

Marta Sofia Nazaré Ferreira

Licenciada em Ciências da Engenharia Biomédica

Deteção e Quantificação de Microhemorragias Cerebrais com Base em Imagens de Ressonância Magnética Ponderadas por Suscetibilidade Magnética

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Engenharia Biomédica

Orientadora:	Prof. ^ª Patrícia Margarida Piedade Figueiredo, Profes- sora Auxiliar, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa
Co-orientador:	Prof. ^ª Ricardo Nuno Pereira Verga e Afonso Vigário, Professor auxiliar, Universidade Nova de Lisboa, Fa-

culdade de Ciências e Tecnologia

Presidente: Prof.ª Doutora Carla Maria Quintão Pereira Arguente: Prof.ª Doutora Sónia Isabel Domingos Marreiros Gonçalves Vogal: Prof.ª Doutora Patrícia Figueiredo

Júri

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro, 2019

Deteção e Quantificação de Microhemorragias Cerebrais com Base em Imagens de Ressonância Magnética Ponderadas por Suscetibilidade Magnética

Copyright © Marta Sofia Nazaré Ferreira, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Quero deixar o meu agradecimento a todas as pessoas que foram preponderantes neste percurso de cinco anos, tornando possível a concretização desta etapa académica e, principalmente no período da tese.

Em primeiro lugar, quero agradecer tanto à minha orientadora professora Patrícia Figueiredo, como à minha coorientadora professora Rita Nunes por me terem facultado a oportunidade de trabalhar no laboratório de investigação LASEEB. Também quero agradecer às professoras todo o conhecimento transmitido, boa disposição, interesse crítico sempre que lhes apresentava novos resultados, e embora a professora Rita tenha estado ausente do país com alguma frequência, manifestou-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida.

Ainda, agradeço às professoras Patrícia e Rita por me terem introduzido a empresa júnior b2quant, criando uma simbiose entre dois "universos". Às pessoas que me acompanharam na fase final da tese e que fazem parte da b2quant, em particular o Rafael Simões, o Ricardo Gonçalves, a Daniela Godinho e a Joana Grilo, quero agradecer o acolhimento, disponibilidade e ajuda prestadas.

Ao médico neurorradiologista Dr. Pedro Vilela quero agradecer a disponibilidade prestada no esclarecimento de qualquer questão referente às CMBs e suas estruturas mimetizantes.

Quero agradecer às pessoas que preencheram os meus dias durante o período de tese da melhor forma, até nos fins de semana e nas noites passadas a trabalhar, com pausas revigorantes, conversas animadoras e ajuda sempre que era possível. Em particular, o Afonso Aires, a Ana Fouto, a Andreia Freitas, o Cristiano Berhanu, o Francisco Azevedo, a Inês Esteves, a Joana Moreira, a Joana Vaz Sousa, o João Figueiredo, o Miguel Vieira, Raquel Araújo, a Rita Oliveira, o Tiago Fernandes, o Tiago Silva e o Victor Waiteng Liu.

Quero agradecer ao meu núcleo de amigos que esteve lá nos momentos bons e menos bons, mas principalmente nos momentos menos bons. Dando-me força quando mais precisei.

Às amigas DDN que a faculdade me deu, nomeadamente a Bruna Veiga, a Inês Baptista, a Leonor Nunes e a Sara Fonseca, quero agradecer por estarem lá sempre neste percurso, pela companhia não só nas horas de estudo, com nas pausas recheadas de doces e café. Quero também agradecer à Alice Belo pelas horas de estudo noturnas no 7,

Quero agradecer aos meus afilhados que me enchem de orgulho, o Miguel Barbosa e a

Telma Esteves, por acreditarem em mim e preencherem a minha vida académica de uma forma mais significativa. Quero também agradecer à minha madrinha Helena Pereira por todo o apoio.

Por fim, mas não o menos importante, não posso deixar de agradecer à minha família, em particular aos meus avós maternos, porque sem o vosso apoio e dedicação nada disto era possível. À minha irmã por todo o apoio demonstrado e o resto da família por todas as palavras de consolo.

Resumo

As microhemorragias cerebrais (CMBs) têm uma função importante no desenvolvimento de hemorragias intracerebrais (ICH) e doenças cerebrovasculares. Estas microestruturas surgem devido ao sangramento perivascular dos pequenos vasos, principalmente afetados por vasculopatia hipertensiva e angiopatia amilóide cerebral, que consistem na forma esporádica da doença dos pequenos vasos (SVD) cerebrais. Esta patologia consiste na segunda maior causa de demência, que por sua vez constituí uma das preocupações a nível global que afeta sobretudo a população idosa. Para que seja possível o diagnóstico precoce, bem como a monitorização da progressão da SVD existe a necessidade do desenvolvimento de um protocolo na prática clínica que agilize o processo de deteção e quantificação de forma automática, rápida e eficiente destes biomarcadores imagiológicos (CMBs) em pacientes com SVD. O processo de inspeção visual de CMBs é na maioria das vezes impraticável em exames de rotina, dado que é bastante demorado. Uma das modalidades de ressonância magnética (RM) com grande potencial para a deteção de CMBs é a imagem ponderada por suscetibilidade magnética (SWI), cuja influência de diversos fatores na quantificação de CMBs ainda necessitam de ser explorados. Assim sendo, nesta tese propôs-se averiguar o potencial de técnicas avançadas de RM, a fim de detetar as CMBs presentes na SVD, incluindo o estudo sistemático de várias opções de préprocessamento das imagens SWI, através da manipulação das máscaras de fase positiva, negativa e sigmóide. Para além da apreciação visual das máscaras de fase procedeu-se à avaliação de algoritmos de aprendizagem automática para a deteção das CMBs. Deste estudo, conclui-se que as imagens SWI pertencentes ao conjunto de dados previamente adquirido podem surgir devido à multiplicação da máscara positiva com a imagem de magnitude quatro vezes. A máscara de fase que proporciona o aumento da sensibilidade na deteção de CMBs é a máscara positiva através de oito multiplicações.

Palavras-chave: Doença dos pequenos vasos; Imagem ponderada em suscetibilidade magnética; Microhemorragias cerebrais

ABSTRACT

Cerebral microbleeds (CMBS) have an important role in the development of intracerebral hemorrhage (ICH) and cerebrovascular diseases. These microstructures arise from perivascular small vessel bleeding, mainly affected by hypertensive vasculopathy and cerebral amyloid angiopathy, which is the sporadic form of cerebral small vessel disease (SVD). This condition is the second leading cause of dementia, which in turn is one of the global concerns that affects the elderly population in particular. For early diagnosis as well as monitoring of SVD progression, there is a need to develop a protocol in clinical practice that streamlines the automatic, rapid and efficient detection and quantification process of these imaging biomarkers (CMBs) in SVD patients. The visual inspection process of CMBs is time consuming and therefore often impractical in routine examinations. One of the magnetic resonance imaging modalities with great potential for CMB detection is magnetic susceptibility-weighted image (SWI), whose influence of several factors on the quantification of CMBs has yet to be explored. Therefore, this thesis proposes to investigate the potential of advanced MRI techniques in order to detect CMBs present in SVD, including the systematic study of various options for preprocessing SWI images through the manipulation of positive, negative and sigmoid phase masks. In addition to the visual appreciation of phase masks, automatic learning algorithms for CMB detection were evaluated. From this study, it is concluded that SWI images belonging to the previously acquired dataset may arise due to the multiplication of the positive mask with the magnitude image four times. The phase mask that provides increased sensitivity in CMB detection is the positive mask by eight multiplications.

Keywords: Cerebral microbleeds; Small vessel diseases; Susceptibility weighted image

Índice

Li	Lista de Figuras xiii						
Li	Lista de Tabelas xvii						
Si	glas			xix			
1	Intr	odução	,	1			
	1.1	Conte	xtualização do Problema e Motivação	2			
	1.2	Objeti	vos	3			
	1.3	Estrut	ura da Tese	3			
2	Con	ceitos 🛛	Teóricos	5			
	2.1	Doenç	a dos Pequenos Vasos	6			
		2.1.1	Definição e Classificação	6			
		2.1.2	Subtipos	6			
		2.1.3	Características e Patogénese de SVD	8			
		2.1.4	Métodos de diagnóstico da SVD através de neuroimagem	9			
		2.1.5	Microhemorragias Cerebrais (CMBs)	11			
	2.2	Ressor	nância Magnética	16			
		2.2.1	Suscetibilidade magnética	16			
		2.2.2	Princípios da Imagem Ponderada em Suscetibilidade Magnética				
			(SWI)	17			
	2.3	Apren	dizagem automática	25			
		2.3.1	Conceitos importantes sobre a aprendizagem automática	25			
		2.3.2	Aprendizagem automática profunda	31			
		2.3.3	Pré-processamento padronizado para aplicação de IRM na apren-				
			dizagem automática profunda	35			
3	Esta	do de A	Arte	37			
	3.1	Estudo	os desenvolvidos na otimização das máscaras de fase para a deteção				
		das Cl	MBs	38			
	3.2	Estudo	os de aprendizagem automática tradicional	38			
		3.2.1	Extração de características das CMBs	39			

ser	niau	tomát	ica	e para	a o a	algori	tmo	U-N	NET .		•••	 •	•		•	•	•
~	1	• .		1	1	• .	1	1	• ••	~				1.			

5	Resultados e Discussão

	4.5	Defini	ição da arquitectura do algoritmo de classificação semiautomática .	60
	4.6	Defini	ição do algoritmo de aprendizagem profunda U-NET	64
		4.6.1	Implementação da rede U-NET	66
5	Res	ultados	s e Discussão	69
	5.1	Manip	pulação das imagens de fase com a finalidade de obter imagens SWI	
		com d	iferentes contrastes	70
		5.1.1	Máscaras de fase negativa e positiva	70
		5.1.2	Máscaras de fase sigmóide	72
		5.1.3	SWI com máscara negativa e positiva	79
		5.1.4	SWI com máscara sigmóide	81
	5.2	Algori	itmo de classificação semiautomática	84
		5.2.1	Imagens geradas	84
		5.2.2	Deteção das CMBs	87
		5.2.3	Classificação das CMBs	90
		5.2.4	Quantificação das CMBs	90
	5.3	Rede	de aprendizagem profunda U-NET 2D	96
6	Con	clusõe	s e perspetivas futuras	101
	6.1	Concl	usões	102
	6.2	Limita	ações do estudo	104
	6.3	Perspe	etivas Futuras	104
Bi	bliog	rafia		105

População em estudo

4.4.1 Manipulação das imagens de fase com a finalidade de obter imagens

4.4.2 Pré-processamento das imagens para o algoritmo de classificação

41

47

48

49

50

55

55

58

ÍNDICE

3.3

4.1

4.2

4.3

4 Materiais e Métodos

Lista de Figuras

2.1	Patogénese das lesões cerebrais provocadas pela SVD e respectivas manifesta-	
	ções em diferentes tipos de IRM	9
2.2	Lesões características da SVD em neuroimagem estrutural convencional	10
2.3	Classificação visual das CMBs através das escalas MARS e BOMBS	12
2.4	Visualização da distribuição profunda e lobar das CMBs	13
2.5	Representação da diferença entre os dipolos das substâncias paramagnéticas e	
	diamagnéticas	16
2.6	Esquematização das diferentes imagens agregadas à sequência SWI	18
2.7	Gráficos das máscaras de fase negativa, positiva e sigmóide	20
2.8	Gráficos representativos do subajuste, ajuste ideal e o sobreajuste	26
2.9	Divisão do conjunto de dados em conjunto de treino, validação e teste	27
2.10	Procedimento realizado para avaliar o desempenho de um modelo de classifi-	
	cação	27
2.11	Curvas ROC	29
2.12	Percetrão com uma única camada	30
2.13	Representação esquemática de uma rede neuronal de várias camadas	30
2.14	Representação gráfica das curvas de aprendizagem consoante os diferentes	
	números de <i>batches</i>	31
2.15	A estrutura de uma CNN constituída por camadas convolucionais, de pooling	
	e totalmente conectadas	32
2.16	Esquemático alusivo ao processo de minimização do erro na produção de uma	
	previsão de saída numa rede CNN	33
2.17	Representação dos resultados da aplicação de <i>pooling</i> máximo de <i>stride</i> dois,	
	com dois filtros diferentes	33
21	Ponrecentação ilustrativo do um vávol afotado nogativamento polo gradiento	
5.1	$g(\mathbf{n})$ que aponta na direção oposta ao contro por um comprimento $\mathbf{n} \in \mathbf{N}$	
	$g(p)$ que aponta na uneção oposta ao centro por um comprimiento n $\in \mathbb{N}$,	40
3 2	Exemplo representativo de 9 regiões locais com CMBs centradas e 9 regiões	40
5.2	locais com estruturas distintas das CMBs	41
		TI
4.1	Exemplo ilustrativo de uma possível CMB que apresenta ausência de um sinal	
	hiperintenso na imagem de fase filtrada	51

4.2	Exemplo ilustrativo de uma possível CMB com um sinal heterogéneo na ima- gem de fase filtrada	52
4.3	Exemplo ilustrativo de uma possível CMB na região infratentorial	52
4.4	de aprendizagem automática definido para detetar as CMBs	53
4.5	Exemplo ilustrativo da inversão da intensidade no sinal das calcificações situ- adas na região dos globos pálidos	54
4.6	Exemplos ilustrativos da segmentação manual das CMBs em imagens SWI .	54
4.7	Exemplo ilustrativo da imagem de magnitude, onde a região rectangular ver- melha define a região centrada na CMB para o cálculo de SNR_0	57
4.9	Exemplo ilustrativo da interface utilizada no Matlab® para a visuzalização e classificação de CMBs	61
4.8	Fluxograma representativo da arquitetura do algoritmo de classificação semi-	01
4.10	automática	62 65
5.1	Exemplo ilustrativo da diferença no contraste da CMB assinalada na imagem	
	de fase filtrada, na máscara de fase negativa e positiva	70
5.2	Exemplo ilustrativo da diferença no contraste da calcificação assinalada na glândula pineal entre a imagem de fase filtrada, a máscara de fase negativa e	
5.3	positiva	70
	das CMBs	71
5.4	Exemplos ilustrativos das máscaras de fase sigmóide com oito valores estipu- lados para o parâmetro "a", onde é visível a CMB	73
5.5	Observação da melhor máscara de fase sigmóide com uma CMB ilustrada	74
5.6	Os gráficos das máscaras sigmóide com 3 valores diferentes seleccionados do parâmetro "a" para este estudo	74
5.7	Observação de uma calcificação na glândula pineal ilustrada num corte das máscaras de fase sigmóide com oito valores diferentes estipulados para o pa-	
5.8	rametro "a"	76
	"a" constante	78
5.9	Visualização de uma CMB nas imagens SWI originadas a partir da máscara	80
5.10	Visualização de uma CMB nas imagens SWI originadas a partir da máscara	00
2.10	positiva com multiplicações até vinte vezes	81
5.11	Visualização de uma CMB em três cortes consecutivos das imagens SWI pro- veniente da máscara sigmóide com o valor de "a" positivo	82

5.12	Visualização de uma CMB num determinado corte das imagens SWI proveni-	
	ente da máscara sigmóide, com o valor do parâmetro "a" negativo	83
5.13	Exemplo ilustrativo da classificação semiautomática de uma CMB verdadeira	
	na interface	84
5.14	Mapas binários originados pelo algoritmo de classificação semiautomática .	85
5.15	Exemplo ilustrativo da máscara de vasos no plano axial sobreposta com a	
	imagem mIP	86
5.16	Exemplo ilustrativo da máscara de vasos em três planos	86
5.17	Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem	
	com a dimensão do <i>batch</i> 15 e com a dimensão do <i>batch</i> 5	96
5.18	Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem	
	com a dimensão do <i>batch</i> 15	96
5.19	Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem	
	com a dimensão do <i>batch</i> 5	97

LISTA DE TABELAS

2.1	Classificação etiopatogénica da doença dos pequenos vasos em seis subtipos.	6
2.2	Parâmetros de aquisição de SWI a 3 T	24
3.1	Resumo do desempenho atingido por métodos tradicionais auxiliados por	
	computador na segmentação e deteção de CMBs.	44
3.2	Resumo do desempenho atingido por métodos de aprendizagem profunda dos	
	estudos caracterizados acima.	45
4.1	As características demográficas dos vinte e nove sujeitos	48
4.2	As características demográficas dos sete indivíduos com SVD que apresentam	
	CMBs	48
4.3	As sequências adquiridas no âmbito do projeto <i>NeuroPhysIm</i>	49
4.4	Os principais parâmetros de aquisição da sequência SWI adquirida no plano	
	axial	49
4.5	A localização e o número de CMBs por indivíduo com SVD	50
4.6	A classificação das CMBs como "certas" ou "possíveis", anteriormente referidas	
	para cada um dos sete indivíduos com SVD	51
4.7	Resumo das etapas de pré-processamento consoante as imagens fornecidas à	
	rede U-NET	58
4.8	O número de cortes eliminados nos diferentes planos das imagens IRM, a fim	
	de aumentar o rácio da deteção de CMBs.	60
5.1	O Número de CMBs consideradas como verdadeiras através da utilização do	
	algoritmo de classificação semiautomática, cujas imagens SWI de entrada va-	
	riam as multiplicações e as máscaras de fase	87
5.2	Resumo do número de FP gerados nas diversas etapas, consoante a entrada da	
	imagem SWI original e as imagens SWI com as máscaras negativa e positiva,	
	com quatro multiplicações diferentes	88
5.3	Resumo do número de FP gerados nas diversas etapas, consoante a entrada	
	das imagens SWI com a máscara sigmóide e com diferentes multiplicações .	89
5.4	Resumo da média do número total de FP, consoante a entrada das imagens SWI	
	original, com a máscara negativa, positiva e sigmóide, cujas multiplicações	
	variam conforme a máscara	90

5.5	Resumo da média de volumes das CMBs dos sete indivíduos, consoante as	
	imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva)	91
5.6	Resumo da média de volumes das CMBs dos sete indivíduos, consoante a	
	entrada das imagens SWI provenientes da máscara sigmóide e diferentes mul-	
	tiplicações	91
5.7	Resumo da classificação das CMBs por categorias, consoante as imagens SWI	
	de entrada (original, máscara negativa e positiva)	92
5.8	Resumo da classificação das CMBs por categorias, consoante a entrada das	
	imagens SWI provenientes das máscaras sigmóide e diferentes multiplicações	93
5.9	Resumo quantificação das CMBs para cada um dos sete indivíduos, consoante	
	as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva)	94
5.10	Resumo quantificação das CMBs para cada um dos sete indivíduos, consoante	
	a entrada das imagens SWI provenientes da máscara sigmóide e diferentes	
	multiplicações	95
5.11	Síntese da média das métricas do treino (Coefinciente Dice) e teste (sensi-	
	bilidade, especificidade, ROC AUC, Dice)) para os doze conjuntos de dados	
	estabelecidos.	99

SIGLAS

ASL	Arterial Spin Labeling.
AVC	Acidente Vascular Cerebral.
BET	Brain Extraction Tool.
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent.
BOMBS	Brain Observer MicroBleed Scale.
CAA	Angiopatia Amilóide Cerebral (do inglês, Cerebral Amyloid Angiopathy).
CAD	Deteção assistida por computador (do inglês, Computer-Aided Detection).
CADASIL	Arteriopatia Cerebral Autossómica Dominante com Infartes Subcorti- cais e Leucoencefalopatia (do inglês, <i>Cerebral Autosomal Dominant Ar-</i> <i>teriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>).
СМВ	Microhemorragia Cerebral (do inglês, Cerebral Microbleed).
CMBs	Microhemorragias Cerebrais (do inglês, Cerebral Microbleeds).
CNN	Rede Neuronal Convolucional (do inglês, <i>Convolutional Neural Network</i>).
CNR	Relação Contraste-Ruído (do inglês, Contrast-to-Noise Ratio.
DC	Dice Coefficient.
DWI	Imagens Ponderadas em Difusão (do inglês, <i>Diffusion-Weighted Ima-</i> ging).

ES	Especificidade.
FA	Flip Angle.
FCN	Rede Totalmente Convolucional (do inglês, Fully Convolutional Network).
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery.
FOV	Field Of View.
FP	Falsos Positivos.
FRST	Transformada de Simetria Radial Rápida (do inglês, Fast Radial Symme- try Transform).
FSL	FMRIB Software Library.
GDE	Gradiente Descendente Estocástico.
GRE	Gradiente Eco (do inglês, Gradient Echo).
ICH	Hemorragia Intracerebral (do inglês, Intracerebral hemorrhage).
IRM	Imagem por Ressonância Magnética.
ITK-SNAP	Software utilizado para segmentar imagens médicas a 3D.
MARS	Microbleed Anatomical Rating Scale.
mIP	Projeção de Intensidade Mínima (do inglês, Minimum intensity projec- tion.
MSA	Medidas Quantitativas da Suscetibilidade Magnética (do inglês, <i>Quan-tification of Magnetic Susceptibility Anisotropy</i>).
NA	A publicação não menciona esta informação.

NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative.	
NOTCH3	Notch homolog 3.	
QDA	Análise Discriminante Quadrática (do inglês, <i>Quadratic Discriminant Analysis</i>).	
ReLU	Unidade Linear Retificada (do inglês, REctified Linear Unit).	
RF	Radiofrequência.	
RM	Ressonância Magnética.	
RNAs	Redes Neurais Artificiais.	
Robex	RObust Brain EXtraction Tool.	
ROI	Região de interesse (do inglês, Region Of Interest).	
RST	Transformada de Simetria Radial (do inglês, Radial Symmetry Trans- form).	
RT	Radioterapia.	
SE	SEnsibilidade.	
SGDM	Stochastic Gradient Descent with Momentum.	
SIANN	Redes Neurais Artificiais Invariantes ao Espaço (do inglês, Space Inva- riant Artificial Neural Networks.	
SNP	Janela deslizante (do inglês, Sliding Neighborhood Processing).	
SNR	Relação Sinal-Ruído (do inglês, Signal-to-Noise Ratio).	
SPM	Statistical Parametric Mapping tool.	

sSVD	Doença dos pequenos Vasos Esporádica (do inglês, Sporadic Small Vessel Disease).	
STI	Tensor de Suscetibilidade (do inglês, Susceptibility Tensor Imaging).	
SVD	Doença dos pequenos Vasos (do inglês, Cerebral Small Vessel Disease).	
SVM	Máquina de Vetores de Suporte (do inglês, Support Vector Machine).	
SWI	Imagem Ponderada em Suscetibilidade (do inglês, Susceptibility Weigh- ted Imaging).	
T1	Tempo de Relaxação Longitudinal.	
T2	Tempo de Relaxação Transversal.	
T2*WI	Imagem ponderada em T2* (do inglês, T2* Weighted Images).	
TC	Tomografia Computorizada.	
TCE	Traumatismo cranioencefálico.	
TE	Tempo de Eco.	
TP	Positivos Verdadeiros (do inglês, True Positive).	
TR	Tempo de Repetição.	
VCI	Disfunções Cognitivas Vasculares (do inglês, Vascular Cognitive Impair- ment).	



Introdução

Nos últimos anos, um dos aspetos patológicos que tem merecido um interesse crescente são as microhemorragias cerebrais (do inglês, Cerebral Microbleeds, CMBs), cuja distribuição espacial está associada à patologia do indivíduo [1]. As CMBs são biomarcadores relevantes para o diagnóstico de algumas doenças cerebrovasculares e disfunções cognitivas vasculares (do inglês, Vascular Cognitive Impairment, VCI), das quais se destacam a doença dos pequenos vasos (do inglês, Cerebral Small Vessel Disease, SVD), o acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e isquémico, o declínio cognitivo, o traumatismo cranioencefálico (TCE), bem como a demência. Além disso, as CMBs também estão presentes em indivíduos saudáveis de idade avançada e ainda podem se manifestar em indivíduos com perturbações do humor [2–5].

Este capítulo aborda na secção 1.1 a relação entre a doença cerebrovascular deste estudo (SVD) e a demência, o impacto sócio-económico e os principais problemas relacionados com o seu diagnóstico. Ainda, refere a motivação inerente a esta tese. Nas secções 1.2 e 1.3 são mencionados os objetivos subjacentes à elaboração da tese e a estrutura deste trabalho escrito, respetivamente.

1.1 Contextualização do Problema e Motivação

A demência é uma patologia que atinge principalmente a população idosa, cuja memória e as capacidades cognitivas são seriamente afetadas, interferindo progressivamente com a sua autonomia diária. Esta doença afeta mais de 46 milhões de pessoas em todo o mundo, com um crescente impacto nos idosos, nas suas famílias e na sociedade a nível económico, com um valor estimado em cerca de \$818 biliões USD [6]. Devido ao envelhecimento da população, antevê-se que o número de pessoas com demência triplique até 2050, a menos que estes efeitos sejam em parte inibidos com os avanços tecnológicos [6]. A Demência Vascular representa o segundo tipo mais comum de demência e corresponde a uma disfunção cognitiva global grave, cujo principal percursor vascular é a SVD [7]. As disfunções cognitivas vasculares (do inglês, *Vascular Cognitive Impairment*, VCI) referemse a qualquer declínio cognitivo secundário proveniente de uma doença cerebrovascular, cujo quadro clínico é determinado por um distúrbio no fluxo sanguíneo [8].

Inicialmente, a maioria das técnicas de Imagem por Ressonância Magnética (IRM) eram aplicadas com grande foque na patogénese dos grandes vasos, devido à facilidade com que estes são observados *in vivo*. Recentemente, os pequenos vasos têm demonstrado uma grande relevância clínica, porém, a avaliação destes permanece limitada devido às suas pequenas dimensões, existência de estruturas semelhantes e grande diversidade de manifestações clínicas da doença [9]. A inspeção visual das CMBs em IRM é um processo demorado e propenso a erros. Desta forma, muitas vezes torna-se impraticável em exames de rotina [10].

Nos últimos anos, diversos métodos baseados nas técnicas de visão computacional e processamento de imagem têm sido desenvolvidos, a fim de otimizar a sensibilidade na deteção automática das CMBs [11]. Os métodos de aprendizagem automática tradicional apresentam um desempenho de baixo nível, dado que a extração manual das características pode não representar por completo a complexidade do objeto a detetar. Assim sendo, existe uma dificuldade acrescida em melhorar o seu desempenho na projeção de mais características e expansão dessas características, para novos conjuntos de dados e tipos de doenças. Atualmente, os métodos de aprendizagem automática profunda (alto nível) são considerados promissores e mostram grandes vantagens, tanto no desempenho quanto na reprodutibilidade, no entanto requerem um número avultado de dados e um elevado custo computacional, o que dificulta bastante a sua implementação a nível clínico [12]. Desta forma, verifica-se a necessidade de implementar um protocolo que agilize o processo de deteção e quantificação de forma automática, rápida e eficaz das CMBs em pacientes com SVD. Para tal, é essencial a otimização de um algoritmo que permita: (1) a deteção com precisão dos segmentos referentes às CMBs, para quantificar o respetivo volume; (2) facilitar o processo de classificação dos dados; (3) o acesso a nível clínico e (4) a minimização de Falsos Positivos (FP).

