros rígido e afim de imagens, baseado em pontos de referência e no conteúdo total da imagem;
- Disponibilização, para o meio médico, de uma ferramenta para a mensuração da atrofia global e local do córtex cerebral;
- Criação de uma metodologia de normalização de escala de tons de cinza para imagens geradas por ressonância magnética.

1.7 Estrutura do Trabalho

O presente trabalho está estruturado em nove capítulos, os quais compõem cinco grandes partes:

Parte I – Introdução

Definição do problema de geração dos mapas médios e da mensuração da atrofia do córtex, a motivação deste trabalho, os objetivos, tanto o geral, quanto os específicos, a

hipótese que delineou toda a pesquisa, o material e os métodos utilizados, e as contribuições relevantes. Compreende apenas o capítulo 1.

Parte II – Fundamentação teórica

Nesta parte, toda a fundamentação teórica não trivial necessária ao entendimento do trabalho: a doença de Alzheimer é apresentada de maneira geral, assim como o processo de imagiografia por ressonância magnética, as técnicas relativas a processamento de imagens voltado ao registro de imagens, e a teoria básica de mapeamento cerebral. Em todos os capítulos, referências são indicadas para uma possível necessidade de aprofundamento em assuntos de interesse do escopo apresentado. Compreende os capítulos 2, 3, 4 e 5.

Parte III – Metodologia de desenvolvimento

Apresentação de todos os passos necessários para a geração dos mapas médios: técnicas de identificação dos pontos de referência; discussão a respeito do motivo pelo qual eles foram escolhidos; descrição dos planos de referência inferidos a partir de tais pontos; estratégias de registro em duas etapas; normalização de escala de valores e espacial. São apresentados os sistemas de geração de mapas médios e o sistema para mensuração do grau de atrofia do córtex e, por fim, descreve-se como os mapas médios são gerados. Compreende os capítulos 6, 7 e 9.

Parte IV – Validação, Resultados e Conclusões

Nesta parte do trabalho são apresentados os parâmetros para se definir a população que compõe o mapa, assim como os resultados obtidos até o fechamento desta pesquisa e as conclusões que foram possíveis a respeito do assunto. Compreende os capítulos 9 e 10.

Capítulo 2

Doenças Neurodegenerativas

Demência é definida como uma diminuição da capacidade intelectual em relação ao padrão previamente observado. Em outras palavras, relaciona-se com alterações psicológicas e comportamentais, resultando em perda de memória de curta e longa duração e em alterações comportamentais,

A demência é uma conseqüência, ou seja, um efeito provocado por doenças chamadas “degenerativas”, tais como a doença de Alzheimer, diabete melito, dislipidemias e isquemias cerebrais. No entanto, este é um estado cognitivo que pode ser induzido por outros fatores, tais como as doenças infecciosas, dentre elas, meningite, encefalite, AIDS e sífilis. Tumores como gliomas, meningiomas e metástases também podem provocar a demência.

Dentro do escopo deste trabalho, as doenças degenerativas, ou neurodegenerativas são de especial interesse, pois, além de induzirem um estado de demência, também induzem perda gradativa do volume cerebral, o que se acredita ser passível de mensuração, de modo a auxiliar no processo de seu diagnóstico precoce.

Dentre todas as doenças neurodegenerativas, a doença de Alzheimer, por ser a forma de demência neurodegenerativa mais incidente na população senil, e os seus estágios predecessores, tais como a suspeita da doença e, possivelmente, o comprometimento cognitivo leve – MCI –, serão abordados em detalhes neste trabalho, por constituírem o objeto do estudo.

A doença de Alzheimer é o tipo mais recorrente de demência¹ (50-60% dos casos de demência). Sua sintomática refere-se à destruição gradativa das células cerebrais,

¹ Demência – síndrome ou conjunto de sintomas e sinais físicos. Os dez sinais típicos da demência são: déficit de memória; dificuldade em executar tarefas domésticas; problema com o vocabulário; desorientação no tempo e no espaço; incapacidade de julgar situações; problemas com o raciocínio abstrato; colocação de objetos em lugares equivocados; alterações de humor de comportamento; alterações de personalidade e perda de iniciativa, e passividade. (CcAz, 2004)

assim como dos nervos, interrompendo as linhas de transmissão por onde trafegam mensagens no cérebro, particularmente aquelas responsáveis pelo armazenamento de memória. É classificada atualmente como uma demência irreversível, tipo mais freqüente, que ataca o córtex cerebral. Também não se sabe a causa da doença, constando na literatura pertinente apenas teorias relativas ao seu desenvolvimento.

Dentre as teorias discutidas atualmente, relativas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, afiguram:

- Alterações nos cromossomos 19 e 21;
- Alterações ainda desconhecidas do ciclo de vida dos neurônios, que teriam vida mais curta em algumas pessoas;
- Alterações do metabolismo de Alumínio ou Mercúrio no organismo, que tenderiam a se acumular nos neurônios;
- Uma agressão do organismo contra os próprios neurônios, um fenômeno chamado, em Medicina, de “Autoimune”;
- Aumento da Homocisteína no sangue.

Durante a evolução crônica da doença, células nervosas morrem em regiões específicas do cérebro. O cérebro diminui de tamanho, resultando na redução total de volume cerebral à medida que falhas vão se desenvolvendo no lobo temporal e no hipocampo, que são responsáveis pelo armazenamento e recuperação de novas informações. A produção de certas substâncias químicas no cérebro, como a acetilcolina, também é afetada.

Ainda não se sabe o que causa a morte das células nervosas, porém existem estudos a respeito das características típicas observadas no cérebro após a morte. Em particular, emaranhados neurofibrilares e plaquetas senis (Alzheimer, 1906), compostos por fragmentos protéicos, que podem ser observados ao microscópio em áreas danificadas do cérebro, confirmam o diagnóstico da doença de Alzheimer.

2.1 Alois Alzheimer



Figura 1 –Alois Alzheimer²

Alois Alzheimer³ foi um médico alemão nascido a 14 de junho de 1864, na cidade de Marktbreit. Estudou medicina nas universidades de Berlin, Tübingen e Würzburg, onde se formou, em 1887. Foi nomeado médico residente no sanatório municipal para dementes e epiléticos da cidade de Frankfurt em 1888, sendo posteriormente promovido a médico sênior. Em 1901, iniciou o acompanhamento da Sra. August D, que veio a ser o primeiro caso diagnosticado do mal de Alzheimer.

Em 1906, durante o 37º Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha, na cidade de Tübingen, Dr. Alzheimer apresentou uma memorável conferência intitulada “*Sobre uma Enfermidade Específica do Córtex Cerebral*” (Alzheimer, 1906), em que relata o caso da paciente August D. (Mauren et. al., 1997) e o define como uma patologia neurológica não reconhecida, em que se observavam déficit de memória, alterações de comportamento, incapacidade para as atividades rotineiras, alucinações e, finalmente, morte.

Relatou também, mais tarde, os achados de anatomia patológica dessa enfermidade, que seriam as placas senis e os novos neurofibrilares. Dr. Emil Kraepelin, na edição de 1910 de seu “Manual de Psiquiatria” (Kraepelin 1910), descreveu os achados de Dr. Alzheimer, cunhando essa patologia com seu nome, sem saber da importância que a doença teria no futuro.

Em 1913, foi nomeado para uma cadeira no departamento de psicologia da Universidade Friederich-Wilhelm.

Alois Alzheimer faleceu em 19 de dezembro de 1915, acometido de insuficiência cardíaca e falência renal, na cidade de Breslau, Alemanha.

² Imagem extraída de (CcAz, 2004).

³ Com base na biografia de Alois Alzheimer (CcAz, 2004).

2.2 Evolução e Sintomas

A evolução da doença pode ser mais ou menos variável em função de múltiplos fatores, assim como o estado de saúde do paciente e os cuidados que ele recebe.

O início pode ser observado como um processo lento, sutil e progressivo, sendo muito difícil diferenciar entre um quadro de Alzheimer e perda cognitiva natural advinda da senescência. Porém, nos poucos casos relatados na literatura, em que pacientes com idades entre 40 e 50 anos são diagnosticados como portadores de Alzheimer, a evolução da doença é rápida e devastadora, com uma sobrevivência de 4 a 5 anos (Peña-Casanova, 1999).

Pequenos esquecimentos, normalmente aceitos pelos familiares como parte normal do envelhecimento, intensificam-se gradualmente. Os idosos tornam-se confusos e, por vezes, ficam agressivos, passam a apresentar distúrbios de comportamento e terminam por não reconhecer os próprios familiares.

À medida que a doença evolui, tornam-se cada vez mais dependentes dos familiares e cuidadores. Precisam de ajuda para se locomover, têm dificuldades para se comunicar, e passam a necessitar de supervisão integral para suas *atividades comuns de vida diária (AVD)*, até mesmo as mais elementares, tais como alimentação e sanidade.

2.2.1 Fase Inicial:

- Distração;
- Dificuldade de lembrar nomes e palavras;
- Esquecimento crescente;
- Dificuldade para aprender novas informações;
- Desorientação em ambientes familiares;
- Lapsos pequenos, mas não característicos de julgamento e comportamento;
- Redução das atividades sociais dentro e fora de casa.

2.2.2 Fase intermediária

- Perda marcante da memória e da atividade cognitiva;
- Deterioração das habilidades verbais, diminuição do conteúdo e da variação da fala;
- Alterações de comportamento: frustração, impaciência, inquietação, agressão verbal e física;

Tabela 1 - RDRS 2. Rapid Disability Rating Scale-2 (LINN & LINN, 1982)

Código de pontuação				
1. Não necessita de ajuda	2. Necessita de ajudas mínimas	3. Necessita de muita ajuda	4. Totalmente dependente	
Ajuda nas capacidades da vida humana				
	1	2	3	4
1. Comer	Nada	Um pouco	Muito	Alimentado com soro intravenoso
2. Andar (com bastão ou andador)	Nada	Um pouco	Muito	Não anda
3. Mobilidade (sair de casa e ir de um lado a outro, usando cadeira de rodas se a usa)	Nada	Um pouco	Muito	Não pode sair de casa
4. Banhar-se (inclui ter o necessário, supervisionar-se)	Nada	Um pouco	Muito	Necessita que o banhem
5. Vestir-se (inclui ajuda na escolha das roupas)	Nada	Um pouco	Muito	Necessita que o vistam
6. Lavar-se	Nada	Um pouco	Muito	Higiene pessoal
7. Arrumar-se (barbear-se, em homens; pentear-se, nas mulheres, cuidado com as unhas e os dentes)	Nada	Um pouco	Muito	Necessita que o arrumem
8. Tarefas Adaptativas (gestão do dinheiro, objetos pessoais, efetuar ligações, comprar jornal)	Nada	Um pouco	Muito	Não é capaz de agir por si só
Grau de Incapacidade				
9. Comunicação (expressar-se)	Nada	Um pouco	Muito	Não se comunica
10. Audição (com prótese, se a usa)	Nada	Um pouco	Muito	Parece que não ouve
11. Visão (com óculos, se os usa)	Nada	Um pouco	Muito	Não vê
12. Dieta (desvio do padrão de alimentação)	Nada	Um pouco	Muito	Alimentado por via intravenosa
13. Comportamento durante o dia	Nada	Um pouco < 3 horas	Muito	A maior parte do dia / todo o dia
14. Incontinência (urina, fezes, com cateter ou próteses, se os usa)	Nada	Um pouco	Muito Frequente 1/semana	Não tem controle
15. Medicação	Nada	Um pouco	Muito (oral) diariamente	Diariamente, e injeções, se delas necessitar.
Grau de Problemas Especiais				
16. Confusão Mental	Nada	Um pouco	Muito	Extrema
17. Falta de Cooperação (opõe-se aos esforços de ajuda)	Nada	Um pouco	Muito	Extrema
18. Depressão	Nada	Um pouco	Muito	Extrema

- Alucinações e delírios;
- Incapacidade para convívio social autônomo;
- Incapacidade de orientação espacial, tendência a fugir ou perambular pela casa;
- Perda do controle da bexiga.

2.2.3 Fase avançada

- A fala torna-se monossilábica e, mais tarde, desaparece;
- Continua delirando;
- Transtornos emocionais e de comportamento;
- Perda do controle da bexiga e do intestino;
- Piora da marcha, tendendo a ficar mais assentado ou no leito;
- Enrijecimento das articulações;
- Dificuldade para engolir alimentos, evoluindo para uso de sonda enteral ou gastrostomia (sonda do estômago);
- Morte.

2.3 Etiologia

O conhecimento atual a respeito das causas e fatores de risco relacionados à doença não deixa de ser, de certo modo, frustrante. Conta-se, hoje em dia, com indícios e hipóteses, porém ainda não existe uma resposta conclusiva para as perguntas:

- Como se adquire a doença de Alzheimer?
- Se ela tem uma base genética, quais são os genes relacionados a ela?
- Como se processa a evolução das lesões?
- Existe uma possível cura?

No entanto, os esforços de pesquisa têm levantado algumas evidências relevantes, na busca contínua de respostas mais conclusivas.

Atualmente, acredita-se que a doença de Alzheimer possui duas bases, ou seja, existem dois conjuntos de fatores principais que levam ao seu desenvolvimento. São eles (Peña-Casanova, 1999):

- Fatores Genéticos (Internos) – acredita-se que os genes da proteína precursora da amilóide e os genes da presenilina 1 e 2 desempenhem papel relevante na evolução da doença.
- Fatores Ambientais (Externos) – com base em observações clínicas dos numerosos casos acompanhados e em pesquisas populacionais, acredita-se que uma série de comportamentos e atitudes desempenhe papel relevante na manifestação e evolução da doença.

2.3.1 Fatores genéticos

O estudo dos genes que de alguma forma se relacionam ao desenvolvimento da doença de Alzheimer baseia-se na hipótese levantada por Alois Alzheimer (Alzheimer, 1906), o que se observa em biopsias *post-mortem* de cérebros de portadores da doença (depósitos de novos neurofibrilares e depósitos de amilóide) e em fatos anormais em análises *post mortem* de indivíduos não portadores da doença.

Como este trabalho trata especificamente da doença de Alzheimer sob um aspecto imaginográfico, informações adicionais sobre a plausibilidade genética não serão aqui apresentadas; no entanto, o leitor encontrará informações adicionais a respeito deste tópico na seção “Para saber mais”, ao final do capítulo.

2.3.2 Fatores Ambientais

Os fatores ambientais carecem, similarmente, de fundamentação científica; o que existe, atualmente, é um conjunto de observações a respeito de comportamentos relacionados ao desenvolvimento ou à proteção contra a doença. A seção que segue apresenta uma lista descritiva desses fatores.

2.3.3 Fatores de Risco e Proteção

Com base em diversos estudos efetuados com a utilização do histórico clínico de pacientes portadores e não portadores da doença de Alzheimer, fundamenta-se um conjunto de comportamentos, características e estados que podem direcionar para uma maior ou menor susceptibilidade ao desenvolvimento da doença. A Tabela 2 apresenta uma lista reduzida de fatores protetores e de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. É interessante notar que alguns dos fatores descritos são complementares entre si.

Tabela 2 - Relação reduzida de fatores protetores e de risco para desenvolvimento da doença de Alzheimer

Fatores Protetores	Fatores de Risco
Nível alto de escolaridade	Nível baixo de escolaridade
Uso de estrógenos	Histórico familiar de demência
Uso de fármacos antiinflamatórios	Idade
Fatores genéticos	Fatores genéticos
Tabagismo	Traumatismo craniano
Estrogênio	Síndrome de Down
Alimentação (carotenos, vitamina C e, em geral, mais verduras)	Hipertensão arterial sintótica
	Exposição a ondas eletromagnéticas
	Alcoolismo

O indício mais claro de susceptibilidade ao desenvolvimento da doença é a idade. A maioria dos casos observados queda em faixas etárias classificadas sobretudo na senilidade e, em menor número, na pré-senescência. Casos da doença em indivíduos de faixa etária inferior existem, mas são estatisticamente menos representativos.

O histórico familiar, no que concerne a casos da doença, também aparenta desempenhar papel relevante. Observa-se que aproximadamente 5% de indivíduos acima dos 65 anos, sem histórico familiar, possuem propensão ao desenvolvimento da doença; 10% dos indivíduos desenvolvem-na se possuírem casos na família em parentes de segundo grau; e 20% dos indivíduos, em caso de parentes em primeiro grau. Se cruzarmos tais dados com a susceptibilidade genética, tais porcentagens aumentam consideravelmente (Peña-casanova, 1999).

Na Tabela 2, vemos muitos outros fatores protetores e geradores de propensão ao desenvolvimento da doença. Devido ao fato de seu caráter incerto, e também para não fugir ao escopo deste trabalho, não será feita descrição mais detalhada de tais fatores.

2.4 Diagnóstico

Uma das dificuldades em realizar um diagnóstico da Doença de Alzheimer é a aceitação da demência como consequência normal do envelhecimento.

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é feito por meio da exclusão da possibilidade de outras doenças que também evoluem com quadros demências. Por exemplo:

- Traumatismos cranianos
- Tumores cerebrais
- Acidentes Vasculares Cerebrais
- Arteriosclerose
- Intoxicações ou efeitos colaterais de medicamentos
- Intoxicação por drogas e álcool
- Depressão
- Hidrocefalia
- Hipovitaminoses
- Hipotireoidismo

No entanto, o fato de maior relevância no momento de um diagnóstico de um caso de demência, sobretudo nos dias atuais, é formar um quadro geral dos aspectos gerais concernentes à vida pessoal, deficiências físico-mentais, histórico familiar, assim como da dependência ou necessidade específica de drogas e fármacos.

A Tabela 3 resume as principais áreas de investigação propostas (Bouchard, Rossor 1996) que devem ser consideradas durante o exame de um paciente no qual se suspeita um possível desenvolvimento de demência de Alzheimer.

Tabela 3 - Passos para identificação de um possível caso de demência (Bouchard, Rossor 1996)

Histórico Médico Geral
Histórico Neurológico Geral
Histórico Neurocondutivo (para diagnóstico de demência)
Histórico Psiquiátrico
Histórico de Tóxicos, fármacos e alimentação
Histórico Familiar
Exploração física objetiva, neurológica e psicológica.

O protocolo para diagnóstico da doença de Alzheimer começa com a tentativa de verificar a existência ou não de um quadro de demência. Caso a demência seja verificada, dever-se-á intensificar a investigação, de modo a defini-la como mal de Alzheimer ou não.

O aspecto mais relevante para o diagnóstico é o histórico neurocondutivo do paciente. Nessa etapa específica da investigação, avaliam-se as alterações cognitivas sofridas pelo paciente. Em geral, essas alterações são os pontos motivadores de os parentes ou mesmo pacientes procurarem ajuda profissional, visto que uma alteração no comportamento cognitivo pode causar problemas no âmbito profissional, assim como no pessoal.

Dentre os fatores de alteração cognitiva inicialmente identificados, podemos citar, sobretudo, a perda de memória recente; porém, falta de orientação, problemas na linguagem, na capacidade de entendimento de leitura, escrita e cálculo, resolução de problemas, capacidade de planejamento, capacidade de organização, reconhecimento de pessoas, tomada de decisão e gerenciamento da vida financeira afiguram-se como os fatores mais listados na literatura como indicativos da doença, assim como são notadamente os que mais despertam a atenção das pessoas.

O quadro médico geral do paciente também pode ser um bom indicativo da doença: males como hipertensão, diabetes, e doenças do coração em geral possuem influencia direta ou indireta no funcionamento cerebral, por isso devem ser reportados e analisados pelo médico.

Da mesma forma, os antecedentes neurológicos podem fornecer informações úteis ao médico, tais como lesões vasculares cerebrais (como AVCs) e inflamações do sistema nervoso central. Em especial, sinais neurológicos, tais como perda de força, alteração na coordenação motora, diminuição da visão, devem ser analisados e

reportados, pois afiguram como importantes fatores relacionados possivelmente a lesões no córtex.

A existência de um histórico psiquiátrico é da mesma forma relevante ao diagnóstico. Ansiedade e depressão podem levar a um quadro de demência; no entanto, essa informação, tal como todas as outras, deve ser levada em consideração de maneira conjugada com as demais, pois estresse, momentos de forte emoção, problemas familiares, dentre outras situações, podem levar a um indicativo errôneo de demência.

Outro ponto a se considerar é o uso/dependência de drogas ou fármacos. É sabido que a grande maioria das drogas possui efeito direto no cérebro, alterando momentaneamente ou permanentemente as capacidades cognitivas do indivíduo, assim como ocorre com fármacos.

Não menos importante, tal como citado anteriormente, o histórico familiar de casos de demência aumenta a possibilidade de um paciente desenvolver Alzheimer, informação esta que, conseqüentemente, deve ser levantada e levada em consideração.

Uma vez analisadas todas essas informações, o médico ainda dispõe de exames específicos para validar suspeitas específicas. Na próxima seção, serão descritas algumas das possibilidades de exame, e o presente trabalho será contextualizado no escopo de auxílio ao diagnóstico.

2.4.1 Exames

A última etapa do processo de diagnóstico são os exames. Existem diversos exames que auxiliam direta ou indiretamente no diagnóstico. Dentre aqueles para auxílio direto, podemos citar:

- Exames Físicos
- Exames Neurológicos
- Exames Neuropsicológicos
- Exames Laboratoriais
- Exames baseados em imagiografia neural

No entanto, os exames não fornecem necessariamente informação comprobatória a suspeitas previamente levantadas, tal como ocorre em outras doenças, como câncer, em que se pode ter certeza de sua existência por meio, por exemplo, de um exame de CT ou MRI.

Exames de valor indireto não serão abordados neste trabalho.

Os exames de interesse a este trabalho referem-se aos de imagiografia neural, em especial a Ressonância Magnética. Sendo assim, uma discussão mais aprofundada a respeito dos demais tipos de exames é deixada a cargo da literatura médica específica. Ao final deste capítulo, é apresentada uma breve descrição de fontes para mais informações a respeito de Alzheimer.

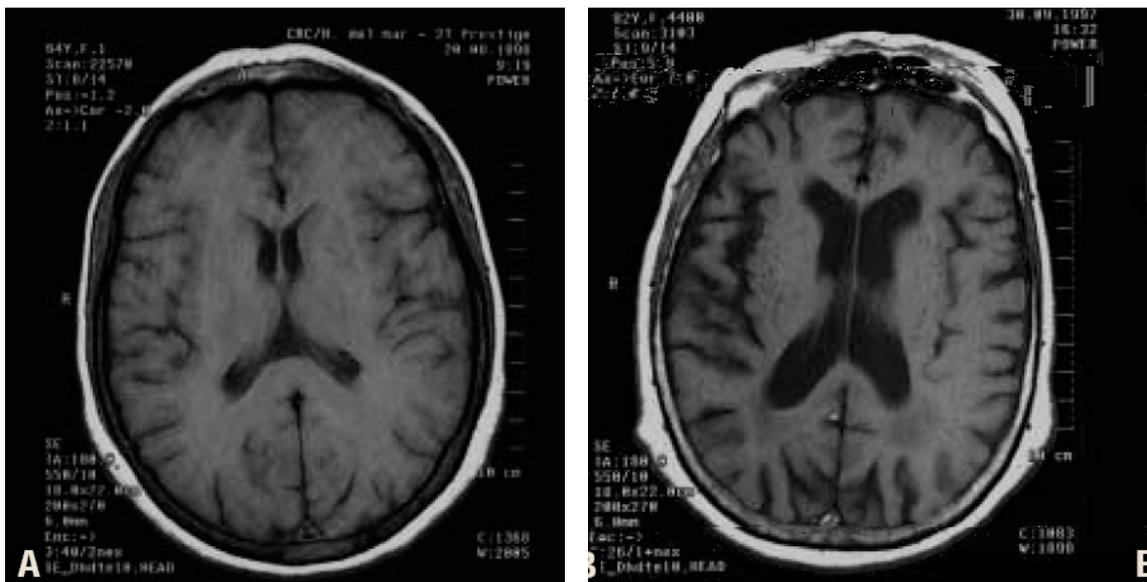


Figura 2 – imagens de ressonância magnética. A – paciente de controle não portador de Alzheimer; B – paciente portador de Alzheimer. (ref)

Tratando especificamente de neuro imagens, pode-se verificar, em A, apresentado na Figura 2, uma imagem de ressonância magnética de um paciente não portador da doença de Alzheimer. Já em B, a imagem de um paciente em que a doença se desenvolveu. É possível notar uma degeneração significativa na área dos ventrículos, porém o aprofundamento dos sulcos cerebrais fornece um indicativo considerável da existência da doença.

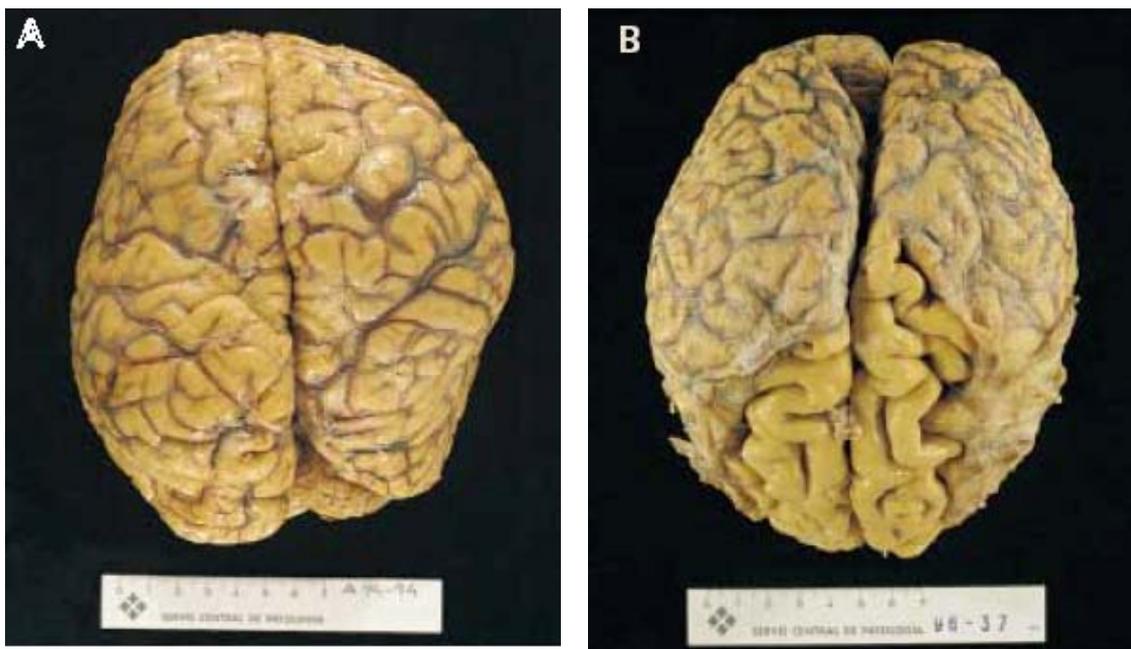


Figura 3 –Cérebros post-mortem de: A –não portador de Alzheimer; B – portador de Alzheimer

Na Figura 3 são apresentados um cérebro post mortem de uma pessoa não portadora e o de uma portadora, respectivamente, após a remoção da meninge; vê-se claramente que os sulcos cerebrais do cérebro afetado pelo mal de Alzheimer são mais profundos, e que o cérebro é, de certo modo, mais esparso, e o volume cortical, menor.

Analisando a Figura 2 e a Figura 3, de maneira conjunta, assim como discutido anteriormente, o mal de Alzheimer está diretamente relacionado à atrofia do córtex.

Embora seja possível avaliar tal aspecto visualmente, a comparação do grau de atrofia de um dado cérebro é feita, atualmente, com base na experiência clínica do radiologista, pois, como o cérebro de um indivíduo nunca é igual ao de outro, não se pode gerar uma comparação direta entre eles. O presente trabalho propõe, portanto, uma alternativa de comparação, fornecendo embasamento e ferramentas computacionais que permitam a definição de cérebros médios para uma população em questão, dessa forma contribuindo com uma base sólida e estatisticamente representativa para a efetiva avaliação da atrofia cerebral.

2.5 Para saber mais

Toda a metodologia de diagnóstico apresentada brevemente compõe o consenso geral do meio médico, porém, como já citado, fornece apenas indícios da ocorrência e de direcionamento para o processo de tratamento. Pode-se dizer que, “por indução”, baseando-se em casos anteriores e conhecimento prévio do médico, diagnostica-se com um grau considerável de certeza um dado paciente como sendo ou não portador do mal de Alzheimer; porém, a medicina carece, ainda hoje, de um método definitivo que permita dizer com segurança absoluta que um dado paciente sofre ou não dessa doença. O que se pode, até que a fundamentação de metodologia seja definitiva, é melhorar a certeza fornecida pelos métodos atuais de diagnóstico.

Informações sobre a doença de Alzheimer e sobre demência em geral são extremamente abundantes, hoje em dia. Resta saber quais dessas informações são confiáveis, visto que pouco se sabe ainda a respeito de muitos aspectos dessa doença.

Dentre os livros consultados durante a elaboração deste trabalho, o de Peña-Casanova (1999), financiado pela fundação “La Caixa”, escrito em espanhol, e disponível em (CcAz, 2004), apresenta de maneira simples e objetiva os diversos aspectos da doença, abordando, a etiologia, o diagnóstico, a farmacologia, a sintomática e o manejo de portadores da doença por cuidadores. Essa referência é indicada, tanto para pessoas da área médica, quanto para cuidadores, pesquisadores de outras áreas e familiares com parentes portadores da doença.

Existem vários portais digitais a respeito da doença de Alzheimer. Dentre os mais confiáveis, podemos citar:

Convivendo com Alzheimer (CcAz, 2004) – atua como um portal para cuidadores e esclarece sobre aspectos gerais da doença. Possui uma ótima seção com material sobre demência e Alzheimer, assim como textos específicos para cuidadores, todos eles disponíveis para download. Esta página é associada à ABRAZ – Associação Brasileira de Alzheimer.

Alzheimer Association (Alz, 2004) – Portal contendo informação geral sobre a doença. O ponto forte é a seção a respeito das inovações científicas relacionadas à doença. Atua ainda como um bom ponto de entrada ao estudo da doença.

Alzheimer's Disease International (AZ, 2004) – O ponto forte deste portal é sua lista de publicações próprias, totalmente disponíveis para acesso pela Internet.

Textos sobre a relação entre a doença de Alzheimer e os genes são:

- Peña-Casanova (1999), para uma contextualização geral;
- Selkoe (2001), texto técnico a respeito da correlação entre Alzheimer, genes e proteínas.

Capítulo 3

Imaginografia por Ressonância Magnética

O fenômeno da ressonância magnética foi primeiramente demonstrado em 1946 por Bloch (Bloch *et al.*, 1946). Porém, a primeira imagem gerada a partir do fenômeno da ressonância magnética foi produzida em 1972, por Lauterbur (Lauterbur, 1973), e, em 1974, ele produziu a primeira imagem de um animal vivo. A partir de então a tecnologia necessária para a utilização da ressonância magnética em ambiente clínico evoluiu consideravelmente, frente à imensa gama de possíveis aplicações nessa área.

O aspecto que torna a ressonância magnética tão atraente para a imaginografia médica é sua capacidade de gerar *in vivo*, de maneira não invasiva, imagens detalhadas de tecidos moles, tais como o córtex, com qualidade visivelmente superior, se comparada à técnica de tomografia computadorizada.

Ainda, a ressonância magnética fornece informação não apenas a respeito da anatomia, mas também da química e da fisiologia dos tecidos imaginografados, o que faz com que essa técnica seja classificada como uma ótima ferramenta para experimentação científica. Também é importante notar-se que a ressonância magnética não utiliza radiação ionizante, como a tomografia computadorizada e as técnicas de radiografia comuns, sendo seu princípio físico fundamentado, como será visto mais adiante, neste capítulo, na utilização de campos magnéticos e pulsos de rádio frequência, que até então não foram classificados como nocivos ao ser humano.

No entanto, a técnica possui alguns inconvenientes, e dentre eles podemos citar: o preço médio de execução por exame é consideravelmente maior que o da tomografia computadorizada; o tempo necessário para aquisição das imagens é superior ao necessário para a execução de uma tomografia.

Uma descrição aprofundada da fundamentação físico-química de imaginografia por ressonância magnética foge ao escopo deste trabalho, ficando a cargo de autores

como Haacke *et. al.* (1999). No entanto, uma visão geral do processo, assim como discussões sobre aspectos específicos das imagens geradas serão de grande valor para questões tratadas futuramente por este trabalho, no que tange à normalização de valores radiológicos necessários para a correta geração de templates.

3.1 A teoria da ressonância magnética

A teoria da ressonância magnética pode ser entendida facilmente, se analisada de maneira sistemática. A seguir, apresentar-se-á uma visão simplista, porém elucidativa, e, nas próximas seções, alguns dos detalhes concernentes mais a fundo. Sendo assim, podem-se estabelecer três etapas:

- Alinhamento
- Excitação
- Detecção de sinal de rádio frequência

O alinhamento refere-se a uma característica dos átomos em que estes tendem a se orientar paralelamente a um campo magnético externo, se a eles forem expostos. Para que tal alinhamento ocorra, o campo magnético deve ser consideravelmente grande.

Uma vez que os átomos estejam alinhados, podem ser “desalinhados” em relação ao campo, se receberem, de alguma forma, energia de uma fonte externa suficientemente grande para quebrar a tendência de alinhamento. Isso pode ser alcançado se os mesmo átomos imersos no campo magnético receberem um pulso de rádio frequência em uma frequência específica.

A detecção do sinal de rádio frequência refere-se ao fato de que, uma vez que os átomos não estejam mais expostos ao pulso de RF externos, eles tendem a se alinhar novamente com o campo magnético; porém, para tal, devem liberar a energia previamente ganha com o pulso de RF, e eles o fazem trocando energia com o meio, ou seja, liberando sinal de RF na mesma frequência em que o receberam.

A imagiografia por ressonância magnética executa os passos descritos previamente e, adicionalmente, captura os pulsos de rádio frequência liberados pelos átomos que tentam se alinhar. A interpretação desses pulsos liberados comporá a imagem.

3.2 Fundamentação Físico-química

A explicação acima, embora simplista, ilustra bem o processo. Porém, o esclarecimento de certos tópicos concernentes à química molecular e física nuclear auxiliarão no entendimento dos detalhes envolvidos. Embora essas áreas possam parecer um tanto quanto complexas, as explicações que seguem abordarão o assunto de maneira intuitiva e clara, deixando explicações mais aprofundadas, detalhamentos matemáticos, fórmulas e leis a cargo da literatura especializada.

3.2.1 Spin

Spin, ou giro, é uma propriedade atômica tal como massa atômica ou cargas elétricas. Todas as partículas atômicas (elétrons, prótons e nêutrons) possuem spin. Como o próprio nome já sugere, esta propriedade refere-se à característica de movimento circular/elíptico descrito pelas partículas. Os elétrons executam spin em uma órbita de gravitação ao redor do núcleo, e as partículas do núcleo atômico descrevem spin ao redor de seus eixos.

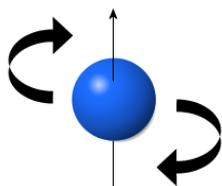


Figura 4 – Spin Nuclear

Partículas elementares não pareadas possuem um spin de $\frac{1}{2}$, e podem ser, tanto positivas, quanto negativas. O motivo pelo qual o spin atômico pode assumir um entre dois e apenas dois valores é um tanto complexo, e foge ao escopo desta explicação. Quando partículas elementares juntas formam um átomo, a partícula resultante terá, tanto um spin elétrico, quanto um spin nuclear. O isótopo do Hidrogênio chamado deutério, ^2H , consistindo de um elétron não pareado, um próton não pareado e um nêutron não pareado, terá um spin elétrico de $\frac{1}{2}$ e um spin nuclear de 1. Se duas ou mais partículas possuírem spins com sinais opostos, elas podem parear-se para eliminar o sinal observado dos spins. Este é o

caso do Hélio, porém quase todos os elementos da tabela periódica possuem ao menos um isótopo com um spin nuclear diferente de zero.

3.3 Momento magnético

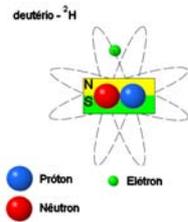


Figura 5 – Átomo deutério

Para facilitar o entendimento do conceito de spin, pode-se imaginar que a partícula gire em torno de seu próprio eixo. Se a partícula possuir um spin nuclear não pareado, isso fará com que a partícula atue como um pequeno magneto, possuindo um pólo norte e outro sul.

Isso fará com que seja gerado um vetor de momento magnético m , que é paralelo ao eixo de rotação. A direção deste momento é usualmente randomicamente distribuída, de modo que o momento magnético total, em um conjunto de partículas, seja zero.

No entanto, quando um grupo de spins é colocado sob efeito de um campo magnético externo, cada vetor de spin será afetado, e os spins alinhar-se-ão com o campo magnético externo, tal como um magneto o faria. O vetor de spin alinhar-se-á em uma das duas possíveis orientações, paralelo ou anti-paralelo ao campo externo, definindo um estado de baixa energia e um estado de alta energia.

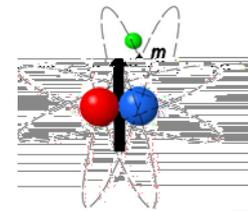


Figura 6- Momento magnético.

De acordo com as leis da termodinâmica, o número de spins no estado de baixa energia ultrapassa ligeiramente o número de spins no estado de alta energia. A diferença é muito pequena, porém significativa. É dada pela estatística de Boltzmann.

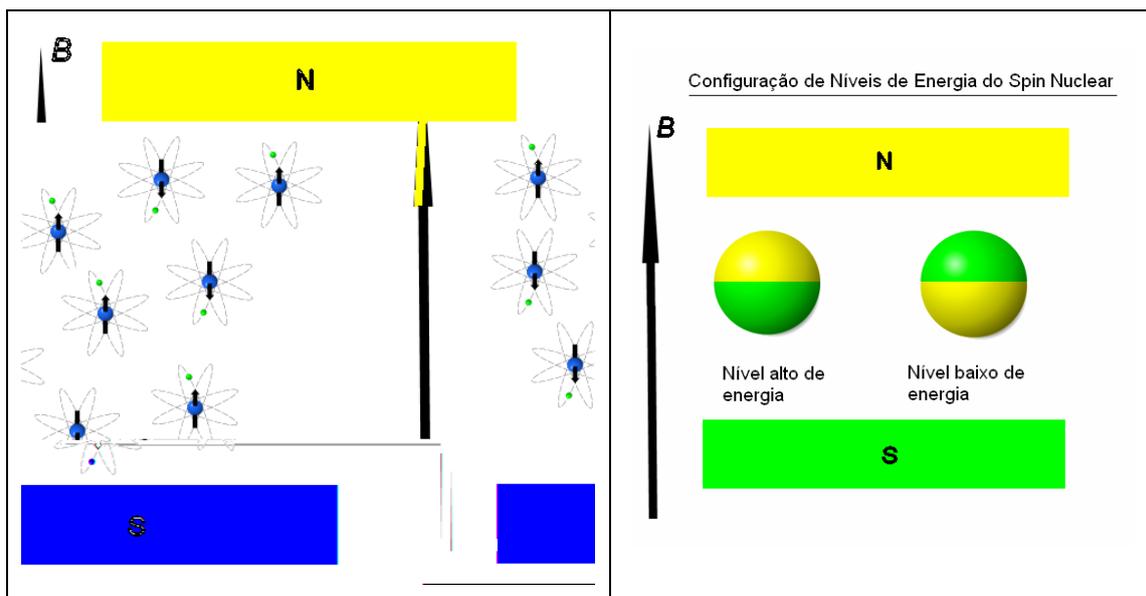


Figura 7 – Isótopos prótio de hidrogênio alinhados de acordo com os níveis de baixa e alta energia induzidos pelo campo B

3.4 Plausibilidade do Hidrogênio

Como já descrito, praticamente todos os átomos da tabela periódica possuem pelo menos um isótopo com spin nuclear diferente de zero; então, em teoria, a ressonância magnética poderia gerar imagens de qualquer átomo.

No entanto, a ocorrência estatística dos átomos deve ser grande o suficiente para que o sinal de RF liberado pelas partículas, quando se realinham com o campo magnético externo, possa ser capturado e interpretado sob a forma de uma imagem.

Assim, para gerar imagens por ressonância magnética de tecidos do corpo humano, um e apenas um tipo de átomo deve ser selecionado, e os seguintes requisitos devem ser contemplados:

- Deve ser abundante no objeto de estudo.
- Deve possuir spin nuclear diferente de 0.

Dessa forma, o Hidrogênio, contemplando os dois requisitos listados anteriormente, é o átomo utilizado para a geração de imagens por ressonância magnética. A Tabela 4 sumariza algumas das características do hidrogênio.

Tabela 4 - Curiosidades e dados estatísticos sobre o Hidrogênio

Hidrogênio gasoso ocorre na natureza em quantidade pequena.
1/15.000 a 1/20.000 de partes de hidrogênio para partes de ar na atmosfera (em números de molécula)
Elemento mais abundante do universo
Um dos três elementos base de todas as moléculas orgânicas (juntamente com o C, e o O)
Base da água, que constitui cerca de 65% do corpo humano
Possui três isótopos (prótio, deutério e trítio)
Prótio 99.985 % e possui spin nuclear igual a ½
Frequência de ressonância do prótio = 42.58 MHz/T

3.5 Excitação

Se as partículas são colocadas em meio a um campo magnético B de força B_0 , elas podem absorver um próton e transitar entre os dois estados de energia. Uma partícula no nível baixo de energia que absorva um próton transitará para o estado de alta energia. No entanto, nem todo próton pode ser absorvido por uma partícula. A energia de um próton deve casar exatamente com a diferença de energia entre os dois níveis de energia. A energia E de um próton é relacionada a sua frequência ν , pela constante de Planck

$$E = h\nu \quad (3.I)$$

Uma partícula com uma rede de spin colocada no campo magnético B_0 pode absorver um próton de frequência ν , se:

$$\nu = B_0\gamma \quad (3.II)$$

Onde γ é a relação de giro magnético, que é diferente para cada tipo de partícula. Estas duas equações podem ser combinadas em uma equação que descreve a energia do próton necessário para causar uma transição entre os dois estados de spin.

$$E = h\gamma B_0 \quad (3.III)$$

Onde a energia de um próton combina com a diferença de energia entre os dois estados de spin, uma absorção de energia ocorrerá. A frequência que acarreta uma

transição entre os dois estados de energia de spin de um núcleo é chamada frequência de Larmor, ou frequência de ressonância, e é característica para cada núcleo. No caso do isótopo do hidrogênio, prótio, de interesse para a imagiografia, a frequência de Larmor é 42.58 MHz.

3.6 Ressonância

É ineficiente entender MRI em uma escala microscópica. Em uma escala macroscópica, é conveniente trocar os vetores de spin individuais por um único vetor de magneto representando o spin de todas as partículas sob efeito do mesmo campo magnético, agrupando-os em forma de uma tabela, de modo que representem a magnetização média de um ponto macroscópico para efeitos de imagiografia. Em um scanner de MRI, à temperatura ambiente, existe aproximadamente o mesmo número de partículas alinhadas com o campo magnético externo B . A posição de alinhamento, isto é, o estado de baixa energia, é favorecido com cerca de uma partícula extra para cada milhão, se comparado com a direção oposta. Isso cria uma rede ou magnetização macroscópica M apontando na direção do campo magnético principal B .

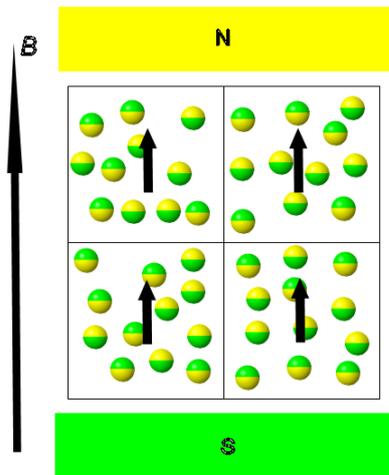


Figura 8 – Agrupamento em um vetor M principal dos vetores de spin das partículas individuais em forma de tabela

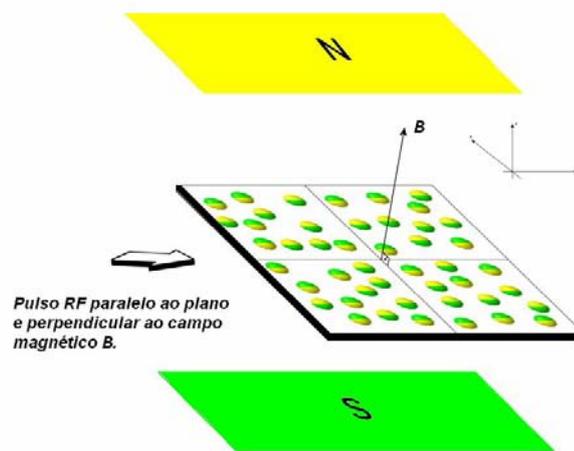


Figura 9 – Pulso de rádio frequência perpendicular à orientação do campo B_0 no sentido do quadro sendo imagiografado

Em MRI, um pulso RF (Rádio Frequência) é aplicado em direção à área do corpo que está sendo examinado. Este pulso é muito mais fraco que o campo magnético externo B , e é aplicado com utilização de um quadro de referência, ou seja, a região que se deseja imaginografar, girado perpendicularmente ao campo B . Isso faz com que as partículas na área de incidência do pulso absorvam a energia necessária para que seu spin se oriente em uma direção diferente e transite, de um estado de baixa energia, para o estado de alta energia.

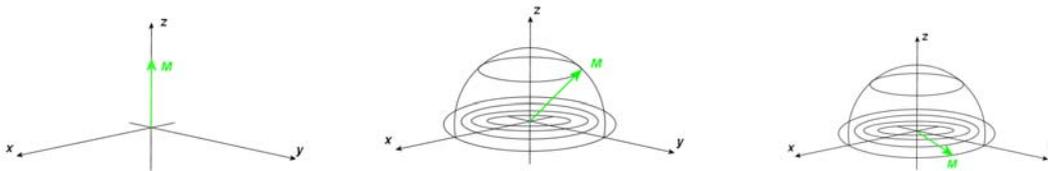


Figura 10 –Coerência de fase após recebimento de um pulso de RF

A exposição ao pulso de rádio frequência faz com que a rede de magnetização gire em espiral decrescente em torno do eixo do campo B_0 . O vetor de magnetização M roda, de uma posição longitudinal, paralela ao eixo z, a uma distância proporcional ao comprimento de tempo do pulso de RF. Após um certo período, o vetor da rede de magnetização terá girado 90 graus e acabará no plano x-y. A rede de magnetização também passará a sair de fase, uma vez que partículas diferentes irão deparar um campo magnético ligeiramente diferente. Isto é usualmente referenciado como coerência de fase.

3.7 Relaxação

Quando o pulso de RF é removido, as partículas passam a migrar novamente para o seu estado natural de alinhamento com o campo magnético externo, isto é, do estado de alta energia para o estado de baixa energia. Tal fato associa-se com a perda do excesso de energia armazenada para as partículas que se encontram ao redor. Tal liberação de energia pode então ser detectada por uma bobina no scanner MRI. A informação obtida pelo scanner é: (Narasimhan, et al, 1996) apud (Toga et al., 1996)

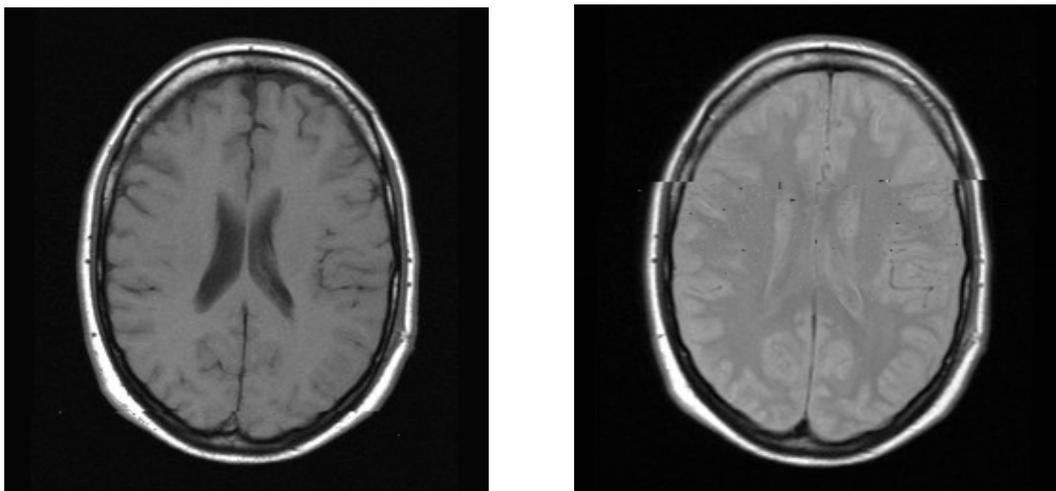


Figura 11 – Comparação entre seções axiais de um mesmo paciente executadas com pesos T1 e T2, respectivamente

- A energia liberada
- O tempo decorrido entre a emissão do pulso até que a magnetização retorne ao “normal”, também chamado de relaxação T1.
- O tempo decorrido entre a emissão do pulso até que a coerência de fase seja perdida, também chamado de relaxação T2.

Em aplicações clínicas de imagiografia por ressonância magnética, o pulso de RF é escolhido de forma a coincidir com a frequência de Larmor, do núcleo de Hidrogênio. A energia liberada é então uma estimativa do número de núcleos de Hidrogênio que, em princípio, corresponde à quantidade de água. A relaxação T1 fornece informação do meio químico da água. A substância branca aparece mais clara que a cinzenta, e áreas com alto conteúdo protéico, assim como tecido adiposo, têm maior sinal, ou seja, são mais claras. A relaxação T2 reflete os arredores de cada átomo, o que implica um contraste diferente em que líquido, áreas de desmielinização e áreas de edema no tecido cerebral mostram-se mais claros. Com essas variáveis é possível separar tecidos, uma vez que eles mostram diferentes características, em T1 e T2.

Imagens adquiridas usando diferentes relaxações são usualmente chamadas, respectivamente, T1 e T2.

Além das séries T1 e T2, existem muitas outras possíveis de serem geradas por equipamentos de imagiografia por ressonância magnética, tais como DTI, Flair e MPRage.

Cada um desses tipos de série possui características específicas, e o que produzem imagens com diferentes tipos de detalhes são realçados. Para a obtenção dessas séries basta que seja reprogramado no equipamento a seqüência de pulsos a ser utilizada.

3.8 Séries MPRage

Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo – MPRage – é um tipo de série de ressonância magnética baseado em peso T1 para aquisição de volumes tomográficos, em que apenas um segmento ou partição de um volume 3D é obtido por inversão de pulso de preparação. Após a aquisição, para todas as linhas, um tempo de espera – Delay Time (DT) – é usado para prevenir efeitos de saturação.

MPRage foi projetada para aquisição rápida com dominância de peso T1. Gradientes de Eco rápidos, tal como a MPRage, são caracterizadas pelo seu rápido tempo de amostragem, alto sinal de intensidade e contraste de imagens, enquanto se aproxima do estado estável (o eco é coletado durante o tempo em que os tecidos estão sob o efeito de relaxação T1).

A velocidade de aquisição faz desta série uma excelente alternativa para se imagiografar o córtex garantindo baixa incidência de ruídos induzidos pelo movimento relativo do paciente, diferenciação alta entre níveis de sinais e ótimo detalhamento do córtex.

Volumes capturados por esta série levam em torno de 6 minutos para serem processados, o que constitui um tempo consideravelmente rápido para seqüências de ressonância magnética.

Capítulo 4

Registro de Imagens Médicas

Registro de imagens é uma subárea de processamento digital de imagens em que se tem, como objetivo final, maximizar o grau de correlação entre duas imagens. Em geral, a tarefa de registrar imagens refere-se ao processo de encontrar uma função de mapeamento composta por transformações geométricas, de forma que, ao aplicar tal função de mapeamento em uma imagem, seja possível mapear os seus pixels aos pixels da outra. O resultado final obtido é um alinhamento espacial das imagens, em que a correlação da informação intrínseca das imagens seja maximizada.

Parece não existir um consenso em relação à terminologia usada nessa área. Ao revisar a literatura, encontram-se diferentes sinônimos para o mesmo processo computacional. Dentre os mais recorrentes pode-se citar: registro, co-registro, combinação de imagens, realinhamento de imagens e combinação multimodalidade. Normativamente, utilizar-se-á, deste ponto em diante, o termo registro de imagens, para descrever o processo de maximização da correlação de duas imagens.

Neste capítulo, devido ao fato de a área de estudo ser consideravelmente ampla, visto que nos 10 últimos anos mais de mil artigos foram publicados (Brown, 1992), e que a maioria das técnicas de registro é consideravelmente dependente da área de aplicação e do contexto (o que se reflete nas características das imagens a serem registradas), apresentar-se-á uma descrição dos fundamentos do registro de imagens focando especificamente sua aplicabilidade em imagens médicas, ramo da área de estudo concernente ao escopo deste trabalho.

Em medicina, mais especificamente na área da radiologia, a aplicação de técnicas de PDI tem-se mostrado cada vez mais recorrente, de modo a maximizar o valor clínico das imagens. Por exemplo, Wangenheim, *et al.* (1997), utilizando técnicas de compensação de movimento e morfologia matemática, identificaram calcificações dificilmente visíveis a olho nu, mesmo que observadas por um especialista. Utilizando técnicas de Segmentação e Labeling, assim como mensurações baseadas em modelo de voxel, feitas a partir de imagens de CT do tórax, Biasi *et al.* (2001) reconstruíram

corretamente a artéria aorta de um paciente, para gerar automaticamente as especificações de um steint personalizado para cada caso.

As técnicas de PDI necessárias para resolver um problema médico são em geral dependentes do contexto e do tipo de dados que se devem processar.

4.1 Razões para aplicação de registro de imagens

A necessidade de registro de imagens decorre do fato de que a imagiografia de uma mesma cena ou objeto pode ser executada em diferentes momentos, em diferentes perspectivas, a partir de diferentes dispositivos de captura ou a partir de um mesmo dispositivo de captura com calibragem diferente. Tais possibilidades geram um problema, quando se deseja analisar em conjunto as informações de diferentes exames, em busca de informação complementar.

Por exemplo, é sabido que imagens geradas pelos pesos T1 e T2 de um scanner de ressonância magnética fornecem informações diferentes a respeito da composição dos tecidos por elas representados. Suponha-se que se deseja fazer uma comparação entre imagens T1 e T2 de um mesmo paciente, capturadas em um mesmo equipamento e em um intervalo de tempo distinto. Nesse caso, o quadro poderia ser resumido da seguinte maneira:

Tabela 5 - Características relevantes para alinhamento entre séries T1 e T2 de um mesmo paciente

	Exame peso T1	Exame peso T2
período	Diferente	Diferente
Scanner	Mesmo	Mesmo
Calibragem	Diferente	Diferente
Posição do paciente	Provavelmente diferente	Provavelmente diferente
Perspectiva	Mesma	Mesma
Objeto capturado	Mesmo	Mesmo
Com marcadores	Não	Não

Ainda, ao se imaginografar uma mesma cena, ou, em medicina, um mesmo corte tomográfico, de um mesmo paciente em um mesmo estudo, variações espaciais pequenas ou grandes, assim como variações na intensidade de sinal, podem ser induzidas pelo movimento do paciente durante o exame⁴. Essas variações podem ser ruídos externos ou

⁴ A respiração, a pulsação cardíaca, convulsões ou inquietude do paciente durante o exame geram movimentos que não são acompanhados pelo sistema de coordenadas do aparato de geração de imagens,

internos ao sistema de geração de imagens, e geram um problema em estudos de modalidades como ressonância magnética funcional, em que imagens de uma mesma região funcional do cérebro devem ser geradas repetidamente em intervalos de tempos regulares, para que, ao se analisar a diferença no sinal de uma dada imagem num instante t_1 em relação a outra, gerada no instante t_0 , seja possível identificar alterações nas ativações neurais, indicando, assim, atividade neural em resposta a um estímulo gerado durante o estudo, tal como contar de trás para frente. Como já citado, até mesmo a mínima variação no posicionamento espacial da imagem inviabiliza o procedimento do exame.

Outro exemplo, o caso de estudo deste trabalho, é quando se deseja analisar de forma conjunta imagens de diferentes pacientes, para, por exemplo, gerar-se um template, ou mapa médio, o a partir de diferentes cérebros, obtidos em diferentes intervalos de tempo, e, possivelmente, a partir de diferentes aparatos de captura com calibragem provavelmente diferente. O nível de alinhamento das imagens, neste caso, é notavelmente pequeno, devido ao diferente posicionamento dos pacientes no aparato de geração de imagens, assim como pela variabilidade anatômica do cérebro humano. Assim, para que tal estudo possa ser conduzido, faz-se necessária uma etapa de alinhamento, ou de registro dessas diversas imagens.

Nas seções seguintes serão apresentadas: uma classificação dos métodos de registro de imagens, proposta em van den Elsen, *et al.* (1993), e uma discussão a respeito das transformações geométricas utilizadas atualmente.

4.2 Teoria do registro de imagens

Segundo (Brown, 1992), registro de imagens pode ser definido como um mapeamento entre duas imagens, tanto no que se refere à localização espacial, quanto no que se refere à intensidade dos valores de pixel.

culminando em diferenças espaciais em imagens geradas de uma mesma região anatômica em tempos diferentes, mesmo que a variação de tempo seja consideravelmente pequena.

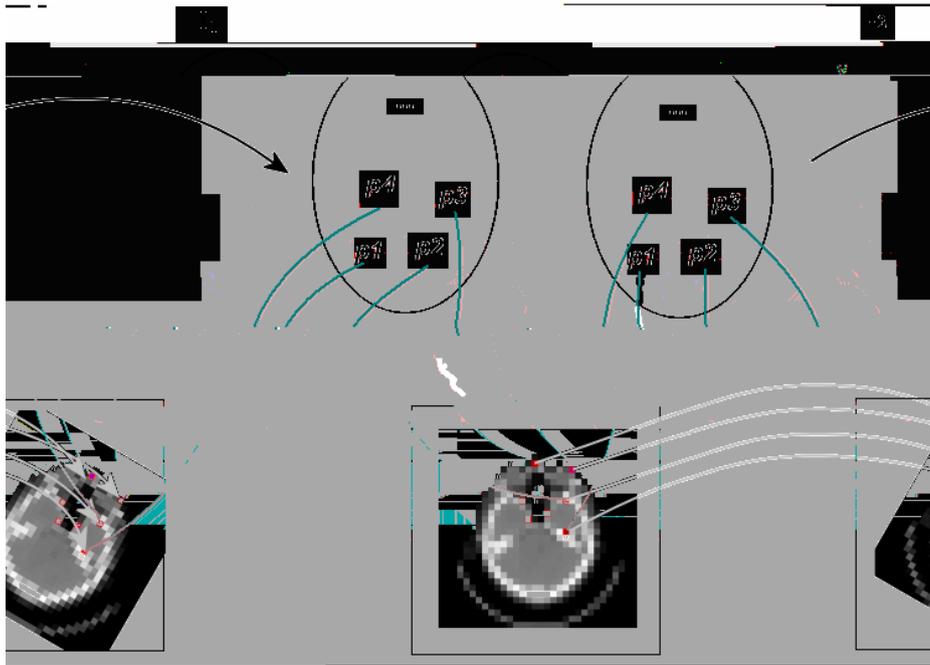


Figura 12 –Exemplo esquemático do processo de registro de imagens

Definindo essas imagens como matrizes bidimensionais de um tamanho arbitrário, denotadas por I_1 e I_2 onde $I_1(x,y)$ e $I_2(x,y)$, e onde cada par coordenado (x,y) representa a intensidade do ponto da imagem denotada pelas coordenadas cartesianas x e y , o mapeamento entre duas imagens pode ser expresso como:

$$I_2(x, y) = g(I_1(f(x, y))) \quad 4.I$$

Onde f é uma transformada espacial de coordenadas em duas dimensões, isto é:

$$(x', y') = f(x, y) \quad 4.II$$

E g é uma transformação radiométrica de intensidade em uma dimensão.

O problema de registro é a tarefa envolvida em encontrar as transformações ótimas - espacial e de intensidade -, de modo que as imagens sejam igualadas em relação à fonte de não alinhamento. As transformações de intensidade não são freqüentemente necessárias, exceto, por exemplo, em casos onde há troca entre os sensores de captura de imagens (CT-MR, por exemplo). Conseqüentemente, se as imagens são igualadas exatamente, então qual informação pode ser extraída? Encontrar as transformações geométrico-espaciais é geralmente o ponto chave de qualquer problema de registro de

imagens. Isto é freqüentemente expresso parametricamente como duas funções univariadas, f_x e f_y :

$$I_2(x, y) = I_1(f_x(x, y), f_y(x, y)) \quad 4.III$$

que podem ser mais naturalmente implementadas. Se a transformação geométrica puder ser expressa como um par de funções separáveis, isto é, como duas operações de análise de linha unidimensionais e seqüenciais, estas poderão ser usadas para computar as transformações.

$$f_x(x, y) = f_x(x, y) \circ f_y(x, y) \quad 4.IV$$

Uma vez definido o modelo de mapeamento, ele deve ser aplicado iterativamente, e uma rotina de correlação entre as imagens deve ser executada, de modo a minimizar as distorções existentes entre o par de imagens sendo alinhadas. Esta rotina novamente pode levar em consideração apenas as componentes geométricas distorcidas ou ser baseada na função de intensidade de sinal das imagens.

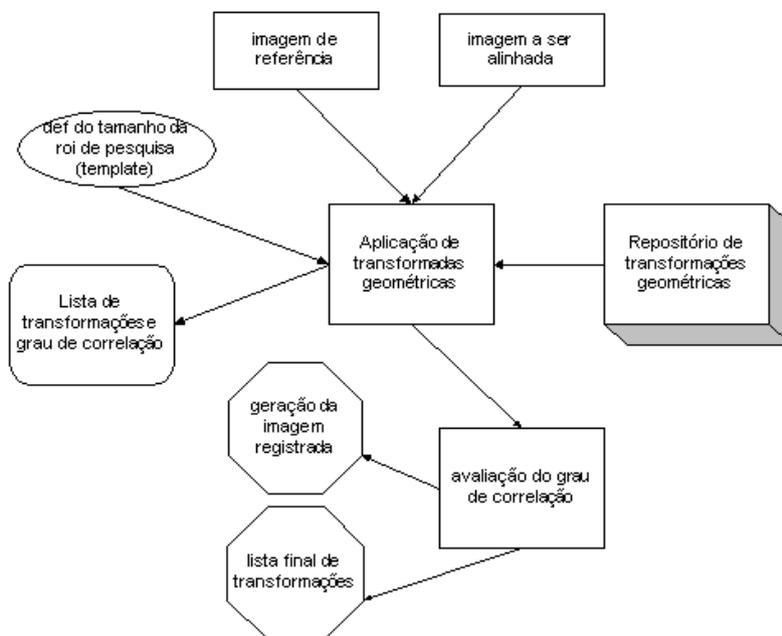


Figura 13 –Diagrama geral do processo de registro de imagens

Uma vez que um valor ótimo de correlação entre as imagens é obtido, as transformações geométricas e de intensidades são registradas e então aplicadas à imagem

sendo alinhada, obtendo-se, assim, uma nova imagem registrada em relação à imagem de referência.

As métricas de quantização da qualidade do registro são, no entanto, dependentes da natureza da distorção e de quão bem a métrica de correlação entre as imagens pode mensurar sua magnitude.

A Figura 13 apresenta um modelo esquemático do processo de registro de imagens, contemplando-se todas as etapas e componentes do processo.

- I. Dimensionalidade
- II. Natureza da base do registro
 - a. Extrínseco
 - b. Intrínseco
 - c. Não baseado em imagem
- III. Natureza da transformação
 - a. Rígida
 - b. Afim
 - c. Projetiva
 - d. Curvada
- IV. Domínio da transformação
- V. Interação
- VI. Procedimento de otimização
- VII. Modalidades envolvidas
 - a. Mono-modal
 - b. Multimodal
 - c. Modalidade para modelo
 - d. Paciente para modalidade
- VIII. Assunto (Subject)
 - a. Intra-assunto
 - b. Inter-assunto
 - c. Atlas
- IX. Objeto

Figura 14 –Critérios de classificação dos métodos de registro de imagens, de van den Elsen

A seguir será apresentada uma classificação detalhada dos métodos de registro de imagens, e serão abordados todos os aspectos que devem ser levados em consideração para escolha do método ideal de registro a ser empregado para cada tipo de aplicação de registro de imagens.

4.3 Classificação dos métodos de registro

Em van den Elsen *et al.* (1993) é postulada uma lista de critérios ratificados por autores como Brown (1992) e Maintz (1998), na qual os métodos existentes para registro de imagens podem ser classificados quanto a dimensionalidade, natureza da base do registro, natureza da transformação, domínio da transformação, grau de interação, procedimentos de otimização, modalidades envolvidas, assunto e objetos.

O modelo define nove critérios, subdivididos, por sua vez, em outros tantos, de modo a serem pesquisados e classificados, para a correta escolha do método de registro ideal para uma dada aplicação.

A seguir serão descritos os nove critérios de classificação. Uma explicação mais detalhada acompanhada de exemplos desses critérios para classificação dos métodos de registro pode ser encontrada em Maintz (1998).

4.3.1 Dimensionalidade

Este critério refere-se à dimensão em que os dados a serem registrados se encontram. Imagens são dados tipicamente bidimensionais, porém aparelhos de imagiografia médica geram volumes tomográficos em que toda a parte examinada do corpo é imaginografada em forma de imagens planas que, se recompostas, utilizando-se estruturas de se (□ de ão m)9(ais)]TJ0lume as os n traverC /irensTJ±0.0005

obtidos pelo processo de registro, ou seja, a minimização das diferenças entre as imagens, é mais precisa.

Exemplos deste caso são mamografias, fotos artísticas, fotos de satélite e cortes tomográficos isolados. Em geral, esse é o caso de dimensionalidade de menor complexidade para o registro de imagens.

3D para 3D – normalmente aplica-se para o registro de dois conjuntos volumétricos de dados. Devido à quantidade de dados processada nesta categoria, os algoritmos são em geral mais custosos, computacionalmente, e o grau de minimização de diferenças é menor, devido a problemas inferidos por características intrínsecas ao modelo de geração de imagens, tal como o problema do efeito de volume parcial, das lacunas entre os cortes (gap), ou da reformatação volumétrica.

Exemplos deste caso são: registros de volumes de MR com volume de MR ou volume de MR com volume de CT.

2D para 3D – neste caso, imagens bidimensionais são registradas em um volume tomográfico. Apresenta custo mediano e qualidade superior à dos registros 3D/3D, porém inferior à do registro 2D/2D.

Exemplos deste caso são: registro de atlas cerebrais, tal como Talairach e Shaltembrand a um volume de CT; registro de raio-x intra-operatório com volumes de MR.

