
**Proposta e avaliação de um método de
segmentação para Alberta Stroke Program
Early CT Score**

Rafael de Freitas Brito



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

Uberlândia
2021

Rafael de Freitas Brito

**Proposta e avaliação de um método de
segmentação para Alberta Stroke Program
Early CT Score**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Engenharia Elétrica

Orientador: Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga

Uberlândia

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

B862p Brito, Rafael de Freitas, 1996-
2021 Proposta e avaliação de um método de segmentação para Alberta Stroke Program Early CT Score [recurso eletrônico] / Rafael de Freitas Brito. - 2021.

Orientador: Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.5524>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Engenharia elétrica. I. Veiga, Antônio Cláudio Paschoarelli, 1963-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título.

CDU:621.3



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Elétrica				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 756, PPGEELT				
Data:	Trinta e um de maio de dois mil e vinte e um	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	10:50
Matrícula do Discente:	11912EEL005				
Nome do Discente:	Rafael de Freitas Brito				
Título do Trabalho:	Desenvolvimento e avaliação de um método de segmentação para Alberta Stroke Program Early CT Score				
Área de concentração:	Processamento da informação				
Linha de pesquisa:	Processamento Digital de Sinais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:					

Reuniu-se por meio de videoconferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica, assim composta: Professores Doutores: João Batista Destro Filho - FEELT/UFU; José Hiroki Saito - UFSCar; Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga - FEELT/UFU, orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Antônio Cláudio Paschoarelli Veiga, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **Mestre**.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Claudio Paschoarelli Veiga, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2021, às 10:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Hiroki Saito, Usuário Externo**, em 31/05/2021, às 10:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Batista Destro Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2021, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2754493** e o código CRC **5CF0CD9F**.

Resumo

Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacitação no mundo, afetando em especial a população dos países de renda baixa e média. A *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) é uma pontuação que quantifica a extensão das alterações isquêmicas em tomografias de vítimas de AVC, sendo amplamente utilizada como ferramenta de prognóstico e seleção de pacientes para tratamento da doença. Essa pontuação, no entanto, não é muito confiável (baixa concordância entre avaliadores), de modo que métodos de diagnóstico assistido, ou até mesmo automático, podem melhorar sua confiabilidade, e por consequência o tratamento da doença.

Algumas ferramentas de avaliação automática de ASPECTS já foram desenvolvidas, tanto em contexto acadêmico, quanto em contexto comercial, e embora todas utilizem algum método de segmentação de regiões, essa etapa não é muito explorada nos trabalhos, sendo discutida nos trabalhos somente de forma superficial. Dado esse *gap* na literatura, o estudo aqui apresentado busca apresentar e avaliar um algoritmo de segmentação das regiões de ASPECTS, utilizando bases de tomografias e bibliotecas públicas.

O método apresentado é dividido em quatro etapas: pré-processamento, registro global, registro local e visualização/avaliação, e foi avaliado de forma quantitativa e qualitativa. Na avaliação quantitativa obteve-se um coeficiente de Dice médio de 0.6587, com desvio de 0.0595 e uma distância de Hausdorff média de 14.3903, com desvio de 4.4366 para as 10 tomografias avaliadas. Já na avaliação qualitativa, feita através da avaliação subjetiva (0 a 10) de um neurologista, obteve-se um escore médio de 8.44 com desvio de 0.726.

Embora tenha apresentado resultados satisfatórios, o método desenvolvido ainda pode ser refinado, utilizando-se técnicas de pós-processamento, por exemplo. É importante também que o mesmo seja testado em um número maior de tomografias, a fim de aumentar a robustez dos resultados obtidos.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, Alberta Stroke Program Early CT Score,

Diagnóstico Assitido, Processamento Digital de Imagens, Registro de Atlas, Tomografia Computadorizada .

Lista de ilustrações

Figura 1 – Modelo apresentado por Hounsfield em 1973. Fonte: (HOUNSFIELD, 1973). Adaptado pelo autor.	16
Figura 2 – Planos de seção do corpo humano. Fonte: ("IMAGE...",). Adaptado pelo autor.	17
Figura 3 – Hipoatenuação parenquimatosa (A) e TC subsequente do mesmo paciente (B). Fonte: (PUETZ et al., 2009)	18
Figura 4 – Regiões de avaliação de ASPECTS nos dois cortes. Fonte: (BARBER et al., 2000), Adaptado pelo autor.	19
Figura 5 – Cortes gangliônicos de paciente com AVC e regiões com isquemia. Fonte: (Calgary Stroke Program,). Adaptado pelo autor.	20
Figura 6 – Cortes supragangliônicos de paciente com AVC e regiões com isquemia. Fonte: (Calgary Stroke Program,). Adaptado pelo autor.	20
Figura 7 – Relação entre ASPECTS e a escala de Rankin. Fonte: (BARBER et al., 2000). Adaptado pelo autor.	21
Figura 8 – Diagrama de um processo de registro baseado em intensidade. Fonte: (OLIVEIRA; TAVARES, 2012). Adaptado pelo autor.	36
Figura 9 – Diagrama mostrando o método de segmentação proposto. Elaborado pelo autor.	40
Figura 10 – Diferentes cortes da tomografia número 54. Elaborado pelo autor.	42
Figura 11 – Diferentes cortes do template de TC. Elaborado pelo autor.	43
Figura 12 – Corte axial do template antes do realce de contraste. Elaborado pelo autor.	49
Figura 13 – Corte axial do template após do realce de contraste. Elaborado pelo autor.	50
Figura 14 – Exemplo de marcação no Clip Art Paint. Elaborado pelo autor.	51
Figura 15 – Diferentes cortes do <i>label map</i> obtido. Elaborado pelo autor.	52
Figura 16 – Cortes gangliônicos selecionados. Elaborado pelo autor.	53
Figura 17 – Cortes supragangliônicos selecionados. Elaborado pelo autor.	53

Figura 18 – Segmentação manual de corte gangliônico. Elaborado pelo autor.	54
Figura 19 – Sobreposição das regiões manualmente segmentadas da tomografia número 54. Elaborado pelo autor.	55
Figura 20 – Etapas do registro global para corte gangliônico da tomografia 54. Elaborado pelo autor.	56
Figura 21 – Etapas do registro global para corte supragangliônico da tomografia 54. Elaborado pelo autor.	56
Figura 22 – Cortes utilizados após remoção de crânio. Elaborado pelo autor.	57
Figura 23 – Resultados da etapa de registro local. Elaborado pelo autor.	58
Figura 24 – Visualização do resultado final do algoritmo para a tomografia número 54. Elaborado pelo autor.	59
Figura 25 – Visualização do resultado final do algoritmo para a tomografia número 54. Elaborado pelo autor.	60
Figura 26 – Cortes gangliônicos de algumas tomografias da Tab. 7. Elaborado pelo autor.	62
Figura 27 – Interface desenvolvida para análise qualitativa. Elaborado pelo autor.	63
Figura 28 – Cortes da tomografia número 321. Elaborado pelo autor.	64

Lista de tabelas

Tabela 1 – Comparação de pré-processamento dos diferentes trabalhos	26
Tabela 2 – Comparação de segmentação e classificação dos diferentes trabalhos . .	27
Tabela 3 – Comparação entre as amostras (pacientes) dos diferentes trabalhos . .	29
Tabela 4 – Comparação entre Kappa, Acurácia e diferença de ASPECTS para os diferentes trabalhos avaliados	30
Tabela 5 – Comparação entre Sensibilidade, Especificidade e AUC para os dife- rentes trabalhos avaliados	31
Tabela 6 – Resultados quantitativos por região.	61
Tabela 7 – Resultados quantitativos por tomografia.	61
Tabela 8 – Avaliação qualitativa separada por regiões.	63
Tabela 9 – Avaliação qualitativa separada por tomografias.	64

Lista de siglas

ACM Artéria Cerebral Média

ASPECTS *Alberta Stroke Program Early CT Score*

AVC Acidente Vascular Cerebral

AUC *Area Under Curve* (Área sob a curva da COR)

C Núcleo Caudado

CE *Commission Européenne* (Comissão Europeia)

CNN *Convolutional Neural Network* (Rede Neural Convolutacional)

COR Característica de Operação do Receptor

DMQ Diferença Média Quadrática

HIC Hemorragia Intraparenquimatosa Cerebral

HU Hounsfield Unit

I Ínsula ou córtex Insular

IC Cápsula Interna

IQR *Interquartile Range* (Amplitude Interquartil)

ITK *Insight Segmentation and Registration Toolkit*

L Núcleo Lentiforme

LCR Líquido Cefalorraquidiano

M1 Córtex anterior da ACM

M2 Córtex lateral à Ínsula

M3 Córtex posterior da ACM

M4 Córtex anterior da ACM

M5 Córtex lateral da ACM

M6 Córtex posterior da ACM

MB Matéria Branca

MC Matéria Cinzenta

MI *Mutual Information* (Informação Mútua)

MNI *Montreal Neurological Institute* (Instituto Neurológico de Montreal)

NLM *National Library of Medicine*

RM Ressonância Magnética

ROI *Region of Interest* (Região de Interesse)

SPM *Statistical Parametric Mapping*

SVM *Support Vector Machine* (Máquina de Vetor de Suporte)

TC Tomografia Computadorizada

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Acidente Vascular Cerebral (Acidente Vascular Cerebral (AVC))	15
1.2	Tomografia Computadorizada (Tomografia Computadorizada (TC))	15
1.3	Tratamento de AVC e seleção de pacientes	17
1.4	ASPECTS	19
1.4.1	Regiões	19
1.4.2	Cálculo e Avaliação	19
1.4.3	Uso clínico e terapêutico	20
1.4.4	Limitações	22
1.5	Objetivos	23
1.6	Estrutura	23
2	ESTADO DA ARTE	25
2.1	Revisão ASPECTS automática	25
2.2	Avaliação de metodologia	25
2.2.1	Pré-processamento	25
2.2.2	Segmentação e Classificação	27
2.3	Avaliação dos Resultados	28
2.3.1	Demografia dos pacientes	28
2.3.2	Comparação de performance - Kappa, Acurácia e Diferença de ASPECTS	29
2.3.3	Comparação de performance - Sensibilidade, Especificidade e área da COR	31
2.4	Comparação com revisão sistemática	32
2.5	Gap na literatura e proposta de trabalho	32
3	METODOLOGIA	35
3.1	Registro de imagens	35

3.1.1	Métrica de Similaridade	36
3.1.2	Transformação Geométrica	37
3.1.3	Otimizador	39
3.1.4	Interpolador	40
3.2	Registro como método de segmentação	40
3.3	Método proposto	40
3.4	Base de Imagens	41
3.5	Template e Atlas	42
3.5.1	Montagem do atlas	43
3.6	Software utilizado	44
3.7	Pré-processamento	44
3.8	Registro Global	45
3.9	Registro Local	45
3.10	Avaliação dos Resultados	46
3.10.1	Avaliação Quantitativa	46
3.10.2	Avaliação Qualitativa	46
4	RESULTADOS	49
4.1	Pré-processamento: Realce de Contraste	49
4.2	Elaboração do Atlas	50
4.3	Seleção das TCs e Segmentação Manual	54
4.4	Registro Global	55
4.5	Registro Local	57
4.6	Transformação do <i>label map</i> e visualização dos resultados	58
4.7	Avaliação quantitativa	60
4.8	Análise Qualitativa	62
4.9	Propostas de melhorias futuras	65
5	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS	69

Introdução

1.1 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Acidente Vascular Cerebral é a morte súbita de células do cérebro devido à falta de oxigênio, ocasionada pela interrupção do fluxo sanguíneo no encéfalo. AVCs são uma das principais causas de morte e de deficiência no mundo, afetando em especial a população dos países de renda média e baixa, nos quais ocorrem 70% do total de casos e 87% das mortes e incapacitações causadas pela doença. Embora nos últimos 40 anos a incidência global de AVCs tenha caído 42%, nos países mais pobres esse número praticamente dobrou (JOHNSON et al., 2016).

Existem dois tipos principais de AVC: o AVC isquêmico, no qual um coágulo bloqueia um vaso sanguíneo, impedindo o fluxo de sangue, e o hemorrágico, no qual há ruptura de um vaso, provocando hemorragia. Representando cerca de 80% do total de casos, o AVC isquêmico é mais comum, e também menos letal, com taxa de mortalidade entre 13 e 23%. Já o AVC hemorrágico, embora menos comum, tem taxa de mortalidade maior, entre 25 e 35% (FEIGIN et al., 2009).

1.2 Tomografia Computadorizada (TC)

O desenvolvimento da Tomografia Computadorizada (TC) foi essencial para o tratamento de AVC, especialmente em sua fase aguda, uma vez que a mesma permitiu que se distinguíssem os diferentes tipos da doença, além de possibilitar a seleção de pacientes para tratamento.

A tomografia começa a ser desenvolvida a partir das limitações do raio-X convencional, que consegue somente fornecer projeções 2-d de objetos tridimensionais. Essa limitação fornecia imagens com baixo contraste, com as quais até especialistas poderiam ter dificuldades para interpretar resultados (BUZUG, 2011).

A partir de 1969 Hounsfield começa a desenvolver o que se tornaria a Tomografia Computadorizada, chegando-se aos primeiros modelos de tomógrafo em 1972. O modelo

apresentado em (HOUNSFIELD, 1973) consistia principalmente em um emissor de raios-X acompanhado por dois detectores (para fatias consecutivas), que faziam 180 registros para cada uma das 160 "fatias" do tomógrafo, à medida que rodavam contornando o objeto analisado. Para cada grau percorrido pelo par emissor/detector, era registrado o coeficiente de absorção do raio emitido, que então era usado para registrar a absorção de cada ponto do objeto, formando no fim imagens 80x80 para cada fatia avaliada. Na Fig. 1 é possível observar o diagrama de blocos do modelo apresentado por Hounsfield.

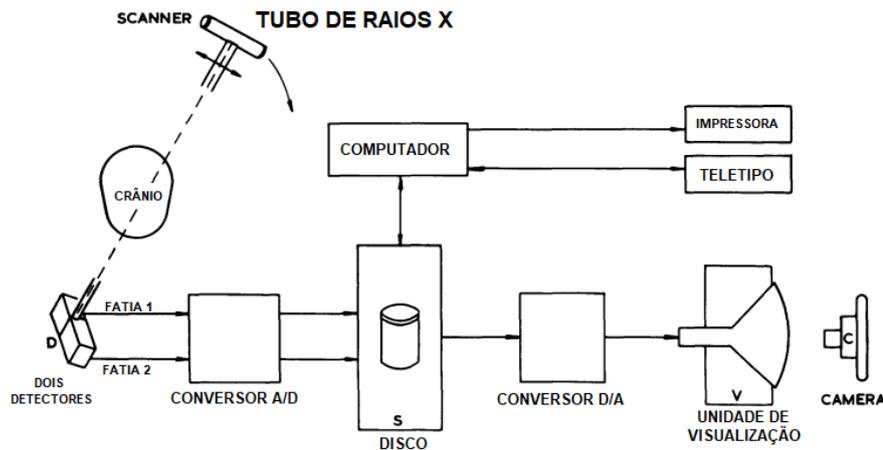


Figura 1 – Modelo apresentado por Hounsfield em 1973. Fonte: (HOUNSFIELD, 1973). Adaptado pelo autor.

Hounsfield também cria a escala de absorção que levaria seu nome (escala de Hounsfield). Sendo a absorção de um ponto dada por (1):

$$\mu = \log \frac{\text{Energia emitida (Raios X)}}{\text{Energia absorvida (Detector)}} \quad (1)$$

A absorção em Unidades de Hounsfield é dada a partir da absorção da água, de modo que cada Hounsfield Unit (HU) indica uma absorção 0.1% maior que da água (2):

$$HU = 1000 * \frac{\mu - \mu_{\text{agua}}}{\mu_{\text{agua}}} \quad (2)$$

Dessa forma, a tomografia é uma imagem digital, tridimensional, de coeficientes de absorção de Raios X, dados em unidades de Hounsfield. Para visualização dessa imagem tridimensional, comumente se utiliza os planos anatômicos padronizados: axial, coronal e sagital, que 'cortam' o objeto analisado em três direções diferentes (Fig. 2) .

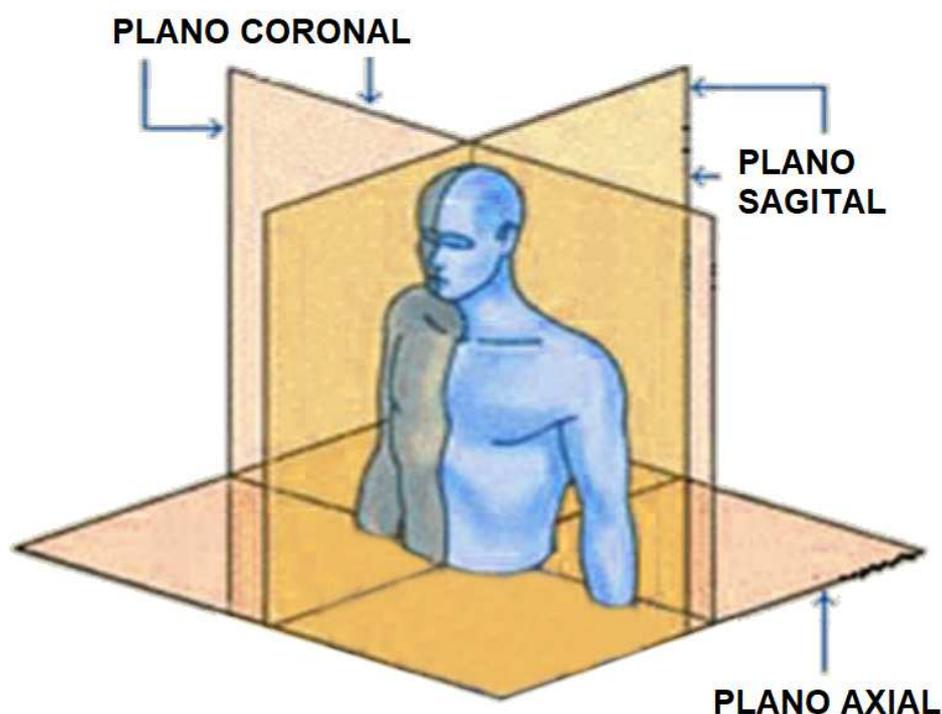


Figura 2 – Planos de seção do corpo humano. Fonte: ("IMAGE...",). Adaptado pelo autor.

Como tecidos diferentes possuem coeficientes de absorção diferentes, a tomografia permite a diferenciação dos mesmos, bem como a identificação de possíveis patologias. Para tomografias da cabeça, em especial, pode-se destacar 4 tecidos diferentes com seus respectivos valores de HU ("HOUNSFIELD...",):

- ❑ Osso (crânio) - 1000 ou mais HU
- ❑ Matéria Cinzenta (MC) - 35 HU
- ❑ Matéria Branca (MB) - 25 HU
- ❑ Líquido Cefalorraquidiano (LCR) - 0 HU

1.3 Tratamento de AVC e seleção de pacientes

Para o caso de AVCs isquêmicos, a principal forma de tratamento da doença é a terapia trombolítica, na qual uma substância química é aplicada por via intravenosa a fim de quebrar o coágulo que bloqueia a passagem sanguínea.

A trombólise é feita principalmente aplicando-se o ativador de plasminogênio tecidual, comumente conhecido como alteplase, com licença nos EUA desde 1996 e usado até 3 a 6 horas após os primeiros sintomas do AVC (WARDLAW et al., 2012).

Embora a aplicação de alteplase seja um tratamento muito eficaz, a mesma apresenta riscos, como a possibilidade de Hemorragias Intraparenquimatosas Cerebrais (HICs), exigindo uma cuidadosa seleção de pacientes para minimizar os riscos da terapia.

Além de critérios fisiológicos, como a taxa de glicose, a avaliação de TCs é usada como critério na seleção de pacientes para trombólise. De modo geral, a presença de alterações isquêmicas precoces (*early ischemic changes*) em grandes áreas do cérebro é indicativo de maior risco na terapia.