A imagem ponderada por suscetibilidade (SWI) explora as diferenças de suscetibilidade magnética entre tecidos e, consequentemente, aumenta o contraste da desoxihemoglobina, do ferro e das calcificações em relação ao parênquima cerebral [13, 14]. Deste modo, a motivação subjacente à utilização desta técnica deve-se ao facto, de esta ser considerada uma das técnicas mais poderosas na deteção das CMBs [15]. Contudo, a influência de diversos fatores na quantificação destas microestruturas ainda não foram explorados. É essencial reconhecer os problemas que se destacam na deteção das CMBs para que seja possível evitar a deteção de estruturas mimetizantes. Em particular é necessário reconhecer (1) a semelhança das propriedades morfológicas das CMBs com outras estruturas no cérebro, tendo como exemplo a deposição de ferro nos gânglios da base, vasos sanguíneos, ausência de sinal devido à baixa compensação de fluxo, calcificações e artefactos que resultam de falhas na reconstrução da imagem; (2) a diversidade de tamanhos e (3) a sua distribuição generalizada em exames de IRM [16].

Em suma, o desenvolvimento de algoritmos que permitam a deteção e quantificação das CMBs e, posteriormente, a compreensão dos fenómenos patológicos inerentes à SVD é crucial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de tratamentos das CMBs.

1.2 Objetivos

Este projeto não vem em continuidade de teses anteriores e tem como objetivos:

- 1. Analisar teoricamente o protocolo de aquisição clínica existente para SWI em termos de sensibilidade na deteção das CMBs;
- Testar diferentes opções de pré-processamento de SWI, com base nos dados coletados de SWI provenientes de um grupo reduzido de pacientes com SVD;
- 3. Manipular e aplicar diferentes máscaras de fase para melhorar a sensibilidade à deteção das CMBs em SWI;
- Testar aplicação de dois métodos de aprendizagem automática na classificação das CMBs.

1.3 Estrutura da Tese

Esta tese está organizada em seis capítulos. O primeiro capítulo enquadra o leitor sobre o problema e a motivação subjacentes à elaboração deste estudo, assim como os objetivos delineados para esta tese. No segundo capítulo são abordados os fundamentos teóricos necessários à compreensão deste projeto, nomeadamente conceitos sobre as CMBs, a SVD, as imagens de ressonância magnética, SWI e os métodos de aprendizagem automática. Em seguida, a fim de finalizar o conteúdo teórico, o terceiro capítulo apresenta o estado de arte, sintetizando os estudos até agora realizados para a deteção de CMBs. O quarto capítulo expõe as técnicas implementadas no pré-processamento de SWI e a abordagem proposta. No quinto capítulo apresentam-se os resultados obtidos e uma breve discussão dos mesmos. Por fim, no sexto capítulo são expostas as conclusões finais, as principais limitações encontradas e implementações futuras que poderão ser desenvolvidas na perspetiva do seguimento deste projeto.



Conceitos Teóricos

Este capítulo aborda três temáticas fundamentais para a contextualização do leitor. Em primeiro lugar, faz-se uma breve abordagem sobre a SVD e os seus biomarcadores imagiológicos, em particular as CMBs. De seguida, são abordados alguns conceitos sobre a ressonância magnética e as particularidades inerentes à sequência de ressonância magnética utilizada, SWI. Por último, apresentam-se de forma resumida alguns conceitos sobre aprendizagem automática, bem como faz-se um levantamento do pré-processamento aplicado nas imagens para posterior utilização na aprendizagem automática.

2.1 Doença dos Pequenos Vasos

2.1.1 Definição e Classificação

Ainda não foi estabelecida uma definição, de forma consensual, acerca da doença dos pequenos vasos. Contudo, esta doença engloba todos os processos fisiopatológicos que afetam as pequenas artérias, arteríolas, vénulas e capilares, localizados no parênquima cerebral ou no espaço subaracnóide, cujo diâmetro varie entre 5 µm e 2 mm [9, 17].

2.1.2 Subtipos

Em diferentes contextos, o termo SVD pode representar diversos significados consoante os fenómenos patológicos, as características clínicas e os aspetos neuroimagiológicos [17].

Etiopatogenicamente, SVD é classificada em seis subtipos conforme está indicado na tabela 2.1. Desta classificação, os subtipos um e dois relacionados com as situações esporádicas de SVD (do inglês, *Sporadic Small Vessel Disease*, sSVD) são os que se manifestam com maior frequência. Uma minoria possui causa monogénica e, de acordo com a tabela 2.1, está relacionada com o subtipo três. Dentro deste subtipo a patologia mais comum é designada por leucoencefalopatia e enfartes subcorticais com arteriopatia autossómica dominante cerebral (do inglês, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Ischaemic Strokes and Leukoencephalopathy*, CADASIL) [17, 18].

Subtipos	Classificação	Exemplos
1	Arterioesclerose ou arteripatia hipertensiva	
2	Angiopatia Amilóide Cerebral (esporádica e hereditária)	
3	Hereditária/Genética	CADASIL ^a CARASIL ^b MELAS ^c Doença de Fabry
4	Inflamatória/Doença dos pequenos vasos imunologicamente mediadas	Vasculites do sistema nervoso
5	Colagenose Venosa	
6	Outras SVD	Angiopatia pós-radiação

Tabela 2.1: Classificação etiopatogénica da doença dos pequenos vasos em seis subtipos.

^a Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy

^b Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy

^c mitochondrial encephalopathy with latic acidosis and stroke-like episodes

Neste projeto são analisados apenas dois subtipos de SVD referidos na tabela 2.1, nomeadamente a arterioesclerose ou arteriopatia hipertensiva (subtipo um) e uma das causas genéticas, CADASIL (subtipo três). Desta forma, será dado menor ênfase aos processos patológicos e características principais dos restantes subtipos da SVD.

2.1.2.1 SVD esporádica (sSVD)

Quando a doença surge de forma esporádica, esta pode contribuir para o desenvolvimento de AVC, VCI, demência, depressão e deficiências motoras [19, 20].

Este tipo de SVD está dividido nos seguintes dois subtipos (conforme mencionados na tabela 2.1):

• Subtipo 1- Arteriosclerose (ou doença hipertensa)

Geralmente, o subtipo um está associado a fatores de risco preponderantes, como a idade e a hipertensão, no entanto, outros fatores podem estar relacionados, como fumar, inatividade física e diabetes [9]. Do ponto de vista histológico, ocorre a modificação das paredes dos vasos com a degradação fibrinóide, originando microateromas (manifestações distais de aterosclerose) e microaneurismas [17]. A hipertensão está relacionada com o desenvolvimento de demência [20] e o número de CMBs aumenta com o grau de hipertensão, correlacionando-se com outras sequelas de hipertensão grave, incluindo hipertrofia ventricular esquerda [19]. Este subtipo afeta predominantemente as pequenas artérias perfurantes que terminam na substância branca e cinzenta profunda dos núcleos [21]. Um indivíduo hipertenso é facilmente identificado nas imagens SWI, uma vez que os vasos sanguíneos que penetram os núcleos da base são muito finos e, o aumento de pressão, causa a rotura destes mesmos vasos e, consequentemente, o seu sangramento [22].

• Subtipo 2- Angiopatia amilóide cerebral (CAA) esporádica e hereditária

Esta condição degenerativa associada à doença de Alzheimer é caracterizada pela agregação progressiva da proteína amilóide β A4 nas paredes das arteríolas, bem como capilares corticais e leptomeningenais [17]. Além de estar associada ao Alzheimer, pode causar hemorragia lobar espontânea em idosos, comprometer a cognição e promover demência ou défices neurológicos transitórios. Neste subtipo, a quantidade de CMBs é superior em relação aos restantes subtipos [19].

2.1.2.2 Subtipo 3- CADASIL

A origem desta doença autossómica dominante hereditária provém da mutação do gene NOTCH3, localizado no cromossoma 19 responsável pela codificação de um recetor transmembranar primário, que é expresso nas células do músculo liso. Estas mutações estão associadas à perda progressiva da integridade das células musculares lisas dos pequenos vasos, que por sua vez contribuem para a escassa irrigação de determinadas regiões do cérebro [18].

As manifestações clínicas são as mais variadas, onde os sintomas típicos são os seguintes [19]:

- Eventos isquémicos subcorticais recorrentes na vida adulta: ataque isquémico transitório/AVC;
- Perda progressiva de capacidades cognitivas, que afetam principalmente a função executiva;
- Enxaqueca com aura no início da idade adulta;
- Convulsões;
- Distúrbios do humor, apatia, depressão, entre outros sintomas psiquiátricos;
- Demência;
- Hemorragia sintomática em pacientes com CADASIL sem hipertensão (embora exista poucos casos reportados).

Este subtipo de SVD é caracterizado por ser uma das maiores causas de morbilidade em idade jovem, com um défice cognitivo vascular e enfartes lacunares cerebrais que aparecem na ausência de hipertensão e outros fatores de risco cardiovasculares. A partir dos 40/50 anos, estima-se que cerca de 31% a 73% dos doentes que estejam diagnosticados com CADASIL apresentem CMBs [19].

2.1.3 Características e Patogénese de SVD

SVD é uma patologia de progressão lenta que afeta as regiões frontais-subcorticais, cujas principais manifestações sintomáticas são a perda de velocidade de processamento mental, a alteração das funções cognitivas, o desempenho motor e a regulação do humor. Podem ainda estar incluídos sintomas como os défices na linguagem, memória, atenção e nas habilidades visoespaciais. Os indivíduos com SVD em comparação com outros indivíduos com envelhecimento saudável, correm um risco aumentado de declínio cognitivo, e, por fim, de demência [5]. O conjunto de processos patológicos que desencadeiam a doença permanecem ainda pouco evidentes, e, portanto, é necessário mais investigação de forma a promover uma melhor compreensão do seu envolvimento em distúrbios neurológicos e neurovasculares. A doença de pequenos vasos deve ser o alvo principal para estratégias preventivas e de tratamento, visto ser uma das principais causas do declínio cognitivo e perda funcional em idosos [17]. Resumidamente, na figura 2.1 está ilustrado um esquema representativo do conjunto de acontecimentos que caracteriza a patogénese dos pequenos vasos e os seus efeitos na IRM.



Figura 2.1: Patogénese das lesões cerebrais provocadas pela SVD e respectivas manifestações em diferentes tipos de IRM. FLAIR= *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*, WM= Substância Branca (do inglês, *White Matter*), GM= Substância Cinzenta (do inglês, *Grey Matter*) [Adaptado de [17]]. Em destaque a vermelho estão representadas as vias patológicas associadas às CMBs (objetivo central de estudo deste projeto).

2.1.4 Métodos de diagnóstico da SVD através de neuroimagem

A dificuldade em visualizar *in vivo* os pequenos vasos acentua a complexidade do diagnóstico da SVD. Recorrendo à neuroimagem torna-se possível a visualização das principais manifestações imagiológicas desta patologia, nomeadamente as hiperintensidades na substância branca, os espaços perivasculares aumentados, as macrohemorragias, as microhemorragias, as lacunas (cavidades cheias de fluído de formato irregular), a atrofia cerebral, os microenfartes corticais e algumas lesões localizadas na região subcortical, como enfartes subcorticais recentes [5, 9, 17, 23]. Ainda através de IRM é possível avaliar a progressão da SVD. Na figura 2.2 são apresentadas as principais características da SVD representativas de biomarcadores imagiológicos derivados da imagem estrutural convencional.



↑ Aumento de sinal ↓ Diminuição de sinal ↔ Sinal isointenso

Figura 2.2: Lesões características da SVD em neuroimagem estrutural convencional. Em destaque a vermelho está esquematizada a influência de uma sequência ponderada por suscetibilidade magnética na deteção das CMBs. WM= Substância Branca (do inglês, *White Matter*), DWI= Imagem Ponderada em Difusão (do inglês, *Diffusion Weighted Imaging*), FLAIR= *Fluid Attenuation Inversion Recovery*, GRE= Gradiente Eco [Adaptado de [23]].

De acordo com a figura 2.2, as microlesões hemorrágicas não são detetáveis em IRM não ponderadas em suscetibilidade magnética, nomeadamente as sequências DWI, FLAIR, T2 e T1. No caso das sequências ponderadas por suscetibilidade magnética (T2* e SWI), a ausência de homogeneidade de campo magnético, em torno da CMB, ocorre devido ao conteúdo destas microlesões ser paramagnético, contribuindo para o rápido decréscimo do sinal de RM [20], como assinalado na figura 2.2.

Na secção 2.2 serão abordadas em mais detalhe as propriedades físicas da suscetibilidade magnética e a sequência SWI. Das estruturas assinaladas na figura 2.2, nesta tese apenas serão aprofundadas as microhemorragias (assinaladas a vermelho).

2.1.5 Microhemorragias Cerebrais (CMBs)

2.1.5.1 Definição

Em termos etiológicos, as microhemorragias cerebrais (do inglês, *Cerebral Microbleeds*, CMBs) ocorrem devido à rotura dos pequenos vasos, induzindo a acumulação de hemossiderina parenquimatosa em macrófagos perivasculares, de tamanhos variados. Assim sendo, estas microestruturas estão localizadas na proximidade de estruturas vasculares [17, 22, 24].

As CMBs são caracterizadas de distintas formas através de métodos imagiológicos, consoante a sequência de IRM seleccionada, a patologia existente e a escala que contribui para a sua classificação. Resumidamente, as CMBs em casos de SVD são definidas pelos seguintes critérios [22–25]:

- Lesões hipoitensas e homogéneas em IRM ponderadas em suscetibilidade magnética;
- Redondas ou ovais (excluindo as estruturas tubulares ou lineares, como os vasos sanguíneos, o sangue subaracnóideo cortical e a siderose cortical superficial);
- Diâmetro inferior a 10 mm. Quando o diâmetro é superior é considerada uma macrohemorragia;
- Efeito *blooming* em IRM ponderadas em suscetibilidade, que consiste no aumento do tamanho das CMBs em comparação com o seu tamanho real, devido ao dipolo magnético produzido em torno do foco da lesão;
- Ausência de sinal hiperintenso nas sequências ponderadas em T1 e T2, visto que as malformações cavernosas são hiperintensas em T2 e melanoma metastático hiperintenso em T1;
- Envolvimento parcial da lesão com o parênquima normal, de forma a incluir lesões corticais muito superficiais;
- Distinção de estruturas mimetizantes (cálcio, depósitos de ferro e artefactos de suscetibilidade do tecido circundante);
- História clínica excluindo lesão axonal difusa traumática, dado que após o traumatismo craniano esta lesão pode ser causa secundária das CMBs. Assim, a história clínica permite distinguir as CMBs traumáticas secundárias de CMBs causadas por SVD.

A classificação confiável da presença, da quantidade e da distribuição anatómica das CMBs no cérebro é extremamente importante. Nem sempre isto se verifica, uma vez que muitas unidades de pesquisa usam métodos internos de classificação das CMBs [26]. Assim sendo, existem duas escalas padronizadas desenvolvidas para o auxílio na classificação visual das CMBs de forma reproduzível, nomeadamente a escala MARS (do inglês, *Microbleed Anatomical Rating Scale*) [26] e a escala BOMBS (do inglês, *Brain Observer Microbleed Scale*) [27]. Nestas duas escalas existem duas etapas: (1) a identificação da CMB e (2) o registo da distribuição de CMBs no cérebro de acordo com um esquema anatómico [22].

CAPÍTULO 2. CONCEITOS TEÓRICOS

As CMBs podem ser classificadas de duas maneiras: "certas" ou "incertas" no caso da escala BOMBS, enquanto que na escala MARS são atribuidas como "definidas" ou "possíveis". A escala MARS categoriza a distribuição das CMBs por lobos cerebrais, contabilizandoas tendo em conta a definição anatómica convencional das regiões profundas, lobares e infratentoriais [24]. Nesta escala, as CMBs "definidas" são estabelecidas, como pequenas lesões maioritariamente circulares e eventualmente elípticas, cujo diâmetro varia entre 2 a 10 mm. Em contrapartida, a escala BOMBS não estabelece um limite inferior para o diâmetro das CMBs, sendo definido como <5 mm ou 5-10 mm e, ainda, define o critério de diagnóstico para CAA [28, 29]. Segundo Wang *et al.* [30] geralmente o diâmetro das CMBs varia entre 2-5 mm e esporadicamente 10 mm.

Na figura 2.3 está ilustrada a imagem representativa de cada uma das escalas. A escala MARS define a distribuição espacial das CMBs por lobos, enquanto que a escala BOMBS representa a disposição das CMBs pelo córtex e pelas regiões subcorticais.



Figura 2.3: Classificação visual das CMBs através das escalas (A) MARS e (B) BOMBS. B: Tronco Cerebral (do inglês, *Brain Stem*), Bg: Gânglios da Base (do inglês, *Basal Ganglia*), C: Cerebelo, Cc: Corpo Caloso, DPWM: Substância Branca Periventricular Profunda (do inglês, *Deep Periventricular White Matter*), Ec: Cápsula Externa, F: Lobo Frontal, I: Ínsula, Ic: Cápsula Interna, O: Lobo Occipital, P: Lobo parietal, T: Lobo Temporal, Th: Tálamo (do inglês, *Thalamus*) [Adaptado de [27, 31, 32]].

Tipicamente, as CMBs não têm uma distribuição espacial simétrica, contudo, podem manifestar-se bilateralmente. As regiões onde existe uma maior probabilidade de surgir as CMBs são as seguintes [24, 30]:

- A região supratentorial lobar: as CMBs encontram-se no córtex, na substância branca subcortical, bem como nas fibras "U" subcorticais. No entanto, consoante a máquina de IRM por vezes, na região do córtex a resolução das imagens fica comprometida, o que dificulta a perceção da quantidade de CMBs nessa região. Segundo Loehrer *et al.* [33], esta distribuição pode estar relacionada com o genótipo da apoliproteína;
- A região supratentorial profunda: as CMBs manifestam-se predominantemente nos gânglios da base, na cápsula interna e externa, no tálamo, no corpo caloso, na substância branca profunda e periventricular;
- A região infratentorial: inclui o tronco cerebral e o cerebelo;
- As regiões profunda e lobar: as CMBs mistas partilham características similares com as CMBs profundas.

Na figura 2.4 pode ser observado a distribuição periférica (lobar) e profunda das CMBs no cérebro.



Figura 2.4: As CMBs podem assumir uma distribuição profunda como se destaca na figura (A) e lobar como se observa assinalado na figura (B). De notar que na figura (A) apresenta localização mista: CMBs profundas e lobares [Adaptado de [34]].

2.1.5.2 Estruturas mimetizantes

Nas imagens ponderadas por suscetibilidade magnética existem estruturas semelhantes às CMBs, tanto em relação ao tamanho, como na intensidade e na forma. Na inspecção visual existem estruturas mimetizantes, cuja exclusão imediata é possível, particularmente a foice (linha central do cérebro), os sulcos, os ventrículos, o córtex motor e veias intracranianas perto dos ventrículos. Caso não exista um o efeito de *blooming*, ou seja, um aumento significativo da perda de sinal, entre as imagens ponderadas em T2 e as imagens ponderadas por suscetibilidade é possível distinguir as CMBs das estruturas mimetizantes nestas imagens [22].

As estruturas mimetizantes das CMBs que se destacam são [25]:

- As calcificações e os depósitos de ferro: A dificuldade acresce na exclusão das calcificações cerebrais e dos depósitos de ferro, dado que surgem como pequenas lesões hipointensas nas imagens ponderadas por suscetibilidade. O conhecimento prévio das regiões preferenciais das calcificações pode facilitar a sua exclusão. Estas regiões englobam a glândula pineal, o plexo coroideu, a duramáter e a parte interna dos gânglios da base bilaterialmente. Ainda assim, é essencial reconhecer que, tanto nestas regiões como, na parte externa dos gânglios da base pode surgir em simultâneo depósitos de ferro;
- A ausência de sinal nos vasos sanguíneos piais: observados na secção transversal dos sulcos corticais é distinguido das CMBs, devido à sua localização nos sulcos, bem como à sua continuidade ao longo dos cortes contíguos, principalmente visível na imagem de Projeção de Intensidade Mínima (do inglês, *Minimum intensity projection*, mIP), que é abordada de forma mais detalhada na secção 2.2. Um vaso perpendicular ao plano da imagem pode ser confundido com uma CMB, quando observado num único corte. Em cortes contíguos, um vaso surge muitas vezes como uma lesão elíptica hipointensa, enquanto que uma CMB aparece como se emergisse sem qualquer tipo de ligação a outras estruturas e desaparece no máximo entre dois a três cortes adjacentes, dependendo da espessura do corte (caso seja de 2 mm);
- O volume parcial: os artefactos devido ao volume parcial, dos ossos da caixa craniana podem confundir a interpretação das CMBs, especialmente nos lobos temporal e frontal;
- As malformações cavernosas: podem ser consideradas uma causa secundária da CMB, mas são distinguíveis nas sequências ponderadas em T1 e T2;
- A lesão axonal difusa: ocorre devido ao traumatismo craniano provoca o aparecimento de CMBs de causa secundária, distinguíveis das CMBs primárias, como anteriormente referido;
- O melanoma metastático no cérebro: surge hipointensa nas imagens ponderadas por suscetibilidade magnética. Pode ser detetada pelo edema circundante ou pela hiperintensidade nas imagens ponderadas em T1. Contudo, quando surge em pequenas dimensões e na ausência de edema, pode ser confundido com uma CMB.
2.1.5.3 Patofisiologia da CMB

Neste momento, ainda está sob avaliação o papel das CMBs na função neurodegenerativa, o risco associado a futuros eventos cerebrovasculares e a sua fisiopatologia. A função executiva parece estar particularmente associada à quantidade de CMBs, mas também foram relatados défices cognitivos, na memória, na velocidade psicomotora e na atenção. A presença de múltiplas CMBs contribui significativamente para o aumento do risco de um indivíduo desenvolver demência ou hemorragia intracerebral [19, 20]. Em contrapartida, a presença de uma CMB não é consistentemente associada a défice cognitivo [8, 20]. As CMBs podem ser facilmente ignoradas como sintomas e sinais semelhantes das hemorragias subaracnóideas, a menos que os pacientes apresentem sintomas mais óbvios, como dor de cabeça seguida de vómito. Esses sintomas podem piorar ou ocorrer subitamente, com base na distribuição e carga das CMBs. Os pacientes que têm CMBs podem vir a desenvolver défices cognitivos, disfunções neurológicas, incapacidades a longo prazo, bem como um aumento da pressão intracraniana, devido ao mau funcionamento do sistema sanguíneo que, consequentemente causa hemorragias [35].

A localização das CMBs pode ser bastante variada, no entanto apresenta uma localização preferencial consoante a patologia associada a este biomarcador. No caso da patologia CADASIL, as CMBs assumem predominância no tálamo bilateral, embora também possam estar presentes na substância branca subcortical e em outros núcleos cinzentos profundos. Ou seja, esta doença pode ser detectada na região cerebral profunda. A importância do estudo do CADASIL advém da sua utilidade na compreensão da patogénese de sSVD [18]. Quanto à doença hiperintensa a distribuição das CMBs ocorre na região infratentorial e na substância branca profunda, nomeadamente gânglios da base, tálamo, cerebelo e tronco cerebral [22]. Por outro lado, as regiões preferenciais das CMBs na doença CAA são as lobares (cortical-subcortical) [22].

2.2 Ressonância Magnética

A RM baseia-se na excitação de spin nuclear dos átomos de hidrogénio presente nas moléculas de água existentes no nosso corpo através da emissão de radiofrequência (RF), a fim de produzir sinal imagiológico. O desenvolvimento de técnicas de RM baseadas em suscetibilidade magnética surgiu em meados dos anos 90 e desde então tem se constatado um enorme desenvolvimento do contraste baseado na suscetibilidade magnética, bem como tem sido dada uma maior relevância à deteção de CMBs [24, 36].

2.2.1 Suscetibilidade magnética

A suscetibilidade Magnética (χ) é uma propriedade intrínseca do tecido, que representa o grau de magnetização do material, quando este é exposto a um campo magnético externo uniforme B_0 . As diferenças de suscetibilidade magnética ($\Delta \chi$) entre tecidos originam perturbações no campo magnético local (ΔB), contribuindo desta forma para um efeito mensurável no sinal das IRM [37].

A magnetização induzida (M) num objeto com $\chi \ll 1$ quando exposto a um campo magnético uniforme, é dada pela seguinte expressão [38]:

$$M = \chi B_0 / \mu_0 \tag{2.1}$$

onde χ : suscetibilidade magnética; μ_0 : permeabilidade no vácuo; B_0 : campo aplicado.

Desta forma, é evidente que a magnetização induzida é diretamente proporcional ao campo aplicado B_0 e à suscetibilidade magnética.

Um objeto quando colocado no campo magnético de um sistema de ressonância magnética fica magnetizado e, consequentemente, perturba o padrão do campo magnético, que por sua vez, depende da forma e orientação do objeto [36].



Figura 2.5: Representação da diferença entre os dipolos das substâncias paramagnéticas e diamagnéticas. A orientação das substâncias paramagnéticas alinha com a mesma direção do campo magnético B_0 e no caso das substâncias diamagnéticas alinha na direção oposta [Adaptado de [39]].

Os tecidos biológicos são classificados como diamagnéticos (p.e, calcificações) ou paramagnéticos (p.e, ferro e CMBs), dependendo do seu conteúdo molecular e microestrutura, o que implica que a sua suscetibilidade magnética seja negativa ou positiva, respectivamente. De acordo com a suscetibilidade positiva ou negativa, as substâncias são atraídas ou repelidas em relação às linhas do campo magnético B_0 . Esta distinção está representada na figura 2.5.

A perda de sinal associada à susceptibilidade magnética, ocorre devido à distorção do campo magnético local e alteração da fase de magnetização do tecido local [40]. No caso de um objeto paramagnético perfeitamente esférico sob aquisição isotrópica, este padrão pode-se alongar na direção do campo magnético principal das imagens ponderadas por suscetibilidade, devido ao perfil da sua perturbação no campo externo não ser esférico [41]. A perda de sinal das veias aumenta na sequência SWI, pois contém desoxihemoglobina que é paramagnética.

2.2.2 Princípios da Imagem Ponderada em Suscetibilidade Magnética (SWI)

A sequência SWI era originalmente designada por venografia BOLD em 1997 [40] e a partir do estudo de Haacke *et al.* 2004 [42] passou a ser definida por SWI.

Atualmente, cada vez mais esta sequência está incorporada nos protocolos clínicos de RM transmitindo informação útil na avaliação de vários distúrbios neurológicos, incluindo o TCE, os distúrbios hemorrágicos, as malformações vasculares de baixo fluxo, o AVC, as calcificações intracranianas, os depósitos de ferro, os tumores cerebrais e as CMBs [43–45].

A sequência SWI consiste numa sequência gradiente eco (GRE) *Spoiled* tridimensional de alta resolução espacial, totalmente compensada por fluxo e com um tempo de eco (TE) longo [20, 46]. A sequência GRE *Spoiled* suprime a magnetização transversal no final de cada TR, com a finalidade de eliminar as heterogeneidades indesejáveis do ciclo anterior [47]. A compensação total do fluxo é necessária nas três direções espaciais, dado que permite a redução das perdas do sinal sanguíneo, induzidas pelo fluxo desfasado (devido a TE longo) [40].

Esta modalidade usa a natureza intrínseca dos campos magnéticos locais, para aprimorar o contraste da imagem, ou seja, melhorar a visibilidade de várias fontes de suscetibilidade existentes nas imagens de magnitude original e fase, a fim de facilitar a interpretação do diagnóstico [13]. As sequências GRE não têm a capacidade de reorientar os spins desfasados pelas heterogeneidades do campo magnético e, desta forma, são sensíveis às diferenças na suscetibilidade do tecido [48].

A figura 2.6 esquematiza as diferentes imagens agregadas à sequência SWI e como esta é obtida, através de técnicas de pós-processamento.



