

Vítor Manuel da Costa Amorim

The design and evaluation of a digital, multi-modal phantom of a life-size mouse using computational simulation

Dissertação submetida na Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Setembro 2019



FCTUC FACULDADE DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Vítor Manuel da Costa Amorim

**THE DESIGN AND EVALUATION OF
DIGITAL, MULTI-MODAL PHANTOM OF A
LIFE-SIZE MOUSE USING
COMPUTATIONAL SIMULATION**

Thesis submitted to the University of Coimbra for the degree of
Master in Biomedical Engineering

Supervisors:

Prof. Dr. Nuno David Sousa Chichorro Fonseca Ferreira

Prof. Dr. Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo

Prof. Dr. Paula Cristina Rodrigues Pascoal-Faria

Prof. Dr. Geoffrey Robert Mitchell

Coimbra, 2019

Trabalho desenvolvido em colaboração com:

Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research



Centro de Desenvolvimento Rápido e Sustentável do Produto



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação, obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Acknowledgments

O desenvolvimento de uma dissertação é um processo longo e penoso, cheio de desafios e testes de superação. Sem o devido apoio, seria praticamente impossível a sua conclusão.

Antes de mais, gostaria de deixar o meu agradecimento a todas as pessoas que contribuíram, cada uma da sua forma, para me motivar e a cada dia superar cada desafio colocado.

Em primeiro lugar, gostaria de deixar o meu profundo agradecimento a todos os colegas e amigos que me suportaram ao longo destes últimos cinco anos, em especial a todo o gangue, aqueles amigos que sempre estiveram lá, nos altos e baixo, e que sempre me fizeram sentir como se estivesse em casa. Estarão para sempre no meu pensamento!

Um agradecimento especial, a todos os companheiros de biblioteca e de almoço/jantar. Principalmente, à Marta, ao Saraiva e ao Carlos que foram os que mais me acompanharam nesta jornada e mais me incentivaram e motivaram a concluir com sucesso esta etapa.

Por último, mas não menos importante, um agradecimento a toda a minha família, mais chegada, por me motivarem e acreditarem em mim, mesmo quando eu duvido das minhas próprias capacidades.

Aos meus pais, um agradecimento sentido, por todos os sacrifícios que os “obriguei” a fazer nestes últimos cinco anos, espero que o trabalho que desenvolvi ao longo destes anos esteja o mais próximo possível do nível de sacrifício que vos causei.

Finalmente, um agradecimento especial à minha irmã. Obrigado pelo apoio, correções e ideias que me foste dando. Agora chegou a tua vez de escreveres a tua história em Coimbra, já sabes que estarei sempre ao teu lado, assim como sempre estiveste do meu.

A todos o meu sincero e profundo Muito Obrigado!

Resumo

O cancro é um dos maiores problemas de saúde pública, sendo a segunda maior causa de morte a nível mundial. Dada a prevalência desta doença, enormes esforços têm sido feitos, no sentido de melhorar a prevenção, deteção e tratamento. Efeitos notórios destes esforços foram sentidos ao nível da imagem médica, muito devido ao aparecimento de objetos denominados por fantasmas.

A grande vantagem da utilização de fantasmas em estudos científicos corresponde ao facto de conhecermos à partida a anatomia exata do objeto, providenciando um *gold standard* a partir do qual é possível desenvolver, avaliar e melhorar, aparelhos e técnicas de imagem.

Os primeiros fantasmas a surgir, foram os fantasmas físicos, contudo, o facto de serem caros e requererem a utilização dos mais variados protocolos de segurança radioativa, limita o seu uso em larga escala. Os fantasmas computacionais não têm esses constrangimentos, podendo ser utilizados em aplicações como simulação computacional. O facto de permitirem a realização de estudos integralmente no computador, torna-os mais versáteis, eficientes, precisos e seguros.

Sabendo a importância dos fantasmas computacionais em contexto científico o objetivo principal deste estudo é desenvolver um fantoma computacional estático de um rato. Para tal, dividiu-se o projeto em duas fases.

Na primeira fase, correspondente à criação do fantoma computacional, procedeu-se à segmentação de dois tipos de imagens anatómicas, no caso de Tomografia Axial Computorizada (*Computed Tomography, CT*) e de Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*). Este processo permitiu extrair as estruturas anatómicas presentes nas imagens médicas, através da associação de *labels* (valores numéricos) a cada pixel das imagens.

Os resultados da segmentação produziram modelos tridimensionais de diferentes estruturas anatómicas, estando a grande maioria bem definida. O senão ocorre quando se sobrepõem ambas as segmentações (CT e MRI).

Nesta sobreposição, aparecem algumas imperfeições no modelo tridimensional, fruto de um co-registo (fusão) deficiente das imagens de CT e MRI, tendo em conta estas imperfeições, houve a necessidade de aplicar algumas correções ao modelo tridimensional, as quais poderão ter impacto no realismo do mesmo.

Na segunda fase, criou-se uma interface gráfica, cujo objetivo passava por substituir as *labels* identificativas, resultantes do processo de segmentação, por propriedades físicas úteis em contexto de simulação computacional. Para tal, recorreu-se à ferramenta *Graphical User Interface Development Environment (GUIDE)*, pertencente ao software MATLAB.

A interface pede os parâmetros de entrada (propriedades físicas) ao utilizador e substitui as *labels* pelos valores indicados. Os testes realizados com a aplicação de diferentes parâmetros de entrada vieram aprovar a utilização da interface para o propósito que foi desenhada.

Palavras-Chave: Imagem médica; Segmentação; Fantoma computacional; Interface gráfica; Simulação computacional.

Abstract

Cancer is one of the biggest public health problems, being the second leading cause of death worldwide. Considering the worldwide prevalence of this disease, enormous efforts have been made to improve prevention, detection and treatment. Noticeable effects of these efforts were felt at medical imaging level, largely due to the appearance of phantoms.

The advantage of using phantoms in scientific studies, is that it knows exactly anatomy of the object, providing a gold standard to develop, evaluate and improve imaging equipment and techniques. Their use enable possibility to test applied doses and image reconstruction processes.

Physical phantoms appeared first. However, the fact that they are expensive and require the use of various radioactive safety protocols limits their use. Computational phantoms doesn't have these constraints, they can be used in applications such as computer simulation. The fact that they allow for computerized simulations studies makes them more versatile, efficient, accurate and safe.

Knowing the importance of computational phantoms in a scientific context, the principal objective of this study is to develop a static computational phantom of a mouse. To do this, the project was divided into two phases.

In the first phase, corresponding to the creation of the computational phantom, we segmented anatomical images from two medical modalities: Computed Tomography (*CT*) and Magnetic Resonance Imaging (*MRI*). This process allowed to extract the anatomical structures presented in medical images, associating labels (numerical values) to each pixel of the images.

Segmentation results produced three-dimensional models of different anatomical structures, with high definition.

However, overlapping both segments (*CT* and *MRI*), some imperfections appear in the three-dimensional model resulting from a poor co-registration (fusion) of *CT* and *MRI* images. Given these imperfections, it was necessary to apply some corrections to the three-dimensional model, which could impact its realism.

In the second phase, a graphical user interface was created, whose purpose was to replace the identification labels, resulting from the segmentation process, with physical properties useful in the context of computational simulation. For do this, we use the Graphical User Interface Development Environment (*GUIDE*) tool, which belongs to the MATLAB software.

The interface prompts for input (physical properties) from the user and replaces the labels with the provided values. Tests performed using different inputs approved the use of the interface for its intended purpose.

Keywords: Medical Imaging; Segmentation; Computational phantom; Graphic user interface; Computational simulation.

Lista de Acrónimos

1

¹¹C: Carbono-11

¹³N: Azoto-13

¹⁵O: Oxigénio-15

¹⁸F: Fluor-18

A

AMIDE: Amide's Image Data Examiner

B

BREP: Representação de Fronteira

C

CAD: Computer-Aided Design

CDRSP: Centro de Desenvolvimento Rápido e Sustentável do Produto

CSG: Geometria Sólida Construtiva

CT: Tomografia Computorizada

D

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

E

EGS4: Electron Gamma Shower versão 4

F

FBP: Filtered Backprojection

FCUL: Faculdade Ciências Universidade Lisboa

G

GATE: Geant4 Application for Tomographic Emission
GEANT4: Geometry And Tracking
GUIDE: Graphical User Interface Development Environment

H

HDR: High Dynamic Range

I

ICBR: Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research
ICNAS: Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde
IPL: Politécnico de Leiria

M

MC: Monte Carlo
MCNP: Monte Carlo N-Particle
MOBY: 4D Mouse Whole-Body
MRI: Imagem por Ressonância Magnética

N

NCAT: NURBS-based Cardiac-Torso
NRRD: Near Raw Raster Data
NURBS: Non-Uniform Rational B-Spline

O

OSEM: Ordered Subsets Expectation Maximization
OUH: Oxford University Hospitals

P

PDFs: Funções de densidade de probabilidade
PET: Tomografia por Emissão de Positrões

S

SPECT: Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único

T

TLDS: Dosímetros termoluminescentes

U

UC: Universidade de Coimbra

US: Ultrassonografia

Z

Z: Número atómico do elemento

B

β^+ : Positrão

M

μ : Coeficiente de atenuação linear

P

ρ : Densidade do meio

Lista de Figuras

Figura 1.1: Número estimado de mortes, em 2018, provocadas por cancro.....	1
Figura 2.1: Avaliação tumoral recorrendo a imagens médicas.....	7
Figura 2.2: Terceira geração de aparelhos CT.	8
Figura 2.3: Representação esquemática de uma aquisição CT.	8
Figura 2.4: Produção de raios-X.	9
Figura 2.5: Interação raios-X com matéria.....	10
Figura 2.6: Atenuação raios-X, dada pela lei Beer-Lambert.	12
Figura 2.7: Detetor de cintilação.....	12
Figura 2.8: Projecção e Retroprojecção.	14
Figura 2.9: Tons de cinzento, para diferentes tipos de material.....	15
Figura 2.10: Anel de detetores, scan PET.....	15
Figura 2.11: Representação esquemática de uma aquisição PET.....	16
Figura 2.12: Estrutura de um radiofármaco utilizado em PET..	16
Figura 2.13: Esquema da aniquilação $\beta +$	17
Figura 2.14: Tipos de coincidências, detetadas pelos detetores.....	18
Figura 2.15: Comparação algoritmo FBP e OSEM.....	19
Figura 2.16: Histograma de uma imagem CT de um rato da estirpe nude.....	22
Figura 2.17: Exemplo do desempenho do algoritmo <i>region growing</i> , utilizando diferentes sementes e um critério de tolerância ($T = 3$).	23
Figura 2.18: Modelação geométrica.	25
Figura 2.19: Árvore binária utilizada em modelação CSG.	26
Figura 2.20: Estrutura de dados utilizada em métodos de modelação BREP.....	27
Figura 2.21: Modelação de um objeto complexo.....	27
Figura 2.22: Representação de um cilindro, recorrendo ao modelo <i>polygon mesh</i>	29
Figura 2.23: Criação de uma curva <i>B-spline</i>	30
Figura 2.24: Representação de uma esfera.....	31
Figura 2.25: Scanner PET formado a partir do software GATE.....	33

