

Uma Metodologia Automática para Criação de Cérebros Médios Utilizando Transformações Afins

Daniel D. Abdala, Aldo v. Wangenheim

LAPIX – Projeto Cyclops – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Caixa Postal 476 – 88040-900 – Florianópolis – SC – Brasil

{caju, awangenh}@inf.ufsc.br

***Abstract.** This work presents a novel methodology to create mean brains composed by in-vivo MR images of the human brain. The idea uses an image registration strategy in two steps, the spatial alignment using rigid geometric transformations guided by control points and obtained automatically, aiming to correct the great sources of misalignment. Using affine transformations the fine realignment obtains a better final result, minimizing even more the differences between the images, and also maintaining the proportionality among the registered volumes. The method was tested in a population of 27 patients diagnosed as health subjects by the MMS neuropsychological test.*

***Resumo.** Este trabalho apresenta uma metodologia para criação de cérebros médios a partir de volumes in-vivo, imaginografados por ressonância magnética. A abordagem adota uma estratégia de registro em duas etapas: o alinhamento espacial que utiliza transformações geométricas rígidas, utilizando-se a técnica de pontos de controle, que são obtidos de maneira automática, e o registro fino dos volumes, e transformações afins, o que visa garantir a proporcionalidade dos volumes cerebrais registrados. O método foi testado em uma população de 27 pacientes classificados a priori como saudáveis, por meio do teste neuropsicológico MMS.*

1. Introdução

O diagnóstico de doenças neurodegenerativas, tal como o mal de Alzheimer, utiliza protocolos mistos [Penã-Casanova 1999], e testes neuropsicológicos e exames radiológicos são empregados no diagnóstico. A abordagem mista decorre do fato de que, em muitos casos, o diagnóstico preciso é influenciado por vários fatores de incerteza que dificultam a tomada de decisão clínica.

Devido à não existência de um “padrão ouro” definindo a anatomia base e o volume cerebral médio esperado em uma pessoa saudável, tais comparações são aplicadas efetivamente em apenas um número limitado de situações. Definir tal padrão implica uma série de dificuldades, uma vez que a anatomia e o volume do cérebro humano apresentam consideráveis variações entre pacientes distintos, como, por exemplo, entre homens e mulheres, crianças e adultos, e quanto à raça, idade e predisposição a doenças neurodegenerativas.

Uma possível maneira de se executar estudos prospectivos a respeito da atrofia cerebral é executar uma comparação entre exames de um mesmo paciente, produzidos de maneira cronológica. No entanto, embora esta seja uma abordagem válida, dificuldades são novamente observadas. Para que o método seja possível, faz-se necessária a existência de um exame prévio do paciente. O exame prévio não deve ser nem muito anterior ao exame atual nem muito próximo, pois, se o for, o valor clínico da comparação pode ser comprometido. Faz-se necessário ainda que o exame prévio esteja acessível, o que pode ser uma complicação em termos de ética médica e tempo de acesso à informação, e, por fim, existe a possibilidade de que a neurodegeneração já tenha se manifestado no exame prévio, o que permitiria apenas uma avaliação relativa do grau da severidade da doença.

Para a comparação entre cérebros de um mesmo paciente, faz-se necessário ainda que os volumes radiológicos sejam alinhados, uma vez que, executados em diferentes datas e possivelmente com utilização de diferentes equipamentos de imagiografia anatômico/funcional, componentes de desalinhamento espacial e ruídos provavelmente serão observados.

As técnicas computacionais necessárias para executar o alinhamento dos volumes cerebrais a serem comparados são bem documentadas, como observado em [Maintz 1998, Brow 1992]. No entanto, as mesmas fontes postulam que os métodos de registro de imagens são, consideravelmente, dependentes da aplicação, tal como observamos em [Alexander 1996, Johnson 2002] em que técnicas fundamentadas em pontos de controle e técnicas baseada na intensidade dos pixels são utilizadas respectivamente. O registro dos volumes é dependente também das modalidades envolvidas, e técnicas distintas são utilizadas para registro de monomodalidade e multimodalidade.