A dimensionalidade também se refere a séries temporais, como as obtidas em ressonância magnética funcional ou tomografias computadorizadas com agente de contraste. Neste caso, outra dimensão, o tempo, é adicionada à dimensão total da informação que está sendo registrada.

4.3.2 Natureza da base do registro

A base do registro refere-se a quais parâmetros serão adotados para executar a tarefa de correlação de imagens. Existem basicamente duas possibilidades: basear a estratégia de registro em objetos externos introduzidos no espaço da imagem, pontos de referência, o que é referenciado na literatura como base de registro extrínseca à cena; e,

utilizar informação auto-contida na imagem, o que é referenciado como base de registro intrínseca à cena.

Base extrínseca

Técnicas de registro baseadas em objetos externos, que são selecionados de modo a serem bem visíveis e distinguíveis facilmente, são, em geral, mais fáceis, rápidas e passíveis de automatização. Em imagens médicas, exemplos de marcadores externos são o quadro estereotáxico, pastilhas de vitamina B coladas à pele com fita adesiva.

Base intrínseca

Métodos intrínsecos utilizam como parâmetro de registro exclusivamente informações contidas intrinsecamente nas imagens. Sendo assim, existem duas possíveis abordagens para a aplicação de métodos intrínsecos:

- Identificar marcadores anatômicos – são pontos pertinentes às imagens que podem ser identificados por meio de segmentação de imagens. Tais pontos devem ser invariantes, mesmo na presença de distorções. Alguns exemplos de marcadores anatômicos do cérebro humano são: o assoalho do 4º ventrículo, a comissura anterior, a comissura posterior.
- Valoração de pixel/voxel – é considerada toda informação contida na imagem, ou seja, todos os pixels/voxels da imagem são processados.

4.3.3 Natureza da transformação

Refere-se ao tipo, ou tipos de transformações geométricas utilizadas pelo processo de registro de imagens. Em geral elas podem ser:

- Rígidas
- Afins
- Projetivas
- Curvas ou Elásticas

A natureza das transformações geométricas desempenha um papel vital no processo de registro de imagens, e, devido a isso, serão abordadas em detalhes, mais adiante, neste capítulo.

Resta ressaltar que a natureza da transformação define a qualidade do registro obtido, dependendo diretamente da origem da distorção existente entre as imagens.

4.3.4 Domínio da transformação

As transformações geométricas, ou funções de mapeamento de imagem, podem ainda ser categorizadas de acordo com o domínio de aplicação, ou seja, podem ser globais, quando a mesma transformação ou composição de transformações é aplicada a toda a imagem, ou locais, quando diferentes transformações são aplicadas a regiões específicas da imagem, sendo aceitável manter inalteradas uma ou mais regiões da imagem.

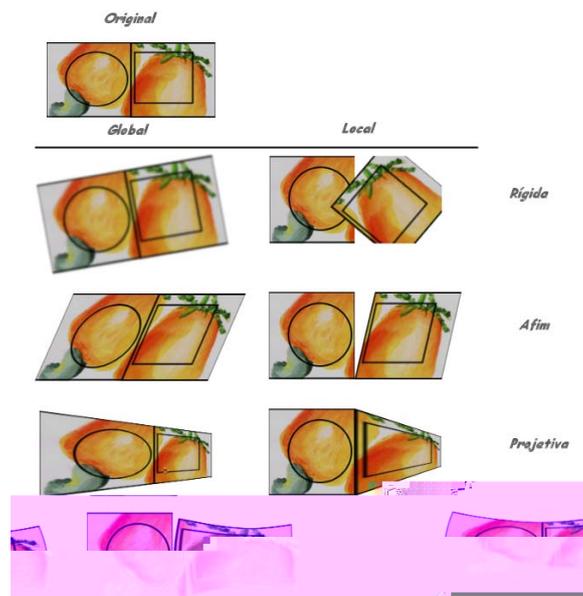


Figura 15 – Domínios das transformações geométricas

Nos métodos de registro atuais (Brown, 1992), as transformações rígidas, afins e projetivas são aplicadas, via de regra, em escopo global, e as transformações curvadas, em escopo local.

4.3.5 Interação

Métodos de registro podem ser:

Automáticos – quando apenas as duas imagens a serem registradas são fornecidas ao procedimento, e se têm, como resultado, as imagens registradas.

Semi-automático – quando, além de fornecer as imagens, um certo nível de iteração do usuário é requerido, de modo a maximizar a qualidade do registro. Exemplo desta categoria seria o registro de imagens baseado em pontos de referência definidos pelo usuário, em que este, manualmente, indica ao sistema onde se encontram os pontos de referência, ou landmarks, que devem ser utilizados pelo processo de registro.

Em registro de volumes tomográficos cerebrais, pesquisas atuais sugerem que as comissuras posterior e anterior, juntamente com o plano mediano do cérebro, definem landmarks acurados para um processo de registro; porém, identificar as comissuras é uma tarefa complexa, de visão computacional, na qual os resultados obtidos até então têm-se mostrado sujeitos a falhas e incoerências.

Manual – esse grau de iteração é definido pela necessidade de atuação constante do usuário. Geralmente, métodos manuais de registros podem requerer:

- Especificação dos pontos de controle (landmarks)
- Especificação das transformações geométricas a serem aplicadas
- Inspeção manual do grau de correlação entre as imagens em processo de registro.

Como todo procedimento em informática, ao abrir mão das facilidades de um processo automático o usuário ganha em qualidade de correlação das imagens, pois a supervisão humana ainda apresenta o melhor controle de qualidade, em se tratando da validação da correlação das imagens, desde que analisadas por um especialista que entenda o processo e o significado das imagens (no caso de imagens médicas, a anatomia).

Outro fator que concorre a favor da abordagem manual é que, com a iteração constante do usuário, muito do processamento desnecessário, executado pelos métodos que primam pela automação ou semi-automatização do registro de imagens, é descartado, pois os métodos automáticos e semi-automáticos em geral utilizam estratégias de maximização da correlação executando uma busca num espaço de possibilidades de transformações, definida por uma heurística pré-estabelecida, o que fatalmente leva a uma pesquisa exaustiva das possibilidades.

4.3.6 Procedimento de otimização

O processo de otimização define o quão próxima a função de mapeamento M aproxima a imagem sendo registrada da imagem de referência por meio da maximização da função de custo C , que pode ser decomposta em dois termos

$$C = -C_{\text{similaridade}} + C_{\text{deformação}} \quad 4.V$$

$C_{\text{similaridade}}$ representa o custo do algoritmo de registro, ou seja, o custo de se verificar a similaridade entre uma imagem e outra

$C_{\text{deformação}}$ representa o custo associado às transformações utilizadas pelo processo de registro.

É função do procedimento de otimização tornar o processo de registro o mais eficiente possível, direcionando a rotina de maximização de similaridade de modo a verificar seqüencialmente combinações de transformações que surtam melhor resultado.

4.3.7 Modalidades envolvidas

As modalidades de exames envolvidas dizem respeito à origem dos sets de imagens a serem registrados e desempenham grande influência no método de registro a ser adotado. Imagens que sejam provenientes da mesma modalidade possuem uma função de gradiente de intensidade luminosa mais próxima das originadas por modalidades diferentes. Ainda, imagens de modalidades diferentes possuem

possivelmente diferentes resoluções e diferentes tipos de espaçamento entre cortes tomográficos, o que influi consideravelmente na estratégia a ser adotada.

Mono-modal – neste caso, o conjunto de imagens a serem registradas provém de uma mesma modalidade. Exemplos de aplicação do registro mono modal podem ser encontrados entre a necessidade de se registrar imagens de RM de um mesmo paciente, mas de tempos de relaxação diferentes, como é o caso da T1 e T2, ou, em ressonância funcional, de se registrar imagens de um mesmo paciente sob diferentes tipos de estímulos externos.

Multimodal – neste caso, o conjunto de imagens a serem registradas provém de modalidades diferentes. Este tipo de registro é necessário quando se deseja estudar características únicas de cada um dos tipos de imagens de maneira integrada. Exemplos desta modalidade são o registro de imagens de tomografia que definem bem estruturas duras como osso, e imagens de ressonância que definem bem tecidos moles, como o córtex e o registro de RM com exames PET.

Modalidade para modelo – neste caso, as imagens são registradas a uma imagem sintética, ou modelo previamente estabelecido. Um exemplo desta modalidade é o registro de imagens de TC ou RM com imagens esquemáticas do córtex de Atlas cerebrais, tais como Talaraich e Shaltembrand.

Paciente para modalidade – neste caso, imagens como de raio X são geradas de um paciente e registradas a landmarks de um equipamento, tal como no caso do tratamento de radioterapia. O registro de imagens auxilia no correto posicionamento do paciente em relação ao equipamento de emissão de raios X.

4.3.8 Casos

Os casos de registro dizem respeito a quais pacientes elas pertencem, Se as imagens de referência e a ser alinhada provém de um mesmo paciente, este é dito um caso Intra paciente.

No caso de a imagem de referência e de aquela a ser registrada serem de pacientes diferentes, este é dito um caso Inter pacientes.

Por último, no caso de uma das imagens a ser registrada provir de um paciente e a outra de um banco de dados de imagem, ou modelo sintético, este é dito um caso de Atlas.

Conhecer o caso de registro é um dos aspectos mais importantes para se definir o método de registro ideal para o caso. Uma vez que o caso de registro esteja definido, a seleção da métrica de transformações é praticamente automática.

Em um exemplo em que se deseja registrar imagens de um mesmo paciente, ou seja, um caso inter paciente, é sabido que transformações curvas não serão necessárias, visto que os objetos a serem alinhados têm a mesma forma.

4.3.9 Objeto

O objeto, ou região anatômica a ser alinhada é o último quesito a ser considerado para que se defina de maneira precisa o método certo para registro de imagens médicas. Como citado, diz respeito à específica região imaginografada que se deseja registrar. Conhecer a priori o objeto imaginografado compõe o conhecimento global do ambiente de trabalho e facilita os processos de registro automático e semi-automático.

Quando se deseja desenvolver um método de registro semi-automático para córtex cerebral, como é o caso deste trabalho, é de extrema importância saber que as imagens de trabalho conterão o objeto de estudo; de outra forma, a metodologia de identificação automática dos pontos de referência não será processada corretamente.

4.4 Transformações

Uma característica fundamental do processo de registro de imagens é o tipo de transformação espacial ou mapeamento necessário para corretamente sobrepor duas imagens. Embora muitos tipos de distorções possam estar presentes em cada imagem, a técnica de registro deve selecionar a classe de transformações que irá remover apenas as distorções espaciais entre as imagens devido a diferenças de aquisição, e não devido a diferenças das características de cena.

As transformações geométricas são apresentadas na Figura 16, e estão organizadas em ordem crescente de complexidade, de acordo com seu domínio:

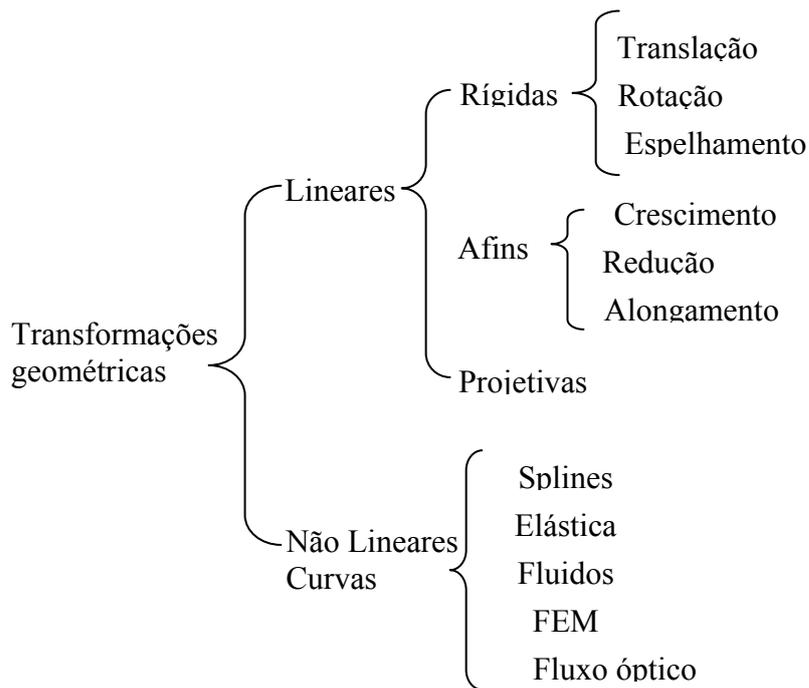


Figura 16 - diagrama de transformações geométricas

A seguir, serão descritas, detalhadamente, as transformações previamente apresentadas. Para exemplificação do efeito produzido pelas transformações, elas serão aplicadas e apresentadas com base na imagem de referência apresentada na Figura 17. Esta imagem apresenta um retângulo pontilhado, para elucidação do efeito de mapeamento de pontos produzido pelas transformações geométricas apresentadas.

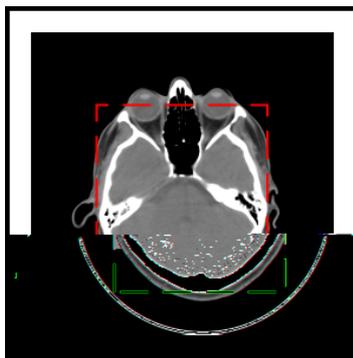


Figura 17 – imagem de referência base para exemplificação das transformações geométricas

4.4.1 Transformações Rígidas

Transformações geométricas são ditas rígidas, lineares ou euclidianas, se preservarem o comprimento e os ângulos de uma dada imagem. Isso significa que a forma da imagem, após a aplicação de uma transformação rígida, não sofrerá alterações.

Em transformações rígidas, linhas são mapeadas em linhas, planos são mapeados em planos, e círculos ainda serão círculos. As únicas características das imagens que são afetadas por transformações rígidas são a posição e a orientação, o que faz com que apenas translações e rotações sejam aplicadas.

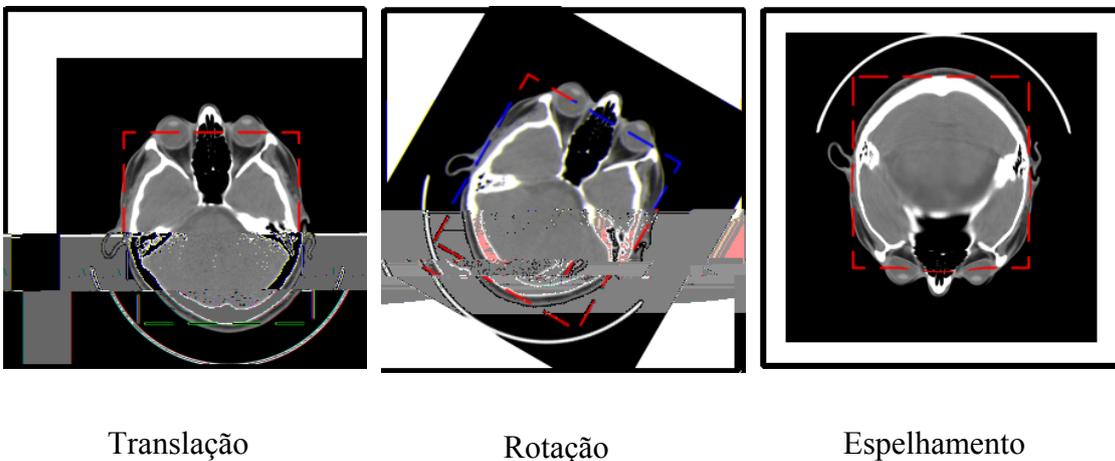


Figura 18 – exemplos de transformações rígidas

Transformações rígidas podem ser expressas matematicamente por uma composição de translações e rotações, tanto em espaços bidimensionais, quanto em tridimensionais, tal como é apresentado na fórmula 4.VI.

$$I_2(x, y) = I_1(f_x(x, y), f_y(x, y)) \quad 4.VI$$

Translação – A translação é uma transformação geométrica linear que mapeia linhas em linhas. Ela pode ser expressa de maneira matricial, como apresentado na fórmula 4.VII. O efeito produzido por essa transformação é o deslocamento do ponto transformado para uma nova posição no espaço. Se a transformação for aplicada a toda a imagem, ou volume, ela será movimentada pelo espaço de coordenadas, mantendo todos

os ângulos internos. O efeito da translação pode ser observado na imagem do canto esquerdo da Figura 18.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & p \\ 0 & 1 & 0 & q \\ 0 & 0 & 1 & r \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.VII$$

Rotação – A rotação é uma transformação geométrica linear que mapeia linhas em linhas. Pode ser expressa de maneira matricial, como mostrado nas fórmulas 4.VIII – 4.X. Como a rotação de um ponto no espaço pode ser executada em relação a qualquer um dos eixos canônicos, a fórmula 4.VIII apresenta a matriz de transformação para a rotação em relação ao eixo X, a fórmula 4.IX', em relação ao eixo Y; e a fórmula 4.X, em relação ao eixo Z.

A fórmula 4.XI apresenta a matriz composta para execução de rotação em relação aos três eixos simultaneamente.

Todas as matrizes formulam a rotação em relação ao ponto de origem dos eixos canônicos. Para obtenção de rotação em relação a um ponto arbitrário, basta executar a translação do ponto a ser girado para o ponto arbitrário, aplicar a matriz de rotação e, então, transladar novamente o ponto na mesma ordem de grandeza, porém com valores invertidos. O efeito de rotação pode ser visto na imagem de centro da Figura 18.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\alpha & \text{sen}\alpha & 0 & 0 \\ -\text{sen}\alpha & \cos\alpha & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.VIII$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\beta & \text{sen}\beta & 0 \\ 0 & -\text{sen}\beta & \cos\beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.IX$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\delta & 0 & -\text{sen}\delta & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \text{sen}\delta & 0 & \cos\delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.X$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\alpha & \text{sen}\alpha & 0 & 0 \\ -\text{sen}\alpha & \cos\alpha & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\beta & \text{sen}\beta & 0 \\ 0 & -\text{sen}\beta & \cos\beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \cos\delta & 0 & -\text{sen}\delta & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ \text{sen}\delta & 0 & \cos\delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XI$$

Como a transformação de rotação aplicada a imagens discretas representadas em forma de matrizes de pixels pode possivelmente gerar pontos sobrepostos e lacunas, torna-se necessária uma etapa adicional, em que os pontos faltantes devem ser interpolados. Tal processo será descrito em detalhes mais adiante, neste capítulo.

Reflexão - A reflexão produz o efeito de uma imagem invertida ou espelhada, tal como apresentado na imagem do canto direito da Figura 18. As fórmulas 4.XII, 4.XIII e 4.XIV apresentam, respectivamente, as matrizes de reflexão em relação ao eixo X, eixo Y e eixo Z.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XII$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XIII$$

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XIV$$

4.4.2 Transformações Afins

Transformações afins são generalizações das transformações euclidianas em que várias linhas são mapeadas em uma única linha, e vice versa. O comprimento e os ângulos não são mantidos.

Em figuras geométricas, pode-se observar que os resultados visuais obtidos são: círculos mapeados em elipses, linhas mapeadas em linhas, e retângulos mapeados para paralelogramos.

Redimensionamento – Esse tipo de transformação geométrica diminui e aumenta o tamanho de uma imagem. O redimensionamento pode obedecer a um dada relação, em que a proporção entre a largura da imagem, altura e espessura é mantida ($p = q = r$), ou não ($p \neq q \neq r$). Um caso em que um redimensionamento de encolhimento é executado e as proporções entre p , q e r são mantidas pode ser observado na imagem do canto esquerdo da Figura 19.

A fórmula 4.XV apresenta a matriz de transformação do redimensionamento.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p & 0 & 0 & 1 \\ 0 & q & 0 & 1 \\ 0 & 0 & r & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XV$$

Nota: em alongamentos de imagens, faz-se necessária uma etapa adicional de interpolação, que poderá ser linear, bilinear, trilinear ou bicúbica, dentre outras.

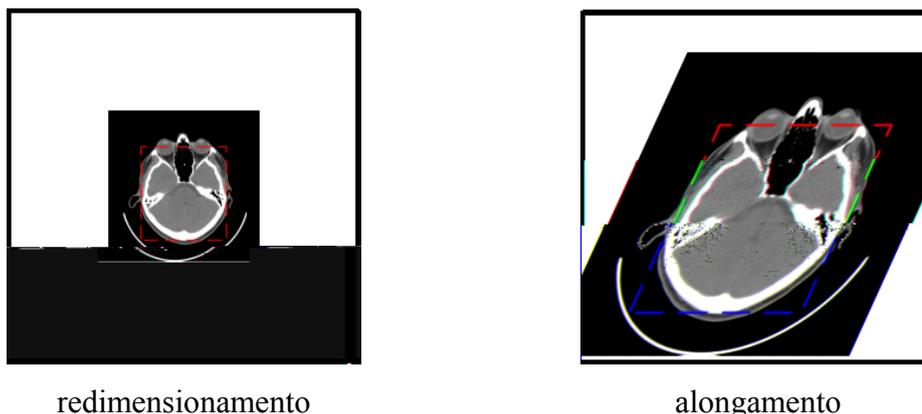


Figura 19 exemplos de transformações afins

Alongamento – A transformação geométrica de alongamento produz o efeito de, como o próprio nome sugere, alongar uma dada imagem em relação ao eixo definido.

O que classifica esse tipo de transformação como afim é o fato de os ângulos internos não serem mantidos, como pode ser observado pelo quadrado vermelho sobreposto à imagem do canto direito da Figura 19.

A fórmula 4.XVI apresenta a matriz de transformação do alongamento.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & a & 1 \\ 0 & 1 & b & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad 4.XVI$$

4.4.3 Transformações Projetivas

Transformação projetiva é o caso mais geral das transformações lineares, e é necessário que se usem coordenadas homogêneas⁵, devido ao fato de que, nessa classe de transformações, deseja-se representar a idéia de infinito, e um plano de visualização deve ser apresentado em perspectiva, tendo seu ponto de fuga definido em algum lugar dentro ou além do espaço de clipping. A teoria da projetividade de um plano postula que,

⁵ Para a conversão de pontos do espaço para pontos em coordenadas homogêneas, basta que dividamos a coordenada por w, logo $P(x,y) = P^3(w.x,w.y,w)$ e vice, versa.

dado um ponto em um espaço homogêneo, representado pelas coordenadas (x,y,z,w) e as coordenadas (x',y',z',w') , uma transformação projetiva terá a seguinte forma:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ w' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} & p_{14} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} & p_{24} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} & p_{34} \\ p_{41} & p_{42} & p_{43} & p_{44} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{bmatrix} \quad 4.XVII$$

A fórmula 4.XVII apresenta a equação matricial da transformação projetiva. Como se pode observar, a matriz 4x4 definida pelos pontos $p_{11} - p_{44}$ definirá, em última instância, a forma da transformação. A grande vantagem da transformação projetiva reside no fato de que os valores da matriz de transformação não estão limitados ao espaço $[0,1]$, o que permite que quaisquer transformações sejam definidas.

Um ponto interessante das transformações projetivas é o fato de ser possível mapear pontos da imagem a ser transformada para pontos no infinito, e vice-versa. Isso nos permite produzir efeitos de profundidade, curvatura e qualquer outro tipo de função de qualquer grau que possa ser mapeada de maneira polinomial.

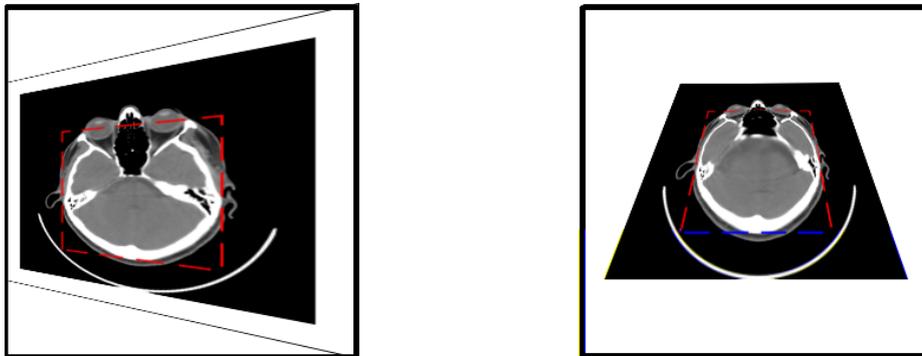


Figura 20 - exemplos de transformações projetivas

4.4.4 Transformações Curvas

As transformações curvas têm como objetivo mapear os pontos do espaço de coordenadas de acordo com uma transformação curva. As transformações curvas mais comuns são Bezier e Spline.

É interessante notar que as transformações curvas são um caso particular das transformações projetivas, visto que, dependendo da matriz de transformação adotada, é possível mapear pontos de uma reta, na imagem de origem, em pontos em uma curva, na imagem de destino.

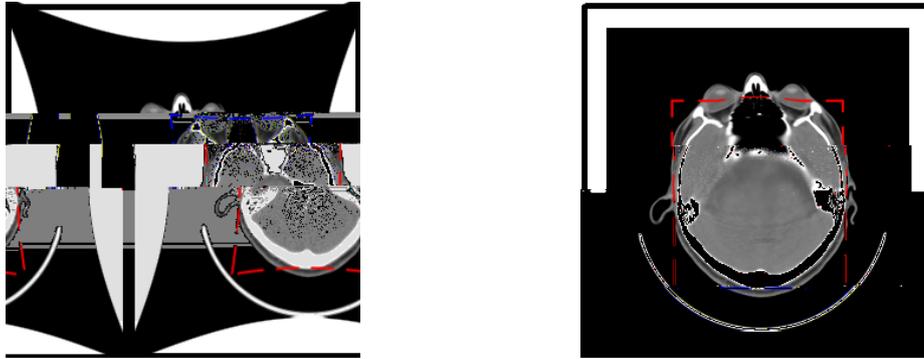


Figura 21 – exemplos de transformações curvas

4.5 Interpolação de imagens

Existem diversas formas de se obter a interpolação de funções. No caso genérico, onde se deseja obter a interpolação de um ponto, dada uma função polinomial que descreve uma curva, a análise numérica fornece opções, como a interpolação de Lagrange, a fórmula interpoladora de Newton e os nós de Chebyshev.

Para o caso da interpolação de funções bidimensionais lineares, ou seja, o caso de se interpolar funções que definem imagens em que se deseja estimar valores intermediários ou recorrentes em processos de redimensionamento, podem ser utilizados modelos de interpolação computacionalmente menos custosos e matematicamente mais simples de se entender, visto que este é um caso particular da interpolação de funções.

Sendo assim, em espaço 2D discreto, mapeando linhas para linhas, podemos interpolar usando:

- Nearest Neighbor
- Bilinear
- Bicúbica

4.5.1 Interpolação Nearest Neighbor

A **interpolação por vizinho mais próximo** é o método mais simples de se interpolar os pontos de uma imagem. Ele dita que o ponto mais próximo na imagem original do ponto desejado da imagem destino deve ser buscado, e então seu valor de intensidade de sinal será atribuído ao ponto da imagem destino.

Sua formulação é simples, como segue:

$$i' = \frac{i \times w'}{w}$$

4.5.2 Interpolação Bilinear

Matematicamente, a interpolação bilinear nada mais é que uma extensão da interpolação linear para o caso bidimensional.

A idéia geral é executar a interpolação linear duas vezes. Primeiro em uma direção tal como a horizontal, e logo em seguida, na vertical.

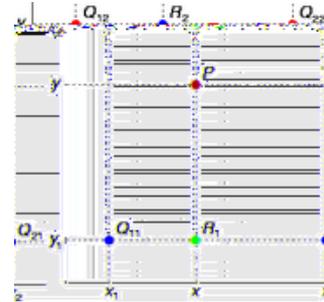


Figura 22 – ponto e vizinhos

Supondo que se deseja encontrar o valor de $P(x,y)$ em uma função f desconhecida, e assumindo que seja possível conhecer os valores de f nos quatro pontos

$Q_{11} = (x_1, y_1)$, $Q_{12} = (x_2, y_1)$, $Q_{21} = (x_1, y_2)$, $Q_{22} = (x_2, y_2)$

mais suaves, porém apresenta uma complexidade computacional consideravelmente superior à do modelo de interpolação por vizinho mais próximo.

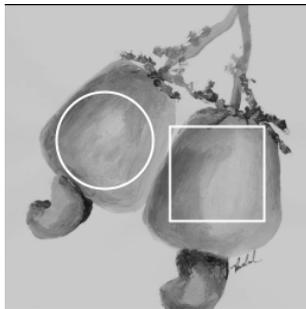
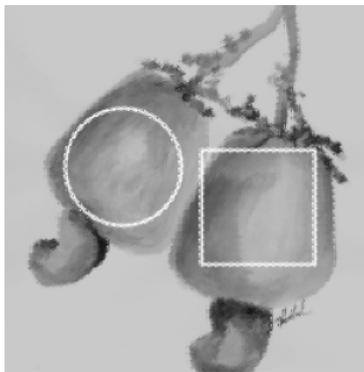


Imagem original

escala: x1.0

tamanho: 256 x 256

nº de cores: 256 (tons de cinza)

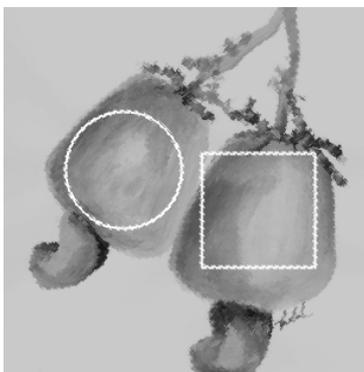


Interpolação por vizinho mais próximo

escala: x1.2

tamanho: 307 x 307

nº de cores: 256 (tons de cinza)

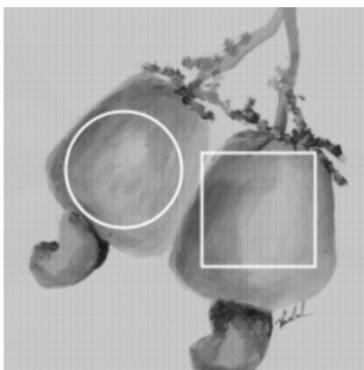


Interpolação bilinear

escala: x1.2

tamanho: 307 x 307

nº de cores: 256 (tons de cinza)



Interpolação bicúbica

escala: x1.2

tamanho: 307 x 307

nº de cores: 256 (tons de cinza)

Figura 23 - Diferentes modos de interpolação

É interessante notar, ainda, que o resultado final da interpolação bilinear é invariante em relação à ordem de interpolação, ou seja, aplica-se a interpolação linear primeiro na horizontal, e depois na vertical, e o resultado final obtido será o mesmo que se obtém com a aplicação da interpolação linear primeiro na vertical, e depois na horizontal.

4.5.3 Interpolação Bicúbica

A interpolação bicúbica é uma forma de interpolação de mais alta ordem. Utiliza a abordagem das B-Splines ou a função de interpolação cúbica para estimar o valor do ponto a ser interpolado.

No caso das B-Splines, o valor do pixel a ser interpolado é estimado levando-se em consideração os 16 pixels ao redor do ponto mais próximo do ponto a ser interpolado na imagem de origem.

Existe uma relação linear de escala entre a imagem de origem e a imagem de destino, dada por:

$$x = i w' / w$$

$$y = j h' / h$$

Em geral, um ponto (i', j') corresponde a uma posição em coordenadas reais na imagem de origem. A coordenada de pixel discreta mais próxima a (i', j') , na imagem de origem, é denotada por (i, j) e é dada pela parte inteira de x e y .

Calculando a diferença entre as coordenadas reais e inteiras na imagem de origem, obtemos os deltas de variação de coordenadas $dx = x - i$, $dy = y - j$. É fácil verificar que os deltas nada mais são que a parte fracionária das coordenadas x e y .

A fórmula descrita em 4.XXII representa a função cúbica balanceada das B-Splines, enquanto a fórmula 4.XXI fornece o valor do ponto a ser interpolado x' , y' .

$$f(x', y') = \sum_{m=-1}^2 \sum_{n=-1}^2 f(i+m, j+n) \times R(m-dx) \times R(dy-n) \quad 4.XXI$$

$$R(x) = \frac{1}{6} \times [P(x+2)^3 - 4 \times P(x+1)^3 + 6 \times P(x)^3 - 4 \times P(x-1)^3] \quad 4.XXII$$

$$P(x) = \begin{cases} x & x > 0 \\ 0 & x \leq 0 \end{cases}$$

A interpolação bicúbica é o padrão de fato em termos de qualidade de interpolação em imagens, porém demanda um alto custo computacional e implementação não trivial.

4.6 Tipos de distorções

O fator motivador da existência das técnicas de registro de imagens é o fato de que fatores internos ou externos ao sistema sendo imaginografado podem sofrer distorções, gerando, dessa forma, um não alinhamento, se as imagens forem comparadas. Outro fator decorre da necessidade de trazer imagens com conteúdo diferente, mas que compartilhem características comuns, em um mesmo sistema de coordenadas.

Tais fatores motivadores podem ser vistos como distorções induzidas nas imagens, e o entendimento dos fatores que geram tais distorções é de suma importância para que se escolha de maneira acertada o tipo de transformação e as métricas de correlação e maximização do grau de correlação entre imagens.

As causas de distorções podem ser classificadas como:

Estáticas/dinâmicas – Distorções estáticas não se alteram de uma imagem para outra, e podem ser corrigidas por meio de uma etapa de calibragem do equipamento de imaginografia. Exemplo de distorção estática é a distância entre o objeto a ser imaginografado e o equipamento de captura. A distorção dinâmica ocorre de maneira imprevisível, ou seja, de uma imagem para outra.

Internas/externas – Distorções internas ocorrem devido ao sensor de captura. Exemplos de distorções internas são: o efeito de volume parcial produzido por

equipamento de tomografia computadorizada, ou distorções em lentes de câmeras fotográficas. As distorções externas são produzidas por fatores externos ao aparato de imaginografia, tal como movimento relativo por tremor do equipamento ou suspensão de partículas no ar, entre o equipamento e o objeto imaginografado.

Geométrica /fotométrica – Distorções geométricas dizem respeito a qualquer alteração induzida na geometria da imagem. Já no caso da distorção fotométrica, a intensidade do sinal luminoso é distorcida. Exemplos de distorção geométrica são: mudança de perspectiva de captura da imagem, ou deslocamento/rotação relativa do objeto. Exemplos de distorção fotométrica são: variação de iluminação ou partículas suspensas no ar.

4.7 Métricas de análise do grau de correlação

As métricas de grau de correlação em registro de imagens são uma forma de mensurar quanto uma dada imagem está alinhada em relação à outra. Elas são, no entanto, dependentes do modelo de registro de imagens adotado.

No caso em que se consideram apenas pontos de referência definidos de maneira iterativa ou automática, apenas a correlação entre esses pontos deve ser mensurada; já no caso em que todo o conteúdo da imagem é considerado para a verificação de qualidade do registro, a correlação de todos os pixels das imagens deve ser considerada.

4.7.1 Correlação cruzada

A correlação cruzada – CC – (Cross Correlation) é a abordagem estatística básica para o registro de imagens, assim como o modelo de cálculo de métrica de correlação mais simples. É geralmente utilizada para casamento de templates ou reconhecimento de padrões. É, no entanto uma métrica de correlação, isto é, fornece uma medida de grau de similaridade entre a imagem e o template.

Para um template T (imagem) e uma imagem I (imagem), onde T é pequeno, comparado ao I , a função de correlação cruzada é dada pela fórmula 4.XXIII.

$$D(m, n) = \sum_x \sum_y [I(j, k) - T(j - m, k - n)]^2 \quad 4.XXIII$$

As variáveis m e n definem o espaço de pesquisa pelo qual a imagem de pesquisa pode ser transladada, na busca do registro, e são definidas como:

$$\begin{aligned} -M &\leq m \leq M \\ -N &\leq n \leq N \end{aligned} \quad 4.XXIV$$

A idéia básica é calcular a medida de diferença entre as duas imagens e, quando esta diferença for menor que, digamos, um Limiar de qualidade $Thr_D(m, n)$, dir-se-á que o registro foi encontrado.

$$Thr_D(m, n) \leq D(m, n) \quad 4.XXV$$

Considerando que a medida de diferença no registro calculada pela correlação cruzada pode ser influenciada por diversos fatores, podemos decompô-la nos seguintes termos:

$$D(m, n) = D_1(m, n) - 2D_2(m, n) + D_3(m, n) \quad 4.XXVI$$

onde:

$$D_1(m, n) = \sum_j \sum_k [I(j, k)]^2 \quad 4.XXVII$$

$$D_2(m, n) = \sum_j \sum_k [I(j, k) \times T(j - m, k - n)]$$

$$D_3(m, n) = \sum_j \sum_k [T(j - m, k - n)]^2$$

Onde o termo $D_3(m, n)$ representa o somatório da energia da imagem de pesquisa ou template, o que gera um valor constante e independente das coordenadas (m, n) . A energia da imagem abaixo da janela de pesquisa é representada pelo primeiro termo $D_1(m, n)$, e varia lentamente, à medida que a janela de pesquisa é convolucionada pela imagem de referência.

O termo $D_2(m, n)$ é a correlação cruzada entre a imagem de referência e a imagem de pesquisa ou template. Quando, através da convolução da imagem de pesquisa, a mesma queda sobre a região a ser registrada, a medida de diferença tenderá a zero, indicando um casamento.

No entanto, a magnitude correlação cruzada não é sempre uma métrica de correlação adequada, porque a energia da imagem é variável, dependendo da posição da janela de pesquisa, o que pode acarretar que a correlação cruzada alcance um valor alto, mesmo em lugares onde não acontece um casamento.

Essa dificuldade, no entanto, pode ser resolvida, utilizando-se uma versão normalizada da correlação cruzada.

4.7.2 Correlação Cruzada Normalizada

A correlação cruzada normalizada é dada pela fórmula 4.XXVIII, e sua medida de diferença, pela fórmula 4.XXIX.

$$C(u, v) = \frac{\sum_x \sum_y |T(x, y)I(x - u, y - v)|}{\left[\sum_x \sum_y I^2(x - u, y - v) \right]^{\frac{1}{2}}} \quad 4.XXVIII$$

$$D(u, v) = \sum_x \sum_y (T(x, y) - I(x - u, y - v))^2 \quad 4.XXIX$$

A correlação cruzada normalizada tem um valor máximo de unidade que ocorre se, e apenas se, a função da imagem abaixo do template for exatamente o template.

Uma medida relacionada que em alguns casos pode ser vantajosa é o coeficiente de correlação, dado pela fórmula 4.XXX.

$$\frac{\text{covariância}(I, T)}{\sigma_I \sigma_T} = \frac{\sum_x \sum_y (T(x, y) - \mu_T) \times (I(x - u, y - v) - \mu_I)}{\left[\sum_x \sum_y (I(x - u, y - v) - \mu_I)^2 \times \sum_x \sum_y (T(x, y) - \mu_T)^2 \right]^{\frac{1}{2}}} \quad 4.XXX$$

onde μ_T e σ_T são a média e o desvio padrão da imagem de pesquisa, e μ_I e σ_I são a media e o desvio padrão da imagem de referência. Esta medida estatística tem a propriedade de medir a correlação em uma escala absoluta para escala [-1,1].

Uma das maiores limitações do casamento de templates é que um enorme número de templates deve ser testado contra a imagem de referência, para se encontrar uma

transformação ótima de casamento, acomodando outras transformações geométricas como rotação, escalonamento, projetivas de todas as espécies e transformações curvas.

No entanto, sabendo a priori a natureza do não alinhamento, o espaço de pesquisa das possíveis transformações pode ser limitado, tornando factível o uso da correlação cruzada para fins de registro de imagens.

4.7.3 Detecção seqüencial de similaridade

A detecção seqüencial de similaridade – Sequential Similarity Detection Algorithm (SSDA) – é uma variante da correlação cruzada mais eficiente, e dois principais melhoramentos são oferecidos. Primeiro, ela sugere uma medida de similaridade $E(u,v)$ que é computacionalmente muito mais simples e definida na fórmula 4.XXXI.

$$E(u, v) = \sum_x \sum_y |T(x, y) - I(x - u, y - v)| \quad 4.XXXI$$

A versão normalizada do SSDA é definida pela f

$$E(u, v) = \sum_x \sum_y \left| T(x, y) - \hat{T} - I(x - u, y - v) + \hat{I}(x, y) \right| \quad 4.XXXII$$

onde \hat{T} e \hat{I} são as médias do template, ou imagem de pesquisa e a janela local da imagem de referência, respectivamente. Mesmo no caso não normalizado, um mínimo é garantido para um casamento perfeito. A correlação, no entanto, requer a normalização e o gasto em multiplicações.

A segunda melhoria foi introduzida por Barnea e Silverman (Barnea et. al., 1992) e refere-se a uma estratégia de busca, e, no caso mais simples de não registro translacional, essa estratégia consiste em um threshold seqüencial em que, para cada possível janela de pesquisa, a medida de erro é acumulada até o valor de threshold ser excedido. Para cada janela, o número de pixels a ser analisado após o threshold ser excedido é armazenado. A janela examinada que possuir o maior número de pontos e a menor medida de erro será considerada a melhor janela de registro.

4.7.4 Ponto mais próximo iterativo

A técnica do ponto mais próximo iterativo – Iterative Closest Point (ICP) – refere-se a como encontrar a função de mapeamento para se transformar um conjunto de pontos pré-definidos de uma imagem de origem em um conjunto de pontos correspondentes em uma imagem de destino.

Considerando a transformação

$$F : Mp = F(P) \quad 4.XXXIII$$

onde Mp é o ponto da imagem de referência que, se deformado de acordo com a transformação geométrica F , corresponderá ao ponto P .

Dessa forma, aplicando a fórmula 4.XXXIII a todos os pontos do set de registro e minimizando a função de custo dada pela fórmula 4.XXXIV, pode-se, iterativamente, identificar os parâmetros da transformação F que culminará em uma função de mapeamento que efetivamente registra os pontos de uma imagem.

A função de custo a ser minimizada é dada por:

$$C = \sum_i d^2 \times (Mp_i - P_j') \quad 4.XXXIV$$

onde $d^2(Mp_i - P_j')$ é a distância entre Mp_i e P_j' .

O ponto chave, no emprego do ICP para registro de imagens, é como definir a métrica de distância: se normalizada a um espaço $[-1,1]$, ou se usando unidade de medida, tal como, no caso das imagens, pixels.

Capítulo 5

Introdução a Atlas Cerebrais

Neste capítulo é apresentada uma discussão a respeito da área de geração de mapas e Atlas Cerebrais. Inicialmente, contextualiza-se o mapeamento cerebral como uma área correlata da cartografia geral, traçando paralelos entre os tipos de mapas existentes nas mais diversas áreas e os Atlas Cerebrais. Em seguida, discutem-se aspectos relativos ao conteúdo e representação dos mapas. Aspectos relativos à escala dos mapas também são abordados. Contextualiza-se, então, o conceito de Atlas cerebral como uma compilação anatômica, funcional e/ou histológica do cérebro humano.

Também são apresentados os tipos de atlas cerebrais existentes atualmente e uma breve descrição dos métodos matemáticos e computacionais necessários para a geração de mapas cerebrais. Ao final do capítulo, o Atlas Cerebral proposto por este trabalho é categorizado de acordo com o método de classificação apresentado, seguido de uma seção sobre informações adicionais a respeito de mapas e Atlas Cerebrais.

5.1 Cartografia

O termo cartografia sugere a elaboração de mapas. Mesmo antes de existirem registros históricos, o homem sempre tentou comunicar o conceito de localização. Seja o tópico cartográfico uma descrição de linhas costeiras, seja o registro dos limites do gânglio basal, as características fundamentais da cartografia continuam as mesmas (Toga & Mazziotta, 1996).

Basicamente, a cartografia pode ser vista como uma ciência de replicação da informação. Quando trata de mapas espaciais, tal como um mapa de rodovias, o que a cartografia faz, em suma, é minimizar os aspectos de orientação, extensão e disposição em uma escala humanamente visualizável, mantendo obviamente as relações entre os elementos componentes do mapa. Deste exemplo extrai-se a métrica de qualidade fundamental da composição de mapas:

“Um bom mapa deve representar a realidade tal como a entendemos.” (Toga & Mazziotta, 1996)

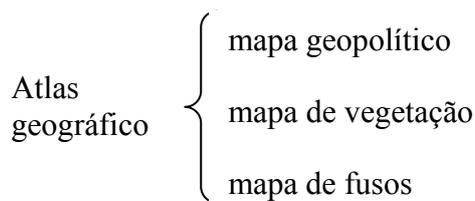


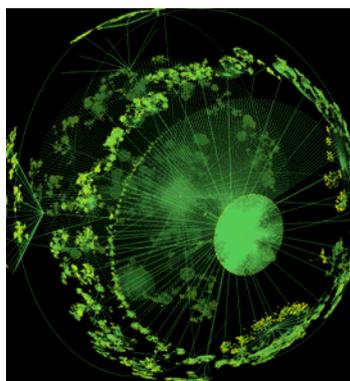
Figura 24 - Exemplo de atlas, o Atlas Geográfico

Embora a cartografia tenha surgido originalmente como meio de mapear terrenos, relacionando-se, assim, diretamente com a geografia, ela evoluiu e, atualmente, mapas e atlas, composições de mapas, contemplam diversas áreas. Um atlas geográfico é composto, por exemplo, por mapas geopolíticos, mapas de vegetação, mapas de minerais e mapas de fusos, porém pode-se virtualmente criar mapas de qualquer informação.

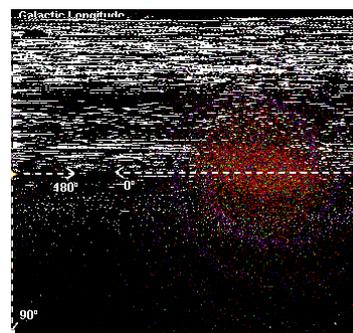
A Figura 25 apresenta exemplos de mapas que são pouco ou nada relacionados com geografia. Em A é apresentado um mapa do genoma do *Mycoplasma pneumoniae*, em que a informação relevante apresentada são os genes e as funções a eles relacionadas. Já em B, pode-se ver um mapa de conectividade da rede mundial de computadores, a Internet, apresentado em forma globular, inclusive com ligações externas ao globo, para os satélites relacionados à conectividade. Note-se que a disposição é geográfica meramente por motivo de apresentação, pois a informação essencial é a conectividade.



(<http://s99.middlebury.edu/BI330A/projects/Howard/Mpneumoniae.html>)



(<http://www.cybergeography.org/atlas/topology.htm>)



(http://adc.gsfc.nasa.gov/mw/mmw_usemap.html)

Figura 25 – Exemplos de mapas além do escopo geográfico terrestre

A Figura 25 (C) mostra um mapa da via Láctea em que se vêem, não as características geográficas dos planetas, mas apenas a luz por eles emitida ou refletida, a diferentes escalas de tempo, de anos luz a milhões de anos luz.

Assim, fica claro que a cartografia nada mais é que uma ciência que permite “mapear” informação de fontes distintas, contendo significados distintos, para fins vários, em uma escala e forma de apresentação que maximize o grau de compreensão da informação compilada em questão.

5.2 Considerações sobre escala

Como postulado anteriormente, a escala desempenha papel fundamental na tarefa de composição de mapas. A utilização da escala adequada permite extrapolar ou interpolar informações que, de outra forma, fugiriam à compreensão humana. Um exemplo claro e objetivo pode ser extraído diretamente da geografia: as dimensões geográficas do Brasil são tão incomensuravelmente grandes que é praticamente impossível para uma pessoa visitar e lembrar de todos os aspectos geográficos, tais como elevações, vegetação, população, organização geopolítica, rios, produção agrícola, assim como outros fatores. O tempo de uma vida não cobriria os requisitos de tal empreitada, muitos menos o cérebro humano seria capaz de acomodar tanta informação.

Dessa forma, o problema de mapeamento pode ser reduzido, sob um aspecto, ao processo de encontrar a escala de representação apropriada. Interessante citar o fato de que, durante um grande período, desde o início da cartografia até o início do século XVIII, as escalas foram evoluindo continuamente, em termos de minimização da informação representada. Inicialmente, mapeavam-se os arredores, depois cidades, regiões, países, continentes, mundo, outros mundos, galáxias e, atualmente, tende-se ao mapeamento do universo. Porém, num dado momento da história, o processo inverso tomou lugar. Com a inversão do telescópio (Hans Lippershey, 1608) a escala de análise sofreu uma volta de 180 graus e iniciou-se a criação de mapas em escalas microscópicas.

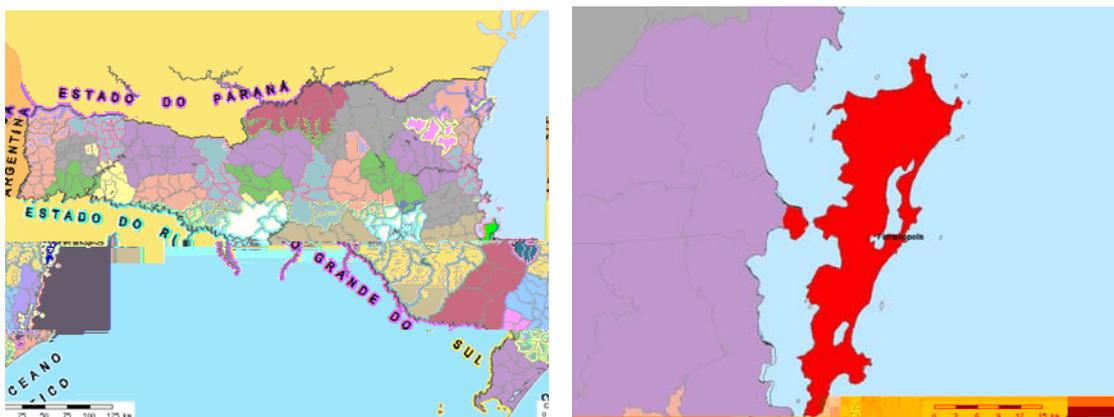


Figura 26 – Exemplos de diferentes escalas (<http://www.mapainterativo.ciasc.gov.br/>)

A escala não se refere apenas à capacidade de apresentação, mas também ao nível de detalhamento. Como se pode observar na figura 19, em que em A se vê o Estado de Santa Catarina; ao meio leste, em vermelho observa-se a Ilha de Santa Catarina. O nível de detalhamento das linhas costeiras é pobre. No entanto, ao observar o mesmo mapa, porém sob uma diferente escala, podemos ver um nível de detalhamento consideravelmente melhor.

Em suma, a escala é um fator chave para a composição cartográfica, e desempenha papel relevante na apresentação e conseqüente entendimento da informação.

5.3 Considerações sobre o significado

Os mapas foram concebidos inicialmente para representar os aspectos de localização e delineamento geográfico; porém, em um dado momento, observou-se que também poderiam ser utilizados para a representação de outros aspectos da geografia. Surgiram, assim, mapas que sumarizavam as mais diversas informações geográficas, tais como: correntes de ar, correntes marítimas, distribuição populacional, níveis de elevação, ocorrência de minérios e lençóis freáticos.

Em geografia, a mesma representação espacial pode ser utilizada para descrever diferentes informações; por exemplo, na Figura 27, o mapa A apresenta a hidrografia da Florianópolis, ao passo que em B vemos os logradouros existentes na cidade.

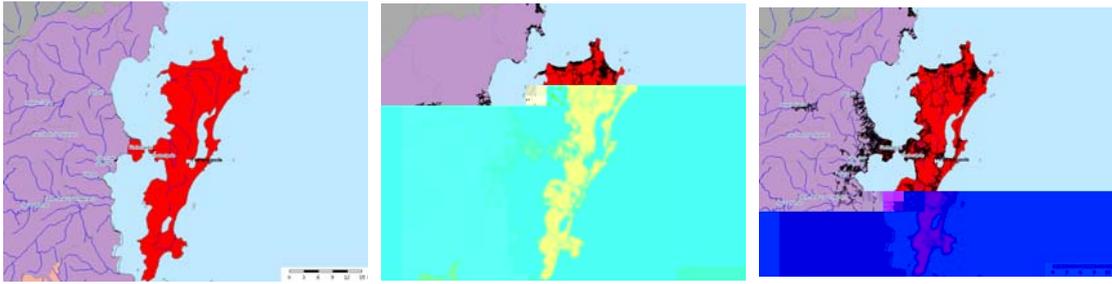


Figura 27 – Comparação entre o mapa hidrográfico e o de logradouros do município de Florianópolis

Na Figura 27 C, observa-se que uma sobreposição das informações de logradouro às de hidrografia confunde a interpretação do mapa. Este excesso de informação “polui” o mapa, mitigando seu valor ilustrativo. Em decorrência disso, surgiu o conceito de atlas: um atlas é uma composição de mapas relacionados sob algum aspecto, mas que apresentam informações complementares.

5.4 Cartografia Cerebral

A cartografia cerebral é uma ciência que visa à criação de mapas e atlas cerebrais para os mais diversos fins.

O interesse por entender e descrever o cérebro humano data de antes do início da era moderna, mas foi apenas durante o século XV que o desenvolvimento dessa interessante área tomou a rápida marcha que persiste ainda hoje. (Delmas & Pertuiset, 1959).

Leonardo da Vinci (1452 - 1519) foi um dos primeiros anatomistas a desenhar figuras detalhadas do cérebro humano.

Posteriormente, o grande cirurgião militar francês, Ambroise Pare (1517-1590), no trabalho “*in Trate de médecine et de chirurgue*

Estudos detalhados sobre a anatomia do cérebro humano principiaram durante o século XVII, e nessa época os desenhos anatômicos de Thomas Willis delineavam de forma notável os hemisférios cerebrais, o cerebelo e o meio cerebral.

Posteriormente, Marco Malpighi, um histologista, apresentou mapas do córtex cerebelar. Para se fazer secções precisas do cérebro, foi, no entanto, necessário desenvolver métodos de endurecimento do macio e flexível tecido cerebral, para facilitar seu corte em fatias.

François Bayle desenvolveu o método de endurecimento (fixação) do cérebro por imersão em óleo aquecido a um fogo baixo, o que foi utilizado até que o formaldeído e congelamento do cérebro surgissem. Tais técnicas aperfeiçoaram a habilidade dos anatomistas em perfazer secções precisas do cérebro.

O pai da topometria craniocerebral foi Vicq D'Azyr (1748-1794), que desenvolveu métodos para preservação do cérebro e publicou gravuras em tamanho original do cérebro, assim como mensurações de estruturas cerebrais individuais. O uso da topometria marca o início dos atlas cerebrais detalhados.

Com a atenção voltada em direção às estruturas internas do cérebro, pessoas começaram a produzir os primeiros mapas e desenhos detalhados. No século XIX, foi reconhecido que as funções cerebrais se relacionam com regiões especificamente localizadas, assim como estruturas do cérebro, e, prematuramente, cirurgiões começaram a criar instrumentos que poderiam introduzir sondas em estruturas específicas do cérebro. A primeira sonda era guiada por alvos intracerebrais inferidos a partir de pontos de referência localizados na superfície do crânio. Esse método apresentava sérios erros, inerentes à variabilidade do crânio, e foi apenas quando Horsley e Clarke construíram o primeiro instrumento estereotáxico para investigação do cerebelo de macacos que se tornou possível construir atlas detalhados do cérebro, com base no sistema de coordenadas cartesianas. Os primeiros mapas estereotáxicos cerebelares de macacos produzidos por Horsley apareceram em 1908. Clarke e Henderson publicaram mapas estereotáxicos adicionais, de cérebros de gatos e macacos, em 1911 e em 1920.

Brodmann (1909) propôs a primeira descrição funcional do cérebro, em que relacionava áreas específicas do cérebro com as funções cerebrais.

Com a introdução do primeiro aparato estereotáxico para humanos, assim como atlas, por Spiegel e Wycis, iniciou-se uma nova era na exploração cerebral, que acelerou a construção e uso de instrumentos estereotáxicos, permitindo a neurocirurgiões navegarem tridimensionalmente no cérebro de humanos e executarem tratamentos para doenças específicas do sistema nervoso. A exploração das profundezas do cérebro requereu também o desenvolvimento de novas técnicas para localização e manejo de incisões. O uso do instrumento estereotáxico para inserção de uma sonda em um determinado ponto alvo no cérebro era baseado em um sistema de coordenadas derivadas desses atlas e mapas cerebrais. Se usado o sistema retangular de coordenadas cartesianas, um ponto alvo poderia ser selecionado a partir de mapas do cérebro, e esses dados numéricos poderiam ser trasladados para o instrumento estereotáxico para guiar uma sonda até o ponto alvo predeterminado. Os pontos de referência intracranianos para localizar uma alvo intracraniano eram derivados de três formas: pontos de referência cranianos; pontos ou planos de referência intracranianos; e, pontos lineares de referência. O uso de pontos de referência cranianos é de interesse apenas histórico, pois tal técnica não é mais empregada. Os pontos de referência baseados no delineamento do sistema ventricular são ainda úteis, mas o avanço mais importante, proposto por Spiegel e Wycis, foi o estabelecimento de planos de referência intracranianos, como a linha de referência do forame, de Moron, para a calcificação pineal. Esse plano de referência não era confiável, em todos os pacientes, e foi então substituído pelo plano baseado na comissura anterior e comissura posterior (plano AC-PC), sugerido por Talairach et. al. Este plano de referência tornou-se o sistema de referência padrão. O plano de referência AC-PC tem a vantagem de ser independente do tamanho ou forma do crânio, mas pode ser alterado por doenças intracranianas ou traumatismos.

O desenvolvimento de atlas cerebrais estereotáxicos requer a análise da variabilidade do cérebro “normal”. Isso foi obtido utilizando-se análise estatística de secções do cérebro cuidadosamente preparadas. Uma grande variedade de técnicas para preparação cerebral foi utilizada, e uma grande diversidade de atlas cerebrais foi produzida. Em 1952, Spiegel e Wycis publicaram o primeiro atlas cerebral estereotáxico para uso em operações humanas. As fotografias das secções do cérebro foram tiradas de uma senhora idosa de 71 anos, que morreu de uma oclusão coronal aguda. Os autores estudaram uma série de 30 cérebros seccionados em cortes a intervalos de 5-mm e

estabeleceram uma linha cerebral direcional para cada seção mediana; essa linha, conectada ao centro da comissura posterior, com a borda posterior do pons, foi chamada de linha comissura posterior-pons. A linha é tangencial à superfície da medula oblongata. Spiel e Wycis mostraram as incertezas em se usar a glândula pineal como um ponto de referência. Juntamente com as fotografias gerais do cérebro, havia seções de mielina colorida. Eles também forneceram estudos *post mortem* de suas seções terapêuticas para avaliar a precisão do dado de alvo derivado a partir do atlas.

Em 1957, Talairach e seus colegas franceses publicaram um atlas estereotáxico do cérebro com ênfase especial nas estruturas do lobo temporal. Um total de 90 cérebros foi estudados, com seções Weigert-stained preparadas em 10 cérebros. A referência de direção cerebral foi composta pelas linhas AC-PC, uma linha ainda em uso hoje em dia. O Atlas de Talairach foi usado extensivamente em estudos clínicos de pacientes com epilepsia.

Em 1959, Delmas e Persuisset publicaram “*Crânio-Cephalic Topometry in Man*”, em francês e inglês. Uma série de 29 cabeças foi estudada a partir de cortes congelados feitos em planos horizontais, frontais e sagitais. Eles mediram o índice cefálico e transladaram a forma do crânio em números relativos a três padrões: norma verticalis, lateralis e posterior. As seções do crânio-cérebro foram feitas em relação à linha mediana do crânio. Três planos cerebrais foram estabelecidos: (1) um plano sagital, passando através da linha mediana do terceiro e quarto ventrículos; (2) um plano horizontal, passando rostrally através da parte baixa da AC e tangente ao ponto mais alto do terceiro ventrículo; e (3) um plano frontal perpendicular ao plano horizontal e tangente à borda anterior do plano PC.

A primeira parte do Atlas fornece uma descrição detalhada da neuroanatomia de cada estrutura cerebral. As chapas aumentadas das seções cerebrais são apresentadas na seção seguinte, seguida pelos métodos estatísticos correlacionando os dados numéricos e os índices cefálicos, o que torna este Atlas único.

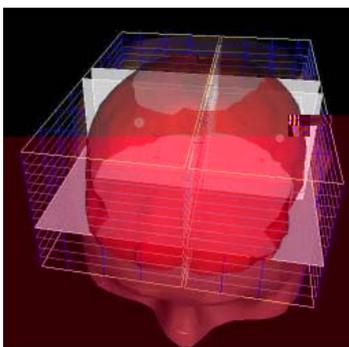
Schaltenbrand e Bailey propuseram um dos mais completos e detalhados atlas estereotáxicos. Eles estudaram 111 cérebros fornecidos pelo Instituto de Patologia de Würzburg e pelo Instituto de Patologia de Jund. Várias séries de seções macroscópicas foram selecionadas – frontal, horizontal e sagital –, utilizando um fator de aumento de

2X1; algumas secções complementares a 1x1; e, para uma orientação mais exata, uma serie de secções de myelin-stained a 4x. A partir desse momento da história, os mais diversos atlas estereotáxicos começaram a proliferar. Para o procedimento operatório estereotáxico, Talairach e Shaltenbrand são, sem dúvida, os dois Atlas cerebrais mais utilizados na atualidade.

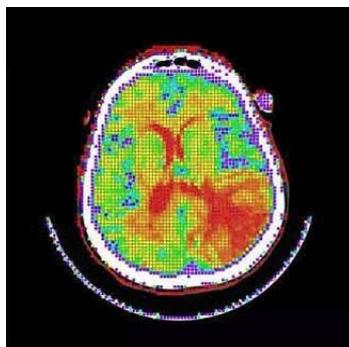
O mapeamento funcional do cérebro em larga escala só foi possível com o desenvolvimento de técnicas para imagiografia funcional do cérebro, tal como os exames PET, SPECT e fMRI, que ficaram disponíveis nas décadas de 80 e 90 (Bandettini).

O objetivo do estudo primário do cérebro é, sem dúvida, aumentar o conhecimento a respeito desse órgão; no entanto, seu estudo e conseqüente mapeamento podem ser feitos, tal como nos mapas geográficos, sob diferentes formas, sejam elas sobre sua “geografia”, seja sobre a anatomia, suas funções, sua composição, sua atividade elétrica, sobre ocorrências estatísticas de doenças, sobre alterações anatômicas, assim como, virtualmente, a respeito de qualquer ocorrência de doença.

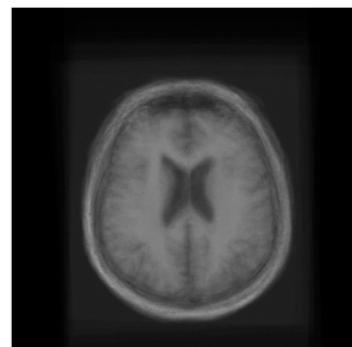
A Figura 28 apresenta três tipos diferentes de mapas cerebrais. Em A podemos ver uma representação tridimensional do Atlas de Talairach, que será apresentado mais a fundo na próxima seção. Em B vê-se um atlas de perfusão sanguínea, idealizado para auxiliar o processo de identificação de acidentes vasculares cerebrais – AVC –, e, por fim, em C, vemos um exemplo de atlas anatômico estatístico, em que as características anatômicas gerais do cérebro de uma dada população etimologicamente correlata podem ser observados.



Atlas anatômico digital de
Talairach



Mapa de perfusão
sanguínea



Mapa anatômico médio

Figura 28 – Três diferentes tipos de mapas cerebrais

5.5 Tipos de Atlas cerebrais

Os mapas e Atlas cerebrais podem ser divididos em três categorias principais:

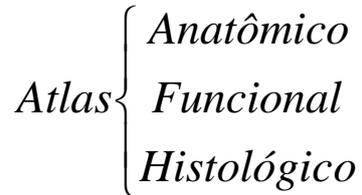


Figura 29 – Tipos de Atlas cerebrais

Entende-se por mapa anatômico do cérebro uma representação desse órgão baseada em imagens radiológicas, desenhos ou fotos de secções *post mortem* que elucidem seus aspectos anatômicos, suas estruturas, a posição global e relativa das mesmas, assim como apresente a variabilidade que pode existir entre cérebros de diferentes pessoas.

Os mapas funcionais apresentam padrões de ativação de resposta a estímulos, funcionamento do sistema nervoso central e desordens causadas por doenças, como a epilepsia.

Já os mapas histológicos fornecem informação a respeito, como o próprio nome indica, da histologia dos tecidos cerebrais, ou seja, dos tipos de células que os compõem.

5.6 Mapeamento e Computação

O computador auxilia de diversas formas o mapeamento cerebral. Em verdade, algumas das modernas técnicas de mapeamento não seriam possíveis sem o auxílio do computador. A Tomografia Computadorizada, como o nome indica, baseia-se no fenômeno de emissão e captação de radiação, mas todo o processo é inequivocamente controlado por computador. O mesmo ocorre com a ressonância, SPECT e PET. Porém,

tratar o assunto de auxílio computacional ao mapeamento cerebral ao nível de aquisição de imagem é desmerecer a contribuição da área, pois, com a utilização do computador, é possível muito mais que isso.

Algumas das áreas de contribuição da computação ao mapeamento cerebral são:

- Computação gráfica (aspectos de apresentação)
- Processamento de imagens & Visão computacional
 - Ajuste de contraste
 - Eliminação de ruídos
 - Segmentação de imagens
 - Registro de imagens
- Análise de sinais
- Processamento massivo de dados
- Análise de dados em tempo real
- Reconhecimento de padrões

5.7 Estado da arte em mapeamento cerebral

Atualmente, muitos trabalhos têm sido conduzidos no intuito de gerar um mapeamento detalhado do cérebro humano. Dentre as principais frentes de esforços, encontram-se:

5.7.1 Atlas baseados em rótulos

Atlas baseados em rótulos são uma modalidade em que são aplicadas transformações geométricas a um volume cerebral, de modo que o mesmo se acomode em uma forma predefinida. (Toga, 1999) (Toga, 2001)

A definição da forma, ou do modelo do cérebro que serve de referência pode ser gerada de várias formas, baseando-se, ou em um cérebro pré-determinado (por exemplo,

utilizar o modelo estereotáxico do Atlas de Talairach), ou modelos sintéticos, ou seja, desenhados pelo homem. Outra possibilidade é a segmentação individual das diversas regiões cerebrais e, então, a definição de formas individuais para regiões como o tálamo ou o hipotálamo.