Figura 3.1: Fantoma Alderson <i>RANDO</i> .	36
Figura 3.2: Crescimento do número de fantasmas computacionais, desde 1966 até 2014.	37
Figura 3.3: Gerações de fantasmas computacionais.....	38
Figura 3.4: Fantasmas <i>Stylized</i>	39
Figura 3.5: Iterações até à criação de um fantoma <i>Voxel</i>	40
Figura 3.6: Comparação anatómica.....	41
Figura 3.7: Estrutura <i>NURBS</i> .	43
Figura 3.8: Fantoma <i>MOBY</i> e os modelos cardíaco e respiratório mimetizados.	43
Figura 4.1: Representação de um <i>slice</i> pertencente aos dados CT....	49
Figura 4.2: Ficheiros no interior do estudo MRI, selecionado.....	50
Figura 4.3: Representação de um <i>slice</i> , pertencente aos dados MRI Coronal.	52
Figura 4.4: Correção dos dados CT, realizada no software <i>AMIDE</i> ..	53
Figura 4.5: Visão coronal da sobreposição dos dados CT e MRI.....	57
Figura 4.6: Segmentação da pele e esqueleto, utilizando exclusivamente o método <i>thresholding</i>	60
Figura 4.7: Definição das regiões exigidas pela ferramenta <i>grow from seeds</i>	61
Figura 4.8: Rins segmentados a partir do método <i>region growing</i>	62
Figura 4.9: Modelo 3D após a segmentação pele, osso e órgãos.	63
Figura 4.10: Arquitetura da interface gráfica.	67
Figura 4.11: Interface <i>generate_CT</i>	69
Figura 4.12: Interface <i>radiopharm</i>	73
Figura 4.13: Interface <i>generate_PET</i>	73
Figura 5.1: Co-registo dos dados anatómicos CT e MRI.....	80
Figura 5.2: Modelos tridimensionais após segmentação <i>thresholding</i> + manual.....	83
Figura 5.3: Modelos tridimensionais após segmentação <i>region growing</i> + manual....	85
Figura 5.4: Modelo tridimensional após as devidas correções.....	88
Figura 5.5: Interface <i>digital_phantom</i>	90
Figura 5.6: Interface <i>generate_CT</i>	92
Figura 5.7: Interface <i>radiopharm</i>	93
Figura 5.8: Interface <i>generate_PET</i>	94

Figura 5.9: Imagens obtidas após leitura dos ficheiros DICOM..... 97

Figura 5.10: Imagens obtidas após leitura dos ficheiros DICOM..... 101

Lista de Tabelas

Tabela 4.1: Informações acerca dos estudos MRI, obtidas após leitura dos ficheiros DICOM.....	50
Tabela 4.2: Resultados da avaliação da performance de alguns softwares de segmentação.....	56
Tabela 4.3: Labels associadas a cada região de interesse.	64
Tabela 4.4: Coeficiente de atenuação linear de diferentes tecidos, para energias de fótons de 511 keV.....	72
Tabela 4.5: Tabela referente ao cálculo dos diferentes valores de HU.....	72
Tabela 4.6: Doses de radiação absorvida, nos diferentes tecidos do rato. Após administração de ^{18}F -FDG.....	76
Tabela 4.7: Tabela referente ao cálculo dos diferentes valores de atividade.....	77
Tabela 5.1: Tabela de parâmetros de entrada utilizados para a criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)).	96
Tabela 5.2: Tabela de parâmetros de entrada utilizados para a criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)).	100

Índice

Acknowledgments	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Lista de Acrónimos	XI
Lista de Figuras	XV
Lista de Tabelas	XIX
1: INTRODUÇÃO	1
1.1 Contexto e Motivação	1
1.2 Objetivos	3
1.3 Estrutura Dissertação	4
2: BACKGROUND	5
2.1 Imagem Médica	5
2.1.1 Tomografia Computorizada (CT)	7
2.1.1.1 Produção e Interação dos raios-X	8
2.1.1.2 Detecção Sinal (Raios-X)	11
2.1.1.3 Reconstrução e Visualização da Imagem	13
2.1.2 Tomografia por Emissão de Positrões (PET)	15
2.1.2.1 Radiofármaco	16
2.1.2.2 Aniquilação do positrao ($\beta +$)	17
2.1.2.3 Detecção de sinal (Raios γ)	17
2.1.2.4 Reconstrução Imagem	19
2.2 Fantomas	20
2.2.1 Segmentação	20
2.2.1.1 Utilização de limiares (Thresholding)	21
2.2.1.2 Crescimento de Regiões (Region Growing)	22
2.2.2 Modelação Geométrica	24
2.2.2.1 Geometria Sólida Construtiva (CSG)	25
2.2.2.2 Representação de Fronteira (BREP)	26
2.2.2.2.1 Polygon Mesh	28
2.2.2.2.2 Non-Uniform Rational B-Spline (NURBS)	29
2.2.3 Simulações de Monte Carlo (MC)	31

3: ESTADO DE ARTE	35
3.1 <i>História</i>	35
3.1.1 Fantomas Físicos.....	35
3.1.2 Fantomas Computacionais	36
3.2 <i>Fantomas Stylized (1960 - 2000)</i>	38
3.3 <i>Fantomas Voxel (1960 - 2000)</i>	40
3.4 <i>Fantoms BREP (2000 - Presente)</i>	41
3.5 <i>Resumo</i>	44
4: MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1 <i>Fantoma</i>	47
4.1.1 Aquisição de Dados	47
4.1.1.1 Tomografia Computorizada (CT)	48
4.1.1.2 Imagem por Ressonância Magnética (MRI)	49
4.1.1.3 Correção dos Dados	52
4.1.2 Segmentação	54
4.1.2.1 Software de Segmentação	54
4.1.2.2 Co-registo dos Dados	57
4.1.2.3 Processo de Segmentação	58
4.1.2.3.1 Pele e Esqueleto	59
4.1.2.3.2 Órgãos.....	61
4.1.2.4 Correções ao Modelo.....	63
4.1.3 Exportação do Modelo	64
4.2 <i>Interface Gráfica</i>	65
4.2.1 Estrutura da Interface.....	66
4.2.1.1 <i>Principal</i>	68
4.2.1.2 Tomografia Computorizada (CT)	69
4.2.1.2.1 Valores de Hounsfield Units (HU).....	71
4.2.1.3 <i>Positron Emission Tomography (PET)</i>	73
4.2.1.3.1 Valores de Atividade.....	75
4.2.2 Visualização dos <i>Outputs</i>	78
5: RESULTADOS E DISCUSSÃO	79
5.1 <i>Fantoma</i>	79
5.1.1 Co-registo dos Dados	80
5.1.2 Processo de Segmentação	82
5.1.2.1 Pele e Esqueleto	83
5.1.2.2 Órgãos	84

5.1.2.3	Modelo Tridimensional	87
5.2	Interface	89
5.2.1	Interface Gráfica	90
5.2.1.1	Principal	90
5.2.1.2	<i>Computer Tomography (CT)</i>	91
5.2.1.3	<i>Positron Emission Tomography (PET)</i>	93
5.2.2	Avaliação dos <i>Outputs</i>	95
5.2.2.1	CT	96
5.2.2.2	PET	100
6:	CONCLUSÃO	105
6.1	<i>Trabalho Futuro</i>	106
7:	BIBLIOGRAFIA.....	107

1: INTRODUÇÃO

Este capítulo, servirá para explorar o contexto desta investigação, enfatizando o interesse e as motivações, que levaram à sua criação (*secção 1.1*). Em seguida (*secção 1.2*), serão enumerados os principais objetivos desta investigação. Por último (*secção 1.3*), serão apresentados, de forma breve, todos os capítulos que constituem esta dissertação.

1.1 CONTEXTO E MOTIVAÇÃO

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde [1], estima-se que em 2018 ocorreram cerca de 9.6 milhões de mortes em todo o mundo, resultantes de algum tipo de cancro (*Figura 1.1*). Estes números tornam esta doença uma das maiores causas de morte a nível mundial.

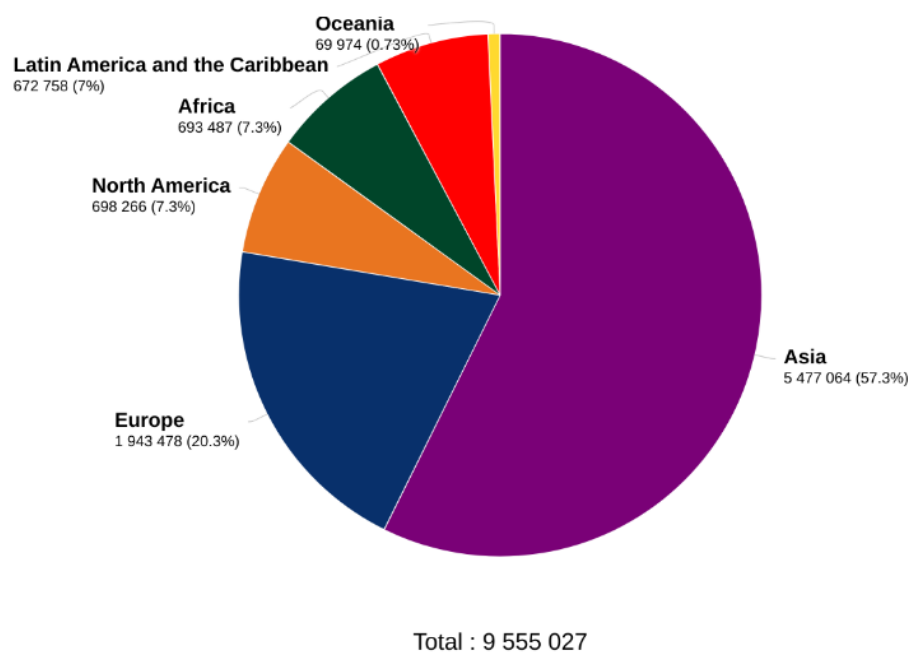


Figura 1.1: Número estimado de mortes, em 2018, provocadas por cancro.

Adaptado de [2].

O cancro é uma doença que se manifesta através de alterações a nível celular. Estas alterações provocam o crescimento e a divisão descontrolada destas células. Este descontrolo pode levar a que estas ultrapassem os seus limites naturais e assim invadam tecidos adjacentes e/ou se espalhem por outros órgãos [3].

Muitos são os fatores de risco associados ao desenvolvimento deste tipo de doenças. No entanto, os principais fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver esta doença são: tabagismo, alcoolismo, obesidade, infeções, poluição ambiental e a exposição a radiação ionizante [3].

Dada a prevalência desta doença a nível mundial, o estudo da mesma tornou-se uma das prioridades da investigação científica. Além de diversas investigações, na tentativa de encontrar uma cura, enormes esforços têm sido feitos no sentido de melhorar a prevenção, deteção e o seu tratamento.

Efeitos notórios destes esforços foram sentidos ao nível da imagem médica, ferramenta essencial, tanto na deteção, como no tratamento desta doença [4].

O enorme desenvolvimento da imagem médica deve-se muito ao aparecimento de objetos de teste, denominados por fantasmas.

Estes objetos surgiram, após a descoberta, de que a exposição à radiação ionizante, poderia induzir cancro. Assim, houve a necessidade de criar objetos capazes de serem utilizados em estudos radioativos, surgindo então, os fantasmas [5].

Os fantasmas físicos, os primeiros a serem criados, tiveram desde logo um grande impacto na comunidade científica, uma vez que permitiram aos investigadores realizar os primeiros testes sobre a interação da radiação com a matéria. Contudo, possuem algumas limitações que comprometem o seu uso em larga escala. Sendo elas, o facto, de serem caros, e o processo de utilização ser bastante moroso e fastidioso, uma vez que requerem a utilização dos mais variados protocolos de segurança radioativa.

Os fantasmas computacionais não têm esses constrangimentos, podendo ser utilizados em aplicações como simulação computacional. O facto de permitirem a realização de estudos integralmente no computador, torna-os mais versáteis, eficientes, precisos e seguros. Todas estas vantagens, e muito mais, serão exploradas de forma mais consistente, no capítulo *ESTADO DE ARTE*.

A grande vantagem, da utilização de fantasmas em estudos científicos corresponde ao facto de conhecermos à partida as dimensões e características exatas deste objeto, providenciando um *gold standard*, a partir do qual é possível desenvolver, avaliar e melhorar, aparelhos e técnicas de imagem.

1.2 OBJETIVOS

Tendo em conta a importância dos fantasmas computacionais no contexto da investigação científica (*secção 1.1*), surgiu o tema da investigação levada a cabo nesta dissertação.

Este trabalho faz parte de um projeto maior, denominado *Imaging a Better Future*, uma parceria que envolve o Centro Desenvolvimento Rápido e Sustentável do Produto (CDRSP) do Politécnico de Leiria (IPL), *Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (ICBR)* da Universidade Coimbra (UC), *Oxford University Hospitals (OUH)* e Faculdade Ciências Universidade Lisboa (FCUL) da Universidade de Lisboa.