Alterações isquêmicas precoces são identificadas principalmente por hipoatenuações parenquimatosas, nas quais uma região de um hemisfério do cérebro aparece mais escura (hipoatenuada) em relação à mesma região do hemisfério oposto (PUETZ et al., 2009).

Na Fig. 3 pode-se ver um exemplo de alterações isquêmicas precoces na TC de um paciente com AVC. Na tomografia base (A) essas alterações são bem sutis, e ficam mais evidentes conforme passa o tempo, especialmente em tomografias subsequentes (B), nas quais é possível observar os infartos formados pela isquemia.

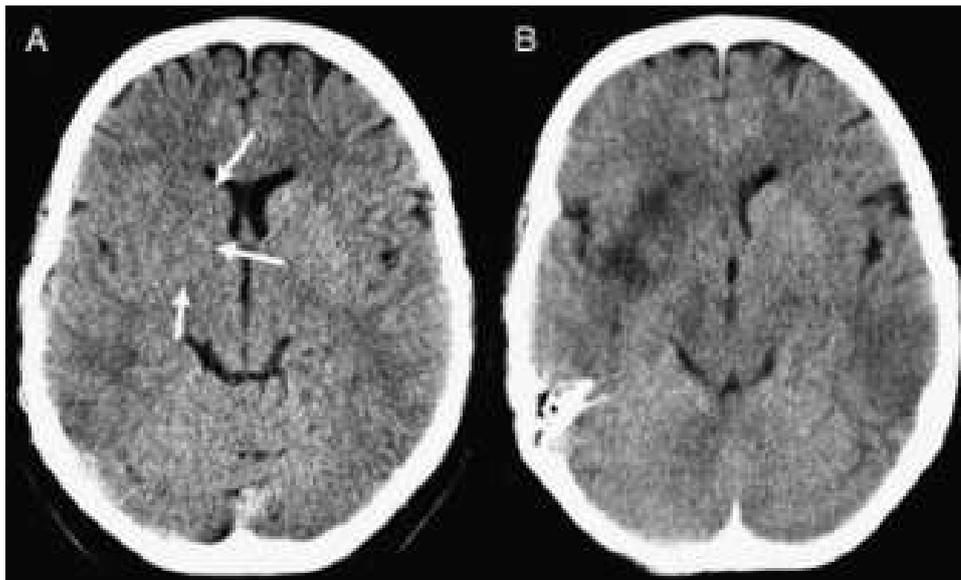


Figura 3 – Hipoatenuação parenquimatosa (A) e TC subsequente do mesmo paciente (B).
Fonte: (PUETZ et al., 2009)

Inicialmente, a avaliação de alterações isquêmicas se dava com a chamada "regra 1/3", na qual se avaliava nas tomografias a região correspondente à área de irrigação da Artéria Cerebral Média (ACM). O paciente estaria elegível para terapia trombolítica se até 1/3 do território da ACM apresentasse sinais de isquemia precoce. Pacientes com sinais de isquemia em mais de 1/3 do território da ACM não passavam por trombólise, uma vez que se beneficiavam menos com o tratamento, a ponto de não se justificar os riscos associados à trombólise (HACKE, 1995).

No entanto, a regra 1/3 não se mostrou muito confiável, uma vez que até mesmo profissionais tinham dificuldades de identificar e quantificar essas alterações isquêmicas,

de modo que em (BARBER et al., 2000) foi proposto um novo método para avaliação das mesmas, a *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS).

1.4 ASPECTS

1.4.1 Regiões

A ASPECTS é uma pontuação topográfica ponderada, que avalia sinais de isquemia no território da artéria cerebral média em 10 regiões, obtidas a partir de dois cortes axiais padrão de uma tomografia: o corte gangliônico, tomado no nível do tálamo e núcleos da base, e o corte supragangliônico, rostral a essas mesmas estruturas.

No corte gangliônico identifica-se 7 regiões: o Núcleo Caudado (C), a Cápsula Interna (IC), o Núcleo Lentiforme (L), a Ínsula ou córtex Insular (I), e, por fim o Córtex anterior da ACM (M1), Córtex lateral à Ínsula (M2) e Córtex posterior da ACM (M3). Já no corte supragangliônico identifica-se somente três regiões: o Córtex anterior da ACM (M4), Córtex lateral da ACM (M5) e o Córtex posterior da ACM (M6). Na Fig. 4 pode-se observar essas regiões em vermelho nos dois cortes.

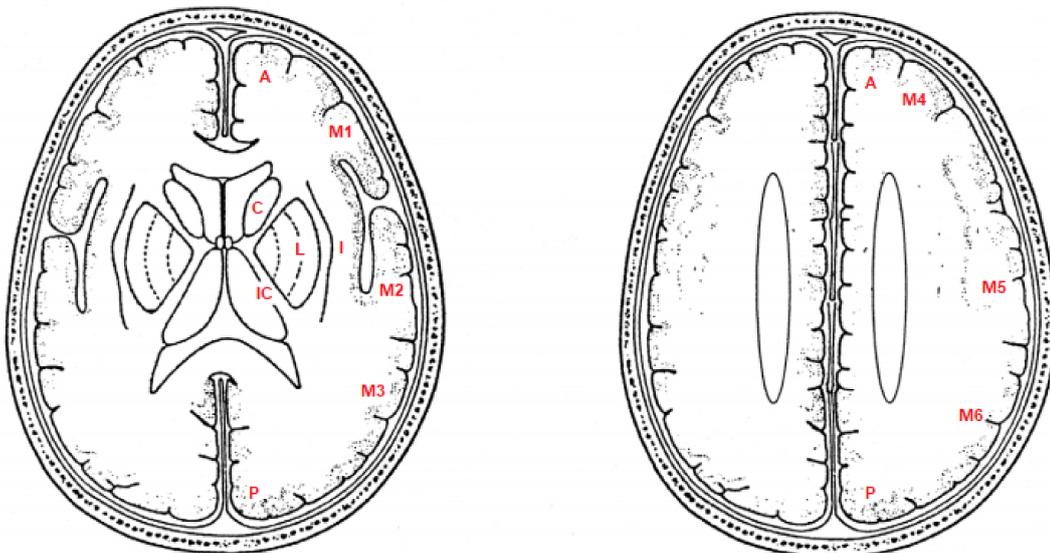


Figura 4 – Regiões de avaliação de ASPECTS nos dois cortes. Fonte: (BARBER et al., 2000), Adaptado pelo autor.

1.4.2 Cálculo e Avaliação

Cada uma dessas regiões é avaliada com relação à presença de sinais de isquemia, subtraindo-se de 10 um ponto para cada região com esses sinais. Dessa forma, a tomografia de um paciente saudável (sem sinais de isquemia) tem ASPECTS de 10, enquanto a tomografia de um paciente com o território da ACM completamente comprometido tem ASPECTS de 0.

Nas Figs 5 e 6 temos um exemplo de avaliação de ASPECTS: na Fig. 5 (cortes gangliônicos) foram identificados sinais de isquemia nas regiões do núcleo caudado (C), núcleo lentiforme (L) e ínsula (I). Já na Fig. 6 (cortes supragangliônicos), foram identificados sinais de isquemia no córtex médio da ACM (M4). Por fim, como se identificaram sinais de isquemia em 4 regiões diferentes, a tomografia foi avaliada com ASPECTS de 6.

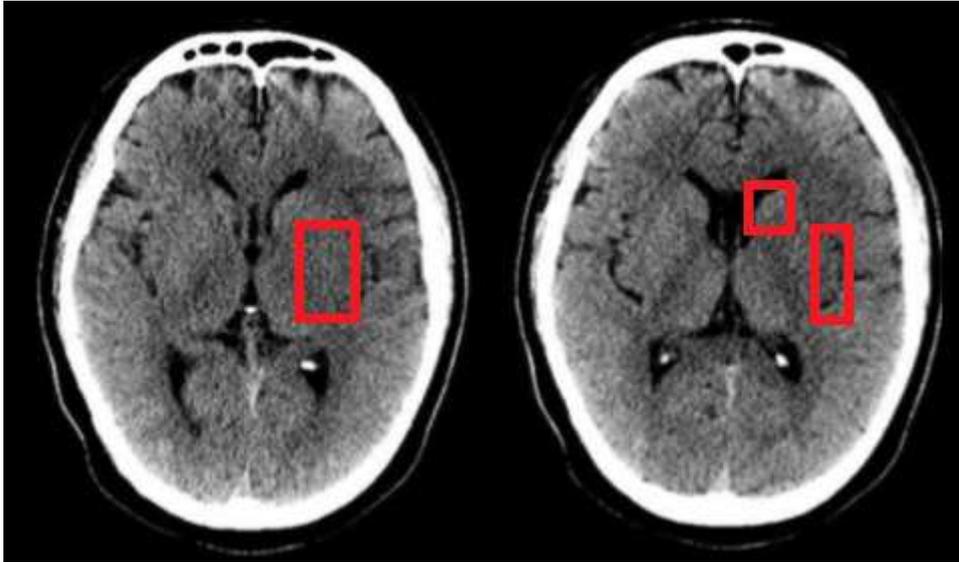


Figura 5 – Cortes gangliônicos de paciente com AVC e regiões com isquemia. Fonte: (Calgary Stroke Program,). Adaptado pelo autor.

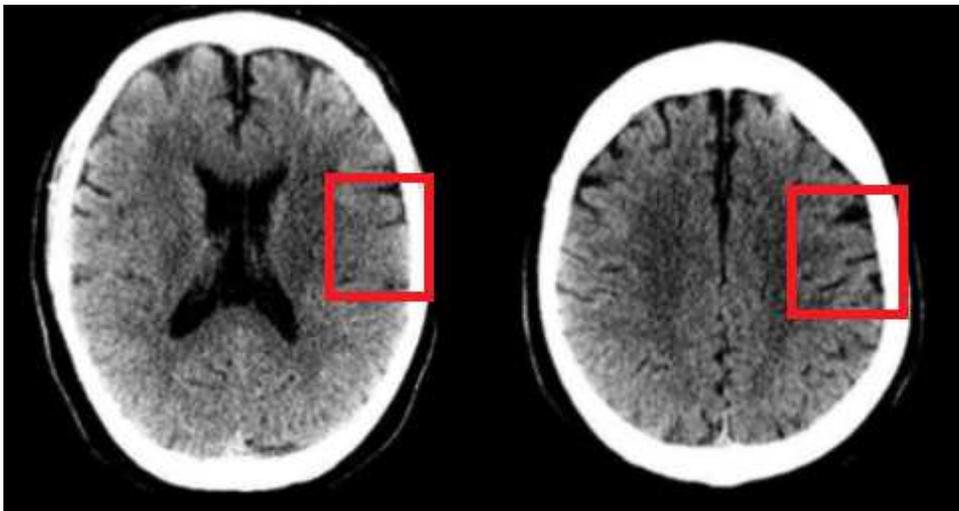


Figura 6 – Cortes supragangliônicos de paciente com AVC e regiões com isquemia. Fonte: (Calgary Stroke Program,). Adaptado pelo autor.

1.4.3 Uso clínico e terapêutico

Tanto no artigo original, que introduziu a ASPECTS, quanto em estudos subsequentes, a escala se mostrou uma excelente ferramenta de prognóstico, uma vez que quanto maior sua ASPECTS, maior a chance de um paciente ter desfecho clínico positivo (HILL, 2005).

A avaliação de desfecho clínico é normalmente feita utilizando-se a escala modificada de Rankin, que divide pacientes entre aqueles sem sintomas (escore 0), com sintomas, mas que ainda conseguem viver de forma independente (escore 1 e 2), aqueles com sintomas e que já não conseguem viver de forma independente (escore 3 a 5) e aqueles que vieram a óbito (escore 6).

Na Fig 7 é apresentada a proporção de casos com desfecho positivo (Ranking 0-2) e negativo (Ranking 3-6) para cada pontuação de ASPECTS. Com essa figura é possível observar a relação entre a escala de Rankin e ASPECTS, e em especial notar como a pontuação dicotomizada (limiarizada) em 7 é capaz de diferenciar os prognósticos. A maioria dos pacientes com ASPECTS maior que 7 teve bons desfechos clínicos (independência), enquanto em pacientes com ASPECTS de até 7 foram mais comuns desfechos clínicos ruins (dependência e morte).

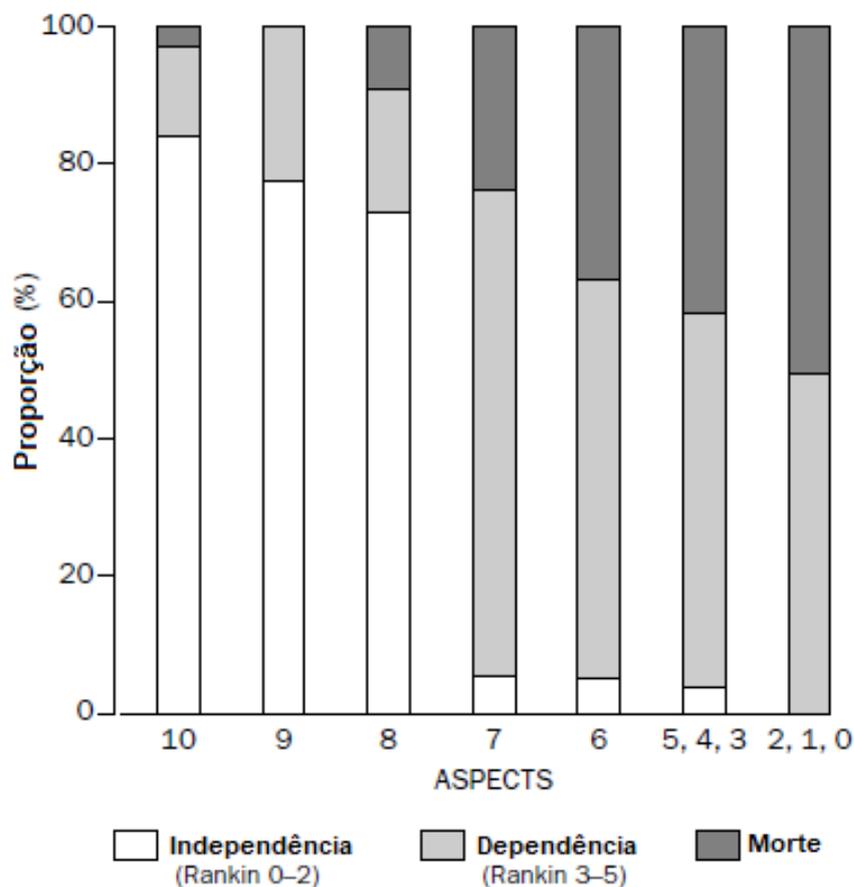


Figura 7 – Relação entre ASPECTS e a escala de Rankin. Fonte: (BARBER et al., 2000). Adaptado pelo autor.

Além de prognóstico, a pontuação também é usada como critério de seleção de pacientes para trombólise, especialmente utilizando o limiar de 7. Pacientes com ASPECTS maior que 7 são os que mais se beneficiam da terapia trombolítica, apresentando menor risco de hemorragias, enquanto para aqueles com ASPECTS de 5 a 7 a terapia tem benefícios incertos, e para pacientes com ASPECTS menor que 5 a terapia apresenta

pouquíssimos benefícios, fazendo com que esses pacientes normalmente não passam por trombólise (PUETZ et al., 2009).

ASPECTS também se mostrou útil na seleção e prognóstico de pacientes para trombec-tomia, tratamento recentemente desenvolvido que busca remoção mecânica dos coágulos de pacientes com AVC isquêmico. Em (YOO et al., 2014) temos um exemplo: somente 5% dos pacientes com ASPECTS de 0 a 4 tiveram desfechos positivos (Rankin 0-2) após o tratamento, contra 38.6% daqueles com ASPECTS de 5 a 7 e 46% dos com ASPECTS maior que 7.

1.4.4 Limitações

Embora tenha sido um avanço sobre a antiga "regra 1/3", a pontuação ainda apresentou algumas das limitações da antiga regra, principalmente com relação à sua confiabilidade.

Normalmente nos trabalhos se utiliza o coeficiente kappa de Cohen para avaliar a confiabilidade de pontuações. Esse coeficiente é definido como (3):

$$\kappa = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c} \quad (3)$$

Onde:

- κ - Coeficiente kappa de Cohen.
- p_0 - Concordância observada entre os avaliadores
- p_c - Concordância aleatória entre avaliadores

Supondo, por exemplo, um caso de avaliação de duas classes com dois avaliadores, em que um primeiro avaliador decide pela primeira classe em 9% dos casos e pela segunda classe nos 91% restantes; enquanto o segundo decide pela classe 1 em 8% dos casos e pela classe 2 nos 92% restantes. Pode-se a partir disso, sabendo somente o percentual de escolha de cada classe por cada avaliador, calcular a concordância aleatória da avaliação:

$$p_c = \frac{9}{100} * \frac{8}{100} + \frac{91}{100} * \frac{92}{100} = 84.44\% \quad (4)$$

Ou seja, mesmo que estivessem escolhendo aleatoriamente, poderíamos esperar que os avaliadores escolhessem a mesma classe em cerca de 84% dos casos. Dessa forma, a concordância base (*iterrater agreement*), muitas vezes não é adequada para se avaliar a confiabilidade de uma avaliação, especialmente nos casos em que existe desequilíbrio entre as classes.

Seguindo o exemplo anterior, se os avaliadores apresentassem uma concordância de 97%, ou seja, tivessem escolhido a mesma classe em 97% dos casos avaliados, a confiabilidade (kappa) apresentada seria dada por:

$$\kappa = \frac{0.97 - 0.8444}{1 - 0.8444} = 0.807 \quad (5)$$

Assim, o coeficiente kappa avalia a confiabilidade de uma avaliação retirando da mesma a parte referente à concordância aleatória, sendo muitas vezes uma métrica mais adequada que a concordância básica (BENDAVID, 2008).

No artigo original, (BARBER et al., 2000) avaliou o coeficiente de kappa da ASPECTS dicotomizada (≤ 7 e > 7) em comparação com a antiga "regra 1/3". A nova pontuação apresentou kappa de 0.69 entre neurologistas, 0.39 entre trainees de radiologia e 0.47 entre neurorradiologistas experientes, contra respectivos 0.49, 0.14 e 0.37 da "regra 1/3".

Já em (GUPTA et al., 2012) a pontuação apresentou kappa de 0.53, também dicotomizada em 7 e comparada entre dois neurorradiologistas experientes, valor considerado moderado. Quando comparada a avaliação por regiões, a pontuação teve confiabilidade especialmente baixa na capsula interna (0.280) e nas regiões corticais (0.383 a 0.592).

Uma vez que a pontuação é usada na seleção de pacientes para trombólise, o desenvolvimento de métodos para aumentar a confiabilidade da avaliação de ASPECTS, como diagnóstico assistido, ou até automático, pode ter impacto muito positivo no tratamento de AVC.

1.5 Objetivos

Este trabalho se propõe a desenvolver um método de segmentação das regiões usadas na avaliação de ASPECTS, servindo como ferramenta de diagnóstico assistido. Para isso, foram usadas bibliotecas e bancos de imagens públicos, a fim de tornar o método o mais acessível e replicável possível.

Para atingir esse objetivo, foi necessário completar as seguintes etapas:

- ❑ Realizar uma revisão de trabalhos relacionados a ASPECTS automatizado;
- ❑ Coletar tomografias com segmentação manual das regiões de ASPECTS;
- ❑ Desenvolver um método para segmentação automática das tomografias com bibliotecas e bases públicas;
- ❑ Avaliar de forma quantitativa e qualitativa a performance do método.

1.6 Estrutura

A presente dissertação foi dividida nos seguintes capítulos:

- ❑ Cap 1 - Introdução - Introdução geral do trabalho, apresenta o que é ASPECTS, seu uso clínico, as limitações de confiabilidade da pontuação e o objetivo da dissertação.
- ❑ Cap 2 - Estado da Arte - Apresenta uma revisão de trabalhos relacionados ao cálculo automatizado de ASPECTS, bem como *gaps* da literatura.

- ❑ Cap 3 - Metodologia - Descreve as técnicas utilizadas, desde a aquisição de imagens, até o processamento e avaliação dos resultados.
- ❑ Cap 4 - Resultados - São apresentados os resultados quantitativos e qualitativos obtidos pelo método aqui desenvolvido.
- ❑ Cap 5 - Conclusão - Principais conclusões do trabalho e sugestões para trabalhos posteriores.