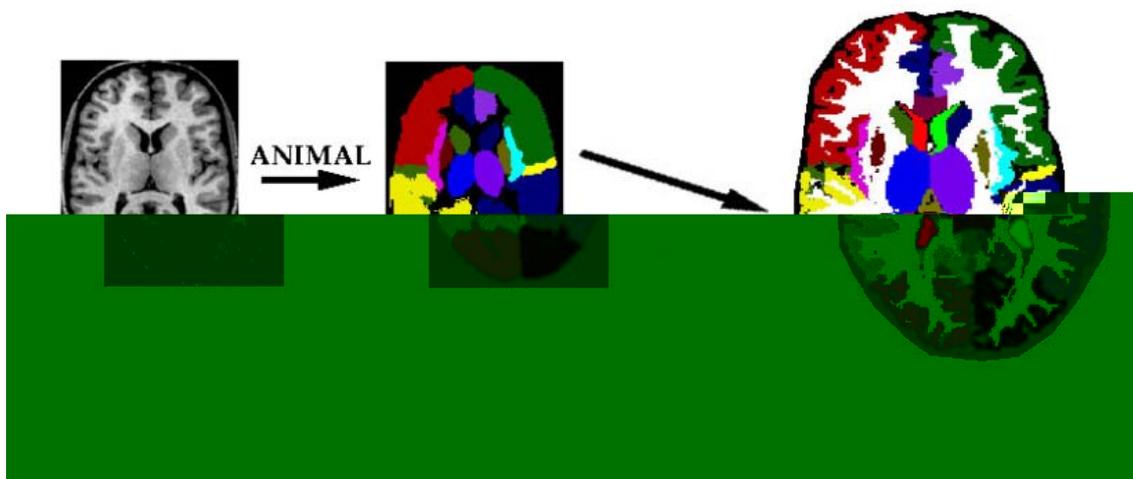


Figura 30 – rotulação automática produzida pelo ANIMAL

A Figura 30 apresenta o algoritmo ANIMAL – Automated Non-linear Image Matching and Anatomical Labeling – (ICBM, 2002), que executa a classificação dos voxels cerebrais em 3D, deformando um volume MRI para que o mesmo case com um volume previamente rotulado.

5.7.2 Atlas probabilísticos

A idéia por trás dos atlas probabilísticos, um dos assuntos de pesquisa deste trabalho, foca-se na criação de um atlas de valores médios ou estivados voxel a voxel por todo o volume.

De posse de um cérebro médio, estima-se ser possível notar variabilidades existentes na anatomia cerebral, tanto na região cortical, quanto no sistema límbico.

Atualmente o MNI⁶ – Montreal Neurological Institute – desenvolve o projeto BrainWeb, em que se possui o valor estimado de mais de 200 cérebros sob a forma de séries de RM. A Abordagem de registro adotada por esse projeto é a deformação elástica, em que todos os cérebros que compõem a média são deformados para uma forma definida previamente.

A abordagem inédita proposta por este trabalho focaliza a deformação apenas em termos de transformações rígidas e afins, visando não alterar a proporcionalidade intracerebral.

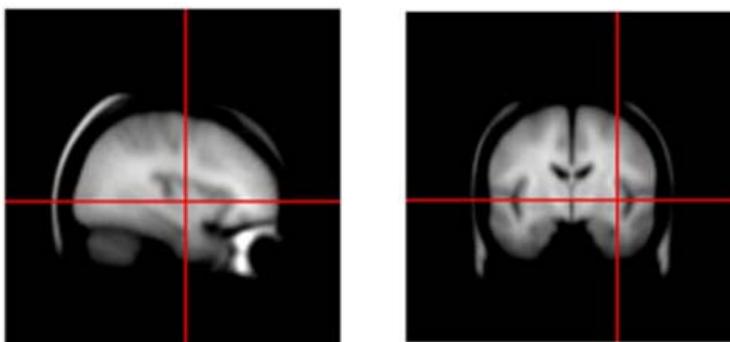


Figura 31 –Visualização MPR do cérebro médio do BrainWeb

5.8 Possibilidades futuras

Pode-se traçar um paralelo entre os mapas cerebrais e os mapas geográficos e, dessa forma, criar uma idéia do estado atual de evolução nessa área. Os mapas geográficos modernos são bem precisos, pois são gerados com base em informações fornecidas por instrumentos de medida precisos e largamente validados para o fim a que se propõem. Pode-se, por exemplo, acreditar que a Itália tem realmente a forma de uma bota, e que a sua extensão territorial indicada nos mapas realmente corresponde à realidade. Pode-se acreditar, com uma margem de erro realmente pequena, que o monte Everest tem 8848 metros de altura em relação ao nível do mar.

Porém, quando se trata do cérebro humano, vários fatores de incerteza ainda persistem. Dentre eles podemos citar a resolução dos equipamentos de imagiografia,

6

que, embora em evolução constante, ainda representam o cérebro humano em uma escala máxima longe da idéia para o correto mapeamento. Os sensores de captura de imagens médicas sofrem problemas, como efeito de volume parcial, variabilidade intrínseca ao processo de aquisição do sinal induzida por ruídos internos e externos ao aparato, distorções periféricas em exames de MR, assim como a variabilidade existente entre a escala de tons de cinza gerada para um mesmo paciente em uma mesma aquisição também em MR, para não citar que todas as técnicas de imagiografia *in vivo* são indiretas.

Para o futuro, podemos esperar melhoras nas técnicas de aquisição de imagens, melhores computadores para o pós-processamento das informações geradas pelos scanners, assim como novos métodos de aquisição de imagens. Isso levaria à possibilidade do desenvolvimento de atlas cerebrais do ponto de vista celular, e a intrínseca rede de interconexões de neurônios poderia ser representada, mesclando, dessa forma, os mapas histológicos com os anatômicos. Na área funcional, com o avanço do entendimento do funcionamento cerebral, pode-se sonhar com mapas de memória, assim como rastreamentos precisos de um pensamento ou ação, desde seu início até sua execução. Pode-se sonhar, também em entender como se desenvolve o cérebro desde a concepção do indivíduo até a idade adulta e além desta, obtendo-se uma forma mais precisa de se mapear o desenvolvimento cerebral.

Ter como representar o cérebro em forma de mapas é o primeiro passo para o real entendimento de seus aspectos funcionais.

5.9 Para saber mais

Existem diversos livros que tratam de mapeamento cerebral, assim como diversos artigos. Esta área está em constante desenvolvimento, e as técnicas existentes, assim como o conhecimento atual, sofrem constantes alterações. Velhos conceitos caem por terra, novos conceitos são propostos a cada dia. Nesta seção, todavia, apresenta-se uma versão simplificada da bibliografia concernente à área, e são relatados alguns dos principais esforços no sentido de mapear o cérebro humano.

Dentre os livros, pode-se citar *Brain Mapping – The methods* (Toga e Mazziotta, 1996) como uma ótima compilação dos métodos utilizados atualmente em mapeamento cerebral. Neste livro também se encontra uma contextualização da área e, no capítulo 18, um ótimo prospecto das possibilidades futuras.

O Atlas de Talairach (1988) é uma ótima referência ao mapeamento cerebral voltado para a estereotaxia, assim como apresenta a primeira descrição da utilização da linha AC-PC, que é o sistema de referência padrão para normalização cerebral usado hoje em dia.

O Atlas de Schaltenbrand – é um conjunto de eslaides de imagens de crio-seções de um cérebro marcado para evidenciar regiões talâmicas de um paciente, catalogadas e registradas em coordenadas estereotáxicas. Como no Atlas de Talairach, é necessário alinhá-las de forma manual, o que pode induzir erros.

As áreas de Brodmann são um mapeamento com informações cito-arquitetônicas que expressam áreas e suas funções. Esse mapeamento apresenta os mesmos problemas do Atlas de Talairach.

No site *The Whole Brain Atlas* (Becker), pode-se acessar um atlas muito completo, com base em imagens de MR, CT, SPECT e PET, apresentando os mais diversos aspectos do cérebro humano, incluindo, ainda, um navegador cerebral que permite ao usuário acessar qualquer aspecto desse órgão mapeado até então por esse projeto.

O site *The Organization for Human Brain Mapping* é o portal da organização que regula o mapeamento cerebral. Serve como uma ótima porta de entrada para pesquisadores que desejam ingressar na área, além de organizar conferências e simpósios, tal como a conferência OHBM.

O site Brain Mapping, do laboratório de mapeamento cerebral da Universidade da Califórnia – UCLA, hospeda os esforços daquele laboratório no sentido de mapear o cérebro humano. Especial atenção deve ser dada para a seção de sites sobre mapeamento cerebral, que é atualizada regularmente.

Capítulo 6

Metodologia de Geração de Mapas Médios

Neste capítulo é apresentada a metodologia empregada no âmbito deste trabalho, para se criar mapas médios do cérebro humano. Primeiramente, o problema é contextualizado.

6.1 Contextualização

O objetivo desta metodologia é fornecer base para se efetuar o registro de imagens utilizando marcadores internos, multipacientes, monomodalidade, obtidas sob as mesmas condições, ou seja, utilizando-se o mesmo equipamento na mesma calibragem.

Como citado no 0, a tarefa de registrar duas ou mais imagens requer uma contextualização em relação ao tipo de imagens, o tipo de sinal que elas representam, indícios da base do não alinhamento, sua perspectiva, dentre outras características. A Tabela 6 resume as características das imagens às quais a metodologia de registro e a geração de mapas médios aqui se referem.

Tabela 6 - Características dos exames relativos a população componente do template

	População do Template
Período	Diferente
Scanner	Mesmo
Calibragem	Mesma
Posição do paciente	Diferente
Perspectiva	Diferente
Objeto capturado	Diferente
Com marcadores	Não

Uma vez contextualizadas a origem e as características dos dados de trabalho, é possível descrever o fluxo do processo. Nas seções seguintes serão apresentadas, passo a passo, cada uma das etapas do processo, desde a importação das imagens em formato DICOM para um formato de trabalho, até a geração final dos mapas médios.

6.2 Base de desenvolvimento

Para o desenvolvimento desta metodologia utilizaram-se as seguintes tecnologias:

- MATLAB – (Matlab, 2004) – pela facilidade oferecida por esta ferramenta, no que concerne à manipulação de matrizes, ao seu toolbox de processamento de imagens, assim como ao seu toolbox de interpretação de imagens no formato DICOM. Esta ferramenta foi utilizada no desenvolvimento de todo o processo, ou seja, da validação da metodologia.
- DICOM – refere-se à Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM,2004), um padrão mundialmente aceito, em que as imagens utilizadas por esta metodologia estão codificadas. Na etapa de prototipagem e elaboração da metodologia, o framework utilizado foi o fornecido pelo toolbox do MATLAB. Já para a versão final da implementação da metodologia, utilizou-se o framework DICOM do CMS, Cyclops Medical Station, descrito em Abdala (2003).
- C++ - As rotinas computacionalmente intensas necessárias ao processo foram todas desenvolvidas utilizando-se esta linguagem, devido a sua performance notadamente otimizada.
- CMS – Cyclops Medical Station (Abdala, 2002) é um software de visualização de imagens médicas codificadas no padrão DICOM 3.0, assim como um framework que implementa o padrão DICOM e serve como base para desenvolvimento de aplicações médicas que requeiram a leitura, interpretação e exportação de imagens. Existem diversos sistemas desenvolvidos sob o framework DICOM-CMS, dentre eles Rueda (2004), (SLV), (StaintPlanner).
- DELPHI – esta linguagem de desenvolvimento da Borland (DELPHI, 2004) foi utilizada para o desenvolvimento do sistema final, pelo fato de todo o framework CMS ter sido originalmente nela desenvolvido.

6.3 Estrutura do Processo

A metodologia de criação de mapas médios proposta por este trabalho pode ser dividida em quatro aspectos básicos:

- A. Aquisição
- B. Pré-processamento
- C. Registro
- D. Estimativa do mapa médio

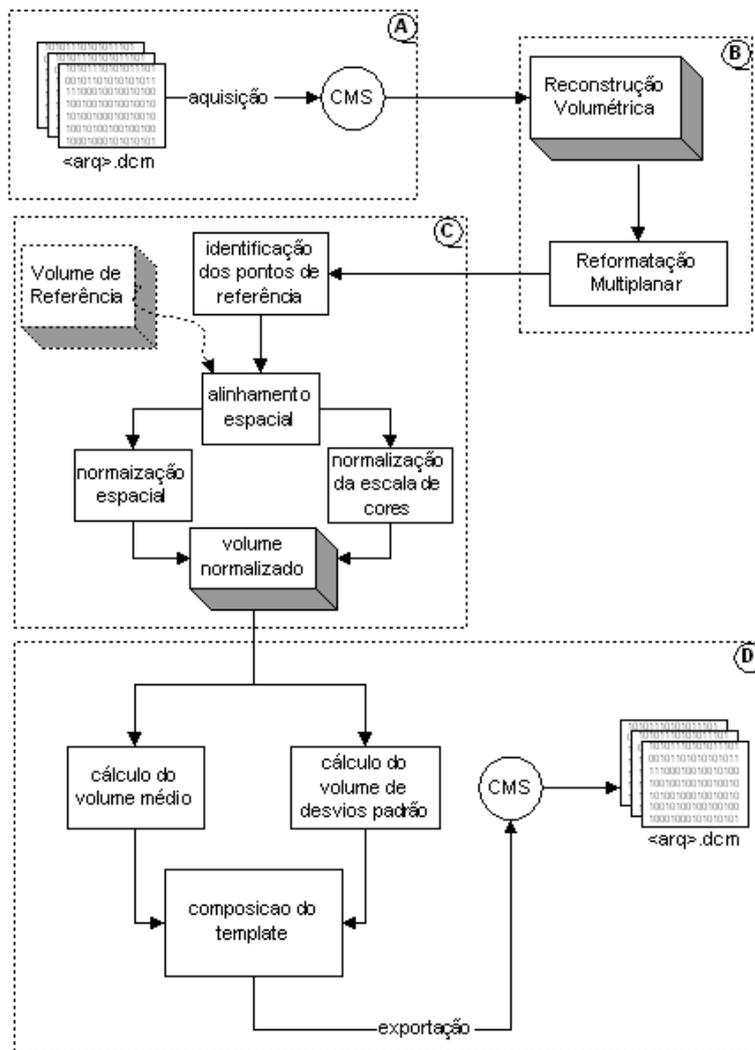


Figura 32 – Modelo esquemático da metodologia de geração de mapas

A Figura 32 representa um modelo esquemático de cada uma das etapas do processo. Como já mencionado, o processo pode ser desmembrado em quatro subprocessos, que serão descritos adiante.

O primeiro subprocesso, chamado etapa de aquisição, refere-se à importação dos dados originalmente disponíveis de maneira codificada de acordo com o padrão DICOM. Para executar com sucesso a importação dos dados, faz-se necessário um framework composto de objetos representativos das várias Entidades de Informação - IE, Objetos do Modelo de Informação - IOM, e Definição de Objeto de Informação – IOD (NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION, 2000). É necessário, também, que seja capaz de interpretar as diversas sintaxes de transferência previstas no padrão. Para tal, o Framework necessita de um parsing que obedeça às regras de codificação. Como Framework DICOM, utilizou-se o CMS-DICOM (Abdala, 2002). Além de implementar os IEs, IODs e IOMs necessários a este trabalho, tal Framework encontra-se integrado a um ambiente de visualização de imagens e fornece entradas para o desenvolvimento de novas aplicações que necessitem imagens médicas, o que torna o ambiente ideal para a elaboração deste trabalho.

Na segunda etapa, referenciada como pré-processamento, as diversas imagens que compõem uma série (NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION, 2000) são reorganizadas de forma a compor um volume em espaço tridimensional e, por meio dos objetos de reconstrução multiplanar disponíveis no Framework CMS-DICOM, são gerados os cortes axiais necessários para a etapa seguinte do processo.

O passo C refere-se ao registro de imagens propriamente dito. Na Figura 32 pode-se identificar um retângulo salientado, intitulado “volume de referência”. Este é um dos volumes que comporão o mapa médio, que será escolhido empiricamente e que será a referência à qual todos os outros volumes serão alinhados. Segundo a teoria de registro de imagens, o processo de registro pode ser dividido (Zitová & Flusser, 2003) em: a) detecção de características; b) combinação de características; c) estimativa do modelo de transformação; e d) aplicação das transformações e geração da imagem registrada. Tal como descrito nestes passos, em C todos os quatro são executados, resultando, ao final do subprocesso, em volumes registrados em relação ao volume de referência.

Na etapa D, os diversos volumes já devidamente registrados são então processados, gerando um novo volume de médias e outro de desvios padrão, o que, em suma, é o mapa médio dos cérebros da população selecionada. De posse do volume médio, os dados são então exportados novamente para o formato DICOM, utilizando-se o Framework CMS-DICOM.

Devido às complexidades inerentes de cada um destes subprocessos, eles serão descritos em detalhes, nas seções que seguem.

6.4 Reconstrução Multiplanar – MPR

A MPR é parte integrante da etapa de pré-processamento da metodologia proposta neste trabalho. Ela tem como objetivo fornecer imagens planas em qualquer orientação – sagital, axial, coronal e arbitrária –, assim como fornecer possibilidade de navegação intravolumétrica.

Ao fundamentar-se neste trabalho o processo de geração de volumes pelo processo de ressonância magnética, citou-se que os dados são gerados sob a forma de imagens planas, em que o conjunto e a organização em forma incremental representam o volume em questão.

Sob alguns aspectos, algumas estruturas do cérebro podem ser mais bem visualizadas, assim como mais facilmente identificadas por técnicas de processamento de imagens auxiliado por computador (GONZALEZ & WOODS, 2000), se observadas sob uma dada orientação.

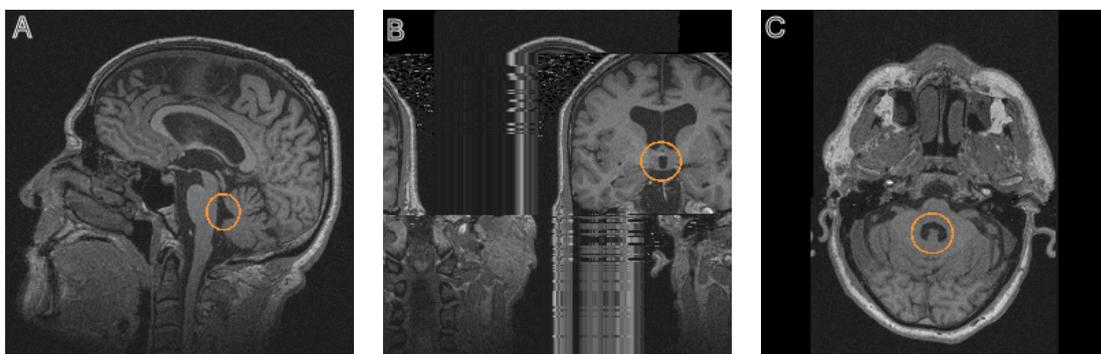


Figura 33 - Visualização na Sagital, Coronal e Axial do 4º ventrículo.

A Figura 33 apresenta três planos de observação, em que se pode ver, delineado com um círculo laranja, o quarto ventrículo, estrutura consideravelmente fácil de se identificar por inspeção visual em radiologias. No entanto, em *A* um algoritmo de segmentação de imagens e labeling encontraria sérios problemas em limitar o quarto ventrículo, uma vez que as bordas superior e inferior não se encontram bem delineadas. Em *B*, devido à forma concêntrica, a estrutura poderia ser encontrada, porém a existência dos outros ventrículos na área periférica poderia influenciar no processo de identificação inequívoco. Já em *C*, o quarto ventrículo apresenta uma forma de ferradura envolta em um meio mais ou menos homogêneo, o que maximiza a possibilidade de identificação inequívoca da estrutura.

Define-se como reformatação volumétrica, também chamada de Reconstrução Multiplanar (MPR – Multi-planar Reconstruction), a geração de imagens bidimensionais em qualquer orientação a partir de uma imagem volumétrica. Na Figura 34 e na Figura 35 podem-se observar subseções na sagital e axial, respectivamente.

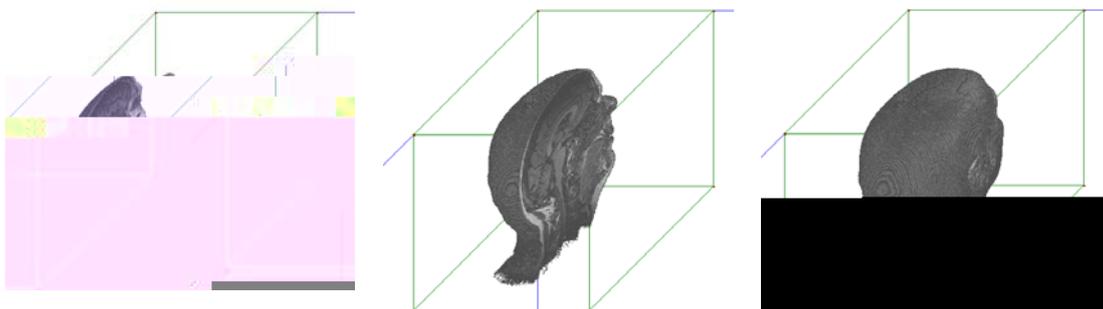


Figura 34 – Subseções geradas a partir de MPR na sagital

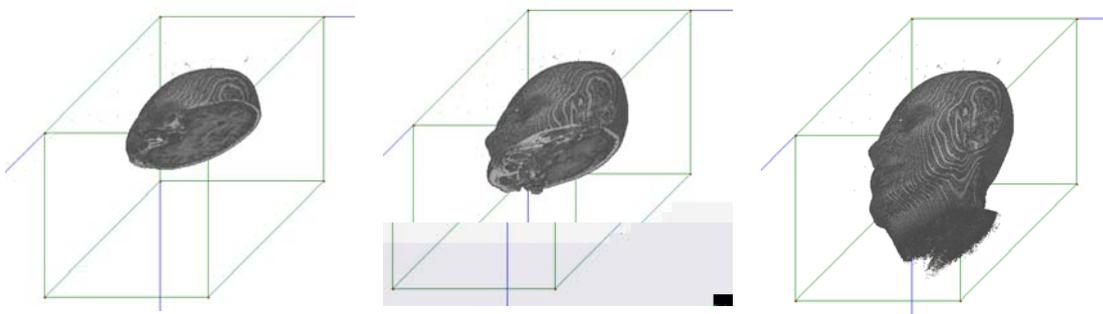


Figura 35 - Subseções geradas a partir de MPR na axial

6.5 Normalização

Para o correto registro das imagens, são necessários dois passos preliminares, concernentes à normalização. Nesta etapa da metodologia, serão tratados: a escala de valores de tons de cinza utilizados para a renderização das imagens, e a correção grosseira dos fatores de não alinhamento volumétrico.

6.5.1 Normalização de valores

Embora a Técnica de Imaginografia por Ressonância Magnética forneça uma qualidade de imagem superior à das demais técnicas existentes, no que se refere ao delineamento cerebral, ela sofre de um problema inexistente em outros métodos, tal como a tomografia computadorizada. O problema refere-se ao fato de que, para um mesmo paciente, no mesmo equipamento, sob o efeito da mesma calibragem, e imaginografando uma mesma secção, imagens diferentes podem ser geradas, no que concerne ao sinal cru retornado pelo equipamento, que, em verdade, é o sinal que será utilizado para a geração das imagens. Isso ocorre devido a diversos fatores, como ruídos internos e externos, variações no campo magnético, imperfeições na bobina de captura do sinal. Os motivos são vários, e o efeito causado é que as imagens, depois de renderizadas de acordo com uma mesma janela de observação⁷, terão intensidades de brilho distintas.

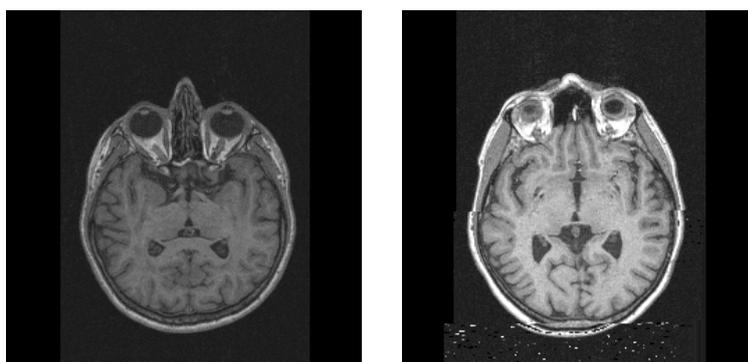


Figura 36 – Diferentes escalas de cinza para imagens de uma mesma secção de diferente cérebros

⁷ Janela de observação radiológica – Window Center e Window width, referem-se à função de mapeamento entre os valores de sinal gerados pelo equipamento de imaginografia (que podem variar além da escala de tons de cinza) e a escala de cinza. O nome de janela refere-se ao fato de se observar apenas parte das informações contidas nos dados crus da imagem.

No caso de imagens alelas de pacientes distintos, como é o caso das imagens da Figura 36, o efeito também é observado. Ao se observar os histogramas de ambas as imagens, apresentados na Figura 37, vê-se que a distribuição de tons de cinza é consideravelmente diferente. A intensidade do sinal é fator importante para a geração dos mapas médios, objetivo deste trabalho; logo, tais valores precisam ser normalizados, ou seja, realocados em uma escala comum a todas as imagens.

O problema é descrito na literatura concernente, e alguma soluções são propostas. Dentre elas:

- Encontrar um valor de janela de observação possivelmente distinto para as imagens, mas que as mapeie a uma mesma intensidade de brilho (REF) – essa abordagem, embora resolva o problema de visualização, não resolve o problema de remapeamento dos valores, fato necessário para a geração dos mapas médios.
- Equalizar os tons de cinza a partir de análise histogrâmica – também resolve o problema de observação, porém altera os valores de maneira inadvertida, o que invalidaria os dados para a geração de templates.
- Equalizar os sinais crus gerados pelo equipamento de imaginografia a partir de análise histogrâmica – esta é abordagem adotada neste trabalho.

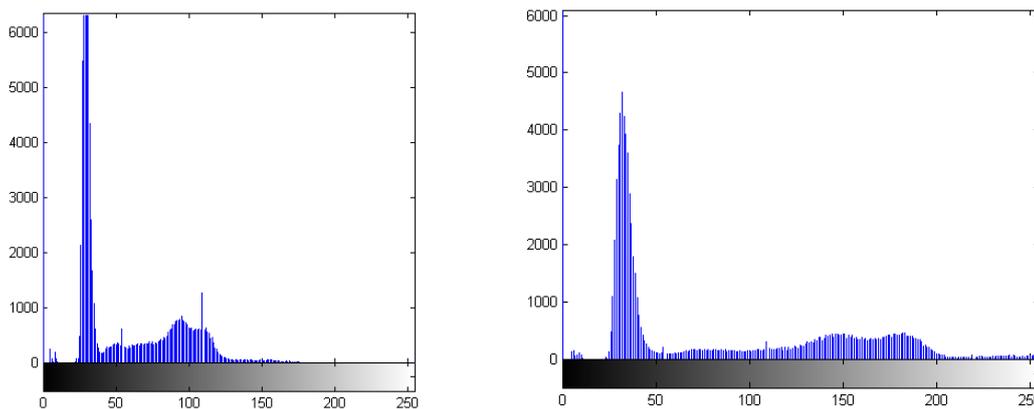


Figura 37 – Histogramas das imagens da Figura 36

A idéia básica por trás desta técnica é encontrar o histograma de todos os volumes e identificar os picos e os vales. De posse de tais dados, mapeiam-se os pontos

de máxima e mínima sob a forma de um polinômio, e, por um processo iterativo, aumentam-se ou diminuem-se esses pontos, de modo a interpolar as funções. O efeito final é um volume equalizado.

6.5.2 Normalização espacial

Em muitas metodologias de registro de imagens (Viola, 1995) é comum a aplicação de uma etapa de pré-registro, ou alinhamento baseado em transformações rígidas, no sentido de alinhar as imagens o máximo possível, antes de se executar a etapa de mapeamento de transformações mais complexas, como as afins, projetivas e curvas. Dessa forma, optou-se por utilizar transformações rígidas, tal como descrito anteriormente, para corrigir os aspectos grosseiros de não alinhamento causados invariavelmente por: a) altura de entrada do paciente no scanner de MRI; b) inclinação da cabeça no sentido anterior posterior, e c) inclinação da cabeça no sentido escalpo-ombro.

Outros aspectos de não alinhamento, como o tamanho global da cabeça em relação a pacientes distintos, podem ser grosseiramente corrigidos, utilizando-se transformações rígidas, e a etapa de alinhamento perfaz tal tarefa. Fica a cargo do registro de imagens apenas os ajustes finos, o que é extremamente interessante, vistos os grandes requisitos no que tange à intensidade computacional da tarefa de registro de imagens.

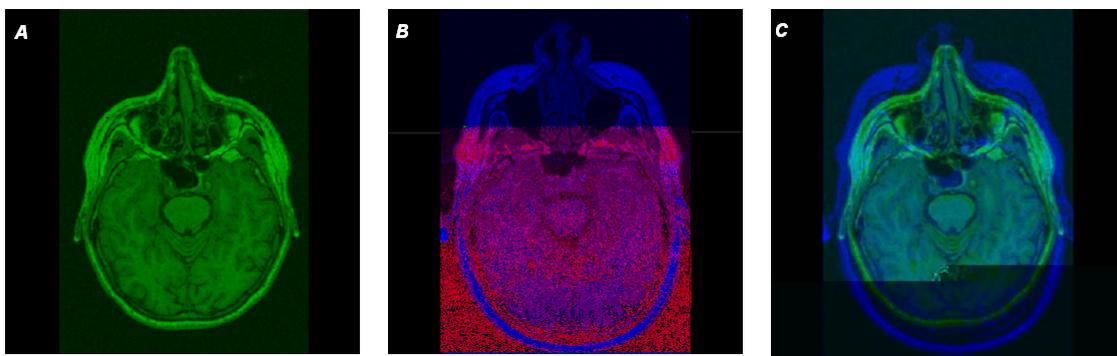


Figura 38 – Comparação entre imagens planas de volumes não alinhados

Como se pode observar na Figura 38, o não alinhamento entre imagens de diferentes pacientes pode ser considerável. As imagens **A**, **B** e **C** são apresentadas em termos dos canais G-Green e B- Blue, da escala RGB. A figura **C** mostra a sobreposição das figuras **A** e **B**, em que é difícil ver as componentes de não alinhamento causadas pelo posicionamento do paciente no equipamento. O que realmente salta aos olhos é o tamanho da cabeça. Tais distorções, se analisadas em imagens bidimensionais, são difíceis de serem atribuídas ao posicionamento do paciente; porém, se analisadas de uma perspectiva tridimensional, pode-se ver facilmente que sua causa está na inclinação anterior posterior existente entre as cabeças.

6.5.3 Plano de Referência

Para efetuar o alinhamento com base em transformações rígidas, faz-se necessário que um par de planos de referência seja escolhido e inequivocamente identificado em todos os pacientes. Para tal, escolheram-se os planos definidos pelo centro dos olhos e pelo assoalho do quarto ventrículo, assim como o plano que divide os hemisférios cerebrais.

Uma outra opção seria escolher os pontos AC e PC, que são visualizáveis na orientação sagital. Porém, o plano definido pela comissura anterior e comissura posterior não foi utilizado, embora sejam anatomicamente mais representativos, uma vez que todos os pontos de referência encontram-se dentro do perímetro cerebral, devido à dificuldade de se encontrar tais pontos automaticamente. Além disso, como dita a geometria analítica (STEINVRUCH & WINTERLE, 1987), são necessários no mínimo três pontos para se definir um plano. Em verdade, o terceiro ponto poderia ser ignorado, se considerássemos o plano definido pela AC-PC como estando na mesma seção axial, ou seja, se a coordenada z fosse invariante em toda a extensão do plano, embora essa seja uma prática comum em planejamento operatório estereotáxico. Tal como descrito em Talairach (1988), esta é uma escolha empírica tão relevante quando se escolher o centro dos olhos como ponto de referência.

Embora os centros dos olhos estejam localizados externamente ao perímetro cerebral, eles são anatomicamente confiáveis, uma vez que provêm de estruturas esféricas e simetricamente dispostas no corpo humano, assim como em relação ao cérebro⁸. Outra vantagem em se escolher o centro dos olhos provém do fato de que o ponto médio entre o centro dos olhos, juntamente com o ponto definido pelo assoalho do quarto ventrículo, fornecem uma estimativa muito boa da posição relativa do plano mediano, e, aplicando-se a transformada de Hough, assim como um processo simples de segmentação da fissura média do cérebro, fornecem também uma base sólida para identificar inequivocamente o plano mediano.

6.5.4 Identificação dos pontos de referência

Uma vez definidos os pontos de referência desejados, abordagens matemático/computacionais, por meio do emprego de técnicas de processamento digital de imagens, são aplicadas de modo a identificar inequivocamente tais pontos.

Nesta etapa, uma questão de performance emerge: deve-se desenvolver um processo completamente automático para a identificação desses pontos, ou permitir, ao usuário do sistema desenvolvido em concordância com esta metodologia, definir uma região de interesse - ROI, que indique a localização aproximada dessas estruturas?

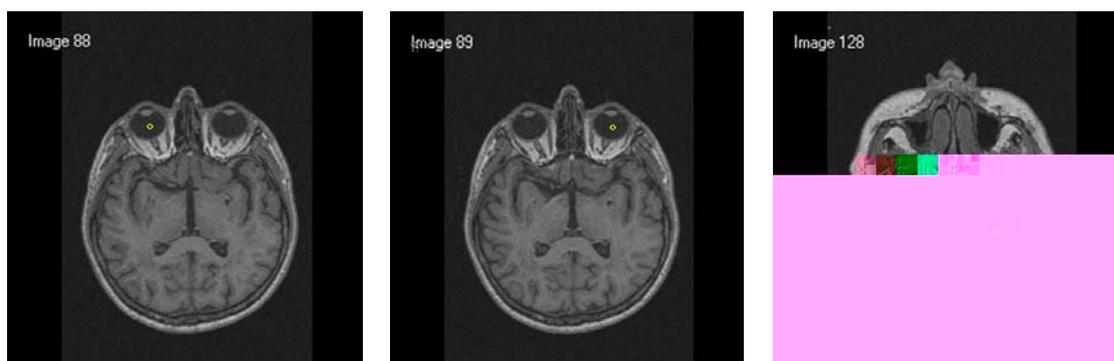


Figura 39 – Pontos de referência salientados e identificados automaticamente

⁸ Também existem problemas em se escolher o centro dos olhos como pontos de referência. Tais problemas serão descritos e tratados no capítulo de conclusão deste trabalho.

A resposta a esta pergunta é incerta, uma vez que métodos completamente automáticos são desejados. Eles, em suma, impõem o desenvolvimento de um processo mais computacionalmente intenso, o que culmina em demora para a obtenção de resultados. Nesta metodologia, optou-se então por fornecer as duas possibilidades: uma opção completamente automática, que identifica com sucesso os pontos de referência sem intervenção humana, e outra, que permite a definição de uma região de interesse.

6.6 Espaço de pesquisa definido pelo usuário

Nesta modalidade, é fornecida ao usuário uma ferramenta com a qual ele pode definir manualmente as regiões de interesse. Tal limitação da área de pesquisa dos pontos de referência visa à minimização das possibilidades de erro, assim como à aceleração do processo de identificação dos pontos de referência. A Figura 40 mostra regiões de interesse definidas nas áreas relativas ao quarto ventrículo, olho esquerdo e olho direito, todas definidas em secções axiais. Uma vez definido o espaço de pesquisa dos pontos de referência no plano, falta ainda definir o espaço de pesquisa relativo ao eixo z, ou seja, em quantos cortes axiais, acima e abaixo do corte especificado, o centro dos olhos e a base do quarto ventrículo devem ser procurados. Uma vez definido esse parâmetro, o resultado final do espaço de pesquisa pode ser representado por um cubo, em que o corte mediano axial é o corte em que foi definida a região de interesse.

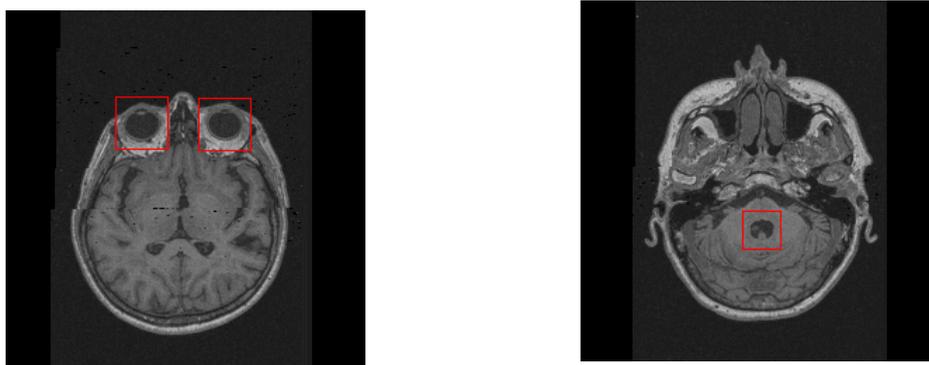


Figura 40 - ROIs definidas manualmente

Tendo as regiões de interesse definidas, assim como a altura de pesquisa, ou seja, o número de secções acima e abaixo da imagem usada para a definição da ROI,

especificada em termos de secções, o processo de identificação dos pontos de referência pode ter lugar. A Figura 41 refere-se ao fluxograma do procedimento elaborado para a identificação dos centros dos olhos. Como os processos de visão computacional necessários para a identificação do centro do olho direito e do centro do olho esquerdo são idênticos, apresentar-se-á a metodologia enfocando a identificação de apenas um deles.

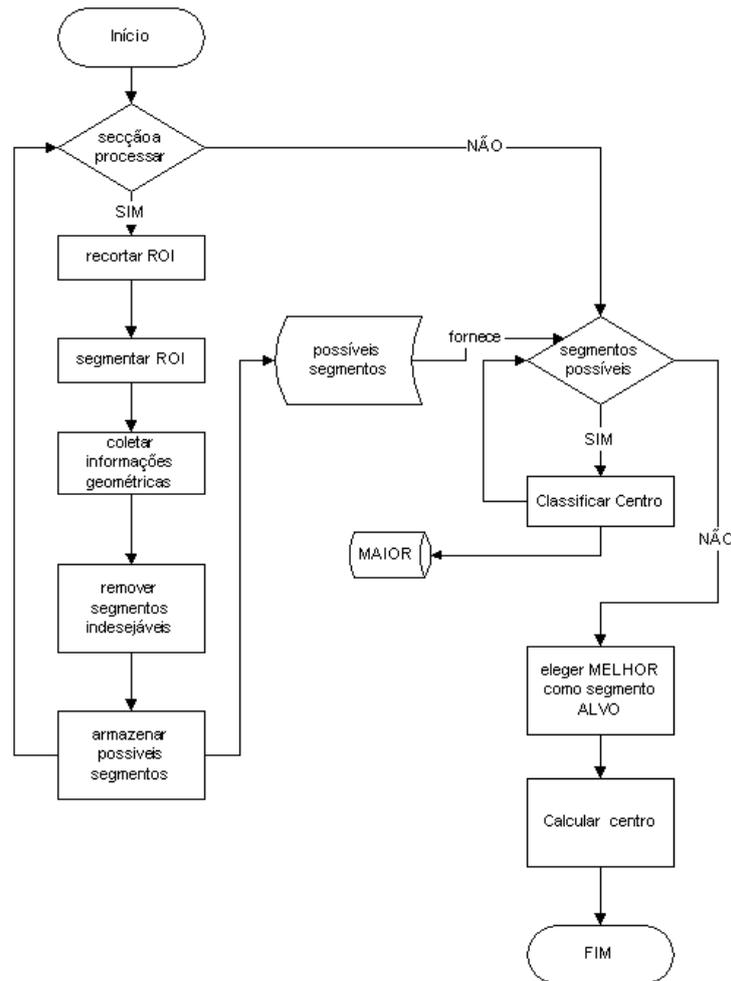


Figura 41 – Fluxograma do processo de identificação do centro dos olhos e base do quarto ventrículo

Analisando o fluxograma da Figura 41, pode-se observar que ele pode ser modelado segundo o esquema clássico de sistemas de visão computacional (MARR, 1982), onde se define: a) aquisição; b) pré-processamento; c) segmentação; d) classificação; e) interpretação e apresentação.

No primeiro laço, logo após o início do fluxograma, as secções definidas por $[\text{altura do corte} - (\text{espaço de pesquisa} / 2), \text{altura do corte} + (\text{espaço de pesquisa} / 2)]$ são percorridas iterativamente, e a mesma seqüência de passos é a elas aplicada. No primeiro passo, a parte da imagem relativa a ROI previamente definida é recortada. A Figura 42-A mostra um recorte de ROI sobre o olho direito.

O próximo passo consiste em identificar o valor ótimo de limiarização, o que é obtido por meio de análise de histograma. A Figura 42-B mostra a Figura 42-A limiarizada de acordo com o valor ótimo de limiarização.

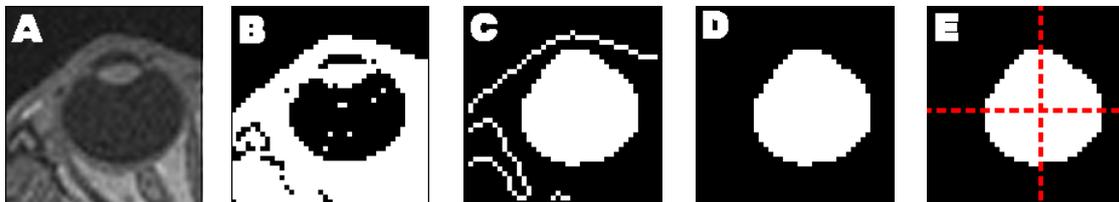


Figura 42 – As cinco etapas da identificação do centro dos olhos

De posse da imagem limiarizada, a etapa seguinte prevista neste sistema de visão computacional consiste em identificar suas bordas. Para tal, empregou-se o algoritmo de detecção de bordas chamado canny (ref ao canny), e o resultado da aplicação pode ser visto na Figura 42-C. Na figura em questão, pode-se identificar quatro segmentos

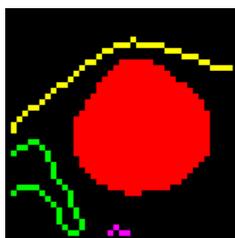


Figura 43 – Quatro segmentos da Figura 42-C salientados

Após a etapa de segmentação, uma subrotina extrai informações geométricas sobre os segmentos previamente gerados pela etapa de segmentação. Por meio de análise exhaustiva das possíveis características geométricas relevantes aos segmentos, identificou-se que a área, o diâmetro equivalente e o maior eixo fornecem informação suficiente para a identificação inequívoca do segmento que representa o olho. Tal decisão foi tomada porque a área é uma medida direta relativa à proporção da ROI, assim como serve de ponto de ligação entre todos os outros atributos, pois, como se deseja encontrar um segmento mais ou menos circular, ou seja, o olho, o diâmetro

equivalente fornece uma medida de concentricidade, e o maior eixo pode ser facilmente comparado com o diâmetro equivalente, utilizando-se a fórmula da área de um círculo:

$$A_c = \frac{\pi d^2}{4}$$

Assim, é possível, por exemplo, verificar se um segmento com uma área grande relativa a ROI é circular por aproximação do diâmetro com seu maior eixo equivalente, que, no caso do círculo perfeito, seria o próprio diâmetro, ou por aproximação do diâmetro a sua área.

Características geométricas como as do perímetro foram descartadas, devido à redundância, pois podem ser inferidas a partir das propriedades geométricas previamente selecionadas.

De posse das informações geométricas dos segmentos, a próxima etapa do fluxograma de detecção do centro dos olhos é remover os segmentos que não podem, em hipótese alguma, serem olhos. Como se sabe que cada ROI pode conter um e apenas um segmento relativo ao olho, tal etapa utiliza heurísticas baseadas nas relações do círculo para descartar segmentos. O resultado da remoção dos segmentos improváveis está exemplificado na Figura 42-D.

Uma vez que apenas um segmento é eleito como provável olho para cada secção do espaço de pesquisa, após a varredura de todas as secções uma tabela contendo os prováveis centros estará disponível. A Tabela 7 sumariza esses segmentos e servirá como base decisória para se definir o exato centro dos olhos.

A última etapa refere-se a decidir em qual dos possíveis segmentos está contido o centro do olho. Como o olho é uma estrutura anatômica esférica, se analisado em secções planas possibilitará a inferência de que o centro da estrutura estará contido na secção que apresentar o maior diâmetro para esta estrutura.

Tabela 7 – Dados geométricos dos segmentos eleitos como possíveis centros dos olhos

Nº. secção	Nº. Segmento	Área	Diâmetro Eq.	Maior Eixo	Centróide X	Centróide Y
78.00	1.00	112.00	13.70	11.94	24.41	22.55
79.00	1.00	177.00	16.38	15.01	24.25	22.54
80.00	1.00	237.00	18.82	17.37	24.58	22.53
82.00	1.00	315.00	22.10	20.03	24.48	22.71
83.00	1.00	331.00	23.08	20.53	24.50	22.82
84.00	1.00	343.00	24.22	20.90	24.59	23.11
85.00	1.00	359.00	25.27	21.38	24.50	23.39
86.00	1.00	353.00	25.40	21.20	24.59	23.38
87.00	1.00	361.00	25.73	21.44	24.61	23.43
88.00	1.00	365.00	26.30	21.56	24.85	23.44
89.00	1.00	361.00	25.55	21.44	24.66	23.56
90.00	1.00	362.00	25.62	21.47	24.83	23.40
91.00	1.00	346.00	24.17	20.99	24.90	23.26
92.00	1.00	327.00	23.48	20.40	24.58	23.28
93.00	1.00	309.00	21.90	19.84	24.90	22.82
94.00	1.00	285.00	20.92	19.05	24.76	22.73
95.00	1.00	248.00	19.34	17.77	24.79	22.53
96.00	1.00	193.00	17.19	15.68	24.74	22.51
97.00	1.00	139.00	14.74	13.30	24.49	22.58

Assim, com base nos dados sumarizados na Tabela 7, o processo de identificar o centro do olho fica reduzido a encontrar o segmento com a maior área e que seja o mais concêntrico dentre todos. No conjunto de dados apresentado na Tabela 7, o segmento que supre tais requisitos é o contido na secção 88, salientado em vermelho claro.

Uma vez encontrados os centros dos olhos, apresentar-se-á a metodologia desenvolvida para a identificação inequívoca do assoalho do quarto ventrículo.

Na Figura 33, o quarto ventrículo pode ser visto salientado por um círculo laranja, nos três planos de orientação padrão: axial, sagital e coronal. Embora em muitos aspectos o processo de identificação do quarto ventrículo se assemelhe à identificação do centro dos olhos, existem diferenciações consideráveis no processo de identificação do ponto de referência. O ponto buscado está contido no assoalho do quarto ventrículo, que pode ser intuitivamente identificado em secções sagitais. No entanto, devido ao fato de esta estrutura fazer parte do sistema ventricular, que é todo interconectado, em visões sagitais sua correta identificação é complicada, devido à inexistência de limites inferior e superior.

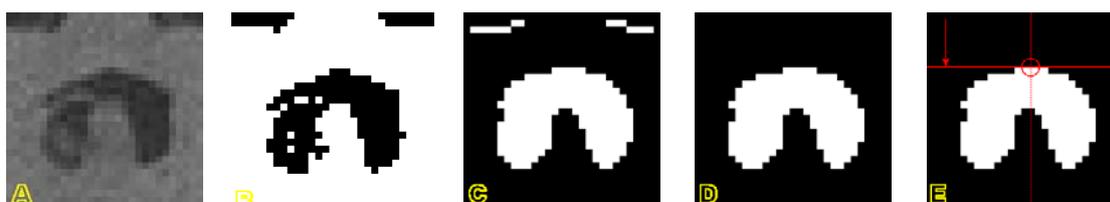


Figura 44 – As cinco etapas para identificação do quarto ventrículo

Sendo assim, o processamento de tal estrutura pode ser mais bem executado se forem utilizadas secções axiais. Geometricamente, o assoalho do quarto ventrículo é o plano localizado mais à sua direita, se observadas secções sagitais, e, no caso das secções axiais, o ponto localizado mais ao norte da estrutura. Como o assoalho é um plano, e como para a identificação do plano de referência necessita-se de um ponto, elegeu-se como ponto de referência o início da bifurcação da estrutura, que pode ser visto geometricamente como o ponto mais ao norte do quarto ventrículo na secção axial na qual o quarto ventrículo começa a se bifurcar, ou seja, no segmento com forma geométrica similar a uma ferradura. A Tabela 8 mostra uma lista das características geométricas dos possíveis segmentos que representam o quarto ventrículo.

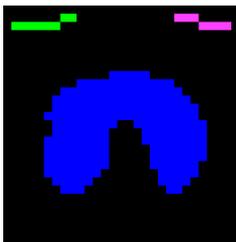


Figura 45 – Três segmentos da Figura 44 salientados.

As etapas de extração da região de interesse, exemplificada pela Figura 44-A, identificação do valor ótimo de limiarização e aplicação do processo de limiarização, que pode ser visto na Figura 44-B, e segmentação da imagem utilizando-se o algoritmo de canny, representado pela Figura 44-C, são exatamente iguais às executadas durante a identificação do centro do olho. Já a remoção de segmentos improváveis requer estratégia diferente, visto que o segmento procurado não possui mais uma configuração geométrica circular. A abordagem visa à identificação de uma estrutura circular ou em forma de ferradura, isto porque as primeiras secções em que o quarto ventrículo aparece têm forma circular, e a secção de real interesse para a identificação do ponto de referência é a que tem forma de ferradura. Classificando ambas as formas geométricas, círculos e ferraduras como segmentos de quarto ventrículo, pode-se manter controle sobre todo o plano do assoalho do quarto ventrículo, sendo assim possível identificar inequivocamente o ponto de referência.

O algoritmo para seleção da secção que contém o quarto ventrículo e identificação do ponto de referência localizado no assoalho é apresentado na Figura 46. Em suma, os algoritmos para identificação do centro do olho e do assoalho do quarto

ventrículo são idênticos, e ambos referenciam-se ao fluxograma apresentado na Figura 41, diferenciando-se apenas na etapa de classificação dos segmentos.

A estratégia adotada para classificação do ponto de referência localizado no assoalho do quarto ventrículo baseia-se no fato de que, se analisadas progressivamente, as secções axiais do topo da cabeça em direção ao pescoço, o quarto ventrículo será visualizado como um círculo transformando-se gradativamente em uma ferradura.

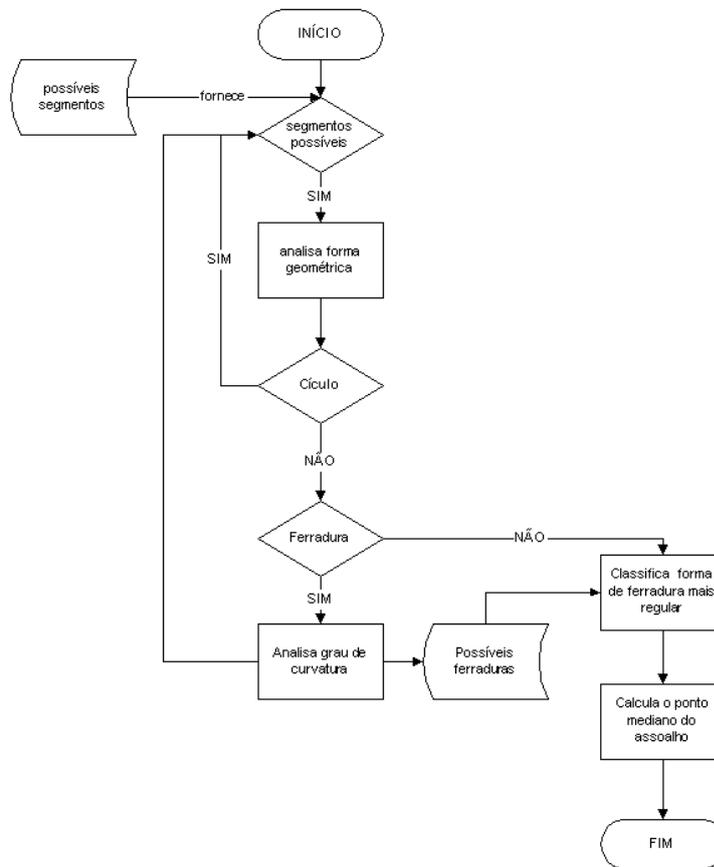


Figura 46 – Fluxograma da rotina de identificação do assoalho do quarto ventrículo

Após a etapa comum à classificação de todos os pontos de referência à identificação dos possíveis segmentos que poderão vir a contê-los, é executada uma etapa de identificação da forma geométrica do segmento.

Tabela 8 – Lista de informações geométricas dos possíveis segmentos referentes ao quarto ventrículo

Nº. secção	Nº. Segmento	Área	Diâmetro Eq.	Maior Eixo
111.00	4.00	75.00	20.68	9.77
112.00	2.00	85.00	24.12	10.40
113.00	8.00	41.00	8.26	7.23
114.00	5.00	47.00	11.04	7.74
115.00	4.00	50.00	9.68	7.98
116.00	4.00	59.00	10.42	8.67
117.00	3.00	61.00	11.72	8.81
118.00	2.00	79.00	12.25	10.03
119.00	3.00	90.00	12.33	10.70
120.00	2.00	104.00	13.13	11.51
121.00	1.00	114.00	14.04	12.05
122.00	1.00	130.00	14.51	12.87
123.00	1.00	149.00	15.24	13.77
124.00	1.00	165.00	15.74	14.49
125.00	1.00	172.00	17.05	14.80
126.00	1.00	189.00	18.67	15.51
127.00	2.00	191.00	20.81	15.59
128.00	2.00	204.00	22.95	16.12
129.00	2.00	203.00	23.10	16.08

Se a mesma tende a ser circular, o algoritmo considera que a secção analisada está acima daquela que contém o ponto de referência, e, então, um novo segmento é escolhido, e o processo se repete, até que a rotina verifica que o segmento tende mais a uma forma de ferradura. Quando isso ocorre, um novo passo de análise do grau de curvatura é executado, de modo a identificar a simetria entre os lados do segmento. Este segmento é então eleito como um possível segmento que contém o ponto de referência, e o algoritmo retorna ao passo de seleção de um novo segmento. Os passos descritos acima se repetem até o momento em que um segmento não classificado, nem como circular, nem como em forma de ferradura, é encontrado. Este será provavelmente o ponto em que o quarto ventrículo perde as bordas nas secções axiais. Quando isso ocorre, os segmentos classificados como possíveis são então analisados, e o mais simétrico é eleito como o segmento no qual o ponto de referência se encontra.

A última etapa refere-se ao processo de identificação do ponto de referência tendo já selecionado o segmento que o contém. Nela, o segmento é varrido de cima a baixo, procurando-se o ponto mediano da curva superior da ferradura, o que pode ser feito por meio da resolução da primeira derivada aplicada à imagem. Assim sendo, o ponto onde a derivada mudar de direção será eleito como o ponto de referência.

6.7 Espaço de pesquisa automático

Como citado anteriormente, a identificação dos pontos de referência pode ser executada de forma completamente automática. Para tal, é possível ainda abordar o problema de duas maneiras distintas.

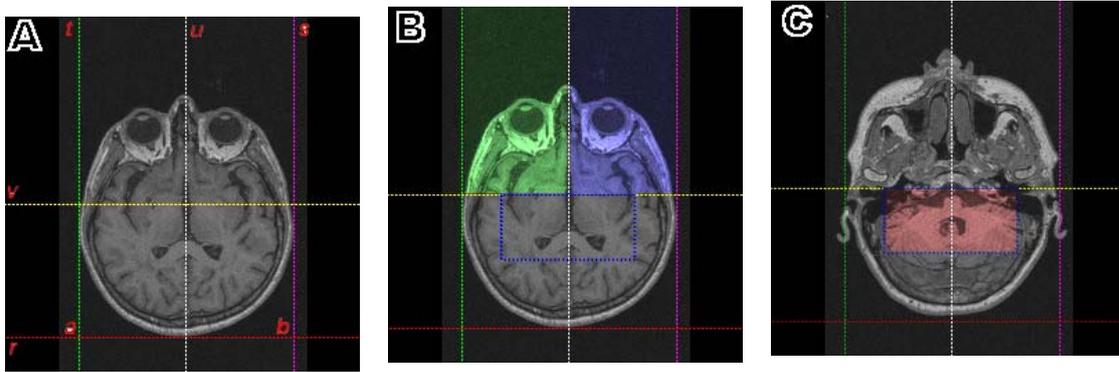


Figura 47 - ROIs pré-definidas para identificação automática

Na primeira delas, considera-se todo o conteúdo da imagem para cada um dos processos. Porém, tal estratégia gera como subproduto uma quantidade muito maior de segmentos, quando comparada à abordagem de regiões de interesse. Isso implica desenvolver um algoritmo de classificação de segmentos mais detalhado, assim como processar um número maior de segmentos, e segmentar uma imagem maior implica requisições computacionais maiores, ou seja, o processo será mais lento.

Outra possível abordagem refere-se a selecionar regiões de interesse fixas, definidas previamente. Tal abordagem tem como implicação a possibilidade de se selecionar as regiões de interesse de forma arbitrária; elas podem não conter ou conter parcialmente as estruturas desejadas (olhos e quarto ventrículo).

No entanto, se as regiões de interesse forem selecionadas de maneira esperta, a probabilidade de as estruturas desejadas estarem contidas pode ser bem grande. A abordagem para seleção automática de regiões de interesse deste trabalho dita que, inicialmente, três linhas base devem ser encontradas. Tais linhas são r , s e t , que podem ser vistas na Figura 47-A. Elas podem ser encontradas calculando-se a primeira derivada

dos três segmentos do crânio⁹. Uma vez definidos esses segmentos, a linha u pode ser encontrada traçando-se um segmento perpendicular à reta r . Para encontrar a linha v , utiliza-se a proporção universal entre o segmento \overline{ab} e a altura, ou coordenada y da linha v desejada, tal como na equação TAL.

$$\frac{\text{altura}}{\overline{ab}} = \phi$$

Com estas cinco retas de referência, passa-se para a etapa de determinação das regiões de interesse. Para regiões de interesse relativas aos olhos, pode-se utilizar os quadrantes superiores delimitados pelas linhas s , t , u e v , tal como mostrado na Figura 47-B. É provável que boa parte dessas ROIs não contenha informação útil, principalmente na parte superior; no entanto, isso não influencia no processo de identificação dos pontos de referência, visto que tais regiões não conterão segmentos, apenas espaço em branco.

A região de interesse relativa à posição do quarto ventrículo pode ser considerada em relação ao paralelogramo definido pelas linhas r , s , t e v . Aplicando-se novamente a proporção universal, encontra-se a nova altura e largura do paralelogramo, que deve ser alinhado à linha v . Um exemplo de paralelogramo pode ser encontrado na Figura 47-C.

6.7.1 Identificação dos planos de referência

Utilizando a teoria da geometria analítica, e de posse dos três pontos de referência, é possível definir um plano no qual tais pontos estarão contidos (STEINBRUCH & WINTERLE, 1987), o que pode ser visto na Figura 48. A figura da direita mostra os dois planos que contêm o centro dos olhos e o assoalho do quarto ventrículo.

⁹ Os três segmentos do crânio podem ser considerados o segmento esquerdo, o segmento direito e o segmento inferior. Eles podem ser encontrados dividindo-se a imagem em 4 quadrantes.

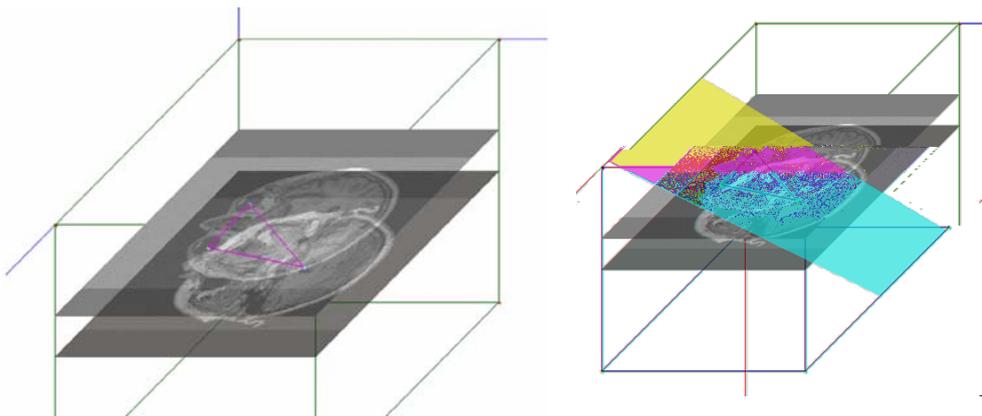


Figura 48 – Modelo do plano de referência definido pelo centro dos olhos e base do quarto ventrículo

Muito possivelmente os centros do olho esquerdo e do direito não estarão contidos no mesmo corte tomográfico; no entanto, por motivos de entendimento, efetuou-se uma união dos planos dos olhos (no caso do paciente em questão, a distância entre eles era de um corte tomográfico, que equivale a 1mm para esta série de MRI), de modo a facilitar a visualização. Resta então definir o plano mediano, ou seja, o plano que passa na divisão existente entre os hemisférios cerebrais.

Muitos atlas cerebrais, dentre eles o Atlas de Talairach (1988), definem o plano mediano como um plano perpendicular a um dado plano de orientação axial¹⁰. No entanto, devido à assimetria inter-hemisférica inerente do cérebro humano, o plano mediano real pode sofrer inclinação. Nesta metodologia, o plano mediano pode ser inferido aproximadamente como sendo o plano perpendicular ao plano definido pelos pontos de referência (centro dos olhos e assoalho do quarto ventrículo) e pelo que passa pelo assoalho do quarto ventrículo e pelo ponto médio do segmento de reta definido pelo centro dos olhos.

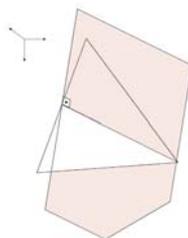


Figura 49 – Plano mediano

¹⁰ No caso do Atlas de Talairach, este plano é o definido pela linha AC-PC.

De posse dos dois planos de referência, pode-se então executar a tarefa de alinhamento de imagens.

A tarefa de alinhamento, como já exposto, nada mais é que um processo de registro de imagens em que apenas transformações rígidas são permitidas.

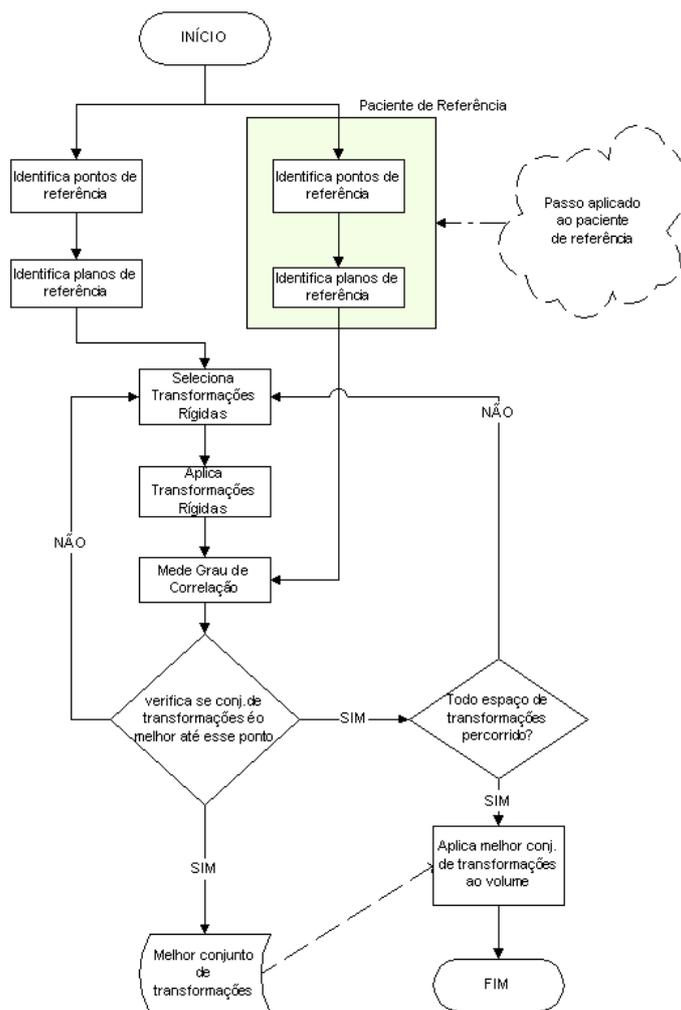


Figura 50 – Fluxograma do processo de alinhamento

No fluxograma apresentado na Figura 50, todo o processo de alinhamento se encontra descrito. Logo após o início do processo, o fluxo se divide em dois braços. No primeiro deles, localizado mais à direita, os pontos de referência, assim como os conseqüentes planos de referência, são processados para um paciente selecionado

empiricamente. Este paciente, também chamado de paciente de referência, será aquele utilizado durante todo o processo de registro, não apenas durante o alinhamento, mas também durante a normalização. O próximo passo do algoritmo refere-se a selecionar as transformações rígidas a serem aplicadas no volume sendo alinhado. Para a seleção das transformações, define-se um espaço de transformações, ou seja, um conjunto de regras que dita quanto o volume pode ser transladado e quantos graus ele pode ser girado, em todos os eixos e em todas as combinações possíveis. Sendo assim, nota-se que a complexidade computacional do processo de registro, mesmo quando o limita a apenas transformações rígidas, pode escalar descontroladamente e tornar a execução do processo proibitiva.

Sendo assim, deve-se adotar uma heurística para que mínimas tentativas de transformações sejam executadas. A idéia básica é iniciar o processo com um conjunto de translações e rotações e avaliar qual o grau de correlação existente entre os volumes de referência e o volume sendo alinhado, organizando as tentativas de transformações em forma hierárquica, e seguindo apenas os ramos de transformações que maximizem a correlação, ou seja, que diminuam as diferenças entre os pontos de referência dos volumes sendo registrados. A estratégia adotada nesta abordagem de registro é girar o plano de referência do volume sendo alinhado, definido pelo centro dos olhos e assoalho do quarto ventrículo, até que este se encontre paralelo ao plano alelo do volume de referência.

A Figura 51-A apresenta o volume tomográfico, mostrado em perspectiva e não renderizado, de um paciente sendo alinhado. Já na Figura 51-B, observam-se os triângulos definidos pelos pontos de referência do PSA, em vermelho, assim como o triângulo do PR, em preto, e o triângulo de tentativas de alinhamento, em preto tracejado. Uma vez que o plano de referência do PSA esteja paralelo ao plano de referência do PR, basta encontrar o conjunto de translações relativas ao eixo x, eixo y e eixo z, de modo que, ao aplicar tais transformações, os planos sejam coplanares, como pode ser observado na Figura 51C. A visão em perspectiva pode criar dúvidas quanto ao grau de correção deste processo de alinhamento; porém, ao observarem-se os planos alinhados em projeção ortogonal, Figura 51-E, vê-se que o alinhamento de fato ocorreu. Aplicar as transformações a todos os pontos do volume é um processo muito custoso

computacionalmente e, ainda, para um registro preliminar dos volumes, ou alinhamento, tal como este processo é referido neste trabalho, os pontos e planos de referência são suficientes. O correto alinhamento do volume, então, pode ser obtido aplicando-se o mesmo conjunto de transformações utilizadas para alinhamento dos planos de referência. A Figura 51-D apresenta o volume do PSA após a aplicação do conjunto de transformações, ou seja, apresenta o volume alinhado.