O objetivo a longo prazo, deste projeto, consiste em desenvolver um fantoma multimodal (capaz de ser utilizado em diferentes aparelhos de imagem médica) e dinâmico (capaz de mimetizar alguns movimentos intrínsecos do corpo humano), em tamanho real, de um humano.

Com este objetivo a longo prazo em mente, surgiu a ideia para o trabalho desenvolvido nesta dissertação. Os principais objetivos passam por:

- Criar um fantoma computacional estático e multimodal de um rato, o mais realista do ponto de vista anatómico possível;
- Criar uma interface gráfica, que permita ao utilizador alterar certos parâmetros no fantoma, de forma a permitir o seu uso em simulações computacionais;

A forma como se atingiu os anteriores objetivos, será detalhada mais à frente, no *capítulo MATERIAIS E MÉTODOS*.

A escolha do rato, em detrimento do corpo humano, prende-se com a dificuldade em obter imagens anatómicas de corpo inteiro de um humano e por razões estratégicas (começar numa escala menor e ir progredindo). A utilização deste animal, em detrimento de outros, prende-se pelo facto dos ratos serem bastante utilizados em contexto científico, o que facilita a obtenção de imagens anatómicas dos mesmos, tornando o fantoma, em si, bastante útil em contexto científico.

O desenvolvimento deste trabalho trará conhecimentos, aqui partilhados, que permitirão futuramente atingir o ambicioso objetivo do projeto *Imaging a Better Future*.

1.3 ESTRUTURA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação divide-se em 6 capítulos:

Capítulo 1: Contextualiza de forma breve o tema, enaltecendo as motivações que levaram à criação desta investigação, sendo ainda apresentados os principais objetivos deste trabalho e suas implicações no futuro;

Capítulo 2: Explora alguns conhecimentos teóricos importantes para uma melhor perceção de todos os passos dados ao longo desta investigação;

Capítulo 3: Apresenta-se simplificada o desenvolvimento dos fantasmas, desde o seu aparecimento até aos dias de hoje, apresentando e discutindo os prós e contras de cada abordagem utilizada para a criação dos mais diversos fantasmas;

Capítulo 4: Descrevem-se os materiais e metodologias utilizadas ao longo desta investigação;

Capítulo 5: Apresentam-se e analisam-se criticamente os resultados obtidos nesta investigação;

Capítulo 6: Enaltece-se os principais achados e limitações desta investigação, fornecendo sugestões de trabalho futuro, de forma a aprimorar o que já foi feito nesta primeira iteração;

2: BACKGROUND

2.1 IMAGEM MÉDICA

O termo, imagem médica, designa um conjunto de técnicas, em geral não invasivas, utilizadas na produção de imagens, que retratam o aspeto interno de um corpo.

Dentro da imagem médica, existem dois ramos distintos: imagem anatómica e imagem funcional/molecular.

As imagens anatómicas normalmente são utilizadas na deteção de alterações fenotípicas, podendo em alguns casos estar associadas ao desenvolvimento de cancro. Estas imagens, sendo utilizadas na deteção de alterações anatómicas, tornam impossível a deteção precoce de cancro. Esta impossibilidade deriva do facto de, quando são visíveis alterações fenotípicas, já ocorreram divisões celulares suficientes para formar uma massa estranha ao corpo. Ou seja, já se encontra relativamente avançado o desenvolvimento do cancro. Para além desta impossibilidade, este tipo de imagens, não permite diferenciar massas associadas a tumores benignos, de massas associadas a tumores malignos (*Figura 2.1*). Quando persiste esta dúvida, normalmente realiza-se uma biópsia (remove-se uma pequena amostra do tumor) e após análise laboratorial, é possível finalmente decifrar se nos encontramos na presença de um tumor benigno ou maligno [6].

As principais técnicas, associadas à aquisição de imagens anatómicas, são: Tomografia Computorizada (*CT*), Imagem por Ressonância Magnética (*MRI*) e Ultrassonografia (*US*).

As imagens funcionais têm, como finalidade, visualizar e quantitativamente medir a função biológica e celular dos processos *in vivo*. O aparecimento deste tipo de imagens, permitiu caracterizar tecidos malignos sem necessitar de métodos invasivos (biópsias ou cirurgias) (*Figura 2.1*). Esta capacidade só é possível devido às características do tecido tumoral, maligno. Este tipo de tecido caracteriza-se pela divisão celular descontrolada e, como tal, necessita de um aporte de energia maior quando comparada com os tecidos

envolventes. Ou seja, regiões de tecido tumoral maligno possuem uma atividade metabólica muito superior ao tecido envolvente, permitindo assim através da visualização destas imagens detetar se estamos na presença de um tumor maligno ou benigno (*Figura 2.1*) [7].

Para além disto, o facto do aparecimento de alterações metabólicas/funcionais não implicar necessariamente o aparecimento de alterações anatómicas, permite a este tipo de imagem ser especialmente útil na deteção de cancro em estadios precoces, quando comparado com imagens anatómicas.

A grande limitação, deste tipo de imagens, tem a ver com a sua resolução espacial. Esta fraca resolução torna praticamente impossível localizar espacialmente um dado foco metabólico adulterado.

As principais técnicas associadas à aquisição de imagens funcionais são: Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (*SPECT*) e Tomografia por Emissão de Positrões (*PET*).

Recentemente, surgiram as imagens híbridas que juntam numa só imagem informação de várias modalidades. A criação deste tipo de imagens surgiu com a intenção de potenciar os benefícios, e ultrapassar as limitações, dos tipos de imagens anteriormente descritos. Estas imagens nada mais são do que a fusão de imagens anatómicas com imagens funcionais de uma dada região (*Figura 2.1*). A fusão destas duas imagens permite desta forma ultrapassar as limitações das imagens anatómicas e funcionais, quando analisadas em separado. No caso das imagens anatómicas, o problema da deteção precoce e da impossibilidade de averiguar se estamos na presença de um tumor maligno, é colmatada pela presença das imagens funcionais. Nas imagens funcionais, o problema da resolução espacial é colmatado pela presença de imagens anatómicas [8].

As principais técnicas, associadas à aquisição de imagens híbridas, são: *SPECT/CT*, *PET/CT* e *PET/MRI*.

Nas secções seguintes irão ser abordados principalmente duas técnicas de aquisição de imagem distintas *CT* (*secção 2.1.1*) e *PET* (*secção 2.1.2*).

A abordagem destas duas técnicas advém do facto do fantoma desenvolvido, ter sido arquitetado com o intuito de ser utilizado em simulações computacionais de *CT* e *PET*.

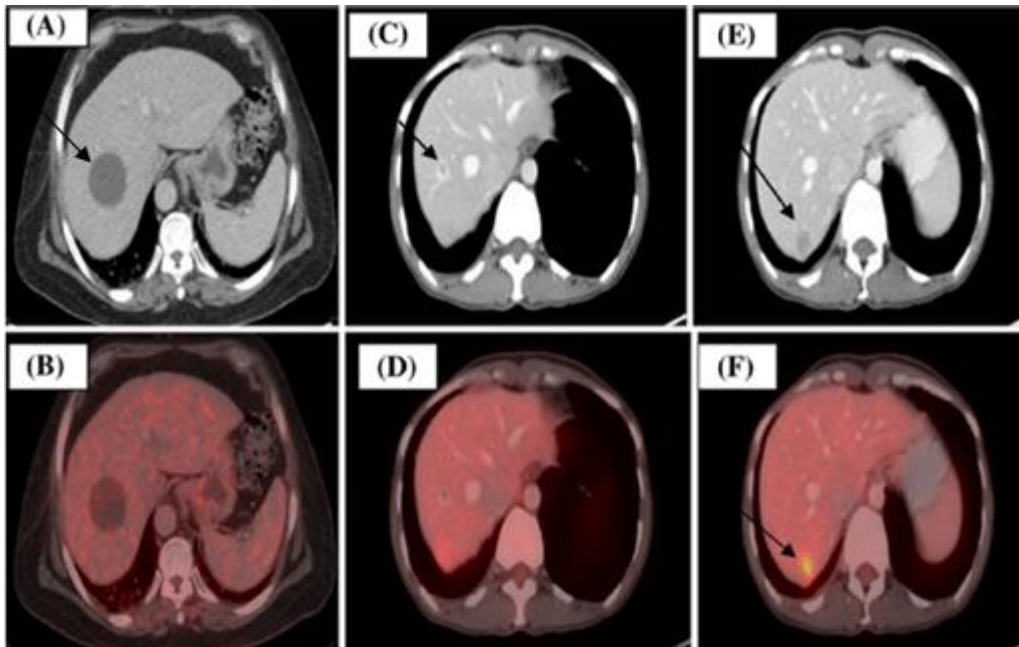


Figura 2.1: Avaliação tumoral recorrendo a imagens médicas. (A), (C) e (E) Imagens CT transaxiais; (B), (D) e (F) Imagens PET/CT transaxiais. Avaliando (A), observa-se uma grande lesão com os limites bem definidos, no lobo direito do fígado (seta). Conjugando com a avaliação da imagem (B), verifica-se que esta região não possui o seu metabolismo alterado, permitindo assim concluir, que estamos na presença de um quisto benigno. Analisando (C) e (D), observa-se uma lesão hipodensa (seta), mas sem alterações metabólicas, sugerindo a presença de um hemangioma. Observando (E) e (F), deteta-se uma lesão hipodensa (seta em (E)) com alterações metabólicas (seta em (F)), sugerindo uma lesão metastática. Adaptado de [9].

2.1.1 Tomografia Computorizada (CT)

O CT é uma das técnicas de aquisição de imagens anatómicas, mais utilizadas em contexto médico.

Esta técnica baseia-se na utilização de uma fonte de raios-X e na medição da atenuação destes mesmos raios, ao longo da sua trajetória [10].

Atualmente, os aparelhos CT mais utilizados em contexto clínico baseiam-se na arquitetura denominada de terceira geração. Esta geração, representada na *Figura 2.2*, é constituída por uma fonte de raios-X e vários detetores, dispostos em arco, colocados opostos à fonte. A fonte emite raios-X em feixe cónico permitindo irradiar toda a região de interesse. O que distingue esta arquitetura de outras é o facto da fonte e dos detetores permanecerem estáticos entre si, mas sofrerem uma rotação em torno do objeto, sobre o qual pretendemos obter uma imagem [11].

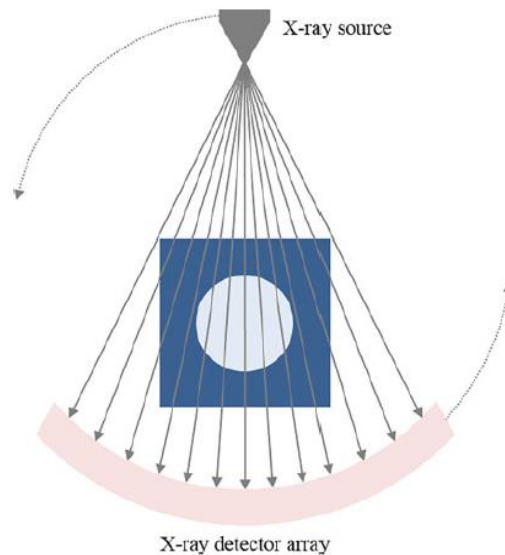


Figura 2.2: Terceira geração de aparelhos CT.
Retirado de [11].

Tipicamente, uma aquisição CT engloba os seguintes processos (*Figura 2.3*): Geração e atenuação dos raios-X (*secção 2.1.1.1*) ao longo da sua trajetória; Detecção dos raios-X (*secção 2.1.1.2*) após a sua travessia pelo corpo; Reconstrução e pós processamento (*secção 2.1.1.3*) das projeções radiográficas, obtidas anteriormente.



Figura 2.3: Representação esquemática de uma aquisição CT. Retirado de [11].

2.1.1.1 Produção e Interação dos raios-X

Os raios-X normalmente são produzidos a partir de uma ampola de raios-X. Os principais componentes desta ampola são o cátodo e o ânodo (alvo) (*Figura 2.4(a)*).