Figura 2.6: Esquematização das diferentes imagens agregadas à sequência SWI [Adaptado de [13, 48]].

Tal como ilustrado na figura 2.6:

1 Imagem de fase

Para um sistema de aquisição "canhoto" da sequência de gradiente eco, o sinal de fase adquirido é dado pela seguinte equação [13]:

$$\varphi(r) = \gamma \Delta B(r) TE + \varphi_0(r)$$
(2.2)

onde:

 ΔB : variação do campo magnético; γ : razão giromagnética; TE: tempo de eco; $\varphi_0(r)$: deslocamento da fase relacionado com a sensibilidade da bobina e condutividade do tecido.

A imagem de fase não está apta para fins de diagnóstico, dado que a variação do campo magnético contém componentes induzidas por fontes globais (p.e, interface ar-tecido) e fontes locais (p.e, distribuição da suscetibilidade nos tecidos). Para além dos artefactos existentes provenientes das fontes globais, a heterogeneidade do campo magnético influencia os efeitos das mudanças de fase locais, provocando um deslocamento de fase indesejado a baixas frequências espaciais [49].

Assim sendo, a imagem de fase necessita ser filtrada com um filtro passa-alto, a fim de remover essas pequenas flutuações de baixa frequência espacial.

2 Imagem de fase filtrada

Geralmente, na aquisição das sequências SWI, as imagens de fase já vêm filtradas devido à aplicação de um filtro passa-alto homódino 2D, com a finalidade de eliminar os artefactos indesejados [49]. Numa das etapas de pós-processamento das imagens SWI, a imagem de fase filtrada é normalizada entre $-\pi e \pi$, para à posteriori originar as máscaras de fase.

A imagem de fase filtrada pode ser utilizada para melhorar o contraste entre os tecidos com diferentes suscetibilidades. A relação linear entre as variações de suscetibilidade e o sinal de fase, num sistema "canhoto", encontra-se representado na seguinte equação [50]:

$$\varphi = \gamma \times \Delta \chi \times B_0 \times TE \tag{2.3}$$

onde:

 γ : razão giromagnética; B_0 : campo magnético uniforme; TE: tempo de eco; $\Delta \chi$: variação de suscetibilidade magnética.

O valor de fase depende de TE e da intensidade de campo para variar a suscetibilidade [51]. A imagem de fase não depende de FA e, consequentemente, é independente das heterogeneidades de B_1 [52].

A imagem de fase filtrada permite que haja diferenciação entre as substâncias diamagnéticas ($\Delta \chi < 0$) e as substâncias paramagnéticas ($\Delta \chi > 0$) [53], uma vez que apresentam intensidades opostas nestas imagens. A cor estabelecida para cada uma destas substâncias depende do sistema de referência, definido pelo fabricante da máquina de RM. O sistema pode ser considerado como "canhoto" ou "destro". No caso da *Siemens*, o esquema de referência aplicado é o "canhoto", em contrapartida a *GE* e a *Philips* estabelecem o esquema de referência "destro". Assim sendo, nas imagens de fase provenientes da *Siemens*, como neste estudo, os compostos sanguíneos surgem hiperintensos e as calcificações permanecem hipointensas, caso contrário apresentam intensidades com valores opostos [40, 44, 54].

Quando no mesmo vóxel surge um sinal heterogéneo (hiperintenso e hipointenso) revelam-se dúvidas quanto à sua classificação, recorre-se ao Tomografia Computorizada (TC) para definir o seu conteúdo magnético. No entanto, deve-se ter em conta que é desejável evitar a administração de radiação e por conseguinte, evitar a aquisição da TC.

3 Máscara de fase

As máscaras de fase são criadas através da manipulação das imagens de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$. Estas imagens são escaladas entre zero e um, em vista de realçar uns tecidos e atenuar outros, de acordo com as diferentes suscetibilidades [48]. Assim sendo, a máscara de fase é projetada para suprimir os píxeis que possuem determinadas fases, baseando-se na relação linear entre a evolução da fase e a suscetibilidade magnética [50]. A máscara de fase pode ser negativa, positiva ou sigmóide, de acordo com os píxeis suprimidos ou realçados.

A figura 2.7 ilustra os gráficos representativos do comportamento das máscaras de fase negativa, positiva e sigmóide. O gráfico da máscara sigmóide na figura 2.7, corresponde a um exemplo ilustrativo de um sistema de referência de aquisição de IRM "destro".



Figura 2.7: Gráficos das máscaras de fase negativa, positiva e sigmóide, definidas entre zero e um, de acordo com os valores de fase [Adaptado de [50]].

• Máscara Negativa

Se a fase mínima de interesse for negativa, por exemplo $-\pi$, a máscara de fase é projetda da seguinte forma [42]:

$$f(x) = \begin{cases} \frac{\varphi(x) + \pi}{\pi} & \varphi < 0 \text{ (nota } \varphi(x) \text{ é a fase na posição } x) \\ 1 & \varphi \ge 0 \end{cases}$$
(2.4)

Quando se aplica este filtro os píxeis com fase - π são completamente suprimidos, enquanto que entre - π e zero, os píxeis são parcialmente suprimidos. Quando $0 < \varphi(x) < \pi$, as fases positivas são favorecidas, com base no gráfico da figura 2.7.

• Máscara Positiva

Se a fase máxima de interesse é positiva, por exemplo $+\pi$, então a máscara de fase é projetada para ser [42]:

$$f(x) = \begin{cases} \frac{\pi - \varphi(x)}{\pi} & \varphi \ge 0 \text{ (nota } \varphi(x) \text{ \'e a fase na posição } x) \\ 1 & \varphi < 0 \end{cases}$$
(2.5)

As fases com valores entre zero e $+\pi$ são linearmente suprimidas entre zero e um. Quando $-\pi < \varphi(x) < 0$, as fases negativas são favorecidas, com base no gráfico da figura 2.7.

• Máscara Sigmóide

A fórmula utilizada para calcular esta máscara é a seguinte[50]:

$$f(x) = \frac{1}{1 + exp(-a(\varphi(x) - b))}$$
(2.6)

Das máscara referidas, a máscara sigmóide é a que permite permite que haja um maior controlo da janela de contraste, visto que os parâmetros "a" e "b"' podem variar. Segundo Barbosa *et al.* [50], existem valores para esses parâmetros que propiciam uma melhor relação de contraste/ruído, mencionados na secção 3.1.

4 Imagem de magnitude

A imagem de magnitude é sensível aos tempos de relaxação, que medem o tempo que a magnetização demora a voltar ao equilíbrio, após a aplicação de um impulso de RF [49]. Esta imagem possui um contraste extremamente sensível ao sangue venoso, hemorragia e armazenamento de ferro [40].

Porém, este contraste pode ser aprimorado através de técnicas de processamento de imagem, nomeadamente a multiplicação destas imagens com as máscaras de fase (provenientes das imagem de fase filtrada).

5 SWI

Por fim, é obtida a imagem ponderada por suscetibilidade magnética (SWI), que contém simultaneamente informações de magnitude e fase. Esta imagem surge devido à multiplicação da máscara de fase (com valores compreendidos entre zero e um) n vezes sobre a imagem de magnitude, originando um novo contraste nesta imagem. O número n multiplicações deve ser escolhido a fim de otimizar a razão contraste/ruído nas imagens SWI. Geralmente, o valor utilizado na aquisição desta imagem é n=4.

Quanto mais baixo for o contraste na imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$, maior terá de ser o número de multiplicações para otimizar o contraste [42].

6 mIP

Por intermédio das imagens SWI são criadas as imagens de projeção de intensidade mínima (do inglês, *Minimum Intensity Projection*, mIP), através da combinação de quatro ou mais cortes adjacentes.

Estas imagens fornecem um delineamento em alta resolução da arquitetura venosa cerebral, facilitando a visualização da continuidade dos vasos, a vasculatura tortuosa e as anormalidades, para que haja uma diferenciação das CMBs relativamente aos vasos sanguíneos, dado que ambos apresentam hipointensidade na imagem SWI [49]. Ainda, por meio da imagem mIP é possível distinguir as CMBs dos vasos sanguíneos, quando pequenas hipointensidades circulares são observadas muito próximas às bifurcações dos vasos ou adjacentes aos mesmos [22].

2.2.2.1 Parâmetros de IRM

Nas sequências ponderadas por suscetibilidade magnética, a quantidade de CMBs detetadas está fortemente relacionada com os parâmetros das imagens de RM, em especifico (1) a sequência de impulso, (2) a espessura de corte, (3) TE, (4) a resolução, (5) TR, (6) FA (do inglês, *Flip Angle*), bem como (7) o pós-processamento [19, 25, 55].

Relativamente às sequências de impulso destacam-se as sequências ponderadas por suscetibilidade magnética para a deteção das CMBs [56]. A modalidade SWI consegue detetar significativamente mais CMBs (pelo menos 67% a mais) e com maior contraste do que apenas T2*, evidenciando assim um grau de sensibilidade superior [19, 22, 45]. Uma das razões para existir este aumento na deteção das CMBs, deve-se ao facto da espessura do corte na sequência SWI ser mais fina, relativamente à sequência T2* [20].

A visibilidade e o tamanho de algumas CMBs pode ser reduzido, quando a espessura do corte aumenta e os vóxeis não são isotrópicos [28]. Um estudo em indivíduos com CAA, em que se utilizaram espessuras de corte de 1.5 mm a 5 mm, constatou-se que as CMBs tinham aproximadamente o dobro do contraste quando as espessuras de corte eram mais finas [25]. Os cortes finos (1–2 mm) removem os componentes de baixa frequência espacial do campo de fundo e melhora a qualidade da imagem [40, 53].

A sensibilidade às CMBs é em grande parte determinada por TE, uma vez que o tempo de eco reflete a quantidade de tempo que demora a desfasagem. A sensibilidade e o tamanho das CMBs aumentam com tempos de eco longos, visto que estes permitem que haja mais tempo de desfasagem. Contudo, embora aumente o número total de CMBs detetadas, a qualidade imagem pode ficar comprometida, porque a desfasagem provoca o aumento de heterogeneidades do campo magnético e, consequentemente mais falsos positivos [20, 22, 34, 49]. Segundo o estudo de Charidimou *et al.* [4], um TE superior a um 40 ms não parece aumentar a detecção de CMBs significativamente. O tempo de eco depende da intensidade do campo magnético, ou seja, o aumento da intensidade do campo magnético promove a diminuição do tempo de eco [34].

A sequência SWI têm sido adquirida a diferentes intensidades de campo magnético B_0 , nomeadamente 1.5 T, 3 T e 7 T. As razões que contribuem para que SWI com valores mais altos de intensidade de campo seja melhor são: (1) para intensidades baixas de campo magnético, o TE tem que ser mais longo. A aquisição a 3T pode ser executada mais rapidamente do que por exemplo a 1.5 T, adquirindo o sobre as secções e uma resolução isotrópica no plano, no mesmo período de tempo e (2) aumenta a Relação Sinal-Ruído (do inglês, *Signal-to-Noise Ratio*, SNR) [38]. Quanto maior é a intensidade do campo magnético na sequência SWI, maior é o efeito da suscetibilidade magnética, uma vez que estão linearmente correlacionados. Por conseguinte, o SNR aumenta facilitando a visualização de detalhes finos nas estruturas cerebrais [45, 49]. Quando maior é o valor da intensidades de campo magnético a 7 T pode originar distorções no tamanho das estruturas cerebrais com alto teor de ferro, em virtude de aumentar a sensibilidade a heterogeneidades de campos magnéticos em larga escala, contribuindo para os artefatos na imagem [22];

Quanto maior a resolução espacial (em particular com o uso da espessura de corte mais fina), menor é a média do volume parcial que pode interferir na detecção de CMB [25]. A alta resolução ($\sim 1 mm^3$) reduz a desfasagem no vóxel e permite que sejam usados tempos de eco mais longos [53]. A resolução espacial insuficiente pode originar a perda de contraste entre dois tipos de tecidos adjacentes, ou seja a média do volume parcial, em que os dois tipos de tecido são calculados em média num único vóxel [55].

Um valor baixo de FA é desejável para que o líquido cefalorraquidiano apareça mais hiperintenso do que o parênquima circundante [44].

O pós-processamento pode melhorar o contraste entre o tecido cerebral e os depósitos de hemossiderina. Este efeito foi mencionado na subsecção 2.2.2 deste capítulo.

O efeito de *blooming* mencionado na subsecção 2.1.5.1 varia de acordo com os parâmetros da sequência de RM, incluindo intensidade do campo magnético, TE, espessura de corte, resolução espacial e técnicas de pós-processamento [22]. Este efeito nem sempre é proporcional ao tamanho das CMBs e por vezes pode ser superior em lesões menores, dependendo da quantidade de hemossiderina. Em termos de propriedades físicas, o dipolo magnético produzido em torno do foco da lesão origina o aumento da sua visibilidade, visto que a magnetização é desfasada numa grande área circundante da lesão [19].

A redução do *aliasing* de fase pode surgir quando se escolhe um TE mais curto na aquisição de SWI com um eco, contribuindo para o aumento do contraste da imagem com relação a TE mais longos, isto porque a fase é proporcional ao TE.

Em virtude da sequência SWI utilizada neste projecto ser a 3 T, a tabela 2.2 apresenta de forma resumida os parâmetros de aquisição de SWI a 3T em dois estudos diferentes.

Sequência	Espessura da secção (mm)	Resolução no plano (mm)	TR (ms)	TE (ms)	FA (°)	Número de médias	Dimensão da matriz de reconstrução
SWI [45]	1.2	0.5 x 0.5	27	21	15	1	448 x 299
SWI [44]	1.5	1.0 x 0.9	28	20	15	1	256 × 256

Tabela 2.2: Parâmetros de aquisição de SWI a 3 T.

Em geral, os parâmetros de aquisição da sequência SWI são: TR = 25-50 ms, TE = 20-40 ms e FA = 15-20° [48].

2.3 Aprendizagem automática

A aprendizagem automática é uma área da inteligência artificial que inclui métodos capazes de reconhecer padrões através dos dados observados e que, através de parâmetros estimados pelo modelo, permite obter previsões sobre dados ainda não considerados [57]. Geralmente, o processo de aprendizagem automática é constituído por duas fases, em concreto (1) a extração das características dos dados, bem como (2) a sua classificação [58].

2.3.1 Conceitos importantes sobre a aprendizagem automática

A aprendizagem automática pode ser categorizada em três tipos, nomeadamente [59]:

- Aprendizagem supervisionada (ou preditiva): corresponde ao método mais utilizado na aprendizagem automática, no qual o conjunto de dados utilizado é acompanhado pela informação da classe a que pertence, ou seja a cada variável de entrada é associada uma classe (*label*);
- Aprendizagem não supervisionada (ou descritiva): consiste em extrair padrões dos dados observados, sem nenhuma informação prévia acerca do resultado esperado, ou seja, sem os dados estarem associados a uma classe (*label*). Assim, o modelo extrai as características dos dados e agrupa-os em diferentes grupos consoante a sua similaridade;
- Aprendizagem semisupervisionada: refere-se à abordagem híbrida dos métodos anteriormente explicitados. Este método consiste na utilização de uma grande quantidade de dados sem a informação da classe a que pertence, combinados com um número menor de exemplos com essa informação. Uma das razões para o desenvolvimento deste método deve-se ao facto de muitas vezes ser difícil obter dados associados a uma classe, uma vez que consome bastante tempo e esforço.

Nesta secção de aprendizagem automática apenas serão abordados conceitos de aprendizagem supervisionada do modelo, visto que neste projecto apenas foi aplicada essa aprendizagem.

2.3.1.1 Subajuste e sobreajuste

Os algoritmos de aprendizagem automática realizam o ajuste do modelo durante o treino com base nos dados, para que seja possível realizar previsões. Tanto no caso de subajuste (do inglês, *Underfitting*) como sobreajuste (do inglês, *overfitting*) do modelo, o desempenho do classificador fica comprometido graças à existência de parâmetros que não correspondem ao modelo ideal de treino. A figura 2.8 exemplifica graficamente estes dois casos, bem como o caso do ajuste ser ideal para o conjunto de dados.



Figura 2.8: Gráficos representativos do subajuste, ajuste ideal e o sobreajuste. Os eixos x e y consistem nos valores das variáveis. Cada ponto a laranja representa um valor de entrada e a linha azul separa os dados em duas classes [Adaptado de [60]].

O subajuste surge quando o modelo não é suficientemente complexo ou o tempo de treino é reduzido, impossibilitando a captura precisa das características referentes aos dados observados, obtendo previsões incorretas e com um elevado erro de treino. Uma das formas mais eficazes de evitar o ajuste insuficiente é garantir que os modelos sejam mais complexos, adicionando características diferentes ou modificando etapas de préprocessamento dos dados [58]. Por outro lado, o sobreajuste é comumente encontrado em qualquer modelo de elevada complexidade e corresponde ao ajuste excessivo relativamente aos dados treinados com um baixo erro de treino [60, 61]. Idealmente, pretende-se que após o treino do modelo, este consiga extrair as características adequadas, para que haja uma classificação corretamente atribuída aos dados ainda não observados, com o menor erro possível.

2.3.1.2 Avaliação e seleção de modelos

Em geral, o conjunto de dados é dividido em três partes, como visualizado na figura 2.9. A nomenclatura dos conjuntos de validação e teste é usado de forma diferente dependendo dos autores e da aplicação de aprendizagem automática.

- Conjunto de Treino: amostra de dados seleccionada para ajustar o modelo;
- Conjunto de Validação: amostra de dados que regula os parâmetros do classificador evitando o sobreajuste, para que o modelo não esteja excessivamente ajustado aos dados de treino. Isto é, permite que haja uma estimativa da capacidade de generalização do algoritmo, mesmo sem ter acesso ao conjunto de teste real neste processo [62];
- **Conjunto de Teste**: amostra de dados não observada pelo modelo, permitindo assim avaliar o desempenho do classificador.



Figura 2.9: Divisão do conjunto de dados em conjunto de treino, validação e teste [Adaptado de [63]].

Uma das formas de estimar o desempenho do modelo face a um novo conjunto de dados é a validação cruzada. Esta técnica consiste em dividir os dados em subconjuntos mutuamente exclusivos, a fim de garantir que o modelo obtenha o menor erro possível e, consequentemente, maior exatidão. Uma parte dos subconjuntos é utilizada na estimativa dos parâmetros do modelo, ou seja, para o conjunto de treino e os restantes subconjuntos são aplicados na sua validação. Este processo é repetido, enquanto se alterna os dados existentes no conjunto de validação e treino. Existem diferentes formas de avaliar a aprendizagem do algoritmo, sendo os dois métodos mais populares, a validação cruzada *K-fold* e *leave-one-out*.



Figura 2.10: Procedimento realizado para avaliar o desempenho de um modelo de classificação [62]].

A validação cruzada *K-fold* (figura 2.10) consiste na divisão aleatória do conjunto de dados em K subconjuntos com o mesmo tamanho, e deve ser utilizada para estimar a exatidão do modelo quando existe um conjunto grande de dados. Os K-1 subconjuntos são usados para treino e um subconjunto para teste. Em seguida, repete-se este processo K vezes até que todos os subconjuntos tenham pertencido uma vez ao conjunto de validação. O desempenho do modelo é avaliado pela média das métricas e da previsão do erro de

teste das K iterações. Quando existe um número limitado de dados, o método utilizado deve ser a validação cruzada *leave-one-out*, que corresponde a uma vertente do *K-fold* em que K é equivalente ao número total de dados N [62, 64].

O desempenho do modelo pode ser validado através de métricas que indiquem o erro associado. No contexto desta tese, numa classificação binária, se a classe tiver o valor um, significa que corresponde a uma CMB e portanto, é identificada como CMB. Em contrapartida, se o valor atribuído for zero não corresponde a uma CMB. Assim sendo [65]:

- Condição positiva (P) = número de verdadeiros positivos;
- Condição negativa (F) =número de verdadeiros negativos;
- Verdadeiro positivo (VP) = corretamente identificado;
- Falso positivo (FP) = identificado incorretamente;
- Verdadeiro negativo (VN) = rejeitado corretamente;
- Falso negativo (FN) = incorretamente rejeitado.

<u>Coeficiente Dice ou índice de sobreposição</u>: consiste na métrica mais utilizada na validação de segmentações de imagens médicas. Este índice compara diretamente a sobreposição entre segmentações automáticas e de referência. O maior ênfase é atribuído às correspondências positivas [66]. Esta métrica é definida da seguinte forma [67]:

$$DC = \frac{2VP}{2VP + FP + FN}$$
(2.7)

Sensibilidade (SE): métrica que mede a porção de vóxeis positivos corretamente identificados [67]. Esta métrica é definida da seguinte forma [65]:

$$SE = \frac{VP}{P} = \frac{VP}{VP + FN}$$
(2.8)

Especificidade (ES): mede a porção de vóxeis negativos corretamente identificados [67]. Esta métrica é definida da seguinte forma [65]:

$$ES = \frac{VN}{N} = \frac{VN}{VN + FP}$$
(2.9)

Exatidão (ACC): é a proporção de resultados verdadeiramente positivos e negativos da população em estudo. Esta métrica é definida da seguinte forma [65]:

$$ACC = \frac{VP + VN}{P + N} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$
(2.10)

<u>Curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*): O desempenho do classificador é melhor, quanto a área sob a curva (AUC) é maior [67]. A figura 2.11 representa três curvas distintas. A curva 1 (ideal) apresenta um valor próximo de 1, o que significa que o classificador apresenta um desempenho excelente, uma vez que não existe a sobreposição das curvas de classe positiva (doente) e negativa (não doente). Portanto, o modelo consegue distinguir duas classes diferentes. A curva 2 exibe a sobreposição de duas classes, p.e, quando AUC é 0.65, significa que o modelo tem 65% de probabilidade de ser capaz</u> de distinguir entre as duas classes. A curva 3 representa o pior caso, em que o modelo não tem capacidade de discriminação e por isso classifica praticamente todas as classes de forma incorreta [68].



Figura 2.11: Curvas ROC. O ponto que melhor relação sensibilidade e especificidade é ponto B da curva 2. A curva que apresenta a exactidão superior é a curva 1 [Adaptado de [69]].

Redes Neuronais Artificiais (RNAs)- um método convencional de aprendizagem automática

As redes neuronais artificiais (RNAs) são modelos computacionais inspirados no sistema nervoso central e têm a capacidade de reconhecer padrões. A unidade básica de uma rede neural artificial é designada por neurónio artificial ou percetrão. Esta unidade elementar de processamento recebe um conjunto de entradas $(X_1, X_2, ..., X_n)$, que são multiplicadas com um peso associado $(W_1, W_2, ..., W_n)$ consoante a sua importância relativamente ao valor de saída (valor binário) [59]. O percetrão é utilizado apenas para classificações linearmente separáveis [70] e a sua estrutura de camada única pode ser observada na figura 2.12.



Figura 2.12: Percetrão com uma única camada [Adaptado de [70]].

Numa rede neuronal, estas unidades são conectadas de forma a que a saída de um neurónio se una à entrada do seguinte. No caso do neurónio estar conectado a todos os outros neurónios da camada a seguir, surge a definição de rede totalmente conectada, cuja estrutura é representada na figura 2.13. Os pesos sinápticos e o limiar de ativação são otimizados através da propagação de erros calculados na última camada, num processo designado por retropropagação. Este processo irá repetir-se sequencialmente para todas as amostras de treino, até que a saída final prevista seja próxima da saída desejada.



Figura 2.13: Representação esquemática de uma rede neuronal de várias camadas. A rede tenta aprender os parâmetros (pesos) em camadas ocultas que, quando multiplicadas pela entrada fornecem uma saída prevista [Adaptado de [71]].

Durante o treino de uma rede neuronal, a etapa em que todo o conjunto de dados percorre uma vez a rede neuronal define-se como época e o número de subconjuntos (*batches*) necessários para concluir uma época é designado por iteração. O tamanho dos subconjuntos (*batch size*) representa o número de amostras do conjunto de treino usado na estimativa do gradiente de erro, previamente à atualização dos pesos, ou seja, define o tamanho da amostra de dados que o computador recebe de cada vez.

As redes neuronais são otimizadas utilizando processos iterativos através da estimativa estatística do erro (comparação entre as previsões e o que foi categorizado) com o ajuste dos pesos. Esses processos são definidos com algoritmos que se distinguem pela forma como calculam o erro, como p.e o Gradiente Descendente Estocástico (GDE) [72]. Para cada *batch* de treino o modelo faz uma previsão e atualização dos pesos [73]. Quando a dimensão dos *batches* é menor, o ruído é aumentado oferecendo um efeito de regularização menor e menor erro de generalização. Por outro lado, tem como vantagem requerer menos armazenamento de memória do computador para processamento [74]. A figura 2.14 apresenta um exemplo de curvas de aprendizagem de perda e da classificação, tanto para o conjunto de treino como para a validação.



Figura 2.14: Representação gráfica das curvas de aprendizagem consoante os diferentes números de *batches*. A curva a laranja representa a validação, enquanto a curva a azul corresponde ao treino. O eixo dos x representa o número de épocas e o eixo dos y apresenta o valor de exatidão atingida [Adaptado de [74]].

A partir da figura 2.14 é possível observar que os *batches* de menor dimensão (maior número de *batches* necessários) permitem uma aprendizagem da rede mais rápida, no entanto apresentam maiores variações na exatidão da classificação. Os *batches* com tamanhos superiores tornam a aprendizagem mais lenta, no entanto, o modelo resultante é mais estável apresentando menor variação de exatidão da classificação ao longo das épocas.

2.3.2 Aprendizagem automática profunda

A aprendizagem automática profunda é um tipo de aprendizagem automática composta por modelos computacionais de múltiplas camadas capazes de extrair automaticamente as características dos dados, com inúmeros níveis de abstração [73]. Um dos obstáculos que dificulta a utilização de aprendizagem profunda em imagens médicas é o facto de existir um número reduzido de dados, graças ao alto custo na aquisição e categorização dos dados médicos [16]. A necessidade de maior poder computacional depende da quantidade de dados utilizados e do quão profunda é a rede. As redes neurais profundas podem ser divididas em diferentes tipos, no entanto, nesta tese apenas serão aprofundadas as Redes Neurais Convolucionais (do inglês, *Convolutional Neural Networks*, CNNs), inserindo-se no grupo de métodos de aprendizagem supervisionada.

2.3.2.1 Redes Neurais Convolucionais (CNNs)

As CNNs são redes neurais artificiais invariantes ao espaço (do inglês, *Space Invariant Artificial Neural Networks*, SIANN), cuja arquitetura se baseia em características de invariância e pesos compartilhados [73, 75]. Estas redes transmitem a informação hierarquicamente e apenas numa direção (*feedforward*), onde as camadas de forma intercalada aplicam uma transformação linear seguida por um transformação não linear, a fim de acelerar o tempo de treino e a convergência. Tipicamente, estas redes são constituídas por camadas convolucionais, de agrupamento (*pooling*) e de classificação (totalmente conectadas) [11, 35, 76]. A figura 2.15 representa a estrutura típica de uma CNN constituída por duas camadas convolucionais, duas camadas de *pooling* e uma camada totalmente conectada.



Figura 2.15: A estrutura de uma CNN constituída por camadas convolucionais, de *pooling* e totalmente conectadas [Adaptado de [75]]

A camada de convolução é composta por um conjunto de filtros que visam extrair padrões dos dados. Por outras palavras, os filtros convolucionais ao deslizarem sobre a imagem de entrada computam um mapa de características de forma linear [11]. Cada filtro está associado a um conjunto de pesos, que se atualiza a cada nova entrada durante o processo de retropropagação (figura 2.16). A quantidade de filtros aplicados determina a profundidade de uma convolução, sendo que a capacidade de extrair detalhes complexos dos dados advém da profundidade destas camadas [75].