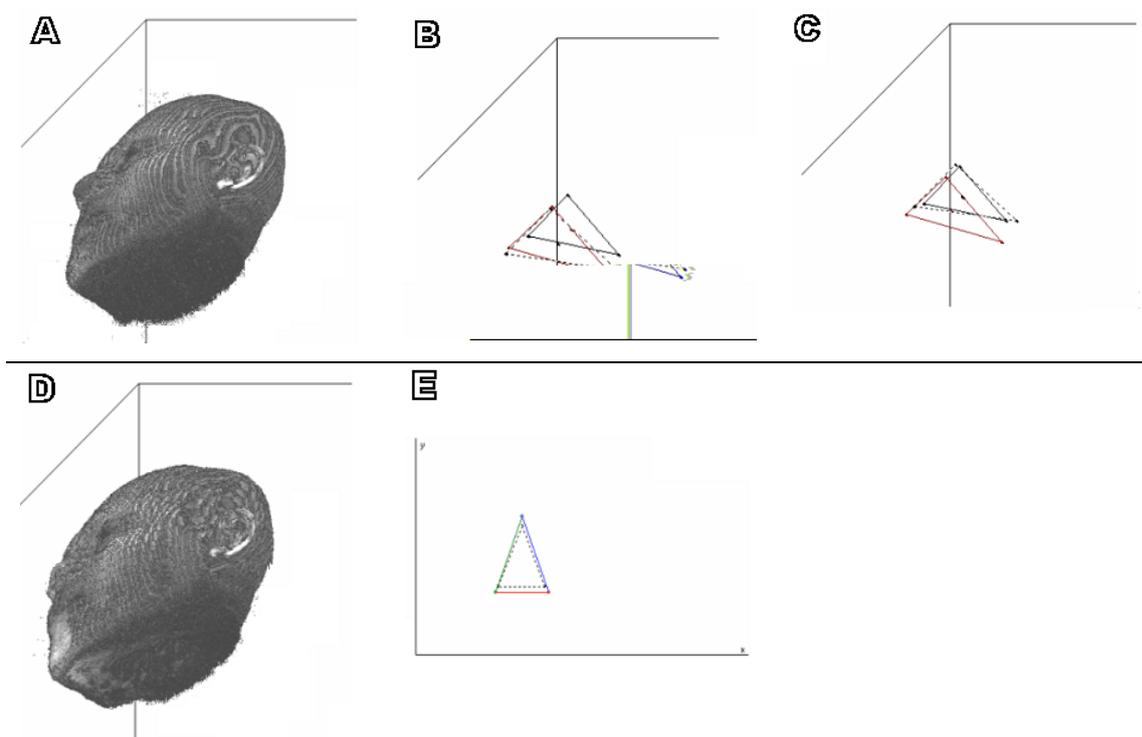


Figura 51 – Esquema de alinhamento volumétrico

Ao observar os planos de referência apresentado na Figura 51-E, vemos que, embora eles estejam alinhados, não são iguais. Isso ocorre porque o processo de registro executado até este ponto não previu a aplicação de transformações de mais alta ordem, como as transformações afins, que corrigem aspectos de redimensionamento. No entanto, não se espera que os pontos de referência sejam exatamente sobrepostos, pois as dimensões do cérebro, assim como o posicionamento de suas estruturas anatômicas, que são aspectos de registro a serem tratados durante a etapa de normalização, podem induzir o algoritmo a até mesmo aumentar a distância entre estes pontos de referência, se, no

caso, as transformações necessárias vierem a maximizar o grau de correlação entre o conteúdo dos volumes.

O mesmo processo de identificação dos pontos e planos de referência é então aplicado interativamente a todos os pacientes da população que comporá o template, utilizando-se sempre o paciente de referência como base de alinhamento.

6.8 Alinhamento

Com o objetivo de executar o registro detalhado dos volumes tomográficos que comporão o mapa médio, a tarefa de alinhamento deve então ser executada. Nesta etapa, são aplicadas globalmente ao volume do PSA, iterativamente, transformações afins, com o objetivo de maximizar o grau de correlação entre os volumes do PSA e PR.

A medida de similaridade adotada foi a correlação cruzada normalizada, que, se aplicada a imagens com suas escalas de tons de cinza normalizadas, fornecerá uma medida direta de relacionamento ao grau de correlação estrutural entre os volumes.

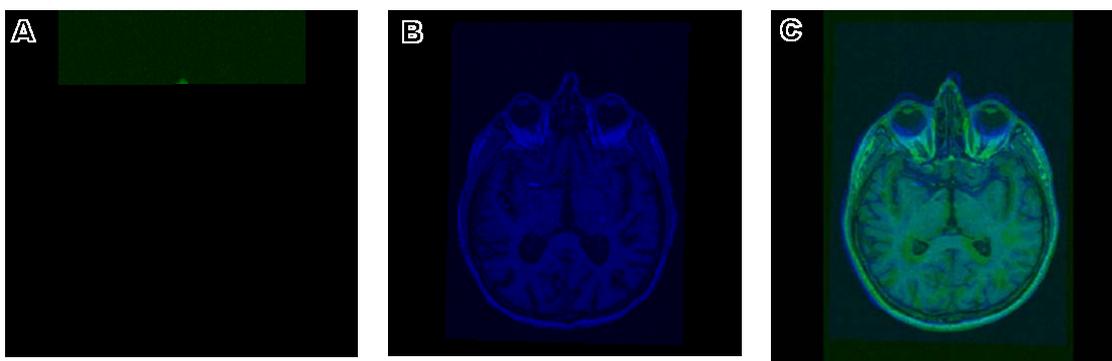


Figura 52 – Exemplo de secção axial de um volume registrado

A rotina de registro fino continua iterativamente, até que as funções de mapeamento compostas pelas transformações comecem a degenerar, ou seja, o grau de correlação comece a piorar, ou até que a função de custo representada pelo grau de correlação intervolumétrico definida pelo conjunto de transformações vs grau de correlação decaia a um mínimo global, o que significaria que novas transformações seriam invariantes, ou que tenderiam a piorar o grau de correlação. Na Figura 52 pode-se observar, em A e B, duas secções axiais de pacientes distintos que foram alinhadas pelo processo acima descrito. A figura Figura 52-C mostra a sobreposição dessas secções.

Como se pode observar, mesmo após o registro fino existem diferenças

(translações e rotações), permite ainda o redimensionamento e o alongamento. Por fim, a métrica de verificação do grau de correlação intervolumétrico utilizada nesta etapa é completamente diferente da utilizada pela etapa anterior, pois, em vez de avaliar apenas os pontos de referência, avalia-se todo o conteúdo do volume, o que torna esta etapa consideravelmente mais lenta.

6.9 Geração do mapa médio

Os mapas médios nada mais são que a média simples, tal como a calculada entre dois números, digamos, 3 e 6, onde a média seria 4.5. No entanto, a tarefa de calcular a média de duas ou mais imagens foge a essa trivialidade. Se observadas sob a forma de funções de intensidade, as imagens podem então ser representadas sob a forma de uma curva que, embora complexa, não deixará de ser uma curva, e, para o cálculo da médias em curvas, sabe-se que basta somar suas amplitudes e dividir pelo número de curvas que a curva resultante será efetivamente a curva média.

De maneira análoga, calcular a média entre duas imagens implica estimar a soma posicional de todos os seus elementos e então dividi-los pelo número de elementos estimados. A extensão deste modelo bidimensional exemplificado para o espaço 3D é trivial.

```

PROCEDIMENTO EncontraMapaMedio
INICIO
  PARA p <- 1 ATÉ NUM_PACIENTES FAÇA
    PARA z <- 1 ATÉ NUM_SECCÕES(p) FAÇA
      PARA y <- 1 ATÉ ALTURA_SECCÃO(p) FAÇA
        PARA x <- 1 ATÉ LARGURA_SECCÃO(p) FAÇA
          TEMPLATE[x,y,z] <- TEMPLATE[x,y,z] + IMAGEM[p,x,y,z]
          DESV_PAD[x,y,z] <- DESV_PAD[x,y,z] + IMAGEM[p,x,y,z] * IMAGEM[p,x,y,z]
        FIM
      FIM
    FIM

  PARA z <- 1 ATÉ NUM_SECCÕES(TEMPLATE) FAÇA
    PARA y <- 1 ATÉ ALTURA_SECCÃO(TEMPLATE) FAÇA
      PARA x <- 1 ATÉ LARGURA_SECCÃO(TEMPLATE) FAÇA
        média <- TEMPLATE[x,y,z] / NUM_PACIENTES
        TEMPLATE[x,y,z] <- arredondamento(média)
        DESV_PAD[x,y,z] <-  $\sqrt{\frac{DESV\_PAD[x,y,z] - (NUM\_PACIENTES \times média^2)}{NUM\_PACIENTES - 1}}$ 
      FIM
    FIM
  FIM

```

Figura 54 – Pseudocódigo para a geração de mapas médios

Para que a média calculada seja representativa, e como será calculada de maneira posicional, a média do voxel (100,12,144) será calculada em relação à soma de todos os

voxels (100,12,144) de todas as imagens dividido pelo número de imagens, e é desejável que o significado do dado voxel em uma imagem seja o mais similar possível aos encontrados nas outras imagens. Daí decorre toda a discussão anterior a respeito de normalizar as imagens; em suma, procurava-se melhorar a amostragem dos dados.

Para a geração dos mapas médios, estando todas as imagens que comporão o template devidamente registradas, o processo implica calcular a média e o desvio padrão para cada voxel. Isso é feito de maneira iterativa, utilizando-se o procedimento exemplificado no pseudocódigo apresentado na Figura 54.

A média calculada é uma medida direta do mapa médio, como o próprio nome sugere, e o volume adicional de desvios padrão fornece informação quanto à variabilidade de cada voxel em relação à amostra.

O processo de geração de mapas médios implica, como pode ser visto no pseudocódigo de geração, um algoritmo de complexidade de aproximadamente $O(n^4)$, o que impõe uma demora da tarefa de geração. No entanto, como os mapas médios são gerados apenas uma vez, isso não chega a constituir um real problema.

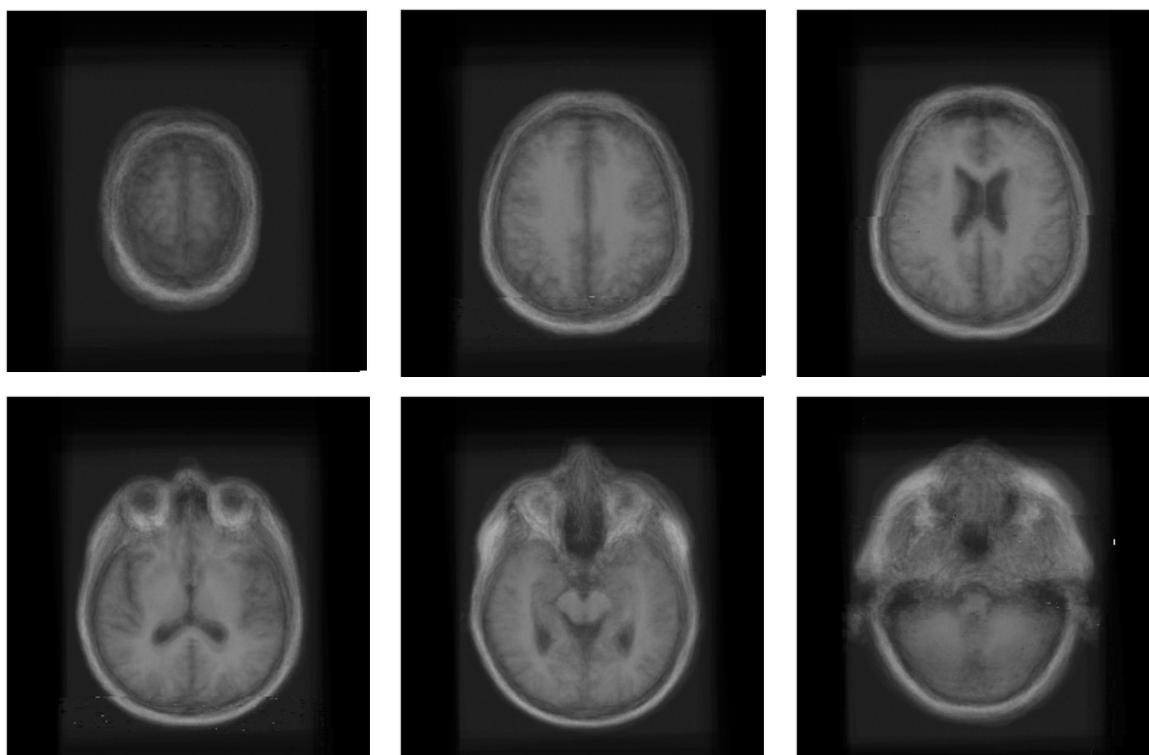


Figura 55 – Exemplos de secções axiais do volume médio

Na Figura 55 vemos seis secções axiais do mapa médio gerado para 16 pacientes. Como se pode observar, as imagens ficam como que “nubladas”, ou borradas, o que ocorre devido à variabilidade existente entre os cérebros de diferentes pessoas. É fácil provar que, se o número de casos utilizado para compor o template for aumentado, o fator de borramento diminuirá gradativamente, até não ser mais percebido.

Como discutido anteriormente, o processo de geração de templates é muito custoso computacionalmente, em virtude da grande quantidade de dados a serem processados, e, também, observou-se que, com o aumento do número de casos componentes do template, sua representatividade é maximizada; sendo assim, o recálculo do mapa médio total para cada novo caso a ser inserido no template seria proibitivo.

Para lidar com tal problema, esta metodologia propõe que sejam salvas informações temporárias a respeito da composição do template. Como sabemos, a média de uma amostra pode ser calculada a partir da fórmula:

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

A variância por:

$$\sigma^2 = \sum_i \frac{(X_i)^2 - n \times (\text{média})^2}{n-1}$$

E o desvio padrão por:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\sum_i \frac{(X_i)^2 - n \times (\text{média})^2}{n-1}}$$

Observando-se a fórmula da média, vê-se claramente que os valores dos casos da amostra são todos acumulados, e, então, como etapa final, divididos pelo número de casos. Se o valor acumulado e o número de casos forem salvos como etapa intermediária, fica fácil incluir um novo caso, bastando apenas executar a tarefa final da divisão para se ter o mapa médio.

De forma análoga, mas não tanto tautológica, pode-se acumular o valor ao quadrado do caso $(X_i)^2$, como se pode ver na equação da variância, e, como etapa final, executar o restante dos cálculos. Como o desvio padrão é igual à raiz quadrada da variância, estimar esse valor não apresenta maiores problemas. Para melhor entendimento do processo, pode-se comparar as equações apresentadas com o pseudocódigo da Figura 54. Em verdade, o resultado do primeiro conjunto de quatro laços é salvo como resultado intermediário, e o segundo conjunto de laços deve ser executado a cada novo caso incluído.

A última consideração necessária a respeito da geração de mapas médios refere-se aos dados de origem que serão utilizados em sua composição. Existem basicamente duas abordagens: a) podem-se utilizar os valores crus que são gerados pelo aparelho de captura¹¹, ou b) convertê-los para uma escala de cores e usar o mesmo esquema de conversão para todos os demais volumes. Visto que a partir dos valores crus sempre se pode gerar a escala de cores, esta foi a abordagem adotada.

6.10 Distribuição normal dos dados

Analisando as imagens do conjunto de testes já devidamente registradas, pode-se observar que os valores da escala de cores distribuem-se notadamente segundo a curva normal ou curva em sino, o que indica que a média dos tons de cinza define um ponto de máxima frequência, e que as variações, tanto para tons mais intensos, como para os menos intensos vão rareando, a partir da média, em direção aos extremos.

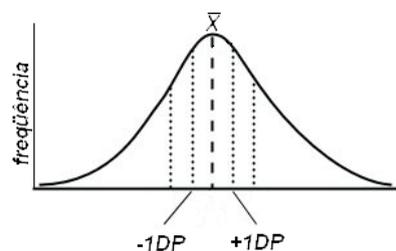


Figura 56 – Curva de distribuição normal

¹¹ No caso deste trabalho, os dados são gerados por ressonância magnética.

Capítulo 7

Geração de Templates Cerebrais

Neste capítulo será visto o protótipo de software desenvolvido dentro do escopo deste trabalho para executar o registro de imagens com o objetivo da geração de templates anatômicos médios de cérebros humanos.

Todo o embasamento do trabalho teve como fundamentação um conjunto de dados, ou imagens radiológicas provenientes de um tipo específico de séries de ressonância magnética chamado MPRage, ou Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, que é um tipo específico de série que captura volumes tridimensionais em alta resolução com voxels isométricos, em um período de tempo consideravelmente menor que o proporcionado pelas séries T1/ T2 tradicionais.

Tais séries são produzidas pelo equipamento de ressonância magnética, e são exportadas em meio digital em formato DICOM. Para que seja possível acessar e manipular a informação contida, faz-se necessário um framework que implemente tal padrão.

7.1 Plataforma de desenvolvimento

Como plataforma de desenvolvimento escolhida para a execução deste trabalho, optou-se pela utilização do CMS – Cyclops Medical Station (Abdala, 2002), um framework que implementa o padrão DICOM e que fornece facilidades de apresentação e manipulação de imagens médicas.

Em verdade, o CMS foi concebido para fornecer acesso DICOM a aplicações clientes e permitir que as imagens gerenciadas sejam apresentadas e manipuladas de maneira transparente, eliminando a necessidade de o projetista de software médico preocupar-se com requisitos não concernentes ao projeto de pesquisa. A ferramenta fornece, ainda, acesso a banco de dados DICOM, ferramenta de registro de imagens, e a

diversas bibliotecas de processamento de imagens, todas elas ferramentas necessárias para a execução deste trabalho.

A Figura 57 apresenta a janela principal do programa, em que uma série de MPRage se encontra aberta. Sua reconstrução respectiva multiplanar pode ser observada nas duas janelas localizadas à direita.

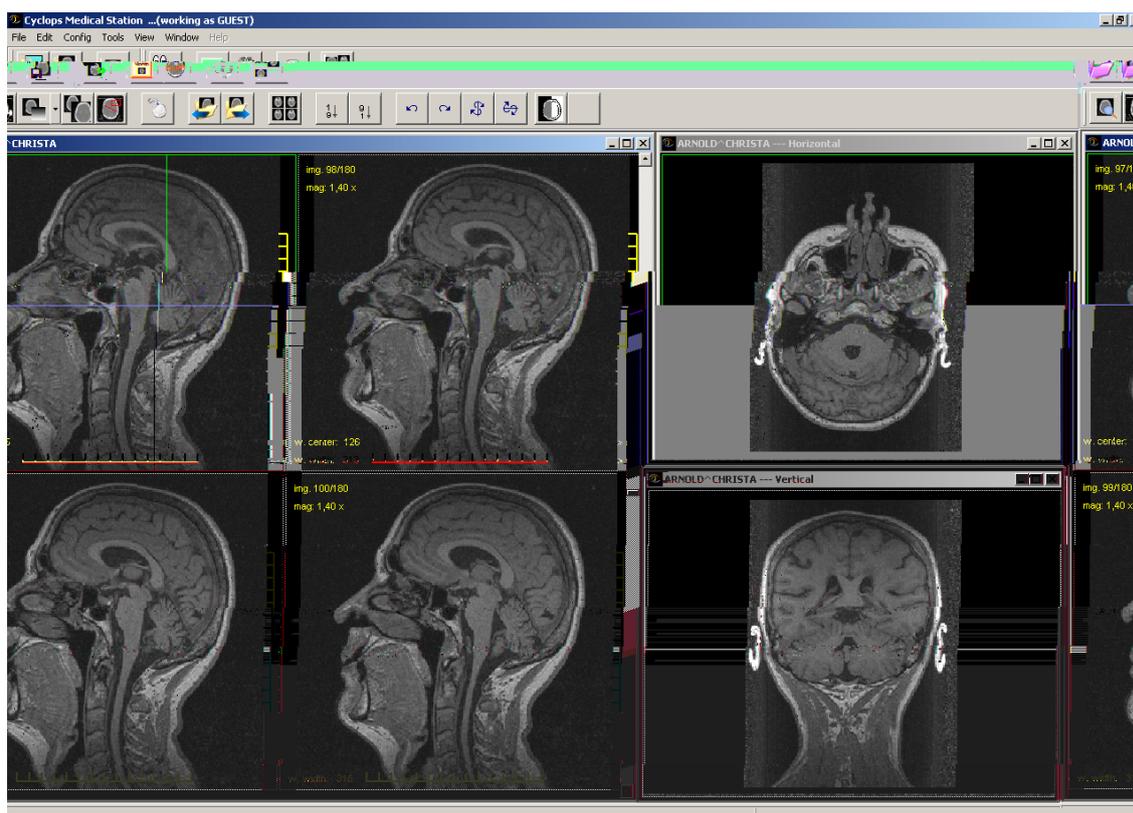


Figura 57 – Janela principal do CMS com ferramenta de MPR

7.2 Modelo geral do sistema

A ferramenta de geração de mapas médios pode ser vista na Figura 58. Tal ferramenta foi projetada com o intuito de permitir, ao médico/pesquisador, a geração, de maneira fácil e intuitiva, de templates de conjuntos de pacientes selecionados de acordo com características etimológicas que capturem, de acordo com a representatividade estatística do número de casos, as características anatômicas da população de estudo.

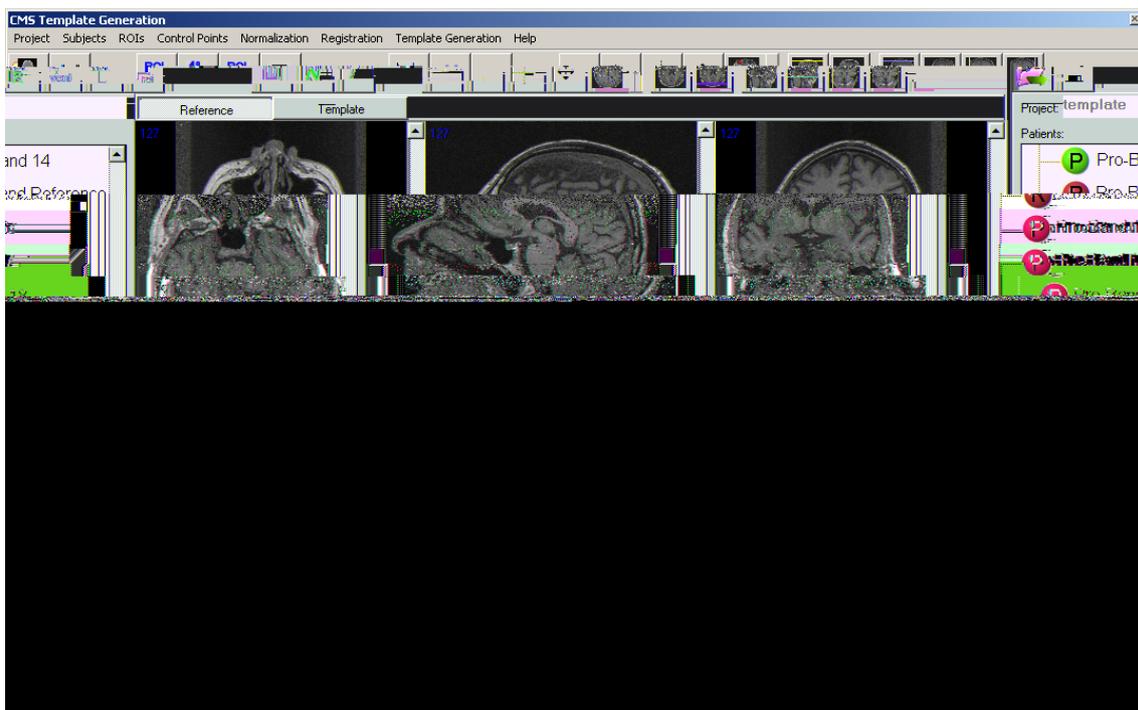


Figura 58 - Interface Do sistema de criação de templates

Como podemos ver, a ferramenta foi idealizada de maneira a apresentar sempre quatro partes principais ao usuário. Na primeira delas, Figura 58, no canto superior esquerdo, pode ser visto o nome do projeto em que se está trabalhando e a lista de pacientes que compõem o template.

Logo abaixo vemos o Transcript, que atua como uma saída detalhada de dados sobre o estado atual do processo de geração de mapas médios de maneira textual.

As regiões da direita apresentam as reconstruções multiplanares para o paciente de referência (acima) e o paciente selecionado, ou paciente de trabalho, aquele de quem se está executando o registro no momento (abaixo).

O menu da ferramenta está organizado de forma incremental, da esquerda para a direita, na ordem de execução em que as diversas etapas necessárias para a geração dos volumes médios devem ocorrer.

As etapas (em ordem) necessárias para a geração dos templates são:

- Criação do projeto
 - Definição das características etimológicas
- Importação dos pacientes
 - Definição do paciente de referência
- Definição do espaço de pesquisa dos pontos de referência
 - Definição das regiões de interesse
 - Olho esquerdo
 - Olho direito
 - Quarto ventrículo
 - Definição do espaço de pesquisa
- Identificação dos pontos de referência
- Normalização
 - Normalização da função de intensidade
 - Normalização espacial rígida
- Registro afim
 - Maximização da função de similaridade interpacientes
- Geração dos Templates
 - Geração do volume de médias
 - Geração do volume de desvios padrão
- Exportação do template

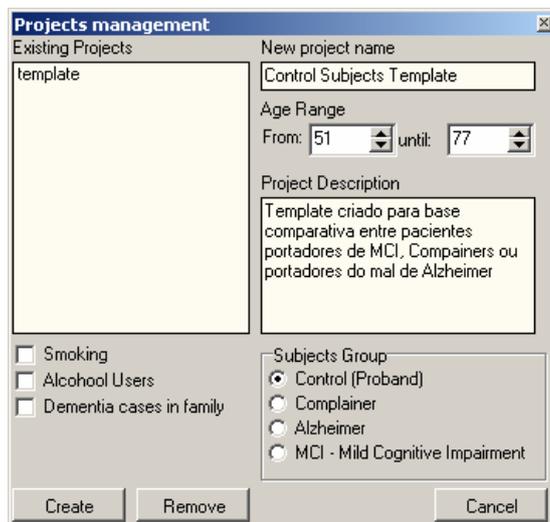
As etapas supracitadas são executadas de maneira automática, excetuando-se as etapas de criação do projeto, de importação dos pacientes e, opcionalmente, da definição das regiões de interesse para a definição dos pontos de referência. No entanto, como muitos dos processos envolvidos para a criação de templates é dependente de uma detalhada parametrização, mesmo sendo definidos os parâmetros ótimos, as etapas são permissíveis de serem executadas de maneira incremental parametrizada de modo a fornecer flexibilidade e liberdade na geração e maximizar o resultado final a ser obtido pelo processo.

7.3 Dados gerais do template

Como etapa inicial do processo de geração de mapas médios, o usuário deve definir o nome do projeto a ser criado, apresentar uma descrição opcional e diversos parâmetros referentes à etimologia da população que comporá o mapa médio. Dentre os parâmetros etimológicos: a faixa etária, visto que é bem conhecido que doenças como o mal de Alzheimer desenvolvem-se com mais frequência em pacientes na faixa da senescência; casos de demência em família, visto que estudos citados comprovam que casos de demência em família aumentam a possibilidade de desenvolvimento da doença em um dado paciente; o fato de a população ser composta por fumantes ou por pessoas que consumiram/consomem álcool em excesso.

Por último, o usuário deve definir a qual dos grupos a população pertence: se são pacientes de controle, que não desenvolveram nenhum tipo de demência, se são suspeitos de demência, se já são portadores do mal de Alzheimer, ou se possuem um comprometimento cognitivo leve.

A Figura 59 mostra a tela do sistema responsável pela criação de um novo projeto de mapa médio.



The screenshot shows a dialog box titled "Projects management" with a close button (X) in the top right corner. The dialog is divided into several sections:

- Existing Projects:** A list box containing the text "template".
- New project name:** A text input field containing "Control Subjects Template".
- Age Range:** Two spinners labeled "From:" and "until:". The "From:" spinner is set to "51" and the "until:" spinner is set to "77".
- Project Description:** A text area containing the text: "Template criado para base comparativa entre pacientes portadores de MCI, Compainers ou portadores do mal de Alzheimer".
- Checkboxes:** Three checkboxes are listed: "Smoking", "Alcohol Users", and "Dementia cases in family". All three are currently unchecked.
- Subjects Group:** A radio button group with four options: "Control (Proband)" (which is selected), "Complainer", "Alzheimer", and "MCI - Mild Cognitive Impairment".
- Buttons:** At the bottom, there are three buttons: "Create", "Remove", and "Cancel".

Figura 59 – Criação de um novo projeto

O sistema ainda se responsabiliza pela verificação de muitos dos campos necessários para a criação de um novo projeto de template, uma vez que os dados, como os referentes à idade, podem ser encontrados dentre as informações descritivas do paciente que acompanham as imagens, de acordo com o descrito pelo padrão DICOM.

A ferramenta ainda conta com um módulo de definição de atributos relevantes ao processo de geração de mapas médios, o qual permite definir se o modelo de definição de ROIs será automático, manual, ou baseado ROIs de tamanhos fixos. Permite, também, configurar a aparência e o comportamento da aplicação como um todo e definir, por fim, atributos de normalização e registro do conjunto de imagens.

A Figura 60 apresenta a janela responsável pela definição dos atributos gerais do sistema.

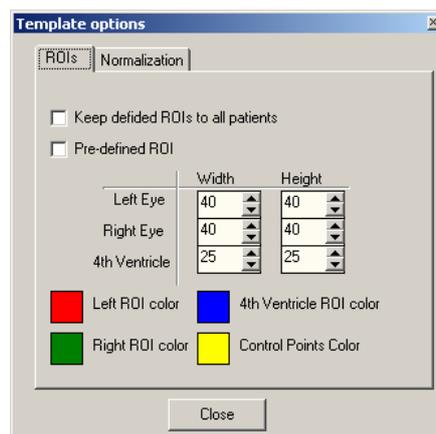


Figura 60 – Definição dos atributos de registro

7.4 Definição das regiões de interesse

Como os processos de normalização da função de intensidade do sinal gráfico, identificação automática dos pontos de controle, normalização espacial e de registro de imagens são tarefas computacionalmente custosas, levando em conta ainda que o volume de pacientes necessários para que um template anatômico seja estatisticamente representativo, é obtido como produto final um processo relativamente lento, que produz quantidade considerável de imagens intermediárias, gerando cerca de 14GBytes.

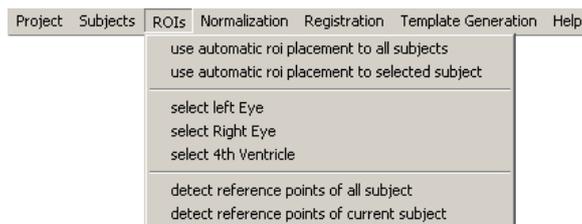


Figura 61 – Menu para a definição das regiões de interesse

Qualquer tipo de otimização é um fator razoável a ser explorado, em se tratando do espaço de pesquisa a ser percorrido, para se obter o resultado esperado.

Sendo assim, além da alternativa de definição de RÓIS, baseada na proporção universal e nas derivadas das bordas dos crânios, disponibilizou-se, como alternativa, visando à minimização do espaço de pesquisa e à conseqüente diminuição na intensidade computacional e necessidade de memória, a definição de regiões de interesse de maneira manual. A Figura 62 mostra, na imagem a esquerda, a definição de regiões de interesse de maneira manual, e a imagem do centro e a da direita, a definição automática.

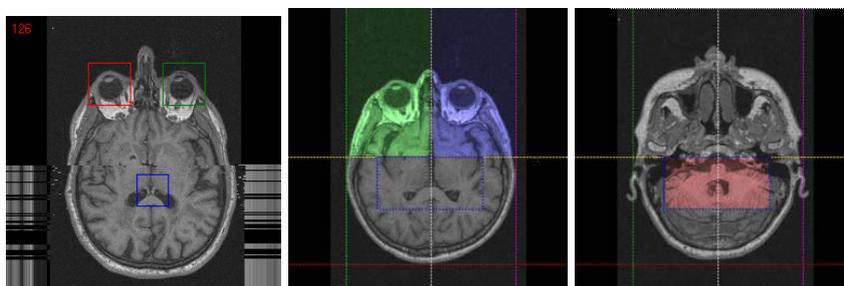


Figura 62 - regiões de interesse definidas manualmente e pré definidas

7.5 Identificação dos pontos de referência

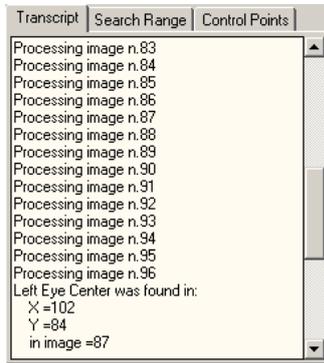


Figura 63 - Transcript

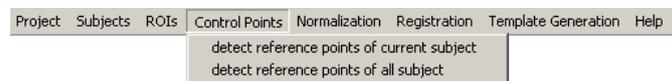


Figura 64 –Menu para detecção dos pontos de controle

Os pontos de controle são então identificados automaticamente pelo programa, e uma saída detalhada do processamento de imagem, necessária para a execução de tal tarefa, é apresentada no transcript (Figura 63) do sistema. Ao final da detecção dos pontos, eles são salientados nas imagens em que ocorrem, nos três planos de visualização, e suas coordenadas são listadas na tabela de pontos de controle.

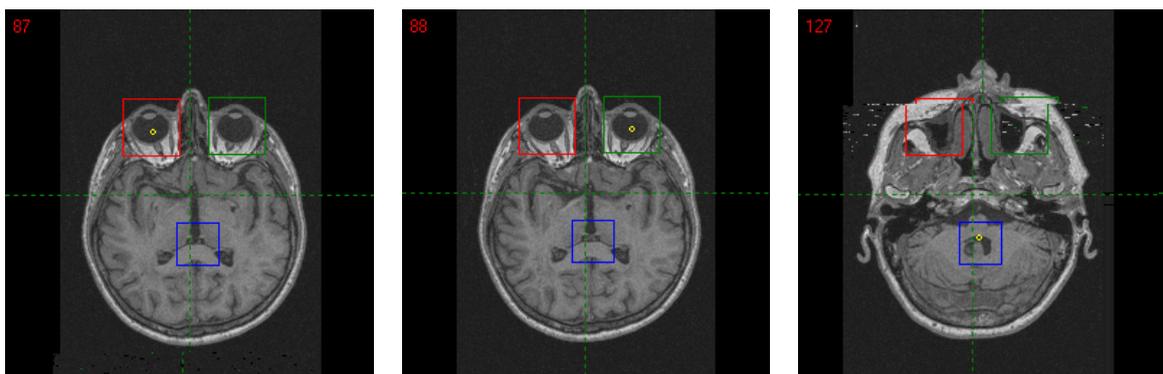


Figura 65 – Pontos de controle identificados

7.6 Normalização da escala de tons de cinza

Como discutido anteriormente, o sistema trabalha com duas etapas de normalização: uma relativa à normalização da escala de tons de cinza, ou escala de intensidade do sinal da imagem, que, utilizando equalização histogrâmica, minimiza as diferenças provenientes de incorreções no sistema de captura e maximiza o resultado final do template; e outra, referente à normalização relativa a um sistema de coordenadas padrão.

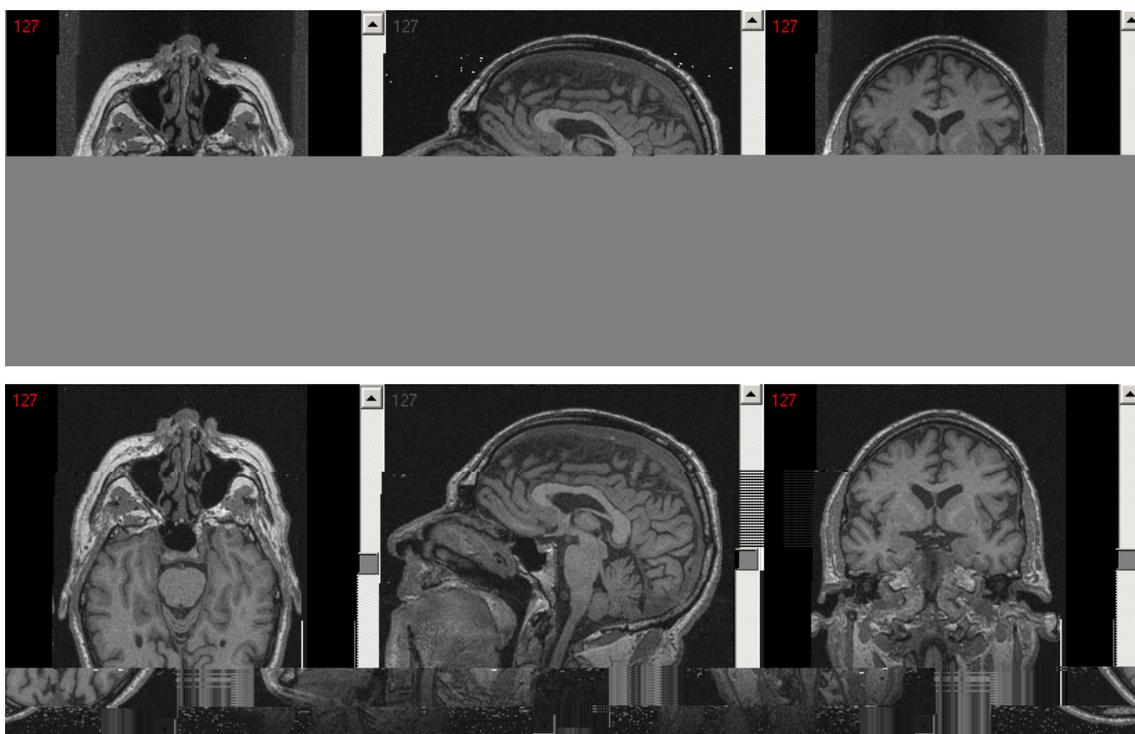


Figura 66 – Normalização da função de intensidade

Por conversão, o sistema de coordenadas padrão é considerado como sendo o descrito na informação DICOM das imagens do paciente de referência; então, todas as outras imagens dos pacientes que comporão o template serão normalizadas para este sistema de coordenadas. A Figura 67 apresenta os itens de menu da etapa de normalização.

O resultado produzido pela normalização do sinal de intensidade pode ser intuitivamente entendido, ao analisarmos a Figura 66.

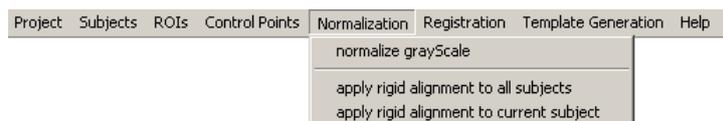


Figura 67 –menu para execução das normalizações espacial e de tons de cinza

Ao compararmos a imagem acima com a apresentada na Figura 66, notamos claramente que ruídos são filtrados, e que a escala de tons de cinza geral das imagens, ou seja a distribuição histogrâmica, é aproximada à adotada para representação do paciente de referência, e ser visualizada nas imagens da Figura 58, que representa apenas o paciente de referência.

A equalização e o processo de remoção de ruídos inerentes às séries MPRage apresenta fator consideravelmente relevante para que um bom template seja gerado, ao final do processo.

7.7 Normalização espacial

O processo de normalização espacial é obtido de forma automática, por meio da minimização da função de custo utilizada, ou seja, a GTLS – Generalized Total Least Squares –, que visa computar o custo computacional para obtenção da função de transformação geométrica que mapeia o conjunto de pontos de controle do paciente de trabalho de maneira o mais próxima possível dos pontos de controle do paciente de referência.

Isso é obtido com utilização do algoritmo ICP – Iterative Closest Point –, que visa à aplicação sistemática de transformações geométricas ao conjunto de pontos de controle.

A imagem do canto superior esquerdo da Figura 68 é uma representação visual tridimensional do processo de normalização rígida. Nela, o processo de normalização é apresentado de maneira iterativa e, na janela de transcript, os valores de erro e

aproximação entre pontos de controle correlatos são atualizados igualmente, passo a passo.

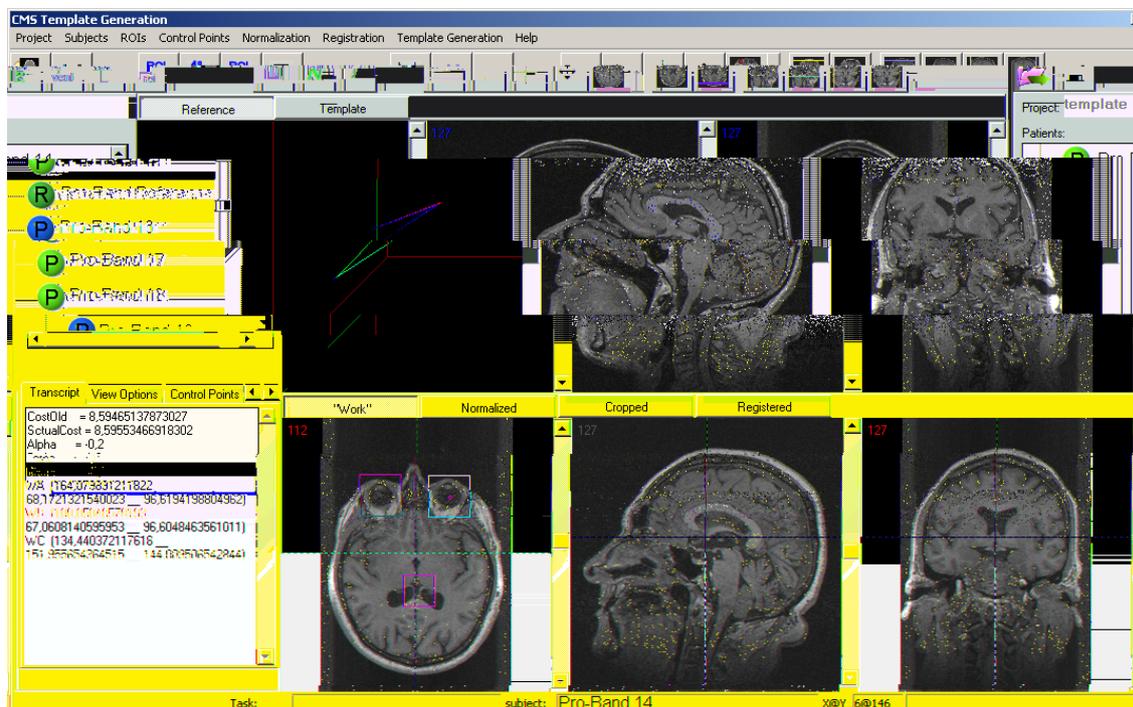


Figura 68 – Normalização espacial rígida

Como a metodologia de normalização, ou registro rígido, adotada por este trabalho foi a baseada em pontos de referência, a função de mapeamento é identificada com base apenas no alinhamento dos pontos de controle correlatos do paciente de referência e do paciente sendo alinhado. Uma vez que a função de mapeamento estiver definida, a etapa seguinte da normalização rígida será aplicar o conjunto de transformações geométricas identificando todos os pontos do volume, e produzindo, dessa forma, um volume normalizado em relação ao sistema de coordenadas eleito como referência.

7.8 Registro Afim ou registro fino

Esta é uma etapa subsequente à etapa de normalização espacial. Nela, além das transformações rígidas observadas na etapa anterior, são também permitidas as transformações afins, que permitem, por sua vez, o alongamento e redimensionamento

dos volumes tomográficos. Isso é necessário, de modo que variações quantitativas volumétricas sejam minimizadas, maximizando assim o grau de expressividade do template resultante.

7.9 Geração do volume médio e de desvios padrão

A geração do volume médio da população do projeto de template e seu respectivo volume de desvios padrão constitui a etapa final no processo de geração de templates anatômicos de conjuntos de cérebros humanos. Nessa etapa é calculada a média e desvio padrão pixel a pixel, ou considerando uma vizinhança de 26 (modelo volumétrico da vizinhança de 8 para imagens bidimensionais), dependendo das configurações de geração do template.

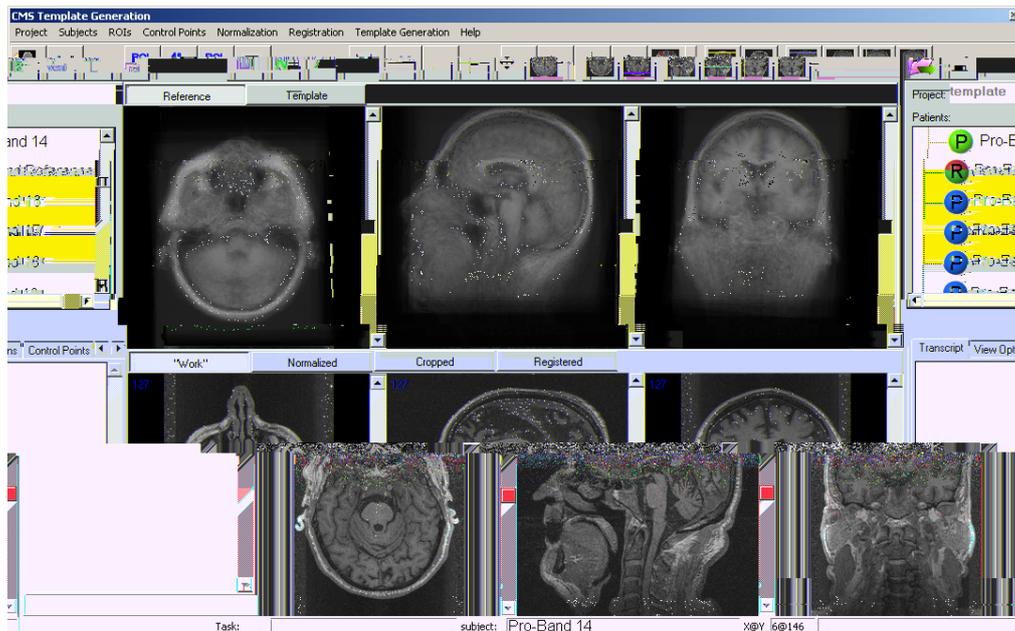


Figura 69 – Volume médio gerado

O resultado final obtido é um volume radiológico tridimensional isométrico que representa toda a população que compõe o template.

O efeito de borrão que pode ser observado nas imagens da Figura 69 é devido à variabilidade existente entre os diversos cérebros que compõem o template. Tal efeito é grandemente minimizado se o número de elementos da população for maximizado de acordo com as proporções estatísticas apresentadas no capítulo anterior.

7.10 Exportação dos dados

A exportação dos dados gerados pelo processo de criação de templates aqui descrito pode ocorrer das seguintes formas, como pode ser visto na Figura 70.

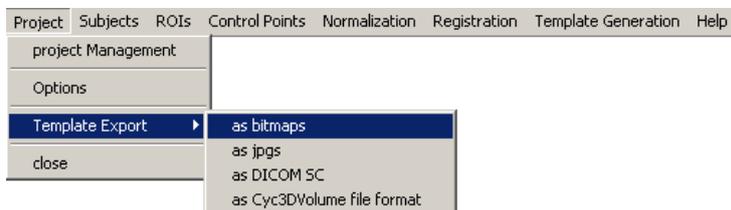


Figura 70 –Possíveis formas de exportação

A opção de exportação do resultado como bitmaps gera mapas de tons de cinza no formato “Windows ou OS/2 Bitmap”, que podem ser visualizadas em qualquer computador pessoal e que não apresentam perda de qualidade.

A opção de exportação como jpegs adotada foi a jpeg lossless, que gera imagens que podem ser publicadas na Internet.

Uma opção um tanto quanto mais interessante é a exportação como DICOM SC, em que são geradas imagens DICOM com informação descritiva a respeito do volume.

Para todas as formas de exportação descritas anteriormente, sempre será gerado um arquivo no formato texto (.txt) contendo os desvios padrão de cada um dos voxels do template.

A última forma de exportação é a Cyc3DVolume, criada no escopo deste trabalho, a qual mantém os valores HU médios e os desvios padrão em um único arquivo. É, também, a única das formas de exportação disponíveis que permite anexar a configuração etimológica descrita, que mantém os valores HU e que permite que os dados necessários para registro de um novo caso, ou seja, o sistema de coordenadas e os pontos de controle do paciente de referência, sejam de alguma forma exportados. No caso do DICOM SC (DICOM Secondary Capture), o que se obtém não é nada além de uma imagem de matriz de pixels, tal como um bmp encapsulado dentro de um arquivo DICOM, porém de extrema importância para anexação dos templates de bancos de dados DICOM.

Capítulo 8

Mensuração da atrofia global do córtex cerebral

A mensuração da atrofia global do cérebro com base comparativa em um template previamente criado é a etapa posterior à criação dos templates anatômicos, que permite gerar mapas de cores mostrando regiões de possível atrofia e sua utilização como fator decisório na verificação de um possível indicativo de evolução degenerativa do córtex.

Para que um volume tomográfico de um dado paciente possa ser confrontado com um template, faz-se necessário que ele seja registrado previamente para o sistema de coordenadas de referência do template.

Uma vez de posse do volume tomográfico registrado no template, basta uma comparação ponderada entre os valores de pixel e os desvios padrão para se produzir um mapa colorido de atrofia e quantificar o volume médio atrofiado de maneira numérica.

No entanto, visando maximizar o valor decisório do modelo proposto, optou-se também por permitir a mensuração de forma numérica da possível atrofia.

A geração do mapa de cores e a mensuração numérica serão apresentados em detalhes, na seqüência deste trabalho.

8.1 A geração dos mapas de cores

Para se gerar mapas coloridos nos quais sejam visualmente identificáveis as regiões em que existe uma possível atrofia do cérebro de pesquisa, se comparado com o volume de valores médios e volume de desvios padrão, adotou-se a escala apresentada na Figura 71.

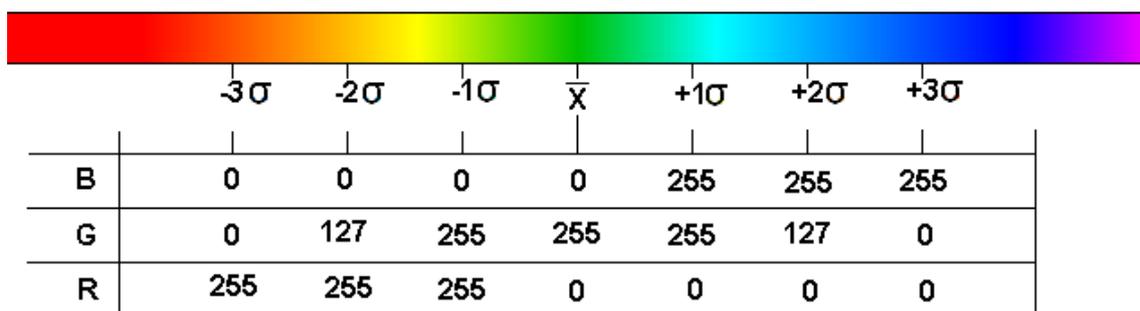


Figura 71 – Escala usada para geração dos mapas de cores

Essa é uma escala de cores em que são utilizadas cores quentes para representar valores abaixo da média e cores frias para valores acima da média. A composição das cores ocorre de maneira normalizada, usando-se os intervalos de variação dos canais de cores apresentados na parte inferior da Figura 71.

Para se gerar a representação colorida de um voxel da imagem de pesquisa, são consultados os valores dos voxels correspondentes no volume de valores médios, ou template, e no volume de desvios padrão.

Em seguida o valor do voxel da imagem de pesquisa é posicionado sobre a escala de cores de acordo com o algoritmo apresentado na Figura 72.

```

PROCEDIMENTO GeraVolumeColorido
INICIO
  PARA z <- 1 ATÉ TAM_VOLUMES_Z FAÇA
    PARA y <- 1 TAM_VOLUMES_Y FAÇA
      PARA x <- 1 ATÉ TAM_VOLUMES_X FAÇA

        actualValue <- QueryImage[x,y]
        templateValue <- TEMPLATE[x,y,scrBTemplate.Position]
        stdvValue := DESV_PADRAO[x,y]
        dif <- templateValue - actualValue

        SE dif > 0 ENTAO
          SE |dif| <= stdvValue ENTAO
            R <- (255 * (dif / stdvValue))
            G <- (192 + (64 * ((dif / stdvValue))))
            B <- 0;
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B];
          FIM
          SE |dif| <= stdvValue * 2 ENTAO
            R <- 255;
            G <- 255 - (127 * ((dif / stdvValue) - 1))
            B <- 0;
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B];
          FIM
          SE |dif| <= stdvValue * 3 ENTAO
            R <- 255;
            G <- (127 - (127 * ((dif / stdvValue) - 2)))
            B <- 0;
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B]
          FIM
        SENAO
          SE |dif| <= stdvValue ENTAO
            R <- 0;
            G <- Round(192 + (64 * ((dif / stdvValue))));;
            B <- Round(255 * (dif / stdvValue));
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B];
          FIM
          SE |dif| <= stdvValue * 2 ENTAO
            R <- 0;
            G <- Round(255 - (127 * ((dif / stdvValue) - 1)));
            B <- 255;
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B];
          FIM
          SE |dif| <= stdvValue * 3 ENTAO
            R <- 0;
            G <- Round(127 - (127 * ((dif / stdvValue) - 2)));
            B <- 255;
            VOLUME_COLORIDO[x,y,z] <- [R,G,B];
          FIM
        FIM
      FIM
    FIM
  FIM
FIM

```

Figura 72 – algoritmo para geração de mapas coloridos

Em se aplicando o mesmo cálculo para todos os voxels, tem-se gerado o volume de cores, que pode então ser reconstruído multiplanarmente na orientação desejada.

Devido ao grande volume de dados gerados, as imagens coloridas de resultados para todos os pacientes, utilizadas no desenvolvimento e validação deste sistema, encontram-se no CD anexo. Para fins de visualização rápida, algumas imagens foram adicionadas ao anexo do trabalho escrito. A Figura 73 e a Figura 74 apresentam alguns cortes do cérebro médio, paciente de pesquisa e mapa de cores.

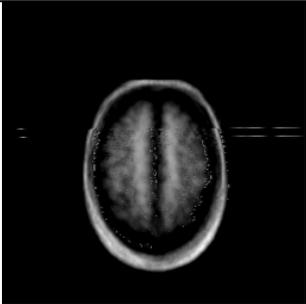
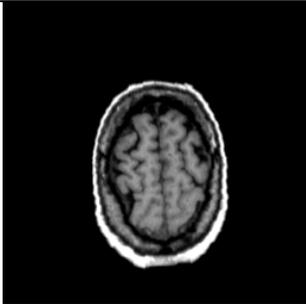
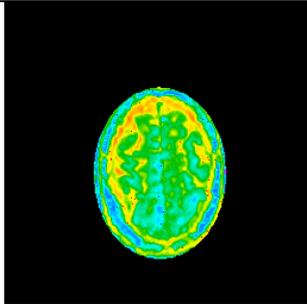
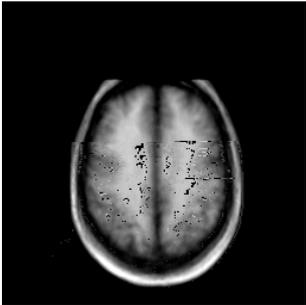
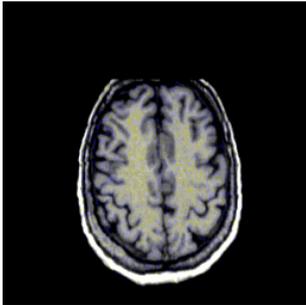
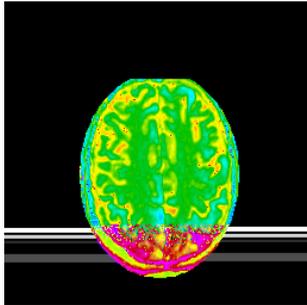
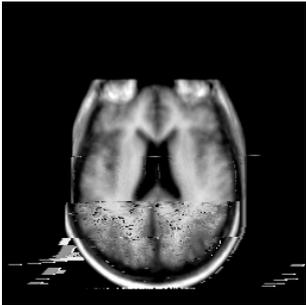
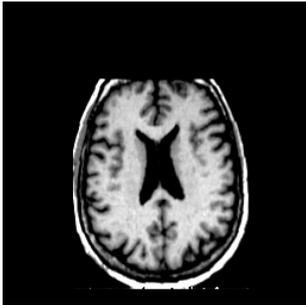
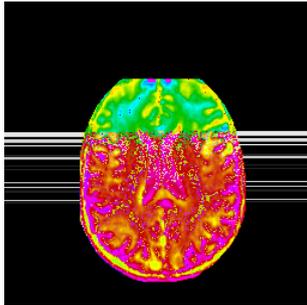
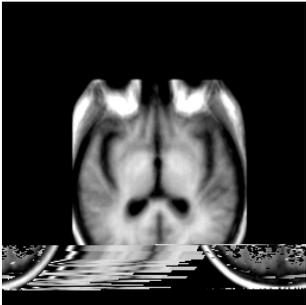
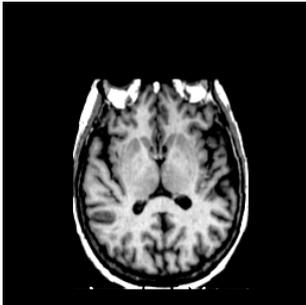
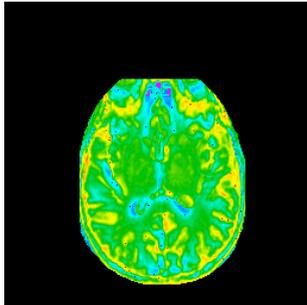
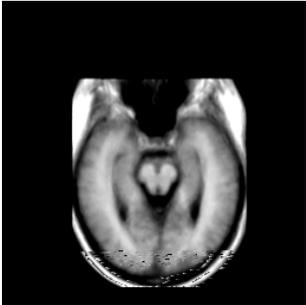
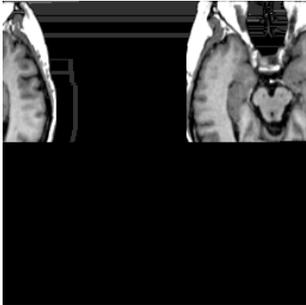
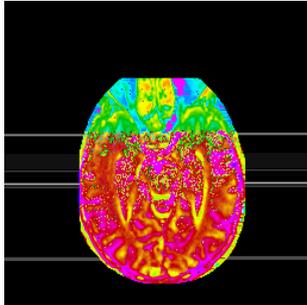
num.	Template	Query	ColorMap
50			
68			
86			
100			
120			

Figura 73 – mapa médio de paciente sadio

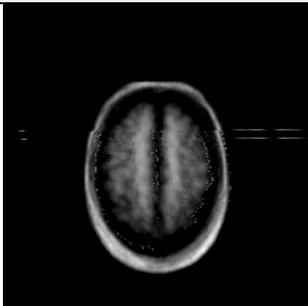
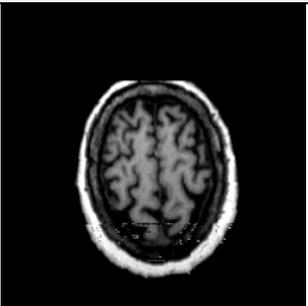
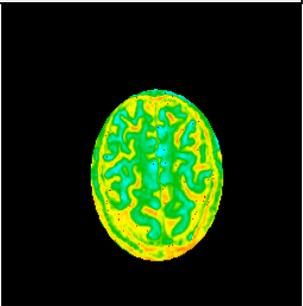
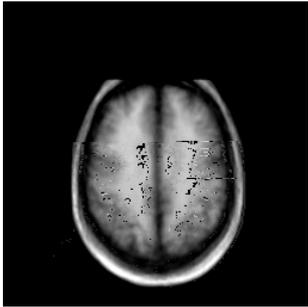
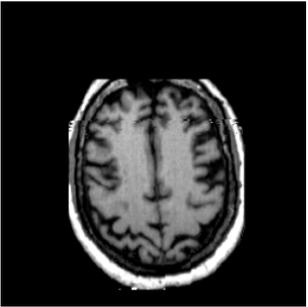
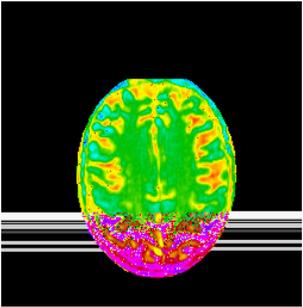
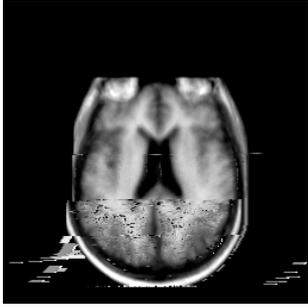
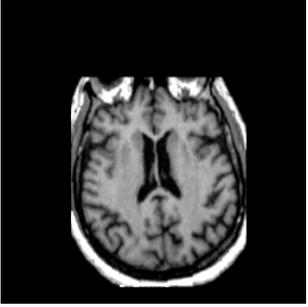
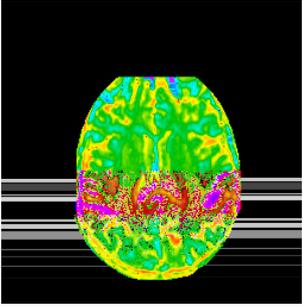
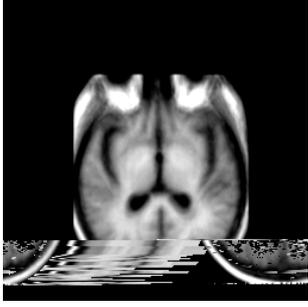
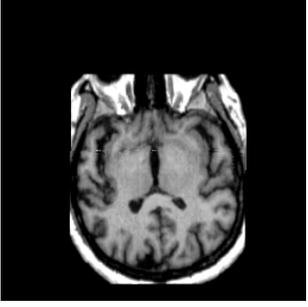
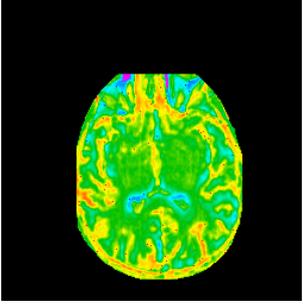
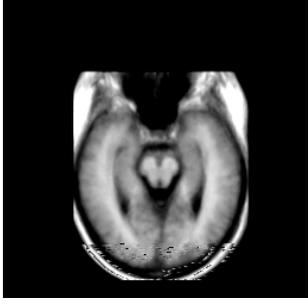
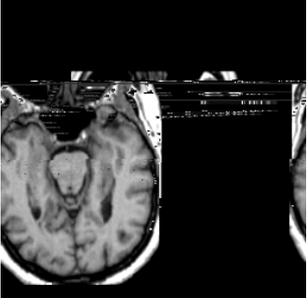
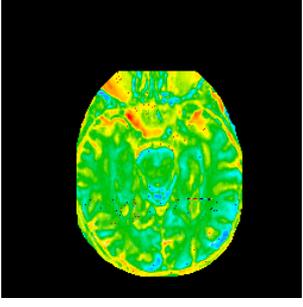
num.	Template	Query	ColorMap
50			
68			
86			
100			
120			

Figura 74 – Mapa médio de paciente portador de Alzheimer

8.1.1 A escala de cores e a curva normal

Após a geração de muitos mapas de cores, observou-se que a ocorrência das cores nos diversos mapas gerados aproxima-se em muito da curva normal. Ainda, considerando a opção da utilização dos desvios padrão como parâmetro decisório para a definição do estado de atrofia/hipertrofia de um dado voxel, a idéia de utilizar a curva normal, além de plausível, fornece uma maneira intuitiva de se interpretar os mapas coloridos.

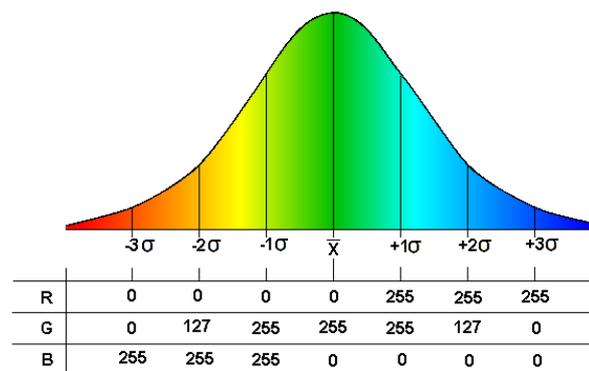


Figura 75 – A escala de cores aplicada à curva normal

Dessa forma, a curva normal é usada como referência para interpretação dos mapas de cores, como pode ser visto na Figura 76.

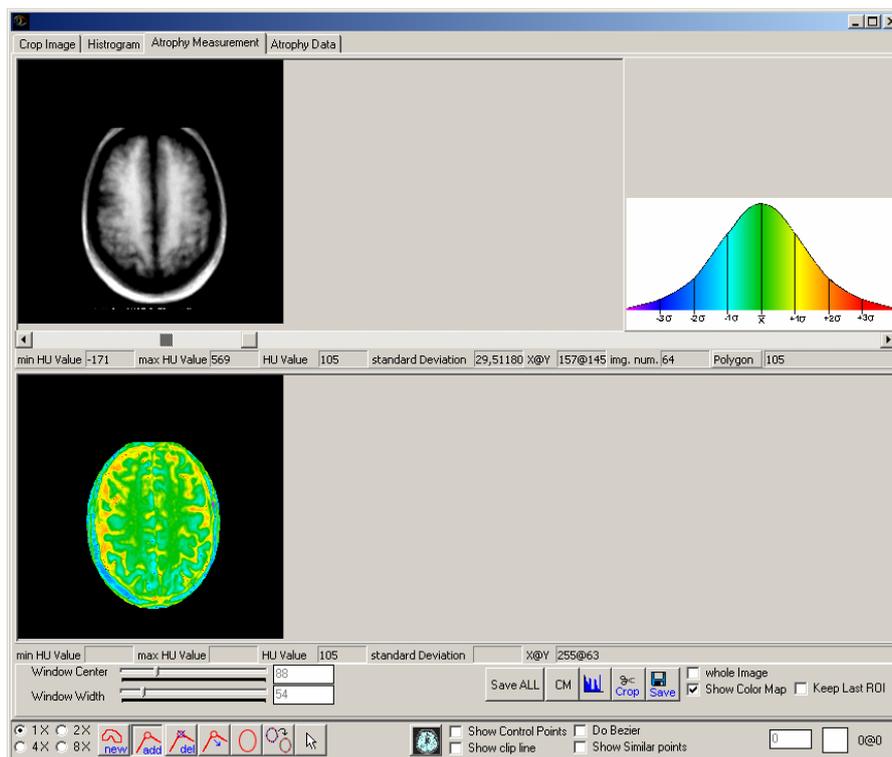


Figura 76 – Sistema para geração de mapas médios

8.2 Cálculo de atrofia

Como já citado neste trabalho, em muitos casos apenas a utilização dos mapas de cores pode não fornecer uma medida exata do grau de atrofia observado a partir da comparação de templates de pacientes em que se suspeita que haja uma atrofia cerebral. Sendo assim, propôs-se uma maneira quantitativa de mensurar o grau de atrofia do córtex. Para todos os pacientes, tanto os portadores de algum tipo de demência, quanto os de controle, foram calculados o volume cerebral e o número de voxels que se encontram acima do segundo desvio padrão. Também se calculou o número de voxels do cérebro médio que se observou girar em torno de 1165000 voxels, valor este muito próximo de 1165270, que é a média dos volumes (em unidade de voxels) dos cérebros dos pacientes de controle.