O cátodo, é um fino filamento de tungsténio, que permite a emissão de eletrões por efeito termiônico. Este efeito é provocado por um gerador de baixa voltagem, colocado junto ao cátodo, que aumenta progressivamente a temperatura do filamento. À medida que esta temperatura aumenta, a energia cinética dos eletrões presentes no filamento também aumenta. Quando esta energia supera a energia de ligação dos eletrões aos átomos do filamento, estes eletrões são emitidos (*Figura 2.4(a)*) [11], [12].

Numa ampola, o cátodo e o ânodo estão conectados por um gerador de alta voltagem. Este gerador gera elevadas diferenças de potencial ao longo da trajetória dos elétrons até ao ânodo. A interação do feixe de elétrons com esta diferença de potencial potencia a aceleração destes elétrons [11], [12].

O ânodo (alvo), constituído geralmente por tungsténio ou molibdénio, é bombardeado por estes elétrons a alta velocidade. Desta interação, cerca de 99% da energia é dissipada sob a forma de calor, e apenas 1% gera raios-X, através das seguintes reações:

- Desaceleração dos elétrons nos átomos, que constituem o alvo (*Figura 2.4(b)*);
- Reposição de um elétron, numa das camadas internas do átomo (*Figura 2.4(c)*);
- Colisão de elétrons, com o núcleo dos átomos (*Figura 2.4(d)*);

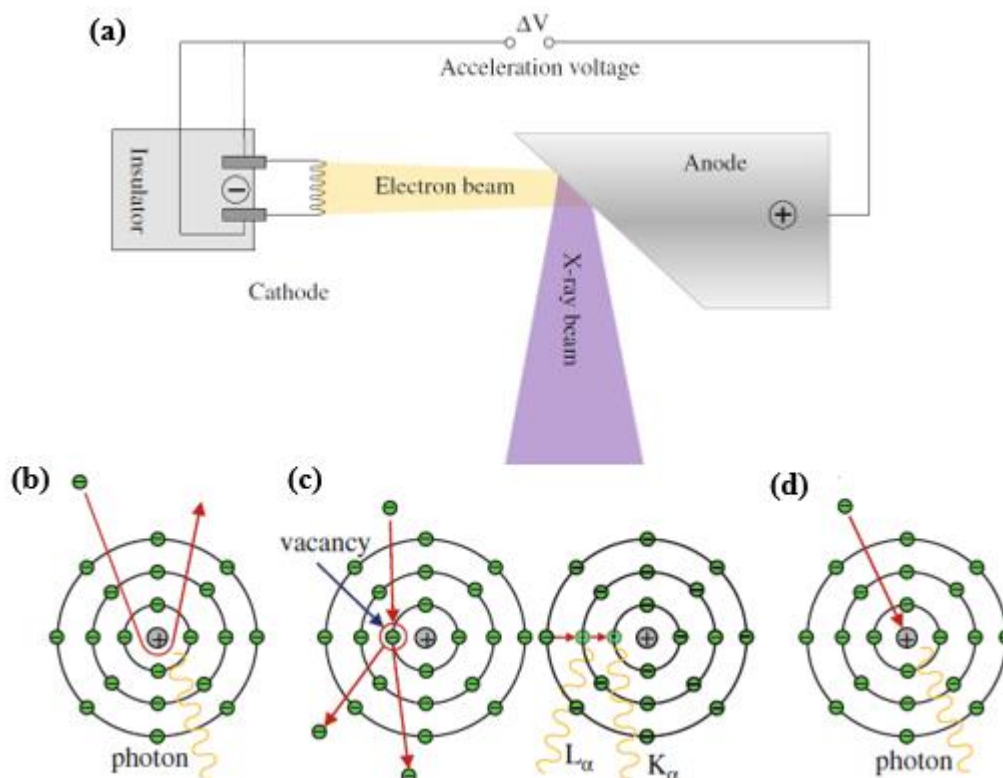


Figura 2.4: Produção de raios-X. (a) Esquema ampola raios-X; (b) Fenómeno *Bremsstrahlung*; (c) Fenómeno radiação característica; (d) Interação elétron - núcleo. Adaptado de [11].

Após produção, os raios-X, interagem com o material a observar. Desta interação, podem ocorrer os seguintes efeitos:

- (1) Sem interação (*Figura 2.5(a)*): O fóton atravessa a espessura do material, sem interagir. Ou seja, o fóton emergente tem a mesma energia e direção de propagação do fóton incidente;
- (2) Efeito Fotoelétrico (*Figura 2.5(b)*): O fóton incidente transfere integralmente a sua energia ao material, não existindo fóton emergente. Consequentemente, não se deteta qualquer sinal, para posterior construção de imagem;
- (3) Efeito de Compton (*Figura 2.5(d)*): O fóton sofre difusão, com perda de energia, ficando o fóton emergente, com energia e direção de propagação diferentes do fóton incidente. Este tipo de efeito é a principal causa de degradação da imagem;
- (4) Efeito de Rayleigh (*Figura 2.5(c)*): O fóton sofre difusão, sem perda de energia, tendo o fóton emergente a mesma energia, mas direção de propagação diferente do fóton incidente.

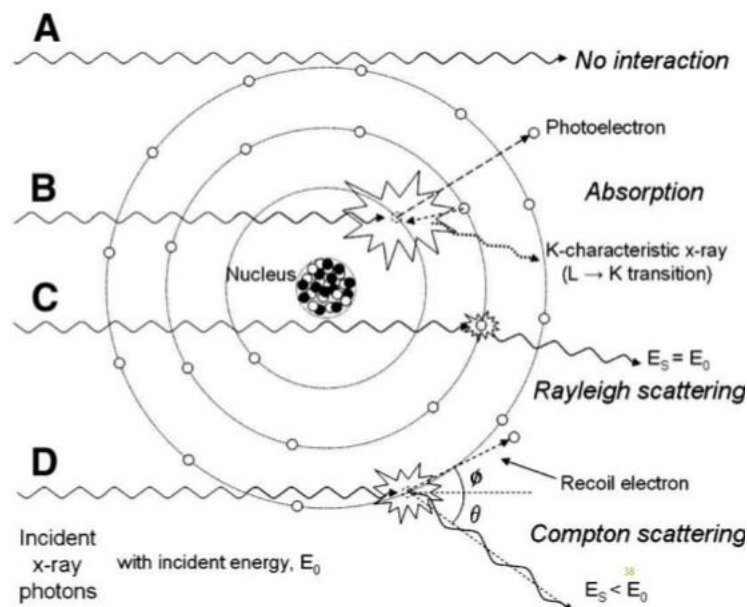


Figura 2.5: Interação raios-X com matéria. (a) Sem interação; (b) Efeito Fotoelétrico; (c) Efeito Rayleigh; (d) Efeito Compton. Retirado de [13].

A soma das anteriores interações determinam a atenuação total dos raios-X, num dado material [11]. Assim, o coeficiente de atenuação linear (μ) é dado pela seguinte equação:

$$\mu = \mu_{PE} + \mu_{Compt} + \mu_{Ray} \quad (2.1)$$

Onde, μ_{PE} corresponde à contribuição do efeito fotoelétrico, μ_{Compt} , à contribuição do efeito de Compton e μ_{Ray} à contribuição do efeito Rayleigh.

De notar o facto de este coeficiente, depender de três fatores: energia dos fotões incidentes, número atómico do elemento (Z) e a densidade do meio (ρ).

2.1.1.2 Detecção Sinal (Raios-X)

Após a produção de raios-X num scan CT, o passo seguinte passa por medir os raios-X transmitidos.

Esta medição é feita pelos detetores, colocados opostamente à fonte de radiação (*Figura 2.2*).

Estes detetores medem a intensidade dos raios-X transmitidos [14]. O facto de medirem a intensidade dos fotões tem uma razão de ser, suportada pela lei de Beer-Lambert.

Segundo esta lei, os feixes de raios-X sofrem uma perda exponencial de intensidade, quando atravessam matéria, com $\mu > 0$.

Assumindo o feixe incidente como monocromático (energia constante) e o objeto irradiado homogéneo (μ constante ao longo do trajeto), a intensidade ao fim de um trajeto x é dada pela seguinte equação:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.2)$$

Onde I_0 corresponde à intensidade do fotão incidente e I corresponde à intensidade registada após interação com a matéria.

No entanto, esta expressão não pode ser utilizada num contexto real, uma vez que os tecidos que os raios-X atravessam possuem diferentes coeficientes de atenuação linear (μ) [11].

Assim, considerando um trajeto L , onde em cada ponto existe um valor de μ (*Figura 2.6*), a anterior equação (2.2) transforma-se, num somatório de cada contribuição:

$$I(L) = I_0 e^{-\int_0^L \mu(x) dx} \quad (2.3)$$

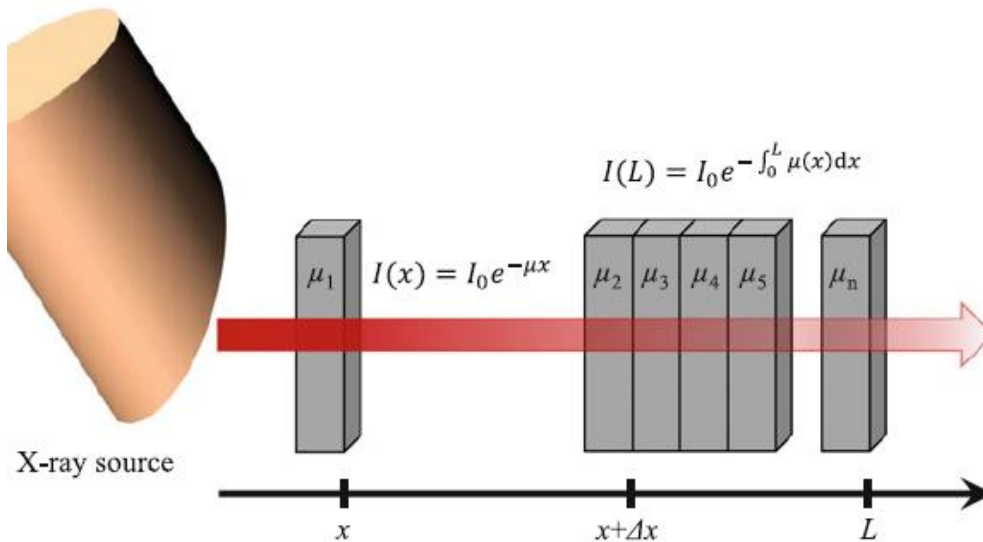


Figura 2.6: Atenuação raios-X, dada pela lei Beer-Lambert. $I(x)$ é a intensidade do feixe após uma espessura x (caso de um objeto homogêneo). $I(L)$ é a intensidade do feixe para um objeto com diferentes coeficientes de atenuação. Retirado de [11].

A detecção destas intensidades num scan CT é feita recorrendo a detetores.

Existem dois tipos de detetores: detetores a gás e os detetores de cintilação.

Atualmente, os detetores mais utilizados num scan CT são os detetores de cintilação. Este tipo de detetores, são constituídos por: cristal de cintilação e tubos fotomultiplicadores (*Figura 2.7*). O cristal de cintilação converte os raios-X em luz visível. Esta luz visível, atinge o tubo fotomultiplicador, que por efeito fotoelétrico, converte esta luz, num sinal elétrico. Este sinal elétrico, com a ajuda de um conversor analógico-digital (*ADC*), é convertido numa representação digital, permitindo assim armazenar os dados brutos referentes a cada projeção (o número de projeções depende do ângulo, e da translação da fonte de raios-X), num computador [11], [14].

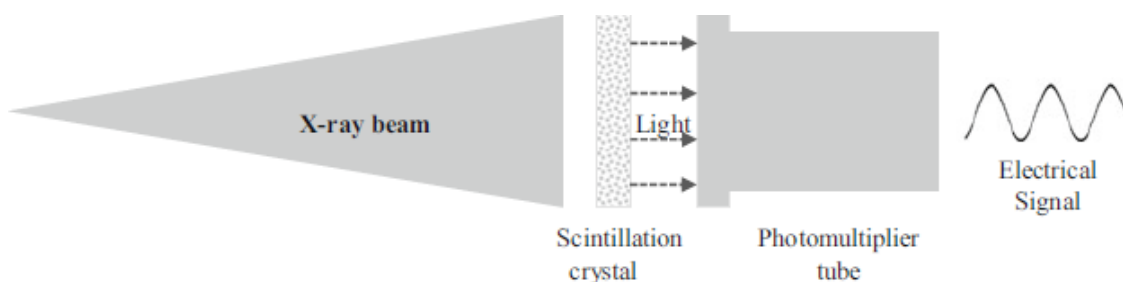


Figura 2.7: Detetores de cintilação. Adaptado de [11].