Estado da arte

2.1 Revisão ASPECTS automática

Inicialmente realizou-se um estudo para avaliação da literatura a partir da busca de trabalhos com foco na automatização da ASPECTS. Após busca na plataforma *Google Scholar* foram selecionados nove artigos relacionados ao tema, dos quais 6 propunham métodos novos, em um contexto acadêmico, e 3 focavam na avaliação de softwares comerciais de ASPECTS automática (e-ASPECTS e RAPID ASPECTS).

Os trabalhos escolhidos foram desenvolvidos de 2010 (KOSIOR et al., 2010) a 2019 (KUANG et al., 2019), e avaliados com relação a metodologia e resultados. Essa avaliação foi feita através da elaboração de tabelas com as principais informações desses trabalhos.

2.2 Avaliação de metodologia

Para a avaliação de metodologia foram desenvolvidas duas tabelas comparando os diferentes trabalhos avaliados: uma com foco no pré-processamento e outra focada na segmentação e classificação das regiões, uma vez que essas são as principais etapas de desenvolvimento dos softwares avaliados.

2.2.1 Pré-processamento

Na avaliação de pré-processamento foram observados nos trabalhos o tipo de imagem utilizado (Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC)) e o número de cortes utilizado, uma vez que certos trabalhos utilizam todo território da ACM para cálculo de ASPECTS, enquanto outros utilizam somente os dois cortes padronizados para avaliação. Além disso, foi inserida na tabela uma coluna 'Pré-Processamento' com algumas particularidades de cada um dos métodos. Os resultados podem ser vistos na Tab. 1.

Tabela 1 – Comparação de pré-processamento dos diferentes trabalhos

Método	Tipo de imagem	Cortes	Pré-Processamento
(KOSIOR et al., 2010)	RM	Não está explícito	-
(SHIEH et al., 2014)	TC	2 cortes	Busca dos cortes, alinhamento, remoção do crânio, clustering para remoção de infartos antigos e LCR
(JUNG; WHANGBO, 2018)	TC	2 cortes	Remoção de ruído, alinhamento central e rotacional, remoção do crânio
(KUANG et al., 2018)	TC	Não está explícito	Filtro de média após a segmentação de ROIs
(SU; CHAN; HUANG, 2017)	TC	2 cortes	Filtro adaptativo de média (ruído), detecção de bordas com crescimento de regiões
(HERWEH et al., 2016)	TC	todos	Reamostragem e padronização das entradas
(MAEGERLEIN et al., 2019)	TC	todos	Correção de rotação, remoção de crânio/LCR

Como o trabalho de (KUANG et al., 2019) é uma re-avaliação do método proposto em (KUANG et al., 2018), o mesmo não foi inserido nas tabelas de metodologia. Além disso, para os softwares comerciais, foi utilizado o artigo (HERWEH et al., 2016) como referência para o software e-ASPECTS (Brainomixs,), e o artigo (MAEGERLEIN et al., 2019) como referência para o software RAPID ASPECTS (Rapid AI,). Como (AUSTEIN et al., 2019) é uma comparação entre os dois softwares, o mesmo também não foi inserido nas tabelas de metodologia.

Observando-se a Tab. 1 é possível observar que quase todos os trabalhos usaram Tomografias Computadorizadas para avaliação de ASPECTS, sendo (KOSIOR et al., 2010) a única exceção, e se dividiram com relação ao uso de somente dois cortes ou de todos os cortes da ACM.

Além disso, os trabalhos no geral utilizaram técnicas de pré-processamento focadas na remoção de ruído (filtros de média), alinhamento e remoção de tecidos como osso (crânio) e líquido cefalorraquidiano (LCR), uma vez que os mesmos podem atrapalhar a avaliação.

2.2.2 Segmentação e Classificação

A segunda parte da análise de metodologia foi feita avaliando-se a segmentação das regiões da ASPECTS e a classificação das mesmas. Para cada um dos trabalhos foram extraídas informações sobre segmentação e classificação e elaborada uma tabela.

Os resultados obtidos podem ser vistos na Tab.2, que também inclui uma coluna 'Outros' com particularidades de cada um dos trabalhos.

Tabela 2 – Comparação de segmentação e classificação dos diferentes trabalhos

Método	Segmentação ROIs	Classificação	Outros
(KOSIOR et al., 2010)	Atlas 3d com marcações manuais	Segmentação da lesão com crescimento de regiões e limiarização dos resultados	Atlas montado manualmente com dados do brainweb e referência anatômica, usa SPM
(SHIEH et al., 2014)	Template para C, IC e L, e ligação de pontos de interesse para M1-M6	Comparação contralateral de hipoatenuação difusa e focal (C,IC e L) e hipoatenuação difusa e degradação do contraste MB/MC (M1-M6). Método limiarizado	Boa documentação de cada parte do método
(JUNG; WHANGBO, 2018)	Ligação de pontos de interesse	CNNs para cada uma das regiões inicialmente, CNN para toda imagem posteriormente	Pouca documentação e detalhamento dos dados, problema na segmentação das ROIs
(KUANG et al., 2018)	Registro não linear de template	Extração de 376 features de textura e uso de Random Forest para cada região	Boa documentação sobre classificação Validado em 2 estudos com grande número de casos
(SU; CHAN; HUANG, 2017)	Automática para M1-M6, manual para I,IC,L,C	Extração de parâmetros de textura (8 no total) e SVM	Boa performance, apesar de N pequeno Segmentação manual das ROIs é um problema
(HERWEH et al., 2016)	Atlas	Machine learning treinado em mais de 10000 imagens, avaliação por voxel. Pode ser ajustado (parametrizado)	Usa cortes de 1mm Software comercial com certificação da CE
(MAEGERLEIN et al., 2019)	Atlas	Cálculo das HUs das regiões em cada hemisfério. Classificação feita por diferença de HUs	Recomenda-se cortes de 2.5-3mm. Software comercial com certificação da CE

Ao se avaliar os resultados da comparação, percebe-se que a etapa de segmentação convergiu para uso de técnicas de registro de template ou atlas, com exceções de (SU; CHAN; HUANG, 2017) que não detalhou a técnica de segmentação e (JUNG; WHANGBO, 2018) que utilizou ligação de pontos de interesse.

Com relação à classificação, também é possível perceber uma convergência para o uso de técnicas de inteligência artificial, como *Random Forests*, redes neurais convolucionais (*Convolutional Neural Networks* - CNN) e *Support Vector Machines* (SVMs). Como exceções temos (KOSIOR et al., 2010) e (SHIEH et al., 2014) que utilizaram métodos parametrizados.

É importante mencionar que embora a etapa de segmentação seja muito importante, e esteja presente em todos os métodos, nenhum dos trabalhos foca nessa etapa. Com exceção

de (SHIEH et al., 2014), todos os trabalhos avaliados apenas mencionam superficialmente a técnica de segmentação utilizada, sem entrar em muitos detalhes.

2.3 Avaliação dos Resultados

Assim como feito para o pré-processamento e para a classificação e segmentação, foram elaboradas três tabelas para avaliação dos resultados de cada um dos trabalhos: a primeira referente às amostras usadas para elaboração dos resultados, com dados como número de pacientes, idade média, etc; e mais duas tabelas referentes aos dados propriamente ditos: uma para avaliação da confiabilidade (kappa de Cohen), acurácia e diferença média de ASPECTs, e outra para informações referentes à Curva Característica de Operação do Receptor (Curva COR), com sensibilidade, especificidade e área da curva (AUC).

2.3.1 Demografia dos pacientes

Inicialmente foi elaborada uma tabela que inclui informações acerca dos dados utilizados em cada um dos trabalhos. A Tab. 3 inclui o número de amostras (tomografias) de cada trabalho, a idade média dos pacientes de cada uma, na forma de média \pm desvio padrão ou amplitude interquartil (*interquartile range* - IQR), além ainda do tempo até a tomada da tomografia e ASPECTs base das amostras.

Os dados de (KUANG et al., 2018) foram divididos, uma vez que o artigo apresenta os dados usados no treinamento e teste do algoritmo desenvolvido, bem como os dados de (MAEGERLEIN et al., 2019), que separa em seu trabalho as tomografias com relação à presença (Grupo 1), ou não (Grupo 2) de oclusão de grandes vasos.

De modo geral, os trabalhos usaram tomografias de pacientes com idades próximas, com idades médias oscilando de 66 a 76 anos. Com relação ao tempo até a tomada de tomografia, percebe-se maior oscilação entre os trabalhos, com médias de 46.5 a 216 minutos, algo relevante, uma vez que quanto maior o tempo até a tomada da tomografia, mais evidentes os sinais de isquemia e menos eficaz o tratamento de trombólise (PUETZ et al., 2009).

Também não houve grande variação de ASPECTs base entre as amostras, com exceção de (KOSIOR et al., 2010), que usou amostras com ASPECTs maior que os demais. A distribuição de ASPECTs base afeta diretamente a distribuição de classe, uma vez que com amostras de ASPECTs muito alto, não há muitas regiões com sinais de isquemia, o que também impacta a performance do software ou método de avaliação.

Com relação ao número de amostras, (KUANG et al., 2018) foi o trabalho que usou o maior número de tomografias para avaliação, chegando a 759 se incluídos os dados de (KUANG et al., 2019). Já (KOSIOR et al., 2010) e (HERWEH et al., 2016) com 29 e 34 tomografias cada, foram os trabalhos com menor número de amostras.

Tabela 3 – Comparação entre as amostras (pacientes) dos diferentes trabalhos

Artigo	N	Idade	Tempo até TC (min)	ASPECTS Base
(KOSIOR et al., 2010)	29	66±14	216±162	10 (IQR: 9-10)
(SHIEH et al., 2014)	103	67.9±12	-	7.66±2.34
(JUNG; WHANGBO, 2018)	287	-	-	-
(KUANG et al., 2018) (Treino)	157	69 (IQR: 62-76)	46.5 (IQR: 27-117)	8 (IQR: 6-9)
(KUANG et al., 2018) (Teste)	100	70 (IQR: 64-77)	49 (IQR: 23.8-95.5)	8 (IQR: 6-9)
(KUANG et al., 2019)	602	71 (IQR: 62-80)	114 (IQR: 73-183)	9 (IQR: 7-10)
(SU; CHAN; HUANG, 2017)	80	-	-	-
(HERWEH et al., 2016)	34	-	172±135	7.09±1.87
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 1)	100	75±14	121±89	9
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 2)	52	73±16	134±79	9
(AUSTEIN et al., 2019)	52	76 (IQR: 69-82)	66 (IQR:56-90)	7 (IQR: 6-9)

2.3.2 Comparação de performance - Kappa, Acurácia e Diferença de ASPECTS

A comparação de resultados, no entanto, se mostrou difícil, uma vez que os artigos não apresentam seus resultados de forma padronizada. A confiabilidade, por exemplo, pode ser avaliada de várias formas: analisando-se a pontuação total (base) da ASPECTS, observando-se as regiões individuais ou até mesmo comparando a pontuação dicotomizada (com vários limiares possíveis).

Dois neurologistas que avaliam uma tomografia com ASPECTS de 8, por exemplo, mas encontram sinais de isquemia em regiões diferentes, estariam em concordância caso se avaliasse a pontuação base ou a pontuação dicotomizada, mas não se a pontuação fosse avaliada por regiões. Em caso similar, com marcações de ASPECTS de 8 e 9, respectivamente, os especialistas estariam em concordância se avaliada a pontuação dicotomizada em 7, mas não se avaliada a pontuação total (base), ou por regiões.

Dessa forma, com as mesmas avaliações pode-se chegar, para uma mesma métrica (confiabilidade), a resultados muito diferentes. A comparação fica ainda mais difícil uma vez que os trabalhos frequentemente utilizam métricas diferentes para avaliar os mesmos

resultados, além de avaliadores com diferentes especializações e níveis de experiência.

Assim, a comparação feita na Tab. 4 foi feita de modo a tentar evidenciar as diferentes metodologias de avaliação presentes nos diferentes trabalhos, bem como os diferentes avaliadores de cada um. De modo geral as avaliações se dividem entre base, dicotomizado (em >4 ou >7) ou por regiões, e feita por software, neurologistas ou residentes (trainees).

De modo geral, dentre os trabalhos com métodos próprios, em contexto acadêmico, (KUANG et al., 2018) e (SU; CHAN; HUANG, 2017) foram os que apresentaram os resultados de forma mais completa, apresentando performance similar, com confiabilidade próxima de 1 para ASPECTS dicotomizado. Já dentre os softwares comerciais, RAPID ASPECTS e e-ASPECTS apresentaram performance similar, conforme evidenciado em (AUSTEIN et al., 2019).

Tabela 4 – Comparação entre Kappa, Acurácia e diferença de ASPECTS para os diferentes trabalhos avaliados

Artigo	Kappa de Cohen	Acurácia	Diferença ASPECTS
(KOSIOR et al., 2010)	-	-	-1 (Software - mediana)
(SHIEH et al., 2014)	-	-	-
(JUNG; WHANGBO, 2018)	-	-	0.11±2.508 (Software)
(KUANG et al., 2018) (Teste)	0.64 (Software, região) 1 (Software, >4) 0.42 (Especialista, >4)	-	0.3, limites de -3.3 a 2.6 (Software)
(KUANG et al., 2019)	-	81.25 (Software - por região) 93.05 (Software - >4)	0.25 (Software)
(SU; CHAN; HUANG, 2017)	0.94 (Software, >7) 0.47 (Neurologista) 0.41 (Radiologista) 0.22 (Residente 1) 0.02 (Residente 2)	97.3 (Software, >7) 72.5 (Neurologista) 72.5 (Radiologista) 65% (Residente 1) 62.5% (Residente 2)	-
(HERWEH et al., 2016)	-	-	1.03-2.23 (Especialistas) 1.76-2.29 (Trainees) 0.56 (e-ASPECTS)
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 1)	0.9 (RAPID, base) 0.57 (Leitor 1, base) 0.56 (Leitor 2, base)	-	-
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 2)	0.6 (RAPID ASPECTS - base) 0.3 (Leitor 1 - base) 0.6 (Leitor 2 - base)	-	-
(AUSTEIN et al., 2019)	0.26 (Especialistas, região, ponderado) 0.24 (RAPID, região, ponderado) 0.29 (e-ASPECTS, região, ponderado)	0.77 (Especialistas, região) 0.74 (RAPID, região) 0.72 (e-ASPECTS, região)	-

2.3.3 Comparação de performance - Sensibilidade, Especificidade e área da COR

Expandindo os resultados obtidos na Tab. 4, foi elaborada a Tab. 5 para que fossem incluídos resultados relativos à curva característica de operação do receptor (COR): sensibilidade, especificidade e área da curva.

Assim como na Tab. 4, (KUANG et al., 2018) e (SU; CHAN; HUANG, 2017) foram os trabalhos que apresentaram os resultados de forma mais completa, com performance similar, embora (SU; CHAN; HUANG, 2017) apresente melhor especificidade, se comparado à reavaliação feita em (KUANG et al., 2019).

Quanto ao software comercial, somente (HERWEH et al., 2016), avaliando o software e-ASPECTS, apresentou resultados referentes à COR, embora a performance do mesmo tenha se mostrado similar ao RAPID ASPECTS em (AUSTEIN et al., 2019).

Tabela 5 – Comparação entre Sensibilidade, Especificidade e AUC para os diferentes trabalhos avaliados

Artigo	Sensibilidade	Especificidade	AUC
(KOSIOR et al., 2010)	-	-	-
(SHIEH et al., 2014)	-	-	90.2 (Software, >7)
(JUNG; WHANGBO, 2018)	-	-	-
(KUANG et al., 2018) (Teste)	68.2 (Software, região)	93.8 (Software, região)	0.81 (Software, região)
	100 (Software, >4)	100 (Software, >4)	1 (Software, >4)
	81.1 (Especialista, >4)	90 (Especialista, >4)	0.85 (Especialista, >4)
(KUANG et al., 2019)	61.13 (Software, região)	86.56 (Software, região)	0.74 (Software, região)
	97.21 (Software, >4)	57.81 (Software - >4)	0.78 (Software, >4)
	92.86 (Software, >7)	100 (Software, >7)	
(SU; CHAN; HUANG, 2017)	88.24 (Neurologista)	60.87 (Neurologista)	
	47.06 (Radiologista)	91.30 (Radiologista)	0.952 (Software, >7)
	29.41 (Residente 1)	91.30 (Residente 1)	
	29.41 (Residente 2)	86.96 (Residente 2)	
(HERWEH et al., 2016)	16.16-39.9 (Especialistas, região)	95.70-98.62 (Especialistas, região)	0.72 (e-ASPECTS, região)
	10.10-18.18 (Trainees, região)	95.7 – 98.11 (Trainees, região)	0.91 (e-ASPECTS, base)
	46.46 (e-ASPECTS, região)	94.15 (e-ASPECTS, região)	
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 1)	-	-	-
(MAEGERLEIN et al., 2019) (Grupo 2)	-	-	-
(AUSTEIN et al., 2019)	35.8 (Especialista, região)	95.1 (Especialista, região)	0.79 (RAPID, região)
	33 (RAPID, região)	91.2 (RAPID, região)	0.79 (e-ASPECTS, região)
	27.7 (e-ASPECTS, região)	93.3 (e-ASPECTS, região)	

É importante notar também, que tanto na Tab. 4 quanto na Tab. 5 os softwares apresentaram performance similar ou superior a de especialistas e muito superior a de

profissionais com pouca experiência, como residentes e trainees, mostrando a viabilidade dos métodos de diagnóstico automático.

Além disso, a baixa performance de trainees e residentes também pode mostrar que softwares de avaliação automática ou assistida de ASPECTS podem também ter papel didático, auxiliando esses profissionais no aprendizado da métrica.

2.4 Comparação com revisão sistemática

Em (MIKHAIL; LE; MAIR, 2020) foi feita uma revisão sistemática sobre análise computacional de TCs para AVC isquêmico agudo. A revisão incluiu uma seção para artigos relacionados a ASPECTS automático, com seleção de um total de 20 artigos, dos quais 15 avaliavam softwares comerciais (e-ASPECTS, RAPID ASPECTS e Frontier ASPECTS), enquanto os 5 restantes apresentavam métodos próprios de automatização, em um contexto acadêmico.

Dos artigos em contexto acadêmico, (TAKAHASHI et al., 2011) e (STOEL et al., 2015) não foram avaliados no presente trabalho, mas estavam presentes na revisão, enquanto (KOSIOR et al., 2010) e (SU; CHAN; HUANG, 2017) foram aqui avaliados mas não fizeram parte da revisão sistemática.

Segundo o autor, os artigos eram muito inconsistentes com relação à apresentação dos dados, conforme mencionado na seção anterior, além de existirem em vários estudos, especialmente os relacionados ao software e-ASPECTS, conflitos de interesses dos pesquisadores envolvidos nos trabalhos. Tudo isso dificulta a comparação e a revisão sistemática desses estudos.

O trabalho também menciona que os problemas relacionados às pesquisas com automatização de ASPECTS aparecem em diversos outros estudos relacionados à análise computacional de imagens médicas, nos quais grupos diferentes desenvolvem cada um seu método, com pouca transparência e cooperação, fazendo com que muitas vezes seja difícil confiar no resultado final desses estudos.

Por fim, sugere-se para pesquisas futuras maior cooperação entre especialistas em imagens médicas e engenheiros de *machine learning*, incluindo também mais testes feitos com diferentes técnicas (*inter-technique*), para identificar as mais promissoras. Além disso, é importante também o desenvolvimento de bancos de dados padronizados, bem classificados, abertos e com grande volume, para facilitar o desenvolvimento e comparação desses métodos.

2.5 Gap na literatura e proposta de trabalho

Conforme mencionado na seção 2.2, percebeu-se que a etapa de segmentação dos métodos de automatização é frequentemente negligenciada pelos trabalhos, sendo mencionada

apenas de forma superficial, sem se discutir de modo mais aprofundado os métodos usados e também sem avaliação de performance.