No entanto, uma vez alcançado o registro dos volumes radiológicos, a etapa subsequente refere-se à comparação estatística dos volumes alinhados, utilizando técnicas de VBM – Voxel Based Morphometry [Ashburner 2000], para obter medidas quantitativas/qualitativas referente a possível neurodegeneração, em escala global/local, habilitando assim o neuroradiologista a efetivar seu laudo. Embora factível, o método descrito é aplicado em apenas um subgrupo dos casos observados, devido às limitações descritas anteriormente.

Uma possível abordagem, capaz de suportar um maior número de casos, refere-se à utilização de um cérebro médio, ou seja, um volume radiológico produzido de maneira sintética, composto por uma quantidade estatisticamente confiável de exemplares que compartilhem um conjunto de características comuns. Frente à existência de tal “cérebro padrão”, para que uma comparação seja possível basta que o volume a ser comparado seja registrado no espaço estereotáxico padrão e, então, tal como no caso da comparação mono paciente, que se utilizem técnicas estatísticas ou de VBM para estimar o grau de disparidade entre os volumes.

2. Material

A metodologia aplicada para o desenvolvimento do cérebro médio utilizou como base de estudos uma população inicial de 24 pacientes, fornecida pelo hospital universitário Johannes Gutenberg – Mainz – Alemanha. Os exames referem-se a dez (10) homens e quatorze (14) mulheres com idade variando de 52 a 86 anos. Todos os pacientes foram

previamente anonimizados e foram gerados com utilização de 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.

Todos os pacientes possuem um teste neuropsicológico adicional, padrão para definição do estado mental dos pacientes chamado MMS – Mini Mental State [Folstein 1975], utilizados efetivamente para o diagnóstico e atestando todos eles como sábios. Em pesquisa cadastral com os pacientes foram levantados dados relativos à sua predisposição ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, tal como descrito em [Abdala 2005].

3. Métodos

A criação de cérebros médios é uma tarefa não trivial, e pode ser dividida em várias etapas. Estas são apresentadas de maneira esquemática na Figura. 1. No entanto, dentre todos os passos necessários para sua efetiva criação, a etapa referente ao registro de imagens [Van Den Elsen 1993, Crum 2003] pode ser considerada o real desafio do processo. Existem diversos sistemas, tais como o SPM [UCL 2005] e o MRICro [Rorden 2000], que se prestam à execução de tal tarefa, e, ainda, diversas outras pesquisas [Likar 2001, Christensen 1999, Ratib 1988, Christensen 1997] postulam formas de executar o registro de imagens de imagens médicas. Os sistemas supracitados baseiam-se em técnicas de registro que utilizam transformações elásticas e que transformam de maneira local apenas parte do volume, visando assim à minimização do erro proveniente do não alinhamento dos volumes. Transformações locais quaisquer são ótimas formas de corrigir distorções induzidas por fontes várias, mas não garantem que a proporcionalidade global do volume seja mantida.

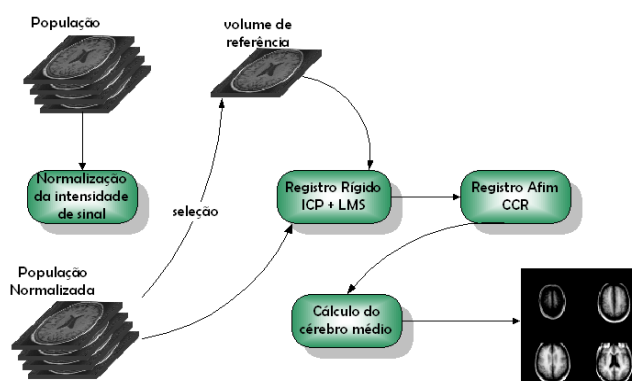


Figura. 1 – Processo para geração de cérebros médios

A metodologia proposta neste artigo prevê a utilização de transformações afins aplicadas de maneira global, garantindo assim que a proporcionalidade dos cérebros seja mantida, uma característica necessária para que a estimativa estatística do cérebro a ser executada posteriormente não tenha seu valor minimizado.

Os passos para a criação de cérebros médios podem ser descritos como segue.