Na realidade, que informação está contida nestes dados brutos?

Para explicar que informação está contida nestes dados, é necessário ter em conta que, os detetores medem não só a intensidade dos raios-X transmitidos, $I(L)$, mas também o valor de intensidade dos raios-X incidentes, I_0 . Assim, rearranjando a *equação (2.3)*, obtém-se:

$$\ln \left(\frac{I(L)}{I_0} \right) = - \int_0^L \mu(x) dx \quad (2.4)$$

Tendo por base a anterior equação, os dados brutos armazenados, na realidade, são funções que representam a soma dos coeficientes de atenuação de todos os tecidos, que o feixe ultrapassou [15].

2.1.1.3 Reconstrução e Visualização da Imagem

Após o armazenamento dos dados brutos, o problema passa por: calcular os coeficientes de atenuação linear (μ), em cada pixel e em cada *slice* (composto por imensas projeções) [14]. Para tal, recorre-se a um algoritmo de reconstrução de imagem, que permitirá calcular os valores de μ em cada pixel e converte-los em unidades de Hounsfield (*HU*).

Existem vários algoritmos de reconstrução de imagem, contudo um dos algoritmos mais conhecidos, designa-se por *Filtered Backprojection (FBP)*.

Este algoritmo, baseia-se num conceito denominado por retroprojeção (*backprojection*). Para explica-lo, analisemos a *Figura 2.8*.

O objeto real é composto por cinco pequenas esferas e nesta reconstrução são usadas três projeções, p1, p2 e p3, obtidas sob diferentes ângulos. De forma a reconstruir a imagem a partir das projeções (*Figura 2.8(a)*), cada projeção é retroprojetada ao longo da direção em que foi adquirida (*Figura 2.8(b)*). Após esta retroprojeção, são somadas as contribuições de cada projeção, permitindo, desta forma, obter uma estimativa dos valores de atenuação correspondente a cada pixel [11].

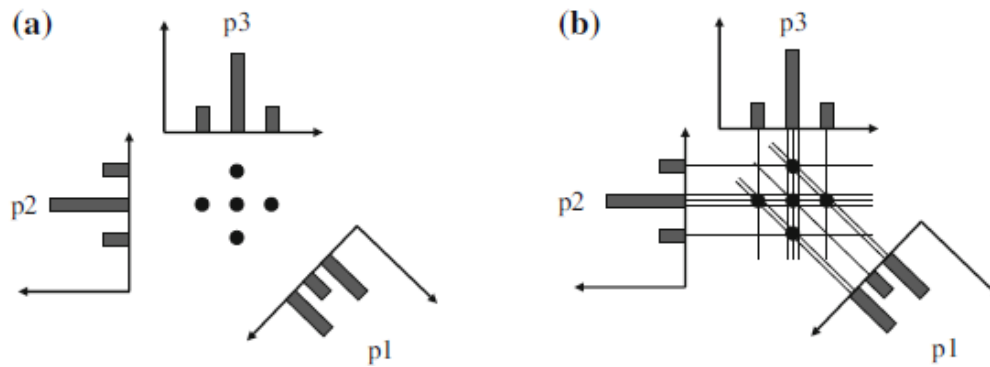


Figura 2.8: Projeção e Retroprojeção. (a) Projeção; (b) Retroprojeção; Retirado de [11].

De notar, na *Figura 2.8(b)*, a presença de artefactos na imagem final. Isto deriva do facto de cada projeção ser uma função não negativa, logo valores positivos acabarão por ser atribuídos a voxels, que não contêm o objeto. Assim, de forma a reduzir o impacto destes artefactos na imagem final, geralmente antes de se aplicar o princípio da retroprojeção, aplica-se um filtro passa-alto às projeções, eliminando os pequenos valores positivos das projeções e permitindo assim, reduzir a formação de artefactos na imagem final.

Após o cálculo dos valores de μ em cada pixel, estes coeficientes, são transformados em Unidades de Hounsfield (*HU*). Esta transformação é feita, recorrendo à seguinte equação:

$$HU = 1000 \times \frac{\mu_{tecido} - \mu_{\acute{a}gua}}{\mu_{\acute{a}gua}} \quad (2.5)$$

Após esta conversão, iremos obter uma imagem digital, na forma numérica.

Finalmente, é necessário converter esta imagem numérica num mapa de cores, de forma a que esta imagem possa ser observada e tenha significado para o observador.

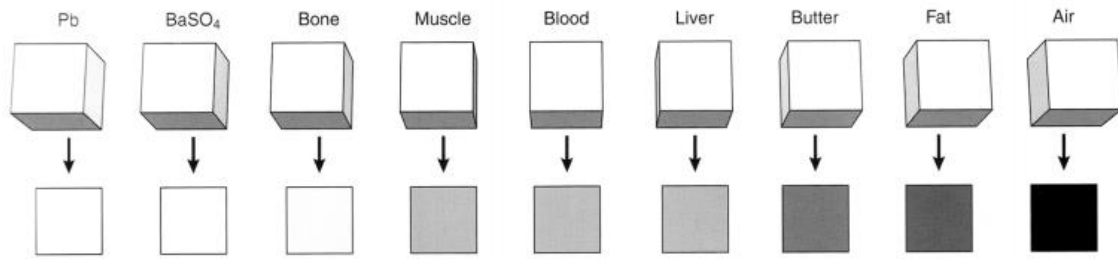


Figura 2.9: Tons de cinzento, para diferentes tipos de material. Por ordem decrescente de radiodensidade: chumbo (*Pb*), sulfato de bário ($BaSO_4$), osso, músculo, sangue, fígado, manteiga, tecido adiposo e ar. Adaptado de [16].

O mapa de cores mais utilizado é em tons de cinzento (*Figura 2.9*). Esta conversão permitirá, através da observação, distinguir zonas de baixa ou elevada atenuação, e consequentemente distinguir diferentes tipos de tecido.

2.1.2 Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

A PET é uma técnica de aquisição de imagens funcionais, muito utilizada em contexto médico. Esta técnica utiliza radioisótopos emissores de positrões (β^+) para a produção de imagens metabólicas [17].

O uso deste tipo de radioisótopos deve-se às suas características tomográficas únicas e à disponibilidade em utilizar, radioisótopos metabolicamente importantes [18].

Os aparelhos PET baseiam-se numa arquitetura onde múltiplos detetores são colocados ao redor do paciente (*Figura 2.10*), sendo estes detetores responsáveis pela deteção da radiação gama (γ) emitida pelo corpo.

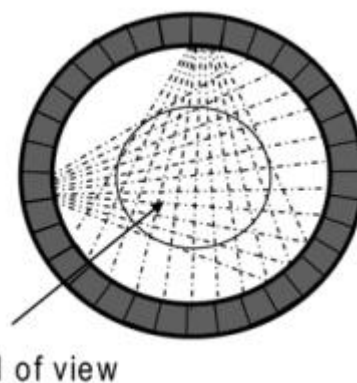


Figura 2.10: Anel de detetores, scan PET. Adaptado de [19].

Tipicamente, uma aquisição PET engloba os seguintes processos (*Figura 2.11*): Injeção de um radiofármaco (*secção 2.1.2.1*); Emissão dos fotões γ (*secção 2.1.2.2*); Detecção destes raios γ (*secção 2.1.2.3*); Reconstrução da imagem, baseada nos dados brutos adquiridos (*secção 2.1.2.4*).

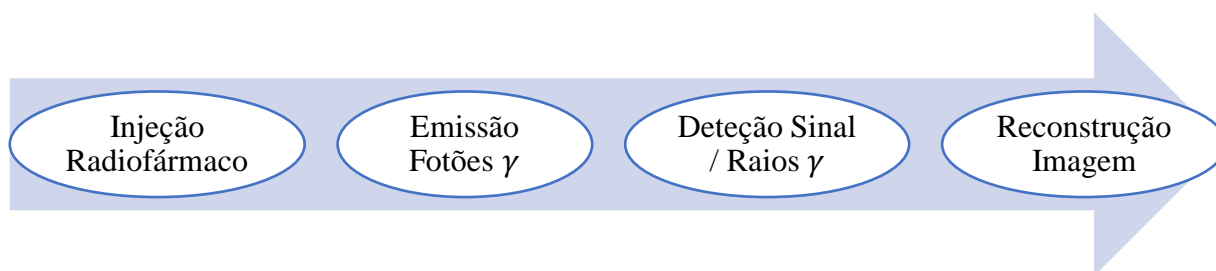


Figura 2.11: Representação esquemática de uma aquisição PET.

2.1.2.1 Radiofármaco

Os radiofármacos são moléculas marcadas radioactivamente, desenhadas para aplicações *in vivo*.

Um radiofármaco é composto (*Figura 2.12*) por um radioisótopo, responsável pela emissão de sinal, e por uma biomolécula, que determina o destino do radiofármaco.

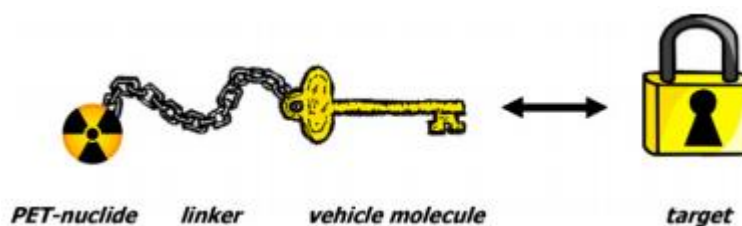


Figura 2.12: Estrutura de um radiofármaco utilizado em PET.
Retirado de [20].

Existem quatro radioisótopos, emissores β^+ , considerados traçadores biológicos: fluor-18 (^{18}F), carbono-11 (^{11}C), oxigénio-15 (^{15}O) e azoto-13 (^{13}N). As suas características permitem que sejam substituídos facilmente em biomoléculas, não alterando as propriedades das mesmas [21].

Como os radiofármacos são quimicamente indistinguíveis das suas versões não radioativas, o organismo não faz distinção entre ambos. Assim, utilizando estas moléculas marcadas radioactivamente, é possível visualizar diretamente os processos *in vivo* [20].

2.1.2.2 Aniquilação do positrao (β^+)

O radioisótopo emissor β^+ , é utilizado, devido às suas ótimas características tomográficas. Características essas, que derivam da aniquilação do β^+ .

Até iniciar o processo de aniquilação, o β^+ perde a sua Energia Cinética (E_c). Esta perda ocorre através de dispersões de Compton, no tecido adjacente. Após perder a sua E_c , combina-se com um elétron (e^-) do meio e inicia o processo de aniquilação (*Figura 2.13*) [17]. Da aniquilação do β^+ com o e^- , são emitidos dois fótons γ , de 511 KeV, em direções opostas (aproximadamente 180°) (*Figura 2.13*) [17], [18].

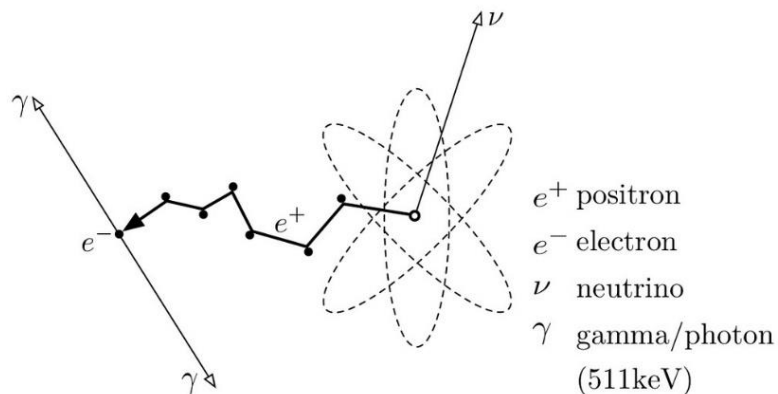


Figura 2.13: Esquema da aniquilação β^+ . Retirado de [22].