De posse dos volumes dos cérebros e do número de voxels acima do segundo desvio padrão, utilizando proporção simples, chegou-se a uma maneira de se calcular a atrofia.

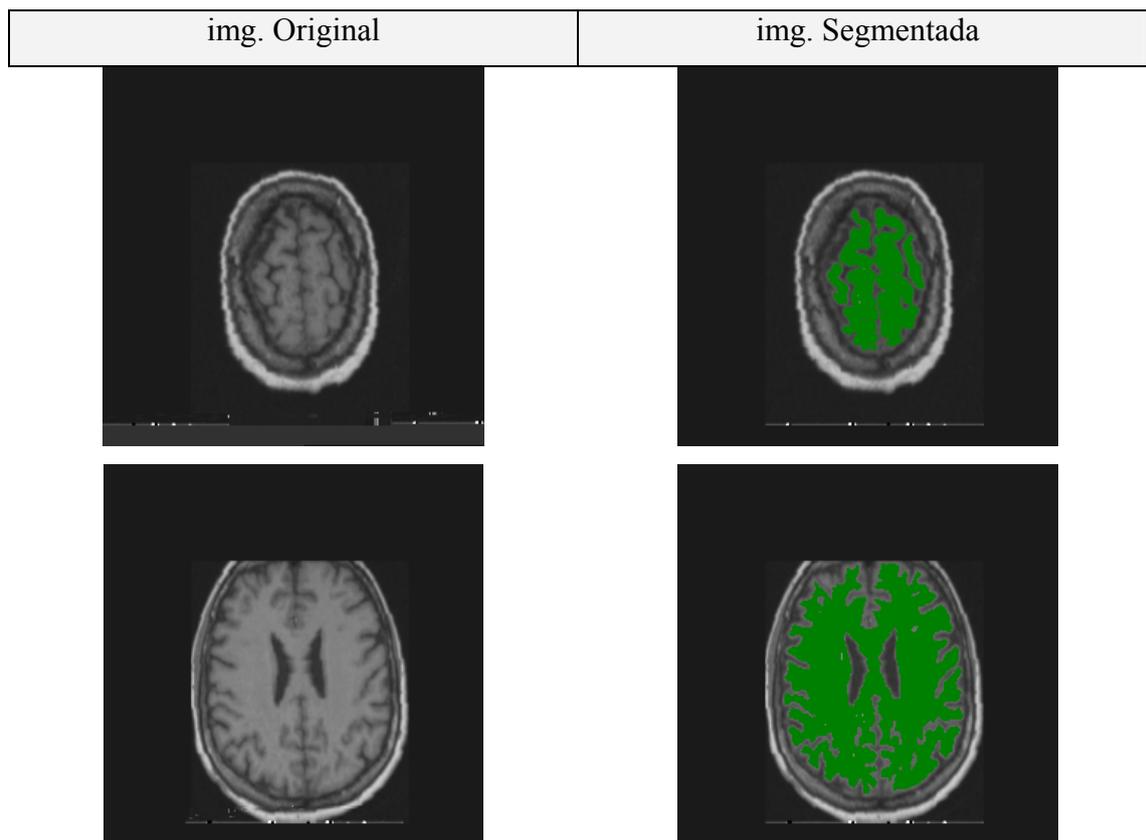


Figura 77 – exemplo de imagens segmentadas

Para a segmentação dos cérebros, dos quais se extraíram apenas a massa cinzenta e a substância branca, utilizou-se o algoritmo de segmentação de imagens chamado Watershed (divisor de águas). Alguns dos resultados da segmentação utilizando este algoritmo podem ser vistos na Figura 77.

A compilação total dos dados previamente descrita pode ser observada nas tabelas que seguem.

Tabela 9 – Dados dos pacientes de controle

Paciente ID	Sexo	Idade	 vxls cortex	 vxls >2σ	% atrofia
Probando 01	F	52	1253344	1023	0,084274945
Probando 02	M	57	1255722	743	0,061208489
Probando 03	M	52	1182644	784	0,064586077
Probando 04	M	58	1135465	3421	0,281822664
Probando 05	M	58	1340623	381	0,031386856
Probando 06	M	55	1234787	1209	0,099597662
Probando 07	M	64	1211190	2591	0,213447098
Probando 08	M	80	1053851	1658	0,136586371
Probando 09	M	67	1229775	865	0,071258873
Probando 10	F	72	1195675	514	0,042343423
Probando 11	M	58	1015208	11726	0,965990224
Probando 12	M	60	1245516	325	0,026773565
Probando 13	F	61	1295912	1850	0,15240337
Probando 14	M	64	1215345	14859	1,22408739
Probando 15	M	67	1284699	142	0,011697988
Probando 16	F	57	1239864	927	0,076366445
Probando 17	M	75	1275797	91	0,007496598
Probando 18	F	63	1295040	28	0,002306646
Probando 19	F	69	1207373	18	0,001482844
Probando 20	M	81	1225925	7145	0,588606528
Probando 21	F	73	1167204	34983	2,881906534
Probando 22	M	70	1161352	1192	0,098197198
Probando 23	F	86	1121238	3577	0,294673975
Probando 24	M	77	1213710	780	0,064256556
Probando 25	F	71	106263	1084	0,089300137
Probando 26	M	67	1183576	25845	2,129116267

Tabela 10 – Dados dos pacientes portadores da doença de Alzheimer

Paciente ID	Sexo	Idade	vxls cortex	vxls > 2 σ	% atrofia
Alzheimer 01	M	86	~	21173	1,744235973
Alzheimer 02	F	72	~	31450	2,590857287
Alzheimer 03	F	73	~	49130	4,047339222
Alzheimer 04	F	78	~	13497	1,111885558
Alzheimer 05	F	68	~	27259	2,245601869
Alzheimer 06	F	70	~	11980	0,986914795
Alzheimer 07	F	73	~	14291	1,177295437
Alzheimer 08	F	75	~	69479	5,72369391
Alzheimer 09	F	61	~	68097	5,609844473
Alzheimer 10	F	66	~	94800	7,809642952
Alzheimer 11	F	74	~	39767	3,27601341
Alzheimer 12	F	51	~	58440	4,814298883
Alzheimer 13	F	78	~	15831	1,304160945
Alzheimer 14	M	61	~	198088	16,31852904
Alzheimer 15	M	59	~	184794	15,22336666
Alzheimer 16	F	67	~	115817	9,541027613

Tabela 11 Dados dos pacientes portadores de MCI

Paciente ID	Sexo	Idade	vxls cortex	vxls > 2 σ	% atrofia
MCI 01	F	71	~	6251	0,51495863
MCI 02	F	73	~	5190	0,427553238
MCI 03	M	70	~	29169	2,402948051
MCI 04	M	66	~	9975	0,821742494
MCI 05	M	52	~	2183	0,179835976
MCI 06	F	63	~	1752	0,14433011
MCI 07	F	76	~	8131	0,669833405

Tabela 12 – Dados dos pacientes portadores de Demência Vascular

Paciente ID	Sexo	Idade	vxls cortex	vxls > 2 σ	% atrofia
DemVsc. 01	F	76	~	16553	1,363639449
DemVsc. 02	M	61	~	6131	0,505073006

Tabela 13 – Dados dos pacientes Complainer

Paciente ID	Sexo	Idade	 vxls cortex	 vxls >2xσ	% atrofia
Complainer 01	F	53	~	3788	0,312056197
Complainer 02	F	65	~	21128	1,740528864
Complainer 03	M	46	~	14753	1,215355089
Complainer 04	F	57	~	1657	0,136503991
Complainer 05	F	66	~	29565	2,43557061
Complainer 06	F	59	~	4425	0,364532385
Complainer 07	F	56	~	3399	0,2800103
Complainer 08	F	56	~	5664	0,466601452
Complainer 09	F	80	~	78326	6,452511538
Complainer 10	F	44	~	13577	1,118475974

Capítulo 9 Conclusões

Uma vez que, em casos em que se deseja executar uma comparação entre um exame atual e um posterior de um dado paciente, para fins decisórios em diagnóstico auxiliado por imagens médicas, pode vir a não ser possível, devido à inexistência de um exame prévio, a geração de mapas médios anatômicos, baseada em registro de imagens com a utilização de transformações rígidas e afins, produz um resultado satisfatório - em se tratando do fato de disponibilizar um volume de referência para fins de comparação e mensuração de atrofia cerebral, uma vez que delineados os parâmetros etimológicos que definem uma dada população e que o exame do paciente a ser comparado ao template possa ser classificado como pertencente ao conjunto etimológico previamente definido.

A metodologia também apresentou resultados satisfatórios entre comparação de exames de pacientes portadores de deficiências cognitivas, tais como MCI e Alzheimer, com um template gerado a partir de pacientes de controle ou probando, ou seja, pacientes que não possuem indicativo de demência e que não são classificados como pacientes com alto risco de desenvolver a doença no futuro, devido à predisposição genética, a hábitos de risco ou ao fato de se encontrarem na faixa etária crítica para o desenvolvimento da demência, ou seja, com idade entre 55 e 75 anos.

9.1 Objetivos Alcançados

Foram analisados boa parte da literatura e dos métodos relativos a registro de imagens, com especial ênfase nos métodos específicos para registro e modelos estatísticos de execução de registro.

Também foram analisados os modelos matemáticos necessários para viabilizar a tecnologia previamente descrita, assim como os mais diversos modelos e esquema de identificação de pontos de referência inequívocos, tanto intra, como extra cranianos, para a definição dos pontos de controle a serem adotados pela metodologia deste trabalho.

Uma metodologia para normalização cerebral foi criada com base em apenas transformações rígidas e afins, e os resultados obtidos pela aplicação do processo se mostraram satisfatórios, obtendo valores de correlação entre os conjuntos de pontos de controle bem abaixo dos estimados inicialmente.

Os sistemas de criação de templates e comparação para avaliação de atrofia do córtex foram produzidos tal como descritos nos objetivos deste trabalho e tal como apresentados em seu decorrer.

Por fim, a avaliação de indicativos de progressão do estado de MCI para Alzheimer foram avaliados pela metodologia proposta; porém, para obtenção de resultados conclusivos passíveis de publicação neste quesito, há carência, ainda, de um volume maior de pacientes para fins de estudo e validação empírica.

9.2 Dificuldade Encontradas

Um dos principais problemas encontrados no decorrer deste trabalho foi a dificuldade em se definir um sistema de coordenadas inequívoco para normalização cerebral passível de identificação automática auxiliada por computador.

O modelo adotado por Talairach, que é o considerado padrão ouro nos dias atuais, ou seja, o definido pela comissura anterior e comissura posterior, é de difícil identificação automática, e não foi encontrada literatura descrevendo a implementação de tal método.

O volume de informação a ser processada para que fosse possível gerar os templates girou em torno de 14 Gigas em imagens, para uma população de 26 pacientes de controle, e um tempo médio para execução do processo de maneira completamente automática em torno de 4 horas. Estes são dados que dificultam a utilização de tal sistema em computadores pessoais de baixa performance.

Outro grande problema refere-se ao conjunto de dados. Embora significativo, a sua representatividade estatística não chega a ser significativa, pois, de acordo com a

teoria da estatística, seriam necessários 33 pacientes para se ter uma margem de confiança de $95\% \pm 2\%$.

A definição das populações etimológicas também sofreu em decorrência da escassez de pacientes exemplo, pois, em casos como os de pacientes portadores de Alzheimer, a maioria dos disponíveis eram mulheres, e o ideal seria uma população mista e bem balanceada.

9.3 *Recomendações para trabalhos Futuros*

Um possível trabalho futuro, dependente de um maior número de pacientes exemplo seria restringir os grupos etimológicos, gerando cérebros médios apenas de homens ou mulheres, de apenas canhotos ou destros, mantendo as requisições de não predisposição para desenvolvimento de demência. Acredita-se que, procedendo-se de tal forma, a exatidão da metodologia poderá ser maximizada e, na medida do possível, será maior o número de pacientes, o que provavelmente produzirá um mapa médio mais delineado e, conseqüentemente, mais representativo.

Como etapa subsequente deste trabalho, seriam desejáveis o estudo e validação de metodologia e técnicas computacionais e de PDI, para identificação inequívoca do plano definido pelas comissuras.

Atualmente, outra possibilidade em estágio de desenvolvimento inicial é a geração de mapas médios baseados em outros tipos de séries de ressonância magnética, como as séries de DTI – Diffusion Tensor Imaging, com o objetivo de estudar de maneira mais detalhada conectividade e disposição geral dos tratos neurais.

Referências

ABDALA, D. D. **Cyclops Personal – Uma Ferramenta para Gerenciamento e Visualização de Imagens Médicas no Padrão DICOM 3.0** (Trabalho de conclusão de curso – Ciências da Computação), Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2002.

ALZ – **ALZHEIMER ASSOCIATION**. Disponível em: <<http://www.alz.org/>> acessado em: 10 de dezembro de 2004.

ALZHEIMER, A. **Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde**. *Neurologisches Centralblatt*, 1906.

ASTELS, D.; MILLER, G.; NOVAK, M.. **eXtreme programming – Guia Prático**. Rio de Janeiro: Campus, 2002.

Az – **ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL**. Disponível em: <<http://www.alz.co.uk>> acessado em: 10 de dezembro de 2004.

BANDETTINI, P. **A short History of Statistical Parametric Mapping in Functional Neuroanatomy**. Não publicado, preparado como material de referência para um artigo. disponível em: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/papers/History.pdf> acessado em 10/12/2004.

BARNEA, D. I., SILVERMAN, H. **A Class of Algorithms for fast Digital Registration**. *IEEE Trans. Computers*. C-21, 1972, p. 179-186, 1992.

BECKER, J. A. **The Whole Brain Atlas**. Disponível em: <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>, acessado em: 10/12/2004.

BERGER, M.; GERIG, G. **Deformable Area-based Template Matching with Application Low Contrast Imagery**. Tese. Eidgenössische Technische Hochschule, Zurich, 1999

BOUCHARD, R. W.; ROSSOR, M. N. **Typical Clinical Features**. *Gauthier Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. London: Martin Dunitz, 1996, p. 35-48.

Brain Mapping. Disponível em <http://www.brainmapping.org/>, acessado em 10/12/2004.

BERTI, L. A. **Implementação de um Protótipo de Software para Análise, Mensuração e reconstrução de aneurismas de Artéria Aorta Abdominal**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade do Vale do Itajaí, 2003.

BLOCH, F. Hansen, W. W., e Packard, M. *Phys. Rev.* 69, 127, 1946.

BRODMANN, K. **Vergleichende Lokalisationslehre der Grossirnrinde.** Leipzig: Barth, 1909.

BROW, L. G. **A Survey of Image Registration Techniques.** New York: ACM Computing Surveys, 1992

Butz, T., Cuisenaire O.; Thiran J. P. **Multi-Modal Medical Image Registration - From Information theory to optimization objective.** IEEE International Conference on Digital Signal Processing, 2002.

CcAz: **CONVIVENDO COM ALZHEIMER.** Apresenta endereços de vários textos científicos a respeito da doença. Disponível em <<http://www.alzheimer.med.br>> acessado em: 10 de dezembro de 2004.

CcAz: **CONVIVENDO COM ALZHEIMER: as Demências.** Disponível em <<http://www.alzheimer.med.br/demencia.htm>> acessado em: 10 de dezembro de 2004.

CcAz: **CONVIVENDO COM ALZHEIMER: A doença de Alzheimer.** Disponível em <<http://www.alzheimer.med.br/alz1.htm>> acessado em: 10 de dezembro de 2004.

CHENG, Q. **Image Registration and its Applications in Medical Imaging.** Ph.D. Thesis, Free University Brussels, 1993.

CHRISTERSEN, G. E.; JOHNSON, H. J. **Consistent Image Registration.** IEEE Transactions on Medical Imaging, 2001.

CLARE, S. **Functional MRI : Methods and Applications.** Thesis. University of Nottingham. UK. 1997.

CRUM, W. R. et al. **Zen and the art of medical image registration: correspondance, homology, and quality.** Academic Press. NeuroImage, 2003.

DAVATZIKOS, C.; PRINCE, J. L.; BRYAN, R.N. **Image registration based on boundary mapping,** IEEE Transactions on Medical Imaging Publication Date: Feb 1996 On page(s): 112-115 Volume: 15, Issue: 1.

DE BIASI, Herculano H. **Desenvolvimento de uma metodologia de visão computacional para o auxílio no planejamento cirúrgico no implante de próteses endoluminais.** 2001. 147 f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Computação) – Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Santa Catarina.

DELPHI: Borland Delphi. Disponível em: <<http://www.borland.com/delphi/>>, acessado em: 12 de dezembro de 2004.

DICOM – **Digital Imaging and Communications in Medicine**. Apresenta links para os documentos do padrão assim como para os suplementos. Disponível em: <<http://medical.nema.org>>, acessado em: 12 de dezembro de 2004.

FITCH, A. J. et al. **Orientation Correlation**. Proc. BMVC, 2002.

GONZALEZ, R. C., WOODS, R. E. **Processamento de imagens Digitais**. Editora Edgard Blücher LTDA., 2000.

GREVERUS D: **Methodenvergleich zwischen Hippokampus-Volumetrie und Diffusions-Tensor-Bildgebung bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), minimaler kognitiver Dysfunktion (MCI) und normalen Kontrollen**. Dissertation, Mainz, 2003.

HAACKE, E. M. et al. **Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design**. USA: John Wiley & Sons, 1999.

HAWKES , D. J. **Algorithms for radiological image registration and their clinical application**. Journal of Anatomy. Volume 193. Issue 3. Page 347 – October, 1998.

HILL, D. L. G. **Combination of 3D medical images from multiple modalities**. Tese. Image Processing Group, Radiological Sciences, London, 1993.

HOFF, W. A.; NGUYEN, K.; LYON, T. **Computer vision-based registration techniques for augmented reality**. Proceedings of Intelligent Robots and Computer Vision XV, SPIE Vol. 2904, Nov 18-22, 1996, Boston.

ICBM. **International Consortium For Brain Mapping**. 2002. University of California. acessado em: 23/08/2005. em: <http://www.loni.ucla.edu/ICBM/>.

JENKINSON, M.; SMITH, S. **A global optimization method for robust affine registration of brain images**. Med Image Anal, 2001.

JOHNSON, H.J.; CHRSTENSEN, G. R. **Consistent Landmark and Intensity-Based Image Registration**. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2002.

JUNIOR, E. A.; YAMASHITA, H. **Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética**. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2001, 23 supl I: 2-3.

KANEKO, S.; MURASE, I.; IGARASHI S. - **Robust Image Registration by Increment Sign correlation**. Pattern Recognition, 2002.

KAPOUTSIS, C.; VAVOULIDIS, C.; PITAS, I. **Morphological iterative closest point algorithm**. IEEE Transactions. on Image Processing, 1999.

KRAEPELIN, E. **Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.** Leipzig: Barth, 1910.

LAUTERBUR, P. C. **Nature.** Londres. 242, 190-191, 1973.

LEVIN, J. **Estatística Aplicada a Ciências Humanas.** 2. ed. São Caetano do Sul – SP: Harper & Row do Brasil, 1985.

LINN, M. W.; LINN, B. S. **The Rapid Disability Rating Scale – Part 2.** J Am Geriatr. Soc. 1982, 139 p 1136-1139.

MAES, F. et al. **Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information.** IEEE Transactions on Medical Imaging, 1997.

MARR, D. **VISION – A computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information.** MIT, 1982, W. H. Freeman and Company

MAINTZ, A. J. B.; VIERGEVER, M. A. **A Survey of Medical Image Registration.** Medical Image Analysis. Utrecht, Holanda, 1998.

MAINTZ, A.J. B.; VIERGEVER, Max A. **An Overview of Medical Image Registration.** Medical Image Analysis. Utrecht, Holanda, 1998.

MAINTZ, A. J. B.; VAN DEN ELSEN, Max **A. Evaluation of Ridge Seeking Operations for multimodality Medical Image Matching.** IEEE Pattern Analysis and Machine Inteligence. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Learning. Utrecht, Holanda, 1996.

MAINTZ, A. J. B. et al. **Registration of SPECT and MR brain images using fuzzy surface.** Medical Imaging: Image processing, 1996.

MAINTZ, A. J. B.; MEIJERING E. H. W.; VIERGEVER, M. A. **General Multimodal Elastic Registration Based on Mutual Information.** Image Processing, 1998,

MAINTZ, A. J. B.; VAN DEN ELSEN, P. A.; VIERGEVER, M. A. **Registration of 3D Medical Images using Simple Morphological Tools.** Information Processing in Medical Imaging, Poultney, Vermont, 1997.

MAUREN, K.; VOLK, S.; GERBALDO, H. **Auguste D. and Alzheimer's Disease.** Department of Medical History, Lancet, 1997.

NATIONAL ELECTRICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION. **Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Part 3: Information Object Definitions.** Virginia, 2000. In: ftp://medical.nema.org/medical/dicom/2000/draft/00_03dr.pdf.

MATLAB – **The MathWorks**. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/>>, acessado em: 12 de dezembro de 2004.

NARASIMHAN, P. T., Jacobs, R. E. **Neuroanatomical Micromagnetic Resonance Imaging. Brain Mapping – The Methods**. P 147 – 167, 1996.

NIELSEN, F. A. **Bibliography on Image Registration**. Informatics and Mathematical Modelling. Technical University of Denmark, 2004.

NYÚL L. G; UDUPA J K. **On standardizing the MR image intensity scale**. Philadelphia, Pennsylvania. Magnetic Resonance in Medicine, 1999

OLIVEIRA, L. F. et al. **CT Exams Classification Base don 3D Cross-Correlation**.

PLUIM, J. P. W. MAINTZ, A. J. B.; VIERGEVER, M. A. **A multiscale approach to mutual information matching**. Medical Imaging, 1998.

PENÃ-CASANOVA, J. **Enfermidade de Alzheimer – Del diagnóstico e la terapia** : conceptos y hechos. Fundación “la Caixa”, 1999.

PETERSEN, R. C. et al. **Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome**. *Archives of Neurology*, 1999.

PRATT, W. K. **Digital Image Processing: PIKS Inside**. 3 ed. 2001. ISBN 0.471-37404-4.

RAICHE, M. **A Brief History of Human Functional Brain Mapping**. em: TOGA, A. W., MAZZIOTTA, J. C. Brain Mapping. The Systems. Elsevier Books, 2000.

RUEDA, R. **Uma extensão ao Framework Personal-DICOM para a utilização de Atlas Cerebrais**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Santa Catarina, 2004.

RUSINKIEWICZ, S.; LEVOY, M. **Efficient variants of the ICP algorithm**. Proceedings of Third International Conference on 3D Digital Imaging, 2001.

SELKOE, D. J. **Azlheimer’s Disease: Genes, Proteins and Therapy**. Physiological Reviews. Vol. 81, n. 2, 2001.

SIMON, D. A.; KANADE, T. **Geometric constraint analysis and synthesis: Methods for improving shape-based registration accuracy**. Proceedings of First Joint Conference on Computer Vision, 1997.

SMITH, M. A. C. **Doença de Alzheimer**. Revista Brasileira de Psiquiatria, v 21. s.2. São Paulo, 1999.

SMITH, M. A., PETOT, G. J.; PERRY, G. **Diet and Oxidative Stress: a Novel Synthesis of Epidemiological Data on Alzheimer's Disease.** Alzheimer's Disease Review, 1997, 2, p.58-60.

STEINVRUCH, D.; WINTERLE, P. **Geometria Analítica.** São Paulo: McGraw-Hill. 1987.

SZELISKI, R.; COUGHLAN, J. **Spline-Based Image Registration.** International Journal of Computer Vision, 1997

TALAIRACH, Jean; TOURNOUX, Pierre. **Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain 3-dimensional Proportional System: an approach to cerebral imaging.** New York: Ed Thieme, 1988.

The Organization for Human Brain Mapping. Disponível em: <http://www.humanbrainmapping.org/>, acessado em: 10/12/2004.

THOMPSON, Paul, et al. **Mathematical/Computational Challenges in creating deformable and Probabilistic Atlases of Human Brain.** Los Angeles: CA. Human Brain Mapping, 2000.

TOGA, A. W., THOMPSON P. **Elastic Image Registration and Pathology Detection** Los Angeles: CA. Handbook of Medical Image Processing, Academic Press, 1999.

TOGA, A. W.; THOMPSON, P. **The Role of Image Registration in Brain Mapping.** Los Angeles: CA. Image and Vision Computing, 2001.

TOGA, A. W.; MAZZIOTTA, J. C. **Brain Mapping – The Methods.** San Diego: CA. Academic Press, 1996.

TURCAJOVA, R.; KAUTSKY J. **A hierarchical multiresolution technique for image registration.**

VAN DEN ELSEN, P. A.; POL, E. J. D.; VIERGEVER, M. **A. Medical Image Matching – a review with classification.** IEEE Engineering in medicine and biology, 12 (1): 26-39, 1993.

VIOLA, P. A. **Alignment by Maximization of Mutual Information.** MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY. 1995. A.I. Technical Report No. 1548

ARTIFICIAL INTELLIGENCE LABORATORY

WAGNER, H. M. **Atlas Cerebral Digital: Desenvolvimento de uma Ferramenta Computacional para Mapeamento Funcional e Anatômico de Áreas Cerebrais, Baseado no Atlas de Talairach.**

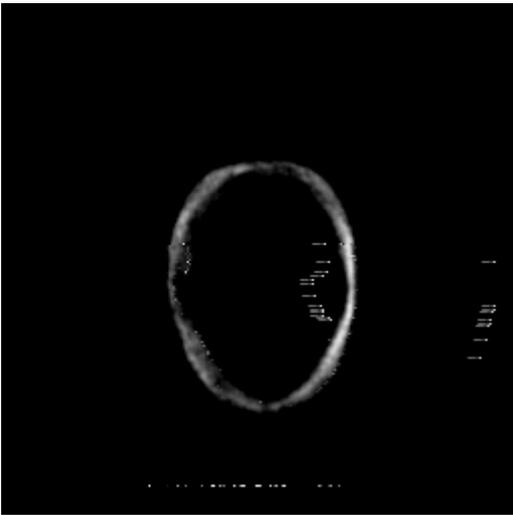
ZITOVÁ, B.; FLUSSER, J. **Image Registration Methods: A Survey**. ACM Computing Surveys, 1992.

Anexo A – Atlas Médio Cerebral

O Atlas médio cerebral que segue, foi gerado a partir de 26 pacientes com idade variando de 52 a 81 anos, não portadores de nenhum tipo de demência, sem casos de demência na família, não usuários de álcool.

A janela de observação adotada foi: WC: 88 WW: 40

Imagem Axial



slice: 036

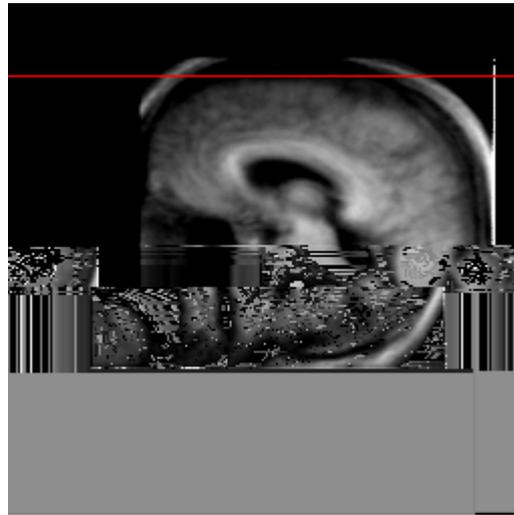
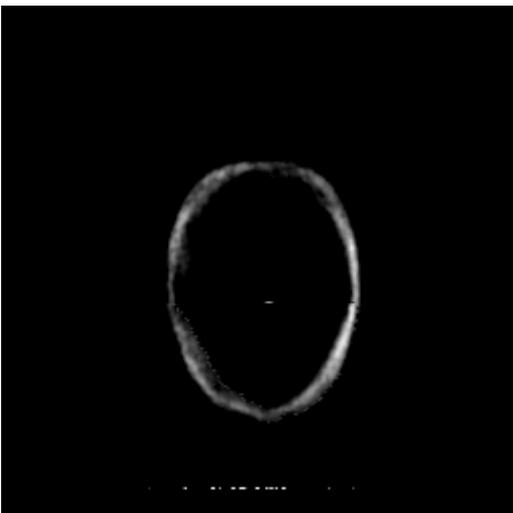


Imagem Axial



slice: 037

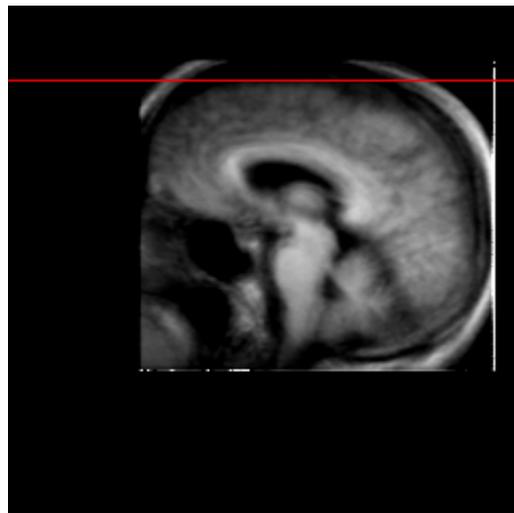
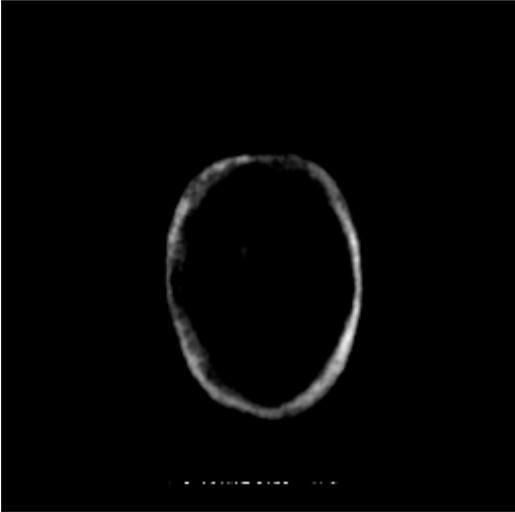


Imagem Axial



slice: 038

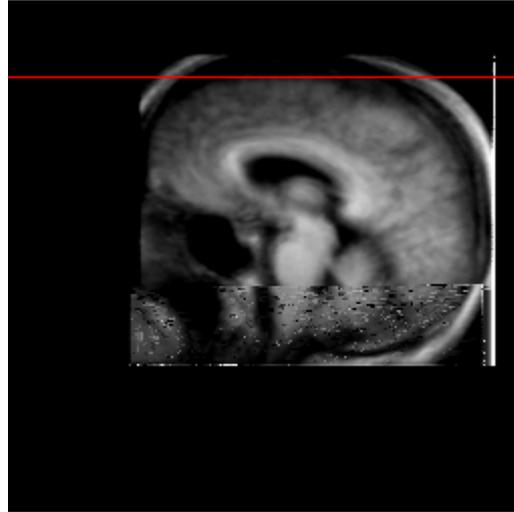
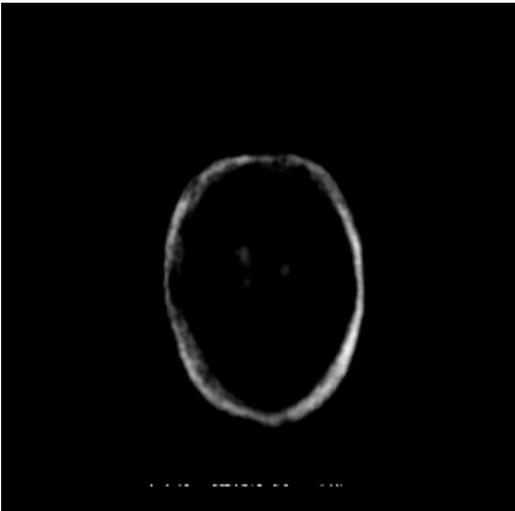


Imagem Axial



slice: 039

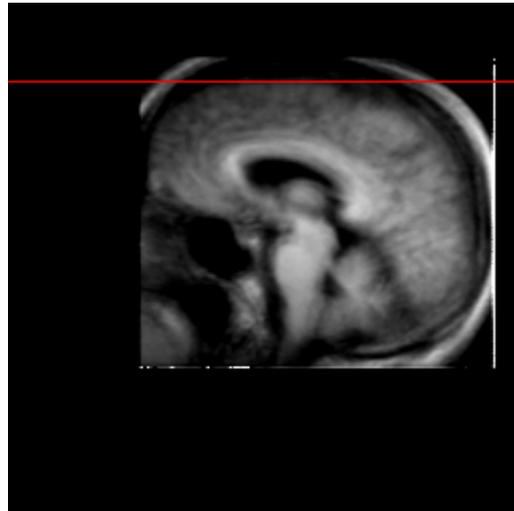
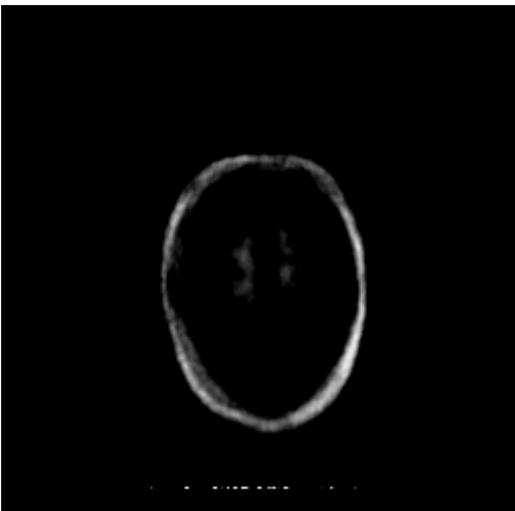


Imagem Axial



slice: 040

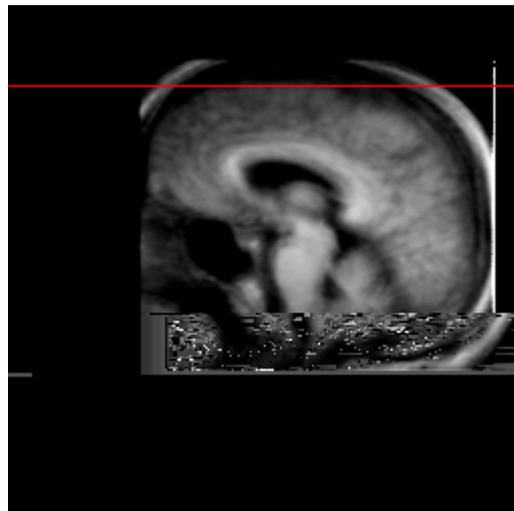
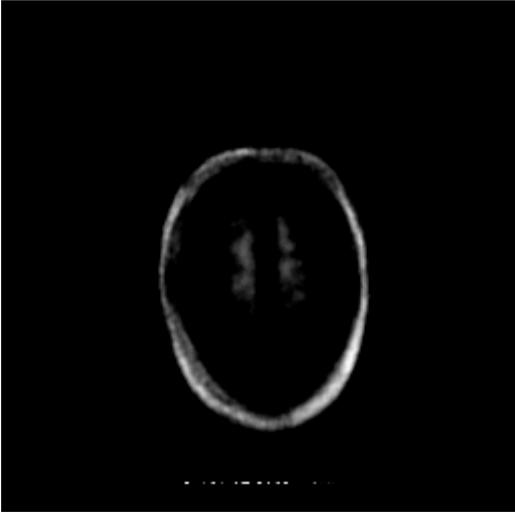


Imagem Axial



slice: 041

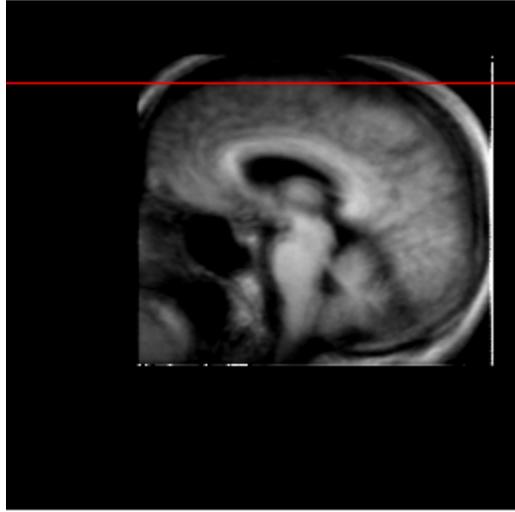
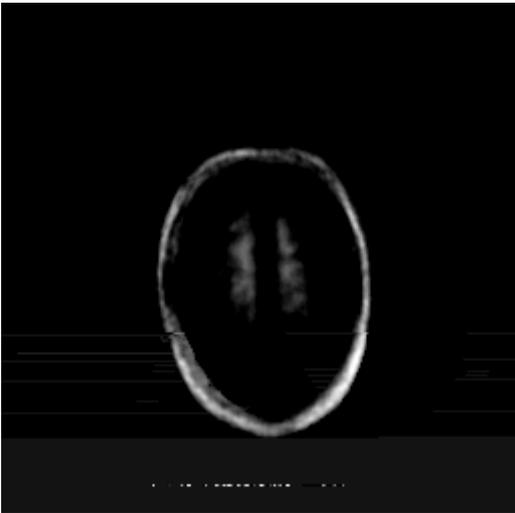


Imagem Axial



slice: 042

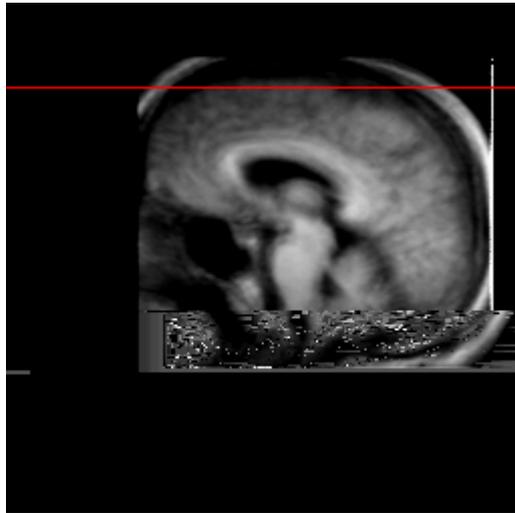
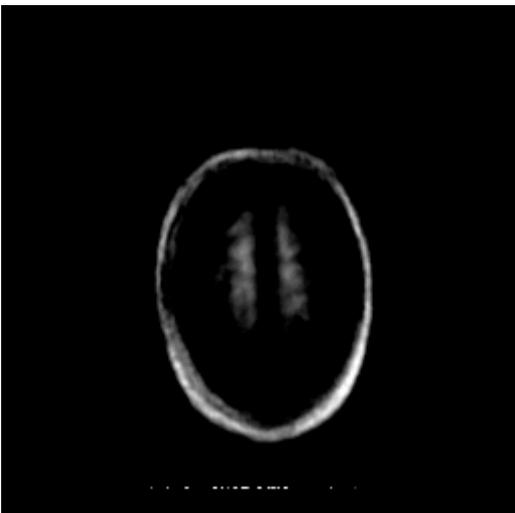


Imagem Axial



slice: 043

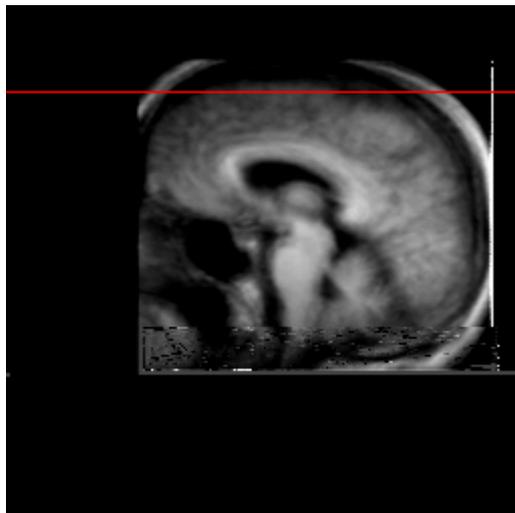
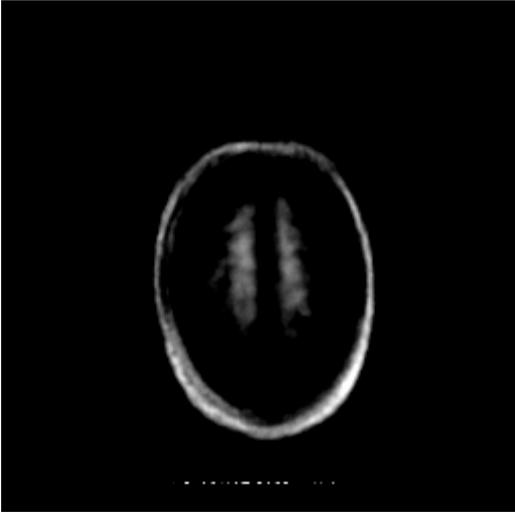


Imagem Axial



slice: 044

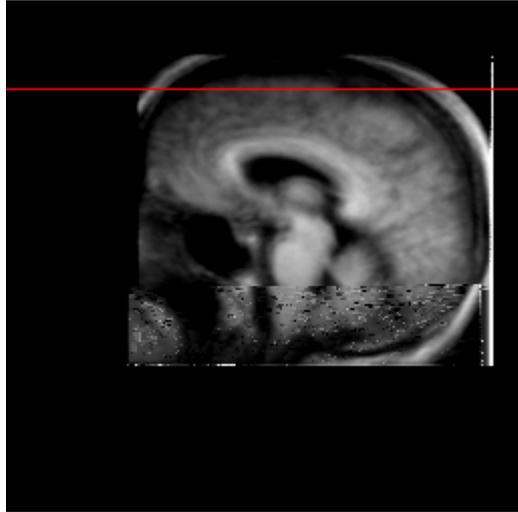
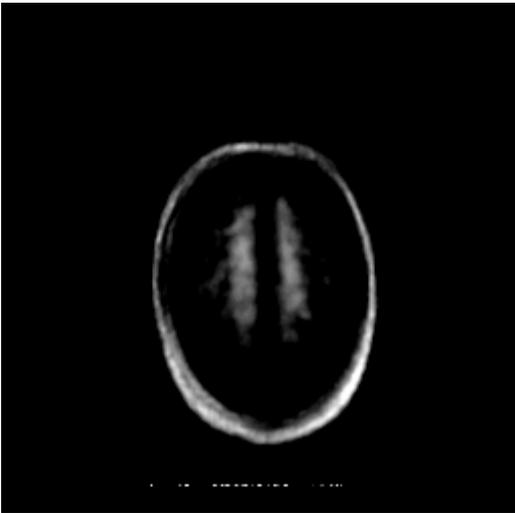


Imagem Axial



slice: 045

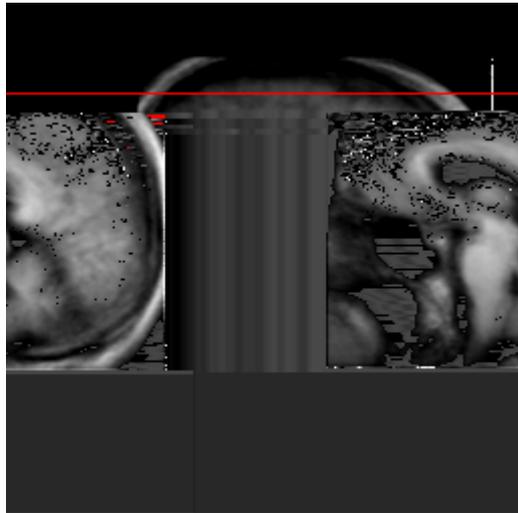
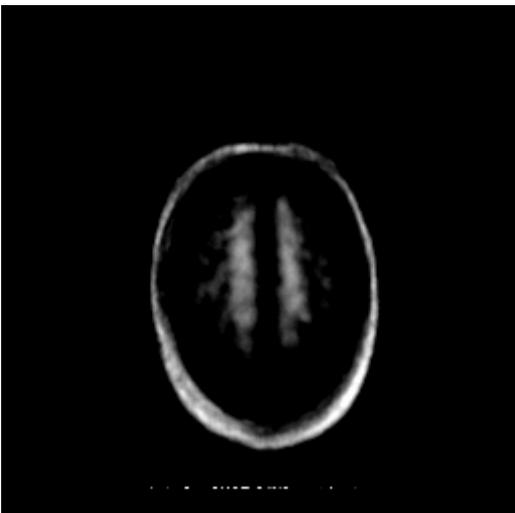


Imagem Axial



slice: 046

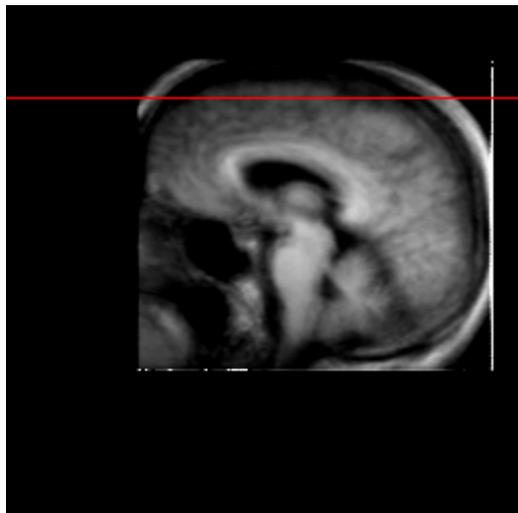
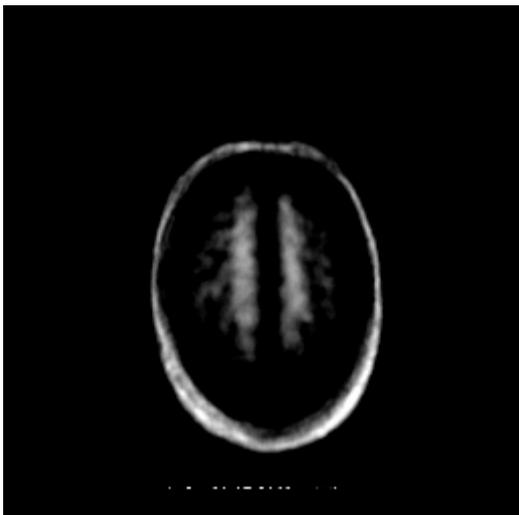


Imagem Axial



slice: 047

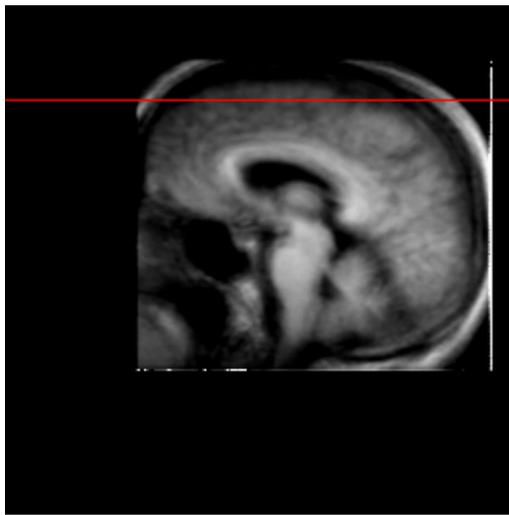
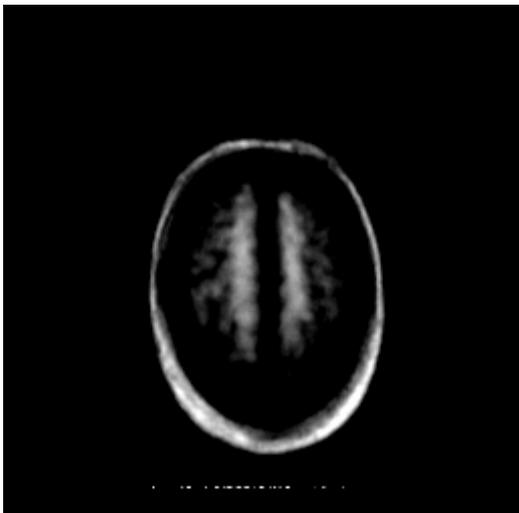


Imagem Axial



slice: 048

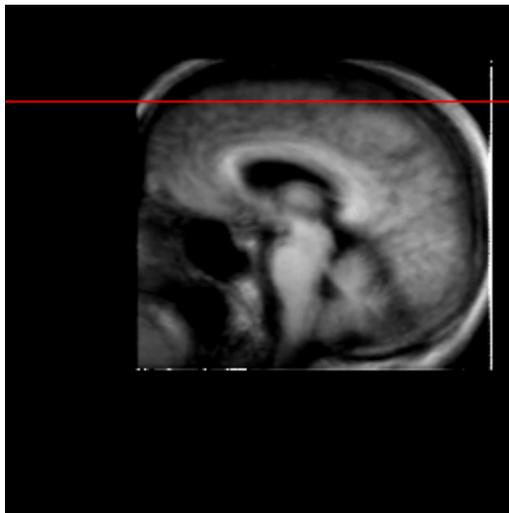
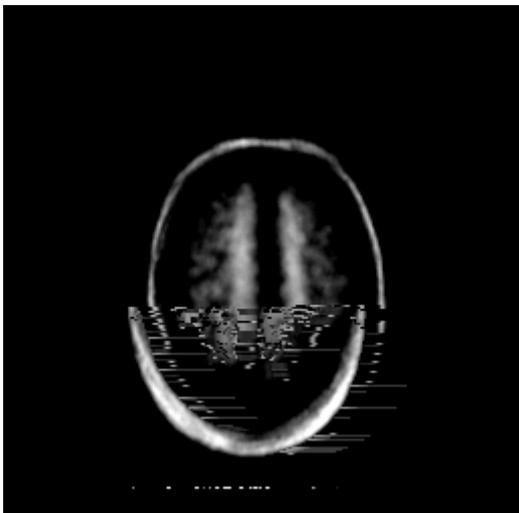


Imagem Axial



slice: 049

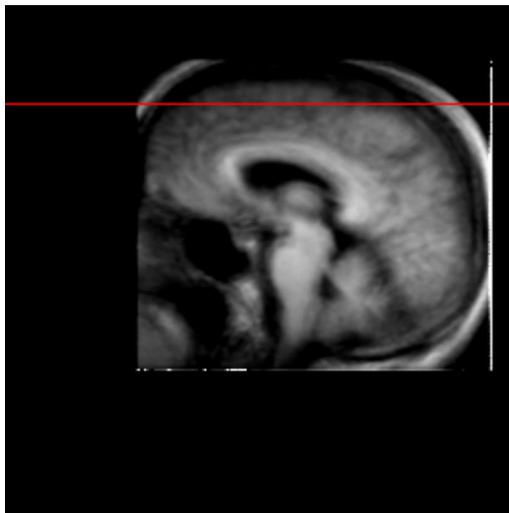
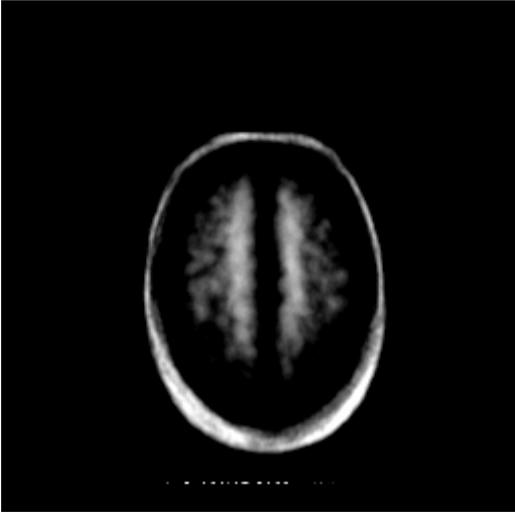


Imagem Axial



slice: 050

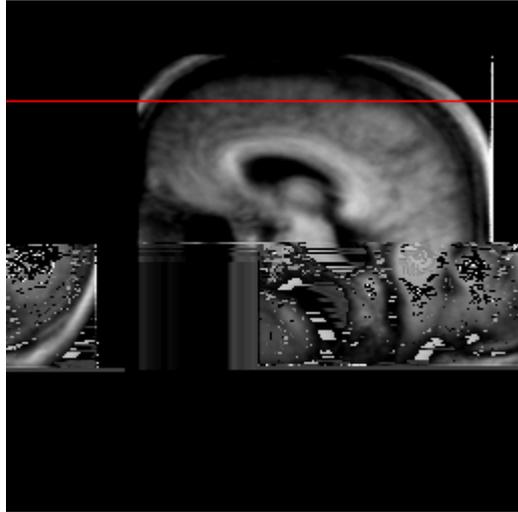
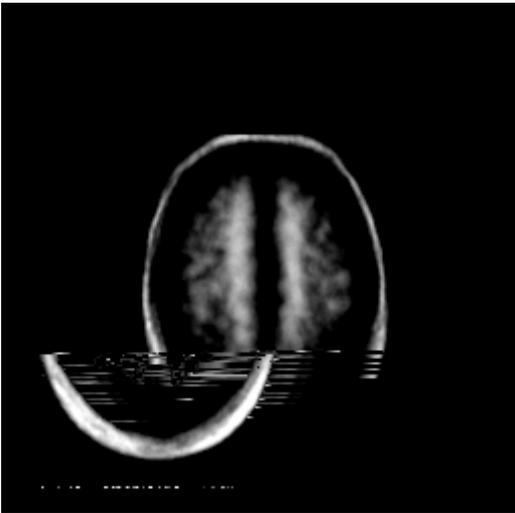


Imagem Axial



slice: 051

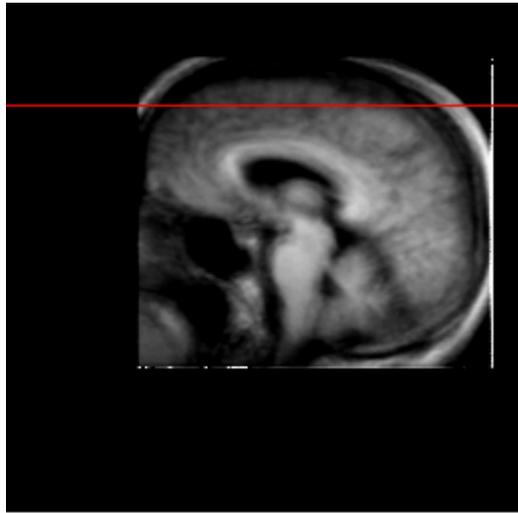
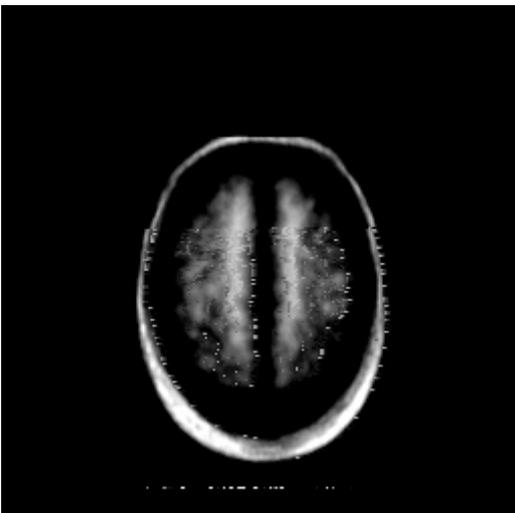


Imagem Axial



slice: 052

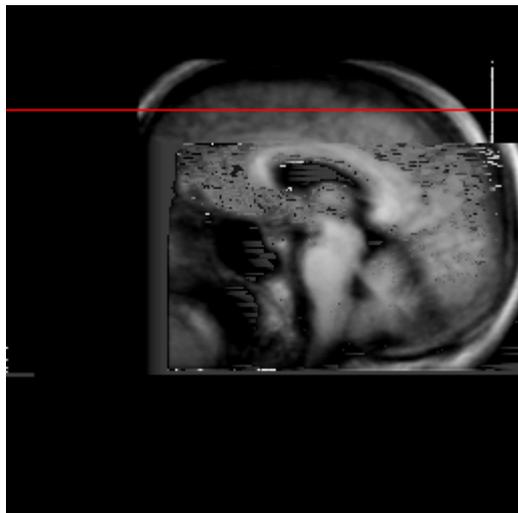
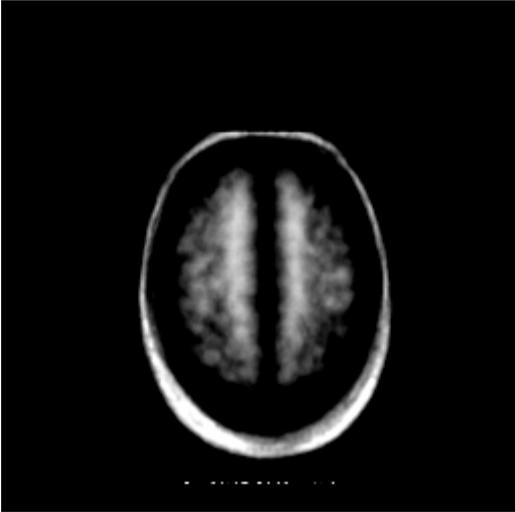


Imagem Axial



slice: 053

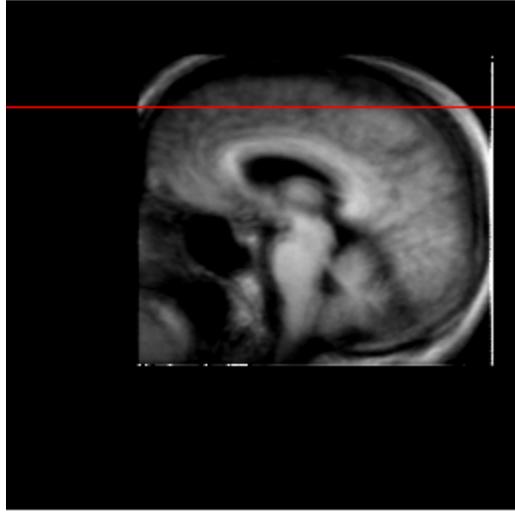
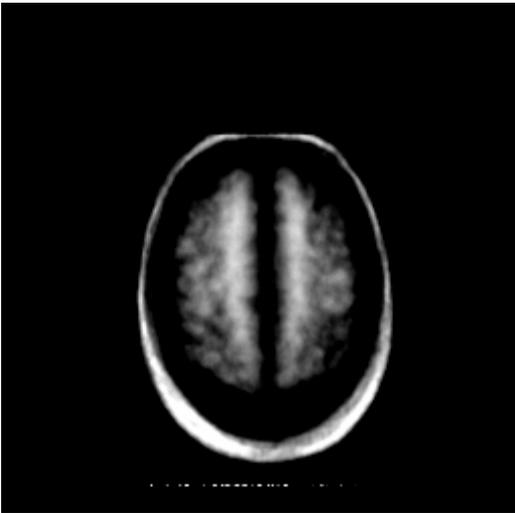


Imagem Axial



slice: 054

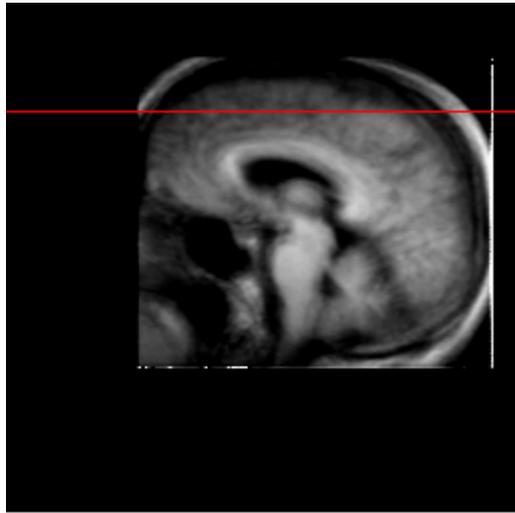
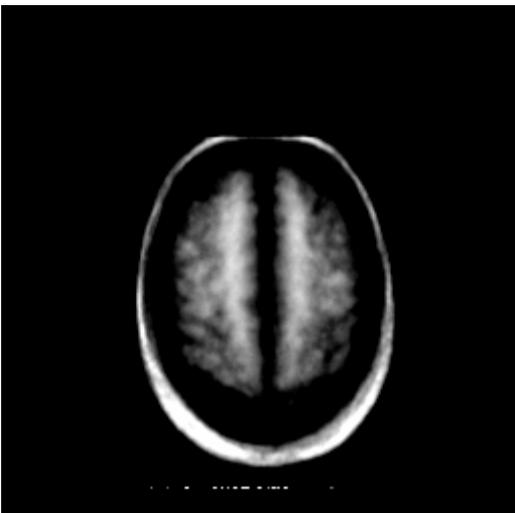


Imagem Axial



slice: 055

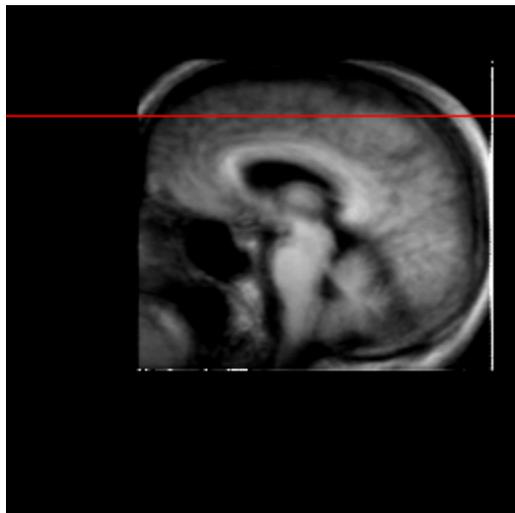
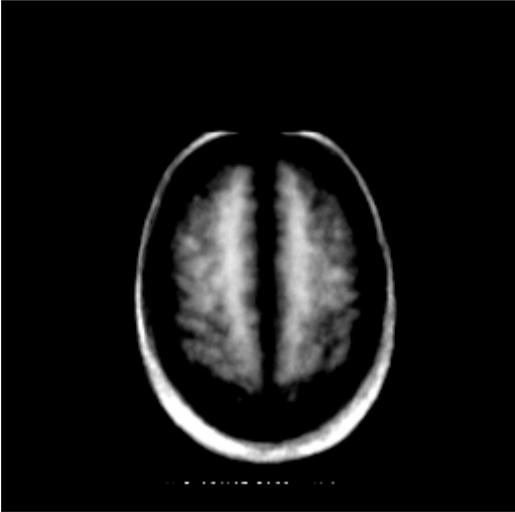


Imagem Axial



slice: 056

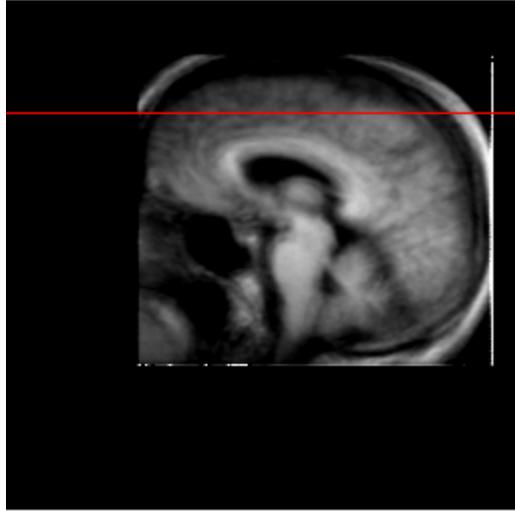
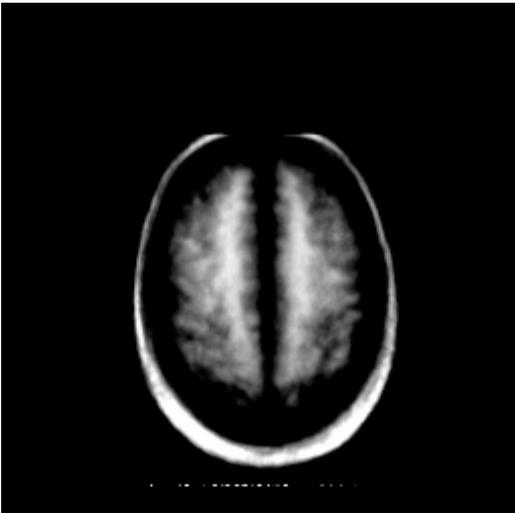


Imagem Axial



slice: 057

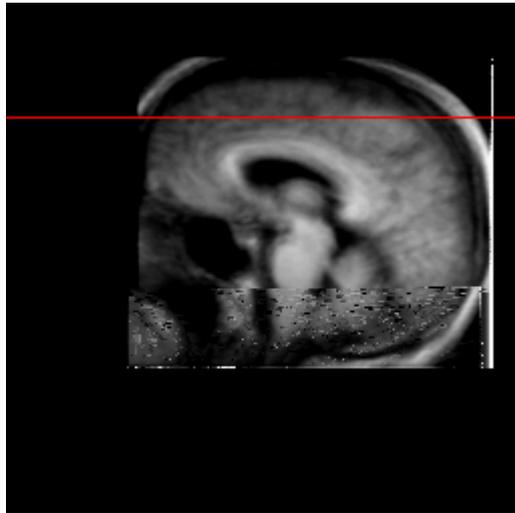


Imagem Axial



slice: 058

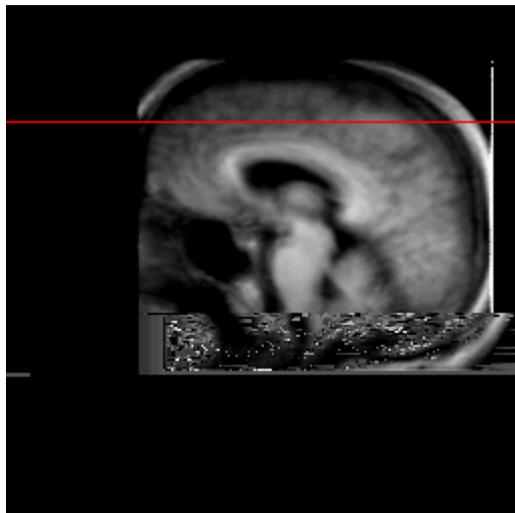
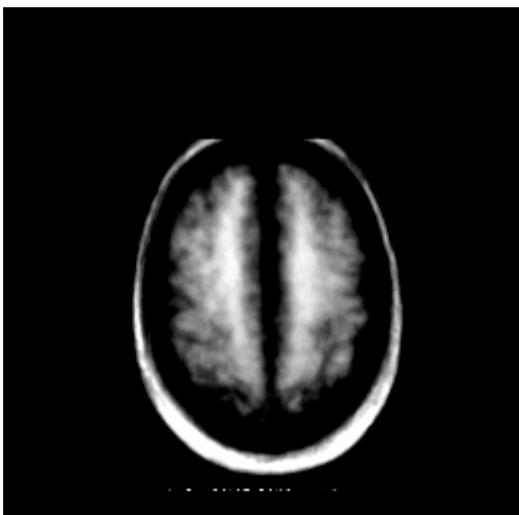