3.1. Escolha do paciente de referência

O paciente, ou volume de referência, é aquele, dentre a população, que será escolhido de maneira empírica para definir o espaço de coordenadas padrão com o qual todos os demais volumes da população serão alinhados. Qualquer paciente da população é um potencial candidato para a seleção; no entanto, a metodologia prevê a seleção do mesmo de acordo com alguns critérios, como a posição relativa dos ventrículos, visando manter o cérebro o mais próximo do centro do volume.

3.2. Normalização da intensidade do sinal

Para a normalização da intensidade de escala das imagens de MRI utilizadas, foi adotada a metodologia proposta por Nyul et. all (1999). É proposto, neste trabalho, que a intensidade de sinal de volumes radiológicos obtidos a partir da mesma parte do corpo podem ser normalizados para uma escala de intensidades padrão, definida por um processo de análise das escalas originais dos volumes.

Após aprender os parâmetros de normalização, os histogramas dos volumes são normalizados com utilização dos parâmetros previamente levantados, obtendo-se, assim, imagens em que a padronização da escala de intensidade apresenta uma representatividade estatística de $P < 0.01$, com significância anatômica maior, se comparadas com as imagens originais.

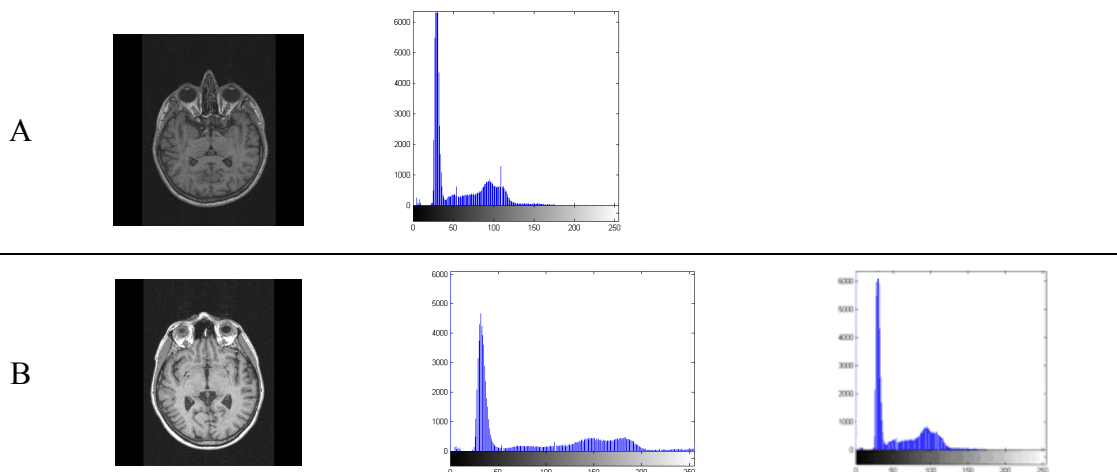


Figura. 2 – Exemplos de imagens com diferentes escalas de cores, histogramas, e normalização de B em relação a A

3.3. Normalização espacial Rígida

Algumas metodologias de registro de imagens, tal como descrito por Viola (1995), utilizam uma etapa preliminar, também conhecida como normalização espacial. Esta etapa prevê a utilização de transformações rígidas (e.g. translações e rotações) que apresentam baixa complexidade computacional e, conseqüentemente, de rápida execução, para perfazer a correção das grandes fontes de não alinhamento, antes de se executar a etapa de mapeamento de transformações mais complexas, como as afins, projetivas e curvas.

A normalização espacial utiliza uma variante do algoritmo ICP – Iterative Closest Point, desenvolvida no escopo deste trabalho, em que apenas transformações rígidas são permitidas. Utilizando heurísticas específicas, tais como o método conhecido

como threshold accepting [Gunter 1990], visamos contornar o problema encontrado no algoritmo ICP proposto inicialmente por Besl (1992), em que se garante apenas uma convergência monotônica para um mínimo local. Esse método é uma modificação do método simulated annealing [Van Laarhoven 1987], e a diferença é que o threshold accepting atua de forma determinística. Esse método é aplicado sobre os valores de coeficientes de correlação encontrados, pois esses é que darão uma medida independente da escala.