Dessa forma, seguindo ainda as recomendações de (MIKHAIL; LE; MAIR, 2020), o trabalho aqui desenvolvido foca nessa parte da avaliação de ASPECTS, buscando desenvolvimento e avaliação de um método de segmentação para ASPECTS usando bibliotecas e bases de dados públicas.

Metodologia

3.1 Registro de imagens

Segundo (OLIVEIRA; TAVARES, 2012), o registro de imagens pode ser definido como o processo de alinhamento de duas ou mais imagens, no qual o objetivo é encontrar uma transformação ótima que melhor alinhe as estruturas das imagens de entrada.

Técnicas de registro de imagens têm sido amplamente utilizadas para análise de imagens médicas, em aplicações como fusão de imagens de modalidade diferente, como TC e RM, construção e comparação de atlas anatômicos, cirurgias assistidas e guiadas, segmentação, etc. Com pesquisas para praticamente todas as estruturas do corpo humano, do cérebro, onde foi inicialmente usada, a ossos e trabalhos até com o corpo inteiro.

Para (ZITOVÁ; FLUSSER, 2003), a maioria dos métodos de registro de imagens são compostos por quatro etapas:

- ❑ Detecção de *features* - Objetos salientes e distintos, como bordas, regiões fechadas, etc. são detectados na imagem, de preferência de forma automática. Pode ser omitida em métodos baseados em área.
- ❑ Correspondência de *features* - Encontrada a correspondência entre as *features* das imagens, com uso de ferramentas como descritores de formas, métricas de similaridade, etc.
- ❑ Estimativa do modelo de transformação: De acordo com a correspondência estabelecida, são estimados o tipo e os parâmetros do modelo de transformação utilizado, buscando-se alinhar a imagem de entrada com a imagem referência.
- ❑ Reamostragem e transformação da imagem - A imagem de entrada é reamostrada de acordo com o modelo de transformação e a técnica de interpolação escolhidos.

Para métodos baseados em intensidade, em particular, o processo consiste na busca iterativa de uma transformação geométrica que quando aplicada à imagem de entrada

minimize ou maximize uma métrica de similaridade escolhida, conforme ilustrado na Fig. 8.

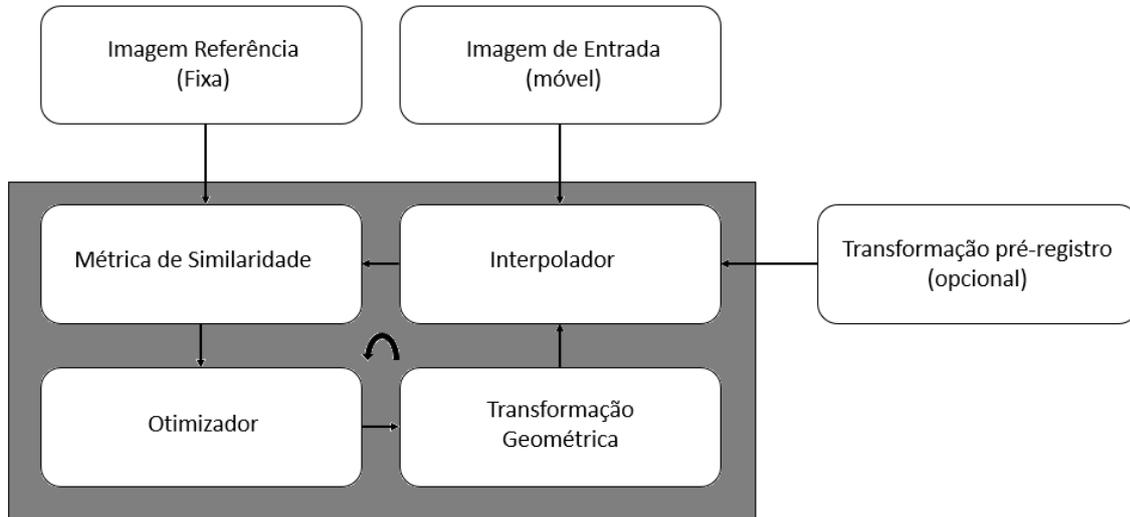


Figura 8 – Diagrama de um processo de registro baseado em intensidade. Fonte: (OLIVEIRA; TAVARES, 2012). Adaptado pelo autor.

Cada um desses componentes, ou dessas etapas, do processo de registro podem ser feitas de diferentes formas, cada uma com suas vantagens e desvantagens, de modo que é importante a escolha e adequação do processo de registro para cada tarefa individualmente.

3.1.1 Métrica de Similaridade

As métricas de similaridade podem ser divididas principalmente entre as baseadas em intensidade, nas quais se considera os níveis de cinza das diferentes imagens, e as baseadas em *features*, nas quais se compara objetos característicos de cada uma das imagens.

Talvez a métrica mais simples de similaridade seja a diferença média quadrática dos níveis de cinza (DMQ), que assume que estruturas correspondentes nas imagens devem ter mesmo nível de cinza, de modo que quanto menor a diferença de nível de cinza dos pixels ou voxels de cada imagem, mais parecida elas serão (HOLDEN et al., 2000). Pode-se definir a DMQ para duas imagens (F e G) como:

$$DMQ(F, G) = \frac{1}{N_0} * \sum_{x_0 \in X_0} (f(x_0) - g(x_0))^2 \quad (6)$$

onde:

- X_0 - Região de intersecção entre F e G
- x_0 - Voxel pertencente a X_0
- N_0 - Número total de voxels em X_0
- $f(x_0)$ - Intensidade (nível de cinza) de x_0 em F.
- $g(x_0)$ - Intensidade (nível de cinza) de x_0 em G.

Embora simples e facilmente implementada, a DMQ não pode ser usada em imagens de modalidades diferentes, como TC e RM, uma vez em modalidades diferentes as mesmas estruturas podem ter níveis de cinza diferentes. Para casos como esses, pode-se usar técnicas baseadas em informação mútua (*Mutual Information - MI*), que comparam informações de histograma das imagens.

Existem várias formas de definir a métrica de informação mútua, no entanto será usada aqui a definição relacionada à distância de *Kullback-Leibler*, que mede o quanto uma dada distribuição de probabilidades é diferente de outra distribuição referência (PLUIM; MAINTZ; VIERGEVER, 2003):

$$MI(F, G) = \sum_{f,g} p(f, g) \log\left(\frac{p(f, g)}{p(f)p(g)}\right) \quad (7)$$

onde:

- F, G - Imagens usadas.
- f - Intensidade (nível de cinza) em F.
- g - Intensidade (nível de cinza) em G.
- $p(f)$ - Função densidade de probabilidade de F.
- $p(g)$ - Função densidade de probabilidade de G.
- $p(f, g)$ - Função densidade de probabilidade conjunta de F e G

Como se compara a distribuição conjunta $p(f, g)$ com a distribuição conjunta no caso de independência ($p(f) \cdot p(g)$), a MI é uma medida de dependência entre as distribuições. Assume-se que quanto melhor alinhada as imagens, maior será a dependência entre suas funções densidade de probabilidade, e portanto maior a MI.

Além da DMQ e MI, diversas outras métricas de similaridade foram desenvolvidas, algumas baseadas no coeficiente de Pearson, outras baseadas em features, bem como de uma série de melhorias e modificações em cada uma dessas métricas. Cada uma delas, no entanto, tem suas vantagens e desvantagens, de modo que é necessário avaliar o uso da métrica de similaridade para cada tarefa individualmente.

3.1.2 Transformação Geométrica

A escolha do tipo de transformação é uma etapa crucial no desenvolvimento de um algoritmo de registro. Talvez o tipo mais simples de transformação seja a transformação

rígida, composta por elementos de rotação e translação. Se adicionado um grau de liberdade relacionado ao *shearing* (cisalhamento) temos a transformação de similaridade, e, por fim, se adicionada escala temos a transformação afim, definida como:

$$T_{afim}(X) = DX + S \quad (8)$$

Onde:

X	-	Imagem transformada
$T_{afim}(X)$	-	Transformação afim.
D	-	Matriz de rotação, escala e <i>shearing</i>
S	-	Vetor de translação

No caso de imagens 3-d , a matriz D é 3x3 com os ângulos das transformações em cada eixo, enquanto S é um vetor 3x1 com o deslocamento nos eixos, resultando em uma transformação com 12 graus de liberdade. Já em imagens 2-d, a matriz D é 2x2, enquanto S é um vetor 2x1, totalizando 6 graus de liberdade (OLIVEIRA; TAVARES, 2012).

A transformação afim, no entanto, é normalmente usada somente em uma etapa inicial de registro, sendo seguida por transformações mais complexas, como as transformações curvas. Essas transformações possuem um número muito maior de graus de liberdade e permitem deformações locais nas imagens.

Uma das formas mais comuns dessas transformações é a transformação com B-splines, um conjunto especial de polinômios usado para descrever objetos deformáveis.

Inicialmente, a transformação é definida para um conjunto de pontos $\phi_{i,j,k}$, chamados pontos de controle, espaçados uniformemente por uma distância δ em uma malha de pontos com dimensões $\eta_x \times \eta_y \times \eta_z$.

A partir desses pontos de controle, pode-se definir a transformação local T para um voxel (x,y,z) da imagem (RUECKERT et al., 1999):

$$T_{local}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u)B_m(v)B_n(w)\phi_{i+l,j+m,k+n} \quad (9)$$

Onde:

$T_{local}(X)$	-	Transformação local com B-splines.
B_l	-	Função B-spline de base l.
$\phi_{i,j,k}$	-	Ponto de controle (i,j,k).
$i = \lfloor x/\eta_x \rfloor - 1$		
$j = \lfloor y/\eta_y \rfloor - 1$		
$k = \lfloor z/\eta_z \rfloor - 1$		
$u = x/\eta_x - \lfloor x/\eta_x \rfloor$		
$v = y/\eta_y - \lfloor y/\eta_y \rfloor$		
$w = z/\eta_z - \lfloor z/\eta_z \rfloor$		

Para $l = 0,1,2,3$, temos as funções B-spline $B_l(u)$ dadas por:

$$B_0(u) = \frac{(1-u)^3}{6} \quad (10)$$

$$B_1(u) = \frac{(3u^3 - 6u^2 + 4)}{6} \quad (11)$$

$$B_2(u) = \frac{-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1}{6} \quad (12)$$

$$B_3(u) = \frac{u^3}{6} \quad (13)$$

Dessa forma, cada ponto (x,y,z) é deformado por funções B-spline referentes aos 16 pontos de controle mais próximos, de modo que a transformação é controlada pelos parâmetros ϕ , que são agora os graus de liberdade da transformação. Quanto maior a resolução da malha de controle $(\eta_x \times \eta_y \times \eta_z)$, maior o número de graus de liberdade e mais complexa a transformação.

3.1.3 Otimizador

Pode-se entender a métrica de similaridade como uma função n-dimensional, sendo n o número de graus de liberdade da transformação geométrica usada no registro. Dessa forma, o processo de registro consiste em um problema de otimização, no qual busca-se maximizar (ou minimizar) a métrica de similaridade em um espaço n-dimensional.

A forma mais comum de otimização é o uso da técnica de gradiente descendente, na qual iterativamente 'caminha-se' no espaço de otimização na direção do gradiente negativo da função de similaridade. Dessa forma, dado um conjunto de parâmetros de transformação μ_k , define-se o próximo conjunto de parâmetros como (KLEIN; STARING; PLUIM, 2007):

$$\mu_{k+1} = \mu_k - a_k g(\mu_k) \quad (14)$$

Onde:

- μ_k - Conjunto atual com parâmetros da transformação.
- μ_{k+1} - Próximo conjunto com parâmetros da transformação.
- a_k - Fator de ganho ou de incremento.
- $g(\mu_k)$ - Gradiente da função de similaridade para um conjunto de parâmetros μ_k

A partir dessa definição, atualiza-se a transformação a cada nova iteração do método, até que se atinja um critério de parada, que pode ser um número fixo de iterações ou um valor de limiar para a métrica de similaridade.

Além dessa forma de gradiente descendente, formas modificadas como gradiente descendente estocástico, e métodos como algoritmos genéticos podem também ser utilizados no processo de otimização do registro.

3.1.4 Interpolador

Como a imagem de referência e a imagem móvel podem estar em resoluções e espaços diferentes, frequentemente é necessário o uso de interpoladores, para adequar essas diferenças entre as imagens.

Como altera o nível de cinza das imagens, interpoladores podem ter efeito direto sobre a performance de um método de registro, e vão desde formas simples, como interpoladores lineares, até outros mais complexos, como baseados em B-splines cúbicas. É importante também notar que interpoladores muito complexos podem afetar o tempo de execução do algoritmo, algo que se deve também levar em consideração na hora de escolher um interpolador (OLIVEIRA; TAVARES, 2012).

3.2 Registro como método de segmentação

Uma das possíveis aplicações do registro de imagens é a segmentação com base em atlas. Nessa aplicação, uma referência, ou atlas anatômico, é alinhado à imagem de referência, de modo que as máscaras do atlas são alinhadas às estruturas correspondentes na imagem.

O registro de atlas usa informações conhecidas a priori (posição de estruturas, anatomia, etc.) para auxiliar na segmentação de estruturas, sendo muito utilizado para análise de imagens médicas (LORENZO-VALDÉS et al., 2002).

3.3 Método proposto

Neste trabalho é proposto um método para segmentação das regiões de ASPECTS com base no registro de atlas. A Fig. 9 apresenta os principais elementos do método:



Figura 9 – Diagrama mostrando o método de segmentação proposto. Elaborado pelo autor.

Inicialmente as tomografias disponíveis passam por uma seleção manual de cortes, na qual um especialista escolhe em cada um corte gangliônico e outro supragangliônico,

conforme os padrões de avaliação da ASPECTS. Selecionados os cortes é feito um processo de Registro global, aqui realizado em três etapas, que alinha cada corte a um template de TC, sobre o qual foi desenvolvido o atlas de ASPECTS.

Após o registro global, os dois cortes passam por mais uma etapa de registro, agora local, e por fim, as transformações obtidas são aplicadas nas regiões do atlas e obtem-se máscaras para cada uma das regiões, usadas para segmentação.

Finalmente, com as máscaras obtem-se uma tomografia segmentada, com cada uma das regiões de ASPECTs. Essa tomografia é usada tanto para display, quanto para avaliação de performance do método.

A avaliação foi feita de maneira quantitativa e qualitativa. Para avaliação quantitativa, comparou-se a segmentação automática com a segmentação manual feita por um especialista, utilizando-se o coeficiente de Dice e a distância de Hausdorff como métricas. Já na avaliação qualitativa um especialista avaliou subjetivamente o registro de cada uma das regiões em cada tomografia utilizada. Após todas essas etapas, comparou-se os dados da avaliação qualitativa e quantitativa.

3.4 Base de Imagens

Buscou-se neste trabalho o uso de bases e bibliotecas públicas, tanto pela facilidade de acesso das mesmas, quanto a fim de desenvolver um método facilmente replicável.

Segundo (MUSCHELLI, 2019) a dificuldade de anonimização, aliada ao fato de que tomografias são tomadas em contexto clínico, e não de pesquisa, dificulta a disponibilidade de bancos de dados de TCs, especialmente se comparado a RMs, por exemplo.

Apesar disso, existem algumas bases disponíveis, como a CQ500 (CHILAMKURTHY et al., 2018), utilizada neste trabalho, que fornece um total de 500 tomografias de pacientes com diferentes patologias e utiliza uma licença não-comercial.

No trabalho foram separadas as tomografias da base que não tinham, segundo a marcação da mesma, patologias, e destas escolhidas aleatoriamente 10 TCs. Para cada uma dessas foi feita a seleção manual de cortes, bem como a segmentação manual, usada para avaliação da performance do método.

Na Fig. 10 é possível observar os cortes axial, coronal e sagital da tomografia número 54 da base após realce de contraste.

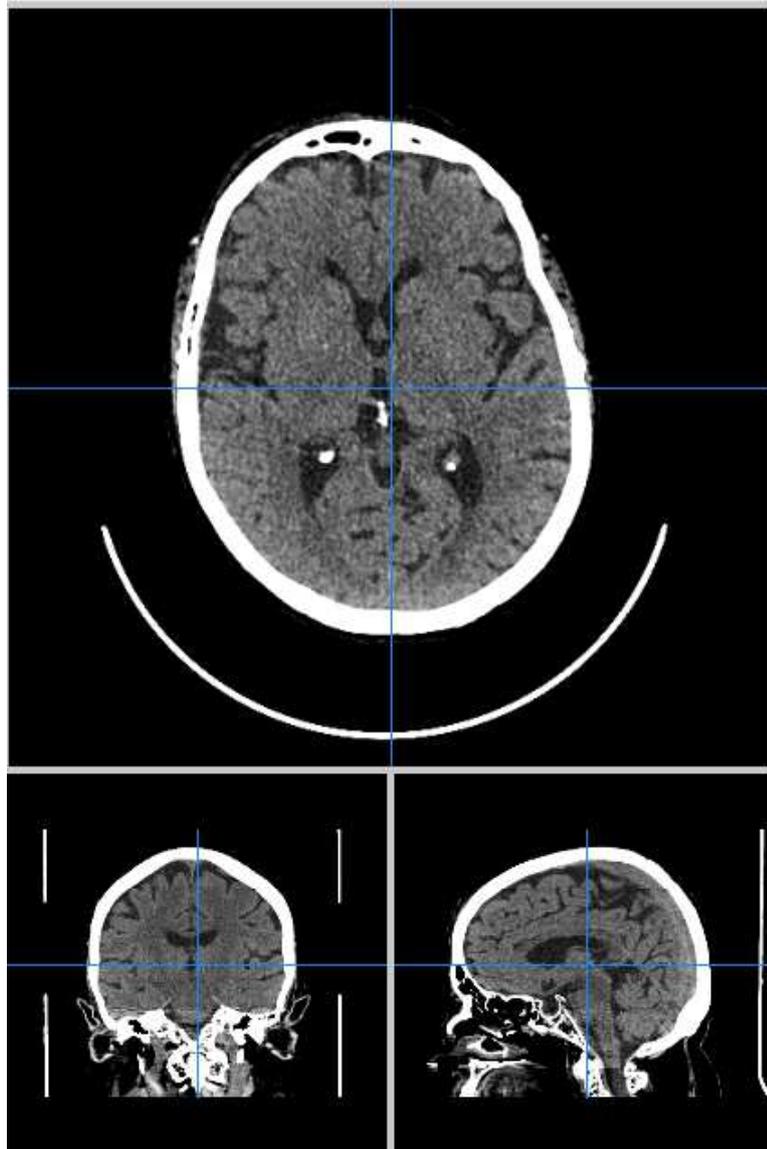


Figura 10 – Diferentes cortes da tomografia número 54. Elaborado pelo autor.

3.5 Template e Atlas

Ainda segundo (MUSCHELLI, 2019), a maioria dos templates existentes e utilizados em estudos com registro, eram de RMs, elaborados a partir de imagens coletadas de voluntários. Como TCs utilizam radiação ionizante, a coleta de tomografias de voluntários para elaboração de templates é antiética.

Dessa forma, só é possível a elaboração de templates de TC com análises retrospectivas de arquivos médicos, buscando-se pacientes que procuraram atendimento com sintomas, tiveram suas TCs tomadas, mas não detectou-se patologia nas mesmas.

Com todas essas limitações, o primeiro template de TC disponível na literatura foi desenvolvido por (RORDEN et al., 2012), quase 20 anos após os primeiros atlas MNI de ressonância.

Nesse trabalho o template de (RORDEN et al., 2012) foi sub-amostrado (para manter metade de sua resolução axial) e usado para elaboração de um atlas, com segmentação manual de cada uma das regiões por um especialista.

Além disso, o template foi usado no processo de registro, de modo que ao fim do processamento, as transformações aplicadas ao template foram aplicadas em cada uma das regiões do atlas para que se faça a segmentação das mesmas.

Na Fig. 11 é possível ver os cortes axial, coronal e sagital do template utilizado após realce de contraste.