São estes fótons que irão permitir formar a imagem final, onde será possível identificar locais de maior ou menor concentração de radiofármaco.

De notar, que a distância percorrida pelo β^+ , durante a perda de E_c , induz uma incerteza na medição do local onde o β^+ é emitido. Esta incerteza, é uma das razões pela qual os scans PET, possuem uma resolução espacial inferior a outras técnicas de imagem (por exemplo CT) [18].

2.1.2.3 Detecção de sinal (Raios γ)

A radiação γ , emitida após a aniquilação do β^+ , é detetada externamente pelos múltiplos detetores dispostos ao redor do paciente (*Figura 2.10*), sendo posteriormente utilizada para determinar a quantidade e a localização da emissão do β^+ (e consequentemente do radiofármaco).

A detecção, da emissão do β^+ , é feita por coincidência. Isto é, se um par de detetores localizados frente a frente, detetarem dois fótons γ dentro de um intervalo de coincidência, podemos afirmar que o ponto de aniquilação está contido na linha que une estes dois detetores [17]. A detecção de várias linhas, passando por um determinado ponto de aniquilação, permite determinar com precisão, as suas coordenadas.

O scan PET, faz uso do facto dos dois fótons γ serem formados simultaneamente, e assim rejeita todos os eventos que não satisfaçam a condição de coincidência temporal. Abrindo, apenas uma pequena janela temporal (9.2-12 ns), referentes ao facto da aniquilação não ocorrer forçosamente no centro do anel de detetores [17], [18].

Os eventos considerados em coincidência, são classificados (*Figura 2.14*) em *true*, *scatter* e *random*.

As coincidências *true*, são consideradas a verdadeira, fonte de sinal. Enquanto que, as coincidências *scatter*, estão relacionadas com o efeito de Compton (*Figura 2.5(d)*), como tal os dois fótons coincidem no tempo, mas a energia de um (ou ambos) fótons possuem uma energia inferior a 511 KeV. Por outro lado, as coincidências *random*, são consideradas coincidências furtivas, ocorrendo quando dois fótons detetados, são provenientes de dois decaimentos β^+ distintos.

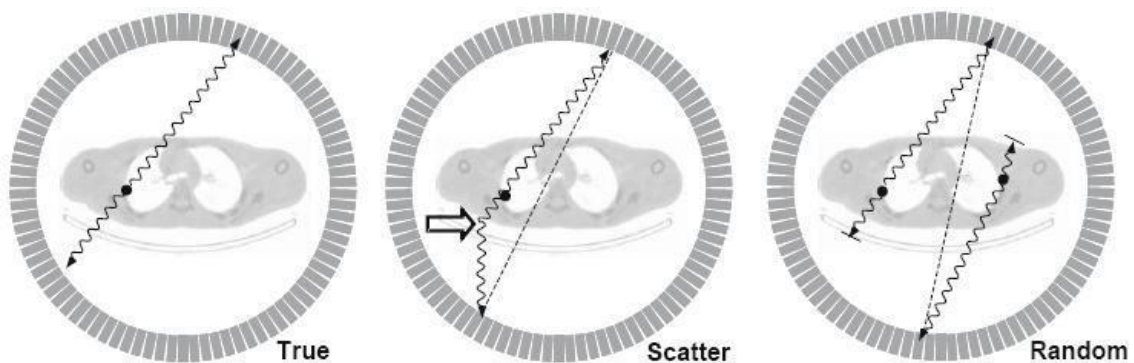


Figura 2.14: Tipos de coincidências, detetadas pelos detetores. Retirado de [23].

As medições *random* e *scatter*, não correspondendo à verdadeira fonte de sinal, são eventos responsáveis pela presença de ruído na imagem final.

Para minimizar o impacto das coincidências *scatter*, utiliza-se normalmente uma janela de energia centrada nos 511 KeV, permitindo assim rejeitar fótons detetados com energias

abaixo do esperado [17]. Permitindo, assim que as coincidências *true* sejam detetadas e destacadas.

A linha que une os dois detetores que detetaram uma determinada coincidência é armazenada num computador, na forma de coordenadas polares. Estes dados, serão posteriormente utilizados na reconstrução de imagem, fornecendo a informação necessária de forma a calcular a quantidade de radiofármaco num dado local.

2.1.2.4 Reconstrução Imagem

Após o armazenamento dos dados brutos (coordenadas polares), é necessário recorrer a algoritmos de reconstrução de imagem, de forma a obter imagens que nos permitam identificar locais de maior e menor presença de radiofármaco.

Entre os principais algoritmos de reconstrução de imagens, utilizados em PET contam-se o *Filtered Back Projection (FBP)* e *Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)*.

O algoritmo FBP parte do mesmo princípio do algoritmo utilizado em reconstrução de imagens CT (*secção 2.1.1.3*). As vantagens deste algoritmo, são a sua simplicidade e rapidez computacional.

Apesar destas vantagens, um algoritmo muito utilizado em reconstrução de imagens PET é o algoritmo OSEM. A sua utilização deriva do facto deste algoritmo possibilitar a criação de imagens de baixo ruído (*Figura 2.15*) [18].

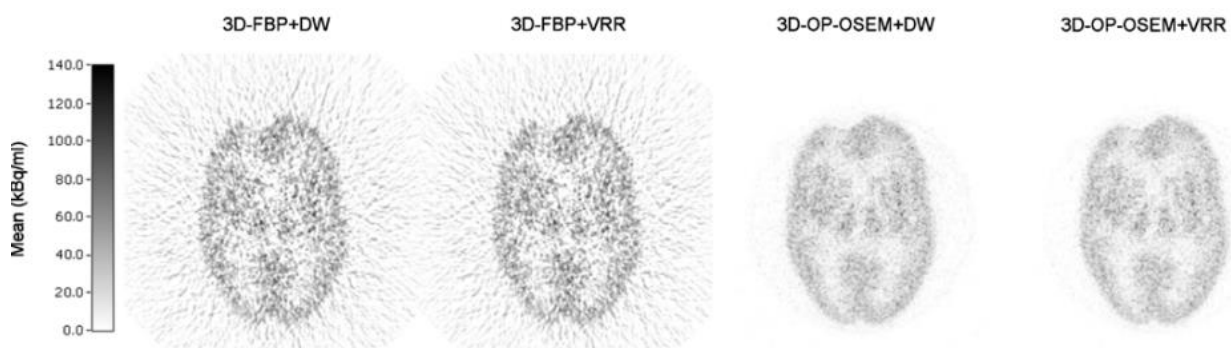


Figura 2.15: Comparação algoritmo FBP e OSEM. Estudo realizado recorrendo a réplicas do fantoma Hoffman. Adaptado de [24].

Este tipo de algoritmo melhora progressivamente a estimativa da distribuição do radiofármaco (imagem). A melhoria na qualidade da imagem deve-se especialmente à

incorporação no processo de reconstrução, de correção aos dados e da resposta espacial do detetor [18].

2.2 FANTOMAS

Os fantasmas são objetos bastante utilizados em física médica, podendo ser utilizados no desenvolvimento e melhoria dos aparelhos de imagem médica, cálculos dosimétricos, avaliação de algoritmos de reconstrução de imagem ou otimização de protocolos.

Atualmente, existe uma grande variedade de fantasmas computacionais (*capítulo ESTADO DE ARTE*) possibilitando a utilização de diferentes metodologias para a sua obtenção.

Neste subcapítulo, irão ser abordados alguns conceitos importantes, utilizados em diferentes metodologias.

Primeiro, será abordado o tema da segmentação (*secção 2.2.1*) e posteriormente a modelação geométrica (*secção 2.2.2*).

Por último, apresentar-se-á uma breve descrição do software, através dos quais se torna possível a realização de simulações de aquisições de imagens com os fantasmas computacionais (*secção 2.2.3*).

2.2.1 Segmentação

O objetivo da segmentação consiste em subdividir uma imagem em regiões de interesse [25].

Os algoritmos de segmentação empregues, servem para extrair as estruturas anatómicas e/ou anomalias detetadas em imagens médicas. A segmentação destas estruturas é mais desafiadora do que a segmentação de simples objetos geométricos, devido à sua elevada variabilidade em termos de tamanho, posição, forma e composição [26].

Os algoritmos de segmentação existentes, baseiam-se em três metodologias: região, classificação e *clustering* [27].

A classificação é uma técnica de reconhecimento de padrões, que utiliza dados de treino. Os dados de treino são imagens segmentadas manualmente, que permitirão formar um algoritmo de segmentação automático.

Clustering é uma técnica de classificação, contudo não necessita de dados de treino para a formulação do algoritmo.

Apesar da existência dos algoritmos automáticos, anteriormente descritos, a maioria dos métodos de segmentação é baseada em algoritmos semiautomáticos, obtidos através de propriedades de região [27].

Nesta subsecção serão retratadas duas das abordagens mais populares, baseadas na metodologia de região. Os algoritmos, aqui retratados, serão: utilização de limiares (*thresholding*) (secção 2.2.1.1) e crescimento de regiões (*region growing*) (secção 2.2.1.2).

2.2.1.1 Utilização de limiares (Thresholding)

Thresholding é um dos algoritmos de segmentação mais simples e rápidos, que permite formar imagens binárias ($g(x, y)$), a partir de uma imagem inicial ($f(x, y)$) [25], [27].

Caso um dado pixel, possua uma intensidade inferior a um *threshold* (T), pré-definido, é lhe atribuído o valor 0. Caso o valor de intensidade, seja superior ao *threshold*, é lhe atribuído o valor 1 (equação (2.6)).

$$g(x, y) = \begin{cases} 0, & \text{se } f(x, y) < T \\ 1, & \text{se } f(x, y) \geq T \end{cases} \quad (2.6)$$

A escolha inadequada do valor de T , leva a resultados de segmentação insatisfatórios.

Assim, para facilitar a escolha deste valor, é possível recorrer ao histograma da imagem (Figura 2.16), ou ao conhecimento prévio dos níveis de cinzento das estruturas de interesse [27].

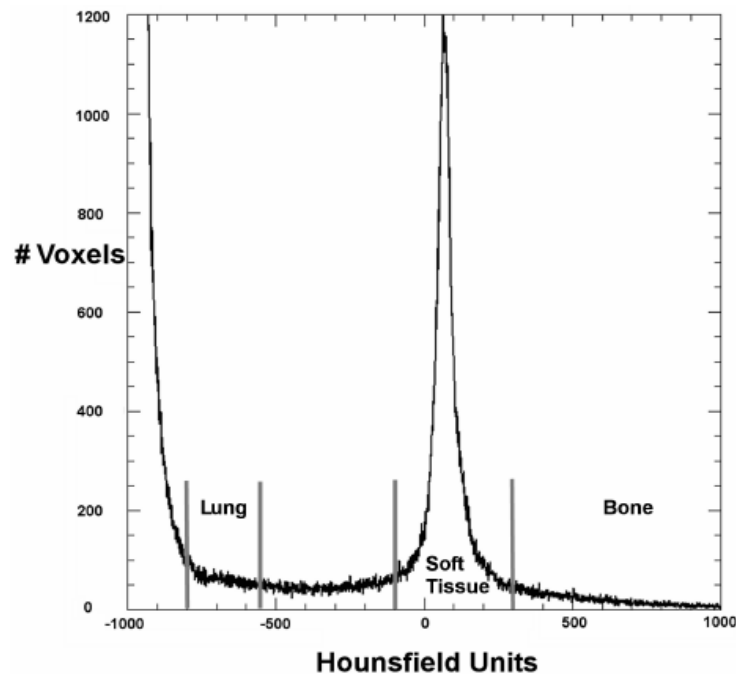


Figura 2.16: Histograma de uma imagem CT de um rato da estirpe nude. Empiricamente, é possível estimar que os valores *threshold* dos ossos são superiores a 200, ... $-100 <$ tecidos moles < 200 e $-800 <$ pulmões < -550 . Adaptado de [28].