Figura 2.16: Esquemático alusivo ao processo de minimização do erro na produção de uma previsão de saída numa rede CNN [Adaptado de [77]].

A camada de *pooling* consiste na redução das características mapeadas nas camadas convolucionais anteriores, a fim de diminuir o número de parâmetros na rede, a carga computacional e obter invariância [11]. As estratégias de *pooling* mais usadas são *pooling* máximo e *pooling* médio que correspondem ao valor máximo e médio da região definida, respetivamente. A camada máxima de *pooling* de CNNs é eficaz na absorção das variações referentes à forma [59]. A figura 2.17 exemplifica dois resultados da aplicação de *pooling* máximo de *stride* dois (deslocamento de dois píxeis), que se distinguem pela aplicação de filtros com tamanhos diferentes.



Figura 2.17: Representação dos resultados da aplicação de *pooling* máximo de *stride* dois, com dois filtros diferentes (3x3 e 2x2) [Adaptado de [78]].

A função de ativação atribui não linearidade ao sistema, para que a rede consiga aprender qualquer tipo de padrão existente na imagem [75]. A unidade linear retificada (do inglês, *REctified Linear Unit*, Relu) é das funções de ativação mais utilizadas na quebra da linearidade, a fim de compensar a linearidade imposta na imagem através da operação de convolução. Esta quebra é calculada da seguinte forma [75]:

$$ReLU(x) = \begin{cases} x & x > 0\\ 0 & x \le 0 \end{cases}$$
(2.11)

Os valores negativos de entrada passam a zero, enquanto que os valores de entrada positivos são transmitidos como saída, como se observa na equação 2.11.

A camada totalmente conectada interpreta as características obtidas através das camadas convolucionais e de *pooling*, atribuindo uma classificação. Esta interpretação é possível, uma vez que a base da sua constituição é o perceptrão. Assim sendo, cada neurónio conecta todos neurónios na camada anterior obtendo um elevado número de parâmetros. Posteriormente, os resultados da computação são ativados pela função de ativação não linear. Uma das funções de ativação habitualmente utilizadas é a função *softmax* que é aplicada com a finalidade de promover a conversão da saída da última camada totalmente conectada numa distribuição de probabilidade [11]. Esta função (p_k) é caracterizada do seguinte modo [75]:

$$p_{k}(x) = \frac{\exp(a_{k}(x))}{\sum_{k'=1}^{k} \exp(a_{k'}(x))}$$
(2.12)

onde a_k é um elemento do tensor de entrada com k classes.

2.3.3 Pré-processamento padronizado para aplicação de IRM na aprendizagem automática profunda

O pré-processamento é uma etapa muito importante para reduzir a variabilidade originada pelos parâmetros de aquisição da imagem e no contexto desta tese otimizar o contraste das CMBs. Segundo Akkus *et al.* [77], geralmente, o pré-processamento das imagens estruturais de IRM é constituído pela seguinte metodologia:

1. Registo

Esta etapa corresponde ao alinhamento espacial das imagem num espaço anatómico comum. O registo intrapaciente visa alinhar as imagens de diferentes imagens (p.e entre T1 e SWI), a fim de alcançar uma representação multicanal para os diferentes locais incorporados no cérebro;

2. Extração do crânio

A extração do crânio restringe o estudo aos tecidos intracranianos, suprimindo alguns artefactos. Este processo pode ser realizado através de diversas ferramentas, sendo as mais comuns: o BET do FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/ fslwiki/BET/UserGuide), o Robex (https://www.nitrc.org/projects/robex) e o SPM (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/);

3. Correção das heterogeneidades do campo magnético B₀

Geralmente, os dados de IRM apresentam variações de intensidade de baixa frequência espacial, devido à heterogeneidade do perfil de sensibilidade das bobines de radiofrequência usadas para transmitir e medir o sinal (campo magnético B1). Assim sendo, é necessário corrigir o viés do campo magnético (do inglês, *Bias Field Correction*). Um algoritmo que auxilia nesta correção das imagens SWI é o N4 [79], cujas imagens de entrada são a imagem sem crânio (que necessita corrigir o viés) e a sua respetiva máscara binária (opcional). A máscara binária (originada na etapa anterior através do BET) restringe os pixeis utilizados na estimativa do campo de polarização e supressão dos pixeis próximos de zero. Este algoritmo aplica uma abordagem de otimização em várias escalas para calcular o campo de viés e define o limite de iterações por nível de resolução, configurando as iterações e o número de escalas a partir do comprimento da matriz [79];

4. Normalização

A normalização de intensidade é o processo de mapeamento de intensidades de todas as imagens numa escala padrão. No contexto de aprendizagem automática profunda, uma das técnicas mais comuns de normalização corresponde à subtracção da intensidade média de todos os píxeis da imagem e divisão desses píxeis pelo desvio padrão de intensidades. Esta técnica foi utilizada neste projeto.



Estado de Arte

Nos últimos anos, grandes avanços têm sido desenvolvidos na deteção das CMBs tanto a nível automático, como semiautomático. Contudo, os métodos existentes ainda apresentam baixa especificidade, com um elevado número de FP, incapacitando a adesão no ambiente clínico e de investigação [80].

Este capítulo está dividido em três secções. Na secção 3.1 são abordados dois estudos que consistem em melhorar o contraste nas imagens SWI, através da utilização de diferentes máscaras de fase. Em seguida, na secção 3.2 são expostos de forma sucinta os principais estudos de aprendizagem automática desenvolvidos na perspetiva de detetar as CMBs, bem como uma das técnicas mais utilizadas na extração das características das CMBs. Por fim, na secção 3.3 são colocados em perspectiva os principais estudos, que comprovam a eficácia da utilização de algoritmos de aprendizagem profunda, na deteção destas microestruturas.

3.1 Estudos desenvolvidos na otimização das máscaras de fase para a deteção das CMBs

O estudo de Hackee *et al.* 2004 [42] consiste na análise do número de multiplicações exercidas pelas máscaras negativas e positivas nas imagens de magnitude, a fim de maximizar a relação contraste-ruído (CNR) das imagens SWI. Quanto menor a fase, maior o número de multiplicações necessário para obter o contraste ideal, no entanto, segundo este estudo o número de multiplicações que varie entre três e cinco, apresentam um bom contraste para diferentes valores de fase. O melhor valor de multiplicações corresponde ao menor valor que apresente o CNR desejado. Segundo as simulações realizadas neste estudo o melhor CNR é obtido através de quatro multiplicações, no entanto com oito multiplicações as imagens SWI apresentam um CNR bom.

O estudo de Barbosa *et al.* 2015 [50] baseia-se na análise dos parâmetros "a" e "b" das máscaras sigmóide e do número de multiplicações para otimizar o contraste nas imagens SWI. Segundo este artigo as imagens SWI com máscaras sigmóide permitem diferenciar o tecido diamagnético em relação ao tecido paramagnético, dado que as máscaras sigmóide podem ser manipuladas através dos valores de "a" e "b", enquanto que as outras máscaras têm uma expressão analítica definida, como mencionado na secção 2.2. Resumidamente, de acordo com os parâmetros de um sistema aquisição "destro" (*Philips* a 3 T, bobina recetora de RF de oito canais, TE= 23.1 ms, TR=16.3 ms, FA= 10 °, resolução espacial= $0.57 \times 0.57 \times 0.85$ mm³), a imagem SWI que melhor contribui para o aumento do contraste das CMBs é a que tem a máscara sigmóide, cujos valores dos parâmetros "a" e "b" são 0.5 e -0.15, respetivamente. Quanto às multiplicações verificou-se que 4 seria ideal, quando comparado com 6 e 8 multiplicações.

Na tabela 3.1 são apresentados resumidamente os métodos de aprendizagem automática para a deteção de CMBs.

3.2 Estudos de aprendizagem automática tradicional

As técnicas propostas para a deteção automática das CMBs normalmente combinam duas etapas, nomeadamente (1) a deteção de potenciais CMBs (CMBs e falsos positivos) recorrendo às suas características (p.e tamanho, intensidade e geometria), bem como (2) a classificação das CMBs e minimização dos falsos positivos [2, 28, 41, 80–84]. A segmentação manual e classificação visual das CMBs são processos propensos a erros, demorados, bem como não são reprodutíveis intraespecialista e interespecialista [10]. A variabilidade existente neste tipo de classificação pode dificultar a comparação da distribuição espacial das CMBs entre indivíduos, que poderia ser vantajosa na correlação das segmentações automatizadas, com medidas clínicas e testes cognitivos. Atualmente, existe a necessidade de desenvolver sistemas de diagnóstico que detectem automaticamente as CMBs a nível clínico, de forma eficiente e confiável, visto que os algoritmos existentes ainda geram muitos falsos positivos. Assim sendo, os desafios que se enfrentam na detecção automática das CMBs são (1) a existência de uma grande variedade de diâmetros das CMBs entre 2 mm a 10 mm, (2) a distribuição diversificada das CMBs em IRM e (3) a presença de muitas estruturas que mimetizam as CMBs, p.e veias, acumulação de ferro nos gânglios da base, calcificações, ausência de sinal devido a baixa compensação de fluxo ou falhas na reconstrução da imagem [2, 16]. Contudo, a principal desvantagem dos modelos convencionais de aprendizagem automática está relacionada com a dificuldade de desenvolver métodos que tenham a capacidade de extrair toda a complexidade inerente às características do objeto. Assim sendo, ainda que na primeira etapa (treino) a sensibilidade alcance facilmente valores elevados, o desempenho da segunda etapa (teste) é geralmente baixo, originando muitos falsos positivos e baixa precisão [16].

Os métodos de aprendizagem automática tradicional aplicados requerem a extração manual das características do objeto, como a forma, o tamanho, a localização espacial e a intensidade.

3.2.1 Extração de características das CMBs

Uma das técnicas mais aplicadas na extração de potenciais CMBs para a aprendizagem automática é a Transformada de Simetria Radial Rápida (do inglês, *Fast Radial Symmetry Transform*, FRST).

Esta técnica consiste na aplicação de um operador Sobel no espaço bidimensional ou tridimensional, calculando um gradiente de intensidade g(p) em cada pixel p. Os gradientes e orientações da imagem são usados pela transformada para inferir o centro de massa dos objetos esféricos, correspondentes a potenciais CMBs [41].

As variações claro-escuro intensas correspondem a fronteiras bem definidas entre objectos. Se um pixel p estiver no contorno de um circulo, a direção de seu gradiente g(p) será ortogonal ao contorno do círculo. As CMBs são hipointensas nas imagens de RM e, por isso, considera-se apenas os pixeis afetados negativamente (hipointensos) pelo g (p), nomeadamente [41].:

$$P_{-ve}(p) = p - round\left(\frac{g(p)}{\|g(p)\|}\right)n$$
(3.1)

onde *n* corresponde ao raio das estruturas circulares a serem detetadas.

Caso o círculo seja hipointenso (CMB) o gradiente aponta para a direção oposta ao centro do círculo, como observado na figura 3.1.



Figura 3.1: Representação ilustrativa de um vóxel p-ve(p) afetado negativamente pelo gradiente g(p), que aponta na direção oposta ao centro por um comprimento n \in N, segundo um determinado ponto p [Adaptado de [82]].

A transformada é calculada num conjunto variado de raios de n \in N, visto que não existe um conhecimento prévio do raio do objecto circular a detetar. Para cada raio n, dos vóxeis afetados negativamente são geradas uma imagem de projeção de orientação O_n e uma imagem de projeção de magnitude M_n [41].

A contribuição da simetria radial (S_n) no raio *n* pode ser definida conforme a equação 3.2, em que A_n consiste num filtro gaussiano 2D que suaviza a saída da transformada e F_n está representado na equação 3.3 [41].

$$S_n = F_n \times A_n \tag{3.2}$$

$$F_n(p) = \frac{M_n(p)}{k_n} \left(\frac{|\tilde{O}_n(p)|}{k_n}\right)^{\alpha}$$
(3.3)

$$\tilde{O}_n(p) = \begin{cases} O_n(p) & \text{se } O_n(p) < K_n \\ K_n & \text{C.C} \end{cases}$$
(3.4)

onde

 k_n : Fator escalar utilizado na normalização de O_n e M_n . Segundo Bian *et al.* 2013 [41]: k_n = 5 quando n=1 e k_n =8 quando n > 1. A atribuição destes valores facilita a deteção de pequenas CMBs;

 α : Rigidez radial, cujo valor é três, segundo Kuijf *et al.* 2012 [82], enquanto que segundo, Loy *et al.*[85], os valores de α devem ter um valor igual ou superior a três.

n: Pode variar entre um e três píxeis a fim de possibilitar a deteção das CMBs com dimensões superior, segundo Kuijf *et al.* 2012 [82].

O cálculo das contribuições de simetria radial realiza-se da seguinte forma:

$$S = \frac{1}{|N|} \sum_{n \in N} s_n \tag{3.5}$$

3.3 Estudos de aprendizagem automática profunda

Cada vez mais têm sido desenvolvidos métodos com maior profundidade e robustez, a fim de captar a essência dos objectos. As CNNs são aplicadas principalmente no processamento de imagens e são consideradas uma das soluções de aprendizagem automática profunda mais promissoras na deteção de CMBs [12].

Segundo Liu *et al* [16], o pré-processamento, o aumento do volume de dados, bem como a existência de uma imagem complementar ao SWI, neste caso em particular a imagem de fase filtrada, permitem a redução do número de FP e aumento da sensibilidade. A contribuição para o aumento de FP deve-se em parte ao facto de certos estudos atribuírem como imagem de entrada apenas o SWI.

Além das etapas de pré-processamento, alguns estudos mencionados na secção 3.3, ainda optaram por cortar as imagens em regiões locais (do inglês, *patches*), em vez de apresentarem as imagens como um todo. As regiões locais são originadas através da janela deslizante (do inglês, *Sliding Neighborhood Processing*, SNP). Na figura 3.2 é possível visualizar as regiões locais (do inglês, *patches*), em que a metade do lado esquerdo inclui CMBs centradas e a outra metade apresenta estruturas que não correspondem a CMBs.



Figura 3.2: Exemplo representativo de 9 regiões locais com CMBs centradas (imagem da esquerda) e 9 regiões locais com estruturas distintas das CMBs (imagem do lado direito) [Adaptado de [86]].

Alguns estudos equilibram o número de regiões locais de CMBs e não CMBs, enquanto que outros não contrabalançam o número de dados. Embora a utilização da estratégia de SNP apresente vantagens, em contrapartida pode originar redundância computacional [2, 87].

A síntese do que caracteriza os vários estudos abordados na tabela 3.2 para a deteção das CMBs é a seguinte:

• Dou et al. 2016

1. Etapa de triagem que consiste na aplicação de uma rede totalmente convolucional (do inglês, *Fully Convolutional Network*, FCN) 3D, em alternativa à técnica convolucional da janela deslizante. Esta etapa evita a redundância computacional existente na janela deslizante e recebe dados volumétricos inteiros, bem como produz previsões 3D numa única propagação direta (do inglês, *forward propagation*). Assim, a deteção é acelerada;

- 2. Etapa de discriminação caracterizada pela distinção das CMBs verdadeiras relativamente aos falsos positivos através da aplicação de CNN 3D.
- 3. As desvantagens existentes neste estudo prendem-se no facto de ser muito lento, detetar CMBs superiores a 10 mm e detetar erroneamente algumas candidatas a CMBs com tamanhos irregulares.

• Zhang et al. 2017

- 1. Divide os dados em *patches* bidimensionais através de SNP, cujo píxel central corresponde a uma CMB e noutros *patches* estrututras distintas das CMBs;
- Os valores das métricas de sensibilidade e especificidade apresentados inicialmente neste estudo foram 0 e 1, respetivamente. A solução utilizada para resolver este problema foi utilizar uma rede *sparce autoencoder*, que consiste numa abordagem de aprendizagem automática não supervisionada;
- 3. A rede *sparce autoencoder* apresenta sete camadas, cuja última camada contém uma função de ativação softmax com um neurónio que indica se o vóxel corresponde a uma CMB ou não.

• Wang et al. 2017

- 1. Divide os dados em *patches* bidimensionais. Não foram atribuidos à rede uma amostra balanceada de *patches* com e sem CMBs;
- 2. A rede utilizada consiste numa rede CNN de multicamadas, onde as imagens de entrada corresponderam aos *patches* gerados de forma contrabalançada. Neste estudo testaram-se três números diferentes de camadas, nomeadamente 5,7,9. Os melhores resultados de sensibilidade alcançaram-se com CNN de 5 camadas. Para além dos diferentes números de camadas foi realizada a comparação de diferentes funções *pooling*, incluindo *max pooling*, *average pooling* e *rank-based pooling*. A conclusão foi que *rank-based pooling* obtém um valor superior de ativação.

• Chen et al. 2018:

- 1. Detecção das potenciais CMBs através da técnica FSRT 3D;
- Divide os dados em *patches* tridimensionais. Caso existam duas CMBs no mesmo corte são duas imagens diferentes dadas como entrada numa rede residual profunda, para classificar cada uma das CMBs como verdadeira ou falsa;

- 3. Esta rede residual profunda 3D complexa valida as CMBs detectadas, originando apenas uma classificação binária (um caso seja CMB, zero caso contrário), dado que a função de ativação é sigmóide. Neste estudo, chegou-se à conclusão que a adição de ruído gaussiano ou *random constant patches* de forma a aumentar os dados não afetou o desempenho da rede, ao contrário da rotação dos *patches*.
- Hong et al. 2018
 - 1. Divide os dados através de SNP em patches tridimensionais;
 - 2. A estrutura da CNN totalmente otimizada consiste numa estrutura de quatro camadas convolucionais, em que cada camada é seguida por uma camada *pooling* e duas camadas totalmente conectadas. O que perfaz um total de seis camadas. O número de camadas pode afectar o desempenho da CNN, por isso este artigo compara 6 camadas (proposta como o melhor número para camadas convolucionais), com 5 e 7 camadas, concluindo que 6 camadas contribuem para um valor superior de exatidão.
- Liu et al. 2019
 - Aplicação da FRST 3D nas imagens de SWI. Para se evitar a deposição de uma grande quantidade de ferro nos glóbulos pálidos utilizaram um primeiro limiar em regiões fora do glóbulos pálidos e um segundo dentro do glóbulos pálidos;
 - Procedimento de aumento dos dados através da sua rotação e remoção dos falsos positivos através da rede neural residual com as imagens de fase filtrada e SWI.

Todos estes métodos de aprendizagem automática têm vantagens e desvantagens. A limitação que mais se destaca nestes estudos é o facto de permanecerem muitos falsos positivos que necessitam de uma etapa de de pós-processamento para serem removidos.

Autor/Data	Patologia	Nº sujeitos	CMBs (vóxeis)	Sequências	B0	SE	FP total	Caracterização do estudo
Seghier <i>et al.</i> 2011 [28]	AVC	30	114	T2*	1.5 T	50.0 %	NA ^a	Primeiro método semiautomático (MIDAS) desenvolvido para detectar e mapear CMBs.
Barnes <i>et al.</i> 2011 [81]	AD ^b MCI ^c	6	126	SWI	1.5 T	81.7 %	645	Método semiautomático: 1º- Aplicação de um limiar estatístico local baseado na intensidade e na forma para identificar CMBs hipointensas; 2º- Treinar o classificador SVM ^d para distinguir CMBs de outras estruturas.
Kuijf et al. 2013 [88]	AD MCI	38	148	T2*	3.0 T	78.0 %	309	Deteção semiautomática através da RST ^e que permite identificar regiões esféricas como CMBs.
Bian et al. 2013 [41]	Tumor	10	304	mIP	3.0 T	86.5 %	449	Deteção semiautomática: 1º- RST rápida 2D para detectar inicialmente as CMBs candidatas; 2º- Remover os falsos positivos através de características geométricas.
Fazlollahi et al. 2015 [83]	AD MCI	66	231	SWI	3.0 T	87.0 %	NA	1º- Método Laplaciano de Gaussiano (MSLoG) aplicado em várias escalas para reconhecer candidatos a CMB; 2º- <i>Random forest</i> binárias em cascata para identificar os CMBs "possíveis" e "definidos "
Roy et al. 2015[3]	TCE ^f	26	404	SWI	3.0 T	85.7 %	NA	1°- RST múltipla; 2°- <i>Random forest</i> para segmentar CMBs na sequência SWI
Van den Heuvel <i>et al.</i> 2016 [84]	TCE	33	136	SWI e T1	3.0 T	93.0 %	NA	1º-Caracterização de cada vóxel em doze características e, posterior segmentação manual; 2º- Deteção assistida por computador (do inglês, <i>Computer-Aided Detection</i> , CAD) através do classificador <i>random forest</i> para reconhecer a localização das CMBs e rejeitar os falsos positivos.
Morrison <i>et al</i> . 2018 [10]	Tumor	15	248	T2*	3.0 T	86.7 %	NA	1º-Deteção de cadidatos CMBs através de FRST ^g 2D; 2º- Classificação e, consequentemente exclusão de FP através de uma ferramenta semiautomática do Matlab®.

Tabela 3.1: Resumo do desempenho atingido por métodos tradicionais auxiliados por computador na segmentação e deteção de CMBs.

^a A publicação não menciona esta informação. ^b Alzheimer's disease. ^c Mild Cognitive Impairment. ^d Máquina de Vetores de Suporte (Support Vector Machine).

^e Transformada de Simetria Radial (*Radial Symmetry Transform*). ^f Traumatismo cranioencefálico. ^g Transformada de Simetria Radial Rápida (*Fast Radial Symmetry Transform*).

Autor/ Data	Patologia	Nº de sujeitos	Sequências	BO	CMBs (vóxeis)	Batch size	Conji de tre	into 2ino	Valid	ação	Conj de t	unto este		Ν	Métricas	
							Sujeitos	CMBs (voxéis)	Sujeitos	CMBs (voxéis)	Sujeitos	CMBs (voxéis)	SE	ES	Exatidão/ Precisão	ROC AUC
Dou <i>et al.</i> 2016 [2]	AVC Idosos	320	SWI	3.0 T	1149	100	230	924	40	108	50	117	93.16 %	NA	NA/44.31%	NA
Wang et al. 2017 [76]	CADASIL	10	SWI	3.0 T	34424	128	NA	34424	NA	NA	NA	NA	96.94%	97.18%	97.8%/NA	NA
Zhang et al. 2017 [89]	CADASIL	10	SWI	3.0 T	6885	NA	NA	6885	NA	NA	NA	NA	95.13%	93.33%	94.23%/NA	NA
Chen <i>et al.</i> 2018 [80]	Tumor	73	SWI	7.0 T	2835	16	54	2243	7	215	12	377	90.1 %	NA	NA/71.9%	0.84
Hong <i>et al.</i> 2018 [12]	CADASIL	10	SWI	3.0 T	4287	128	NA	2144	NA	NA	NA	2143	99.74 %	98.89 %	98.32 %/NA	NA
Liu et al. 2019 [16]	Hemodiálise TCE AVC	220	SWI e imagem de fase filtrada com o filtro passa-alto	1.5 T 3.0 T	1641	256	100 (3.0T) 54(1.5T)	1280	15 (3.0T) 10(1.5T)	193	28(3T) 13(1.5)	168	95.8 %	NA	NA /70.9%	0.91

Tabela 3.2: Resumo do desempenho atingido por métodos de aprendizagem profunda dos estudos caracterizados acima.



Materiais e Métodos

Este capítulo encontra-se divido em seis secções. O conjunto de dados já adquirido e os parâmetros de aquisição do mesmo são descritos nas secções 4.1 e 4.2, respetivamente. Em seguida, a secção 4.3 está dividida em dois tópicos: (1) a caracterização das CMBs em termos de localização, número e ainda uma explicação ilustrativa da exclusão de algumas estruturas, e (2) a visualização de alguns exemplos ilustrativos da segmentação manual das CMBs. Posteriormente, na secção 4.4 foram descritos os diferentes processamentos aplicados nas imagens e o software utilizado. Por fim, nas secções 4.5 e 4.6 são apresentadas as arquitecturas dos algoritmos utilizados de classificação semiautomática e aprendizagem automática profunda, respetivamente.

4.1 População em estudo

O conjunto de dados coletado no âmbito do projeto *NeuroPhysIm*, disponível no Instituto de Sistemas e Robótica - Instituto Superior Técnico, foi recolhido mediante o consentimento informado de todos os pacientes e a aprovação do Comité de Ética local, entre 2015 e 2017. O diagnóstico dos pacientes foi definido através de uma avaliação clínica e neuropsicológica, por neurologistas e neuropsicólogos do Hospital Egas Moniz em colaboração com o Hospital da Luz, onde se realizou a aquisição das imagens. O conjunto de dados recrutado totaliza vinte e nove indivíduos, dos quais doze pertencem ao grupo de controlos saudáveis e dezassete são doentes com SVD subdivididos em onze sujeitos com sSVD e seis sujeitos com CADASIL. Os detalhes demográficos de cada grupo de sujeitos encontram-se listados na tabela 4.1.

	Género (F/M)	Média de Idades (anos ± desvio padrão)
Controlos Saudáveis	6/6	52 ± 7
CADASIL	4/2	47 ± 11
sSVD	9/2	56 ± 1

Tabela 4.1: As características demográficas dos vinte e nove sujeitos.

Critérios de inclusão:

- CADASIL: pacientes com CADASIL geneticamente comprovado e com evidência de lesões da substância branca;
- sSVD: pacientes com menos de 60 anos com doença vascular esporádica na substância branca;
- Controlos saudáveis: cuja idade coincida com a idade dos doentes.

Dos dezassete indivíduos com SVD, apenas sete são considerados neste estudo, dado que os restantes sujeitos não apresentam as CMBs. Assim sendo, as características demográficas dos sete indivíduos estão listadas na tabela 4.2.

Tabela 4.2: As características demográficas dos sete indivíduos com SVD que apresentam CMBs.

	Género (F/M)	Média de Idades (anos ± desvio padrão						
CADASIL	2/0	57 ± 4						
sSVD	4/1	52 ± 8						

4.2 Protocolo de aquisição de dados

As imagens foram adquiridas numa máquina de IRM da *Siemens Verio* a 3T, com uma bobina recetora de radiofrequência de 12 canais. As sequências adquiridas no âmbito do projeto *NeuroPhysIm* dividem-se em dois grupos, nomeadamente as imagens estruturais e funcionais. Das sequências mencionadas na tabela 4.3 apenas foram incluídas nesta tese, as imagens ponderadas em T1 e a sequência SWI.

Sequências adquiridas no projeto Neurophysim							
Imagens estruturais	SWI ^a Imagens ponderadas em T1 ^b Imagens ponderadas em T2 ^c Angiografia 3D ^d DWI ^e						
Imagens funcionais	ASL ^f BOLD ^g						
^a Imagens ponderada Susceptibility Weighte ^b obtidas por meio de ^c obtidas por sequên	as em suscetibilidade (do inglês, ed Imaging); e uma sequência MPRAGE; cia de recuperação de inversão						
de inversão de fluido ^d (<i>Time-of-Flight,</i> TO) difusão (do inglês, D	os (FLAIR); F); ^e Imagens ponderadas em <i>'iffusion Weighted Imaging</i>) com						

Tabela 4.3: As sequências adquiridas no âmbito do projeto NeuroPhysIm.