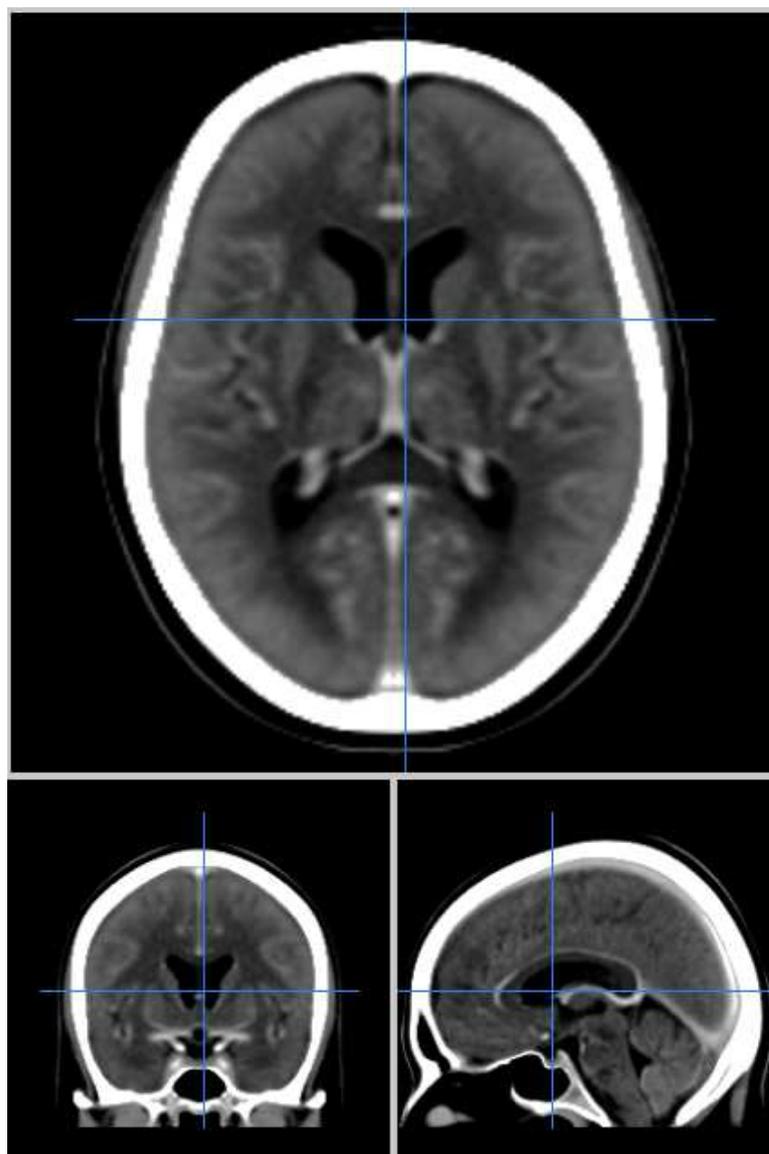


Figura 11 – Diferentes cortes do template de TC. Elaborado pelo autor.

3.5.1 Montagem do atlas

Como já mencionado, a elaboração do atlas foi feita a partir do template de (RORDEN et al., 2012) subamostrado. A partir desse template foram selecionados os cortes do

território da ACM para segmentação manual. Um total de 23 cortes foram manualmente segmentados por um especialista utilizando o programa Clip Studio Paint ([ClipStudioPaint](#),) com auxílio da mesa digitalizadora Intuos, da marca fabricante Wacom.

O mesmo método foi também utilizado para segmentação manual das tomografias da base CQ500 utilizadas no registro, a fim de se fazer avaliação quantitativa dos resultados.

Embora todos os 23 cortes da ACM tenham sido segmentados para elaboração do atlas, após inspeção visual, apenas 4 cortes gangliônicos e 6 cortes supragangliônicos do atlas foram usados para registro.

3.6 Software utilizado

A *Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK)*, é uma biblioteca open-source originalmente desenvolvida pela *National Library of Medicine (NLM)*. Escrita em C++, a mesma fornece diversas ferramentas para processamento de imagens médicas, como filtros de imagens, frameworks de registro e segmentação, etc.

Para facilitar o uso dessa biblioteca, que por vezes é muito complexa, foi desenvolvido o SimpleITK, que fornece *wrapping* de várias funções em R ou Python, além de outras conveniências, facilitando o desenvolvimento de software com a mesma ([LOWEKAMP et al., 2013](#)).

Praticamente todas as etapas do método de registro, como leitura de arquivos DICOM, realce de contraste, registro e avaliação de segmentação, foram feitas usando SimpleITK versão 1.2.4 implementado em Python 3.7.6. O desenvolvimento das interfaces foi feito em Tkinter e algumas partes menores do código foram feitas utilizando bibliotecas padrão em Python, como numpy e matplotlib.

3.7 Pré-processamento

Como mencionado no Cap. 1, as tomografias são imagens cujo nível de cinza correspondem ao coeficiente de absorção de cada um dos voxels. Como os tecidos do corpo humano têm diferentes composições, cada um tem um coeficiente de absorção diferente.

Para tomografias do encéfalo, em particular, temos variações de -1000 HUs (Ar) até 1000+ HUs (ossos do crânio). A maior parte dos tecidos do cérebro, no entanto, ficam em uma faixa em torno de 0 a 100 HUs, onde se encontram o líquido cefalorraquidiano (0-10), matéria branca (20-30) e matéria cinzenta (30-40).

Assim, se usados os limites originais de HU, as tomografias perderiam as informações de parênquima, uma vez que as mesmas estariam em uma faixa muito pequena (0-40) da faixa total (-1000-1000) de níveis de cinza, resultando em uma imagem de baixo contraste. Dessa forma, como pré-processamento é feito realce de contraste das imagens, também

conhecido como 'janelamento' (*windowing*), no qual se define um valor inferior e outro superior de HUs (a 'janela'), que servem de limite para as imagens.

Em uma imagem com janela de -20 a 60, por exemplo, todo tecido com valor de HU menor que -20 receberia valor de -20, e todo tecido com valor de HU maior que 60 receberia nível de cinza 60. Dessa forma o parênquima cerebral teria mais níveis de cinza "disponíveis" na imagem, aumentando seu contraste.

Após janelamento, feito aqui com janela de 0-100 HUs (centro 50 com amplitude 100), as tomografias também passaram por seleção manual de cortes, nas quais um especialista selecionou um corte axial gangliônico e supragangliônico de cada para registro.

3.8 Registro Global

Feita a etapa de pré-processamento, cada um dos cortes selecionados passa por um registro global, feito aqui em três etapas.

Inicialmente, é feito um registro com transformação rígida, ou seja, somente com rotação e translação (`itk.Euler2DTransform()`), usando informação mútua como métrica de similaridade e gradiente descendente com taxa de aprendizado de 0.1 como otimizador. Nessa etapa, o corte selecionado é registrado em cada um dos cortes disponíveis do atlas (4 gangliônicos ou 6 supragangliônicos), e seleciona-se o melhor corte para as etapas posteriores.

Feito o registro inicial e selecionado o melhor corte do template, são feitas mais duas etapas de registro global: uma transformação de escala anisotrópica (`itk.ScaleTransform(2)`) e por fim uma transformação de similaridade (`itk.Similarity2DTransform()`), com rotação, translação e escala, feita de modo quase redundante a fim de refinar o resultado obtido.

3.9 Registro Local

Após registro global, os cortes passam agora por uma etapa de registro local. Antes, no entanto, os cortes selecionados e os cortes do atlas já inicialmente registrados passam por uma máscara de remoção de osso, desenvolvida com limiarização e crescimento de regiões para facilitar o processo de registro local.

Com a remoção dos ossos feita, é iniciado o registro local, aqui feito com o método de Demons (`itk.FastSymmetricForcesDemonsRegistrationFilter()`), utilizando desvio gaussiano de 1.5 (que controla nível de distorção do método), e executado por um total de 1000 iterações para cada corte.

Por fim, as transformações obtidas no processo de registro são aplicadas a cada máscara do atlas, e os resultados são sobrepostos sobre as tomografias selecionadas para visualização e avaliação dos resultados.

3.10 Avaliação dos Resultados

Com o processo de registro concluído para cada uma das tomografias selecionadas, foi feita avaliação dos resultados de modo quantitativo e qualitativo.

3.10.1 Avaliação Quantitativa

Para análise quantitativa, as regiões obtidas automaticamente pelo método de registro foram comparadas à segmentação manual das mesmas, feita por especialista. Primeiramente avaliou-se a sobreposição das regiões através do coeficiente de Dice, definido por (TAHA; HANBURY, 2015):

$$Dice = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad (15)$$

Onde:

- Dice* - Coeficiente de Dice.
- TP* - Número de verdadeiros positivos da imagem (sobreposição).
- FP* - Número de falsos positivos da imagem.
- FN* - Número de falsos negativos da imagem.

O coeficiente de Dice, no entanto, não costuma ser uma métrica boa para avaliação de regiões muito pequenas, uma vez que pequenos deslocamentos podem provocar grandes diferenças de sobreposição entre as imagens. Assim, foi utilizada também uma métrica de distância, chamada distância de Hausdorff.

De modo simples e intuitivo, pode-se entender que se a distância de Hausdorff entre dois conjuntos de pontos A e B é d, então todo ponto de A está a uma distância máxima de B dada por d e vice-versa (MIN; ZHILIN; XIAOYONG, 2007). A distância de Hausdorff, dessa forma, avalia o quão distantes dois conjuntos de pontos estão, sendo mais apropriada para regiões pequenas, como a ínsula, cápsula interna e núcleo caudado.

3.10.2 Avaliação Qualitativa

Como a marcação de regiões, especialmente em tomografias de baixo contraste e/ou baixa qualidade é muito imprecisa, muitas vezes a comparação do registro com segmentação manual não avalia precisamente a qualidade do mesmo.

Dessa forma, também foi feita avaliação qualitativa da segmentação, na qual um especialista avaliou, de forma subjetiva, cada uma das regiões obtidas, atribuindo uma pontuação de 0 a 10 a cada uma de acordo com a qualidade do registro percebida.

Finalmente, comparou-se os resultados de avaliação tanto por imagem, quanto por região, a fim de se observar a qualidade do método em cada uma delas. Foi comparada

também a avaliação qualitativa com os resultados da avaliação quantitativa, buscando-se observar relações existentes (ou não) entre as duas.

Resultados

4.1 Pré-processamento: Realce de Contraste

A primeira etapa feita no trabalho foi o realce de contraste. Como as tomografias têm originalmente contraste muito baixo, sem essa etapa não se pode seguir o processo de registro e nem mesmo fazer marcações manuais nas tomografias.

Na Fig. 12 é mostrado um corte axial do template antes do realce de contraste. A figura também mostra em sua parte inferior uma barra com a distribuição dos valores de HU dos tecidos nos níveis de cinza da imagem. Percebe-se que sem realce, o líquido cefalorraquidiano (LCR), matéria branca (MB) e matéria cinzenta (MC) estão em níveis de cinza muito próximos, sendo quase impossível distinguí-los.

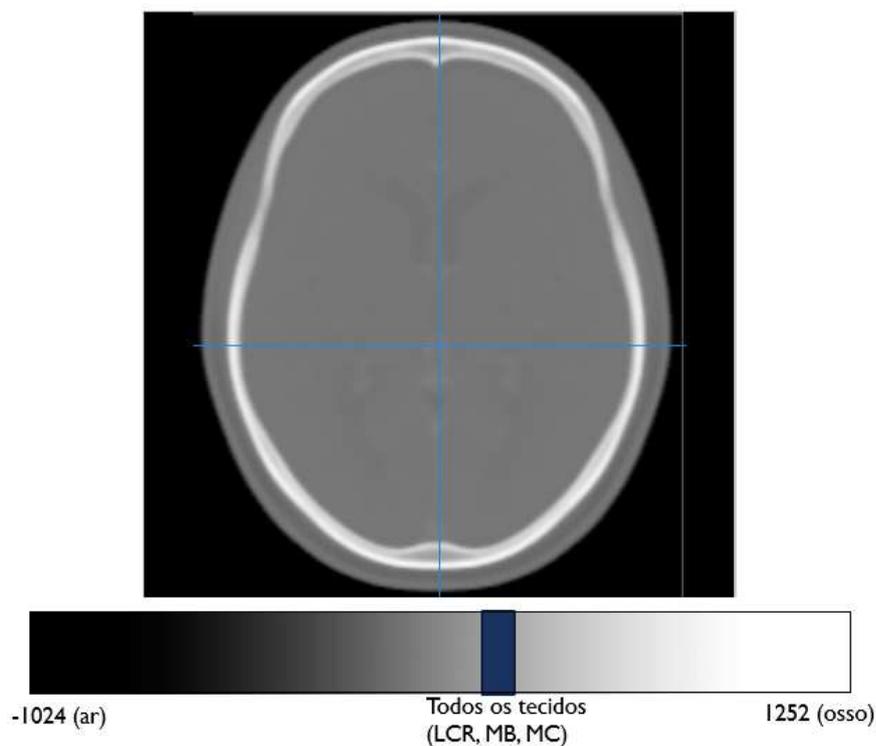


Figura 12 – Corte axial do template antes do realce de contraste. Elaborado pelo autor.

O realce de contraste, ou 'janelamento' (*windowing*), coloca um limiar inferior e superior de HUs para a imagem, aumentando os níveis de cinza disponíveis para os tecidos de interesse e facilitando a avaliação da tomografia.

Na Fig. 13 mostra-se o mesmo corte do template (Fig. 12) após realce com janela de limiar inferior 0 HU e superior 100 HU, ou ainda, com janela de centro 50 HU e largura 100 HU. Essa mesma janela foi aplicada, através do software SimpleITK, no processo de registro, bem como para elaboração do atlas e segmentação manual das TCs.

A parte inferior da figura também mostra a nova distribuição dos valores de HU dos tecidos nos diferentes níveis de cinza da imagem. Percebe-se que os tecidos normalmente avaliados (LCR, MB e MC) agora ocupam uma faixa muito maior de níveis de cinza e podem ser facilmente discernidos.

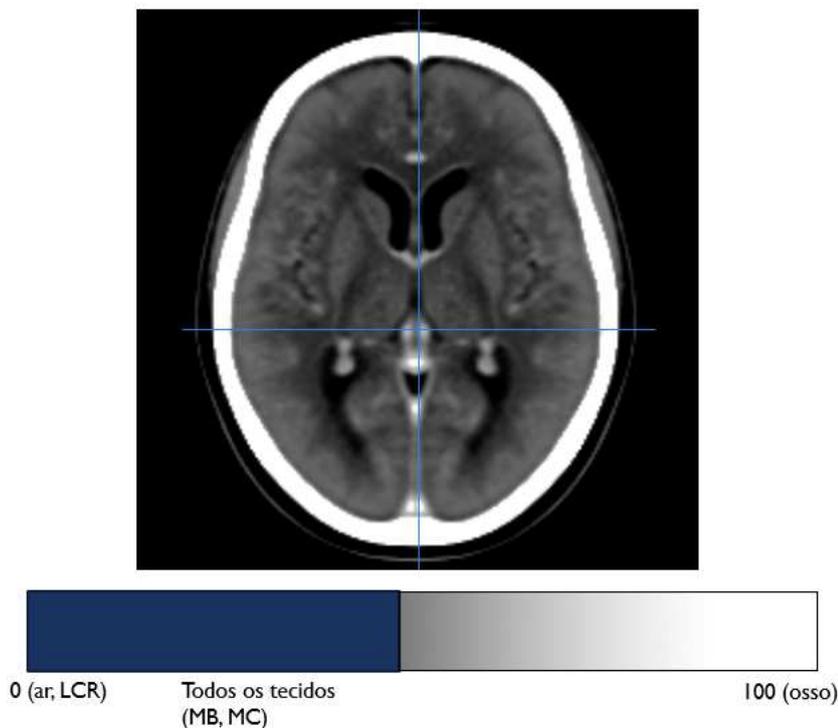


Figura 13 – Corte axial do template após do realce de contraste. Elaborado pelo autor.

4.2 Elaboração do Atlas

Como mencionado no cap. 3, o atlas foi construído utilizando-se uma versão sub-amostrada do template de (RORDEN et al., 2012) e o programa Clip Art Paint com auxílio de uma mesa digitalizadora para marcações.

Após a sub-amostragem, restaram 90 cortes no template, do nível do pescoço (0), até o topo da cabeça (90). Desses cortes, todo território da ACM do template foi manualmente marcado para elaboração do atlas, resultando em um total de 23 cortes axiais segmentados (cortes 30 a 52). Embora todos tenham sido manualmente marcados, posteriormente

somente 4 cortes gangliônicos (34 a 37) e 6 supragangliônicos (43 a 48) foram usados no registro.

Essa seleção foi feita pois esses eram os únicos cortes nos quais todas as respectivas regiões de ASPECTS estavam presentes e que apresentaram melhores resultados na etapa de registro. Nos outros cortes gangliônicos, por exemplo, não foi possível indentificar a presença da ínsula, enquanto em outros cortes supragangliônicos, embora todas as regiões estivessem presentes, os resultados preliminares apresentados na etapa de registro não justificaram o uso dos mesmos, dessa forma, de modo que após inspeção visual decidiu-se usar somente os cortes 43 a 48.

É importante notar também que cada corte do template foi inicialmente convertido de .nii para formato .png. Então, já no Clip Art Paint, as marcações no arquivo .png foram feitas e salvas em arquivo de formato .psd a fim de manter a informação de cada região em camadas separadas na imagem, evitando problemas com sobreposição das mesmas.

Como o template apresenta excelente simetria, as marcações foram feitas em um único hemisfério dos cortes e posteriormente espelhadas para o outro hemisfério, a fim de facilitar a elaboração do atlas.

Na Fig. 14 é possível observar um exemplo das marcações feitas no corte 36 do template.

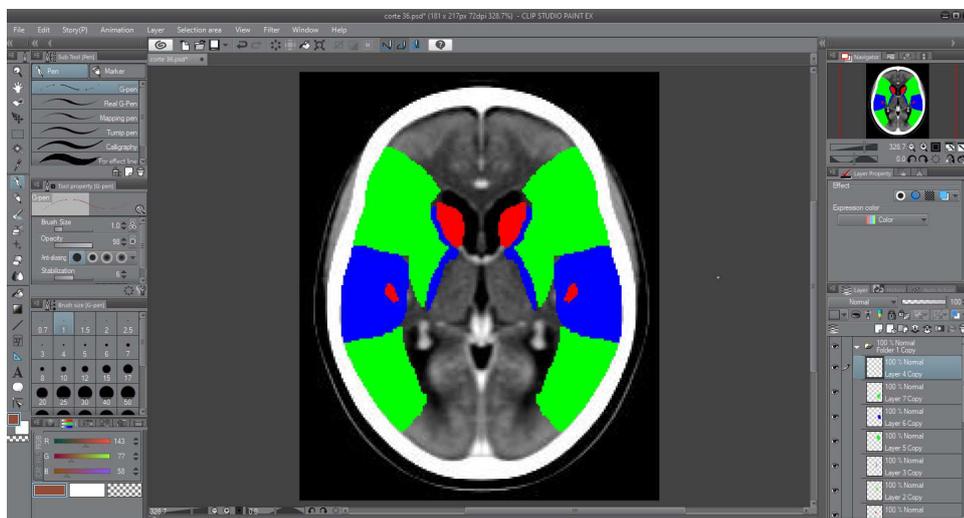


Figura 14 – Exemplo de marcação no Clip Art Paint. Elaborado pelo autor.

Após as marcações, os cortes agora em formato .psd foram processados e suas informações armazenadas em dois *label maps* de formato .nii, usados posteriormente para o registro.

Label maps são imagens tridimensionais, nas quais são atribuídos números, interpretados como níveis de cinza, para cada região (*label*) marcada, em cada tipo de corte. Para cortes do tipo gangliônico, por exemplo, a atribuição foi:

- 1 - Córtex Anterior da ACM (M1).
- 2 - Córtex Lateral à Insula da ACM (M2).
- 3 - Córtex Posterior da ACM (M3).
- 4 - Núcleo Caudado (C).
- 5 - Núcleo Lentiforme (L).
- 6 - Cápsula Interna (IC).
- 7 - Ínsula (I).