O principal problema deste algoritmo de segmentação, ocorre quando se torna difícil decidir qual o valor de *threshold* a utilizar. Esta dificuldade pode surgir caso haja imagens sem picos de intensidade evidentes, ou imagens com níveis de cinzento relativamente semelhantes.

2.2.1.2 Crescimento de Regiões (Region Growing)

Region growing é um método de segmentação interativo, que requer a seleção de alguns pontos (sementes), para iniciar o processo de segmentação semiautomático. Este algoritmo, baseia-se em critérios de similaridade entre a(s) semente(s) e os pixels vizinhos [27].

Nesta abordagem, o utilizador seleciona pontos (sementes) na imagem e uma região começa a ser construída por agregação de pixels vizinhos, que contemplam um certo critério de similaridade.

Alguns dos critérios de similaridade, que podem ser utilizados são: intensidade, forma, tamanho e cor [25]. Para efeitos de exemplificação, consideremos como critério de similaridade, a intensidade do pixel.

Considerando, então, como critério de similaridade, a intensidade do pixel, um pixel é anexado a uma região (*equação (2.7)*), caso a diferença entre a intensidade de um pixel vizinho ($f(x, y)$) e a intensidade média da região (μ_{RC}) seja inferior a um dado nível de tolerância (T).

$$|f(x, y) - \mu_{RC}| \leq T \quad (2.7)$$

O valor médio da intensidade de uma região, é utilizado como critério para determinar se um pixel vizinho deve, ou não, ser incluído na região. A utilização deste valor permite minimizar a dependência da região em relação à semente escolhida.

Caso se utilize o valor da intensidade da semente e não o valor médio da intensidade da região, a região final pode diferir (*Figura 2.17(c), (d)*).

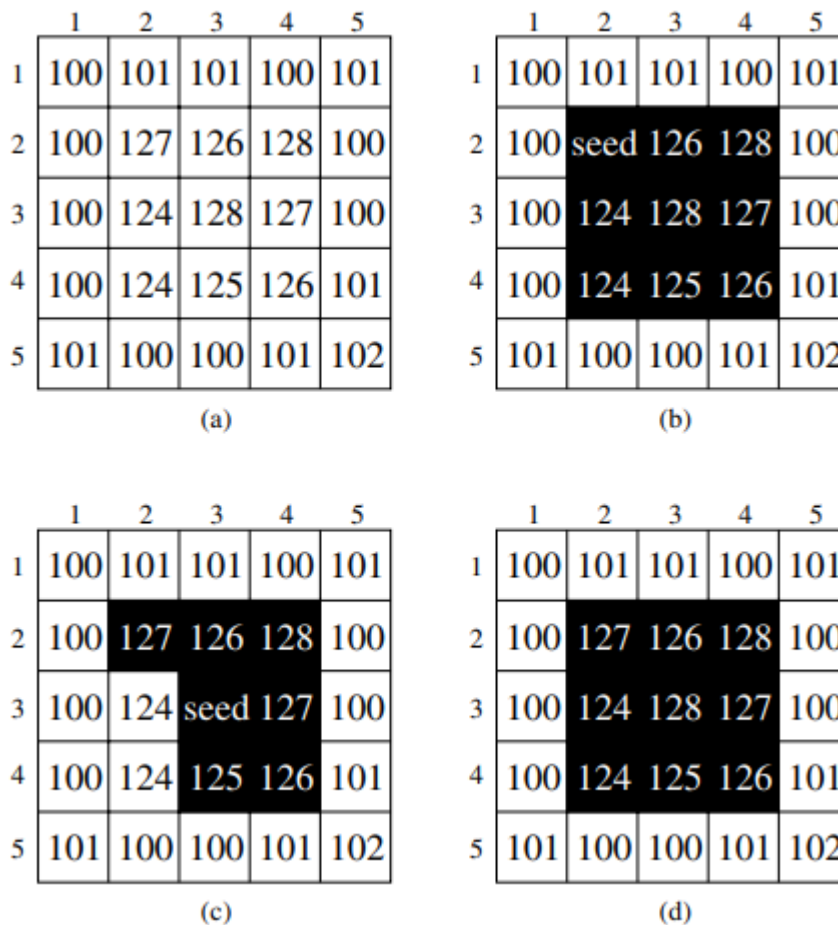


Figura 2.17: Exemplo do desempenho do algoritmo *region growing*, utilizando diferentes sementes e um critério de tolerância ($T = 3$). (a) Imagem original; (b) Região obtida com semente em (2,2); (c) Região obtida com semente em (3,3); (d) Região obtida utilizando o valor médio da intensidade dos pixels da região, utilizando como semente qualquer pixel dentro da região a negro. Retirado de [29].

A desvantagem deste método, provém de o resultado final da segmentação possuir uma dependência forte da seleção das sementes. Sendo esta seleção protagonizada pela própria pessoa, significa que a segmentação obtida depende consideravelmente da escolha do utilizador [27].

2.2.2 Modelação Geométrica

Modelação geométrica é um termo aplicado a técnicas tridimensionais de *Computer-Aided Design (CAD)*.

CAD é o nome dado a softwares computacionais, utilizados para facilitar a formulação de um projeto e/ou desenho técnico em áreas como engenharia, arquitetura ou design. Antes do aparecimento destes softwares o desenho técnico era realizado manualmente, o que tornava todo o processo de desenvolvimento de produtos/projetos bastante moroso. No entanto, com o aparecimento destes softwares foi possível diminuir, substancialmente, o tempo e custos associados ao desenvolvimento de novos projetos.

Existem três tipos de modelação geométrica (*Figura 2.18*): modelação *wireframe*, modelação de superfície e modelação de sólidos. Cada método tem os seus próprios recursos para garantir a visualização e análise do modelo tridimensional [30].

A modelação *wireframe* é a forma mais simples utilizada para representar a geometria de um objeto. Nesta representação, os objetos são descritos por um conjunto de linhas (arestas) que permitem definir as bordas do objeto. A principal vantagem desta técnica prende-se com a velocidade na exibição dos modelos, uma vez que, apenas necessita exibir um conjunto de linhas. No entanto, neste tipo de representação, as linhas de detalhe ocultas são exibidas (*Figura 2.18(a)*), o que torna por vezes, o modelo confuso e desorientador [30].

A modelação de superfície é mais sofisticada, do que a modelação *wireframe*. Isto deve-se ao facto dos modelos de superfície, para além de definirem as bordas do objeto, permitirem também definir as superfícies que constituem os objetos (*Figura 2.18(b)*) [30].

A modelação de sólidos, tem sido objeto de inúmeras pesquisas nos últimos anos.

O objetivo, passa por: tentar modelar objetos complexos, recorrendo a sólidos tridimensionais.

Os objetos, gerados a partir deste tipo de modelação, levam o utilizador a um nível de realismo superior aos permitidos pela modelação de superfície ou *wireframe* (Figura 2.18(c)) [30].

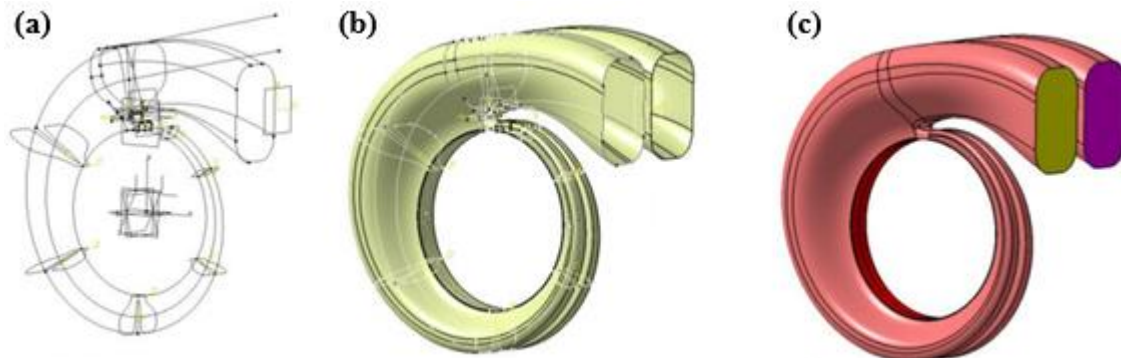


Figura 2.18: Modelação geométrica. (a) Modelação *wireframe*; (b) Modelação de superfície; (c) Modelação de sólido. Adaptado de [31].

Na modelação de sólidos existem dois métodos principais, utilizados em softwares CAD modernos. Sendo eles: Geometria Sólida Construtiva (CSG) (secção 2.2.2.1) e Representação de Fronteira (BREP) (secção 2.2.2.2).

2.2.2.1 Geometria Sólida Construtiva (CSG)

CSG é uma técnica utilizada em modelação de sólidos. Esta técnica permite representar objetos complexos recorrendo à fusão de objetos tridimensionais, geometricamente simples, chamados primitivas (prisma retangular, cilindro, cone, esfera e toro). A fusão de primitivas, é feita recorrendo a operações booleanas. As operações booleanas permitidas, neste tipo de técnica são: união (\cup), interseção (\cap) e diferença ($-$) [32].

A modelação CSG, permite representar objetos, a partir de um conjunto de primitivas hierarquicamente estruturadas (Figura 2.19). A árvore binária é constituída por primitivas e operadores booleanos. As primitivas são representadas pelas folhas da árvore e os objetos mais complexos, pelos nós. A raiz da árvore representa o objeto finalizado. De notar, que cada primitiva tem associada uma transformação tridimensional, onde se especifica a posição, orientação e dimensão [32], [33].

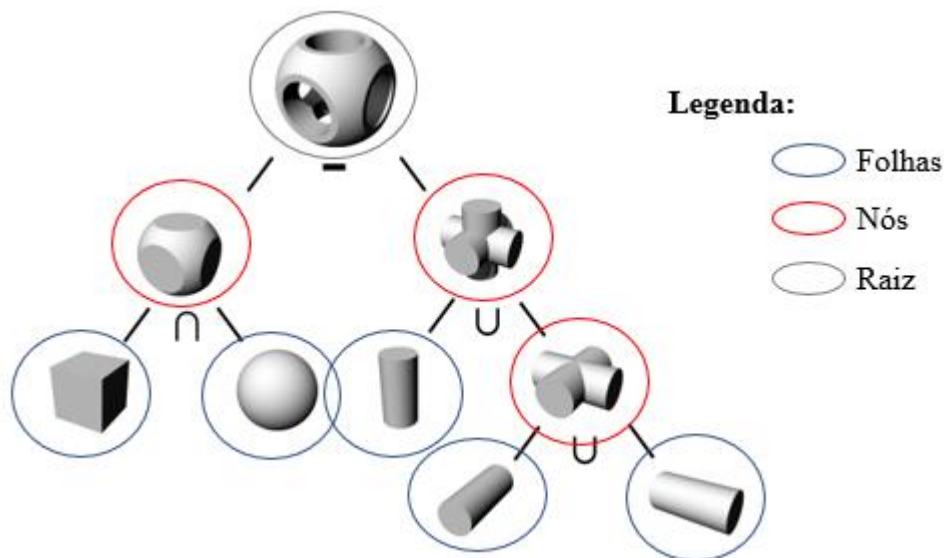


Figura 2.19: Árvore binária utilizada em modelação CSG. Adaptado de [34].

As principais vantagens da utilização deste tipo de modelação correspondem à sua simplicidade e facilidade de utilização. Contudo, a presença de um conjunto limitado de operações (3) e primitivas (5) limita as possibilidades de criação de objetos cada vez mais complexos [33].

2.2.2.2 Representação de Fronteira (BREP)

BREP é um dos métodos mais utilizados em modelação de sólidos. Este método, permite representar objetos através das suas fronteiras. Esta representação, é obtida baseada no princípio de que qualquer objeto é limitado por um determinado conjunto de superfícies (polígonos).