O funcionamento dessa técnica de contorno de mínimos locais é o seguinte: um threshold é definido inicialmente, e o método é executado até onde não haja mais convergência para esse limite. Chegando a esse ponto, o threshold é reduzido, e o processo se repete até que um valor de threshold final ou um valor de erro esperado seja encontrado.

A Figura. 3 apresenta duas situações distintas. Em A e B pode-se observar a mesma região anatômica de diferentes pacientes antes do processo de alinhamento rígido. Em C, é apresentada a sobreposição das duas imagens, visando-se salientar as fontes de não alinhamento. D e E apresentam outras secções axiais dos mesmos pacientes, porém em altura diferente das primeiras, após a normalização espacial. F mostra a sobreposição de D e E, demonstrando-se assim, de maneira visual, que as fontes de não alinhamento, embora não sanadas completamente, foram grandemente minimizadas.

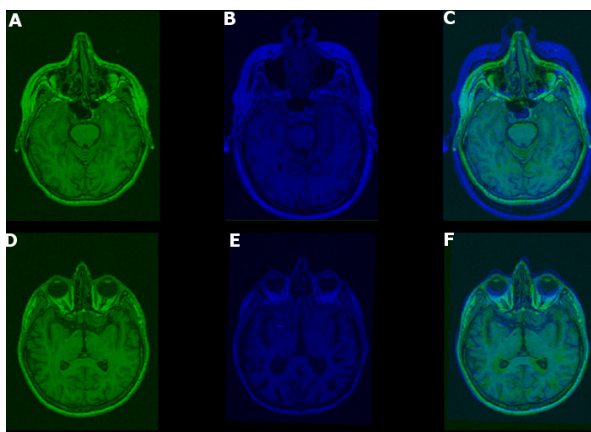


Figura. 3 – Exemplos de imagens na mesma região anatômica, não alinhadas rigidamente (A, B) e após o alinhamento (D, E). Sobreposição das imagens C e F

Para a composição da nuvem de pontos sobre a qual o ICP irá iterar foram utilizados pontos de referência anatômicos, extraídos automaticamente por meio de processos de visão computacional, tal como descrito em [Abdala 2005]. O Processo de normalização espacial procura, então, de maneira iterativa, encontrar a função de mapeamento que minimiza a distância média quadrática entre as nuvens de pontos a serem alinhadas.

O LMS – Last Mean Square foi utilizado como função de representação da qualidade do alinhamento, e pode ser descrito como segue:

$$e_{LMS} = \frac{1}{Np} \sum_{i=1}^{Np} d(\vec{y}_{ik}, \vec{p}_{ik}), \text{ onde:}$$

I

$P_k = \{P_{ik}\}$ e $Y_k = \{Y_{ik}\}$ são conjuntos de pares de pontos II

Np corresponde ao número de pares de pontos correspondentes entre os dois conjuntos;

$d(p1,p2)$ é a distância entre dois pontos. Essa distância é normalmente medida com uso da distância Euclidiana, que pode ser definida da seguinte forma, para pontos tridimensionais:

$$d_{euclid} = \sqrt{(p_{1X} - p_{2X})^2 + (p_{1Y} - p_{2Y})^2 + (p_{1Z} - p_{2Z})^2} \quad \text{III}$$

3.4. Registro volumétrico afim

Após a normalização espacial, os volumes a serem alinhados já se encontram, ainda que grosseiramente, alinhados a um mesmo espaço de coordenadas. A etapa subsequente refere-se ao registro fino. Utilizando transformações afins (e.g. translações, rotações e escalonamentos), e utilizando não pontos de controle, mas todos os voxels dos volumes a serem alinhados [Barnea 1992, Berger 1999, Butz 2002, Cheng 2003, Christensen 2001, Davatzikos 1996], ou seja, o conteúdo em termos de intensidade de sinal dos volumes, deve-se corrigir as fontes de não alinhamento que ainda persistem. A mesma técnica de threshold accepting é então utilizada sob a forma de heurística, para minimizar a função de custo. No entanto, a função de custo necessária para a mensuração do grau de correlação utilizada foi o SSDA [Barnea 1992] – Sequential Similarity Detection Algorithm – uma variante do correlacionamento cruzado mais eficiente, e dois principais melhoramentos são oferecidos. Primeiro, ela sugere uma medida de similaridade $E(u,v)$ computacionalmente muito mais simples, definida na fórmula IV.