Já para os cortes supragangliônicos se atribuiu:

- 1 - Córtex Anterior da ACM (M4).
- 2 - Córtex Lateral da ACM (M5).
- 3 - Córtex Posterior da ACM (M6).

Na Fig. 15 se observa os dois *label maps* gerados sobrepostos no template usado. Em tons de laranja está o *label map* dos cortes gangliônicos, enquanto em tons de verde está o dos cortes supragangliônicos, vistos aqui especialmente no corte coronal.

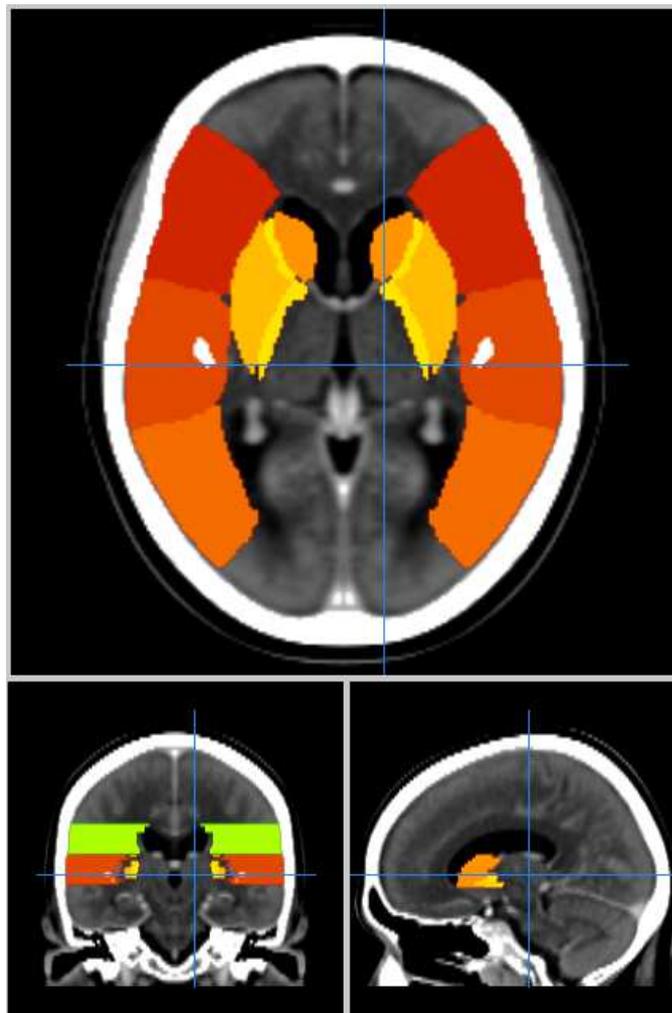


Figura 15 – Diferentes cortes do *label map* obtido. Elaborado pelo autor.

Por fim, conforme discutido, foi feita a seleção dos cortes do label map, chegando-se finalmente aos quatro cortes gangliônicos (Fig. 16) e seis supragangliônicos (Fig. 17) utilizados no processo de registro.

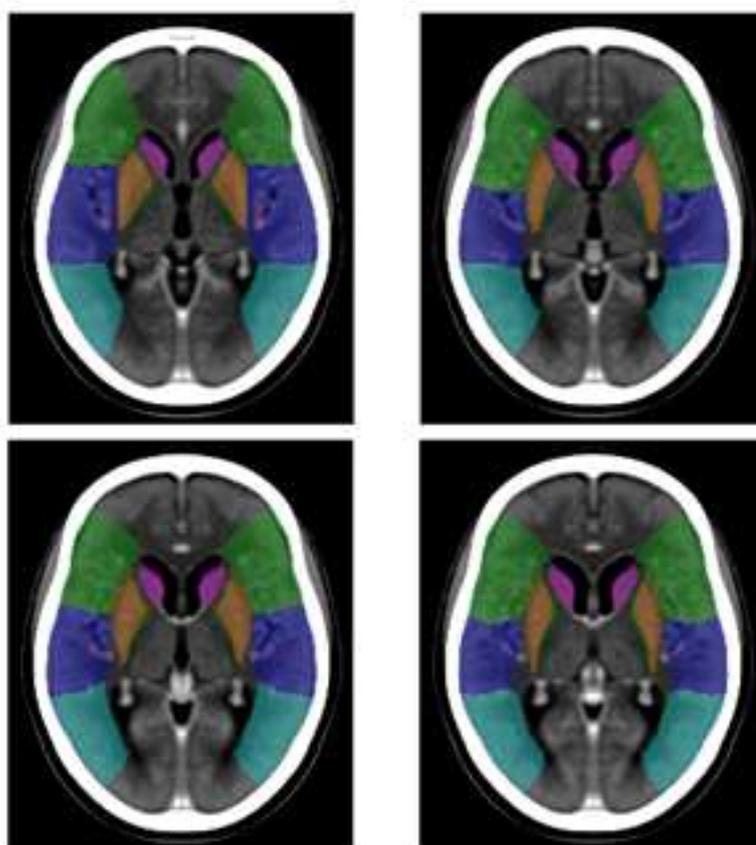


Figura 16 – Cortes gangliônicos selecionados. Elaborado pelo autor.

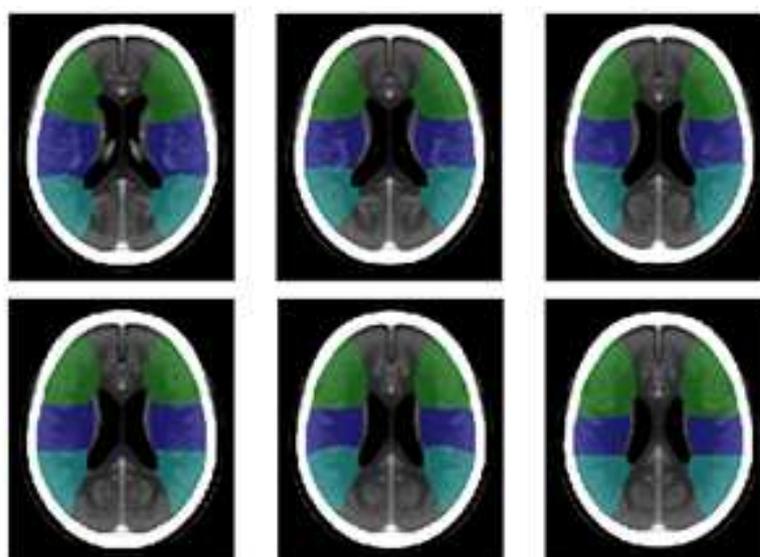


Figura 17 – Cortes supragangliônicos selecionados. Elaborado pelo autor.

4.3 Seleção das TCs e Segmentação Manual

Para testar o processo de registro, foram selecionadas aleatoriamente 10 TCs da base CQ500 dentre aquelas identificadas pelos autores da base como saudáveis. Assim, selecionou-se as tomografias de número 34, 54, 85, 122, 232, 321, 323, 350, 441 e 467 da base.

Para cada uma das tomografias selecionadas separou-se a TC de maior resolução, que passou por realce de contraste, com a mesma janela de limiares 0 e 100. Após realce, um especialista selecionou dois cortes axiais de cada uma (gangliônico e supragangliônico) e fez a segmentação manual de cada região de ASPECTS em cada corte.

Assim como para a elaboração do atlas, a segmentação manual foi feita com o programa Clip Art Paint e auxílio de uma mesa digitalizadora. Como as tomografias não apresentaram boa simetria (como o template), as marcações foram feitas manualmente em cada um dos hemisférios.

É mostrado na Fig. 18 o resultado da segmentação manual do corte gangliônico da tomografia número 54, feita no Clip Art Paint.

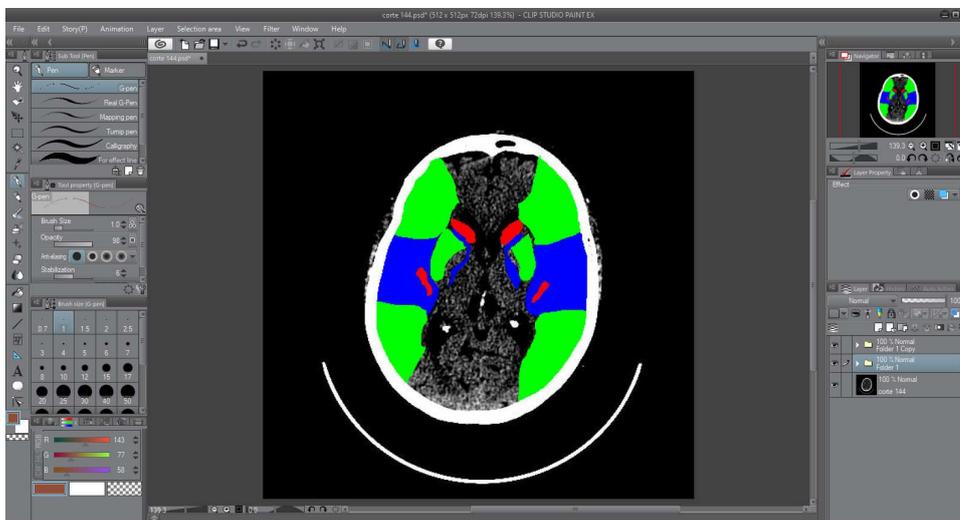


Figura 18 – Segmentação manual de corte gangliônico. Elaborado pelo autor.

Da mesma forma que para com atlas, as tomografias foram originalmente convertidas de formato dicom (.dcm) para .png. Após a segmentação foi também elaborado um *label map*, de formato nii, com as regiões no mesmo padrão numérico do atlas.

Na Fig. 19 estão os cortes gangliônico (1) e supragangliônico (2) manualmente segmentados da tomografia número 54, bem como seu *label map* resultante sobreposto.

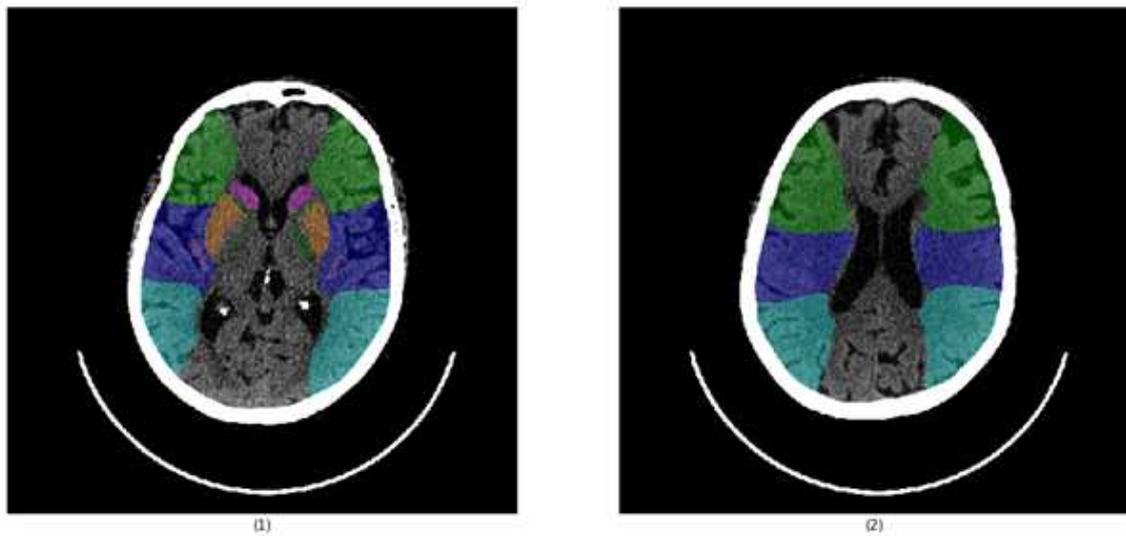


Figura 19 – Sobreposição das regiões manualmente segmentadas da tomografia número 54. Elaborado pelo autor.

Cada um dos cortes manualmente segmentados passou pelo processo de registro, que gerou automaticamente máscaras de cada região de ASPECTS. Por fim essas máscaras foram comparadas com a segmentação manual para avaliação da performance do método.

4.4 Registro Global

Após seleção do corte e segmentação manual, os cortes selecionados iniciam o processo de registro com o registro global, feito aqui em três etapas.

Na primeira etapa, os cortes selecionados do template (4 gangliônicos e 6 supragangliônicos) são individualmente registrados aos respectivos cortes da tomografia escolhida. Esse registro inicial é feito com uma transformação rígida (translação/rotação), e avaliado com a métrica de informação mútua. Após registrados, o melhor corte de cada tipo (de acordo com a métrica) é usado para as próximas etapas de registro global.

Feita a etapa inicial, os melhores cortes de cada tipo do template passam por mais duas etapas de registro global: uma com transformação de escala anisotrópica, e outra com transformação de similaridade (translação/rotação/escala), que é feita de forma quase redundante para refinar o registro.

As etapas de registro são mostradas na Fig. 20: em (1) está o corte selecionado da tomografia número 54, em (2) o melhor corte do template após a primeira etapa de registro, em (3) e (4) estão as etapas posteriores de registro.

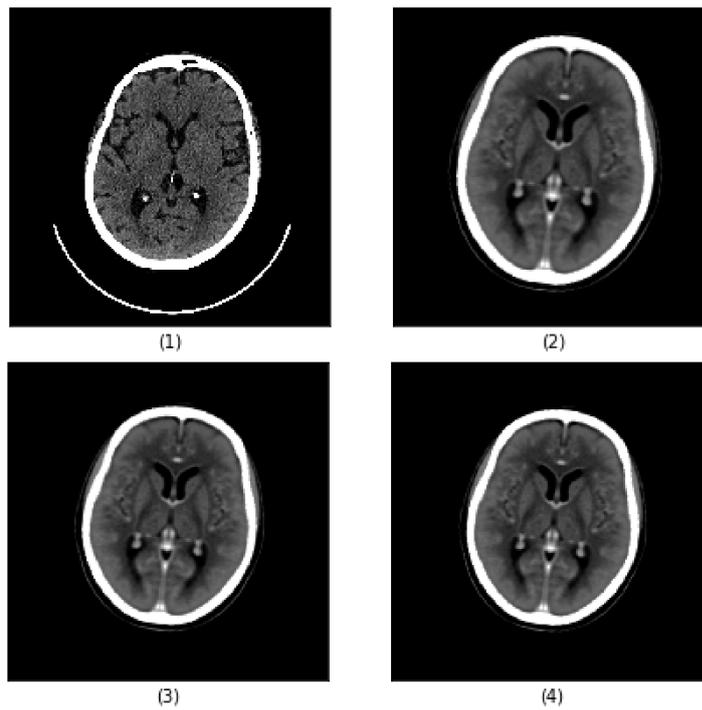


Figura 20 – Etapas do registro global para corte gangliônico da tomografia 54. Elaborado pelo autor.

Essas mesmas etapas repetidas para o corte supragangliônico estão na Fig. 21: em (1) o corte selecionado, e em (2), (3) e (4) os cortes do template após o registro.

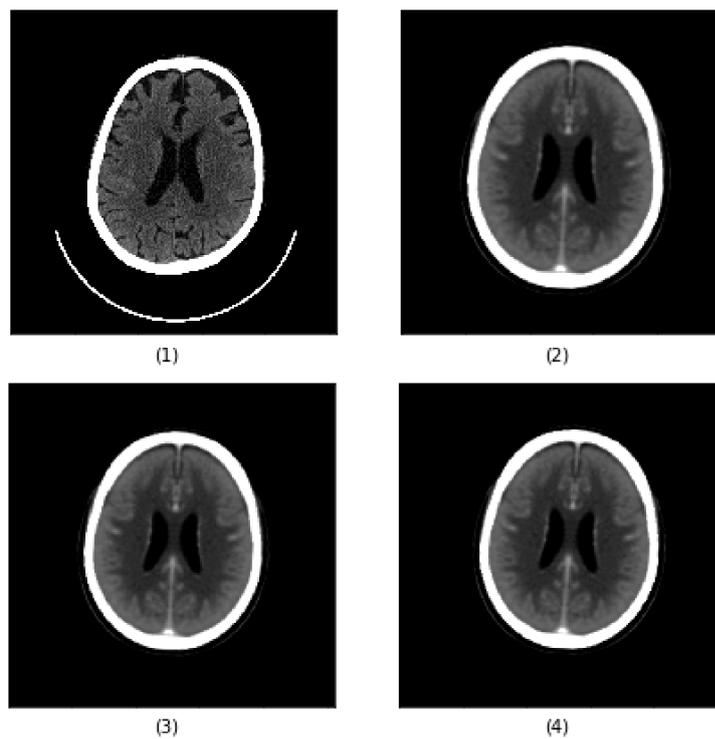


Figura 21 – Etapas do registro global para corte supragangliônico da tomografia 54. Elaborado pelo autor.

4.5 Registro Local

Após as três etapas de registro global, cada um dos cortes obtidos (gangliônico e supragangliônico) passa agora pela etapa de registro local.

Inicialmente, é feita a remoção do crânio, tanto dos cortes selecionados da CQ500, quanto dos cortes do template, que aqui já passaram por registro global. Essa remoção é feita aplicando-se uma máscara obtida por limiarização e crescimento de regiões e realizada porque o crânio atrapalha e distorce o registro local.

Na Fig. 22 é possível observar o resultado da remoção do crânio para os diferentes cortes utilizados: em (1) está o corte gangliônico da tomografia 54, em (2) o corte gangliônico do template após registro global, em (3) o corte supragangliônico da tomografia 54 e finalmente em (4) o corte supragangliônico do template após registro global.

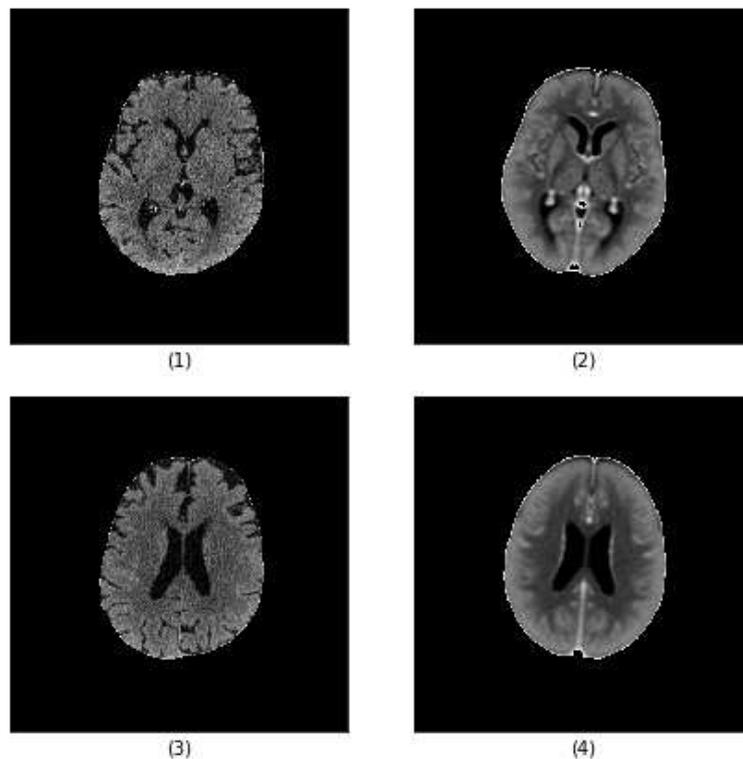


Figura 22 – Cortes utilizados após remoção de crânio. Elaborado pelo autor.

Feita a remoção do crânio, inicia-se a etapa de registro local, aqui implementada com o método de Demons, tal como descrito no Cap. 3. Após registro, a transformação obtida é aplicada nos cortes com crânio, assim, embora o crânio seja removido para registro local, ele aparece no resultado final do registro.

Os resultados dessa etapa são mostrados na Fig. 23 no mesmo padrão da Fig. 22: em (1) está o corte gangliônico da tomografia 54, em (2) o corte gangliônico do template após registro global e local, em (3) o corte supragangliônico da tomografia 54 e finalmente em (4) o corte supragangliônico do template após registro global e local.