Esta tese tem como finalidade avaliar o potencial da sequência de SWI para melhorar o contraste das CMBs e, por conseguinte, detectá-las melhor. Desta forma, na tabela 4.4 resume-se os principais parâmetros desta sequência adquirida no plano axial.

múltiplas direções de ponderação em difusão;

^g Blood Oxygenation Level Dependent.

^f Arterial Spin Labeling;

Tabela 4.4: Os principais parâmetros de aquisição da sequência SWI adquirida no plano axial.

Parâmetros	Valor de aquisição
TR (ms)	28
TE (ms)	20
FA (°)	15
Dimensão da matriz de reconstrução	300×384
Número de cortes contíguos	96 ^a
Tamanho do píxel (mm ²)	0.6×0.6
Espessura de corte (z, mm)	1.4

^a À exceção de um sujeito que apresenta 104 cortes.

A aquisição da sequência SWI engloba as imagens SWI, magnitude, fase e mIP. A imagem correspondente mIP apresenta 89 cortes contíguos, excepto um sujeito que tem 97 cortes. As imagens do sujeito 6 manifestam alguma contaminação com movimento, no entanto, não foram excluídas do conjunto de dados em estudo, uma vez que já se trata de uma amostra reduzida para se realizar a deteção das CMBs e, ainda, por se tratar de um dos casos com mais CMBs.

A imagem T1 também foi incluída, visto que o estudo de Van den Heuvel *et al.* [84] refere que a combinação da imagem ponderada em T1 com a imagem SWI pode ser benéfica na deteção das CMBs. Dado que, a imagem T1 contém informações sobre estruturas cerebrais, que não são visíveis na imagem SWI.

Os principais parâmetros de aquisição da imagem T1 neste projeto são TR: 2250 ms, TE: 2.26 ms, FA: 9°, espessura de corte (z, mm): 1, dimensão da matriz de reconstrução: 240×144 , número de cortes contíguos: 256, tamanho do píxel (mm²): 1×1 e tempo de inversão (TI): 900.

4.3 Deteção e segmentação das CMBs

A deteção visual e classificação das CMBs referentes aos sete sujeitos com SVD foi realizada com o auxílio do médico neurorradiologista, responsável no projeto *NeuroPhysIm* e, com base na escala visual MARS [26].

O número total das CMBs e a sua localização, em cada um dos sete indivíduos com SVD, estão expostos na tabela 4.5.

		Localiz	Número total				
Indivíduo	Subtipo de SVD	Infratentorial	Lobar		Profundo		de CMBs
			Esq	Dto	Esq	Dto	
1	sSVD	1			1	2	4
2	sSVD					1	1
3	CADASIL	9			14	16	39
4	CADASIL					1	1
5	sSVD					1	1
6	sSVD	4	1		1		6
7	sSVD					1	1

Tabela 4.5: A localização e o número de CMBs por indivíduo com SVD.

Na tabela 4.6 está listada a classificação das CMBs como "certas" ou "possíveis" (suscitam dúvidas), das CMBs anteriormente numeradas na tabela 4.5, para cada um dos sete indivíduos com SVD. O número das CMBs ambíguas é baseada na escala MARS [26].
Indivíduo	Número de CMBs			
murrauo	Certas	Possíveis		
1	4			
2		1		
3	39			
4	1			
5	1			
6	4	2		
7	1			

Tabela 4.6: A classificação das CMBs como "certas" ou "possíveis", anteriormente referidas para cada um dos sete indivíduos com SVD.

A CMB contabilizada no indivíduo 2 foi considerada como possível, visto que na imagem SWI a lesão hipointensa visualizada (CMB), não corresponde a nenhuma lesão hiperintensa na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$. A figura 4.1 indica o corte onde a CMB é visualizada nas duas imagens referidas.



Figura 4.1: Exemplo ilustrativo de uma possível CMB (píxel hipointenso), num determinado corte da imagem SWI (imagem da esquerda) e ausência de um píxel hiperintenso correspondente na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ (imagem da direita).

O indivíduo 6 apresenta duas possíveis CMBs ilustradas num determinado corte da imagem SWI e da imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ (figuras 4.2 e 4.3).



Figura 4.2: Exemplo ilustrativo de uma possível CMB visivelmente hipointensa num determinado corte da imagem SWI (imagem do lado esquerdo). Contudo, suscita dúvidas quando visualizada no mesmo corte da imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ (imagem do lado direito), visto que apresenta um sinal heterogéneo.



Figura 4.3: Exemplo ilustrativo de uma possível CMB na região infratentorial. Num determinado corte da imagem SWI (imagem à esquerda) é visível um píxel hipointenso (CMB), no entanto na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ (imagem à direita) a CMB é pouco perceptível e não apresentada nenhuma alteração na intensidade do sinal.

A CMB visível na figura 4.2 foi considerada uma possível CMB, uma vez que o píxel correspondente à lesão na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ apresenta um sinal heterogéneo. Segundo um sistema "canhoto" (*Siemens*), caso o sinal da lesão seja hiperintenso na imagem de fase, a lesão é considerada uma CMB [54]. Em caso de dúvida a periferia tem um maior peso na decisão, se é ou não é CMB, e nesta imagem a periferia desta lesão corresponde a um sinal hiperintenso. Assim sendo, a CMB é contabilizada neste estudo.

A lesão hipointensa assinalada na figura 4.3 suscita algumas questões quanto à sua veracidade como CMB, visto que na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ a lesão é pouco perceptível e não se observa nenhuma alteração na intensidade do sinal. Mesmo assim foi assinalada como CMB, dado que apresenta algumas características, que contribuem para essa classificação, de acordo com a escala MARS [26]. Em particular, é uma lesão hipointensa isolada, envolvida pelo parênquima cerebral na imagem SWI e apresenta um diâmetro compreendido entre 2-10 mm, em concreto 3.6 mm.

Nas figuras 4.4 e 4.5 estão ilustrados alguns casos (dos indivíduos 1 e 4), que podem induzir em erro um algoritmo de aprendizagem automática, definido para detetar as CMBs.



Figura 4.4: Exemplos ilustrativos de estruturas que podem induzir em erro um algoritmo de aprendizagem automática definido para detetar as CMBs. Na imagem SWI do lado esquerdo destaca-se uma macrohemorragia. No caso da imagem SWI do lado direito evidencia-se um vaso sanguíneo com uma estrutura semelhante com uma CMB, devido ao efeito parcial.

Na figura 4.4, a imagem SWI do lado esquerdo indica a presença de uma macrohemorragia, visto que exibe um diâmetro superior a 10 mm. Por outro lado, as estruturas circulares assinaladas na imagem SWI do lado direito representam um vaso sanguíneo com efeito parcial, que pode induzir em erro devido à sua semelhança com as CMBs.

CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Geralmente, os globos pálidos apresentam mineralização na sua região interna, enquanto que as CMBs surgem na sua região externa, dado ser uma área com uma grande quantidade de pequenos vasos sanguíneos. Na figura 4.5 está representado um corte de uma imagem de fase filtrada, onde se visualiza o sinal das calcificações hiperintenso nos gânglios da base, em vez de hipointenso. Desta forma, a inversão da intensidade no sinal da lesão pode confundir um algoritmo de aprendizagem automática se tiver em consideração a convenção do sistema "canhoto" (*Siemens*).



Figura 4.5: Exemplo ilustrativo da inversão da intensidade no sinal das calcificações situadas na região dos globos pálidos, num determinado corte da imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$, do indivíduo 4.



Figura 4.6: Exemplos ilustrativos da segmentação manual (a vermelho) das CMBs em imagens SWI relativas a três indivíduos.

Após algumas reuniões com o médico neurorradiologista responsável no projeto *NeuroPhysIm*, procedeu-se à segmentação manual das CMBs em imagens SWI, através do software ITK-SNAP (http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php), para posterior validação na deteção das CMBS.

No ambiente hospitalar, em particular no Hospital da Luz, os médicos neurorradiologistas detetam de forma visual as CMBs. Em primeiro lugar, visualiza-se a continuidade na imagem mIP, a fim de excluir os vasos sanguíneos. Em seguida, observa-se a imagem de fase filtrada do respetivo indivíduo para excluir as calcificações. Dado que se tratam de imagens provenientes de um sistema "canhoto" (*Siemens*), por convenção do fabricante as CMBs são hiperintensas na imagem de fase e as calcificações são hipointensas [54] e, portanto, são excluídas as lesões hipointensas da imagem de fase, a fim de possibilitar a deteção das CMBs. Por fim, visualiza-se a imagem SWI em que se excluem os sulcos. Todo este processo é favorável se existir a possibilidade de sobrepor as imagens provenientes do mesmo indivíduo.

4.4 Pré-processamento

4.4.1 Manipulação das imagens de fase com a finalidade de obter imagens SWI com diferentes contrastes

Na perspectiva de testar distintas formas de otimizar o contraste nas imagens SWI obtiveram-se três máscaras de fase diferentes, nomeadamente negativa, positiva e sigmóide. Tal como mencionado na secção 2.2, a concepção das máscaras de fase negativa e positiva foi baseada no estudo Haacke *et al.* 2004 [42], enquanto que as máscaras sigmóide foram fundamentadas no estudo de Barbosa *et al.* [50]. Estas três máscaras de fase foram programadas no Matlab® através da manipulação das imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$, obtendo imagens (máscaras de fase) cujos valores variam entre zero e um.

Posteriormente, foram testadas diferentes multiplicações (entre um a vinte) das imagens de magnitude com as três máscaras de fase provenientes da manipulação das imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$, a fim de se verificar qual seria a multiplicação que contribuiria para uma boa relação sinal-ruído (SNR) e um aumento significativo do contraste nas CMBs. O intervalo de valores estabelecido para as multiplicações entre um a vinte foi baseado no estudo de Haacke *et al.* 2004 [42].

Assim sendo, foram geradas vinte imagens SWI com a máscara negativa para cada um dos sete indivíduos e vinte imagens SWI com a máscara positiva para cada um dos sete indivíduos. Relativamente às máscara sigmóide foram obtidas nove imagens provenientes de nove parâmetros diferentes de "a" em que o valor do parâmetro "b" é constante. Por outro lado, a fim de avaliar o contraste proveniente de diferentes valores no parâmetro de "b" foram obtidas oito imagens em que o valor de "a" é constante.

Destas imagens foram seleccionadas três com os valores 0.5, 0.8 e -0.5 do parâmetro de "a" e o valor -0.15 (quando "a" é positivo) e 0.15 (quando "a" é negativo) do parâmetro "b", para multiplicar até vinte vezes com a imagem de magnitude cada uma destas imagens. No total originaram-se 819 imagens, das quais apenas 112 imagens SWI foram inseridas nos algoritmos de classificação semiautomática e aprendizagem automática profunda. Em concreto estas 112 imagens correspondem às imagens SWI com a máscara positiva e a negativa com quatro, seis, oito e dez multiplicações por cada um dos sete indivíduos. Em relação às máscaras sigmóide apenas foram consideradas as imagens com os três valores já referidos do parâmetro de "a", com as multiplicações quatro e seis para os dois primeiros valores referidos e quatro, seis, oito e dez para o último valor referido. Inicialmente pensou-se em considerar a multiplicação oito e dez da máscara sigmóide com os dois primeiros parâmetros referidos, no entanto a imagem SWI originada com as multiplicações superiores a seis apresentava um contraste baixo e pouco perceptível.

Para o cálculo da relação contraste-ruído (CNR) e da visibilidade das CMBs nas imagens SWI foram elaboradas as seguintes etapas:

1. Normalização das imagens de fase filtrada

As imagens de fase filtrada deste estudo apresentam valores de intensidade que variam entre -4096 e 4092. Desta forma, procede-se à normalização destas imagens de fase filtrada entre $-\pi e \pi$;

2. Extração do crânio das imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$

As máscaras binárias geradas na extração do crânio através da ferramenta BET do FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET/UserGuide) definem quais os vóxeis que pertencem ao cérebro e os que pertencem ao crânio, bem como os artefactos correspondentes ao ar entre o cérebro e o crânio;

3. Redução de artefactos das imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$

As imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ foram multiplicadas pelas suas máscaras binárias, obtidas na etapa anterior, a fim de remover os artefactos referidos;

4. Cálculo da relação sinal-ruído (SNR₀)

$$SNR_0 = S_0 / \sigma_0 \tag{4.1}$$

Para o cálculo do sinal S_0 foi definido um rectângulo centrado na CMB seleccionada, como é visível na figura 4.7. Analogamente, a fim de se calcular o desvio padrão σ_0 que representa o ruído de fundo, definiu-se o mesmo rectângulo, no entanto do plano de fundo;



Figura 4.7: Exemplo ilustrativo da imagem de magnitude, sem a extração do crânio, onde a região rectangular vermelha define a região centrada na CMB, para o cálculo de *SNR*₀.

5. Cálculo da CNR

Para avaliar o aumento do contraste nas imagens SWI definidas com as máscaras de fase positiva, procedeu-se ao cálculo da seguinte equação [42]:

$$CNR(n) = SNR_0 \times (1 - (1 - (\varphi/\pi))^n) / sqrt(1 + (n/2\pi)^2 + (1 - (\varphi/\pi))^{2n} + (n/\pi)^2 \times (1 - (\varphi/\pi)^{2n-2})$$
(4.2)

onde:

CNR: relação contraste-ruído; n: número de multiplicações.

No caso das máscaras de fase negativa, o cálculo de CNR em função do número de multiplicações obtém-se através da alteração de φ para $-\varphi$, na equação 4.2.

6. Cálculo da visibilidade da CMB

No sentido de verificar se a visibilidade da CMB melhora ou não, calculou-se a seguinte equação [42]:

$$V = CNR(n) \times p \times sqrt(\pi)$$
(4.3)

onde p é definido por 2 píxeis, segundo o estudo de Haacke et al. 2004 [42].

4.4.2 Pré-processamento das imagens para o algoritmo de classificação semiautomática e para o algoritmo U-NET

Para a utilização do algoritmo de classificação semiautomática não se procedeu a nenhum método de pré-processamento, visto que o próprio algoritmo realiza automaticamente o processo de normalização das imagens SWI de entrada, entre 0 e 255.

A fim de aplicar o algoritmo de aprendizagem automática U-NET foi necessário proceder ao pré-processamento do conjunto de imagens fornecido a esta rede, em particular das imagens SWI, fase filtrada de $[-\pi,\pi]$, mIP e ponderada em T1. A ordem das etapas de pré-processamento das imagens foi baseada num procedimento já padronizado.

Imagens	Pré-processamento		
SWI	Redimensionar para $256 \times 256x \times 96$ Extração do crânio Correção das heterogeneidades do campo magnético $B_1^{\ a}$ Normalização da intensidade		
Imagens de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$	Redimensionar para 256 × 256 <i>x</i> × 96 Normalização da intensidade		
mIP	Redimensionar para $256 \times 256 \times 96$ Extração do crânio Registo ao SWI Correção das heterogeneidades do campo B_1 Normalização da intensidade		
T1	Redimensionar para $256 \times 256 \times 96$ Extração do crânio Registo ao SWI Correção das heterogeneidades do campo B_1 Normalização da intensidade		

Tabela 4.7: Resumo das etapas de pré-processamento consoante as imagens fornecidas à rede U-NET.

^a Bias field correction

1. Redimensionamento

A dimensão da matriz das imagens SWI é de 300×384 , enquanto que a dimensão da matriz das imagens ponderadas em T1 é de 240×144 . Contudo, para que as imagens possam ser fornecidas à rede U-NET é necessário que a dimensão da matriz apresente valores correspondentes à potência de dois. Assim sendo, foi necessário redimensionar as matrizes para 256×256 . O número de cortes contíguos de todas as imagens passou a ser 96.

As imagens referentes à segmentação manual das CMBs foram redimensionadas através da interpolação do vizinho mais próximo (do inglês, *Nearest Neighbor*) e as

outras imagens (SWI, fase filtrada de $[-\pi,\pi]$, mIP e ponderada em T1) segundo a interpolação cúbica.

2. Registo

Em primeiro lugar, procedeu-se ao registo das imagens ponderadas em T1 com as imagens SWI. Em seguida, procedeu-se ao registo das imagens mIP com as imagens SWI.

O registo das imagens foi realizado através da utilização do software Elastix (https: //github.com/SuperElastix/elastix/wiki), onde as imagens IRM foram sujeitas a um registo de corpo rígido, enquanto que as imagens referentes à segmentação manual das CMBs tiveram um registo *affine*.

3. Extração do crânio

A ferramenta utilizada para a extração do crânio nas imagens de IRM foi o BET do FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET/UserGuide), à excepção das imagens ponderadas em T1, cuja ferramenta utilizada foi o ROBEX (https: //www.nitrc.org/projects/robex), uma vez que contribuiu para melhores resultados na extração do crânio.

4. Correção das heterogeneidades do campo magnético B₁

Tal como mencionado no capitulo 2, o algoritmo utilizado para corrigir as heterogeneidades do campo magnético B_1 nas imagens SWI foi *N4 bias field correction* [79], enquanto que as heterogeneidades do campo magnético B_1 nas imagens ponderadas em T1 foram corrigidas através FAST do FSL (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/ fslwiki/FAST).

5. Normalização

A normalização de intensidades foi realizada através da subtracção da intensidade média de todos os píxeis da imagem e divisão desses píxeis pelo desvio padrão de intensidades, como mencionado no capitulo 2.

Posteriormente, verificou-se que seria melhor aumentar o rácio da deteção de CMBs. Desta forma, cortou-se as imagens para reduzir a quantidade de cortes vazios, ou seja, os cortes que não continham informação do cérebro. O número de cortes retirados a cada um dos planos das imagens está mencionado na tabela 4.8.

Indivíduo	Número de cortes eliminados nos diferentes planos						
	Axial		Sagital		Coronal		
	Superior	Inferior	Esquerda	Direita	Anterior	Posterior	
1	5	31	39	47	48	46	
2	25	41	57	50	54	50	
3	22	10	43	45	44	39	
4	24	34	48	44	54	51	
5	17	32	46	55	55	32	
6	14	31	41	38	41	32	
7	17	31	50	47	63	46	

Tabela 4.8: O número de cortes eliminados nos diferentes planos das imagens IRM, a fim de aumentar o rácio da deteção de CMBs.

Após esta alteração nas imagens IRM foi fundamental redimensionar novamente estas imagens para que as suas matrizes ficassem com as dimensões de 256×256 e, ainda, foi necessário estabelecer 64 cortes contíguos para todas as imagens IRM. A razão para o número de cortes contíguos ser 64, deve-se ao facto de ser o número mais elevado de cortes contíguos de todos os indivíduos depois da eliminação de alguns cortes.

4.5 Definição da arquitectura do algoritmo de classificação semiautomática

O algoritmo de classificação semiautomática utilizado neste projeto encontra-se disponível no GitHub (https://github.com/LupoLab-UCSF/CMB_labeler) e foi baseado no estudo de Bian *et al.* 2013 [41].

A implementação deste algoritmo requer a utilização Matlab®2017+, para que seja possível ao utilizador ter acesso a determinadas funcionalidades na interface, como percorrer ao longo dos cortes consecutivos e a existência de uma ferramenta *zoom*. Os arquivos de Matlab® estão protegidos permitindo apenas a utilização da interface. O algoritmo abrange a entrada de imagens volumétricas, não projetadas, ponderadas em T2* ou SWI com formato NIFTI.

O fluxograma representativo da arquitectura deste algoritmo está representado na figura 4.8. As etapas que uma imagem inserida no algoritmo percorre até se detetar as CMBs verdadeiras são as seguintes:

Em primeiro lugar, as imagens inseridas são normalizadas de 0 a 255.

Em seguida, é aplicada corte a corte uma Transformada de Simetria Radial Rápida (do inglês, *Fast Radial Symmetry Transform*, FRST) modificada para detectar o maior número de lesões hipointensas num fundo claro, isto é, o maior número de CMBs. Além disso, a FRST também origina um mapa de vasos binário para excluir a continuidade. Os valores utilizados da FRST são os seguintes: *radii 3, alpha 3, prctTH 90, minVesArea 25, lowerTH1 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH 170, maxIntensityDiff 60, maxDist 5, maxSlice 1, maxArea 10, lowerTH2 65, upperTH3 10, lowerTH2 65, upperTH3 10, lowerTH2 65, upperTH3 10, lowerTH3 10, lo*

4.5. DEFINIÇÃO DA ARQUITECTURA DO ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO Semiautomática

minCircularity 0.73, maxCentroidShift 0.5 e maxIntensity 150.

Após a aplicação da FRST, cada CMB candidata passa por um crescimento da região detetada (*region growing*) e a extração das características (por exemplo, circularidade, tamanho, deslocamento do centróide), que possibilitam a discriminação das CMBs verdadeiras, em relação aos falsos positivos (FP). Embora isso remova muitos FP, ainda restam vários FP.

Por fim, esta ferramenta fornece ao utilizador a possibilidade de classificar as CMBs, com "y"(caso seja CMB) ou "n" (caso seja FP), através da interface visualizada na figura 4.9.

Após a classificação semiautomática é gerado um ficheiro de texto com a informação referente às CMBs, nomeadamente o número, a localização, a quantificação, os falsos positivos eliminados nas diversas etapas e a classificação das CMBs. O algoritmo classifica as CMBs em três categorias: (1) A CMB pertencente a um único corte (*single slice*), (2) *traveling* CMB (quando o centróide de uma CMB geralmente de maiores dimensões desloca-se mais entre cortes) ou (3) *hard mimic* (quando as características da CMB indicam que possivelmente é uma CMB verdadeira). Além disso, esta ferramenta permite a segmentação volúmica de forma totalmente automatizada.



Figura 4.9: Exemplo ilustrativo da interface utilizada no Matlab® para a visuzalização e classificação de CMBs [Adaptado de [10]].

CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS



Figura 4.8: Fluxograma representativo da arquitetura do algoritmo de classificação semiautomática [Adaptado de [10]].

Saídas geradas pelo algoritmo:

- scaled_[rootName].nii: SWI com as intensidades normalizadas entre [0,255];
- FRST_map_masked[rootName].nii: Máscara binária com as candidatas a CMBs, após a aplicação da FRST;
- FRST_Vessel_mask[rootName].nii: Máscara de vasos binária (sua origem provém da aplicação da FRST);
- cmb[rootName].nii: Mapa binário com as candidatas a CMBs após *region growing* a 3D;
- nonproj_cmbseg_v5_thresdeg2x5final_usercorrected[rootName].nii: Mapa binário com a segmentação das candidatas finais a CMBs;
- nonproj_cmbseg_v5_thresdeg2x5denoised[rootName].nii: Mapa binário com todas as candidatas a CMBs automaticamente removidas na etapa de *denoising*;
- nonproj_cmbseg_v_thresdeg2x5false_positives[rootName].nii: Mapa binário com todas as candidatas a CMBs, que são manualmente removidas como FP pelo utilizador;
- 8. Para além destas imagens NIFTI é gerado um **ficheiro de texto** com a contagem das CMBs, a sua localização e os seus volumes.

Estas imagens não apresentam uma orientação correcta, quando extraídas do Matlab® para outras ferramentas de visualização, como ITK-SNAP (http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php) e FSLeyes (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLeyes). A ferramenta utilizada para reorientar as imagens foi FSL, através das seguintes funcio-nalidades [90]:

- fslswapdim: permite a alteração das informações referentes à orientação do cabeçalho e reordena o armazenamento dos dados. Assim é possível que os rótulos anatómicos permaneçam fixos às mesmas partes da imagem e não fixados às coordenadas dos vóxeis. Esta ferramenta mantém a convenção esquerda-direita, que pode ser alterada através da ferramenta *fslorient*;
- 2. *fslorient*: possibilita apenas a alteração das informações referentes à orientação no cabeçalho das imagens. Ou seja, esta ferramenta permite a modificação de forma independente dos campos *qform* ou *sform*. Assim, as imagens com formato NIFTI são simplesmente registrados no mesmo alinhamento que as imagens padrão MNI152 equivalente à *sform* ou *qform*.

4.6 Definição do algoritmo de aprendizagem profunda U-NET

A rede U-NET foi elaborada com o propósito de obter as segmentações mais precisas em imagens biomédicas, que geralmente constituem um conjunto de imagens reduzido [87].

O algoritmo original foi desenvolvido pelo *QTIM*, a fim de segmentar os tumores em IRM, bem como efetuar a sua classificação. Este algoritmo encontra-se disponível no *QTIM Tutorials* (https://github.com/QTIM-Lab/qtim_Tutorials), cuja implementação foi realizada com a biblioteca de aprendizagem automática profunda Keras e da *framework* Tensor Flow na linguagem de programação Python.

Em Portugal, uma empresa júnior designada b2quant (http://www.b2quant.com/) adaptou esse algoritmo para um projeto em curso, que consiste em segmentar hiperintensidades em IRM de pacientes com esclerose múltipla. Relativamente ao algoritmo original foi retirada a modalidade de classificação, visto que este faz a segmentação binária com duas classes, uma com valor zero (inexistência de lesão) e outra com um (lesão). O computador da b2quant tem uma placa gráfica ZOTAC GeForce® RTX 2080 AMP! Edition 8GB GD6.

No âmbito da tese, optou-se por utilizar o algoritmo adaptado pela b2quant para detetar as CMBs, visto que é uma rede de aprendizagem profunda recomendada para conjuntos de dados reduzidos [87] e visto que existia a perspectiva de obter mais dados.

A arquitectura da rede U-NET define-se em duas partes: caminho descendente (lado esquerdo) e ascendente (lado direito). O caminho descendente contrai as imagens com a finalidade de capturar aquilo que se deseja segmentar e o caminho de expansão permite determinar a localização precisa das características extraídas do caminho descendente. O caminho ascendente e descendente são simétricos um do outro [87]. A rede U-NET não projecta as segmentações na imagem original de entrada, mas sim gera um mapa de segmentações.

Na figura 4.10 está ilustrada a arquitetura desta rede em "U", constituída por nove camadas com um valor máximo de 1024 canais. O caminho de contratação (descendente) segue a arquitetura típica de uma rede convolucional, com a aplicação repetida de duas circunvoluções 3×3 (convoluções não preenchidas), cada uma seguida por uma unidade linear retificada (ReLU) e uma operação de agrupamento máximo 2×2 com *stride* 2, para redução da amostragem. A existência de camadas de convolução sucessivas permite que a saída seja mais precisa com base nessas informações. Em cada etapa de amostragem, o número de canais aumenta o dobro. As camadas ascendentes aumentam a resolução de saída. As imagens de entrada são definidas em vetores 5D definidos da seguinte forma: (pacientes \times cortes, linhas, colunas, canais).

A definição do número de iterações por época é calculado através da divisão do número de pacientes vezes o número de cortes, pelo tamanho do *batch*.



Figura 4.10: Arquitetura da rede U-NET 2D utilizada neste projeto. Cada caixa azul corresponde a todas as imagens multicanal. O número de canais está assinalado em cima de cada caixa azul. As dimensões das imagens ao longo das camadas estão indicadas no canto inferior esquerdo das caixas azuis. As caixas brancas representam as imagens copiadas. As setas indicam diferentes operações consoante as suas diferentes cores, como indicado na imagem [Adaptado de [87]].

4.6.1 Implementação da rede U-NET

Algumas das alterações realizadas no algoritmo foram as seguintes:

- Generalização do algoritmo para que seja possível a inserção de diferentes imagens de entrada em simultâneo;
- Acrescentar o cálculo das seguintes métricas: Curva AUC ROC, Sensibilidade e Especificidade;
- Binarização das previsões;
- Testar a dimensão do *batch* com os valores 5, 10, 12, 15 e 32.