Imagem Axial



slice: 059

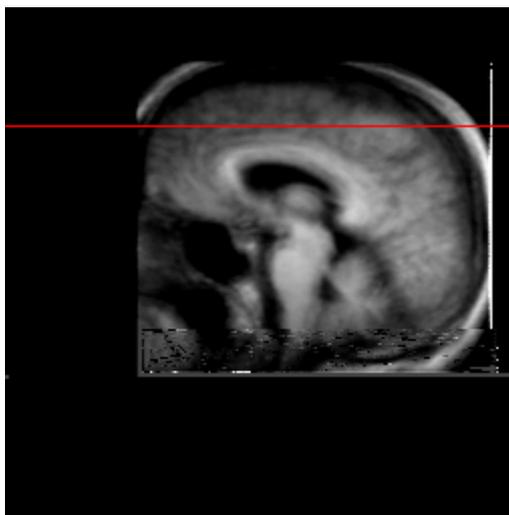
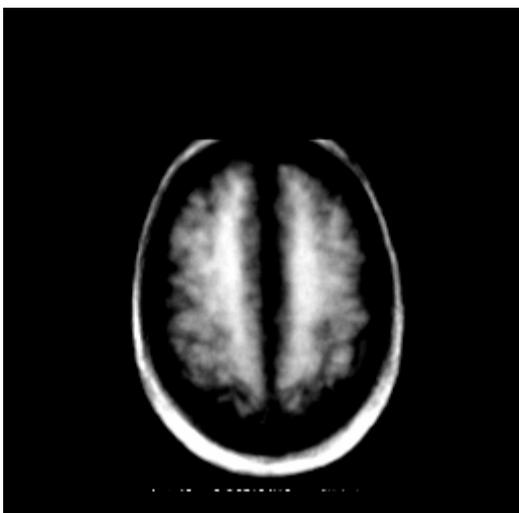


Imagem Axial



slice: 060

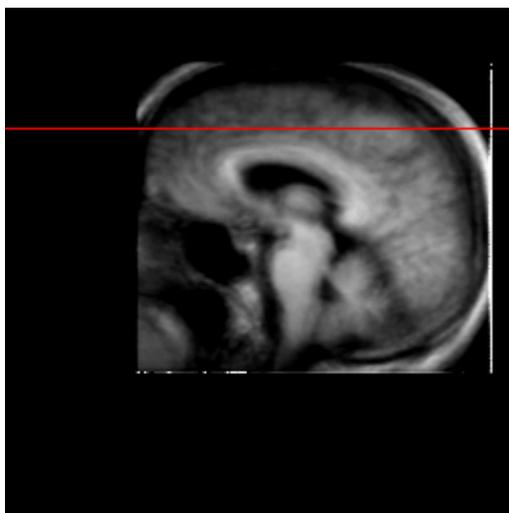
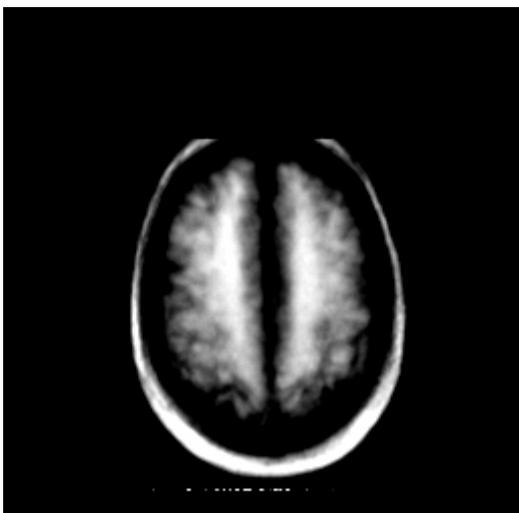


Imagem Axial



slice: 061

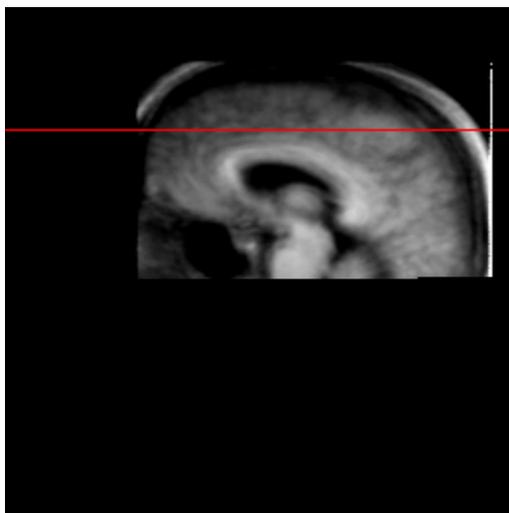
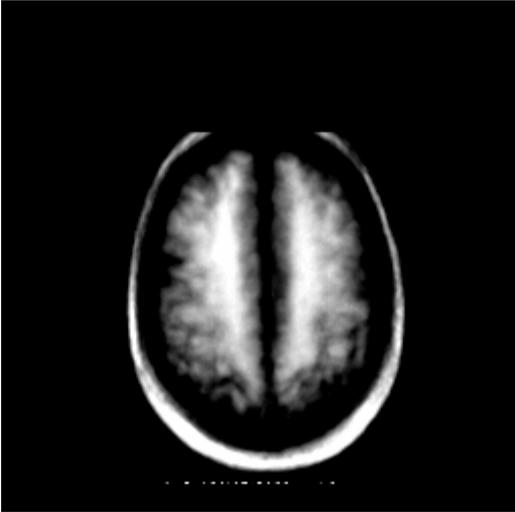


Imagem Axial



slice: 062

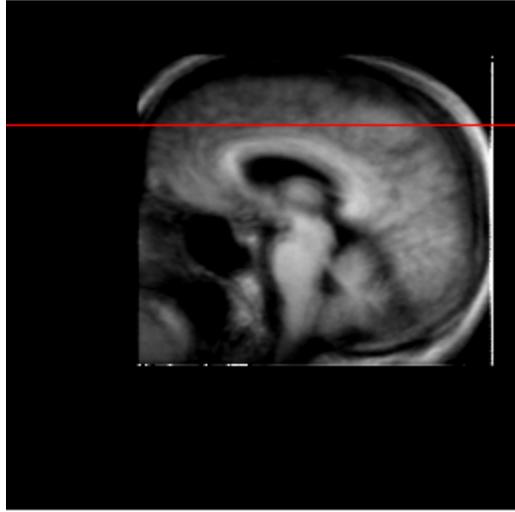
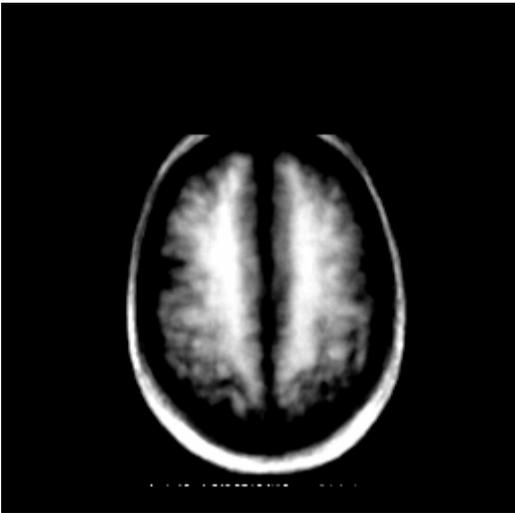


Imagem Axial



slice: 063

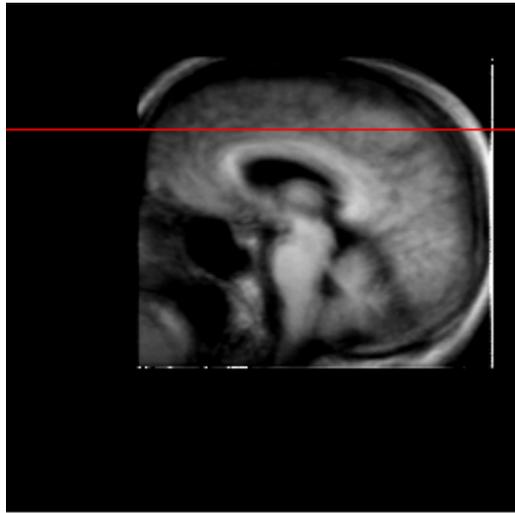
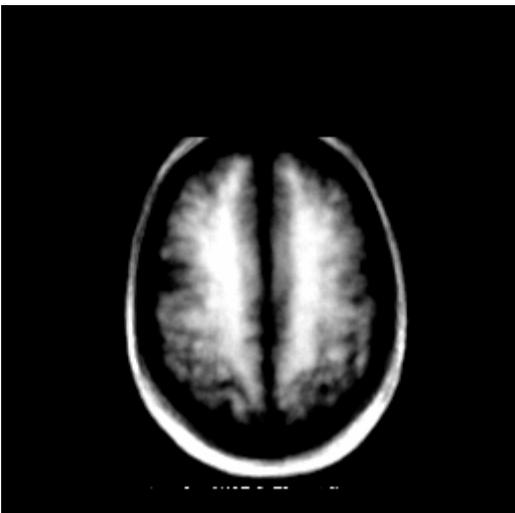


Imagem Axial



slice: 064

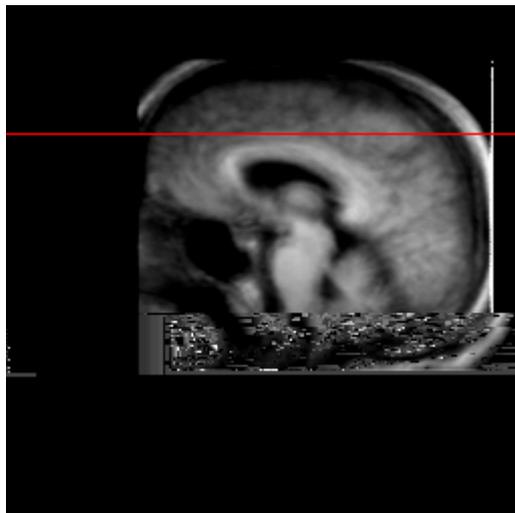
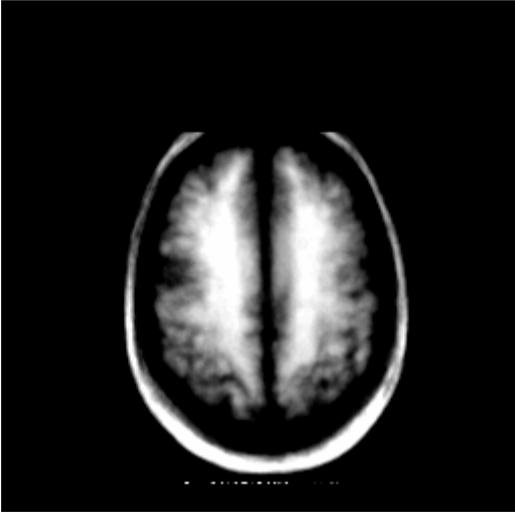


Imagem Axial



slice: 065

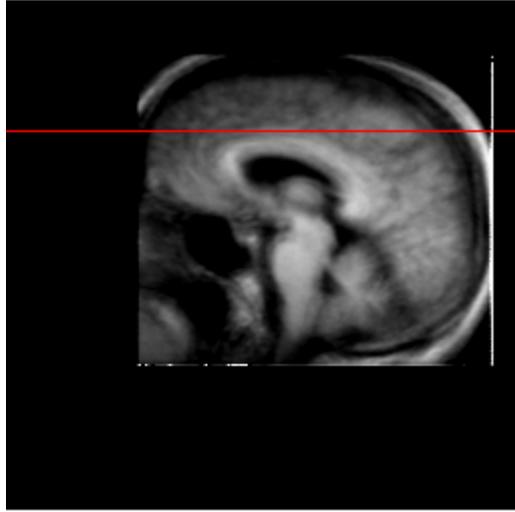
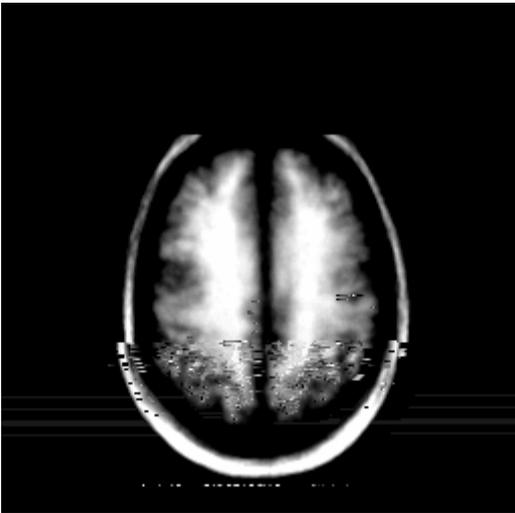


Imagem Axial



slice: 066

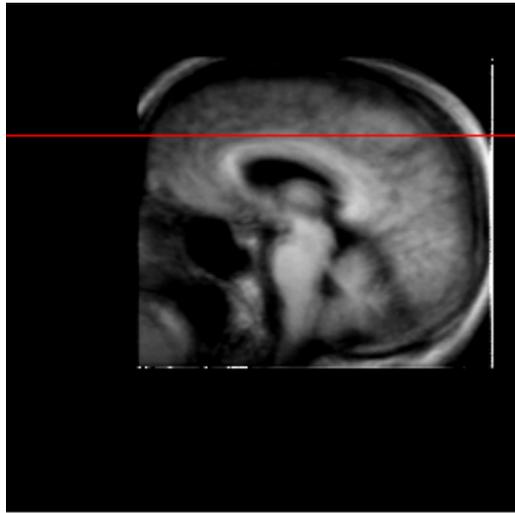
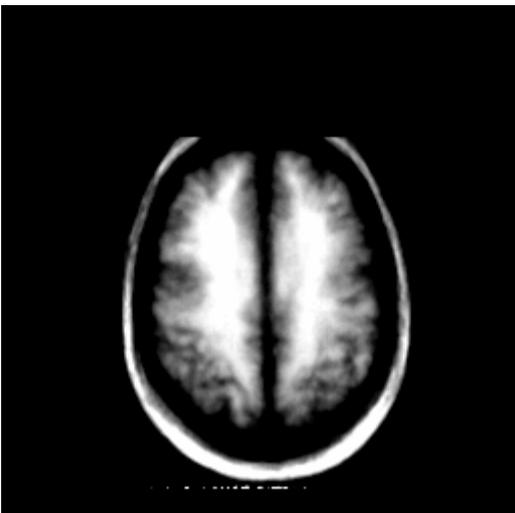


Imagem Axial



slice: 067

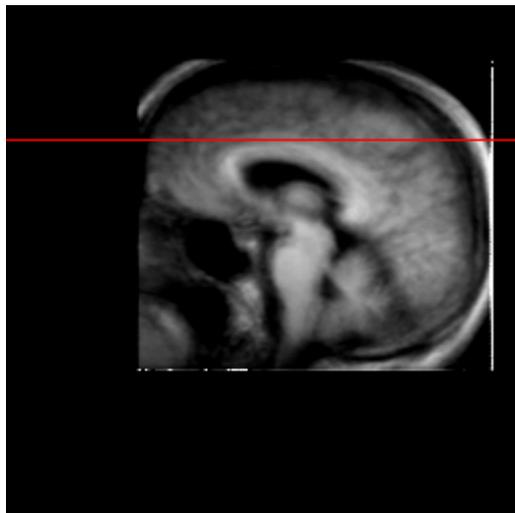
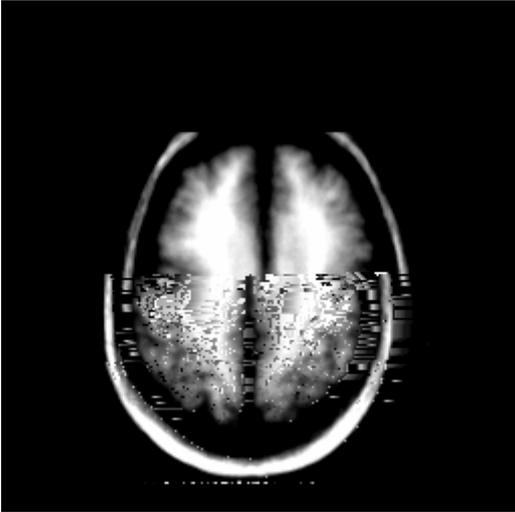


Imagem Axial



slice: 068

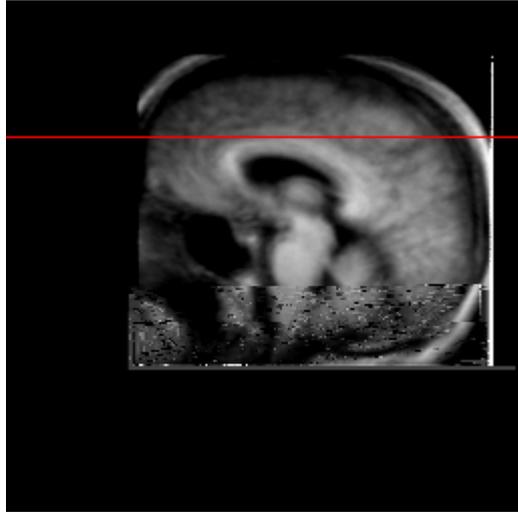
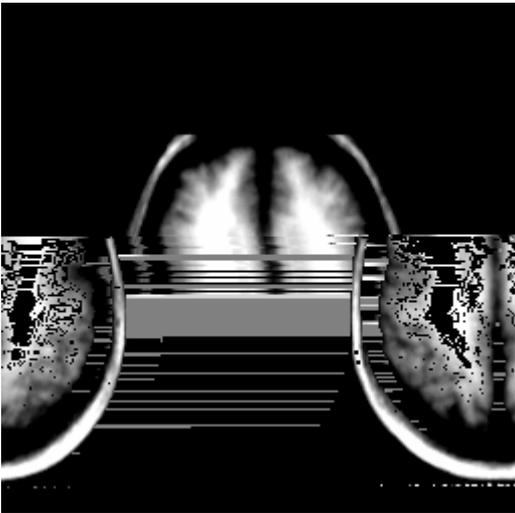


Imagem Axial



slice: 069

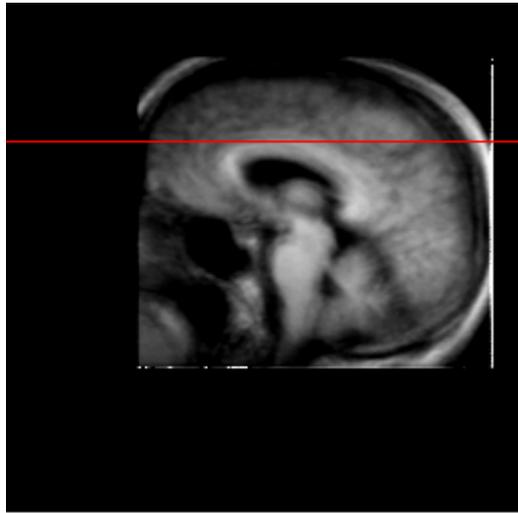
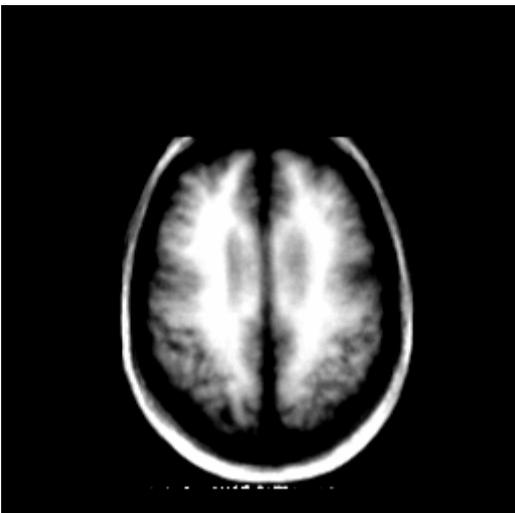


Imagem Axial



slice: 070

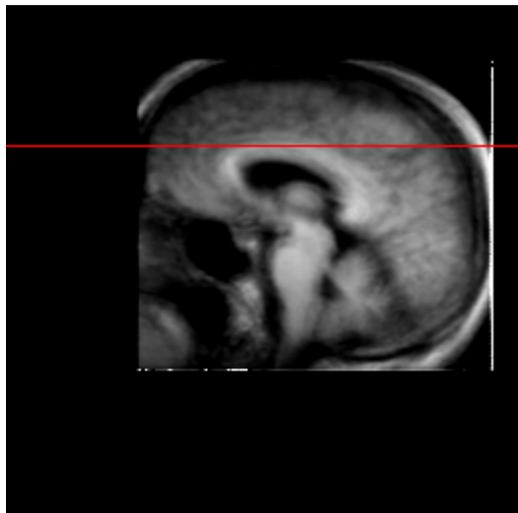
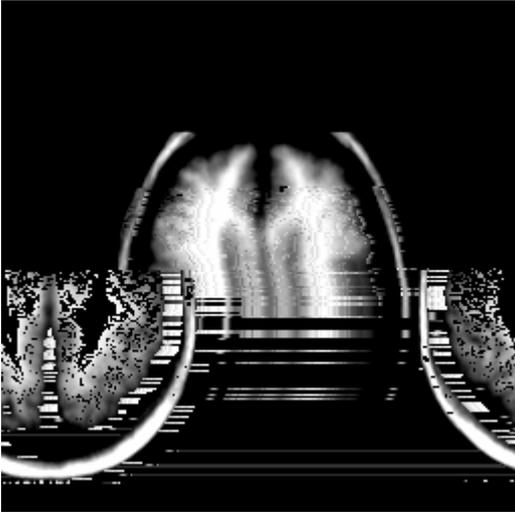


Imagem Axial



slice: 071

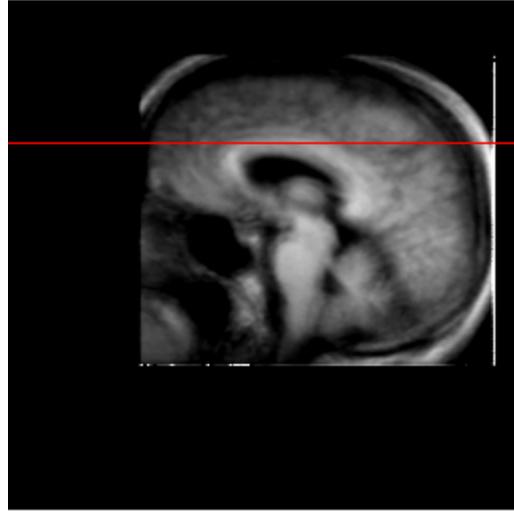
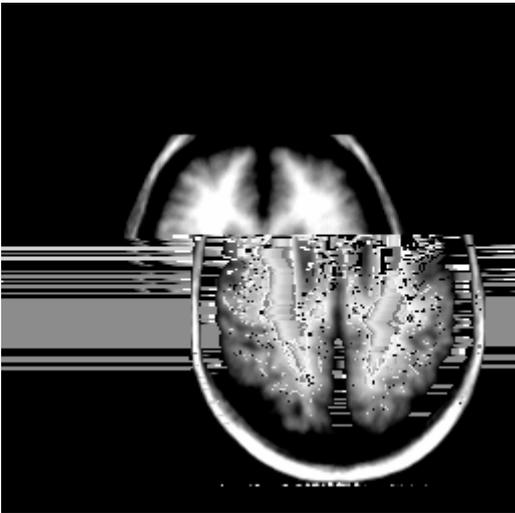


Imagem Axial



slice: 072

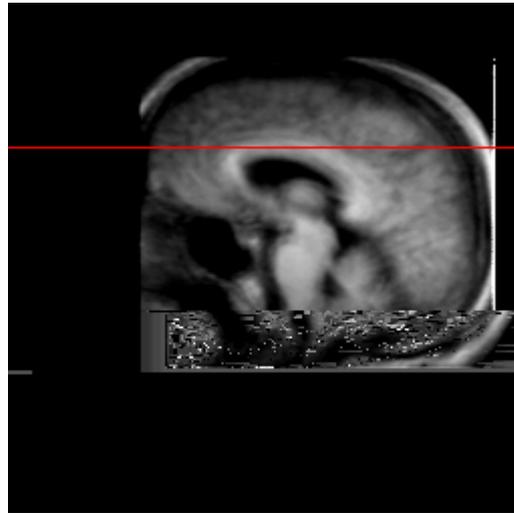
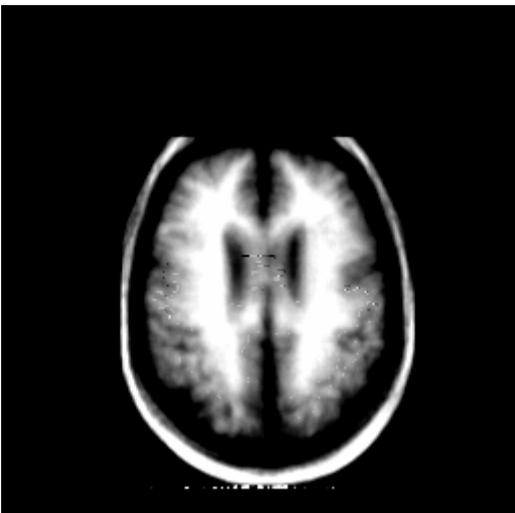


Imagem Axial



slice: 073

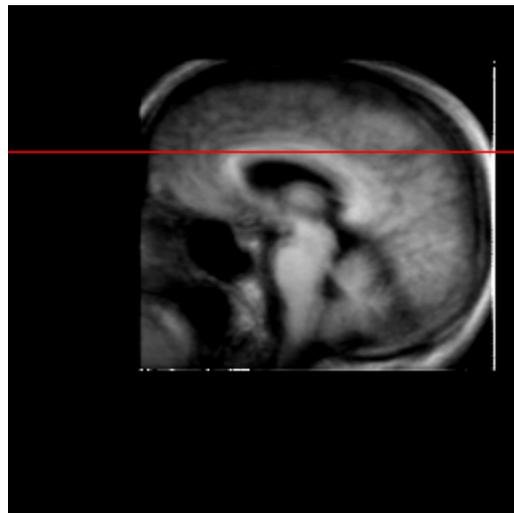
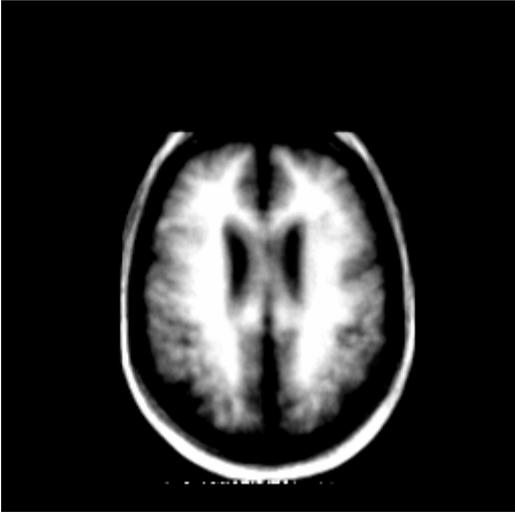


Imagem Axial



slice: 074

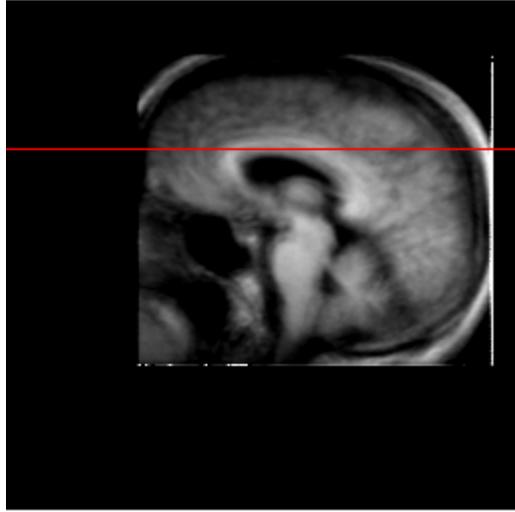
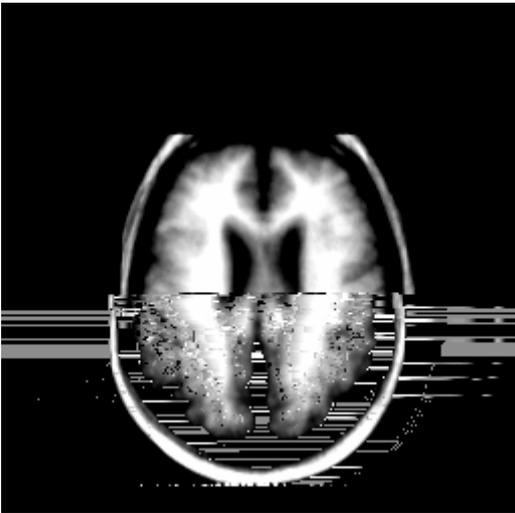


Imagem Axial



slice: 075

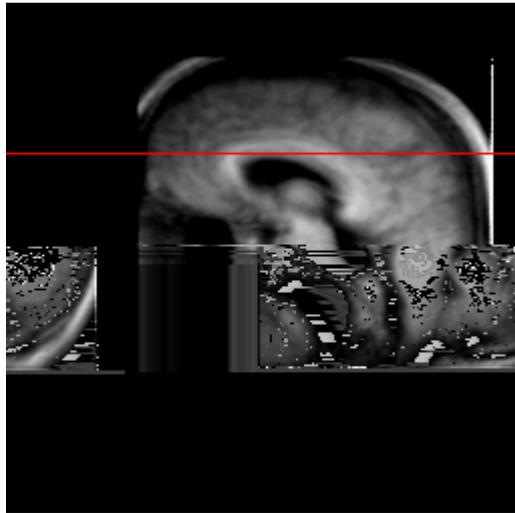


Imagem Axial



slice: 076

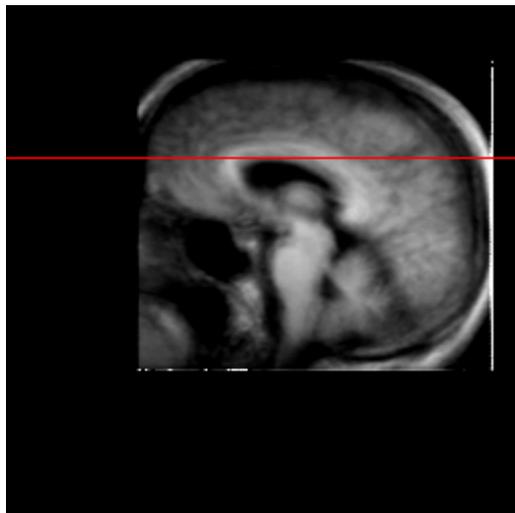
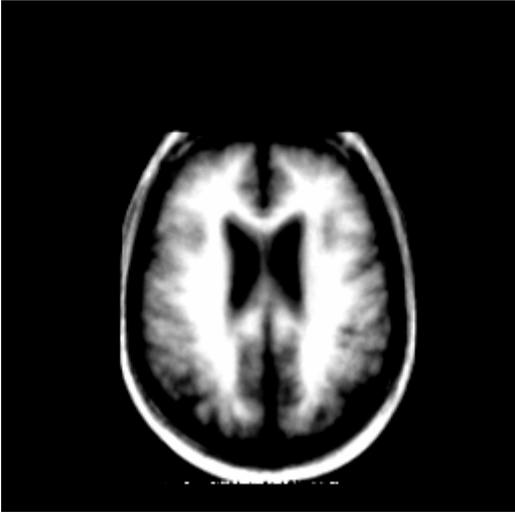


Imagem Axial



slice: 077

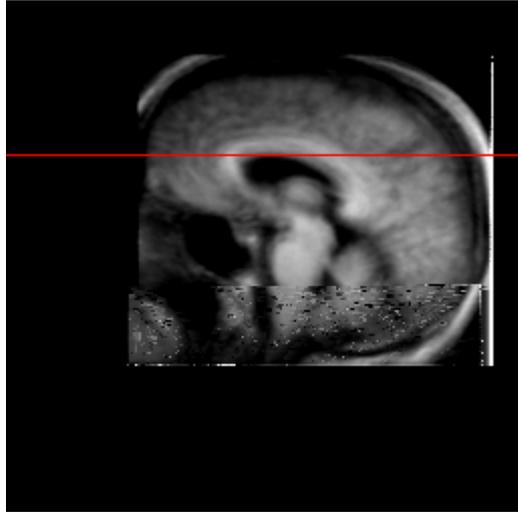
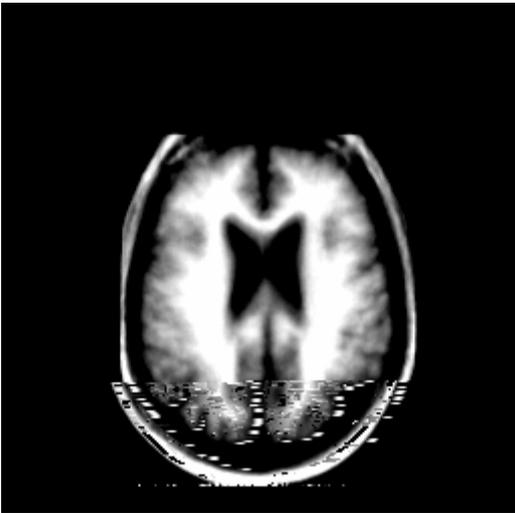


Imagem Axial



slice: 078

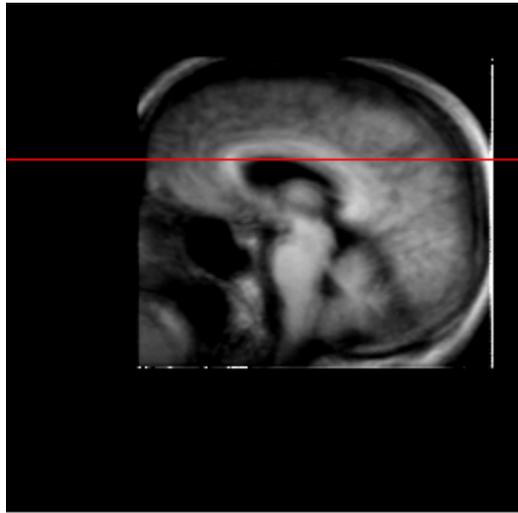
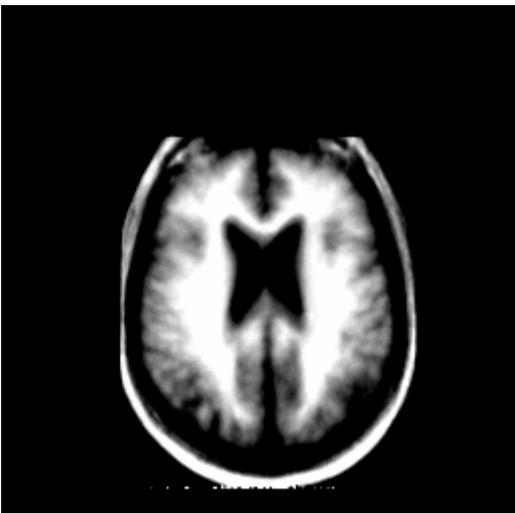


Imagem Axial



slice: 079

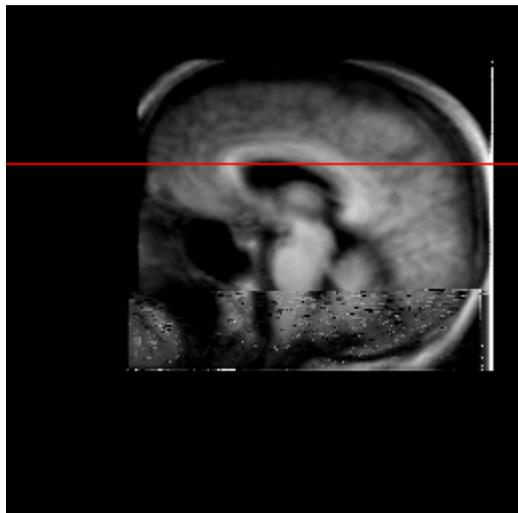
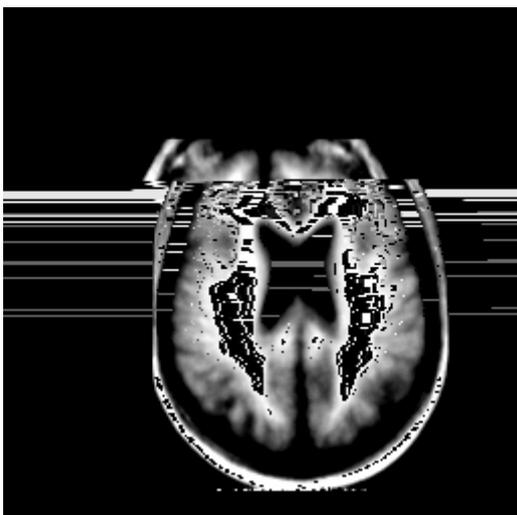


Imagem Axial



slice: 080

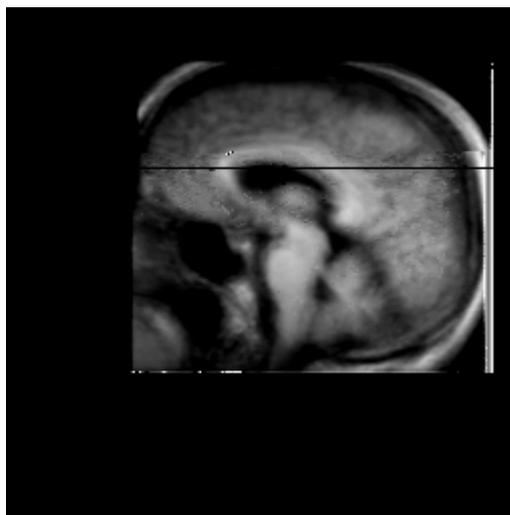
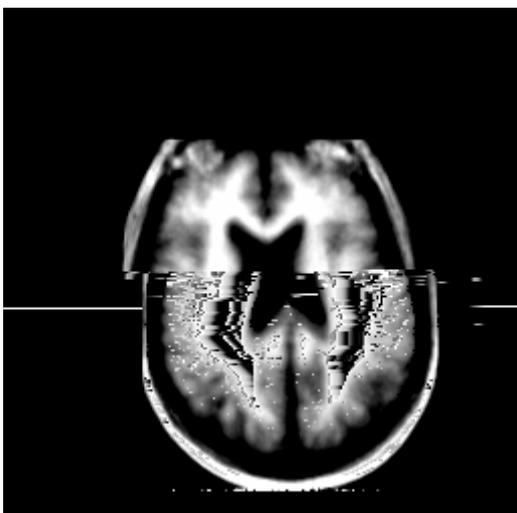


Imagem Axial



slice: 081

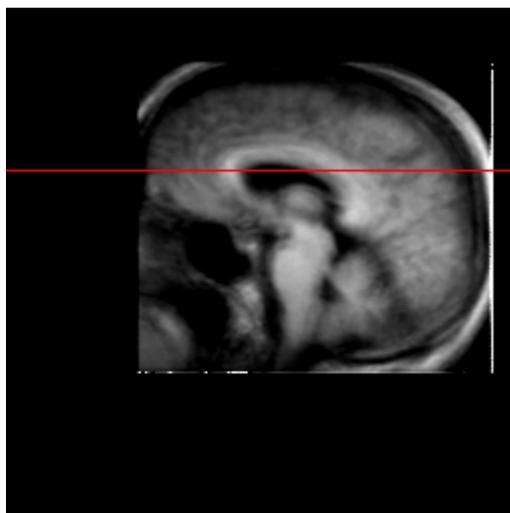
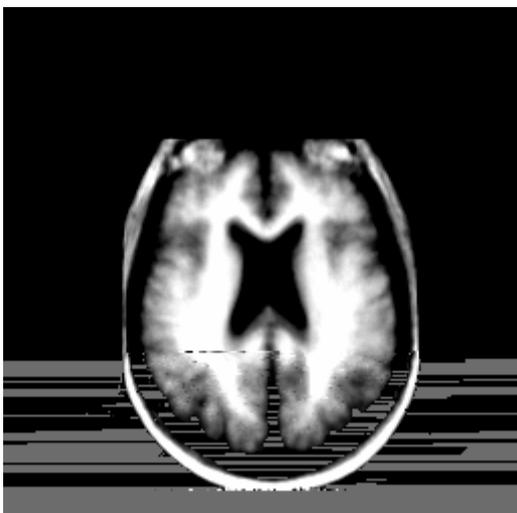


Imagem Axial



slice: 082

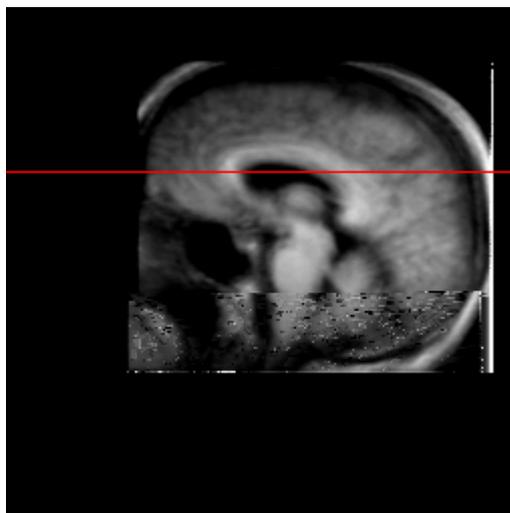
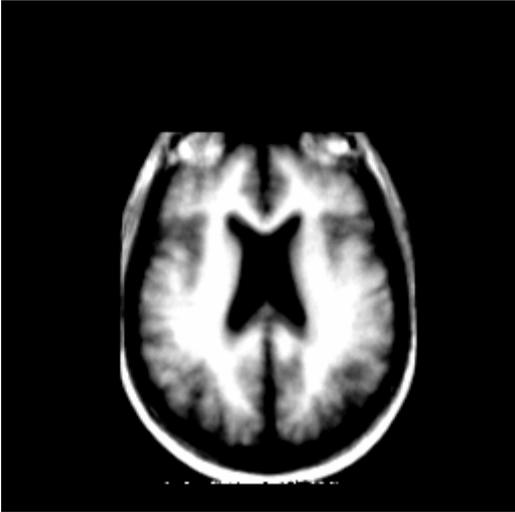


Imagem Axial



slice: 083

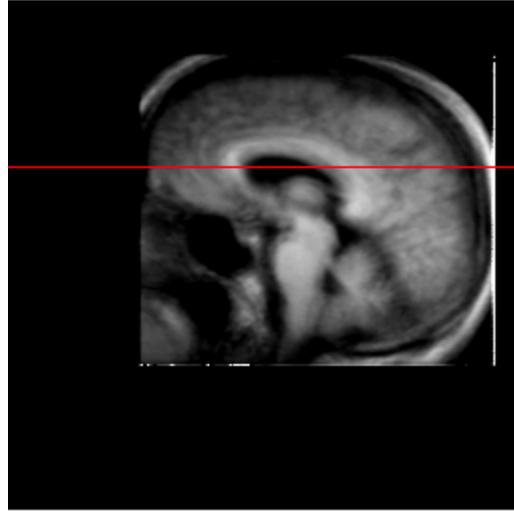
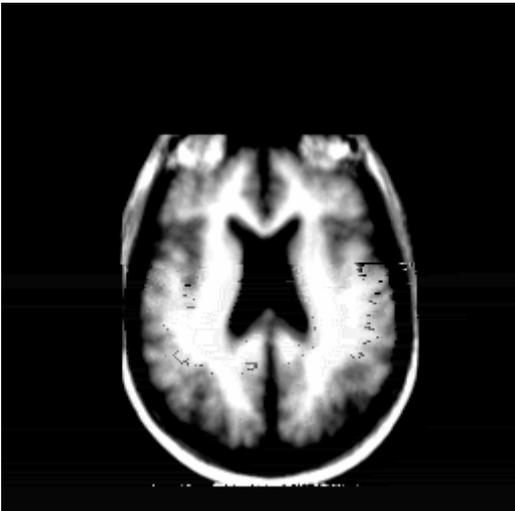


Imagem Axial



slice: 084

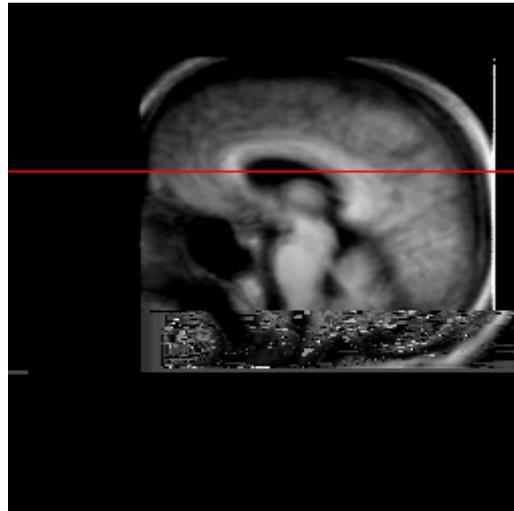
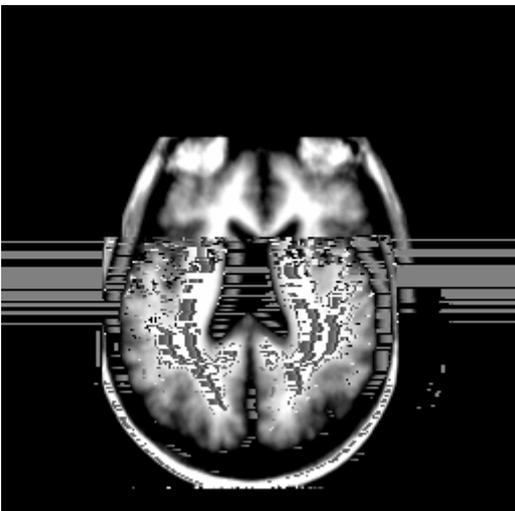


Imagem Axial



slice: 085

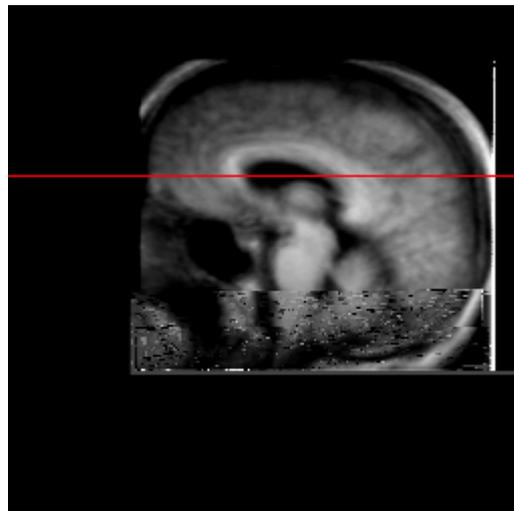
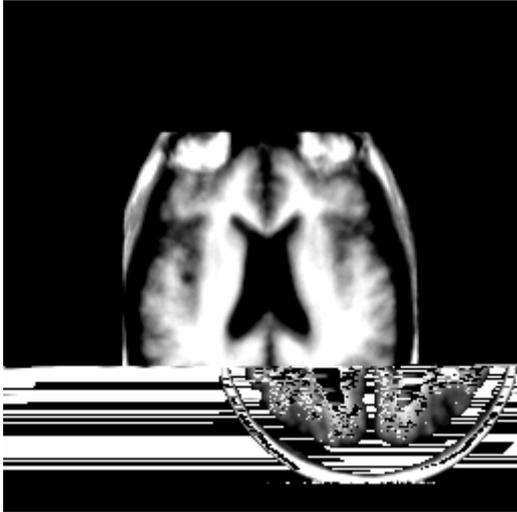


Imagem Axial



slice: 086

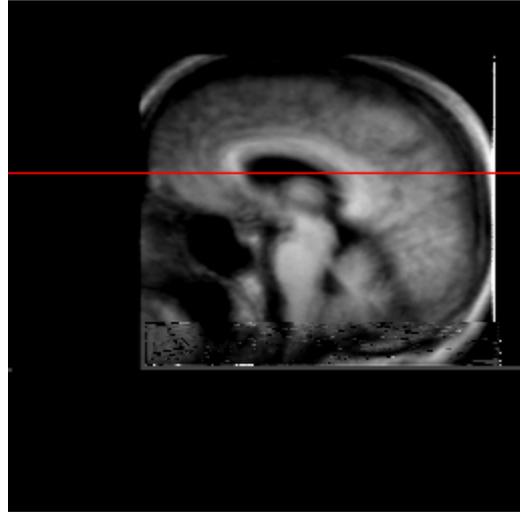
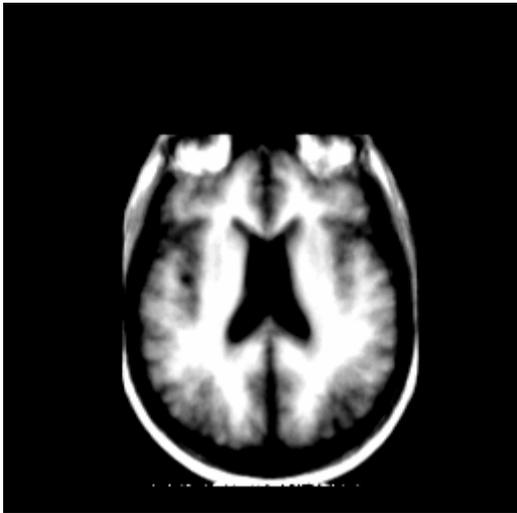


Imagem Axial



slice: 087

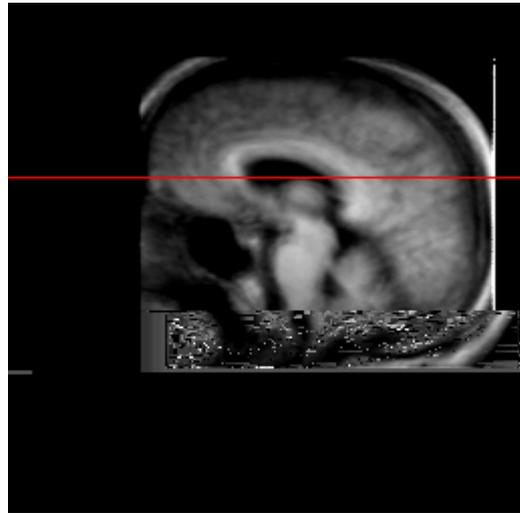
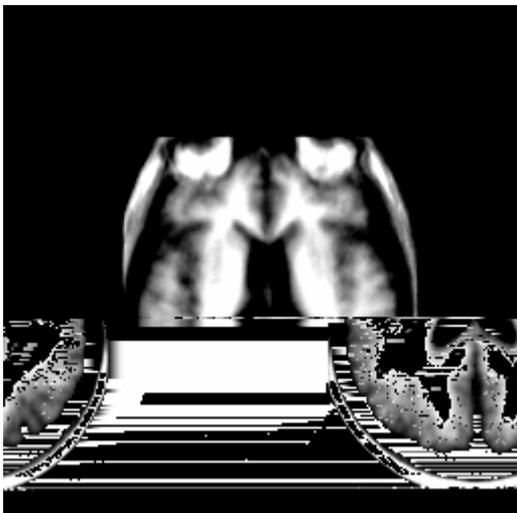


Imagem Axial



slice: 088

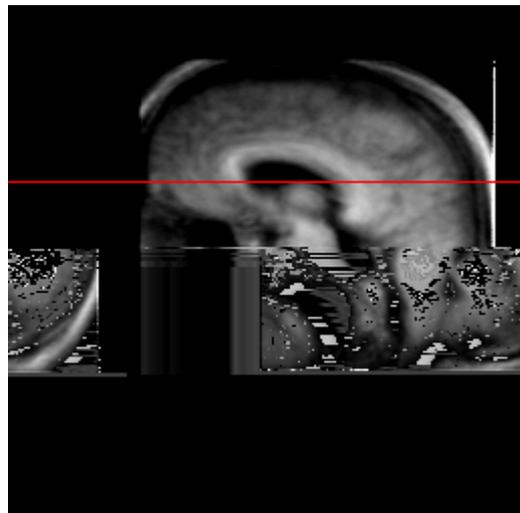


Imagem Axial



slice: 089

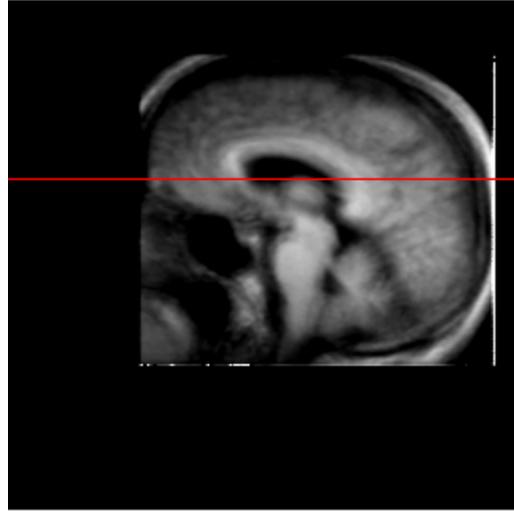
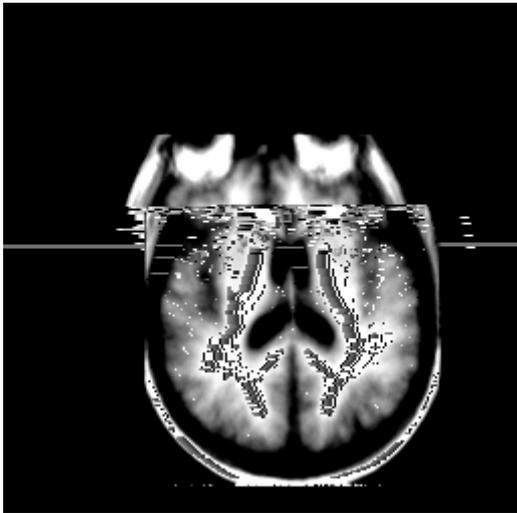


Imagem Axial



slice: 090

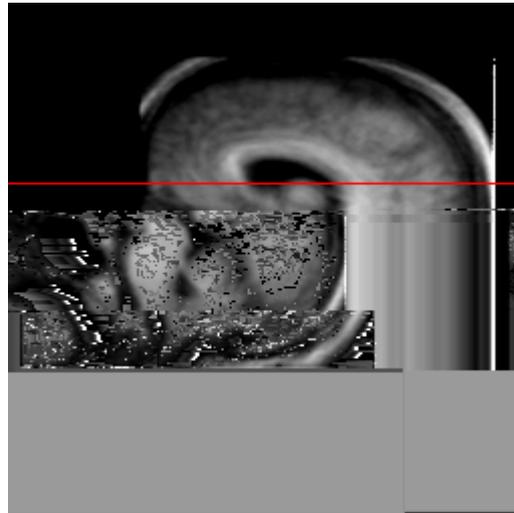
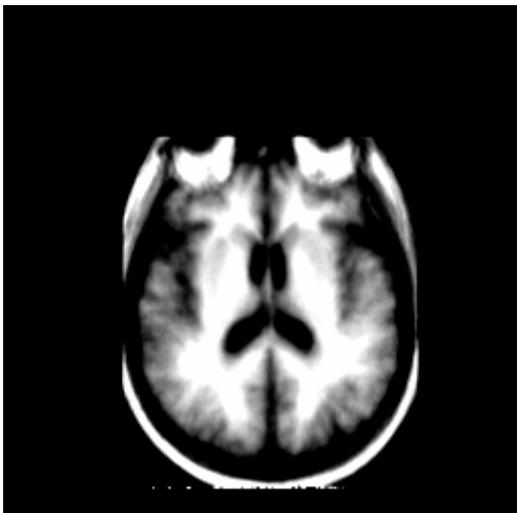


Imagem Axial



slice: 091

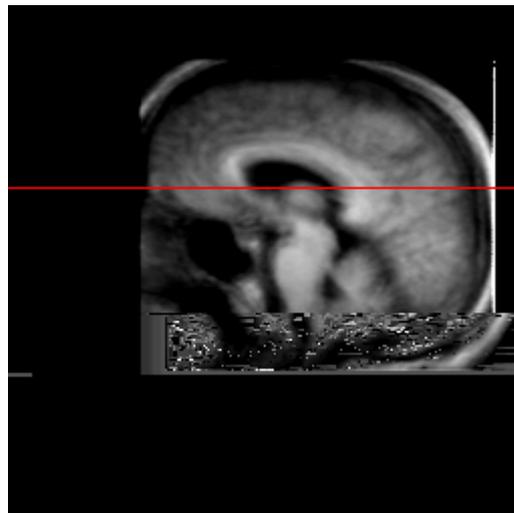
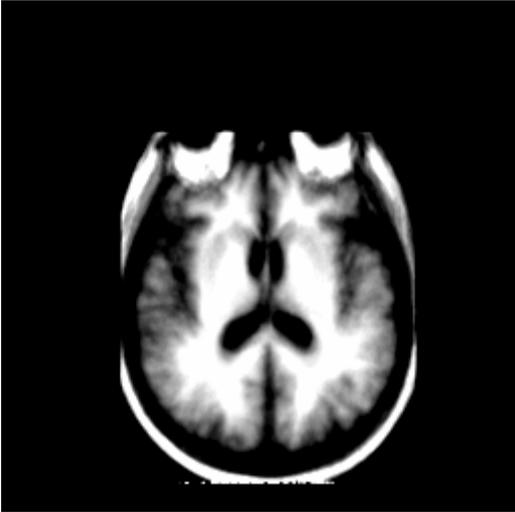


Imagem Axial



slice: 092

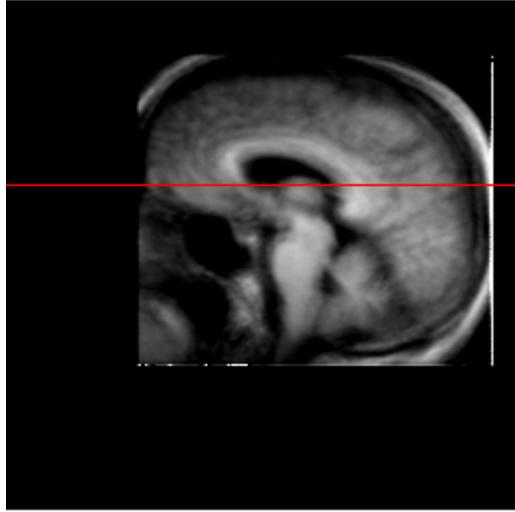
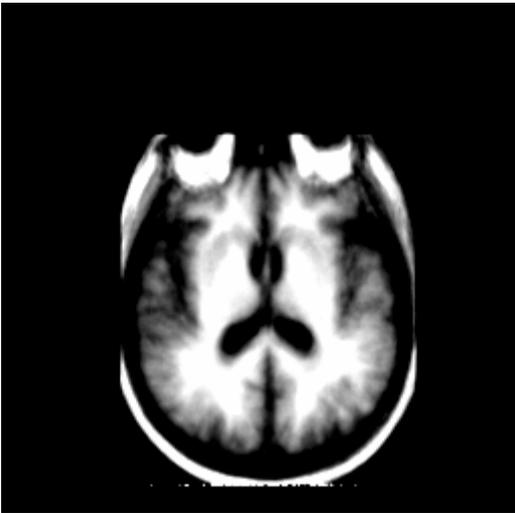


Imagem Axial



slice: 093

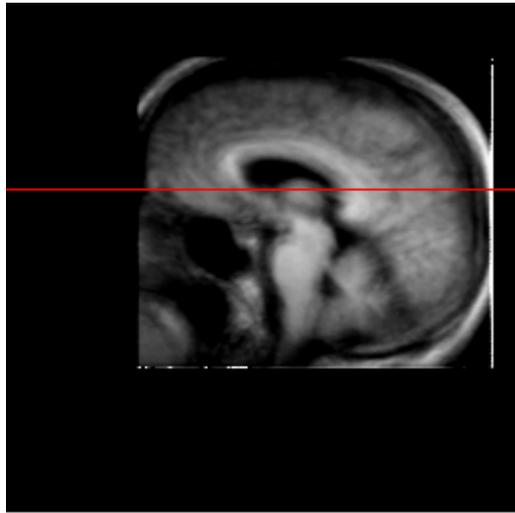
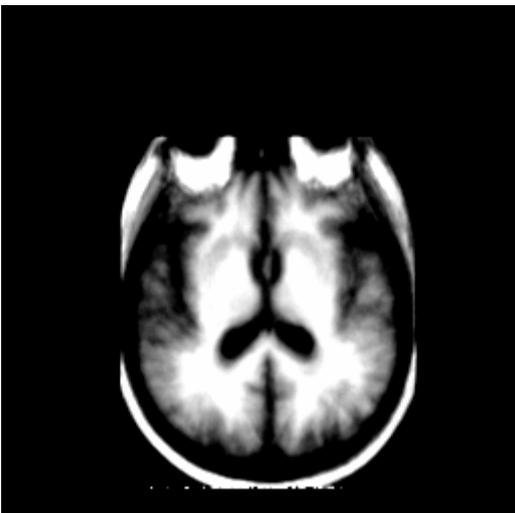


Imagem Axial



slice: 094

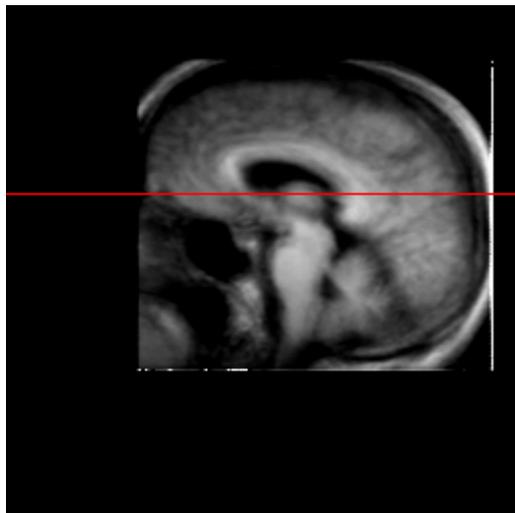
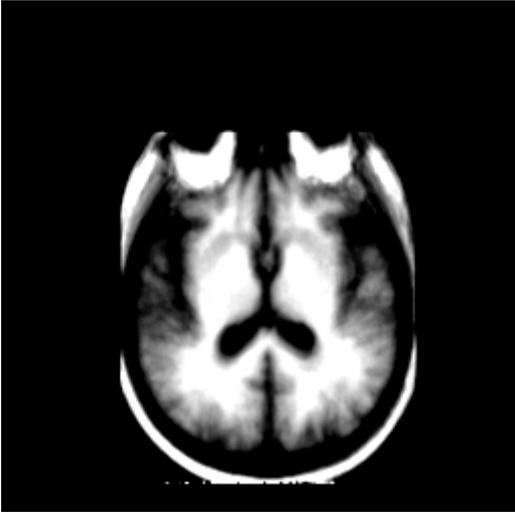


Imagem Axial



slice: 095

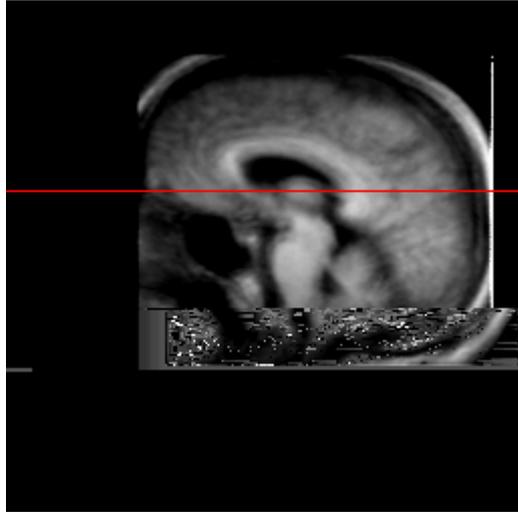
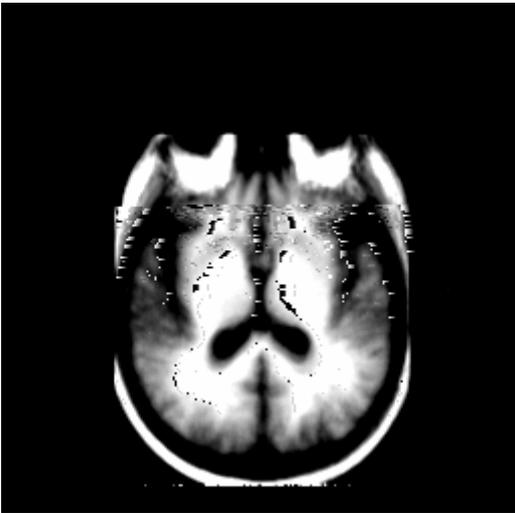


Imagem Axial



slice: 096

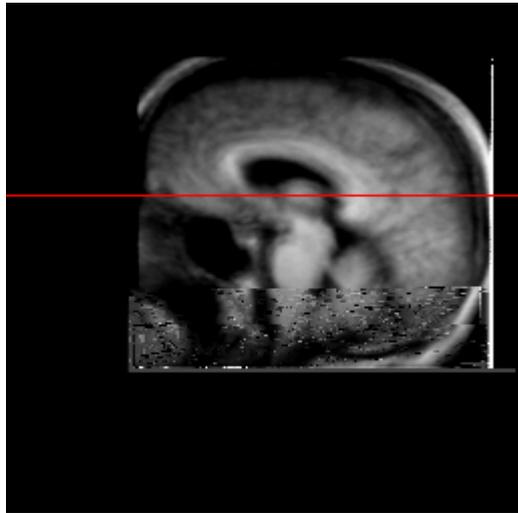
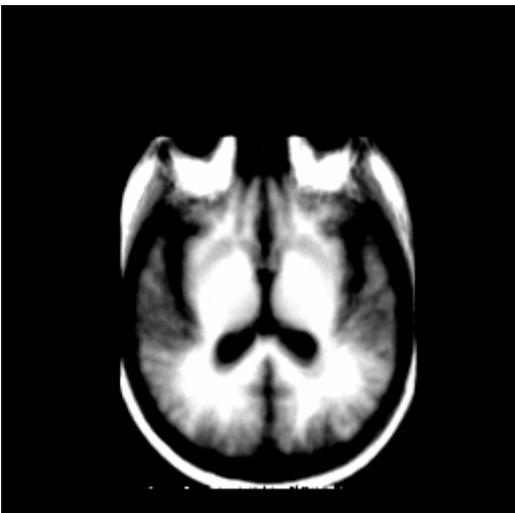