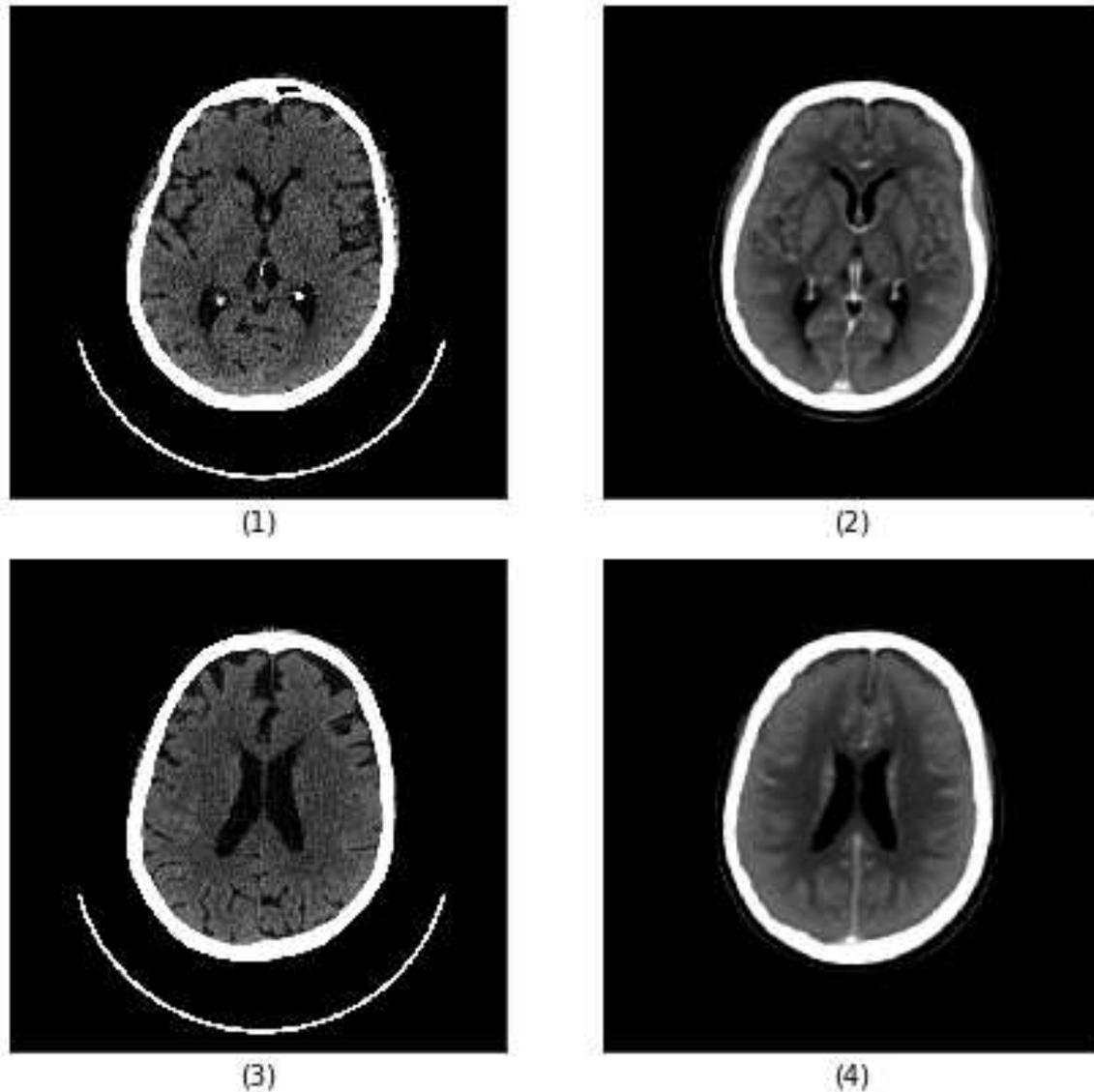


Figura 23 – Resultados da etapa de registro local. Elaborado pelo autor.

4.6 Transformação do *label map* e visualização dos resultados

Uma vez concluída a etapa de registro, as transformações obtidas são aplicadas no *label map* desenvolvido, de modo que o *label map* é registrado nas tomografias e serve de máscara para segmentação das regiões de ASPECTS.

Após transformação, o *label map* pode também ser sobreposto às tomografias, de modo que é possível a visualização das regiões automaticamente segmentadas.

Esses resultados são apresentados na Fig. 24: em (1) está a segmentação manual do corte gangliônico da tomografia 54, em (2) a segmentação automática do mesmo corte, em (3) a segmentação manual do corte supragangliônico da tomografia 54 e em (4) a segmentação automática desse mesmo corte.

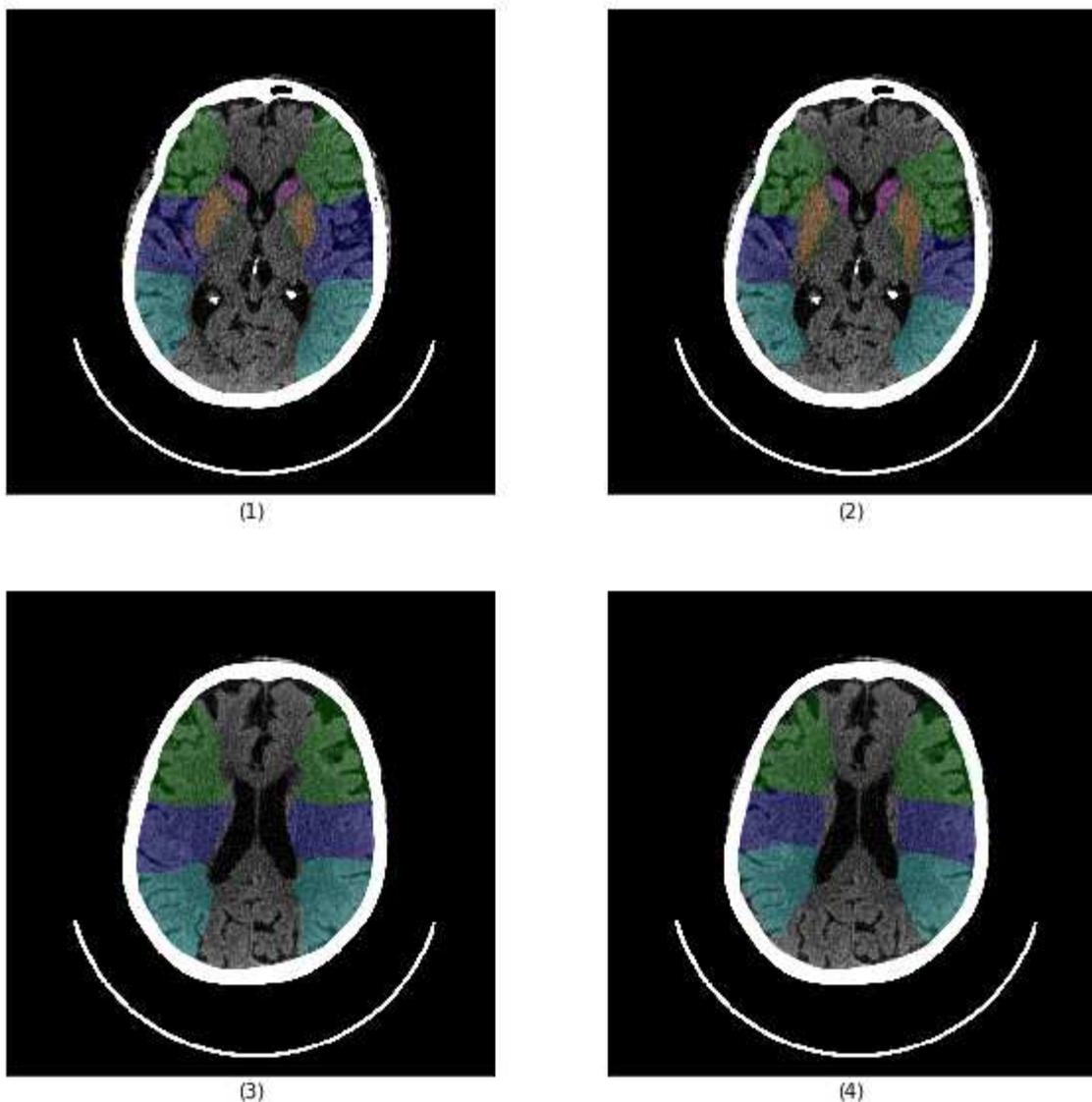


Figura 24 – Visualização do resultado final do algoritmo para a tomografia número 54. Elaborado pelo autor.

Além da sobreposição, também é possível na etapa de visualização separar e exibir a fronteira das regiões, gerando-se um resultado que evidencia um pouco mais a separação entre as mesmas e permite melhor visualização do restante da tomografia.

Na Fig. 25 está um exemplo desse modo de exibição, seguindo o mesmo padrão da Fig. 24: em (1) e (3) os cortes da tomografia número 54 com segmentação manual e em (2) e (4) os cortes com segmentação automática.

No primeiro modo é possível modificar a opacidade das sobreposições (aqui usado valor de 0.2), enquanto no segundo além da opacidade (agora de 0.8), também é possível controlar a espessura dos contornos, que no exemplo foi ajustada para o valor mínimo possível.

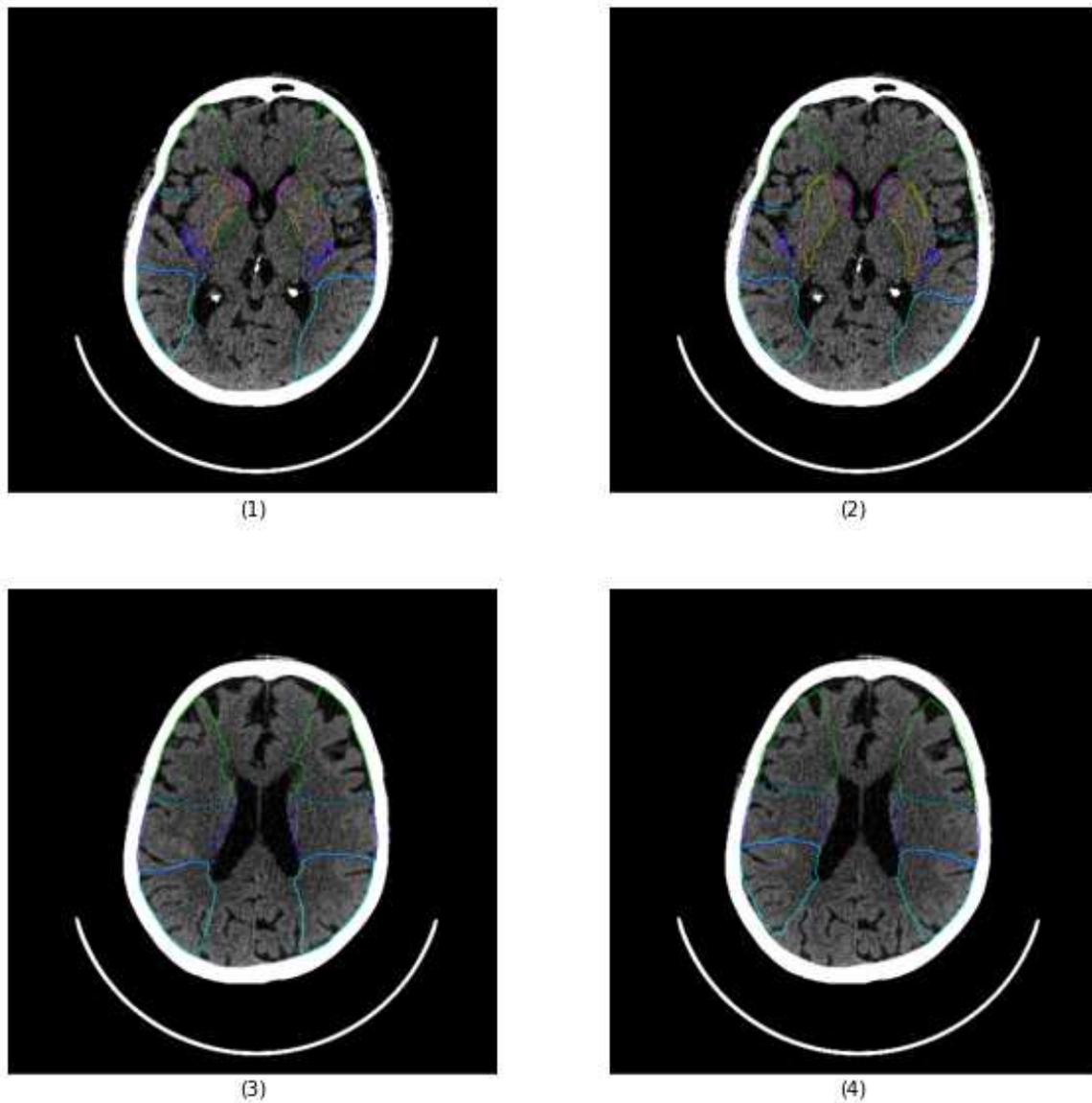


Figura 25 – Visualização do resultado final do algoritmo para a tomografia número 54. Elaborado pelo autor.

4.7 Avaliação quantitativa

Além da visualização, após transformação do *label map* é feita também a avaliação quantitativa dos resultados.

Nessa etapa, cada região automaticamente segmentada é comparada numericamente com a segmentação manual, utilizando-se as métricas de coeficiente de Dice e distância de Hausdorff, conforme descrito no Cap. 3.

Na Tab. 6 são mostrados os resultados quantitativos médios, obtidos por região de ASPECTS. Obteve-se um coeficiente de Dice médio de 0.6587 ± 0.0595 e uma distância de Hausdorff média de 14.3903 ± 4.4366 .

Região	Dice	Hausdorff
Cápsula Interna(IC)	0.3339	12.0721
Ínsula (I)	0.2087	19.1166
Núcleo Caudado (C)	0.6899	8.8267
Núcleo Lentiforme (L)	0.5414	11.6646
M1	0.8055	14.2306
M2	0.7535	14.2562
M3	0.8178	24.2441
M4	0.8536	11.3128
M5	0.801	12.63
M6	0.7818	15.5497

Tabela 6 – Resultados quantitativos por região.

Observando-se o coeficiente de Dice, percebe-se que houve grande diferença entre as regiões profundas (IC, I, C, L), com coeficiente médio de 0.4434 ± 0.1853 , e as regiões corticais (M1-M6), com coeficiente médio de 0.8022 ± 0.0307 .

Essa diferença era de certa forma esperada, uma vez que as regiões profundas, em especial cápsula interna e ínsula, são pequenas e finas, fazendo com que pequenos deslocamentos no registro resultem em grandes diferenças na sobreposição dessas regiões.

No entanto, quando avalia-se a distância de Hausdorff, a performance das regiões é muito mais próxima, com média de 15.3706 ± 4.5889 para as regiões profundas e 12.92 ± 4.3760 para as regiões corticais, algo também esperado, uma vez que a distância de Hausdorff é mais adequada para avaliação de regiões menores.

Também separou-se avaliação quantitativa por tomografias, registrando-se a média dos coeficientes de Dice e distância de Hausdorff para cada TC utilizada da base CQ500. Os resultados são apresentados na Tab. 7.

Número da Tomografia	Dice	Hausdorff
34	0.7206	18.2899
54	0.7453	12.6596
85	0.5921	18.4153
122	0.6785	13.1602
232	0.646	22.3117
321	0.6475	9.0859
323	0.7121	9.1719
350	0.5988	15.9847
441	0.5665	15.3953
467	0.6796	9.4287

Tabela 7 – Resultados quantitativos por tomografia.

Quando observa-se os resultados por tomografia, fica evidente como a qualidade e contraste das tomografias também interfere nos resultados do registro. Na Fig. 26 são mostradas algumas tomografias da Tab. 7: em (1) e (2) estão as tomografias 34 e 54,

com bom contraste e coeficiente de Dice médio acima de 0.7, já em (3) e (4) estão as TCs número 232 e 350, com coeficiente de Dice médio abaixo de 0.65 e que apresentam contraste consideravelmente pior.

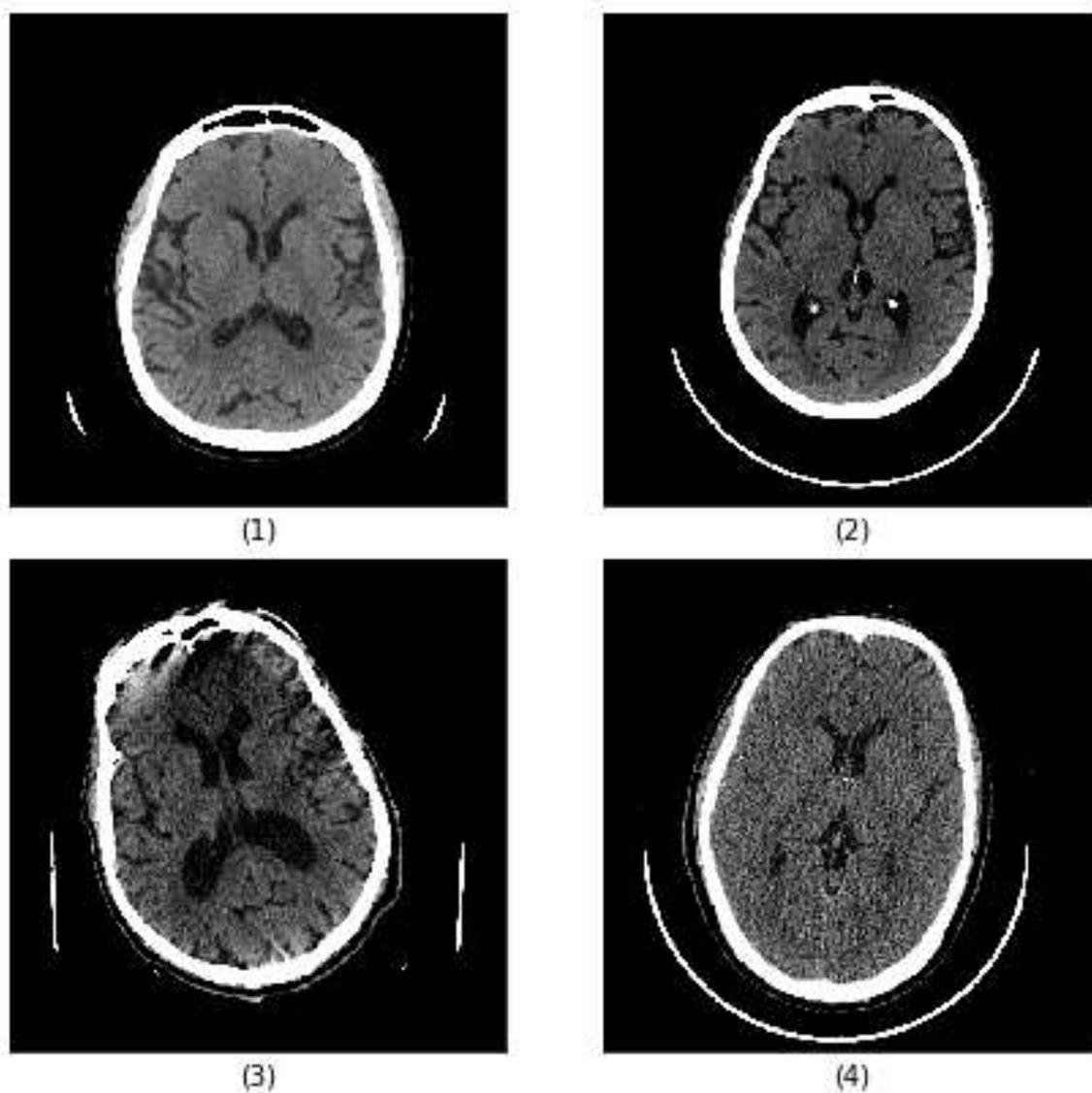


Figura 26 – Cortes gangliônicos de algumas tomografias da Tab. 7. Elaborado pelo autor.

4.8 Análise Qualitativa

Além da análise quantitativa, foi feita também análise qualitativa do registro. Como não foi encontrado critério padronizado na literatura, a avaliação foi feita por um especialista que atribuiu subjetivamente uma nota de 0 a 10 para cada região de cada tomografia, de acordo com a qualidade do registro por ele percebida.