O conjunto de dados de SVD deste estudo totaliza sete indivíduos. Assim optou-se por dividir o conjunto de dados da seguinte forma:

- Conjunto de treino: seis sujeitos;
- Conjunto de teste: um sujeito.

Uma vez que, estamos perante um conjunto de dados reduzido é necessário proceder ao aumento dos dados. Os dados foram aumentados através de rotações a 30°, *flip* horizontal, *zoom* cerca de 20%, rotação 10% da altura e da largura.

Segundo o estudo Liu *et al.* 2019 [16] e como mencionado no capítulo 3, a entrada de uma imagem SWI no algoritmo de aprendizagem automática, sem ser acompanhada com uma imagem diferenciadora providencia o aparecimento de muitos falsos positivos. Assim sendo, com base neste artigo e por experiência, apenas se realizou *leave-one-out* nos conjuntos de dados com imagens SWI e outras imagens agregadas, nomeadamente imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$, a imagem mIP e imagem ponderada em T1. Contudo, para os testes e treinos estabelecidos, como conjunto de dados base foram seleccionadas as imagens SWI em conjunto com as imagens fase filtrada de $[-\pi, \pi]$.

Antes da aplicação do *leave-one-out* no conjunto de dados, definiu-se o indivíduo com 6 CMBs para conjunto de teste e deixou-se os restantes indivíduos para treino. Esta escolha baseou-se no facto do algoritmo gerar algumas previsões, bem como no facto de que as imagens com uma ou duas CMBs, no conjunto de teste impossibilita a deteção das mesmas. Para cada imagem SWI com máscaras diferentes foi necessário proceder à segmentação manual das CMBs novamente, dado que existiam CMBs que eram suprimidas (p.e no caso da imagem SWI com a máscara negativa).

Inicialmente, do conjunto de treino, cerca de 25% de todos os cortes eram utilizados aleatoriamente para a validação e 75% utilizado para o treino. Posteriormente foi retirado a validação do algoritmo, dado que, não se controla os dados que vão para a validação do treino. Assim sendo, existe uma grande probabilidade da otimização do treino estar a ser feita apenas com os cortes que não conter as CMBs, isto porque existem muito poucas CMBs neste estudo. Desta forma, optou-se por dividir o conjunto de dados em 50% para treino e 50% para teste, sem a validação.

Nestes conjuntos não se inseriu a imagem SWI original, porque a divisão destes conjuntos tinha como finalidade perceber se as máscaras de fase e as suas diferentes multiplicações afetavam a deteção das CMBs nesta rede. Os doze conjuntos de imagens estabelecidos:

- Conj.1 Imagem SWI (máscara negativa 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.2 Imagem SWI (máscara negativa 6x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.3 Imagem SWI (máscara negativa 8x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.4 Imagem SWI (máscara negativa 10x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.5 Imagem SWI (máscara positiva 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.6 Imagem SWI (máscara positiva 6x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.7 Imagem SWI (máscara positiva 8x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.8 Imagem SWI (máscara positiva 10x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;
- Conj.9 Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.5 4x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π];
- Conj.10 Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.5 6x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π];
- Conj.11 Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.8 4x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π];
- Conj.12 Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.8 6x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π].

Destes doze conjuntos de imagens foi seleccionado arbitrariamente um dos conjuntos para agregar outras imagens. A escolha aleatória desse conjunto, deve se ao facto de todos os conjuntos exibirem os mesmos resultados. Assim sendo, foram originados mais três conjuntos de imagens, nomeadamente:

- Conj.13 Imagem SWI + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$ + Imagem mIP;
- Conj.14 Imagem SWI + Imagem de fase filtrada de [-π, π] + Imagem ponderada em T1;
- Conj.15 Imagem SWI + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$ + Imagem mIP + Imagem ponderada em T1;.

A adição de outros tipos de imagens ao conjunto de dados base teve como finalidade averiguar se realmente influenciam na deteção das CMBs, ou se basta apenas a entrada de duas imagens diferenciadoras no algoritmo de aprendizagem automática.

Resultados e Discussão

Este capítulo é reservado à apresentação dos resultados obtidos no seguimento do capítulo 4 e, consequentemente, a sua discussão. A divisão deste capítulo consiste em três secções.

A secção 5.1 encontra-se dividida em quatro partes, nomeadamente (1) a visualização de uma CMB e uma calcificação nas imagens referentes às máscaras de fase negativa e positiva, bem como os resultados e previsões teóricos da análise do número de multiplicações em relação à visibilidade das CMBs; (2) a visualização de uma CMB e uma calcificação nas imagens referentes às máscaras de fase sigmóide; (3) a observação de uma CMB nas imagens SWI provenientes das máscaras negativa e positiva, com multiplicações até vinte vezes e (4) a observação de uma CMB nas imagens SWI provenientes da máscara sigmóide, com diferentes multiplicações.

Na secção 5.2 são exibidos os resultados provenientes do algoritmo de classificação semiautomática, relativamente às imagens SWI introduzidas com as diferentes máscaras de fase e multiplicações. Esta segunda secção está dividida em quatro partes: (1) as imagens geradas pelo algoritmo (2) a deteção das CMBs (3) a classificação das CMBs e (4) a quantificação das CMBs.

Por último, na secção 5.3 são apresentados os resultados do algoritmo de aprendizagem automática profunda U-NET, resultantes da definição de diferentes conjuntos de dados.

5.1 Manipulação das imagens de fase com a finalidade de obter imagens SWI com diferentes contrastes

5.1.1 Máscaras de fase negativa e positiva

Os cortes onde é possível visualizar as CMBs e as calcificações foram seleccionados, a fim de facilitar a comparação do contraste destas estruturas, entre as imagens de cada um dos sete indivíduos.



Figura 5.1: Exemplo ilustrativo da diferença no contraste da CMB destacada, entre a imagem de fase filtrada num intervalo de $[-\pi,\pi]$, relativamente às máscaras de fase negativa e positiva de [0,1].



Figura 5.2: Exemplo ilustrativo da diferença no contraste da calcificação destacada na glândula pineal, entre a imagem de fase filtrada num intervalo de $[-\pi,\pi]$, relativamente às máscaras de fase negativa e positiva [0,1].

Nas figuras 5.1 e 5.2, o contraste das estruturas assinaladas é comparado entre a imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$ e as as máscaras de fase negativa e positiva de [0,1]. Uma vez que este efeito é igual em todas imagens de cada um dos sete indivíduos, apenas é apresentado um corte ilustrativo do sujeito um, para possíveis constatações sobre a visibilidade das CMBs (figura 5.1). De forma similar, na figura 5.2 é evidenciado a diferença do contraste nas calcificações da glândula pineal num corte ilustrativo do individuo sete.

Tal como descrito na secção 2.2, as máscaras de fase podem conduzir à saturação ou supressão de certos píxeis na imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$.

A máscara de fase positiva melhora significativamente o contraste da CMB hipointensa (sinal bem definido e homogéneo) e a calcificação hiperintensa fica imperceptível. Quando as fases estão compreendidas entre $-\pi$ e zero, a intensidade das calcificações fica 1, dado que a máscara positiva favorece as fases negativas das substâncias diamagnéticas, que segundo as escalas de intensidades das figuras 5.1 e 5.2 corresponde a um sinal hiperintenso. Por outro lado, quando as fases estão compreendidas entre zero e π , ocorre a atenuação das diferentes fases positivas em diversos contrastes hipointensos das CMBs, isto é quanto mais próximo estiver o valor da fase respeitante aos vóxeis das substâncias paramagnéticas do zero, mais hipointenso será o sinal da CMB, enquanto que se estiver mais próximo do π , o contraste hipointenso será pouco perceptível.

Em contrapartida, a máscara negativa tem o efeito oposto em relação à máscara positiva nas intensidades das CMBs e das calcificações, tornando as calcificações hipointensas e por isso, mais visíveis.

Os gráficos representados na figura 5.3 são baseados na equação 4.3 referida no capítulo anterior.



Figura 5.3: Os gráficos representativos das previsões teóricas (o gráfico do lado esquerdo) e dos resultados teóricos (o gráfico do lado direito), em que o eixo do y representa a visibilidade das CMBs e o eixo do x apresenta o número de multiplicações da máscara de fase positiva com a imagem de magnitude até vinte vezes. No gráfico dos resultados teóricos, os valores das fases dos vóxeis das CMBs assinalados foram retirados da imagem de magnitude do indivíduo 1. Enquanto que, os valores das fases dos vóxeis apresentados no gráfico do lado esquerdo foram baseados em alguns valores de fase, do estudo de Haacke *et al.* 2004 [42].

CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados teóricos apresentam um comportamento semelhante em relação às previsões teóricas. No gráfico das previsões teóricas verifica-se que o intervalo de multiplicações, entre três e cinco contribui para uma boa visibilidade das CMBs com diferentes valores de fase. Em relação ao gráfico dos resultados teóricos, o número de multiplicações que fornece um ótimo contraste varia aproximadamente, entre quatro e oito para os diferentes valores de fase das CMBs.

5.1.2 Máscaras de fase sigmóide

Na figura 5.4 são ilustradas oito imagens das máscaras sigmóide do mesmo corte. O que distingue cada imagem são os diferentes valores de "a", estabelecidos num intervalo de -0.25:0.15:0.80.



(a) a=0.80









(c) a=0.50

5.1. MANIPULAÇÃO DAS IMAGENS DE FASE COM A FINALIDADE DE OBTER IMAGENS SWI COM DIFERENTES CONTRASTES



Figura 5.4: Exemplos ilustrativos daas máscaras de fase sigmóide com oito valores estipulados para o parâmetro "a", enquanto que o valor de "b" é -0.15 (quando "a" é positivo) e 0.15 (para "a" negativo). As imagens destacadas com um rectângulo vermelho são as máscaras sigmóide que foram seleccionadas para se obter novos contrastes nas imagens SWI. Cada uma destas imagens tem presente uma CMB no mesmo corte.

Os melhores contrastes da CMB seleccionada, nas imagens da figura 5.4, enquadramse nas três primeiras máscaras sigmóide. Assim sendo, apenas foram incluídas no estudo as máscaras sigmóide assinaladas com um rectângulo vermelho, que equivalem aos valores 0.5 (seccionado devido ao estudo de Barbosa *et al.* 2015 [50]) e 0.80 do parâmetro "a", cujo valor de "b" mantém-se constante (b= -0.15). Quando o valor do parâmetro "a" é positivo as CMBs apresentam um sinal hiperitenso, enquanto que ao inverter o sinal para negativo a CMB fica hipointensa, como é evidente nas figuras 5.4 e 5.5. Para além das imagens seleccionadas (a = 0.5 e a = 0.8) também foi incluída neste estudo, a máscara de fase sigmóide com o valor -0.5 do parâmetro "a" e 0.15 do parâmetro "b".



Figura 5.5: Observação da melhor máscara de fase sigmóide com a=-0.5 e b=0.15. A existência do rectângulo vermelho ao redor da máscara sigmóide serve para realçar, que esta máscara foi incluída neste estudo. Cada uma destas imagens tem presente uma CMB no mesmo corte.



Figura 5.6: Os gráficos das máscaras sigmóide com 3 valores diferentes seleccionados do parâmetro "a". Para os valores 0.5 e 0.8 do parâmetro "a", o valor do parâmetro "b" é -0.15. Quando o valor do parâmetro "a" é -0.5, o valor do parâmetro "b" é 0.15.

5.1. MANIPULAÇÃO DAS IMAGENS DE FASE COM A FINALIDADE DE OBTER IMAGENS SWI COM DIFERENTES CONTRASTES

Na figura 5.6 estão representados três gráficos referentes aos três valores de "a" seleccionados. Quando o valor de "a" é positivo, o gráfico da sigmóide apresenta um comportamento semelhante ao gráfico da máscara negativa (ilustrado na secção 2.2), enquanto que no gráfico da máscara sigmóide com o valor de "a" negativo inverte o declive da curva, em relação às curvas do gráfico da sigmóide com o valor de "a" positivo, demonstrando um comportamento semelhante ao gráfico da máscara positiva (ilustrado na secção 2.2). Desta forma, é de esperar que entre os valores escolhidos de "a", o melhor seja a=-0.5.

Analogamente à figura 5.3, a figura 5.7 evidencia as oito imagens referentes aos oito parâmetros de "a" seleccionados das máscaras sigmóide, no entanto nesta figura está representada uma calcificação da glândula pineal, em vez de uma CMB.















CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO



Figura 5.7: Observação das máscaras de fase sigmóide com oito valores diferentes estipulados do parâmetros de "a" e o valor do parâmetro "b" mantém-se constante (b=-0.15). Representação de um corte pertencente ao indivíduo sete que inclui uma calcificação da glândula pineal num determinado corte.

A intensidade das calcificações é sempre oposta em relação às CMBs, visto que são substâncias diamagnéticas e paramagnéticas, respetivamente, como ilustrado nas figuras já referidas deste capítulo. Assim sendo e visto que o objetivo desta tese é detetar as CMBs, daqui em diante neste capítulo apenas serão apresentados os resultados alusivos às CMBs.

5.1. MANIPULAÇÃO DAS IMAGENS DE FASE COM A FINALIDADE DE OBTER IMAGENS SWI COM DIFERENTES CONTRASTES

Para se verificar a influência do parâmetro "b" no contraste das imagens é necessário manter o valor do parâmetro "a" constante. Dado que, o parâmetro "a" está a multiplicar com a fase dos vóxeis da imagem e representa o declive da curva da função sigmóide referida na secção 2.2, este influência mais o contraste da imagem do que o parâmetro "b".

A título ilustrativo, a figura 5.8 exibe oito imagens da máscara sigmóide relativas aos oito valores testados do parâmetro "b", estabelecidos num intervalo de -0.35:0.10:0.35, mantendo o parâmetro "a" fixo (a = 0.5).

Na figura 5.8, como mencionado anteriormente, não se vê alterações significativas na visibilidade da CMB. Assim sendo, destas imagens foram seleccionadas duas: (1) a que está assinalada com o rectângulo vermelho (b= -0.15 com base no artigo de Barbosa et al. 2015 [50]) e (2) a imagem com b=0.15.





1

0











(c) b=0.15

CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO



Figura 5.8: Observação das máscaras de fase sigmóide com oito valores diferentes estipulados do parâmetro "b" e com o valor do parâmetro "a" constante. Estas imagens são uma representação de um corte que inclui uma CMB.

5.1.3 SWI com máscara negativa e positiva

As imagens SWI originadas a partir da máscara negativa têm um aumento significativo do efeito de *blooming* da CMB e exibem a CMB pouco perceptível, como se pode constatar a título ilustrativo na figura 5.9. Em relação ao número de multiplicações verifica-se que a partir da 14ª multiplicação, as imagens SWI apresentam elevado ruído. Desta forma, foram seleccionadas as imagens SWI com as multiplicações quatro, seis, oito e dez.



CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO



Figura 5.9: Visualização de uma CMB num determinado corte das imagens SWI originadas a partir das máscara negativa multiplicadas até vinte vezes. As imagens destacadas com um rectângulo vermelho foram seleccionadas para este estudo.

Em contrapartida, as imagens SWI originadas a partir da máscara positiva manifestam uma boa visibilidade da CMB, representada na figura 5.10 a título ilustrativo, visto que a CMB surge bem definida e homogénea, nas vinte multiplicações visualizadas. Analogamente à figura 5.9, a partir da 14^a multiplicação as imagens SWI com a máscara positiva da figura 5.10 são consideradas imagens bastante ruidosas. Deste modo, foram seleccionadas as imagens SWI com as multiplicações quatro, seis, oito e dez.





5.1. MANIPULAÇÃO DAS IMAGENS DE FASE COM A FINALIDADE DE OBTER IMAGENS SWI COM DIFERENTES CONTRASTES

Figura 5.10: Visualização de uma CMB num determinado corte das imagens SWI originadas a partir da máscara positiva, com multiplicações até 20 vezes. As imagens destacadas com um rectângulo vermelho foram seleccionadas para este estudo.

5.1.4 SWI com máscara sigmóide

Analogamente às máscaras negativas e positivas, realizou-se a multiplicação até vinte vezes de todas as máscaras sigmóide (tanto com o parâmetro de "a" positivo como negativo) com a imagem de magnitude. Todavia, as imagens SWI provenientes das máscaras sigmóide manifestam uma diminuição brusca do contraste em todas as imagens deste estudo, bem como uma ambiguidade do sinal da CMB visualizada ao longo de três cortes consecutivos, a título ilustrativo na figura 5.11. Assim sendo, o valor escolhido de quatro e seis multiplicações deve-se ao facto de que a partir desse valor fica praticamente imperceptível a imagem. As imagens desta figura apresentam os seguintes parâmetros: (a) a=0.8 e 4 multiplicações, (b) a=0.8 e 6 multiplicações, (c) a=0.5 e 4 multiplicações e (d) <math>a=0.5 e 6 multiplicações, cujo valor de b é fixo (b=-0.15).

CAPÍTULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO



(a) a=0.8, 4x



(b) a=0.8, 6x



(c) a=0.5, 4x



(d) a=0.5, 6x

Figura 5.11: Visualização de uma CMB em três cortes consecutivos das imagens SWI proveniente da máscara sigmóide com o valor de "a" positivo. As imagens desta figura apresentam os seguintes parâmetros: (a) a=0.8 e 4 multiplicações, (b) a=0.8 e 6 multiplicações, (c) a=0.5 e 4 multiplicações e (d) a=0.5 e 6 multiplicações, cujo valor de b é fixo (b=-0.15). Estas imagens foram seleccionadas para este estudo.





Figura 5.12: Visualização de uma CMB num determinado corte das imagens SWI proveniente da máscara sigmóide, com o valor do parâmetro "a" negativo (a= -0.5), cujo valor de b é fixo (b=0.15) e a representação de quatro multiplicações diferentes (4,6,8 e 10). Estas imagens foram seleccionadas para este estudo.

As imagens de fase deste estudo foram adquiridas num sistema "canhoto" de RM, que por convenção apresenta uma definição da intensidade alusiva às substâncias diamagnéticas e paramagnéticas oposta, em relação a um sistema "destro", que corresponde ao caso do estudo Barbosa *et al.* 2015 [50] (no qual foi baseado o valor ótimo de a=0.5 e b=-0.15).

Assim sendo, foi necessário testar o valor de "a" e "b" com um sinal inverso e simétrico relativamente ao valor considerado como ótimo no sistema "destro", em particular a= -0.5 e b=0.15 (figura 5.12). Desta forma, os parâmetros negativos de "a" da função sigmóide produzem melhores contrastes nas imagens SWI, do que os parâmetros de "a" positivos, para este caso em estudo.

5.2 Algoritmo de classificação semiautomática

A figura 5.13 apresenta um exemplo ilustrativo da visualização de uma CMB verdadeira antes da classificação "y", na interface do algoritmo de Morrison *et al.* 2018 [10].



Figura 5.13: Exemplo ilustrativo da classificação semiautomática de uma CMB verdadeira na interface do algoritmo de Morrison *et al.* 2018 [10]. No *input* 1 visualiza-se um *patch* (centrado na CMB) com *zoom* e maior contraste em relação ao *input* 2, enquanto que o *input* 3 indica-nos a forma da CMB.

5.2.1 Imagens geradas

Segundo a ordem descrita, à medida que as imagens SWI de entrada passam nas diferentes etapas deste algoritmo geram-se as seguintes imagens NIFTI:

- 1. scaled_[rootName].nii;
- 2. FRST_map_masked[rootName].nii;
- 3. FRST_Vessel_mask[rootName].nii;
- 4. cmb[rootName].nii;
- 5. nonproj_cmbseg_v5_threshdeg2x5scaled[rootName].nii;
- 6. nonproj_cmbseg_label_v5_threshdeg2x5scaled[rootName].nii;

7. nonproj_cmbseg_v5_thresdeg2x5final_usercorrected[rootName].nii;

8. nonproj_cmbseg_v5_thresdeg2x5denoised[rootName].nii.

Das imagens enumeradas apenas a primeira não corresponde a um mapa binário. Alguns destes nomes atribuídos não correspondem ao que é reportado no ficheiro de texto de apoio à utilização do algoritmo.

A figura 5.14 ilustra alguns mapas binários correspondentes à (A) segunda, (B) quinta e (C) quarta imagens de saída do algoritmo, com a segmentação das possíveis CMBs.



Figura 5.14: Exemplos ilustrativos da (A) segunda, da (B) quinta e da (C) quarta imagens de saída do algoritmo de classificação semiautomática. Estes três mapas binários detetam de formas diferentes a CMB assinalada, em que se verifica um aumento do efeito de *blooming* da imagem A à C.

Os mapas binários alusivos à segmentação dos vasos sanguíneos, das imagens SWI de entrada no algoritmo estão representados a título ilustrativo em vários cortes no plano axial na figura 5.15 e nos três planos (sagital, coronal e axial) na figura 5.16.

Estes mapas de vasos binários surgem da aplicação do cálculo de FRST pelo algoritmo de classificação semiautomática. A origem destes mapas, como etapa intermédia, na deteção de CMBs tem como finalidade excluir uma das estruturas mimetizantes das CMBs, em particular os vasos sanguíneos.

A sobreposição deste mapa binário de vasos com imagem mIP (registada com a imagem SWI de entrada) nas figuras 5.15 e 5.16 possibilita averiguar se a máscara de vasos coincide com os vasos representados na imagem mIP. Segundo estas figuras é possível visualizar que a máscara de vasos encontra-se bastante semelhante à imagem mIP, embora apresente algumas falhas.



Figura 5.15: Exemplo ilustrativo da máscara de vasos a vermelho no plano axial, originada a partir da imagem SWI que entra no algoritmo. Esta máscara binária está sobreposta com a imagem mIP, para que seja possível averiguar se a máscara de vasos se aproxima do real e ver a continuidade.



Figura 5.16: Exemplo ilustrativo da visualização sagital (imagem à esquerda), coronal (centro) e axial (imagem à direita) da máscara de vasos a vermelho, originada a partir da imagem SWI com aplicação do método de FRST pelo algoritmo. Esta máscara binária está sobreposta com a imagem mIP, para que seja possível averiguar se a máscara de vasos se aproxima do real.

No algoritmo foram introduzidos 17 imagens SWI por cada um dos 7 indivíduo, originadas através de diferentes máscaras de fase e diversas multiplicações, como já mencionado. Em particular, foram inseridas as imagens SWI pertencentes ao conjunto de dados previamente adquirido (designado nas tabelas como SWI original), as imagens SWI provenientes das máscaras positiva e negativa com quatro multiplicações (quatro, seis, oito e dez) para cada uma das máscaras. Ainda,foram inseridas as imagens SWI resultantes de duas multiplicações (quatro e seis) das máscaras sigmóide com os valores 0.8 e 0.5 do parâmetro "a" e o valor fixo (-0.15) do parâmetro "b". Por fim, foi inserida a imagem SWI originada da máscara sigmóide com os valores a= -0.5 e b=0.15, com quatro multiplicações (quatro, seis,oito e dez).
5.2.2 Deteção das CMBs

O algoritmo de classificação semiautomática gera um ficheiro de texto com o número e localização das CMBs detetadas, bem como o número de falsos positivos, obtidos em cada uma das etapas anteriormente referidas.

A tabela 5.1 comprova a constatação referida anteriormente, de que a máscara positiva neste estudo, aumenta significativamente a deteção das CMBs. Em particular, os melhores resultados correspondem às multiplicações oito e dez das imagens de SWI provenientes da máscara positiva. Contudo, é desejável que o número de multiplicações seja sempre o mais pequeno possível na otimização do contraste, para que seja evitado ruído nas imagens. Assim sendo e visto que em média as oito multiplicações detetam mais CMBs, elege-se a máscara positiva e oito multiplicações da mesma, como preferencial na deteção das CMBs deste estudo. Dentro da máscara sigmóide, a que deteta em média mais CMBs tem os valores a = -0.5 e b = 0.15, com seis e oito multiplicações. Por outro lado, verifica-se que a máscara sigmóide com a = 0.8, a = 0.5 e b = -0.15, independentemente do número de multiplicações, não se adequa para detetar CMBs deste estudo.

Ainda em relação à tabela 5.1, pode-se constatar que o indivíduo que mais influência os resultados é o indivíduo três.

				N	úmer	o de C	MBs	verda	deira	s detet	adas	com i	mage	ns SV	WI			
Indivíduo	Numero de CMBs de	SWI		Más Neg	scara ativa			Más Pos	scara itiva		a=	0.5	Más a=	scara 0.8	Sigm	óide a=	-0.5	
	referênciaª	Original	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x	4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x
1	4	3	1	2	1	0	3	3	4	4	1	1	1	0	3	3	4	4
2	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1
3	39	21	3	4	2	7	20	21	25	25	0	1	1	0	16	21	21	15
4	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0
5	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
6	6	4	0	0	0	0	7	7	9	8	1	1	1	0	3	4	4	3
7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Méd	lia do																	
número	de CMBs	4.1	0.7	1.0	0.5	1.6	5.2	5.3	6.8	6.7	0.3	0.5	0.7	0	3.6	4.6	4.6	3.4
dete	tadas																	

Tabela 5.1: O Número de CMBs consideradas como verdadeiras através da utilização do algoritmo de classificação semiautomática, cujas imagens SWI de entrada variam as multiplicações e as máscaras de fase.

^a Número de CMBs detetadas pelo neurorradiologista com base na escala visual ;

A tabela 5.2 apresenta o número de falsos positivos eliminados nas várias etapas de deteção das CMBs, bem como o número de falsos positivos eliminados durante a classificação semiautomática das CMBs, quando as imagens de entrada correspondem à imagem SWI original e às imagens SWI provenientes das máscaras negativa e positiva, com quatro multiplicações diferentes (quatro, seis, oito e dez).

Por outro lado, a tabela 5.3 apresenta o mesmo tipo de informação da tabela 5.2, no entanto o número de falsos positivos é referente à entrada das imagens SWI provenientes das máscara sigmóide com duas multiplicações (quatro e seis) quando o valor de "a" é positivo (0.8 e 0.5), e quatro multiplicações (quatro, seis, oito e dez) quando o valor de "a" é negativo (-0.5).

Tabela 5.2: Resumo do número de falsos positivos (FP) gerados nas diferentes etapas do algoritmo de classificação semiautomática, consoante a entrada da imagem SWI original e das imagens SWI provenientes das máscaras negativa e positiva, com quatro multiplicações diferentes (quatro, seis, oito e dez).