$$E(u, v) = \sum_x \sum_y |T(x, y) - I(x - u, y - v)| \quad \text{IV}$$

A versão normalizada do SSDA é definida pela fórmula V,

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

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 (1992) 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, após o threshold ser excedido o número de pixels a ser analisado é armazenado. A janela examinada que possuir maior número de pontos e menor medida de erro será considerada a melhor janela de registro.

3.5 Geração do mapa médio

Após a normalização espacial baseada na intensidade de sinal dos voxels, estimar o cérebro médio consiste unicamente em um processo algébrico. Para a composição do cérebro médio, dois tipos de informação são levantados. A primeira refere-se ao cérebro médio propriamente dito, uma versão passível de visualização em que a intensidade de sinal de cada voxel é composta pela média dos voxels de todos os elementos da população em uma dada posição, identificada tridimensionalmente por $(\varphi, \gamma, \lambda)$, em coordenadas do espaço. A informação adicional refere-se ao desvio padrão da intensidade de sinal observado localmente voxel a voxel. Embora seja uma informação não visualizável, como descrito em [Abdala 2005], sua utilização permite a maximização do valor prático dos volumes médios, uma vez que, representando a variabilidade dos voxels, permite mensurar em processos comparativos a pertinência de valores de outros exames ao espaço de distribuição dos valores do mapa médio. O processo para geração dos volumes médios e de desvio padrão pode ser descrito como pelas fórmulas VI, VII, VIII e IX.

$$S_{mb}(\varphi, \gamma, \lambda) = \sum_{p=1}^P \sum_{\varphi=1}^X \sum_{\gamma=1}^Y \sum_{\eta=1}^Z D(p, vol_{reg}(\varphi, \gamma, \lambda)) \quad \text{VI}$$

$$S_{sd}(\varphi, \gamma, \lambda) = \sum_{p=1}^P \sum_{\varphi=1}^X \sum_{\gamma=1}^Y \sum_{\eta=1}^Z (D(p, vol_{reg}(\varphi, \gamma, \lambda)))^2 \quad \text{VII}$$

$$MB_{vol}(\varphi, \gamma, \lambda) = \sum_{\varphi=1}^X \sum_{\gamma=1}^Y \sum_{\eta=1}^Z \left| \frac{S_{mb}(\varphi, \gamma, \lambda)}{P} \right| \quad \text{VIII}$$

$$SD_{vol}(\varphi, \gamma, \lambda) = \sum_{\varphi=1}^X \sum_{\gamma=1}^Y \sum_{\eta=1}^Z \sqrt{\frac{S_{sd}(\varphi, \gamma, \lambda) - P \cdot (MB_{vol}(\varphi, \gamma, \lambda))^2}{P - 1}} \quad \text{IX}$$

Em que MB_{vol} – Mean Brain – refere-se ao volume médio, D é a função que mapeia o volume de um dado elemento da população para seu volume registrado ao espaço padrão de coordenadas, vol_{reg} é o volume registrado, S_{mb} é o somatório de todos os voxels de mesma coordenada $(\varphi, \gamma, \lambda)$ dos elementos da população, e P , a cardinalidade da população.

SD_{vol} refere-se ao volumes de desvios padrão, e S_{sd} é o somatório quadrático de todos os voxels na coordenada $(\varphi, \gamma, \lambda)$ dos elementos da população.