Para a avaliação também foi desenvolvida uma interface com a biblioteca Tkinter, mostrada na Fig. 27, que permite a visualização individual de cada região registrada,

bem como a entrada das notas para cada uma, que são posteriormente salvas em um arquivo .xlsx (Excel).

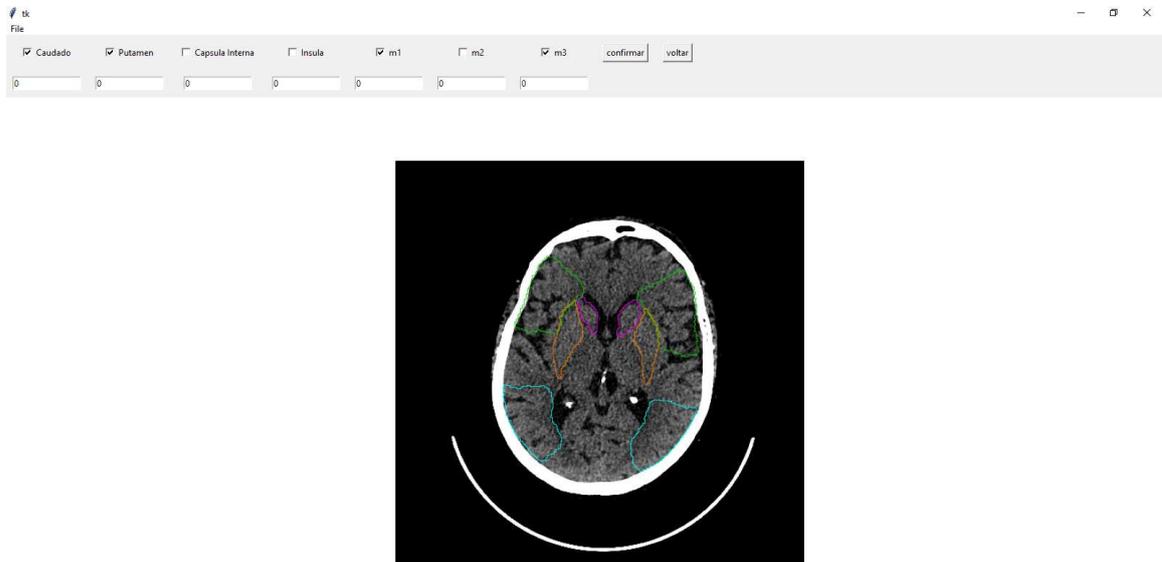


Figura 27 – Interface desenvolvida para análise qualitativa. Elaborado pelo autor.

Após a avaliação os resultados foram agrupados por região e por tomografia, tal como na avaliação quantitativa. Na média obteve-se uma avaliação de 8.44 com desvio padrão de 0.726.

Os resultados por região estão apresentados na Tab. 8. Ao se comparar esses resultados com a avaliação quantitativa, nota-se que a *Ínsula* foi novamente a região com pior performance, mostrando que essa região pode ser um ponto de melhoria do software. Houve novamente diferença entre as regiões profundas (C,IC, I, L), com média de 7.85, e as corticais (M1-M6), com média de 8.83, mostrando que nas primeiras realmente o método apresenta pior performance.

Região	Média
Cápsula Interna (IC)	8.6
Núcleo Caudado (C)	8
Ínsula (I)	6.5
Núcleo Lentiforme (L)	8.3
M1	8.6
M2	8.9
M3	9.2
M4	8.5
M5	8.8
M6	9

Tabela 8 – Avaliação qualitativa separada por regiões.

Durante a avaliação qualitativa também percebeu-se que boa parte dos erros de registro se davam devido à sobreposição das regiões em tecidos indevidos (líquido cefalorraquidiano e osso). Uma etapa posterior de pós-processamento com separação desses tecidos pode ajudar diminuir esses erros e é portanto mais um ponto para melhoria posterior do método.

Na Tab. 9 são agora mostrados os resultados agrupados por tomografia. Embora as tomografias apresentem resultados próximos, nota-se em especial a baixa performance do método na tomografia número 321.

Número da Tomografia	Média
122	8.3
232	8
321	7.5
323	8.7
34	8.7
350	8.7
441	8.7
467	8.5
54	8.8
85	8.5

Tabela 9 – Avaliação qualitativa separada por tomografias.

Observando-se na Fig. 28 os cortes da tomografia 321, percebe-se a presença extensiva de um hematoma subgaleal, que provavelmente alterou o resultado do registro. A segmentação de hematomas e outras lesões também pode ser uma futura melhoria no método.

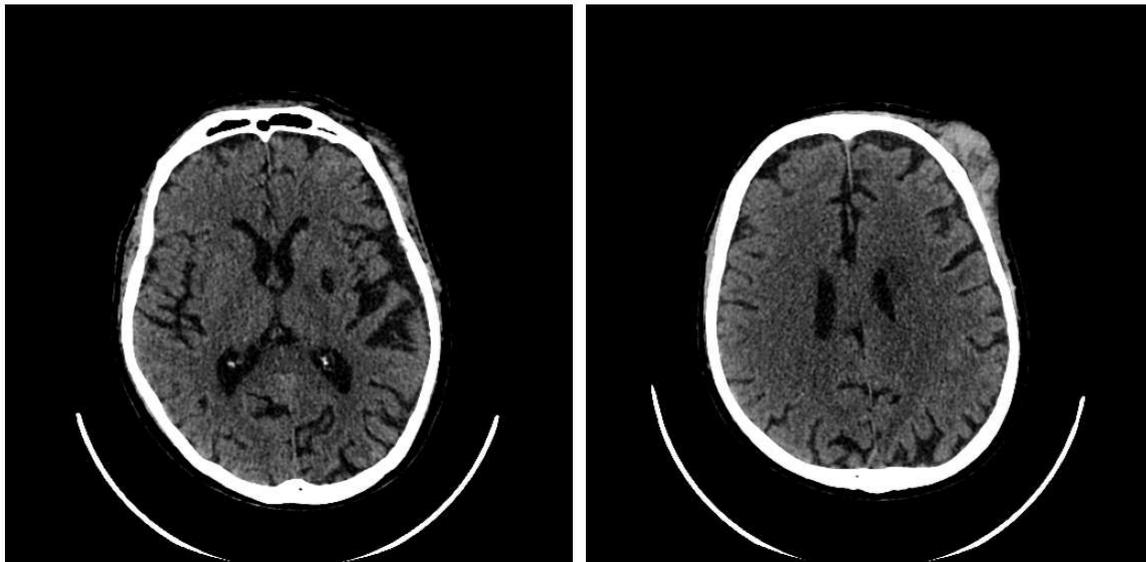


Figura 28 – Cortes da tomografia número 321. Elaborado pelo autor.

Não se observou grande correlação entre a análise quantitativa e qualitativa, uma vez que tomografias com performance baixa nas métricas quantitativas, como 350 e 441, foram

bem avaliadas qualitativamente. Por outro lado, a tomografia 321, com pior performance qualitativa, foi relativamente bem quantitativamente, com a melhor distância de Hausdorff (9.0859) e um coeficiente de Dice próximo da média (0.6475).

Essa diferença entre análise quantitativa e qualitativa sugere como a segmentação manual das tomografias pode ser um processo difícil e não muito replicável, de modo que métodos de segmentação automática realmente podem contribuir para avaliação dessas regiões.

Como não se encontrou outros trabalhos na literatura que avaliem a segmentação de ASPECTS, não é possível comparar a performance do método proposto com a de outros métodos. No entanto, com os valores quantitativos e qualitativos obtidos pode-se considerar o algoritmo proposto promissor, especialmente para segmentação das regiões corticais.

4.9 Propostas de melhorias futuras

Embora o método proposto tenha se mostrado promissor, existem vários pontos de melhoria que podem ser futuramente explorados.

Inicialmente, na própria elaboração do atlas, uma abordagem mais sistemática, usando marcações de vários profissionais e comparando com outros atlas (como os de RM) pode melhorar a qualidade do mesmo.

Já no método de registro em si, o desenvolvimento de técnicas de pré-processamento para remoção de ruído, bem como de lesões e infartos antigos, pode facilitar o alinhamento das imagens. Após registro, a combinação das máscaras obtidas com a segmentação de tecidos, a fim de remover crânio e líquido cefalorraquidiano, pode refinar as regiões obtidas e diminuir erros.

É importante também buscar formas de melhorar o registro das regiões profundas (C,IC, L, I), em especial da *Ínsula*, região que tanto na avaliação quantitativa, quanto qualitativa, apresentou pior performance.

Na etapa de avaliação do registro, o uso de mais tomografias, especialmente de bases de AVC, bem como as marcações de um número maior de profissionais, podem melhorar os resultados, tornando-os mais robustos.

Conclusão

No tratamento de AVC, a ASPECTS é uma importante ferramenta de prognóstico e tomada de decisão, especialmente para trombólise de pacientes com AVC isquêmico. Desenvolvida como uma pontuação topográfica ponderada, a pontuação divide o território da ACM em 10 regiões, encontradas em 2 cortes padronizadas, subtraindo um ponto de 10 possíveis para cada região que apresenta sinais de isquemia.

Apesar de muito usada, a pontuação apresenta baixa confiabilidade, de modo que métodos de diagnóstico assistido, ou até automático, podem ser importantes para melhorar a avaliação de ASPECTS, e portanto, o tratamento dessa doença.

Após revisão do estado da arte, percebeu-se um *gap* na literatura de ASPECTS automático com relação ao desenvolvimento da etapa de segmentação desses métodos. Dessa forma, a pesquisa aqui desenvolvida se propôs a desenvolver e avaliar um algoritmo de segmentação automática das regiões de ASPECTS, usando bases e bibliotecas públicas.

Para cumprir esse objetivo, foi necessário desenvolvimento de um atlas, aqui feito com marcações manuais em um template de TC ((RORDEN et al., 2012)), bem como a marcação manual de 10 tomografias de uma base pública ((CHILAMKURTHY et al., 2018)), utilizadas para avaliação do método.

O algoritmo desenvolvido é dividido principalmente em uma etapa de registro global, subdividida em outras 3 etapas, e uma etapa de registro local, aqui feito com o método de Demons.

Após ser utilizado em todas as 10 tomografias manualmente segmentadas, o método foi avaliado de forma quantitativa (com coeficiente de Dice e distância de Hausdorff) e qualitativa. Na avaliação quantitativa obteve-se um coeficiente de Dice médio de 0.6587 ± 0.0595 e uma distância de Hausdorff média de 14.3903 ± 4.4366 . Já na avaliação qualitativa, obteve-se uma avaliação média de 8.44 ± 0.726 .

Embora não possa ser comparado com o resultado de outros métodos, com os resultados da avaliação quantitativa e qualitativa, o método apresentado pode ser considerado promissor, especialmente para as regiões corticais (M1-M6).

Para melhorias futuras do trabalho, sugere-se melhorias no pré-processamento, com

remoção de lesões e desenvolvimento de uma etapa de pós-processamento com separação de tecidos. É importante também melhorar a performance do método nas regiões profundas, em especial na Ínsula, e replicar os resultados com mais tomografias, bem como com as marcações de um número maior profissionais.

Referências

AUSTEIN, F. et al. Automated versus manual imaging assessment of early ischemic changes in acute stroke: comparison of two software packages and expert consensus. **European Radiology**, Springer Science and Business Media LLC, v. 29, n. 11, p. 6285–6292, may 2019. <<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06252-2>>.

BARBER, P. A. et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 355, n. 9216, p. 1670–1674, may 2000. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6)>.

BENDAVID, A. Comparison of classification accuracy using cohen's weighted kappa. **Expert Systems with Applications**, Elsevier BV, v. 34, n. 2, p. 825–832, feb 2008. <<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2006.10.022>>.

Brainomixs. **e-ASPECTS**. Acedido em 04 de Setembro de 2020, em <https://brainomix.com/e-aspects>.

BUZUG, T. M. Computed tomography. In: **Springer Handbook of Medical Technology**. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2011. p. 311–342. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74658-4_16>.

Calgary Stroke Program. **ASPECTS and mCTA Introduction**. Acedido em 31 de Agosto de 2020, em <http://aspectsinstroke.com/ed/course-12/course-5>..

CHILAMKURTHY, S. et al. **Development and Validation of Deep Learning Algorithms for Detection of Critical Findings in Head CT Scans**. 2018.

ClipStudioPaint. **Clip Studio Paint**. Acedido em 02 de Abril de 2021, em <https://www.clipstudio.net/en/>.

FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 8, n. 4, p. 355–369, apr 2009. <[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70025-0)>.

GUPTA, A. et al. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta stroke program early CT score for intra-arterial stroke treatment selection. **American Journal of Neuroradiology**, American Society of Neuroradiology (ASNR), v. 33, n. 6, p. 1046–1049, feb 2012. <<https://doi.org/10.3174/ajnr.a2942>>.

HACKE, W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. **JAMA**, American Medical Association (AMA), v. 274, n. 13, p. 1017, oct 1995. <<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130023023>>.

HERWEH, C. et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. **International Journal of Stroke**, SAGE Publications, v. 11, n. 4, p. 438–445, feb 2016. <<https://doi.org/10.1177/1747493016632244>>.

HILL, M. D. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the canadian alteplase for stroke effectiveness study. **Canadian Medical Association Journal**, Joule Inc., v. 172, n. 10, p. 1307–1312, may 2005. <<https://doi.org/10.1503/cmaj.1041561>>.

HOLDEN, M. et al. Voxel similarity measures for 3-d serial MR brain image registration. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 19, n. 2, p. 94–102, 2000. <<https://doi.org/10.1109/42.836369>>.

HOUNSFIELD, G. N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. description of system. **The British Journal of Radiology**, British Institute of Radiology, v. 46, n. 552, p. 1016–1022, dec 1973. <<https://doi.org/10.1259/0007-1285-46-552-1016>>.

"HOUNSFIELD Scale". Acessado em : 26/04/2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hounsfield-scale>>.

"IMAGE Reconstruction Planes". Acessado em : 26/04/2021. Disponível em: <<https://www.ipradiologyrounds.com/hrct-primer/image-reconstruction/>>.

JOHNSON, W. et al. Stroke: a global response is needed. **Bulletin of the World Health Organization**, WHO Press, v. 94, n. 9, p. 634–634A, sep 2016. <<https://doi.org/10.2471/blt.16.181636>>.

JUNG, S. min; WHANGBO, T. keun. Evaluating a deep-learning system for automatically calculating the stroke ASPECT score. In: **2018 International Conference on Information and Communication Technology Convergence (ICTC)**. [S.l.]: IEEE, 2018. <<https://doi.org/10.1109/ictc.2018.8539358>>.

KLEIN, S.; STARING, M.; PLUIM, J. P. W. Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and b-splines. **IEEE Transactions on Image Processing**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 16, n. 12, p. 2879–2890, dec 2007.

KOSIOR, R. K. et al. Atlas-based topographical scoring for magnetic resonance imaging of acute stroke. **Stroke**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 41, n. 3, p. 455–460, mar 2010. <<https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.567289>>.

KUANG, H. et al. Automated ASPECTS on noncontrast CT scans in patients with acute ischemic stroke using machine learning. **American Journal of Neuroradiology**, American Society of Neuroradiology (ASNR), v. 40, n. 1, p. 33–38, nov 2018. <<https://doi.org/10.3174/ajnr.a5889>>.

- _____. Validation of an automated ASPECTS method on non-contrast computed tomography scans of acute ischemic stroke patients. **International Journal of Stroke**, SAGE Publications, v. 15, n. 5, p. 528–534, dec 2019. <<https://doi.org/10.1177/1747493019895702>>.
- LORENZO-VALDÉS, M. et al. Atlas-based segmentation and tracking of 3d cardiac MR images using non-rigid registration. In: **Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2002**. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2002. p. 642–650.
- LOWEKAMP, B. C. et al. The design of SimpleITK. **Frontiers in Neuroinformatics**, Frontiers Media SA, v. 7, 2013. <<https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00045>>.
- MAEGERLEIN, C. et al. Automated calculation of the alberta stroke program early CT score: Feasibility and reliability. **Radiology**, Radiological Society of North America (RSNA), v. 291, n. 1, p. 141–148, apr 2019. <<https://doi.org/10.1148/radiol.2019181228>>.
- MIKHAIL, P.; LE, M. G. D.; MAIR, G. Computational image analysis of nonenhanced computed tomography for acute ischaemic stroke: A systematic review. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, Elsevier BV, v. 29, n. 5, p. 104715, may 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104715>>.
- MIN, D.; ZHILIN, L.; XIAOYONG, C. Extended hausdorff distance for spatial objects in GIS. **International Journal of Geographical Information Science**, Informa UK Limited, v. 21, n. 4, p. 459–475, apr 2007. <<https://doi.org/10.1080/13658810601073315>>.
- MUSCHELLI, J. Recommendations for processing head CT data. **Frontiers in Neuroinformatics**, Frontiers Media SA, v. 13, sep 2019. <<https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00061>>.
- OLIVEIRA, F. P.; TAVARES, J. M. R. Medical image registration: a review. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, Informa UK Limited, v. 17, n. 2, p. 73–93, mar 2012. <<https://doi.org/10.1080/10255842.2012.670855>>.
- PLUIM, J.; MAINTZ, J.; VIERGEVER, M. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 22, n. 8, p. 986–1004, aug 2003. <<https://doi.org/10.1109/tmi.2003.815867>>.
- PUETZ, V. et al. The alberta stroke program early CT score in clinical practice: What have we learned? **International Journal of Stroke**, SAGE Publications, v. 4, n. 5, p. 354–364, out. 2009. <<https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x>>.
- Rapid AI. **Rapid ASPECTS**. Acedido em 04 de Setembro de 2020, em <https://www.rapidai.com/rapid-aspects>.
- RORDEN, C. et al. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. **NeuroImage**, Elsevier BV, v. 61, n. 4, p. 957–965, jul 2012. <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.020>>.

- RUECKERT, D. et al. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 18, n. 8, p. 712–721, 1999. <<https://doi.org/10.1109/42.796284>>.
- SHIEH, Y. et al. Computer-aided diagnosis of hyperacute stroke with thrombolysis decision support using a contralateral comparative method of CT image analysis. **Journal of Digital Imaging**, Springer Science and Business Media LLC, v. 27, n. 3, p. 392–406, jan 2014. <<https://doi.org/10.1007/s10278-013-9672-x>>.
- STOEL, B. C. et al. Automated brain computed tomographic densitometry of early ischemic changes in acute stroke. **Journal of Medical Imaging**, SPIE-Intl Soc Optical Eng, v. 2, n. 1, p. 014004, mar 2015. <<https://doi.org/10.1117/1.jmi.2.1.014004>>.
- SU, J.-L.; CHAN, L.; HUANG, S. Y. Development of computer aids ASPECTS system for acute ischemic stroke patient: A preliminary study. In: **IFMBE Proceedings**. [S.l.]: Springer Singapore, 2017. p. 203–207. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-7554-4_35>.
- TAHA, A. A.; HANBURY, A. Metrics for evaluating 3d medical image segmentation: analysis, selection, and tool. **BMC Medical Imaging**, Springer Science and Business Media LLC, v. 15, n. 1, aug 2015. <<https://doi.org/10.1186/s12880-015-0068-x>>.
- TAKAHASHI, N. et al. Computer-aided detection scheme for identification of hypoattenuation of acute stroke in unenhanced CT. **Radiological Physics and Technology**, Springer Science and Business Media LLC, v. 5, n. 1, p. 98–104, dec 2011. <<https://doi.org/10.1007/s12194-011-0143-0>>.
- WARDLAW, J. M. et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 379, n. 9834, p. 2364–2372, jun 2012. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60738-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60738-7)>.
- YOO, A. J. et al. Impact of pretreatment noncontrast CT alberta stroke program early CT score on clinical outcome after intra-arterial stroke therapy. **Stroke**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 45, n. 3, p. 746–751, mar 2014. <<https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.004260>>.
- ZITOVÁ, B.; FLUSSER, J. Image registration methods: a survey. **Image and Vision Computing**, Elsevier BV, v. 21, n. 11, p. 977–1000, oct 2003. <[https://doi.org/10.1016/s0262-8856\(03\)00137-9](https://doi.org/10.1016/s0262-8856(03)00137-9)>.