					Ima	gens SWI	[
	Indivíduo	SWI]	Máscara	a Negativ	va		Máscar	a Positiv	a
		Original	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x
Nº de	1	355	255	457	728	1213	354	617	1111	1681
potencias	2	276	211	389	647	1026	297	515	879	1419
CMBs,	3	456	315	576	1192	2026	483	907	1546	2508
antes da	4	246	182	402	790	1256	260	568	991	1549
region	5	353	185	370	709	1185	375	664	1032	1512
growing	6	403	440	970	1921	3034	400	962	1975	3352
3D	7	315	190	394	695	1211	323	642	1012	1577
	1	75	29	45	77	115	70	109	190	252
Nº de	2	56	30	40	55	107	55	95	138	221
potenciais	3	112	21	46	98	188	115	165	240	345
CMBs	4	55	26	46	79	152	56	91	164	247
após region	5	84	26	37	70	130	88	139	198	276
growing	6	38	22	58	148	268	36	84	206	362
	7	74	26	38	83	151	72	120	170	275
No de	1	10	6	16	25	42	9	22	37	73
IN" de	2	10	4	7	10	9	8	9	22	54
rr	3	19	5	18	56	117	22	43	79	144
atravás	4	8	6	13	8	55	8	23	37	93
do	5	3	4	7	20	46	7	8	33	64
de-noisina	6	12	5	3	82	155	10	37	103	208
ue-noising	7	7	4	7	24	58	8	12	33	80
	1	45	20	35	65	93	40	71	139	188
N°	2	38	21	28	46	92	37	50	91	159
final	3	64	17	37	87	166	68	113	172	267
de	4	39	20	34	59	127	41	69	127	206
FP	5	45	15	26	52	112	51	80	130	190
(labelled)	6	29	21	53	136	255	24	71	180	322
	7	43	18	25	63	129	43	73	111	207

Tabela 5.3: Resumo do número de falsos positivos (FP) gerados nas diferentes etapas do algoritmo de classificação automática, consoante a entrada das imagens SWI provenientes das máscara sigmóide com duas multiplicações (quatro e seis) quando o valor de "a" é positivo (0.8 e 0.5), e quatro multiplicações (quatro, seis, oito e dez) quando o valor de "a" é negativo (-0.5).

	Individuo	Im	agem	SWI	com a	a más	scara	sigm	óide
	maiviauo	a=	0.5	a=	0.8		a=	- 0.5	
		4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x
Nº de	1	206	358	371	573	363	574	745	849
potenciais	2	204	340	364	575	327	520	670	804
CMBs,	3	296	488	480	809	507	780	940	1010
antes da	4	173	325	344	540	279	471	716	817
region	5	204	473	391	652	343	540	686	810
growing	6	360	587	625	942	360	593	869	1030
3D	7	711	950	1030	1205	745	902	1019	1071
	1	24	33	36	45	65	91	116	109
Nº de	2	24	32	33	39	69	84	99	121
potenciais	3	25	33	32	60	99	140	130	107
CMBs,	4	23	28	27	44	58	89	110	109
após region	5	37	44	41	55	82	100	120	118
growing	6	21	26	35	41	26	33	41	62
	7	115	139	147	158	154	155	156	151
Nº do	1	11	17	17	30	9	22	46	51
ED	2	8	13	12	25	9	16	33	48
rr	3	14	22	23	51	15	34	50	61
atravás	4	6	9	3	23	14	23	47	64
do	5	8	28	20	29	8	17	39	49
uu da naisina	6	15	16	25	33	8	17	24	48
ue-noising	7	63	95	102	132	81	87	99	117
	1	20	27	28	37	43	58	85	87
Nº	2	17	27	27	35	37	54	71	72
final	3	23	29	28	57	64	84	86	88
de	4	17	26	22	38	40	66	87	94
FP	5	26	40	33	47	48	69	95	97
(labelled)	6	20	24	32	38	22	27	35	54
	7	99	127	134	151	126	140	141	142

A tabela 5.4 resume a média do número total de falsos positivos consoante a entrada das imagens SWI original, bem como provenientes da máscara negativa, positiva e sigmóide, cujas multiplicações variam conforme as máscaras selecionadas. Pode-se constatar através da visualização desta tabela que o número de falsos positivos aumenta, com o aumento do número de multiplicações.

Deste modo, é necessário fazer um balanço entre o número de multiplicações e o aumento do número de falsos positivos. Sendo, portanto, desejável que se consiga detetar o maior número de CMBs, nas imagens SWI com o menor valor possível de multiplicações. Tabela 5.4: Resumo da média do número total de falsos positivos (FP), consoante a entrada das imagens SWI original, com a máscara negativa, positiva e sigmóide, cujas multiplicações variam conforme as máscaras.

							Iı	nagen	s SWI								
	SWI	Má	scara	Neg	ativa	м	áscar	a Posi	tiva			Más	scara	Sign	nóide		
	Original	iviascara regativa			Widscara i Ositiva			a=	0.5	a= 0.8		a= -0.5					
	Oliginal	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x	4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x
Média do																	
número total	13	10	31	72	125	12	75	126	220	22	12	12	58	51	71	85	00
de falsos	43	19	54	13	135	45	/5	130	220	52	45	45	50	54	/1	05	90
positivos																	

5.2.3 Classificação das CMBs

No ficheiro de texto gerado pelo algoritmo de classificação semiautomática, também está contida a informação referente à classificação das CMBs por categorias, nomeadamente por *Travelling*, *Hard mimic* e *Single-slice*.

A tabela 5.7 resume a classificação de cada uma das CMBs por categorias, atribuída pelo algoritmo de classificação semiautomática, consoante as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva) e as multiplicações das mesmas. Em contrapartida a tabela 5.8 resume a classificação de cada uma das CMBs por categorias, atribuída pelo algoritmo de classificação semiautomática, consoante as imagens SWI de entrada provenientes das máscaras sigmóide e as diferentes multiplicações.

5.2.4 Quantificação das CMBs

Por fim, o ficheiro de texto gerado pelo algoritmo de classificação semiautomática, também apresenta a informação relativa à quantificação dos volumes das CMBs, isto é, apresenta as CMBs com os volumes maiores, menores, a média do volume e o volume total das CMBs, por cada imagem de entrada.

A tabela 5.9 contém a informação referente à quantificação das CMBs, consoante as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva) e as suas multiplicações, enquanto que a tabela 5.10 apresenta o mesmo tipo de informação, no entanto alusivo às imagens SWI provenientes da máscara sigmóide e as diferentes multiplicações.

Nestas tabelas são apresentados os volumes maiores, menores, a média do volume e o volume total das CMBs, para cada um dos sete indivíduos.

A tabela 5.5 contém a média de volumes das CMBs proveniente de todas as imagens SWI de entrada anteriormente referidas dos sete indivíduos. Por outro lado, a tabela 5.6 tem o mesmo tipo de informação em relação à imagem SWI proveniente da máscara sigmóide com diferentes valores de "a" e "b", com diferentes multiplicações. Destas tabelas, conclui-se que no geral, em média, o volume quantificado das CMBs aumenta com o aumento do número de multiplicações, à exceção de alguns casos das imagens SWI proveniente da máscara sigmóide, com diferentes multiplicações.

As imagens SWI com as máscaras positivas de oito e dez multiplicações, apresentam em média, os valores muito próximos e mais elevados, relativamente da média total dos volumes das CMBs, dos sete indivíduos.

A imagens SWI com a máscara sigmóide a= -0.5 e seis multiplicações apresenta o valor mais elevado da média dos volumes das CMBs nos sete indivíduos, no que diz respeito às máscaras sigmóide. A imagem SWI proveniente da máscara sigmóide, com o valor de a= -0.5 e oito multiplicações apresenta um valor muito próximo das seis multiplicações.

Tabela 5.5: Resumo da média de volumes das CMBs dos sete indivíduos, consoante as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva).

					Imagens SWI								
	SWI		Máscara Negativa Máscara Positiva										
	Original	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x				
Média dos volumes das CMBs dos 7 indivíduos (mm ³ +/- Desvio padrão)	2.93 +/- 3.02	1.41 +/- 2.70	1.78 +/- 3.21	1.90 +/- 1.67	2.57 +/- 2.72	2.59 +/- 2.53	3.02 +/- 3.00	6.19 +/- 5.65	6.41 +/- 5.44				

Tabela 5.6: Resumo da média de volumes das CMBs dos sete indivíduos, consoante a entrada das imagens SWI provenientes da máscara sigmóide e diferentes multiplicações.

			Imagens	s SWI	com Máscara S	igmóide		
	a=	0.5	a= 0.8			a=	-0.5	
	4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x
Média dos volumes								
das CMBs	0 (5 1 / 1 19	1 72 / 2 40	215 / 240	NTA	4.22 / 2.10	E 0(1/ 2 E0	4 00 1 / 2 01	2 41 1 2 60
dos 7 indivíduos	0.05 +/- 1.18	1.72 +/- 2.49	2.15 +/- 2.40	INA	4.25 +/- 2.19	5.06 +/- 5.50	4.90 +/- 5.01	3.41 +/- 2.09
(mm3 +/- Desvio padrão)								

Tabela 5.7: Resumo da classificação das CMBs por categorias, consoante as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva). As CMBs são classificadas pelo algoritmo por *Travelling*, *Hard mimic* e *Single-slice*.

]	Imagens SV	VI			
	Indivíduo	Originala		Máscara	Negativa			Máscara	Positiva	
		Oliginai	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x
		3 CMBs		2 CMBs			3 CMBs	3 CMBs	4 CMBs	
	1	(2 Travelling	1 CMB	(1 Single-slice	1 CMB	1 CMB	(2 Travelling	(1 Travelling	(3Travelling	4 CMBs
	1	+	Single-slice	+	Hard mimic	Hard mimic	+	+	+	Travelling
		1 Hard mimic)		1 Hard mimic)			1 Hard mimic)	2 Hard mimic)	1 Hard mimic)	
	2	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	1 CMB
	2	0 CMD3	0 CMD3	0 CIVID3	0 CIVID3	Hard mimic	0 CIMD3	0 CMB3	Hard mimic	Hard mimic
Classificação						7 CMBs				24 CMBs
daa		21 CMBs	3 CMBs	4 CMBs		(3 Hard mimic	20 CMBs	21 CMBs	25 CMBs	(14 Travelling
uas	3	(6 Travelling	(2 Travelling	(2 Travelling	2 CMBs	+	(6 Travelling	(12 Travelling	(10 Travelling	+
CMBs		+	+	+	Hard mimic	3 Travelling	+	+	+	9 Hard mimic
detetadas		15 Hard mimic)	1 Hard mimic)	2 Hard mimic)		+	14 Hard mimic)	9 Hard mimic)	15 Hard mimic)	+
uctetudus						1 Single-slice)				1 Single-slice)
por	4	1 CMB	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	1 CMB	1 CMB	1 CMB
categorias		Travelling					Travelling	Travelling	Travelling	Travelling
U	5	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB Travelling	1 CMB
										Travelling
		1.00.00			3 CMBs		7 CMBs	7 CMBs		
	6	4 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	(1 Travelling	1 CMB	(5 Travelling	(6 Travelling	9 CMBs	8 CMBs
		Travelling			+	Hard mimic	+	+	Travelling	Travelling
	7				2 Hara mimic)		2 Hara mimic)	1 Hara mimic)		
	/	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs

^a SWI original;

	Indivíduo	Imagem SWI com a máscara sigmóide											
	Indivíduo 1 2 3 4 5 6 7	a=	0.5	a= 0	.8		a= -	0.5					
	Indivíduo 1 2 3 4 5 6 7	4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x				
						3 CMBs	3 CMBs	4 CMBs	4 CMBs				
	1	1 CMB	1 CMB	1 CMB	0 CMBs	(2 Travelling	(2 Travelling	(2 Travelling	(3 Travelling				
	-	Hard mimic	Hard mimic	Hard mimic	0 011120	+	+	+	+				
Classificação	1 1 2 3 4 5 6					1 Hard mimic)	1 Hard mimic)	2 Hard mimic)	1 Hard mimic)				
	1 1 2 3 4 5 6	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	0 CMBs	1 CMB	1 CMB	1 CMB	1 CMB				
das	1 1 2 2 3 3 4 4 5 5 6 6			Hard mimic		Hard mimic	Hard mimic	Hard mimic	Hard mimic				
CMBs	1 2 3 4 5						19 CMBs	20 CMBs					
datatadas	1 2 3 4 5					16 CMBs	(3 Single-slice	(1 Single-slice	13 CMBs				
uelelauas	2 3 4	0 CMBs	1 CMB	1 CMB	0 CMBs	(5 Travelling	+	+	(5 Travelling				
por	2 3		Hard mimic	Travelling		+	9 Travelling	7 Travelling	+				
categorias	3					11 Hard mimic)	+	+	8 Hard mimic)				
curegonius	3						7 Hard mimic)	12 Hard mimic					
	4	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	1 CMB	1 CMB	0 CMBs				
						Travelling	Travelling	Travelling					
	5	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	0 CMBs	0 CMBs				
							Travelling						
	2 3 4 5 6 7						3 CMBs	4 CMBs	3 CMBs				
		1 CMB	1 CMB	1 CMB	0 CMBs	3 CMBs	(2 Travelling	(3 Travelling	(1 Travelling				
		Hard mimic	Travelling	Travelling		Travelling	+	+	+				
							1 Hard mimic)	1 Hard mimic)	2 Hard mimic)				
		0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	0 CMBs	1 CMB	1 CMB	1 CMB	1 CMB				
						Travelling	Travelling	Travelling	Travelling				

Tabela 5.8: Resumo da classificação das CMBs por categorias, consoante a entrada das imagens SWI provenientes das máscaras sigmóide e diferentes multiplicações. As CMBs são classificadas pelo algoritmo por *Travelling*, *Hard mimic* e *Single-slice*.

Tabela 5.9: Resumo da quantificação das CMBs, consoante as imagens SWI de entrada (original, máscara negativa e positiva). Nesta tabela são apresentados os volumes maiores, menores, a média do volume e o volume total das CMBs para cada um dos sete indivíduos.

					Vo	lumes (mn	1 ³)			
	Indivíduo	SWI	SW	I com a má	scara nega	tiva	SW	I com a má	iscara posi	tiva
		Original	4x	6x	8x	10x	4x	6x	8x	10x
	1	10.38/2.51	2.87/2.87	3/5.02	5.02/5.02	6.53/6.53	10.38/2.51	10.65/4.52	11.33/4.52	11.6/8.54
	2	NA	NA	NA	NA	3.67/3.67	NA	NA	7.24/7.24	7.24/7.24
Maior/Menor	3	8.87/ 1.51	2.73/4.02	8.54/2.51	4.52/2.01	3.82/1.51	9.51/2.51	9.01/1.51	9.01/1.51	9.56/2
volume	4	4.91/4.91	3.55/3.55	NA	NA	NA	4.91/4.91	5.05/5.05	4.5/4.5	4.5/4.5
	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.88/17.88	17.34/17.34
das CMBs	6	11.33/ 3.28	NA	NA	2.73/2.51	2.51/2.51	11.33/6.03	11.33/5.02	11.2/2.51	16.25/2.51
	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1	5.15 +/- 4.92	2.87 +/- 0	8.04 +/- 4.26	5.02 +/- 0	6.53 +/- 0	5.15 +/- 4.92	6.51 +/- 4.81	5.39 +/- 4.80	6.21 +/- 4.43
	2	NA	NA	NA	NA	3.67 +/- 0	NA	NA	7.24 +/- 0	7.24 +/- 0
Média do	3	3 +/- 8.73	7.03 +/- 3.01	4.39 +/- 2.79	3.26 +/- 1.78	5.38 +/- 4.80	2.95 +/- 8.73	3.35 +/- 9.59	2.75 +/- 2.81	2.88 +/- 9.45
volume	4	4.91 +/- 0	3.55 +/- 0	NA	NA	NA	4.91 +/- 0	5.05 +/- 0	4.5 +/- 0	4.5 +/- 0
daa CMPa	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.88 +/- 0	17.34 +/- 0
uas CIVIDS	6	7.44 +/- 4.21	NA	NA	5.02 +/- 4.35	2.51 +/- 0	5.09 +/- 3.82	6.20 +/- 3.57	5.58 +/- 3.77	6.72 +/- 5.00
	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1	20.62	2.87	4.37	5.02	6.53	20.62	19.52	21.58	24.85
x7.1	2	NA	NA	NA	NA	3.67	NA	NA	7.24	7.24
Volume	3	17.11	5.73	4.78	6.53	10.23	16.03	19.11	18.7	18.82
total	4	4.91	3.55	NA	NA	NA	4.91	5.05	4.5	4.5
des CMDs	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.88	17.34
das CMBS	6	16.1	NA	NA	4.1	2.51	9.69	11.8	13.66	14.62
	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabela 5.10: Resumo da quantificação das CMBs, consoante a entrada das imagens SWI provenientes da máscara sigmóide e diferentes multiplicações. Nesta tabela são apresentados os volumes maiores, menores, a média do volume e o volume total das CMBs para cada um dos sete indivíduos.

					Vo	olumes (mi	m ³)		
	Indivíduo			Imagem	SWI	com a más	cara sigmé	óide	
		a=	0.5	a= 0.	8		a=	-0.5	
		4x	6x	4x	6x	4x	6x	8x	10x
	1	3.01/3.01	2.51/2.51	2.51/2.51	NA	8.87/4.02	8.74/4.52	9.15/5.52	9.01/6.03
	2	NA	NA	2.87/2.87	NA	6.14/6.14	6.59/6.59	6.59/6.59	6.71/6.71
Maior/Menor	3	NA	3/3	3.14/3.14	NA	10.24/3.01	10.38/1.51	9.15/1.51	8.74/1.51
volume	4	NA	NA	NA	NA	4.23/4.23	4.23/4.23	3.96/3.96	NA
de CMPe	5	NA	NA	NA	NA	NA	6.03/6.03	NA	NA
de CIVIDS	6	1.51/1.51	6.53/6.53	6.53/6.53	NA	7.51/4.64	9.28/2.51	8.87/2.51	8.46/3.14
	7	NA	NA	NA	NA	3.96/3.96	3.82/3.82	3.66/3.66	3.55/3.55
	1	3.01 +/- 0	2.51 +/- 0	2.51 +/- 0	NA	5.64 +/- 4.06	5.55 +/- 3.92	4.57 +/- 3.75	4.61 +/- 3.62
	2	NA	NA	2.87 +/- 0	NA	6.14 +/- 0	6.59 +/- 0	6.59 +/- 0	6.71 +/- 0
Media do	3	NA	3 +/- 0	3.14 +/- 0	NA	3.32 +/- 9.36	3.26 +/- 9.19	9.84 +/- 7.77	2.87 +/- 8.20
volume	4	NA	NA	NA	NA	4.23 +/- 0	4.23 +/- 0	3.96 +/- 0	NA
da CMPa	5	NA	NA	NA	NA	NA	6.03 +/- 0	NA	NA
de CIVIDS	6	1.51 +/- 0	6.53 +/- 0	6.53 +/- 0	NA	6.33 +/- 5.51	5.94 +/- 3.78	5.67 +/- 3.61	6.14 +/- 2.73
	7	NA	NA	NA	NA	3.96 +/- 0	3.82 +/- 0	3.66 +/- 0	3.55 +/- 0
	1	3.01	2.51	2.51	NA	16.93	16.66	18.29	18.43
X7 1	2	NA	NA	2.87	NA	6.14	6.59	6.59	6.71
volume	3	NA	3	3.14	NA	14.44	18.63	14.55	10.13
total	4	NA	NA	NA	NA	4.23	4.23	3.96	NA
de CMBs	5	NA	NA	NA	NA	NA	6.03	NA	NA
ue Civids	6	1.51	6.53	6.53	NA	18.98	23.76	22.66	18.43
	7	NA	NA	NA	NA	3.96	3.82	3.66	3.55

5.3 Rede de aprendizagem profunda U-NET 2D

Primeiro, verificou-se qual seria a dimensão mais adequada do *batch* aos dados deste projeto. Do qual, se constatou que entre as dimensões do *batch* testadas, o treino estabiliza mais quando as dimensões do *batch* estão entre 5 e 15, dado que não existe capacidade computacional com 32. Conclui-se que a dimensão do *batch* a 5 apresenta melhores resultados em termos de curvas de aprendizagem, como se visualiza nos gráficos da figura 5.17.



Figura 5.17: Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem com a dimensão do *batch* 15 e com a dimensão do *batch* 5.



Figura 5.18: Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem com a dimensão do *batch* 15, as métricas *dice* e *valdice* na otimização do treino.



Além disso, também se comparou a otimização do treino com as métricas *dice* e *valdice*(validação do *dice*), para as dimensões do *batch* de 5 (figura 5.19) e 15 (figura 5.18).

Figura 5.19: Representação gráfica ilustrativa da diferença entre as curvas de aprendizagem com a dimensão do *batch* 5, as métricas *dice* e *valdice* na otimização do treino.

Da observação das figuras 5.18 e 5.19, pode-se constatar que das métricas *dice* e *valdice* na otimização do treino, a métrica que apresenta um valor mais coerente e uma melhor estabilização das curvas de aprendizagem é a métrica *dice*. Após a observação destas figuras e dos resultados, todos os testes e treinos foram realizados com a dimensão do *batch* a 5 e a métrica *dice* na otimização do treino.

Quando o treino foi estabelecido com a validação de 25% dos dados, realizaramse muitos treinos e testes obtendo-se diversos resultados. Num dos resultados houve a deteção de 5 vóxeis TP, em que a métrica *dice* de treino tinha um valor de 0.6022 e 0.02 de sensibilidade no teste. Em vista destes valores, verifica-se a existência de *overfitting*, ou seja o modelo adaptou-se muito bem aos dados, com os quais está sendo treinado.

A tabela 5.11 apresenta sucintamente a média das medidas de desempenho dos conjuntos de treino e teste, com a validação cruzada *leave-one-out* de N=7. Os dados presentes na tabela foram gerados sem validação no conjunto de treino. Em todos os conjuntos de dados, tanto no treino como no teste, a métrica exatidão teve sempre o mesmo valor, nomeadamente 0.99. Para os doze conjuntos de dados poucas alterações ocorreram nos valores apresentados das métricas, visto que em geral são os seguintes:

• Treino

Número de épocas aproximadamente 40; Dice: 0.65±0.05;

• Teste

Sensibilidade: 0 o que significa que não deteta as CMBs; Especificidade: 1; Curva ROC AUC: 0.5; Dice: 0.21±0.25.

Dado que, os conjuntos de dados 13, 14 e 15, referidos no capítulo 4, apresentam exatamente os mesmos resultados que os doze conjuntos da tabela 5.11, não se justifica inseri-los neste capitulo.

Conclui-se portanto a partir destes resultados, que este algoritmo ainda não está adaptado à deteção de CMBs. Além disso, neste algoritmo as diferentes agregações de imagens no mesmo conjunto de dados, as máscaras e as multiplicações não influenciam a deteção das CMBs.

			Conj. 1	Conj. 2	Conj. 3	Conj. 4	Conj. 5	Conj. 6	Conj. 7	Conj. 8	Conj. 9	Conj. 10	Conj. 11	Conj. 12
Treino	Número de épocas	Média ± desvio padrão	41 ± 9	40 ± 9	39 ± 8	46 ± 10	40 ± 9	$\begin{array}{c} 40 \\ \pm \\ 9 \end{array}$	45 ± 12	$\begin{array}{c} 41 \\ \pm \\ 10 \end{array}$	41 ± 10	42 ± 10	42 ± 10	43 ± 13
		Valor inferior/ superior	32/58	32/ 58	30/58	33/63	30/58	30/58	30/69	30/63	30/64	30/63	28/63	30/89
	Dice	Média ± desvio padrão	$0.65 \\ \pm \\ 0.05$	0.65 ± 0.05	$0.65 \\ \pm \\ 0.0450$	$0.65 \\ \pm \\ 0.05$	$0.65 \\ \pm \\ 0.05$	$0.65 \\ \pm \\ 0.05$	$0.65 \\ \pm \\ 0.05$	0.65 ± 0.05	$0.65 \\ \pm \\ 0.04$	$0.65 \\ \pm \\ 0.04$	0.64 ± 0.03	$0.65 \\ \pm \\ 0.04$
		Valor inferior/ superior	0.62 /0.74	0.62 / 0.74	0.62 /0.74	0.62 /0.74	0.62 /0.74	0.62 /0.74	0.62 /0.74	0.60 /0.74	0.62 /0.74	0.62 /0.74	0.62/ 0.74	0.62 /0.74
Teste	Sensibilidade	Média ± desvio padrão	0 ± 0	0 ± 0	$0.00 \\ \pm \\ 0.0006$	0 ± 0	$0.00 \\ \pm \\ 0.0011$	0 ± 0	$0.00 \\ \pm \\ 0.00015$	0.00 ± 0.00137	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
		Valor inferior/ superior	0/ 0	0/0	0.00 / 0.00	0/0	0.00 /0.01	0/0	0.00 /0.00	0.00 /0.01	0/0	0/0	0/0	0/0
	Especificidade	Média ± desvio padrão	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
		Valor inferior/ superior	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0.99 /1.00	0.99 /1.00	0.99 /1.00	1/1	1/1	1/1	1/1
	ROC AUC	Média ± desvio padrão	$0.50 \\ \pm \\ 0.00$	$0.50 \\ \pm \\ 0.00$	$\begin{array}{c} 0.50 \\ \pm \\ 0.00 \end{array}$	$0.50 \\ \pm \\ 0.00$	0.50 ± 0.00	$\begin{array}{c} 0.50 \\ \pm \\ 0.00 \end{array}$	0.50 ± 0.00	0.5000 ± 0.00	$0.50 \\ \pm \\ 0.00$			
		Valor inferior/ superior	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50	0.50 /0.50
	Dice	Média ± desvio padrão	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.247	0.21 ± 0.25	0.19 ± 0.243	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.24737	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.25	0.21 ± 0.25
		Valor inferior/ superior	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50	0.00 /0.50

Tabela 5.11: Síntese da média das métricas do treino (Coefinciente *Dice*) e teste (sensibilidade, especificidade, ROC AUC, *Dice*)) para os doze conjuntos de dados estabelecidos.

Conj.1 - Imagem SWI (máscara negativa 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$; Con Conj.3 - Imagem SWI (máscara negativa 8x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$; Con Conj.5 - Imagem SWI (máscara positiva 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$; Con Conj.7 - Imagem SWI (máscara positiva 8x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$; Con Conj.9 - Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.5 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$; Conj.11 - Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.8 4x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$;

Conj.2 - Imagem SWI (máscara negativa 6x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;

Conj.4 - Imagem SWI (máscara negativa 10x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$;

Conj.6 - Imagem SWI (máscara positiva 6x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$;

Conj.8 - Imagem SWI (máscara positiva 10x) + Imagem de fase filtrada de $[-\pi,\pi]$;

π]; Conj.10 - Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.5 6x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π]; π]; Conj.12 - Imagem SWI (máscara sigmóide a=0.8 6x) + Imagem de fase filtrada de [-π, π].



Conclusões e perspetivas futuras

6.1 Conclusões

Esta tese possibilitou-me a integração numa equipa multidisciplinar, incluindo a vertente clínica, o envolvimento no laboratório de investigação LASEEB, que pertence ao Instituto de Sistemas e Robótica (IRS) do Instituto Superior Técnico (IST) e numa empresa júnior (b2quant).

Primeiramente, explorou-se o potencial da imagem SWI através de diferentes formas de processar a imagem de fase filtrada de $[-\pi, \pi]$, a fim de obter três máscaras diferentes de fase (negativa, positiva e sigmóide). Das três máscaras obtidas, a que contribui para o aumento significativo da visibilidade das CMBs neste projeto, corresponde à máscara de fase positiva. Os resultados relativos aos efeitos das máscaras de fase nas imagens SWI, bem como as suas multiplicações foram averiguados visualmente e através do algoritmo de classificação semiautomática.