Imagem Axial



slice: 097

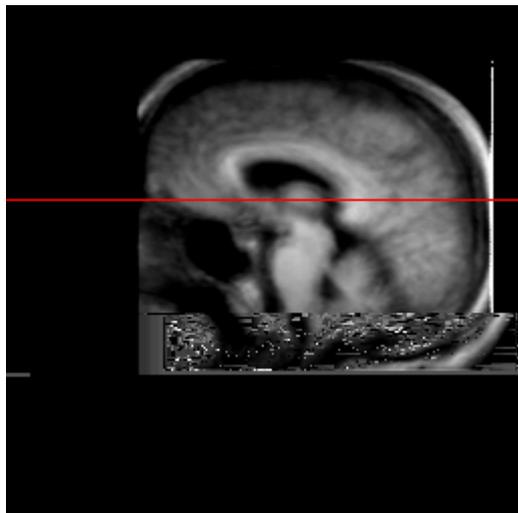
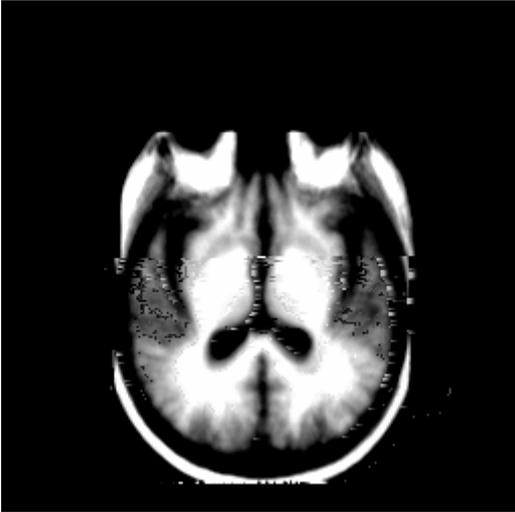


Imagem Axial



slice: 098

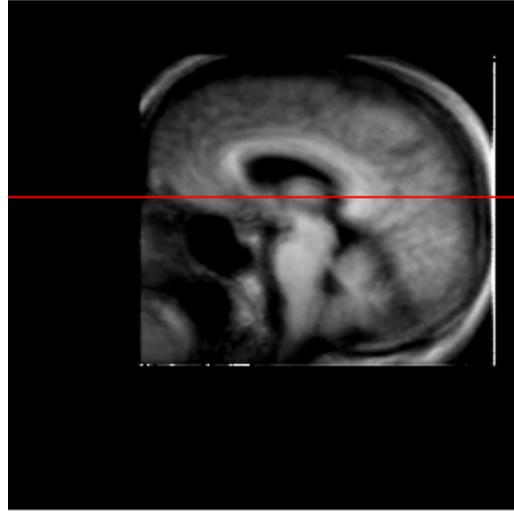
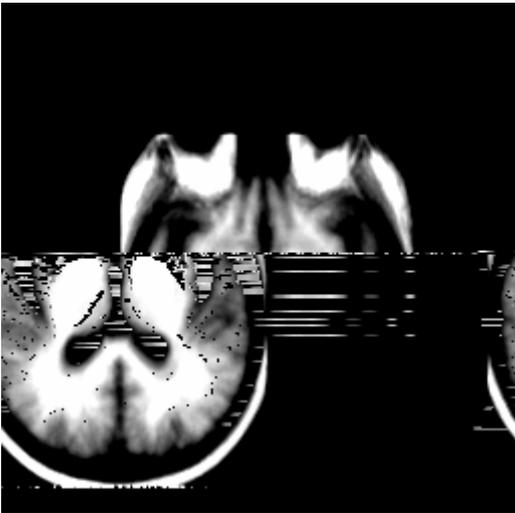


Imagem Axial



slice: 099

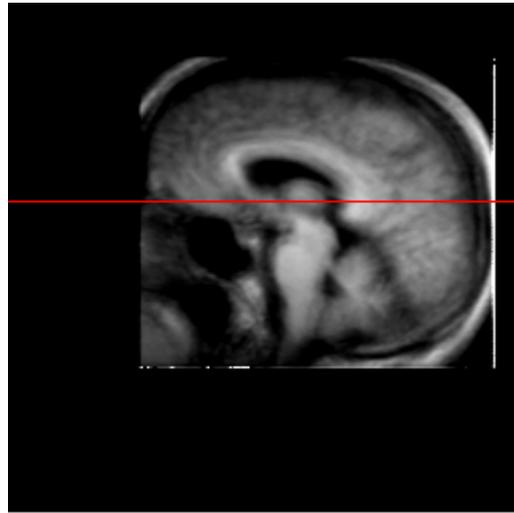
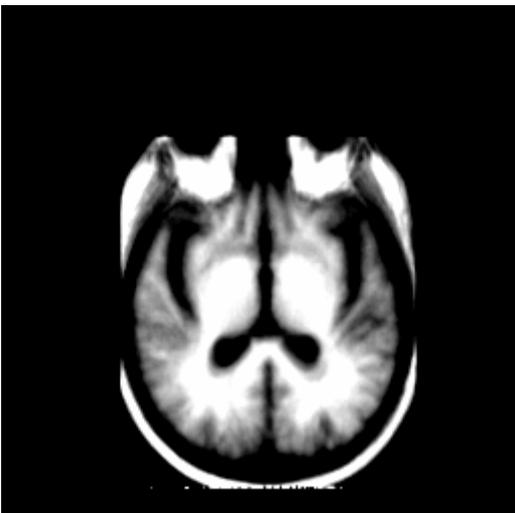


Imagem Axial



slice: 100

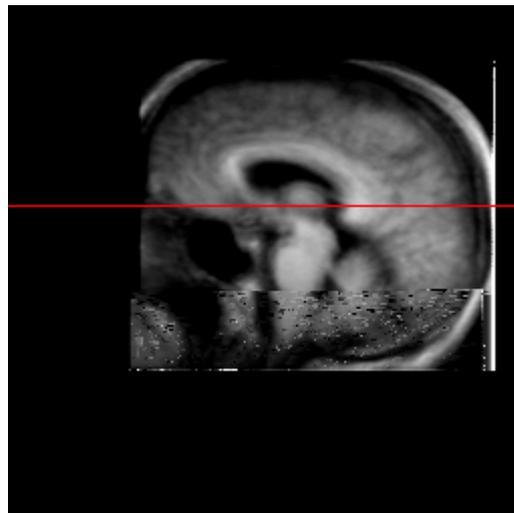
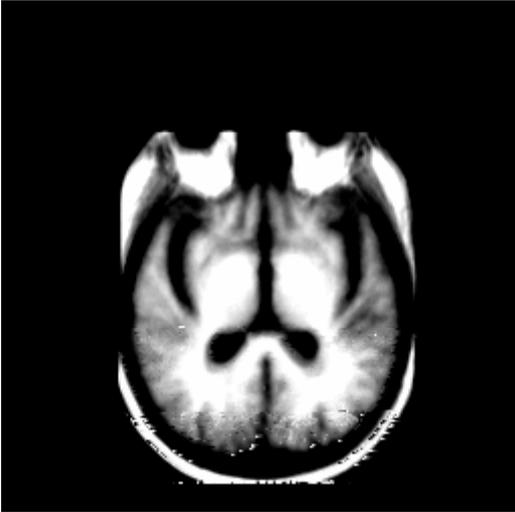


Imagem Axial



slice: 101

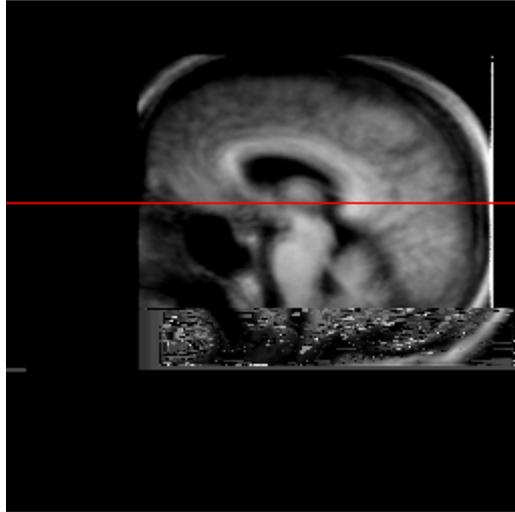
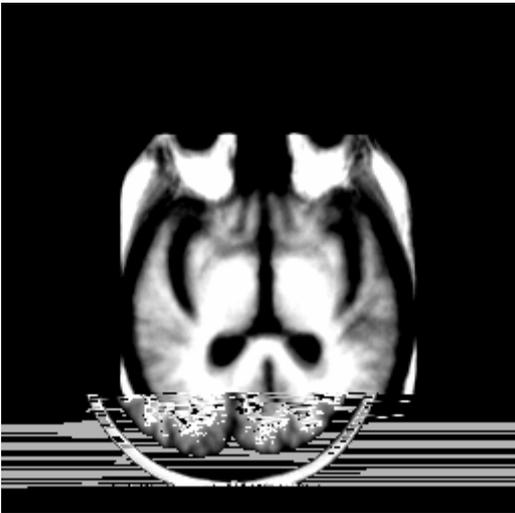


Imagem Axial



slice: 102

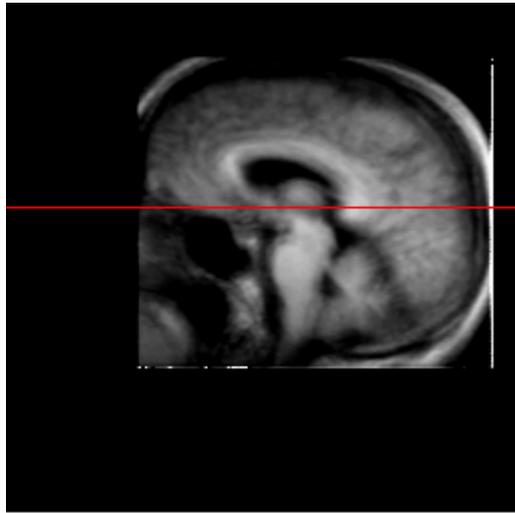
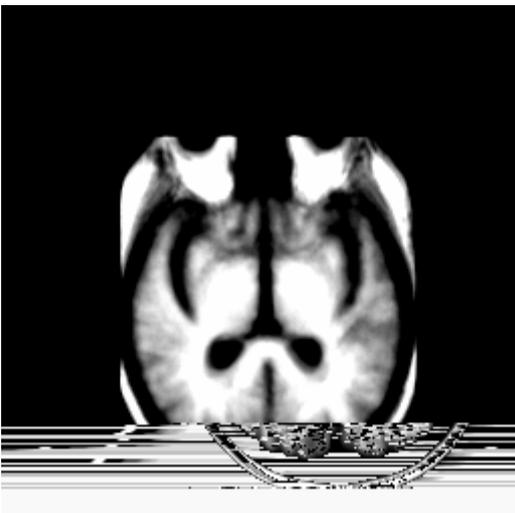


Imagem Axial



slice: 103

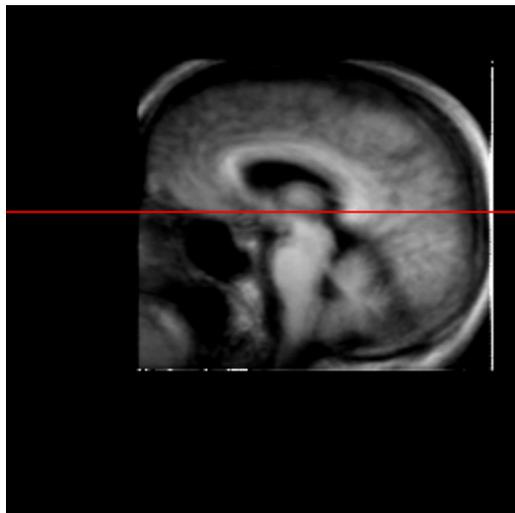
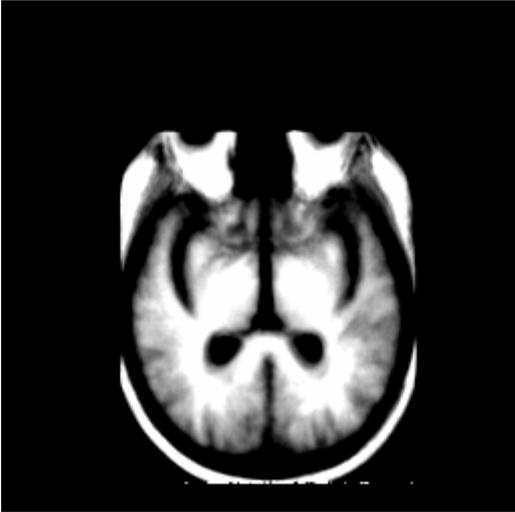


Imagem Axial



slice: 104

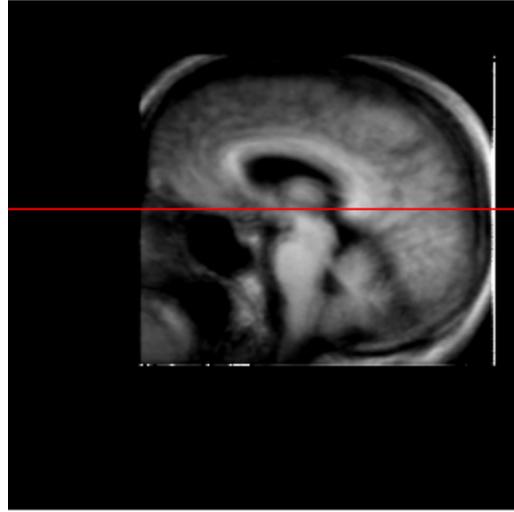
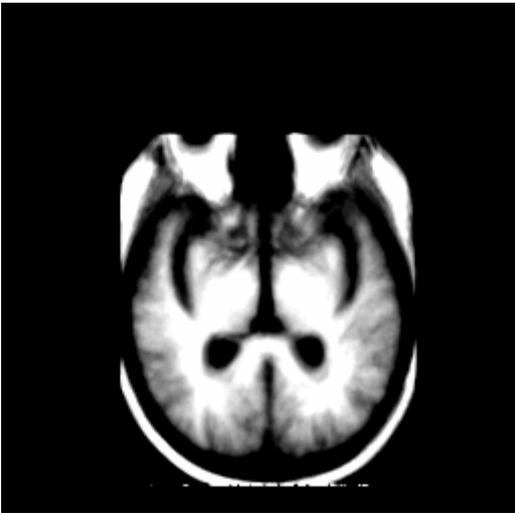


Imagem Axial



slice: 105

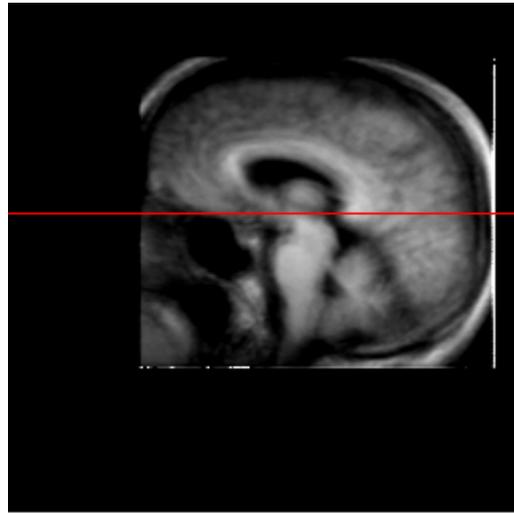
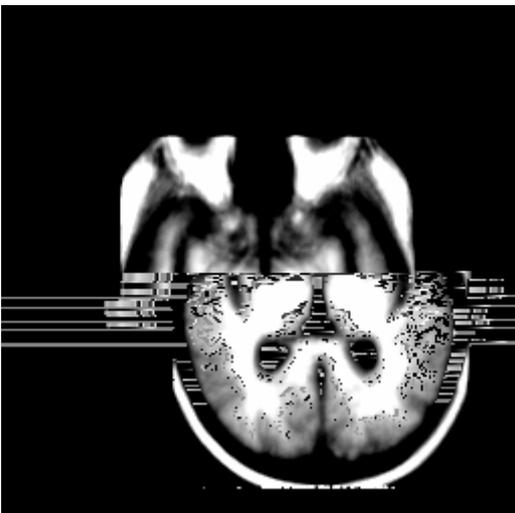


Imagem Axial



slice: 106

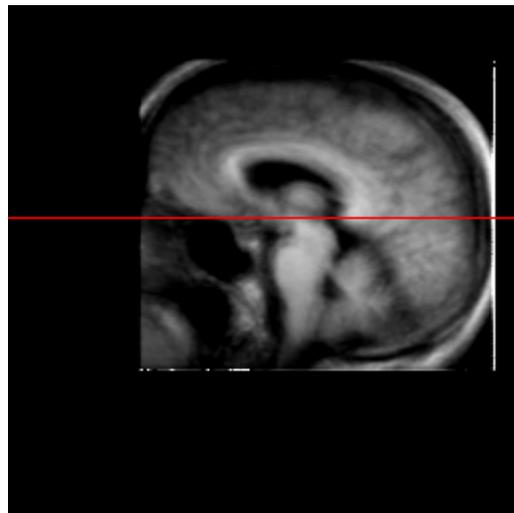
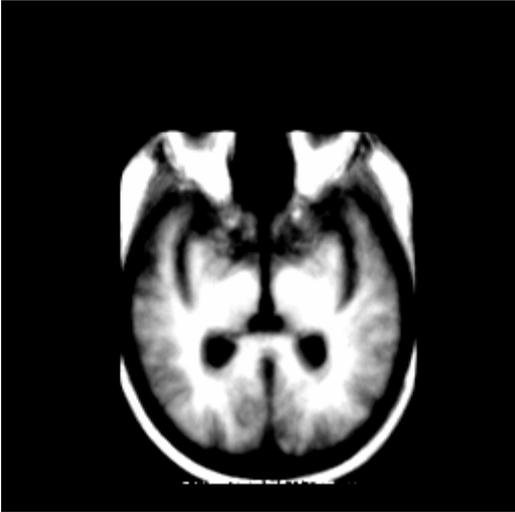


Imagem Axial



slice: 107

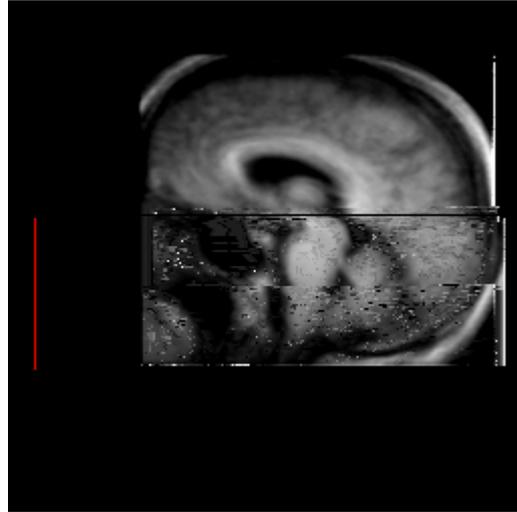
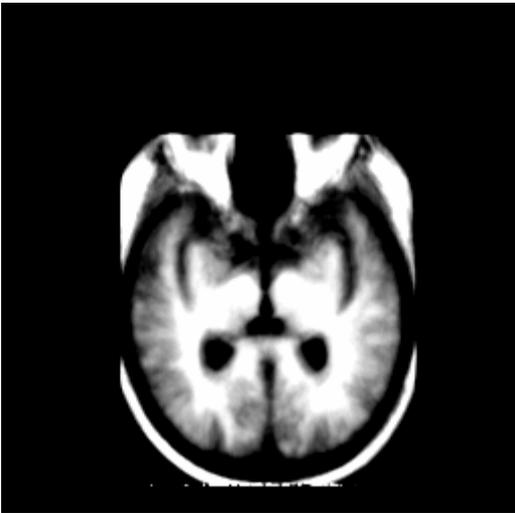


Imagem Axial



slice: 108

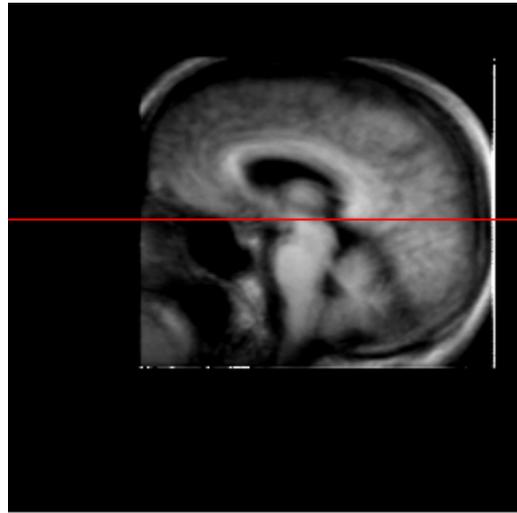
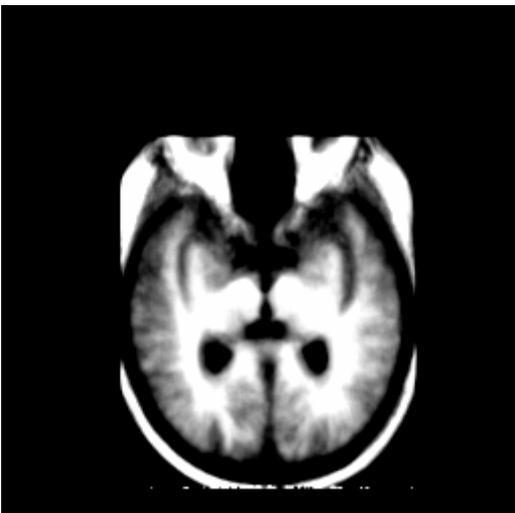


Imagem Axial



slice: 109

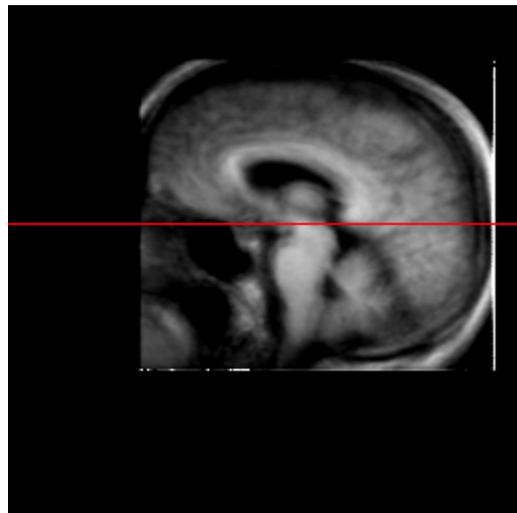
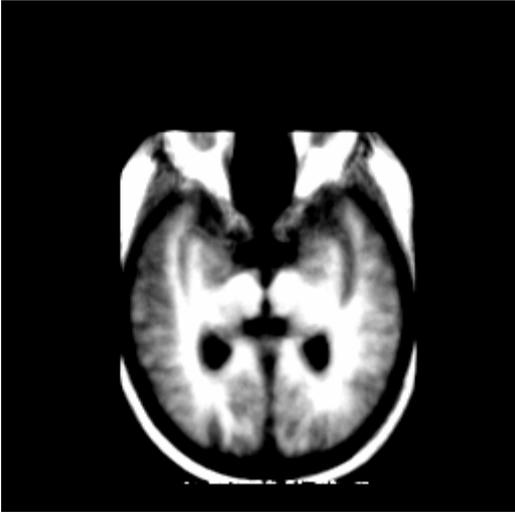


Imagem Axial



slice: 110

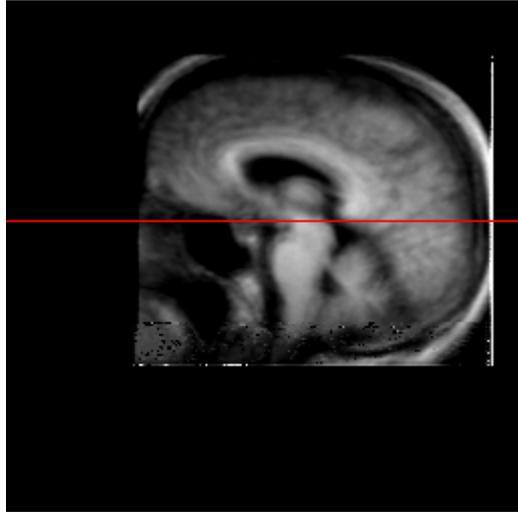
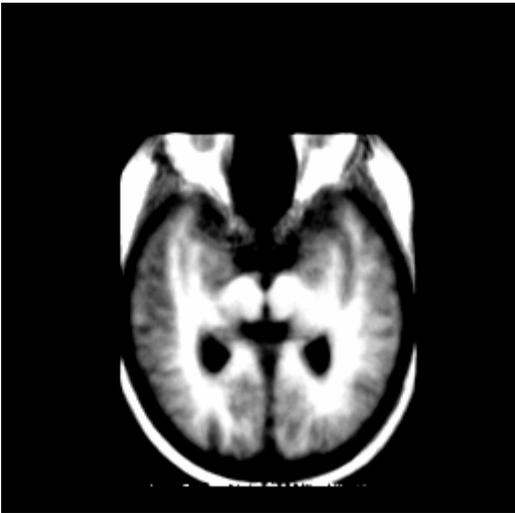


Imagem Axial



slice: 111

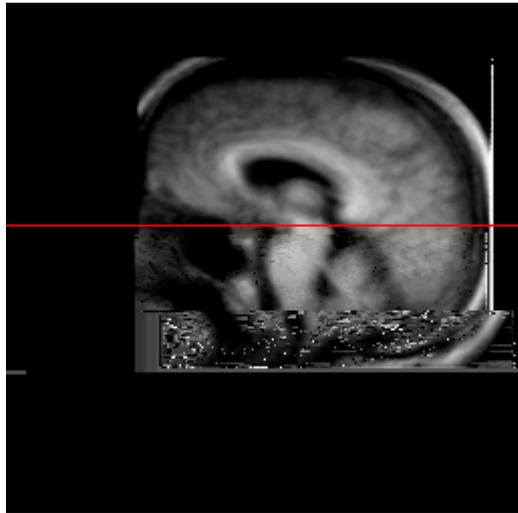
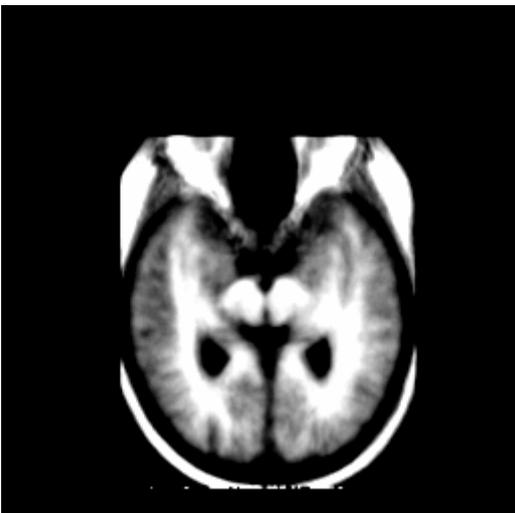


Imagem Axial



slice: 112

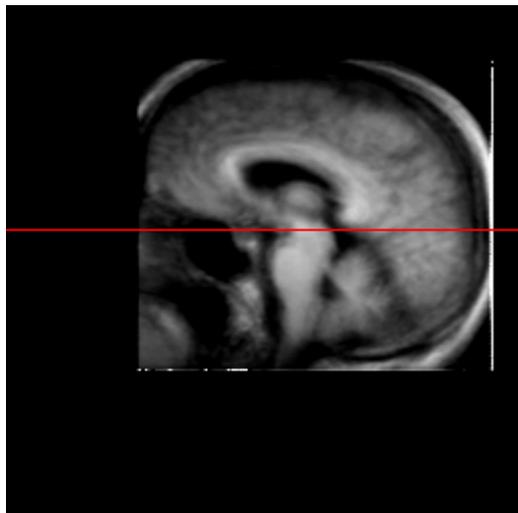
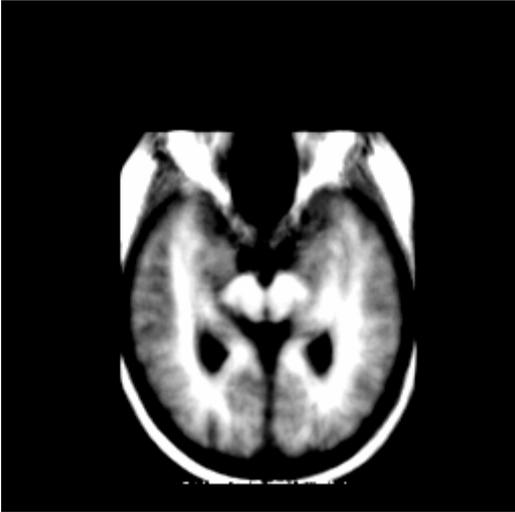


Imagem Axial



slice: 113

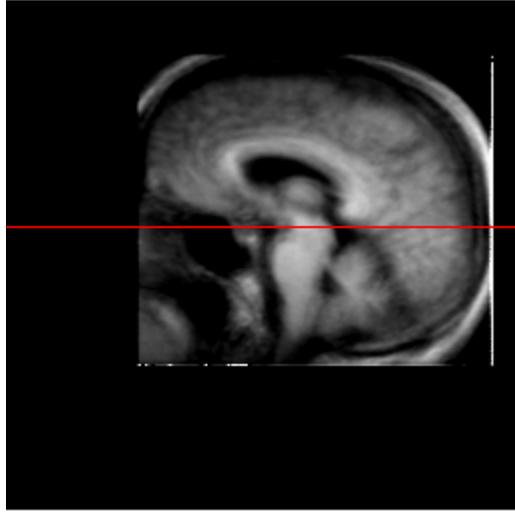
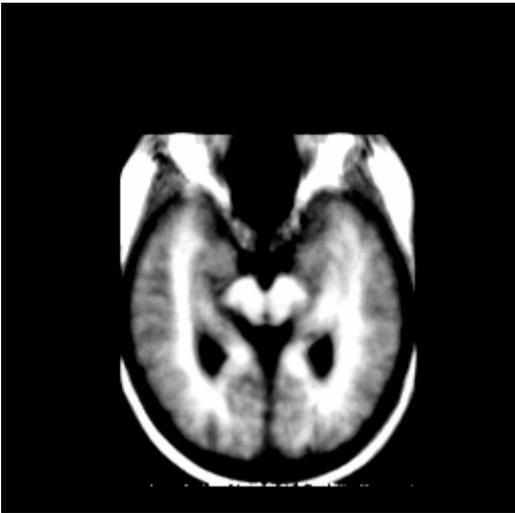


Imagem Axial



slice: 114

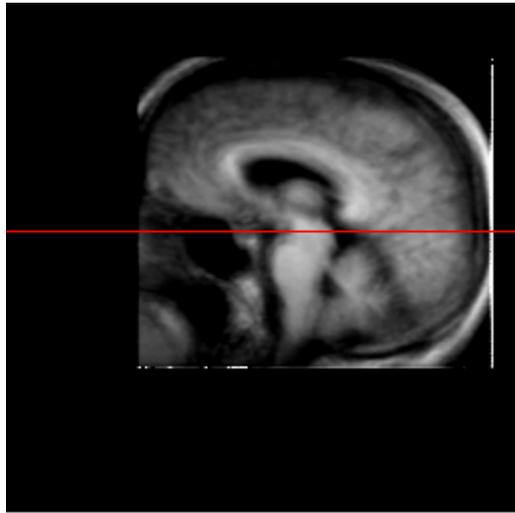
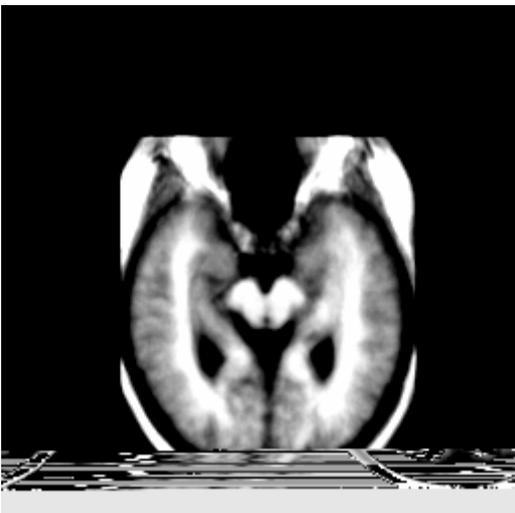


Imagem Axial



slice: 115

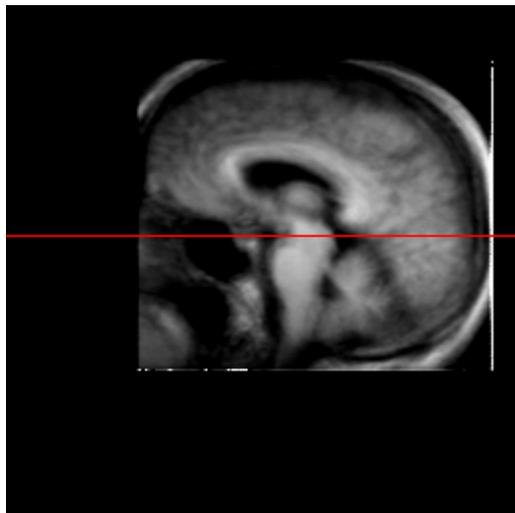
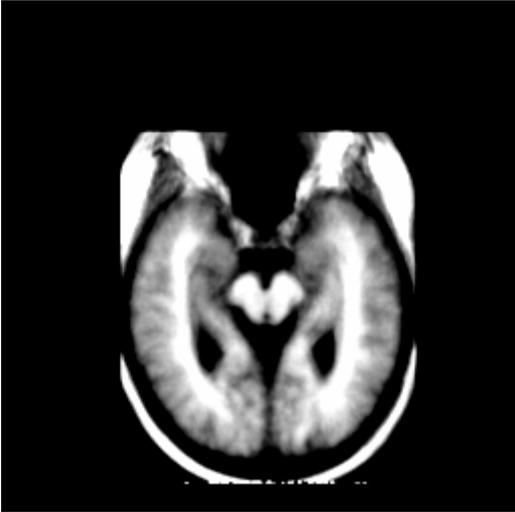


Imagem Axial



slice: 116

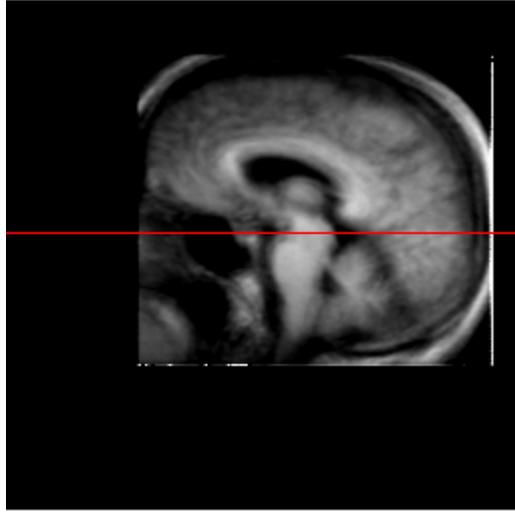


Imagem Axial



slice: 117

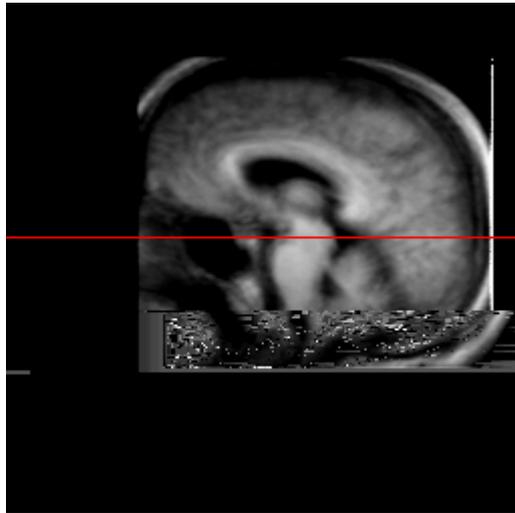
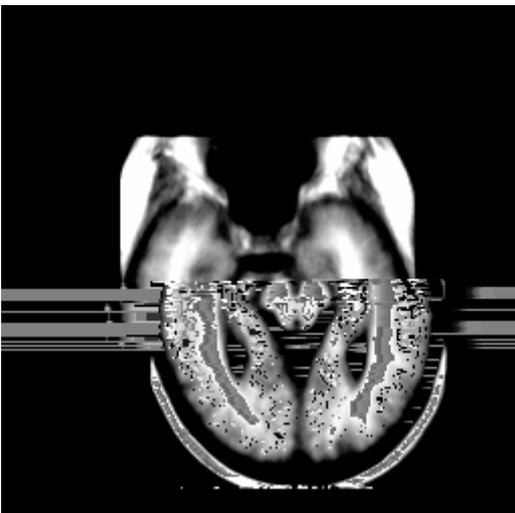


Imagem Axial



slice: 118

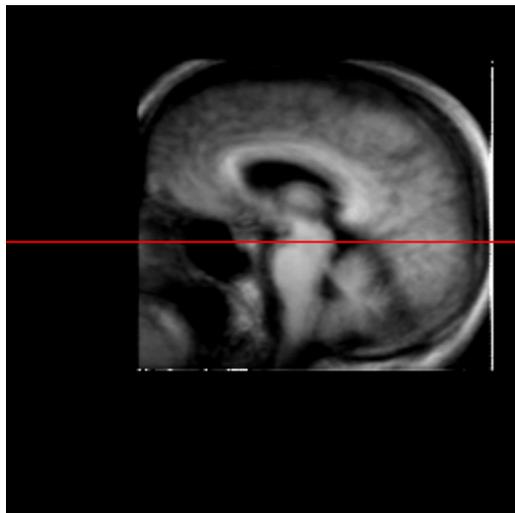


Imagem Axial



slice: 119

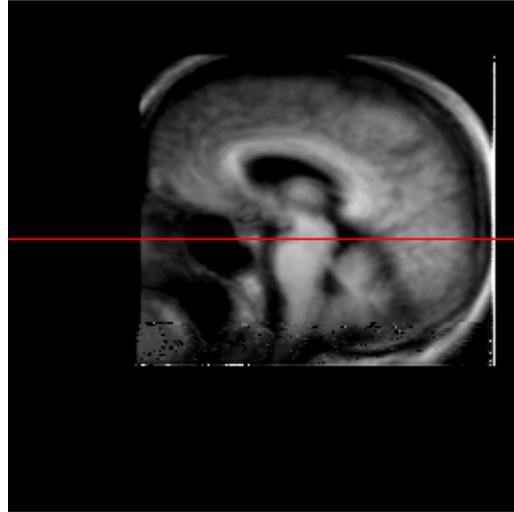
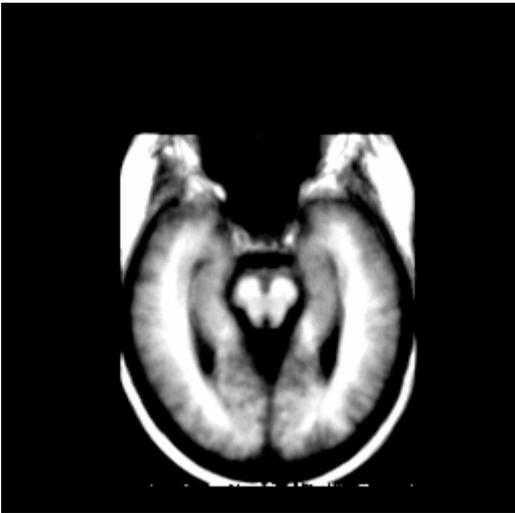


Imagem Axial



slice: 120

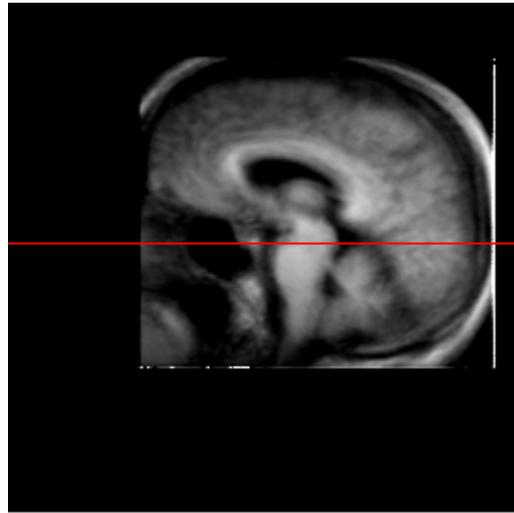
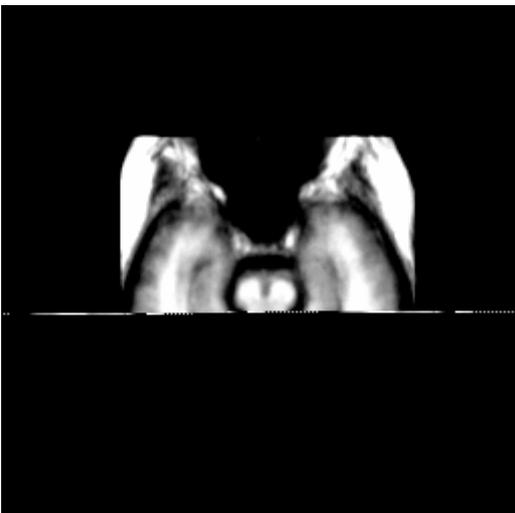


Imagem Axial



slice: 121

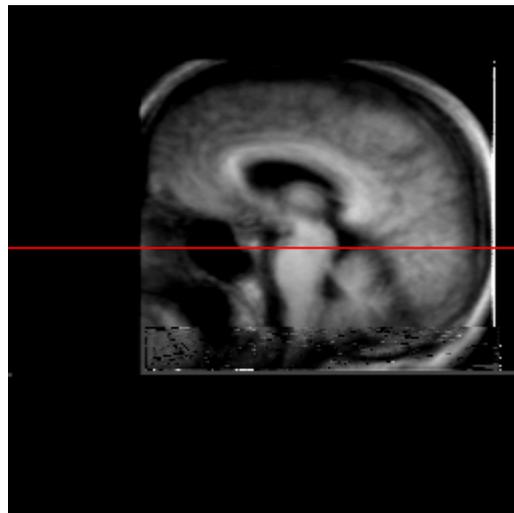
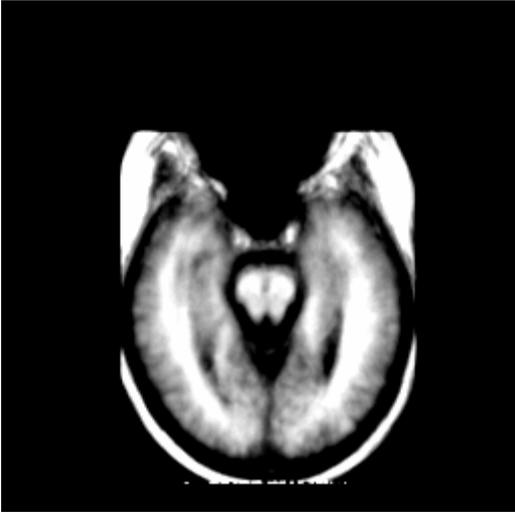


Imagem Axial



slice: 122

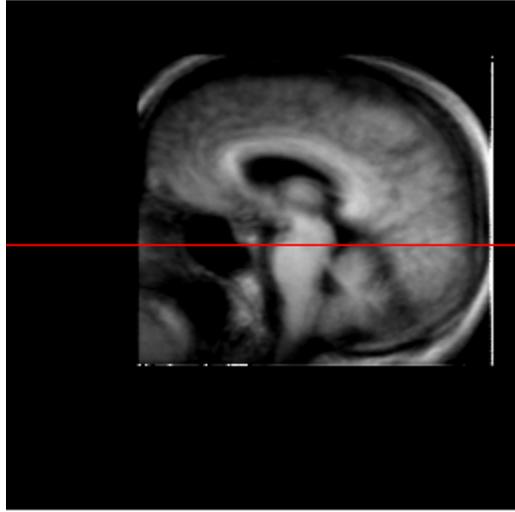
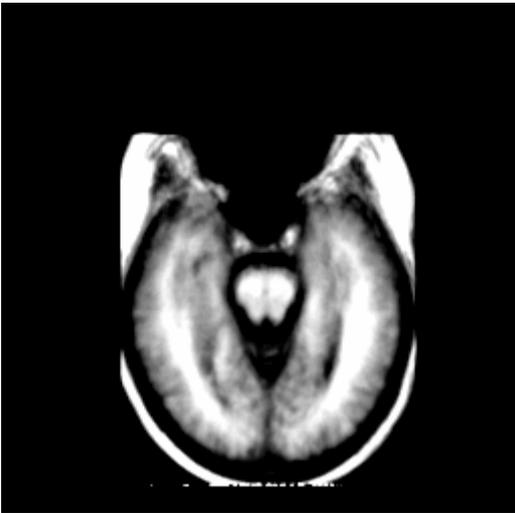


Imagem Axial



slice: 123

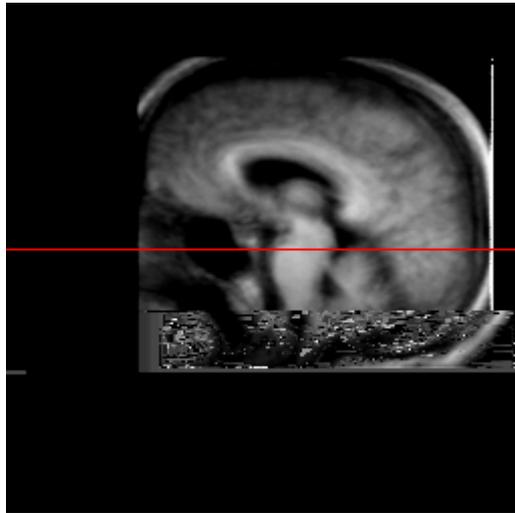
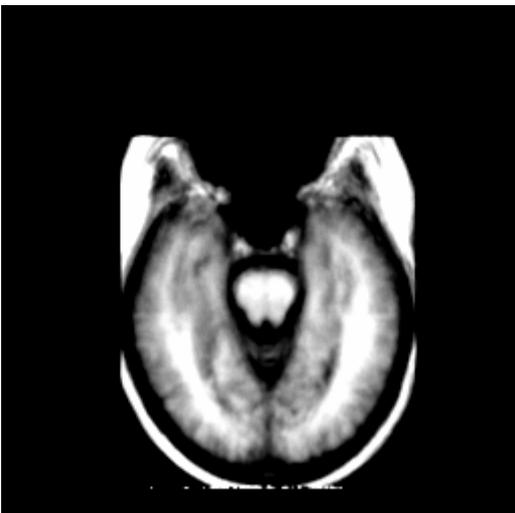


Imagem Axial



slice: 124

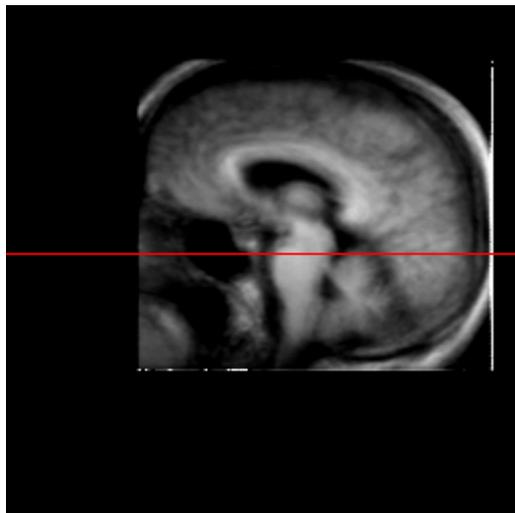
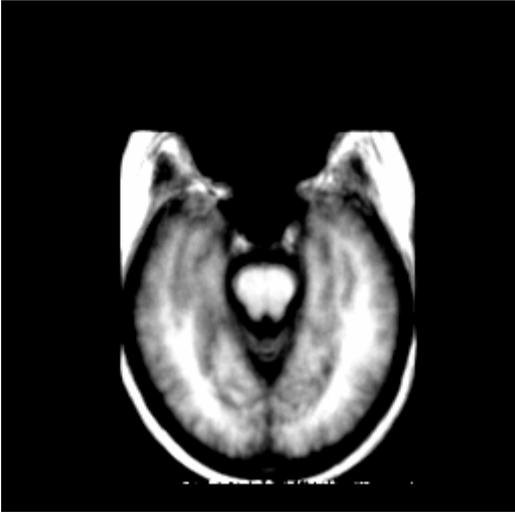


Imagem Axial



slice: 125

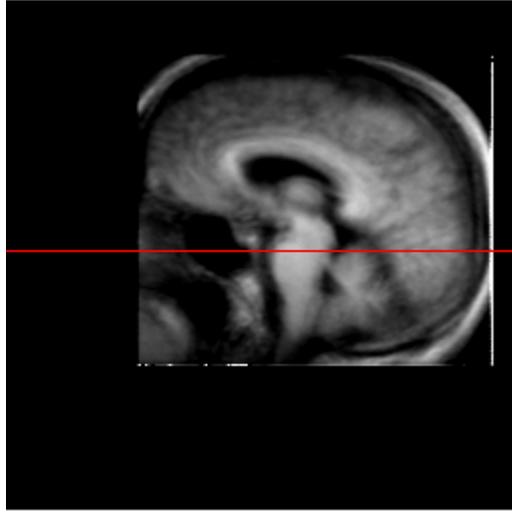
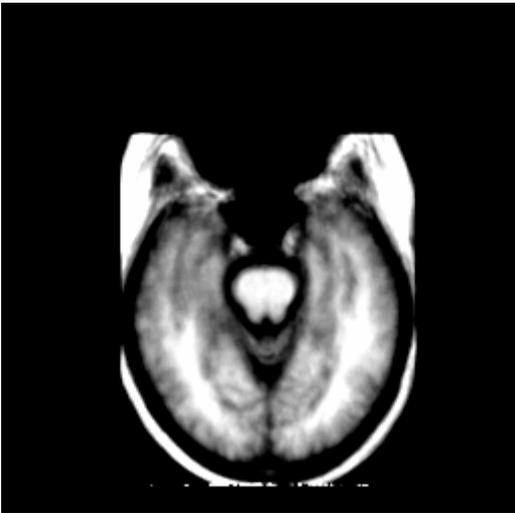


Imagem Axial



slice: 126

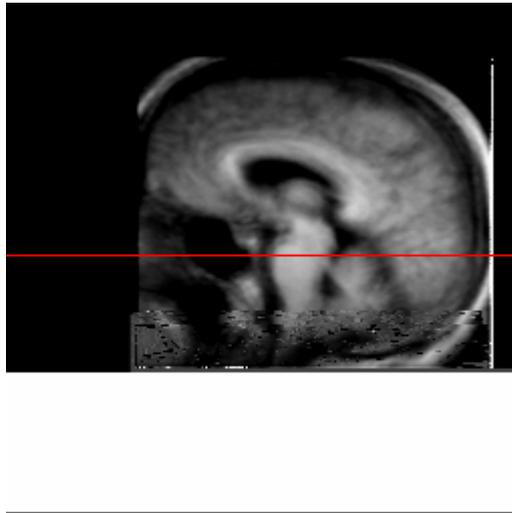
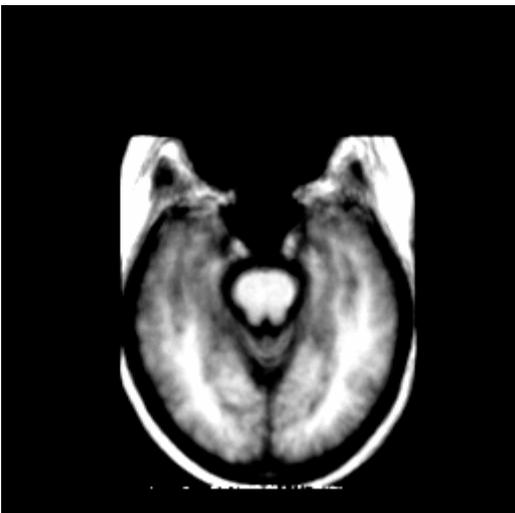


Imagem Axial



slice: 127

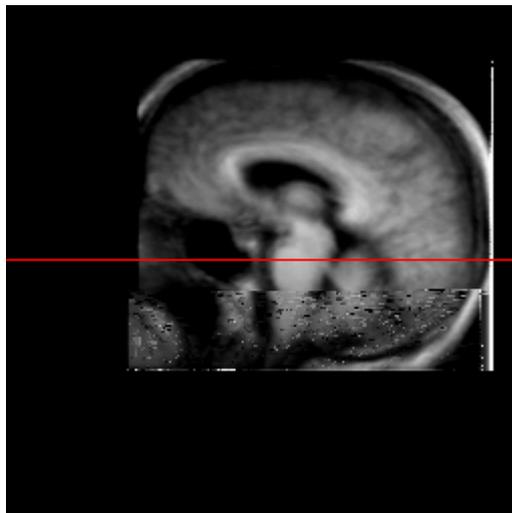
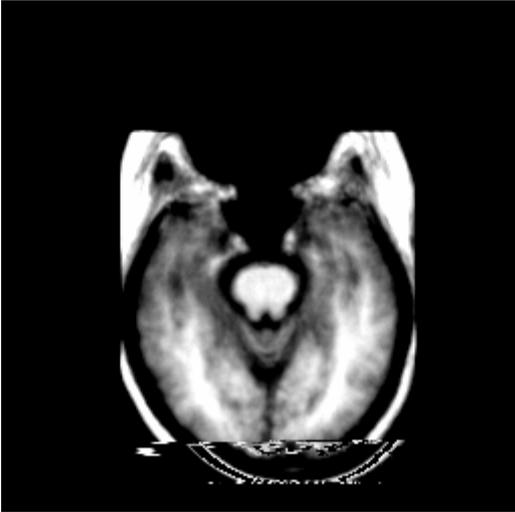


Imagem Axial



slice: 128

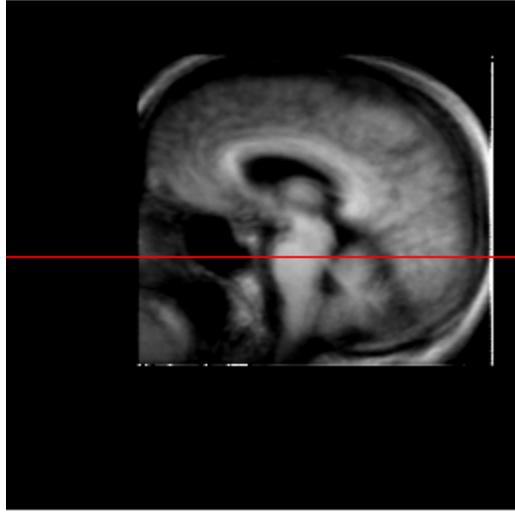
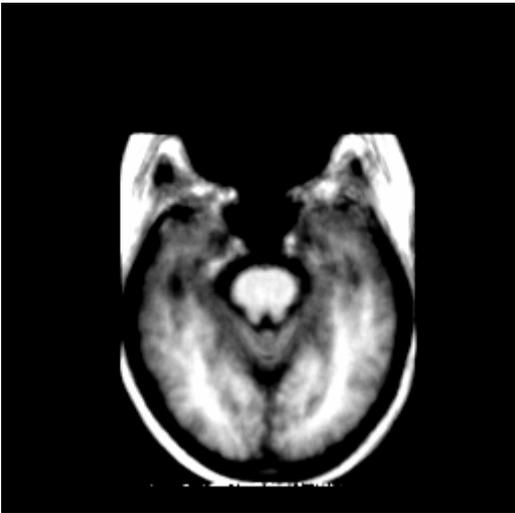


Imagem Axial



slice: 129

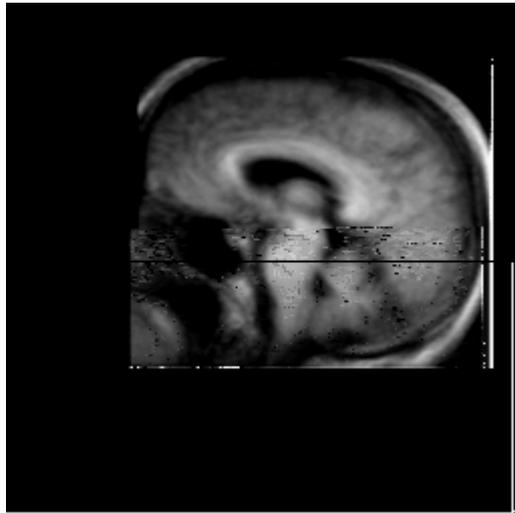
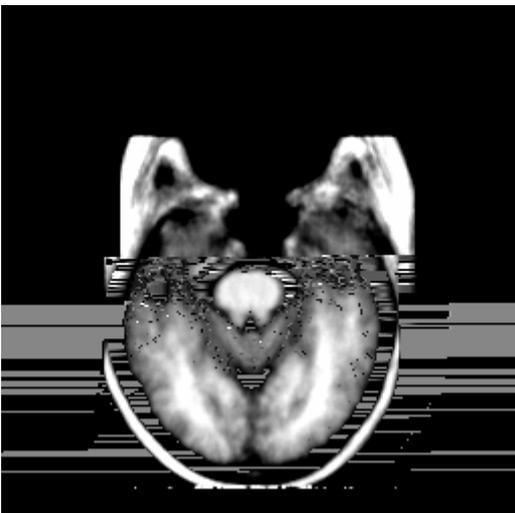


Imagem Axial



slice: 130

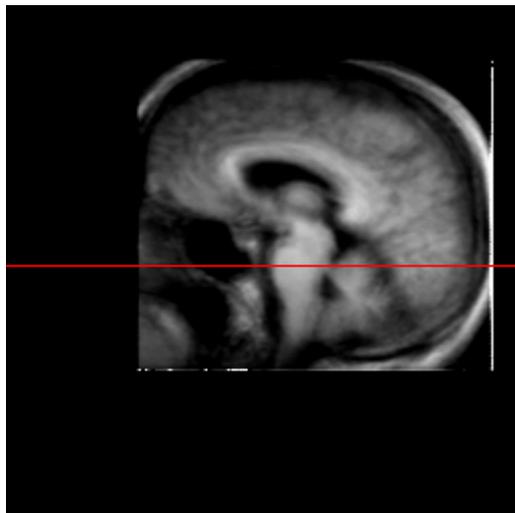
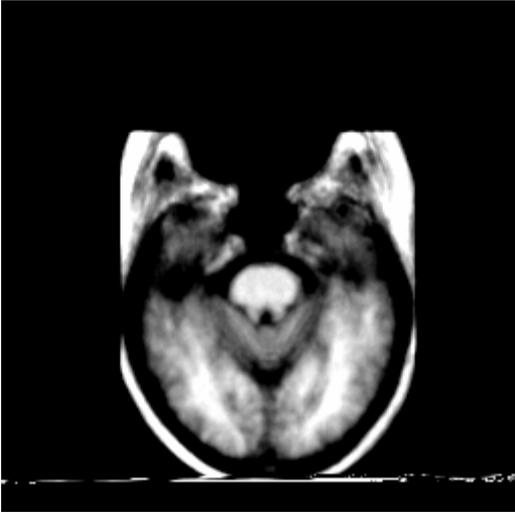


Imagem Axial



slice: 131

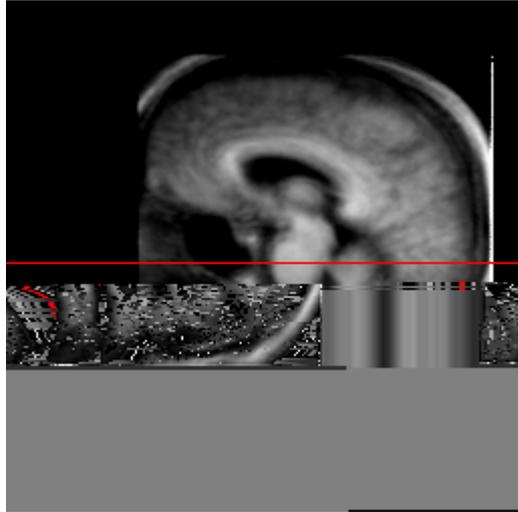
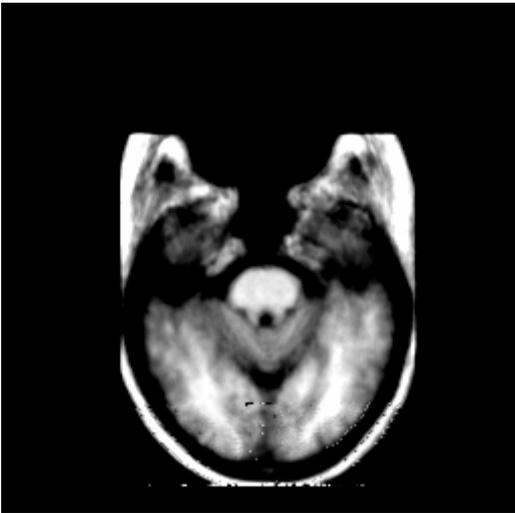


Imagem Axial



slice: 132

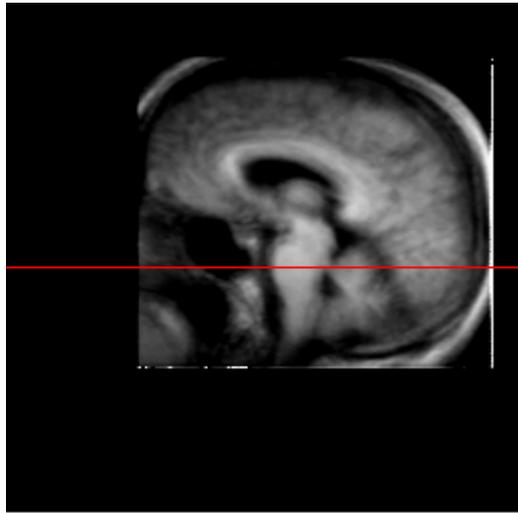
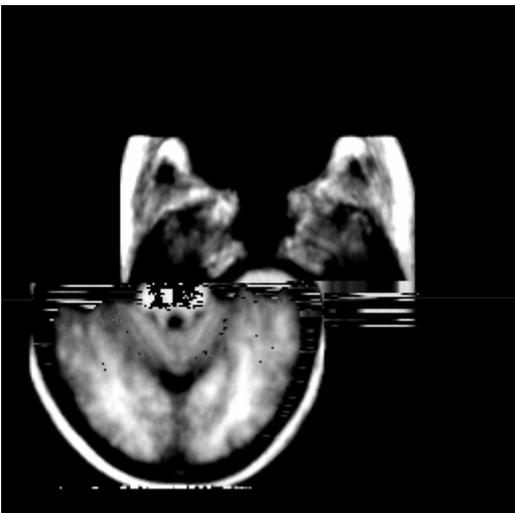


Imagem Axial



slice: 133

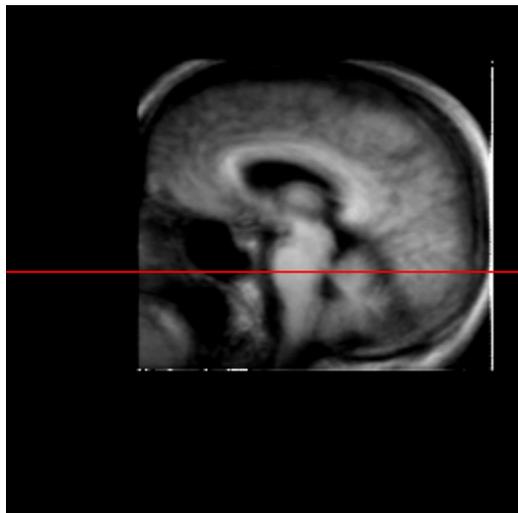
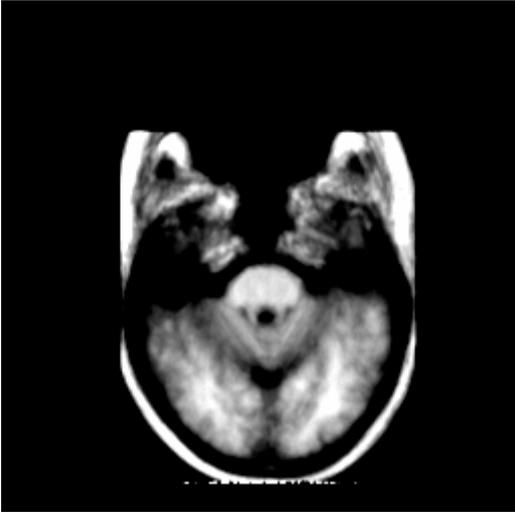


Imagem Axial



slice: 134

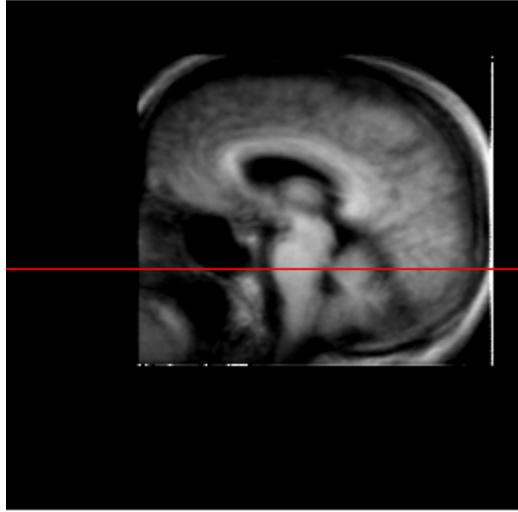
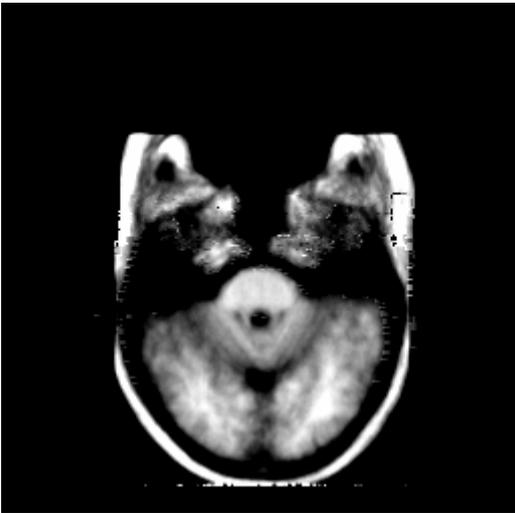


Imagem Axial



slice: 135

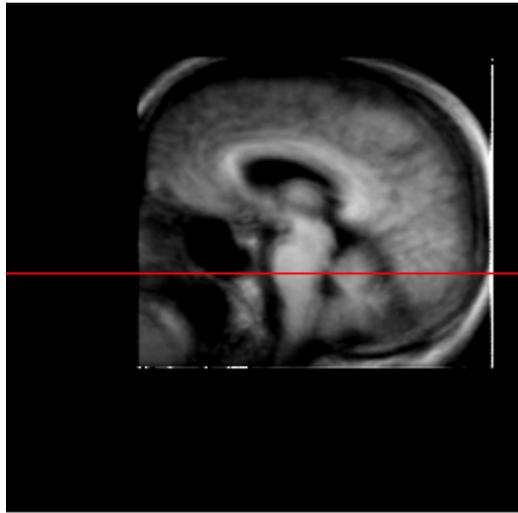
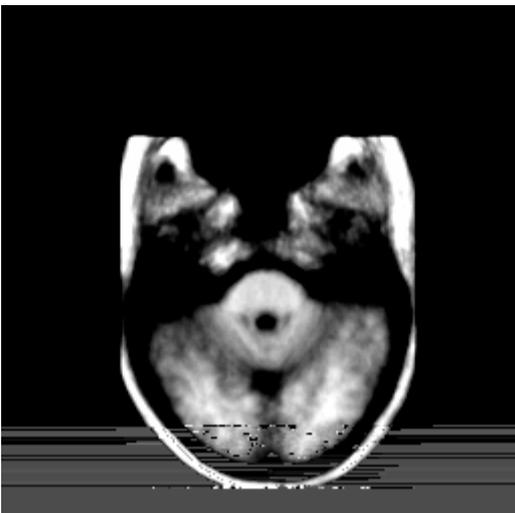