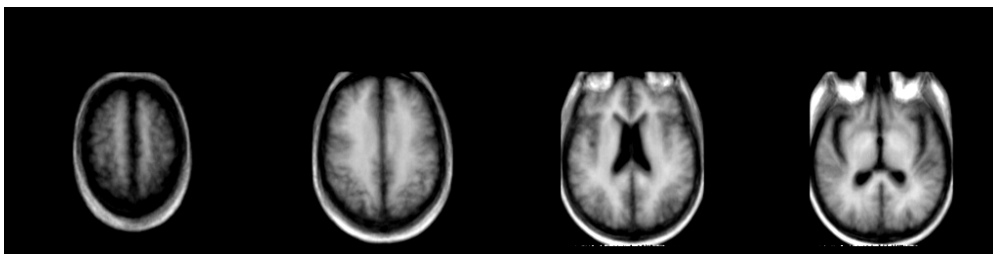


Figura. 4 – Exemplos de secções axiais do mapa médio gerado

A Figura. 4 apresenta alguns exemplos de secções axiais do cérebro médio gerado utilizando-se o formalismo descrito anteriormente. Como é possível observar,

detalhes específicos da anatomia cerebral se apresentam de forma embaçada, uma consequência direta do processo de estimativa média.

4. Resultados

Os resultados diretos deste trabalho foram a proposição de uma metodologia para geração de cérebros médios e a conseqüente criação de um sistema computacional (Figura. 5) para composição automática de cérebros médios.

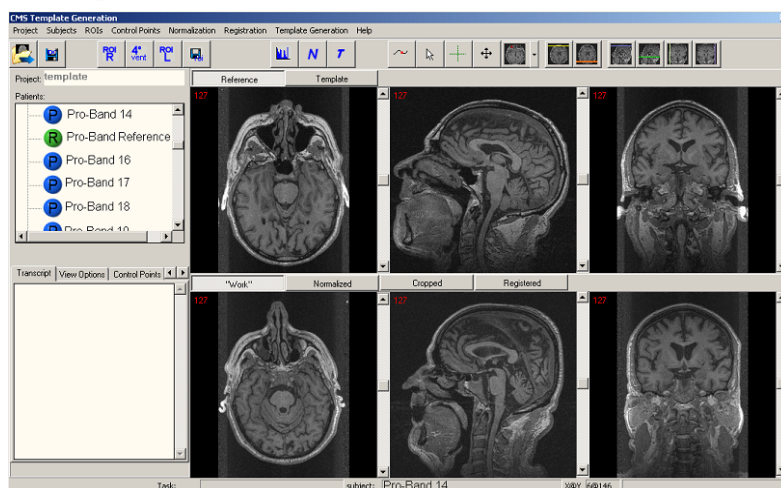


Figura. 5 – Tela do sistema criado para geração automática de mapas médios

A validação dos métodos de registro de imagens empregados, e das heurísticas para maximização da chance de obtenção de melhores mínimos locais ou, possivelmente, de um mínimo global, tanto no processo de normalização espacial guiado por pontos de referência, quanto no processo de registro de imagem baseado na intensidade de valores de escala dos voxels, decorre diretamente de suas proposições, e não será demonstrada aqui. Podem ser consideradas contribuições relevantes a utilização de transformações afins para a composição de mapas médios, validada e discutida por Abdala (2005), e a utilização de heurísticas para a aceleração da convergência dos algoritmos de mapeamento de funções de mapeamento de transformações geométricas.

5. Conclusões

Observou-se que a utilização de transformações geométricas afins para execução de registro volumétrico e posterior estimativa do cérebro médio, embora não forneça um casamento preciso das regiões anatômicas, produz um alinhamento satisfatório, o que viabiliza a metodologia. A não utilização de transformações locais elásticas permite que a variabilidade anatômica de diferentes elementos da população esteja presente no cérebro médio final, fato necessário para o não mascaramento de sua representatividade estatística.

A população inicial de estudo, embora relativamente grande, carece de maior representatividade estatística, visto que, no plano amostral definido para a caracterização da população utilizada neste estudo, identificou-se, por meio de cálculos estatísticos referentes ao dimensionamento do número de amostragem, que uma população mínima de 137 pacientes seria necessária para garantir uma faixa de confiança no modelo de $95\% \pm 5\%$.