Em termos visuais é perceptível o aumento significativo do contraste das CMBs hipointensas, bem definidas e homogéneas, nas máscaras de fase positiva. Quando nestas máscaras, as fases estão compreendidas entre $-\pi$ e zero, a intensidade das substâncias diamagnéticas fica 1, dado que a máscara positiva favorece as fases negativas, o sinal fica hiperintenso. Por outro lado, quando as fases estão compreendidas entre zero e π , ocorre a atenuação das diferentes fases positivas em diversos contrastes hipointensos das CMBs, isto é quanto mais próximo estiver de zero o valor da fase respeitante aos vóxeis das substâncias paramagnéticas, mais hipointenso será o sinal da CMB, enquanto que se estiver mais próximo do valor π da fase, o contraste hipointenso será pouco perceptível. A máscara negativa em comparação com a máscara positiva manifesta um comportamento oposto na intensidade das substâncias paramagnéticas e diamagnéticas. Desta forma, neste estudo, a máscara negativa não se adequa na deteção das CMBs. A máscara sigmóide com os valores de "a" positivos e b= -0.15 origina imagens SWI com um contraste bastante reduzido, dificultando assim a visualização das imagens em todos os cortes. Ainda, verificou-se que ao longo dos cortes destas imagens, a intensidade da mesma CMB pode variar, o que constitui um factor de ambiguidade, que pode originar confusão num algoritmo de aprendizagem automática. Por outro lado, a máscara sigmóide com a= -0.5 e b=0.15 origina uma imagem SWI mais perceptível, relativamente às outras máscara sigmóide referidas.

Em termos de aplicabilidade do algoritmo de classificação semiautomática e consoante os dados facultados, verificou-se que as melhores máscaras de fase correspondem à máscara positiva e à máscara sigmóide com o valor negativo de "a" (a= -0.5), tanto em termos de deteção, bem como de quantificação das CMBs. Segundo este algoritmo, a imagem SWI com máscara positiva acima de oito multiplicações, aumenta significativamente a deteção das CMBs em média, em relação à imagem SWI original. Dado que é preferível menos multiplicações para o mesmo efeito, conclui-se que para este estudo a máscara positiva com oito multiplicações maximiza a razão contraste/ruído e, consequentemente, deteta em média mais CMBs. Em relação às imagens SWI pertencentes ao conjunto de dados previamente adquirido, podem surgir devido à multiplicação da máscara positiva com a imagem de magnitude quatro vezes, visto que através da utilização do algoritmo obteve-se resultados muito semelhantes na classificação por categorias, na deteção e quantificação volúmica das CMBs.

Em modo geral, pode-se concluir que através do algoritmo de classificação semiautomática é possível verificar que a máscara de fase e o número de multiplicações influência significativamente no contraste da imagem SWI.

Conclui-se que, existem três factores preponderantes que afetam a deteção das CMBs, nomeadamente (1) a máquina de RM, ou seja, se o sistema de aquisição das imagens SWI é "canhoto" ou "destro"; (2) os parâmetros de aquisição da sequência SWI e (3) os parâmetros preponderantes para a construção de um algoritmo de deteção das CMBs, nomeadamente qual foi o sistema de aquisição das imagens SWI, que contribuiram para a otimização do algoritmo referido.

Em modo geral, conclui-se que o algoritmo de aprendizagem U-NET não se encontra otimizado para a segmentação das CMBs. Este facto deve-se à amostra ser reduzida totalizando apenas sete indivíduos, bem como não ter existido um passo prévio de deteção das CMBs por *patches*. O objectivo inicial desta tese não era a aplicação de um algoritmo de aprendizagem profunda, devido à amostra reduzida, contudo foi utilizado na expectativa da existência de mais dados.

Este tipo de resultados pode ser crucial para futuras teses.

6.2 Limitações do estudo

Quanto a este estudo podem-se destacar as seguintes limitações:

- A amostra das CMBs ser reduzida dificulta a deteção das CMBs, numa estrutura de aprendizagem automática profunda;
- Os artefactos em algumas imagens SWI;
- As intensidades de sinal heterogéneas das CMBs nas imagens de fase;
- A capacidade computacional do computador da b2quant limitar o tamanho do *batch*.

6.3 Perspetivas Futuras

No seguimento desta tese algumas etapas poderiam ser realizadas.

• Manipulação das imagens SWI

Testar mais valores de "a" negativos e eventualmente mais valores de "b", com as máscaras de fase sigmóide;

• Através do algoritmo de aprendizagem automática U-NET 2D

Na possibilidade de melhorar a deteção das CMBs, uma das opções seria obter uma maior ponderação do peso dos voxéis alusivos às CMBs, em relação aos voxéis de fundo. Esta ponderação é possível através da combinação das métricas de entropia cruzada e do coeficiente *Dice* na otimização da rede, como desenvolvido no estudo de Ronneberger *et al.* [87].

Outra possibilidade seria adaptar a rede U-NET para receber as imagens em regiões locais (do inglês, *patches*) 2D ou 3D, e aumentar assim, significativamente a sensibilidade às CMBs.

• Autoencoder

A rede *autoencoder* consiste numa rede neuronal simétrica (semelhante à estrutura da rede U-NET), sem as camadas de convolução. Nesta rede as camadas estão totalmente conectadas e a rede aprende as características dos objetos a detetar de forma não supervisionada, que neste caso seriam as CMBs [86].

Para o conjunto de dados deste estudo, poderia ser uma possibilidade fornecer à rede *autoencoder*, as imagens em regiões locais (do inglês, *patches*), a fim de melhorar a sensibilidade na deteção das CMBs, como demonstrado no estudo de Zhang *et al.* [89].

Em qualquer uma das opções seria benéfico validar o aumento da deteção das CMBs, em amostras maiores.

BIBLIOGRAFIA

- G. Sparacia, R. Cannella, V. Lo Re, A. Gambino, G. Mamone e R. Miraglia. "Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging at 3T in patients with end-stage organ failure". Em: *Radiologia Medica* 123.6 (2018), pp. 441–448. ISSN: 18266983. DOI: 10.1007/s11547-018-0863-x.
- [2] Q. Dou, H. Chen, L. Yu, L. Zhao, J. Qin, D. Wang, V. C. Mok, L. Shi e P.-A. Heng. "Automatic detection of cerebral microbleeds from MR images via 3D convolutional neural networks". Em: *IEEE transactions on medical imaging* 35.5 (2016), pp. 1182– 1195.
- [3] S. Roy, A. Jog, E. Magrath, J. A. Butman e D. L. Pham. "Cerebral microbleed segmentation from susceptibility weighted images". Em: *Medical Imaging 2015: Image Processing*. Vol. 9413. International Society for Optics e Photonics. 2015, 94131E.
- [4] A. Charidimou, A. Krishnan, D. J. Werring e H. Rolf Jäger. "Cerebral microbleeds: A guide to detection and clinical relevance in different disease settings". Em: *Neuroradiology* 55.6 (2013), pp. 655–674. ISSN: 00283940. DOI: 10.1007/S00234-013-1175-4.
- [5] A. ter Telgte, E. M. C. van Leijsen, K. Wiegertjes, C. J. M. Klijn, A. M. Tuladhar e
 F.-E. de Leeuw. "Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective".
 Em: *Nature Reviews Neurology* 14.7 (2018), pp. 387–398. URL: https://doi.org/ 10.1038/s41582-018-0014-y.
- [6] R. F. Schoeni, V. A. Freedman e K. M. Langa. "Introduction to a Supplement on Population Level Trends in Dementia: Causes, Disparities, and Projections". Em: *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences* 73 (2018), S1–S9. ISSN: 10795014. DOI: 10.1093/geronb/gby007.
- K. Schmidtke e M. Hüll. "Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia". Em: *Journal of the Neurological Sciences* 203-204 (2002), pp. 17–22. ISSN: 0022510X. DOI: 10.1016/S0022-510X(02)00254-X.
- [8] G. Banerjee, D. Wilson, H. R. Jäger e D. J. Werring. "Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment". Em: *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 1862.5 (2016), pp. 926–938. ISSN: 1879260X. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.010.

- [9] A. Charidimou, L. Pantoni e S. Love. "The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts". Em: *International Journal of Stroke* 11.1 (2016), pp. 6–18. ISSN: 17474949. DOI: 10.1177/ 1747493015607485.
- [10] M. A. Morrison, S. Payabvash, Y. Chen, S. Avadiappan, M. Shah, X. Zou, C. P. Hess e J. M. Lupo. "A user-guided tool for semi-automated cerebral microbleed detection and volume segmentation: Evaluating vascular injury and data labelling for machine learning". Em: *NeuroImage: Clinical* 20.June (2018), pp. 498–505. ISSN: 22131582. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.002.
- [11] J. Hong, H. Cheng, Y.-D. Zhang e J. Liu. "Detecting cerebral microbleeds with transfer learning". Em: *Machine Vision and Applications* (2019), pp. 1–11.
- [12] J. Hong, S.-H. Wang, H. Cheng e J. Liu. "Classification of cerebral microbleeds based on fully-optimized convolutional neural network". Em: *Multimedia Tools and Applications* (2018), pp. 1–19.
- [13] S. Liu, S. Buch, Y. Chen, H. S. Choi, Y. Dai, C. Habib, J. Hu, J. Y. Jung, Y. Luo, D. Utriainen, M. Wang, D. Wu, S. Xia e E. M. Haacke. "Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions". Em: NMR in Biomedicine 30 (2017). ISSN: 10991492. DOI: 10.1002/nbm.3552.
- B. Thomas, S. Somasundaram, K. Thamburaj, C. Kesavadas, A. K. Gupta, N. K. Bodhey e T. R. Kapilamoorthy. "Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain–a pictorial review". Em: *Neuroradiology* 50.2 (2008), pp. 105–116.
- [15] A.-L. Cheng, S. Batool, C. R. McCreary, M. Lauzon, R. Frayne, M. Goyal e E. E. Smith. "Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds". Em: *Stroke* 44.10 (2013), pp. 2782–2786.
- [16] S. Liu, D. Utriainen, C. Chai, Y. Chen, L. Wang, S. K. Sethi, S. Xia e E. M. Haacke. "Cerebral microbleed detection using Susceptibility Weighted Imaging and deep learning". Em: *NeuroImage* 198 (2019), pp. 271–282.
- [17] L. Pantoni. "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges". Em: *The Lancet Neurology* 9.7 (2010), pp. 689–701.
 ISSN: 14744422. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- [18] I. Di Donato, S. Bianchi, N. De Stefano, M. Dichgans, M. T. Dotti, M. Duering, E. Jouvent, A. D. Korczyn, S. A. Lesnik-Oberstein, A. Malandrini, H. S. Markus, L. Pantoni, S. Penco, A. Rufa, O. Sinanović, D. Stojanov e A. Federico. "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: Update on clinical, diagnostic, and management aspects". Em: *BMC Medicine* 15.1 (2017), pp. 1–12. ISSN: 17417015. DOI: 10.1186/s12916-017-0778-8.

- [19] M. Schrag e D. M. Greer. "Clinical associations of cerebral microbleeds on magnetic resonance neuroimaging". Em: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23.10 (2014), pp. 2489–2497. ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2014.07.006.
- [20] S Shams, J Martola, L Cavallin, T Granberg, M Shams, P Aspelin, L. Wahlund e M Kristoffersen-Wiberg. "SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study". Em: American Journal of Neuroradiology 36.6 (2015), pp. 1089–1095.
- [21] A. Charidimou, G. Boulouis, K. Haley, E. Auriel, E. S. van Etten, P. Fotiadis, Y. Reijmer, A. Ayres, A. Vashkevich, Z. Y. Dipucchio et al. "White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy". Em: *Neurology* 86.6 (2016), pp. 505–511.
- [22] A. Charidimou, H. R. Jäger e D. J. Werring. "Cerebral microbleed detection and mapping: principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia". Em: *Experimental gerontology* 47.11 (2012), pp. 843–852.
- [23] J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, R. I. Lindley, J. T. O'Brien, F. Barkhof, O. R. Benavente, S. E. Black, C. Brayne, M. Breteler, H. Chabriat, C. DeCarli, F. E. de Leeuw, F. Doubal, M. Duering, N. C. Fox, S. Greenberg, V. Hachinski, I. Kilimann, V. Mok, R. van Oostenbrugge, L. Pantoni, O. Speck, B. C. Stephan, S. Teipel, A. Viswanathan, D. Werring, C. Chen, C. Smith, M. van Buchem, B. Norrving, P. B. Gorelick e M. Dichgans. "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration". Em: *The Lancet Neurology* 12.8 (2013), pp. 822–838. ISSN: 14744422. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [24] P. Kakar, A. Charidimou e D. J. Werring. "Cerebral microbleeds: A new dilemma in stroke medicine". Em: *JRSM Cardiovascular Disease* 1.8 (2013), pp. 1–14. ISSN: 2048-0040. DOI: 10.1177/2048004012474754.
- [25] M Viswanathan, R. Salman, M Steven Warach e J Lenore. "Cerebral microbleeds: a field guide to their detection and interpretation". Em: *Lancet Neurol* 8.2 (2009), pp. 165–174.
- [26] S. Gregoire, U. Chaudhary, M. Brown, T. Yousry, C Kallis, H. Jäger e D. Werring.
 "The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds". Em: *Neurology* 73.21 (2009), pp. 1759–1766.
- [27] C. Cordonnier, G. M. Potter, C. A. Jackson, F. Doubal, S. Keir, C. L. Sudlow, J. M. Wardlaw e R. A.-S. Salman. "Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS)". Em: *Stroke* 40.1 (2009), pp. 94–99.

- [28] M. L. Seghier, M. A. Kolanko, A. P. Leff, H. R. Jäger, S. M. Gregoire e D. J. Werring. "Microbleed detection using automated segmentation (MIDAS): a new method applicable to standard clinical MR images". Em: *PloS one* 6.3 (2011), e17547.
- [29] P. A. Lapchak e J. H. Zhang. *Neuroprotective therapy for stroke and ischemic disease*. Springer, 2017.
- [30] Y. Wang, Y. Jiang, C. Suo, Z. Yuan, K. Xu, Q. Yang, W. Tang, K. Zhang, Z. Zhu, W. Tian et al. "Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study". Em: *NeuroImage: Clinical* 22 (2019), p. 101749.
- [31] J. Lee, E. H. Sohn, E. Oh e A. Y. Lee. "Characteristics of cerebral microbleeds". Em: *Dementia and neurocognitive disorders* 17.3 (2018), pp. 73–82.
- [32] "User guide for BOMBS (Brain Observer MicroBleed Scale): A rating scale for brain microbleeds". Em: (). Acedido em 23/03/2019.
- [33] E. Loehrer, M. A. Ikram, S. Akoudad, H. A. Vrooman, A. van der Lugt, W. J. Niessen,
 A. Hofman e M. W. Vernooij. "Apolipoprotein E genotype influences spatial distribution of cerebral microbleeds". Em: *Neurobiology of aging* 35.4 (2014), pp. 899–905.
- [34] S. Haller, M. W. Vernooij, J. P. Kuijer, E.-M. Larsson, H. R. Jäger e F. Barkhof. "Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance". Em: *Radiology* 287.1 (2018), pp. 11–28.
- [35] S. Wang, C. Tang, J. Sun e Y. Zhang. "Cerebral micro-bleeding detection based on Densely connected neural network". Em: *Frontiers in neuroscience* 13 (2019).
- [36] J. Duyn. "MR susceptibility imaging". Em: *Journal of Magnetic Resonance* 229 (2013), pp. 198–207. ISSN: 10907807. DOI: 10.1016/j.jmr.2012.11.013.
- [37] C. Liu, W. Li, K. A. Tong, K. W. Yeom e S. Kuzminski. "Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain". Em: *Journal of magnetic resonance imaging* 42.1 (2015), pp. 23–41.
- [38] E. M. Haacke, S Mittal, Z Wu, J Neelavalli e Y.-C. N. Cheng. "Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1 From the Departments of Radiology (E". Em: PHYSICS REVIEW AJNR Am J Neuroradiol 30 (2009), pp. 19– 30. DOI: 10.3174/ajnr.A1400. URL: www.ajnr.org.
- [39] M. Yamada, Naoaki and Imakita, Satoshi and Sakuma, Toshiharu and Takamiya. "Intracranial calcification on gradient-echo phase image: depiction of diamagnetic susceptibility". Em: *Radiology* 198.1 (1996), pp. 171–178.
- [40] R. Vishwanath, R. Hanumaiah, A. Reddy, H. Chadaga et al. "Susceptibility weighted imaging-Pearls and Pitfalls". Em: European Congress of Radiology 2016. 2016.

- [41] W. Bian, C. P. Hess, S. M. Chang, S. J. Nelson e J. M. Lupo. "Computer-aided detection of radiation-induced cerebral microbleeds on susceptibility-weighted MR images". Em: *NeuroImage: clinical* 2 (2013), pp. 282–290.
- [42] E. M. Haacke, Y. Xu, Y. C. N. Cheng e J. R. Reichenbach. "Susceptibility weighted imaging (SWI)". Em: *Magnetic Resonance in Medicine* 52.3 (2004), pp. 612–618.
 ISSN: 07403194. DOI: 10.1002/mrm.20198.
- [43] S. Sood, R. Gupta, J. Modi, J. Sharma et al. "Susceptibility Weighted Imaging: Physics and Clinical applications in Neuroimaging at 3 Tesla". Em: European Congress of Radiology 2014. 2014.
- [44] A. M. Halefoglu e D. M. Yousem. "Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions". Em: *World journal of radiology* 10.4 (2018), p. 30.
- [45] R. Nandigam, A Viswanathan, P Delgado, M. Skehan, E. Smith, J Rosand, S. Greenberg e B. Dickerson. "MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength". Em: American Journal of Neuroradiology 30.2 (2009), pp. 338–343.
- [46] S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli e E. M. Haacke. "Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 2". Em: *American Journal of Neuroradiology* 30.2 (2009), pp. 232–252. ISSN: 01956108. DOI: 10.3174/ajnr.A1461.
- [47] A. D. Elster. "Gradient-echo MR imaging: techniques and acronyms." Em: *Radiology* 186.1 (1993), pp. 1–8.
- [48] MRI questions- Making an SW image. http://mriquestions.com/making-an-swimage.html. Acedido em 5/01/2019.
- [49] A. Di Ieva, T. Lam, P. Alcaide-Leon, A. Bharatha, W. Montanera e M. D. Cusimano.
 "Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives". Em: *Journal of Neurosurgery* 123.6 (2015), pp. 1463–1475. ISSN: 0022-3085. DOI: 10.3171/2015.1. jns142349.
- [50] J. H. O. Barbosa, A. C. Santos e C. E. G. Salmon. "Susceptibility weighted imaging: differentiating between calcification and hemosiderin". Em: *Radiologia Brasileira* 48.2 (2015), pp. 93–100. ISSN: 0100-3984. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0010.
- [51] S. Buch, Y.-C. N. Cheng, J. Hu, S. Liu, J. Beaver, R. Rajagovindan e E. M. Haacke. "Determination of detection sensitivity for cerebral microbleeds using susceptibilityweighted imaging". Em: NMR in biomedicine 30.4 (2017), e3551.
- [52] A. Deistung, A. Rauscher, J. Sedlacik, S. Witoszynskyj e J. R. Reichenbach. "GUI-BOLD: a graphical user interface for image reconstruction and data analysis in susceptibility-weighted MR imaging". Em: *Radiographics* 28.3 (2008), pp. 639–651.
- [53] S. R. Barnes e E. M. Haacke. "Susceptibility-weighted imaging: clinical angiographic applications". Em: *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 17.1 (2009), pp. 47–61.

- [54] MRI questions- Phase Mapping. http://mriquestions.com/phase-of-blood-vca.html. acedido em 17/03/2019.
- [55] S. M. Greenberg, M. W. Vernooij, C. Cordonnier, A. Viswanathan, R. A.-S. Salman, S. Warach, L. J. Launer, M. A. Van Buchem, M. M. Breteler, M. S. Group et al. "Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation". Em: *The Lancet Neurology* 8.2 (2009), pp. 165–174.
- [56] S. Liu, S. Buch, Y. Chen, H.-s. Choi, Y. Dai, J. Hu, J.-y. Jung, Y. Luo, D. Utriainen, M. Wang, S. Xia e E. M. Haacke. "NMR in Biomedicine". Em: 30.4 (2017), pp. 1–46.
 DOI: 10.1002/nbm.3552.Susceptibility.
- [57] B. J. Erickson, P. Korfiatis, Z. Akkus e T. L. Kline. "Machine learning for medical imaging". Em: *Radiographics* 37.2 (2017), pp. 505–515.
- [58] M. M. Moore, E. Slonimsky, A. D. Long, R. W. Sze e R. S. Iyer. "Machine learning concepts, concerns and opportunities for a pediatric radiologist". Em: *Pediatric Radiology* 49.4 (2019), pp. 509–516. ISSN: 14321998. DOI: 10.1007/S00247-018-4277-7.
- [59] M. Z. Alom, T. M. Taha, C. Yakopcic, S. Westberg, P. Sidike, M. S. Nasrin, B. C. Van Esesn, A. A. S. Awwal e V. K. Asari. "The history began from alexnet: A comprehensive survey on deep learning approaches". Em: *arXiv preprint arXiv:1803.01164* (2018).
- [60] Underfitting. https://www.datarobot.com/wiki/underfitting/. Acedido em 3/09/2019.
- [61] Epoch vs Batch Size vs Iterations. https://towardsdatascience.com/epoch-vsiterations-vs-batch-size-4dfb9c7ce9c9. acedido em 29/08/2019.
- [62] Different types of Validations in Machine Learning (Cross Validation). https://blog. contactsunny.com/data-science/different-types-of-validations-inmachine-learning-cross-validation. Acedido em 3/09/2019.
- [63] Part-of-Speech tagging tutorial with the Keras Deep Learning library. https://becominghuman. ai/part-of-speech-tagging-tutorial-with-the-keras-deep-learninglibrary-d7f93fa05537. Acedido em 3/09/2019.
- [64] T.-T. Wong. "Performance evaluation of classification algorithms by k-fold and leave-one-out cross validation". Em: *Pattern Recognition* 48.9 (2015), pp. 2839– 2846.
- [65] Sensitivity and specificity. https://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_and_ specificity. acedido em 15/07/2019.
- [66] N. Anuar e A. B. M. Sultan. "Validate conference paper using dice coefficient". Em: Computer and Information Science 3.3 (2010), p. 139.

- [67] A. A. Taha e A. Hanbury. "Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: Analysis, selection, and tool". Em: BMC Medical Imaging 15.1 (2015). ISSN: 14712342. DOI: 10.1186/s12880-015-0068-x.
- [68] Understanding AUC ROC Curve. https://towardsdatascience.com/understandingauc-roc-curve-68b2303cc9c5. Acedido em 6/08/2019.
- [69] Avaliação de Testes Diagnósticos. Curvas ROC. http://medstatweb.med.up.pt/ cursop/print_script4f87.html?capitulo=tdiagnosticos&numero=4&titulo. Acedido em 5/08/2019.
- [70] Rede Perceptron de uma única camada. https://www.embarcados.com.br/redeperceptron-de-uma-unica-camada/. Acedido em 6/08/2019.
- [71] UMA ESTIMAÇÃO DO VALOR DA COMMODITY DE AÇÚCAR UTILIZANDO RE-DES NEURAIS ARTIFICIAIS. https://www.researchgate.net/publication/ 228432919_UMA_ESTIMACAO_DO_VALOR_DA_COMMODITY_DE_ACUCAR_UTILIZANDO_ REDES_NEURAIS_ARTIFICIAIS. Acedido em 10/08/2019.
- [72] *Keras Documentation- Usage of optimizers*. https://keras.io/optimizers/. Acedido em 10/08/2019.
- [73] Y. Lecun, Y. Bengio e G. Hinton. "Deep learning". Em: Nature 521.7553 (2015), pp. 436–444. ISSN: 14764687. DOI: 10.1038/nature14539.
- [74] How to Control the Stability of Training Neural Networks With the Batch Size. https: //machinelearningmastery.com/how-to-control-the-speed-and-stabilityof-training-neural-networks-with-gradient-descent-batch-size/. Acedido em 31/07/2019.
- [75] S. Albelwi e A. Mahmood. "A framework for designing the architectures of deep convolutional neural networks". Em: *Entropy* 19.6 (2017), p. 242.
- [76] S. Wang, Y. Jiang, X. Hou, H. Cheng e S. Du. "Cerebral micro-bleed detection based on the convolution neural network with rank based average pooling". Em: *IEEE Access* 5 (2017), pp. 16576–16583.
- [77] Z. Akkus, A. Galimzianova, A. Hoogi, D. L. Rubin e B. J. Erickson. "Deep learning for brain MRI segmentation: state of the art and future directions". Em: *Journal of digital imaging* 30.4 (2017), pp. 449–459.
- [78] What is max pooling in convolutional neural networks? https://www.quora.com/ What-is-max-pooling-in-convolutional-neural-networks. Acedido em 6/09/2019.
- [79] N4 Bias Field Correction. https://simpleitk.readthedocs.io/en/master/ Examples/N4BiasFieldCorrection/Documentation.html. Acedido em 10/02/2019.
- [80] Y. Chen, J. E. Villanueva-Meyer, M. A. Morrison e J. M. Lupo. "Toward Automatic Detection of Radiation-Induced Cerebral Microbleeds Using a 3D Deep Residual Network". Em: *Journal of digital imaging* (2018), pp. 1–7.

- [81] S. R. Barnes, E. M. Haacke, M. Ayaz, A. S. Boikov, W. Kirsch e D. Kido. "Semiautomated detection of cerebral microbleeds in magnetic resonance images". Em: *Magnetic resonance imaging* 29.6 (2011), pp. 844–852.
- [82] H. J. Kuijf, J. de Bresser, M. I. Geerlings, M. M. Conijn, M. A. Viergever, G. J. Biessels e K. L. Vincken. "Efficient detection of cerebral microbleeds on 7.0 T MR images using the radial symmetry transform". Em: *NeuroImage* 59.3 (2012), pp. 2266–2273.
- [83] A. Fazlollahi, F. Meriaudeau, L. Giancardo, V. L. Villemagne, C. C. Rowe, P. Yates, O. Salvado, P. Bourgeat, A. R. Group et al. "Computer-aided detection of cerebral microbleeds in susceptibility-weighted imaging". Em: *Computerized Medical Imaging And Graphics* 46 (2015), pp. 269–276.
- [84] T. van den Heuvel, A. Van Der Eerden, R Manniesing, M Ghafoorian, T Tan, T. Andriessen, T. V. Vyvere, L Van den Hauwe, B. ter Haar Romeny, B. Goraj et al. "Automated detection of cerebral microbleeds in patients with traumatic brain injury". Em: *NeuroImage: Clinical* 12 (2016), pp. 241–251.
- [85] G. Loy e A. Zelinsky. "Fast radial symmetry for detecting points of interest". Em: *IEEE Transactions on Pattern Analysis & Machine Intelligence* 8 (2003), pp. 959–973.
- [86] Y.-D. Zhang, Y. Zhang, X.-X. Hou, H. Chen e S.-H. Wang. "Seven-layer deep neural network based on sparse autoencoder for voxelwise detection of cerebral microbleed". Em: *Multimedia Tools and Applications* 77.9 (2018), pp. 10521–10538.
- [87] O. Ronneberger, P. Fischer e T. Brox. "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation". Em: *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*. Springer. 2015, pp. 234–241.
- [88] H. J. Kuijf, M. Brundel, J. de Bresser, S. J. van Veluw, S. M. Heringa, M. A. Viergever, G. J. Biessels e K. L. Vincken. "Semi-automated detection of cerebral microbleeds on 3.0 T MR images". Em: *PLoS One* 8.6 (2013), e66610.
- [89] Y.-D. Zhang, X.-X. Hou, Y. Chen, H. Chen, M. Yang, J. Yang e S.-H. Wang. "Voxelwise detection of cerebral microbleed in CADASIL patients by leaky rectified linear unit and early stopping". Em: *Multimedia Tools and Applications* 77.17 (2018), pp. 21825– 21845.
- [90] Fslutils. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils. Acedido em 21/02/2019.