Imagem Axial



slice: 136

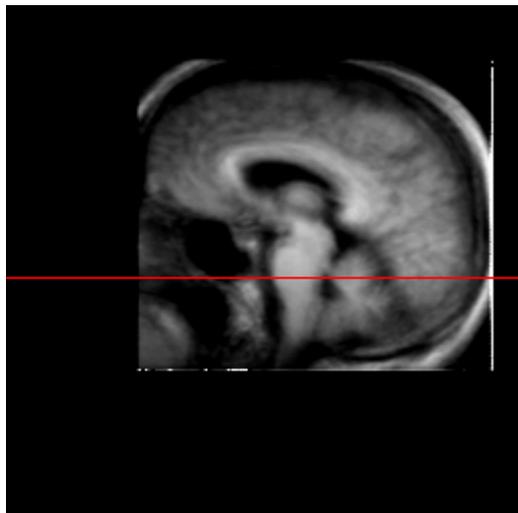
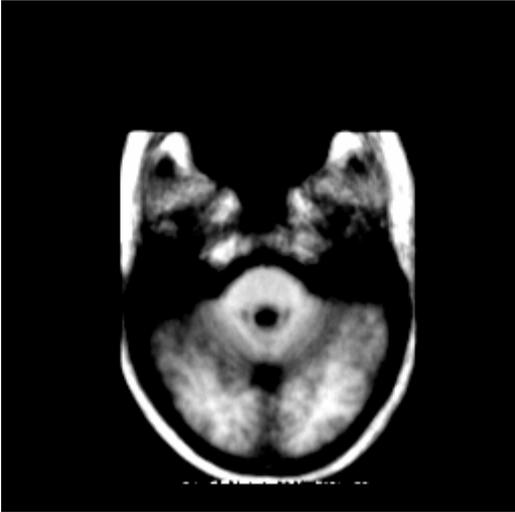


Imagem Axial



slice: 137

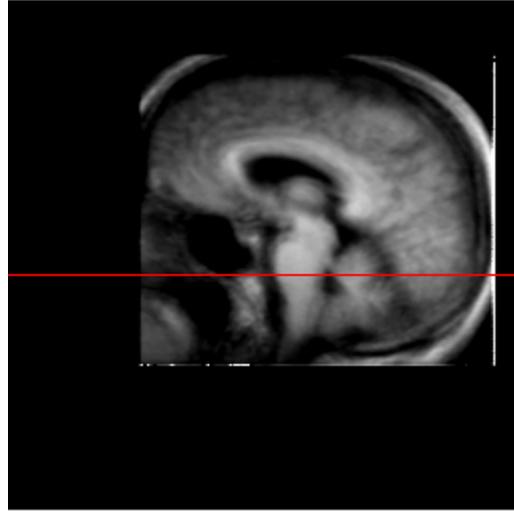
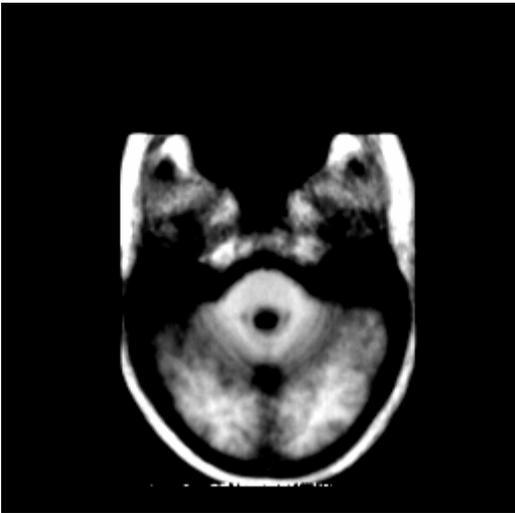


Imagem Axial



slice: 138

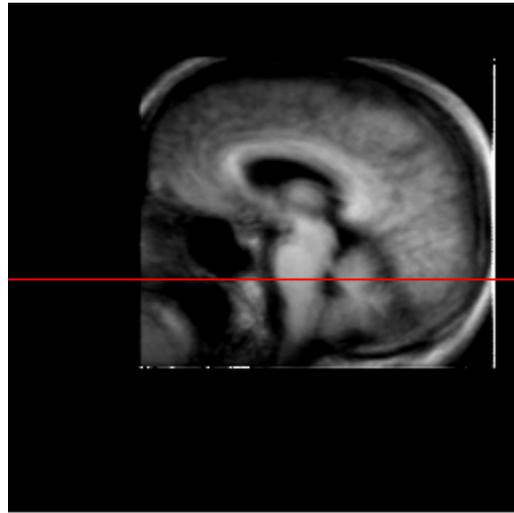
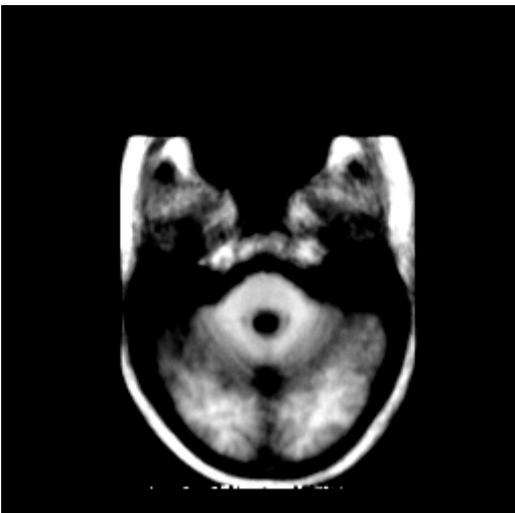


Imagem Axial



slice: 139

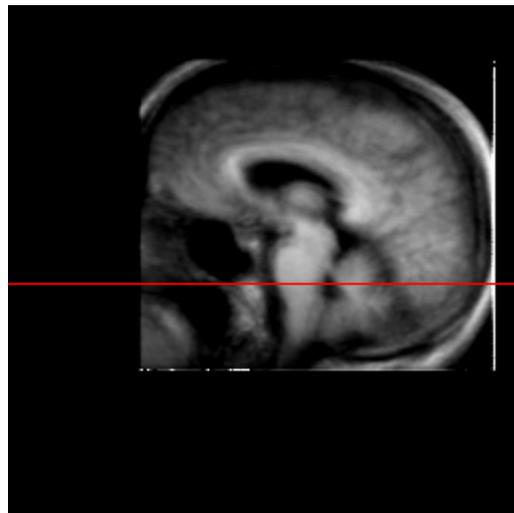
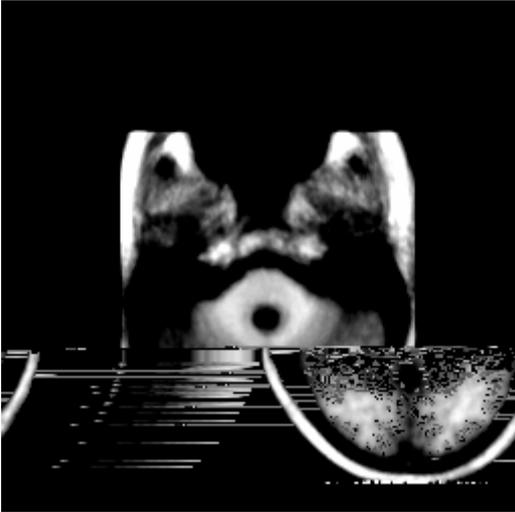


Imagem Axial



slice: 140

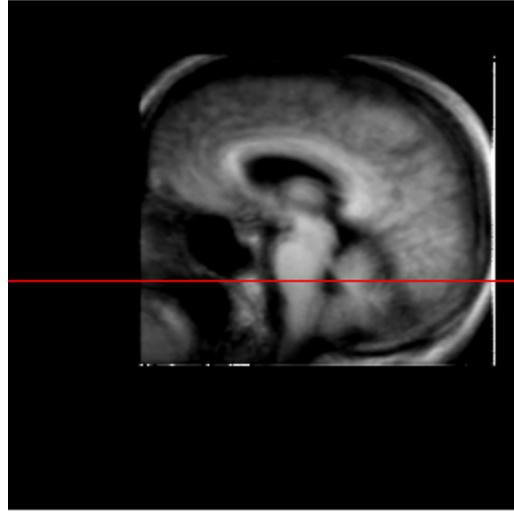
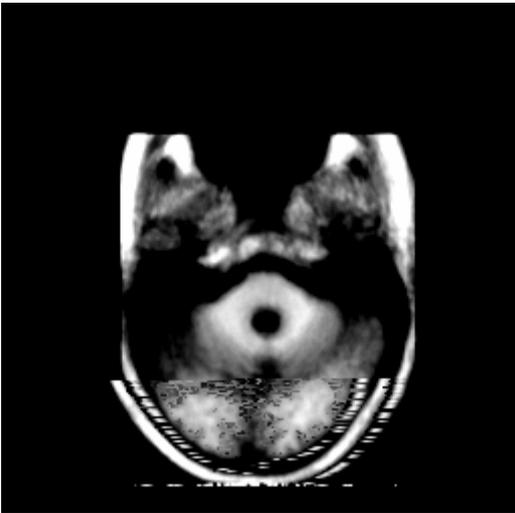


Imagem Axial



slice: 141

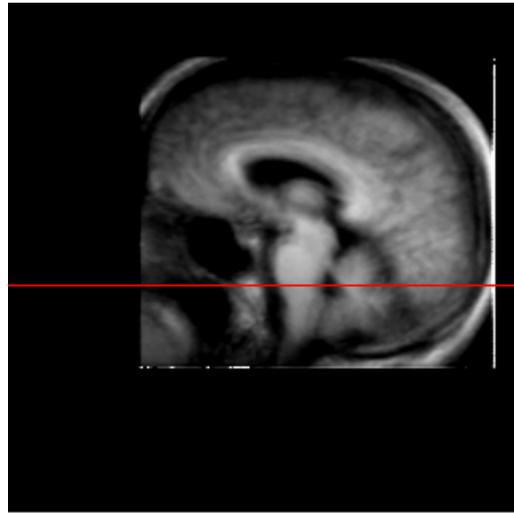
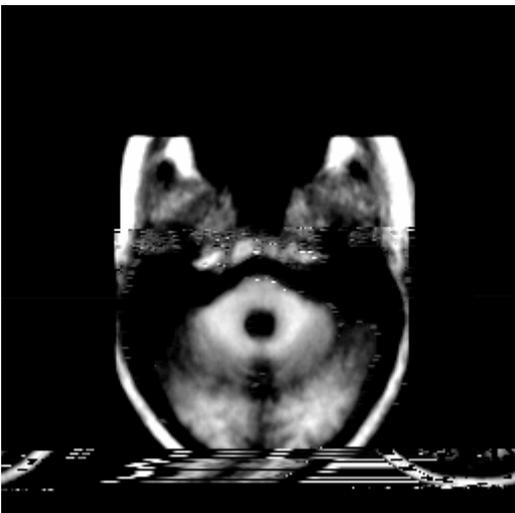


Imagem Axial



slice: 142

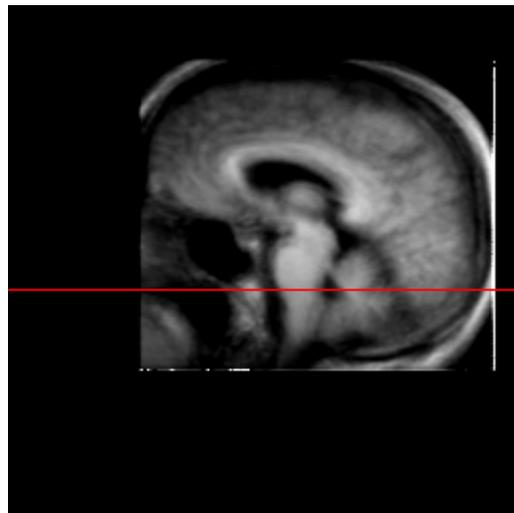
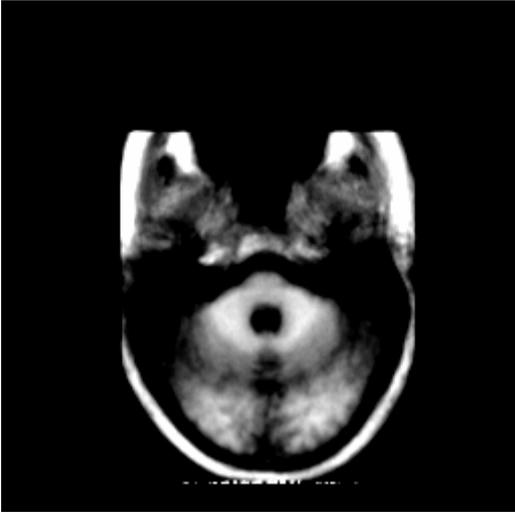


Imagem Axial



slice: 143

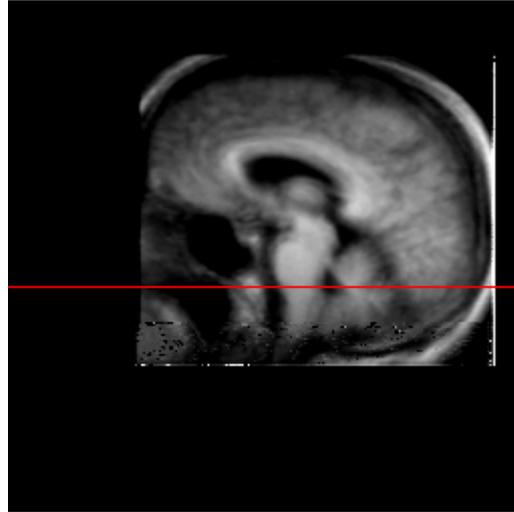
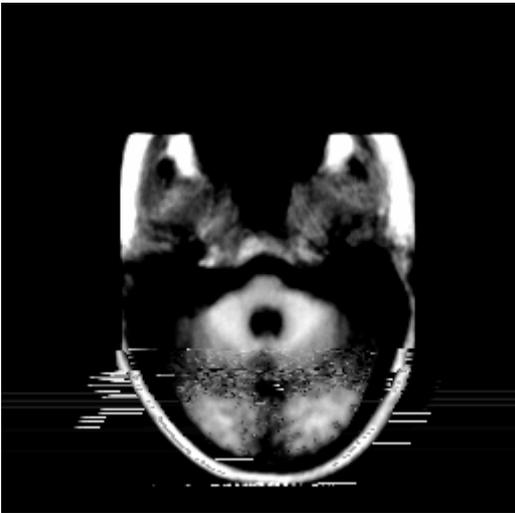


Imagem Axial



slice: 144

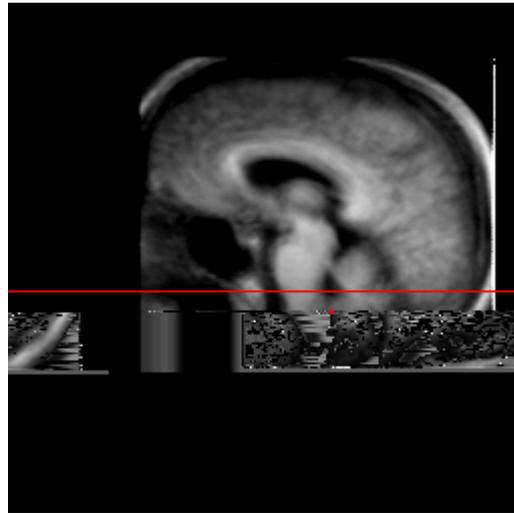
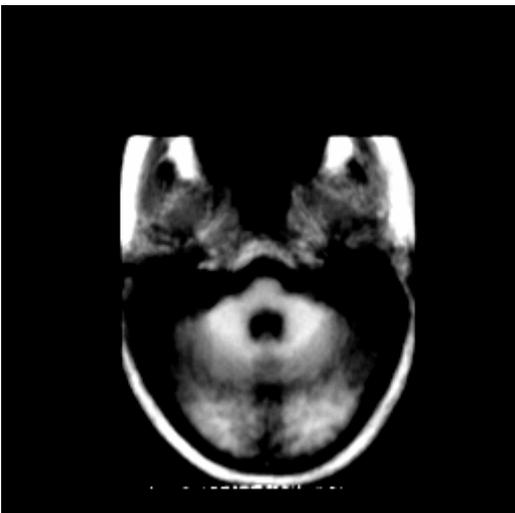


Imagem Axial



slice: 145

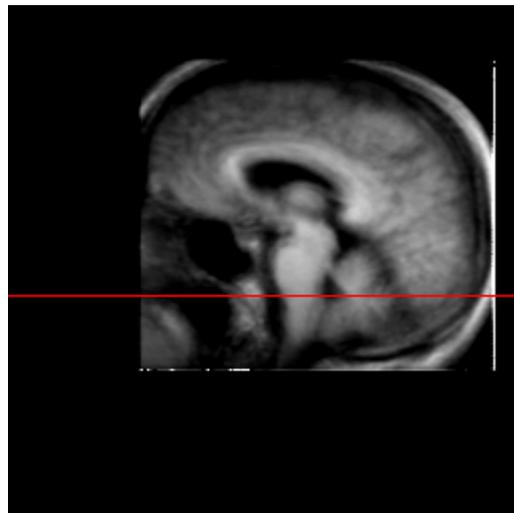
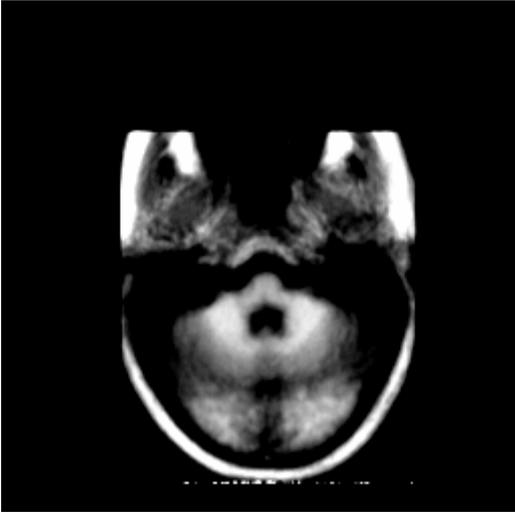


Imagem Axial



slice: 146

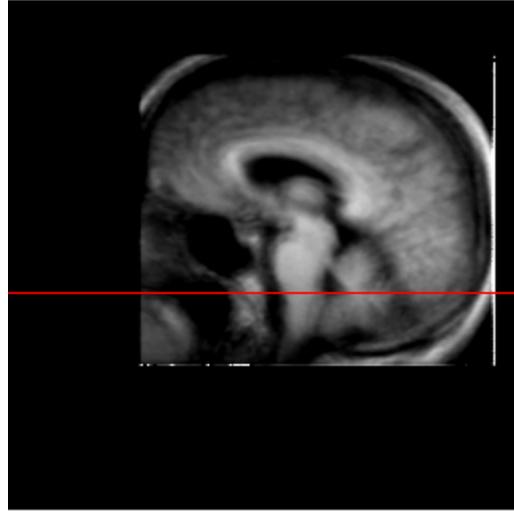
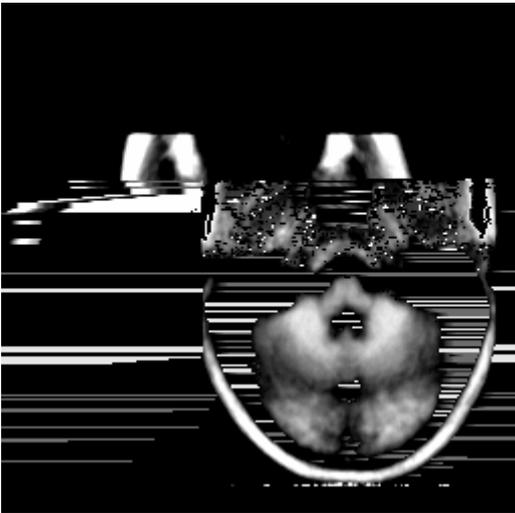


Imagem Axial



slice: 147

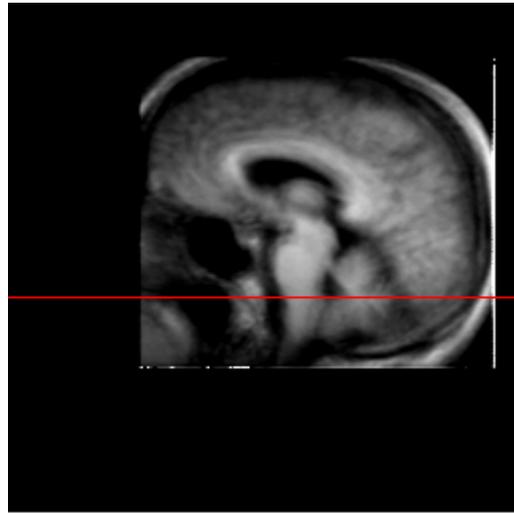
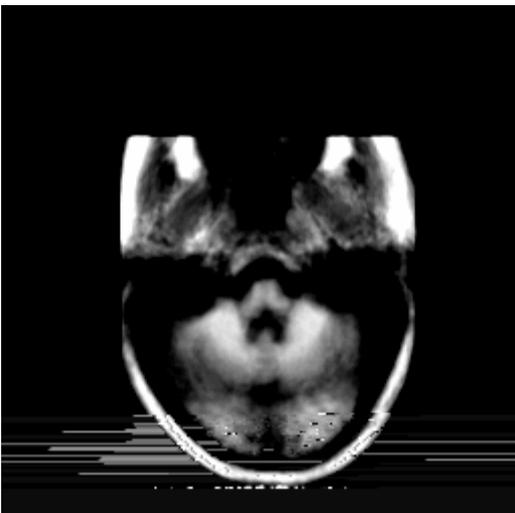


Imagem Axial



slice: 148

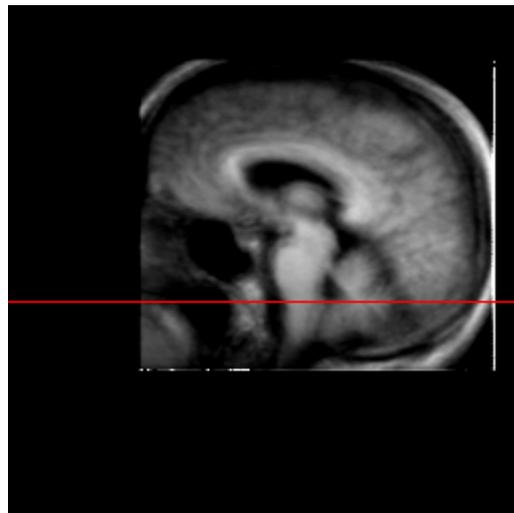
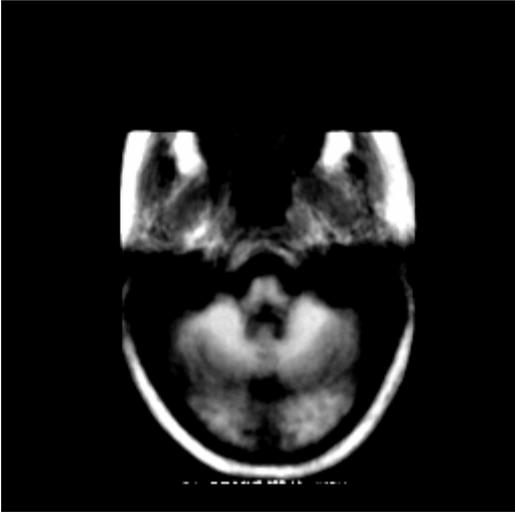


Imagem Axial



slice: 149

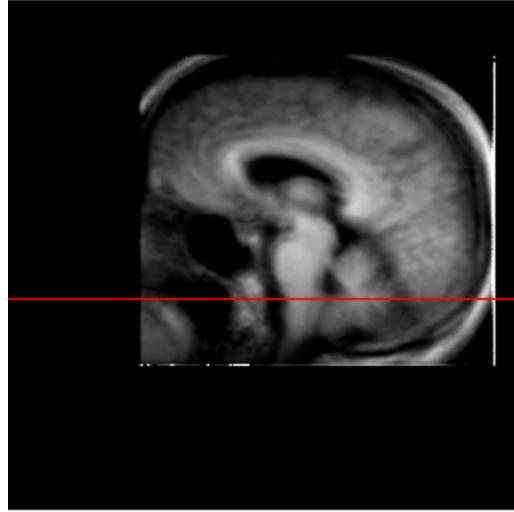
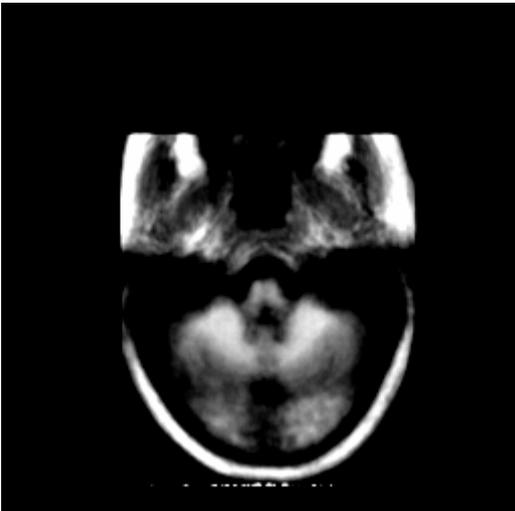


Imagem Axial



slice: 150

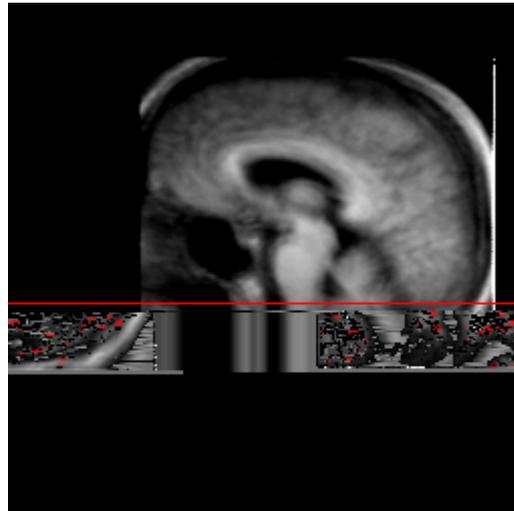
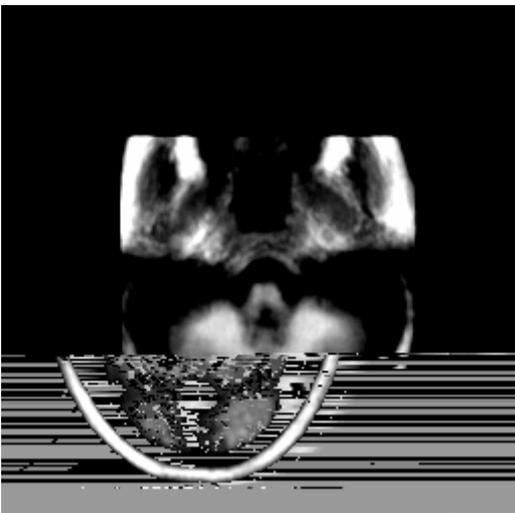


Imagem Axial



slice: 151

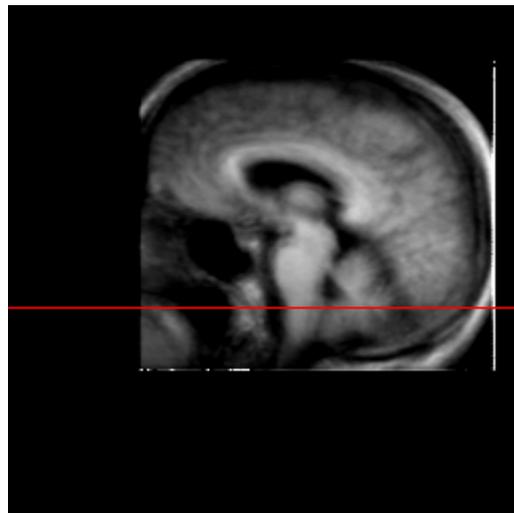
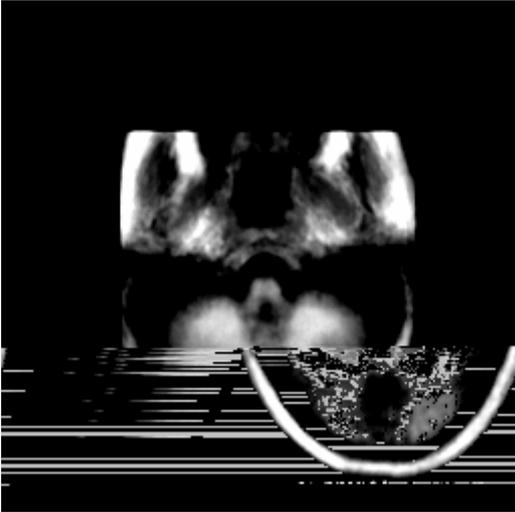


Imagem Axial



slice: 152

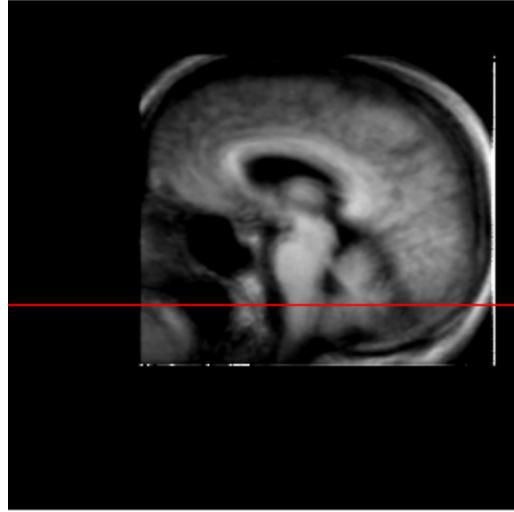
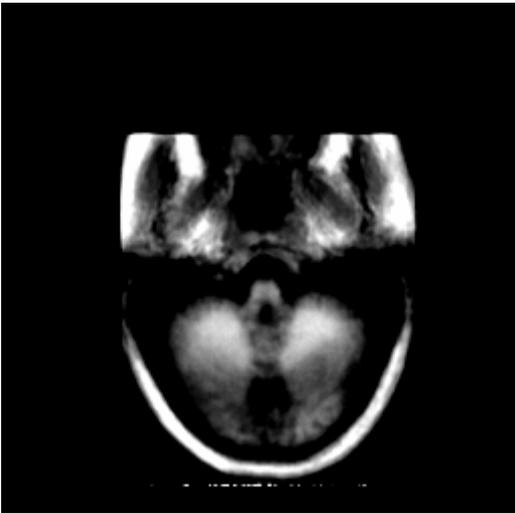


Imagem Axial



slice: 153

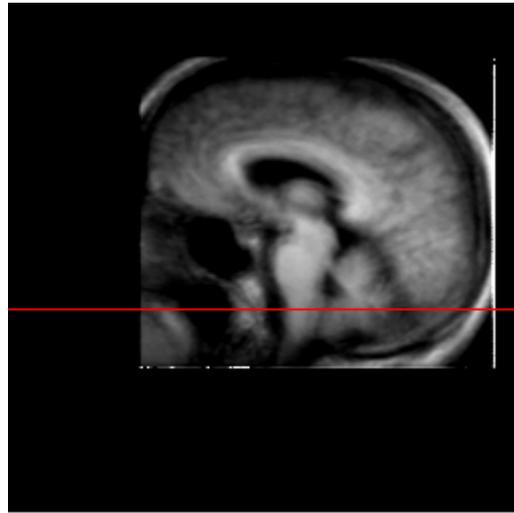
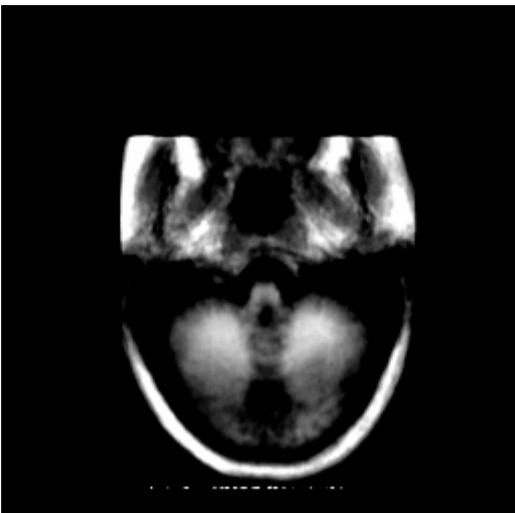


Imagem Axial



slice: 154

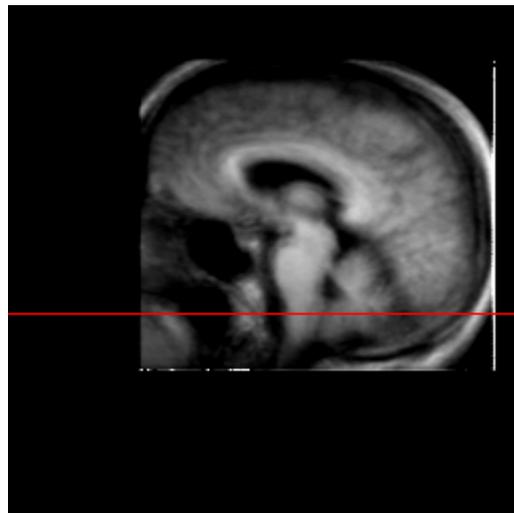
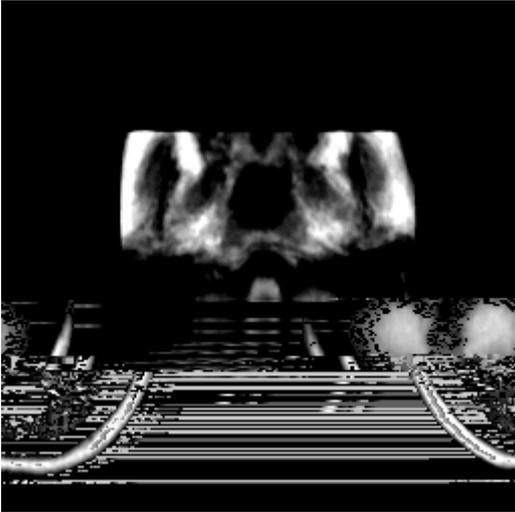


Imagem Axial



slice: 155

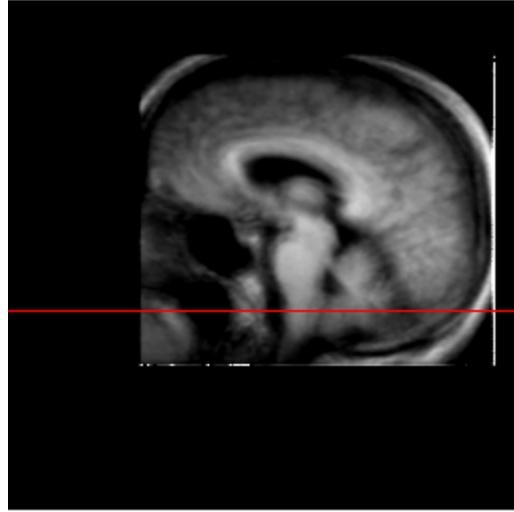
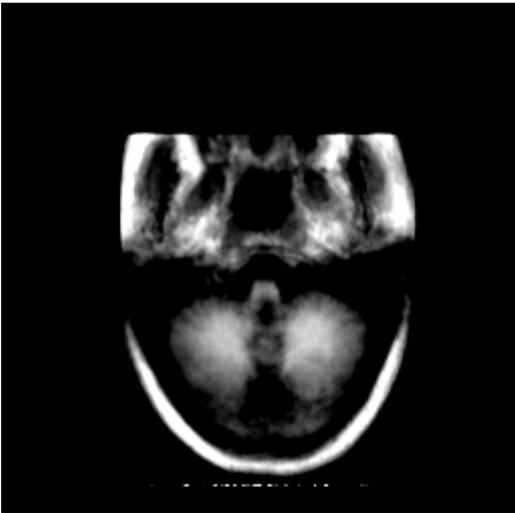


Imagem Axial



slice: 156

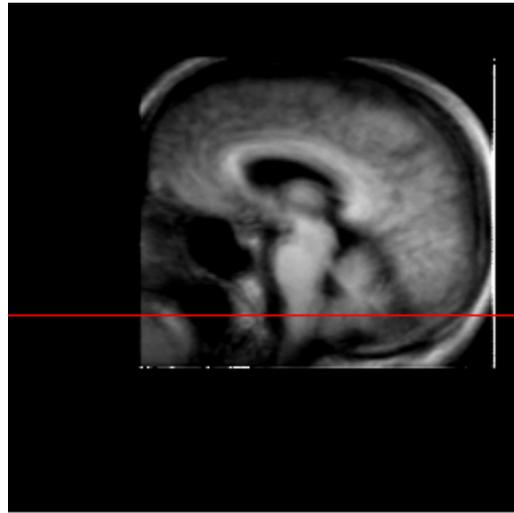
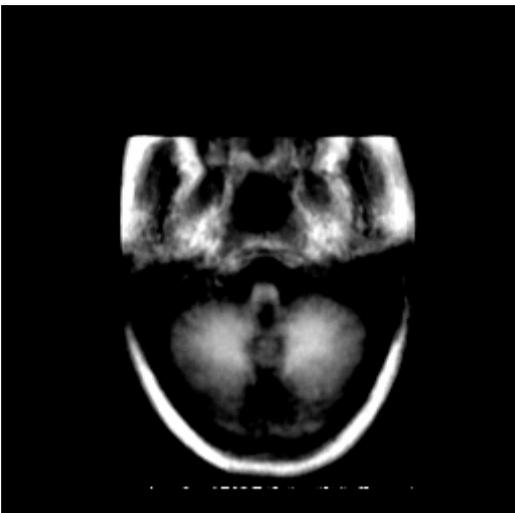


Imagem Axial



slice: 157

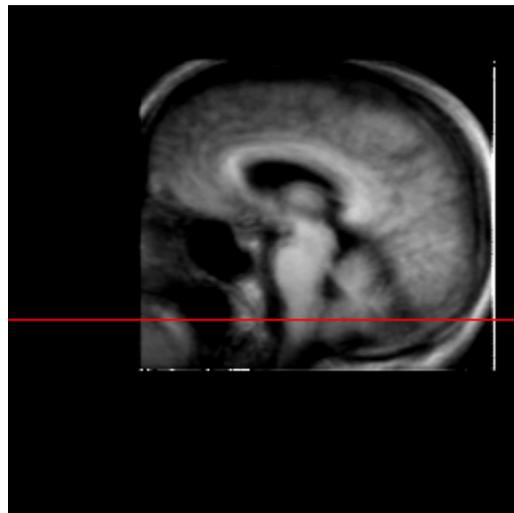
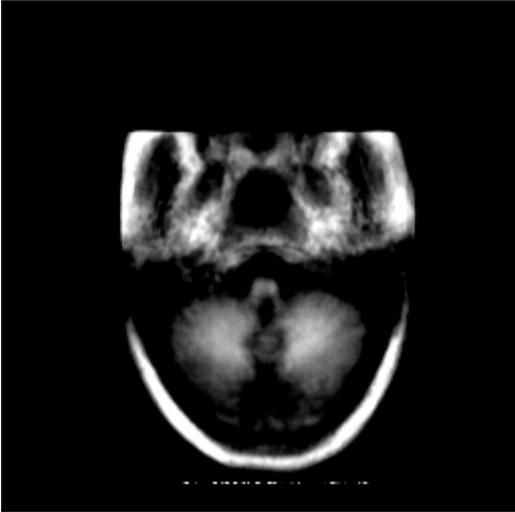


Imagem Axial



slice: 158

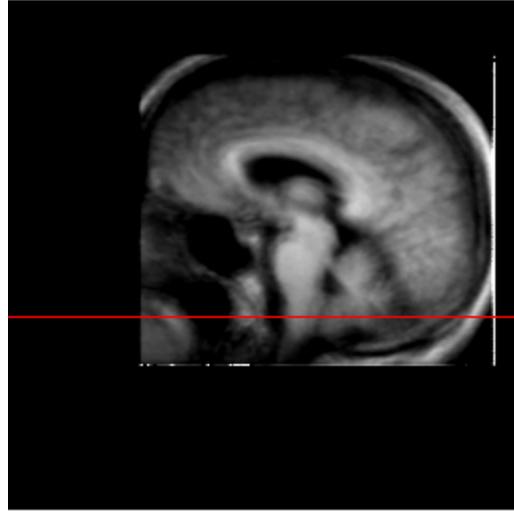
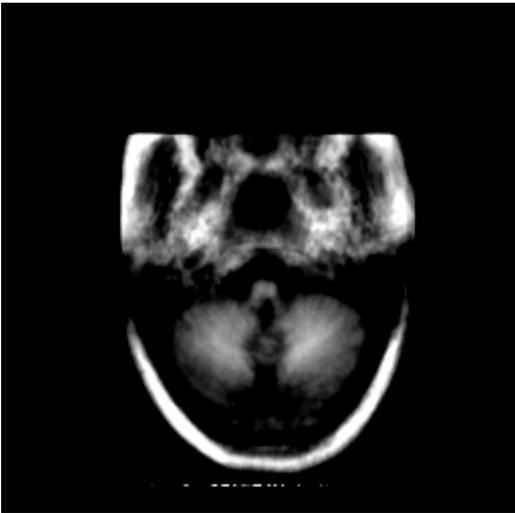


Imagem Axial



slice: 159

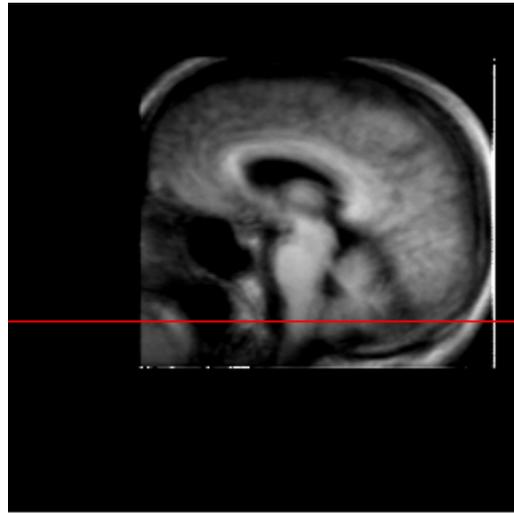
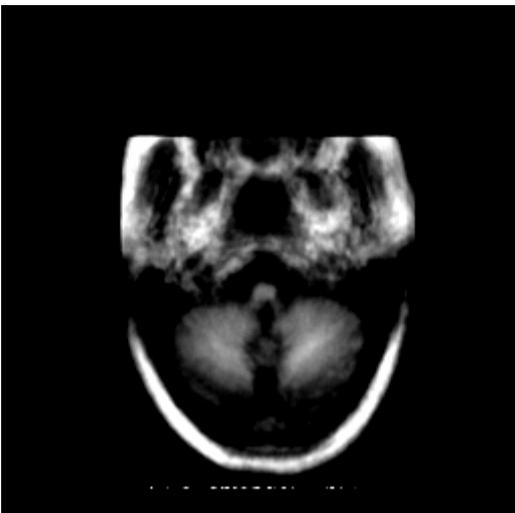


Imagem Axial



slice: 160

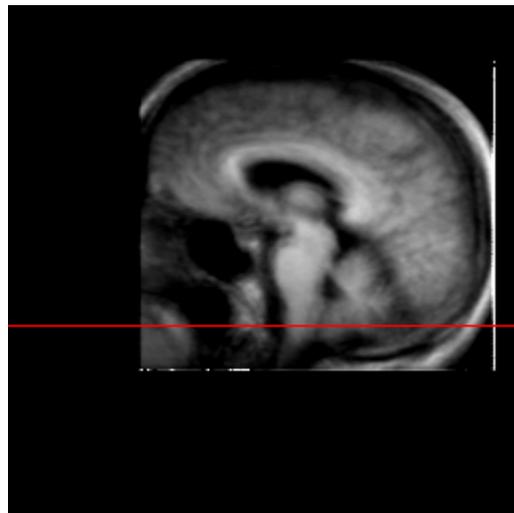
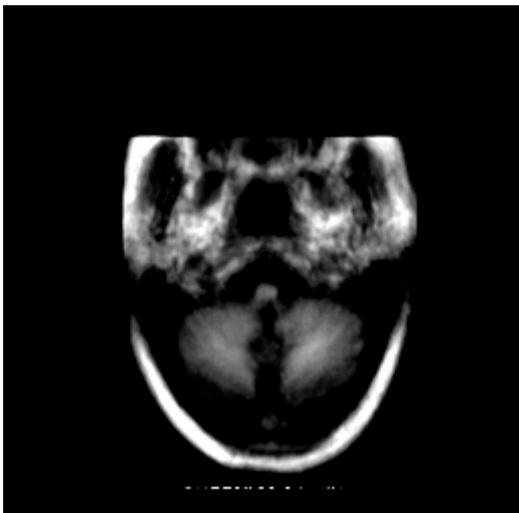


Imagem Axial



slice: 161

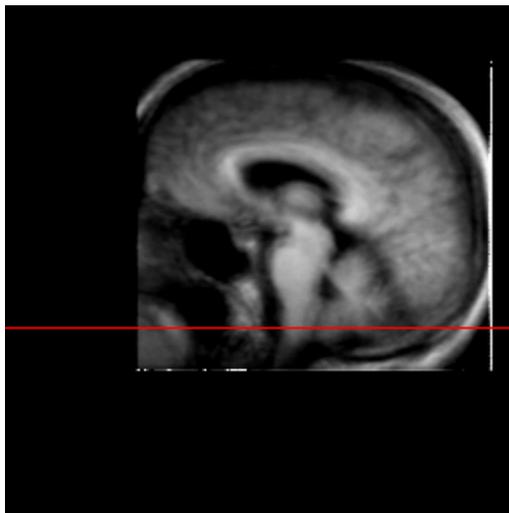
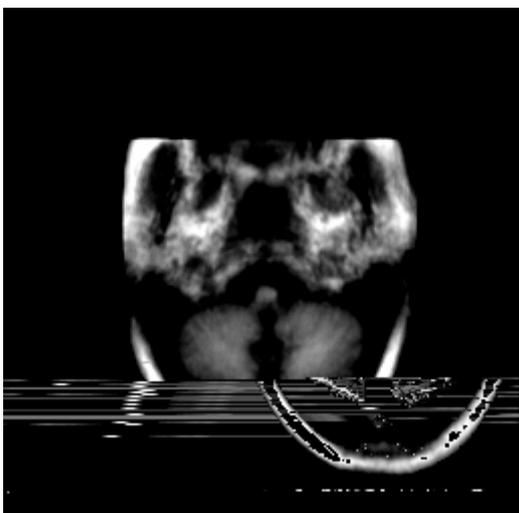


Imagem Axial



slice: 162

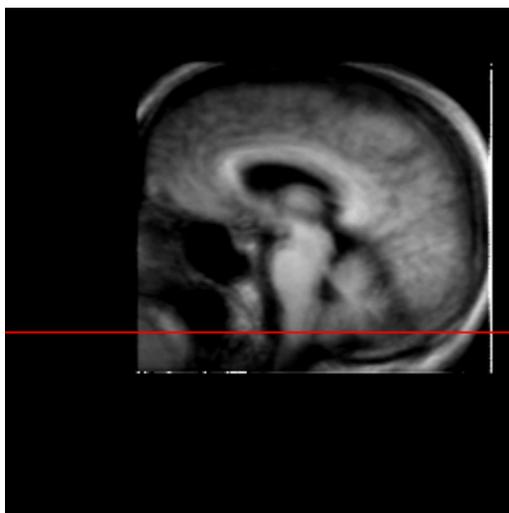
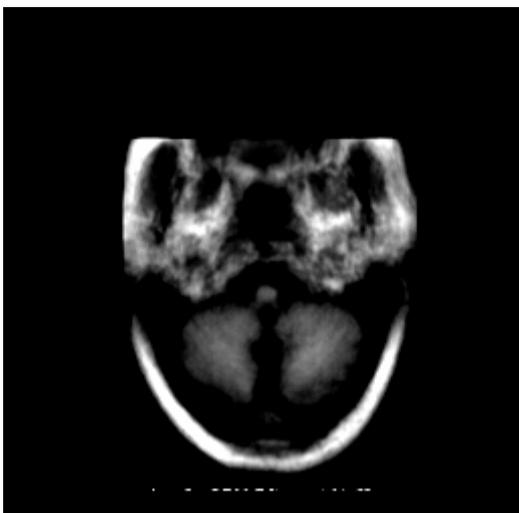


Imagem Axial



slice: 163

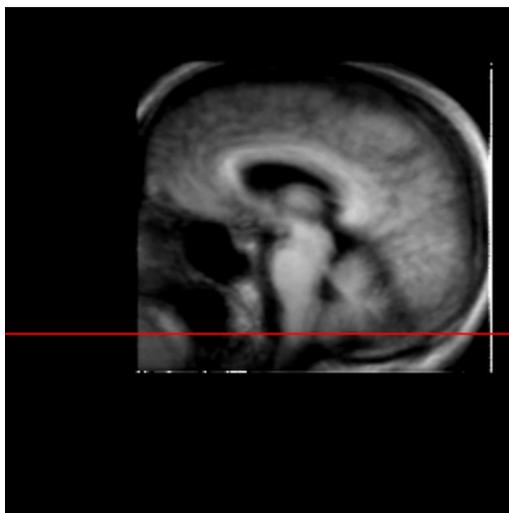
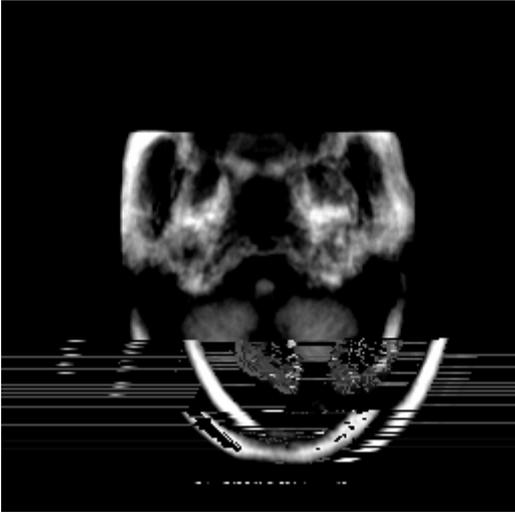


Imagem Axial



slice: 164

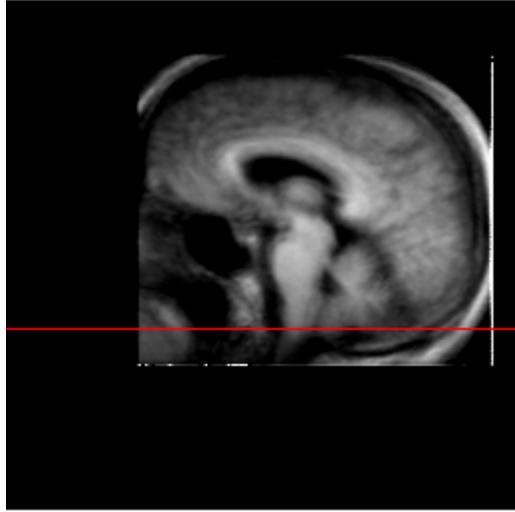
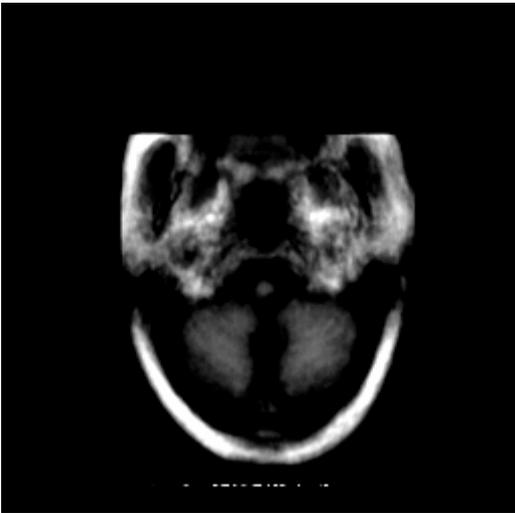


Imagem Axial



slice: 165

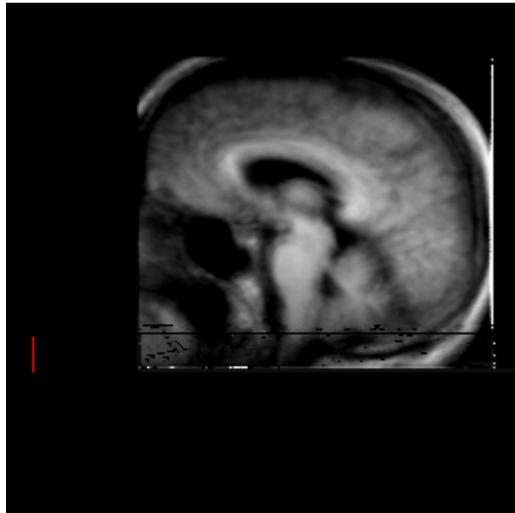
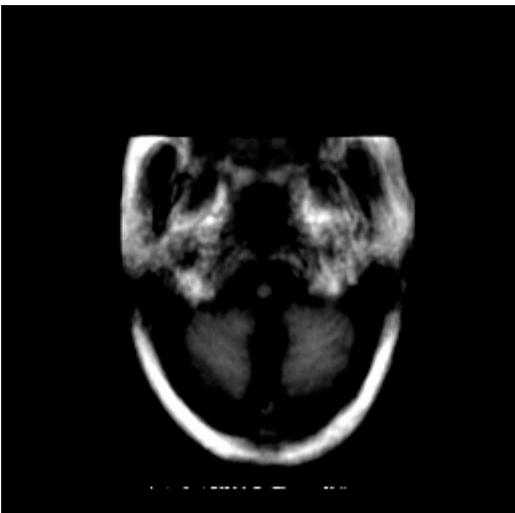


Imagem Axial



slice: 166

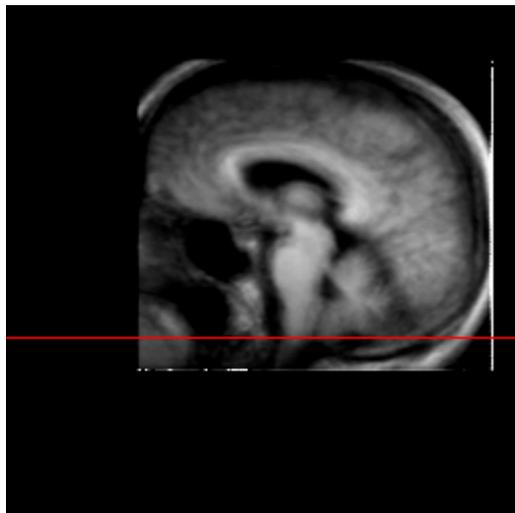
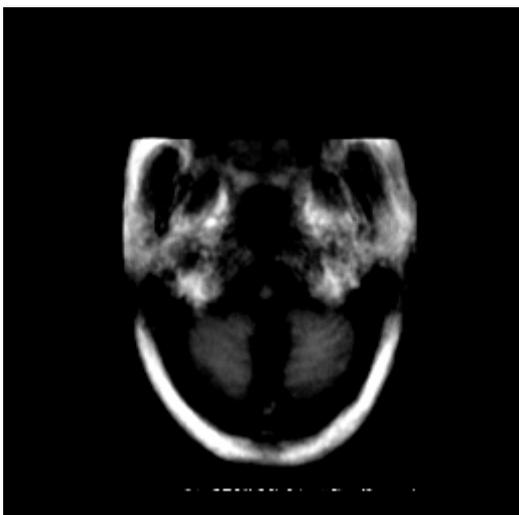


Imagem Axial



slice: 167

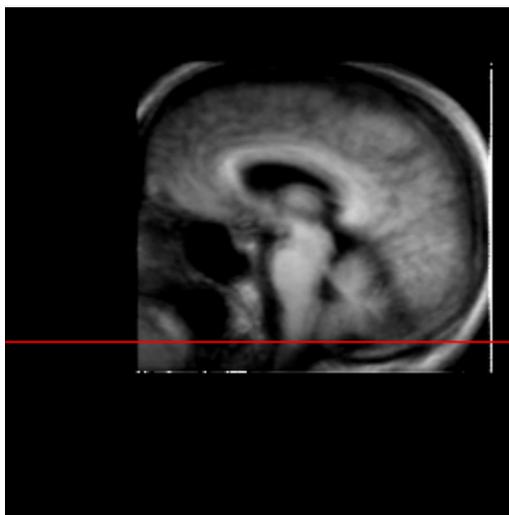
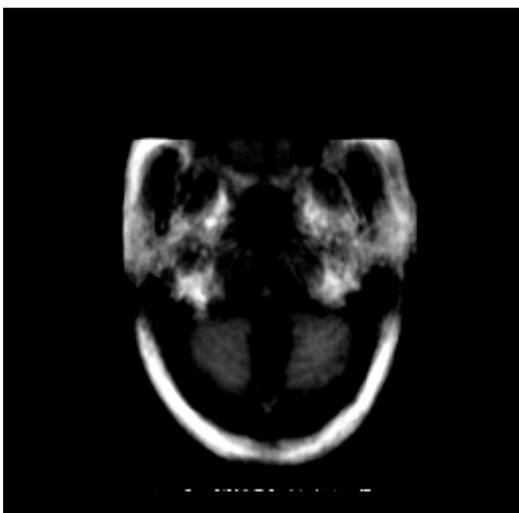


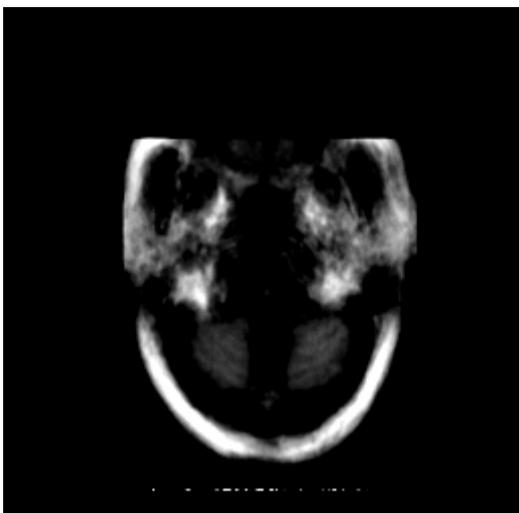
Imagem Axial



slice: 168



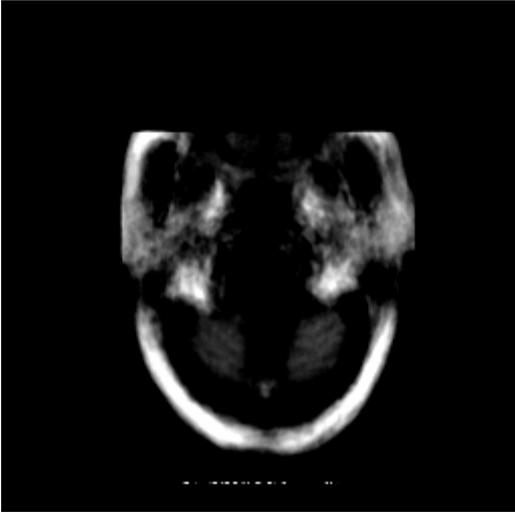
Imagem Axial



slice: 169



Imagem Axial



slice: 170

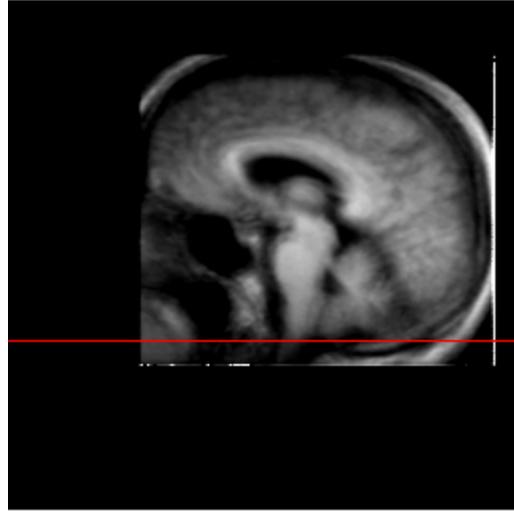
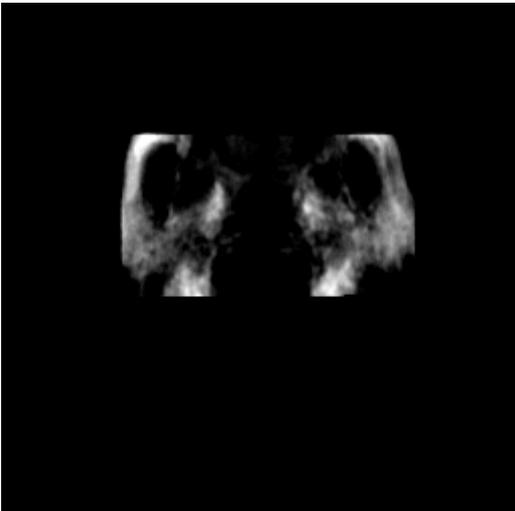


Imagem Axial



slice: 171

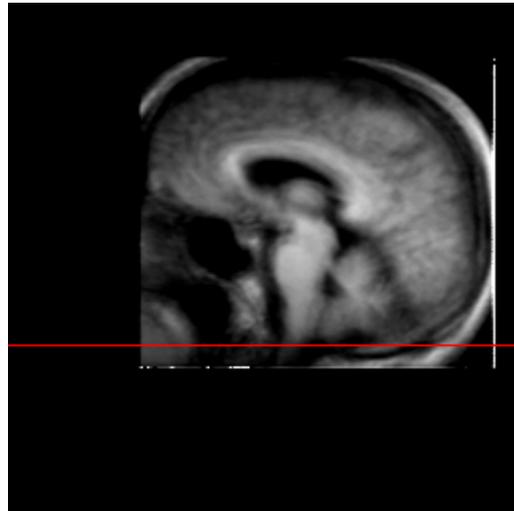
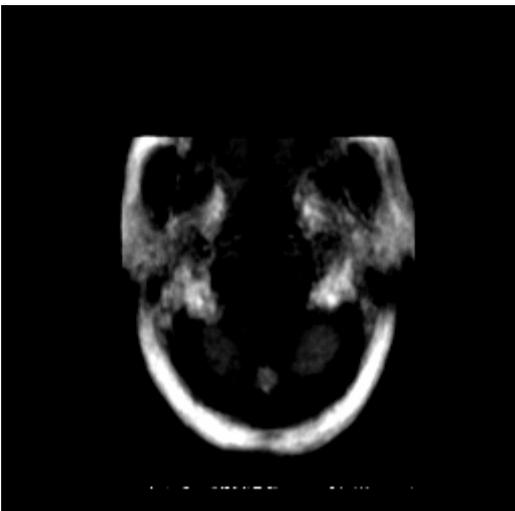


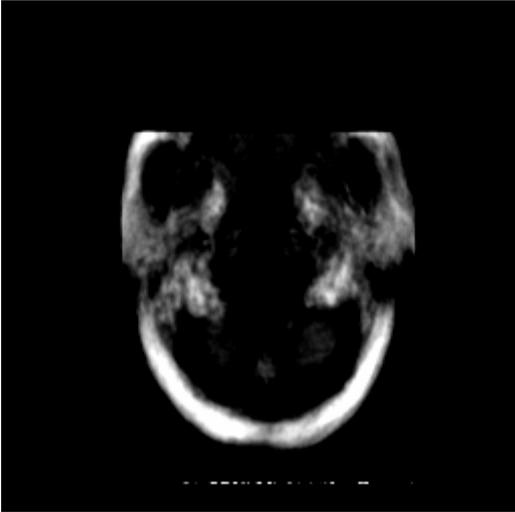
Imagem Axial



slice: 172



Imagem Axial



slice: 173

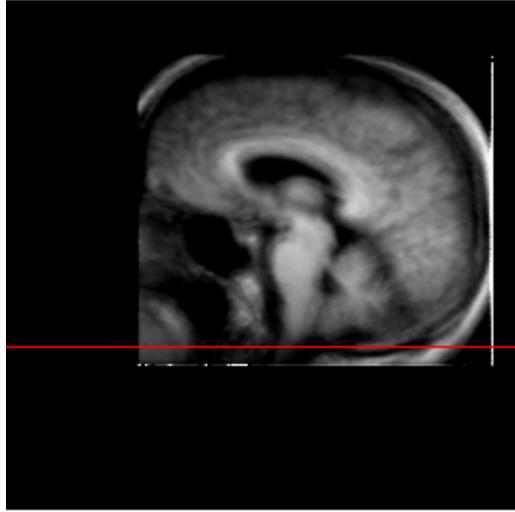
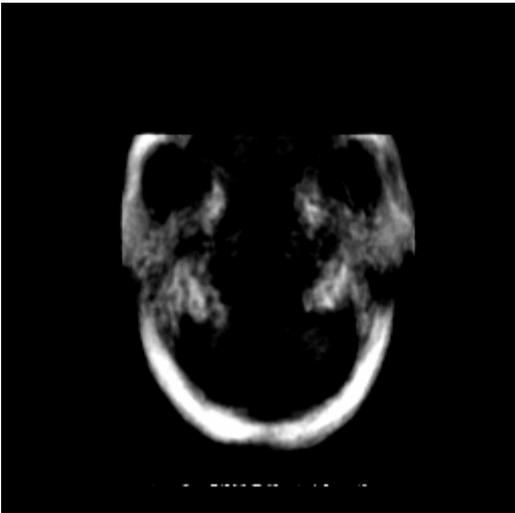
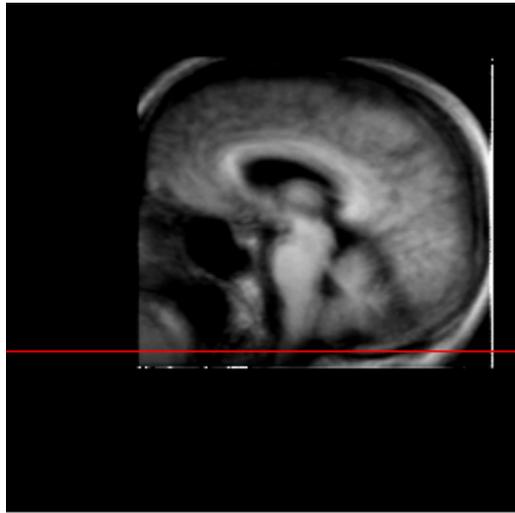


Imagem Axial



slice: 174



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)