6. Referências

- Abdala, D. D. (2005) “Uma Metodologia para Criação de Cérebros Médios e Mensuração da Atrofia Relativa do Córtex”. Florianópolis: Federal University of Santa Catarina, 208 pages (M. Sc. Thesis).
- Alexander, M.E., Somorjai, R.L. (1996) “The registration of MR images using multiscale robust methods”. *Magnetic Resonance Imaging*.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2000) “Voxel-based morphometry—the methods”. *Neuroimage*.
- Barnea, D. I., Silverman, H. (1992) “A Class of Algorithms for fast Digital Registration”. *IEEE Trans. Computers*. C-21, 1972, p. 179-186.
- Berger, M.; Gerig, G. (1999) “Deformable Area-based Template Matching with Application Low Contrast Imagery”. Tese. Eidgenössische Technische Hochschule, Zurich.
- Besl, P. J., McKay, N. D. (1992) “A method for registration of 3-D shapes”. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. vol. 14, n. 2, p. 239 – 256.
- Brow, L. G. (1992) “A Survey of Image Registration Techniques”. New York: ACM Computing Surveys.
- Butz, T., Cuisenaire O.; Thiran J. P. (2002) “Multi-Modal Medical Image Registration - From Information theory to optimization objective”. *IEEE International Conference on Digital Signal Processing*.
- Cheng, Q. (1993) “Image Registration and its Applications in Medical Imaging”. Ph.D. Thesis, Free University Brussels.
- Christensen, G. E., Joshi, S. C., Miller, M. I. (1997) “Volumetric transformation of brain anatomy”. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- Christensen G. E. (1999) “Consistent Linear-Elastic Transformations for Image Matching”. *Lecture Notes in Computer Science*, Springer.
- Christensen, G. E.; Johnson, H. J. (2001) “Consistent Image Registration”. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- Crum, W. R. et al. (2003) “Zen and the art of medical image registration: correspondance, homology, and quality”. *Academic Press. NeuroImage*.
- Davatzikos, C.; Prince, J. L.; Bryan, R.N. (1996) “Image registration based on boundary mapping”, *IEEE Transactions on Medical Imaging* Publication Date: Feb. On page(s): 112-115 Volume: 15, Issue: 1.
- Folstein M. F., Folstein S., and McHugh P.R. (1975) “Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3):189–198, November.
- Gunter D., Tobias S. (1990) “Threshold accepting: a general purpose optimization algorithm appearing superior to simulated annealing”. *Journal of Computational Physics*. v. 90, Issue 1. p. 161 – 175.
- Johnson, H.J.; Christensen, G. R. (2002) “Consistent Landmark and Intensity-Based Image Registration”. *IEEE Transactions on Medical Imaging*.

- Likar B., Pernus F.. (2001) “A hierarchical approach to elastic registration based on mutual information”. *Image and Vision Computing*.
- Maintz, A. J. B., M. Viergever, A. (1998) “A Survey of Medical Image Registration”. *Medical Image Analysis*. Utrecht, Holland.
- Nyul, L. G., Udupa, J. K. (1999) “On Standardizing the MR Image Intensity Scale”. *Magnetic Resonance in Medicine*. 42: 1072-1081.
- Penã-Casanova, J. Enfermedad de Alzheimer (1999) “Del diagnóstico e la terapia: conceptos y hechos”. Fundación “la Caixa”.
- Ratib, O., Bidaut, L., Schelbert, H. R., Phelps, M. E. (1988) “A new technique for elastic registration to tomographic images”. *SPIE Conference on Medical Imaging II*.
- Rorden, C., Brett, M. (2000). “Stereotaxic display of brain lesions”. *Behavioral Neurology*, 12, 191-200.
- UCL Institute of Neurology. (2005) “Statistical Parametric Mapping” <http://www.fil.ucl.ac.uk/spm/>.
- Van Den Elsen, P. A.; Pol, E. J. D.; Viergever, M. A. (1993) “Medical Image Matching – a review with classification”. *IEEE Engineering in medicine and biology*, 12 (1): 26-39.
- Van Laarhoven, P. J. M., Aarts, E. H. L. (1987) “Simulated annealing: theory and applications”. ISBN: 9027725136.
- Viola, P. A. (1995) “Alignment by Maximization of Mutual Information”. *Massachusetts Institute of Technology*. A.I. Technical Report No. 1548.