A estrutura de dados, inerente ao método BREP, pode ser dividida em dois grupos (*Figura 2.20*): topologia (define a estrutura do objeto) e geometria (define a forma do objeto). Os principais elementos responsáveis pela topologia são: faces (delimitadas por arestas), arestas (delimitadas por vértices) e vértices. Enquanto que os elementos responsáveis pela geometria são: superfícies (definidas por um conjunto de faces), curvas (definidas por um conjunto de arestas) e pontos (coordenadas referentes aos vértices) [35], [36].

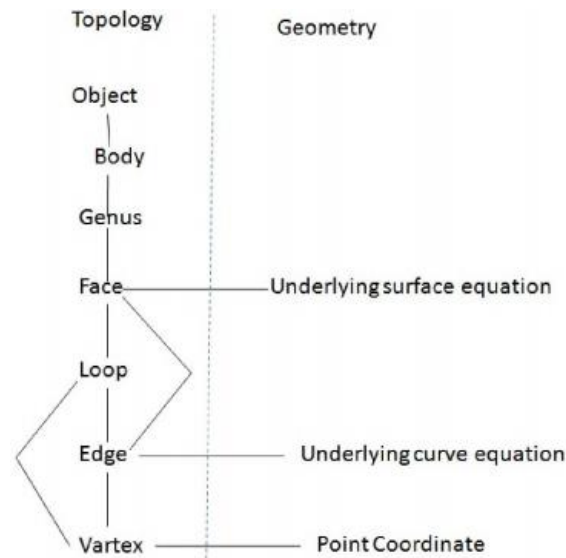


Figura 2.20: Estrutura de dados utilizada em métodos de modelação BREP. Retirado de [36].

A principal desvantagem da modelação BREP, quando comparada à modelação CSG, deve-se à sua complexidade. Isto é, na modelação BREP é necessário definir cada superfície pertencente a um dado volume, enquanto na modelação CSG o volume é definido recorrendo, diretamente, a sólidos geometricamente simples.

Assim, tal como é possível observar na *Figura 2.21*, a construção do objeto, recorrendo à modelação CSG, é conseguida através da utilização de apenas três primitivas (prisma e dois cilindros), enquanto que, a representação do mesmo objeto recorrendo à modelação BREP exige a definição de sete primitivas (superfícies) [37].

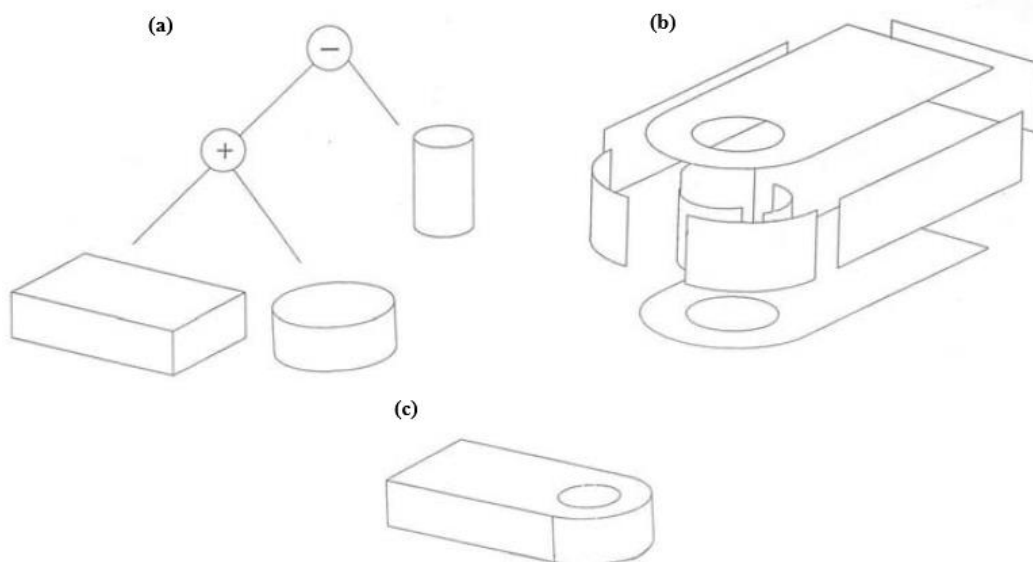


Figura 2.21: Modelação de um objeto complexo. (a) Construído por modelação CSG; (b) Construído por modelação BREP; (c) Objeto finalizado. Adaptado de [35].

Apesar da desvantagem anteriormente referida, existe uma vantagem na modelação BREP, que a torna na técnica de modelação de sólidos mais interessante.

A grande vantagem apontada a esta técnica corresponde à sua versatilidade. Esta versatilidade resulta do facto das primitivas utilizadas nesta técnica, superfícies, tornarem o modelo flexível e, para além disto, permitem a utilização de um número de operações superior.

Para além de operações booleanas, é possível aplicar operações às faces que definem o modelo, como por exemplo, extrusão (permite criar objetos, a partir da seleção de uma face no objeto original), *blending* (permite misturar dois objetos, que partilhem uma dada aresta) ou *shelling* (permite eliminar, certas faces pertencentes a um dado objeto) [38].

De entre os vários tipos de modelação BREP, consideremos os seguintes: *Polygon Mesh* (secção 2.2.2.2.1) e *Non-Uniform Rational B-Spline (NURBS)* (secção 2.2.2.2.2). Esta escolha, deriva da utilização destes conceitos, ao longo desta dissertação.

2.2.2.2.1 Polygon Mesh

Polygon mesh é um modelo de representação geométrica, de sólidos, que descreve as superfícies dos objetos, através de um conjunto de polígonos. Neste modelo, enumera-se um conjunto de faces (polígonos), arestas e vértices, interligados numa malha, que no seu conjunto permite definir a fronteira dos objetos [33], [39].

Cada polígono, é descrito por uma sequência ordenada e fechada de pelo menos, três vértices ou arestas. Cada aresta, por sua vez, permite interligar dois vértices e é partilhada por, no mínimo, dois polígonos adjacentes. Cada vértice, deve ser partilhado por, no mínimo, duas arestas.

O problema deste modelo de representação, ocorre quando os objetos a modelar, apresentam faces não planas.

Tomando como exemplo, a representação tridimensional, de um cilindro (*Figura 2.22*).

A representação deste objeto geométrico, exige a representação das suas duas bases circulares. Cada círculo da base, pode ser aproximado por um polígono regular, com número infinito de arestas. Contudo, na prática, este número de arestas está reduzido ao

finito, como tal é necessário um número de arestas suficientemente elevado, para que a representação do polígono tenha realmente a aparência de um círculo [33].

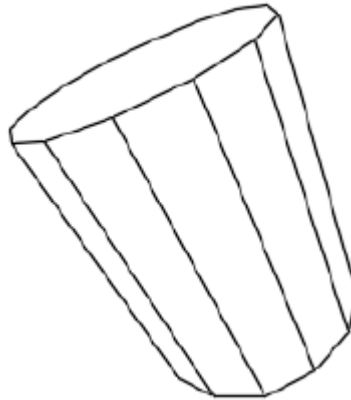


Figura 2.22: Representação de um cilindro, recorrendo ao modelo *polygon mesh*. Retirado de [33].

Resumindo, o modelo *polygon mesh*, quando utilizado na modelação de sólidos que apresentem faces não planas, conduz a representações aproximadas das fronteiras. Estas aproximações, serão tanto mais precisas quanto maior for o número de arestas utilizadas.

2.2.2.2.2 Non-Uniform Rational B-Spline (NURBS)

Tendo em conta a limitação do modelo *polygon mesh*, na representação de objetos com faces não planas, surgiu uma solução que veio facilitar a representação deste tipo de objetos.

A solução encontrada passou por empregar técnicas especiais que fazem uso de representações matemáticas, como é o caso do modelo NURBS [33].

A modelação NURBS utiliza métodos matemáticos para definir curvas e superfícies, cada uma das quais é composta por um conjunto de superfícies. Superfícies essas, que são compostas por múltiplas curvas NURBS [40].

As curvas NURBS baseiam-se em funções *B-spline*, que permitem formar curvas a partir da definição de pontos de controlo.

As curvas *B-spline* são definidas por quatro parâmetros (*Figura 2.23*): grau do polinómio (função base - permite definir a curvatura), pontos de controlo (responsáveis por alterar a forma da curva), pesos (aplicados a cada ponto de controlo) e vetor de nós (pontos colocados equidistantemente, que pertencem, obrigatoriamente, à curva) [41].

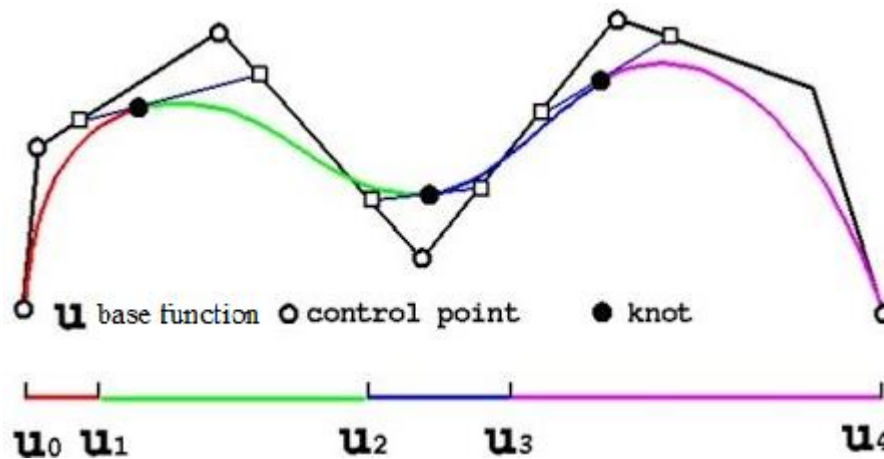


Figura 2.23: Criação de uma curva *B-spline*. Adaptado de [42].

A junção de todas estas curvas, permite formar as superfícies NURBS (*Figura 2.24*). O conjunto destas superfícies, permite definir o objeto tridimensional.

Para além de formarem as superfícies, estas curvas têm outro papel importante, uma vez que, são estas as responsáveis pela flexibilidade do modelo NURBS.

A flexibilidade do modelo NURBS provém do facto das curvas baseadas em funções *B-Spline*, poderem sofrer alterações no seu formato, através da alteração no grau da função base, na localização dos pontos de controlo, no peso nos pontos de controlo ou no número de nós.

Dependendo da interface CAD, a edição pode ser realizada, recorrendo aos pontos de controlo (mais intuitivo), ou por meio de ferramentas de nível superior (grau da função, peso e nós).

Observando a *Figura 2.24*, que apresenta uma esfera obtida por métodos de modelação NURBS e *polygon mesh*, podemos concluir, que de facto, a modelação NURBS produz objetos com um grau de suavidade bastante superior, aos produzidos por métodos de *polygon mesh*.

Na realidade, a modelação *polygon mesh*, torna-se útil em contexto de prototipagem, onde não é necessário um elevado grau de detalhe. Enquanto que, a modelação NURBS, devido ao facto de permitir definir objetos, com um grau de suavidade bastante superior, é utilizada, com elevada frequência, na geração de modelos de animais, pessoas, carros, entre outros.

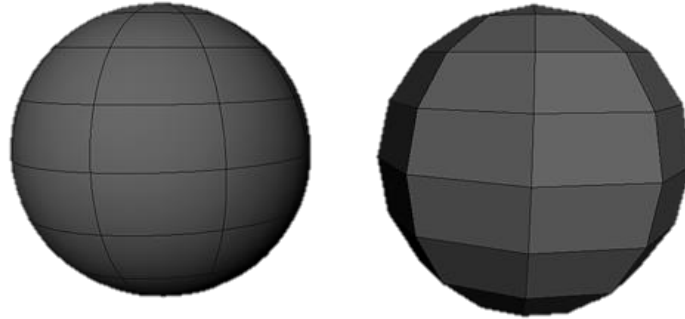


Figura 2.24: Representação de uma esfera. (Esquerda) Modelação NURBS; (Direita) Modelação *polygon mesh*, obtida através da utilização do mesmo número de pontos e subdivisões. Adaptado de [43].

2.2.3 Simulações de Monte Carlo (MC)

Simulação de MC é um método estatístico que utiliza amostragens aleatórias no cálculo do comportamento de sistemas físicos, matemáticos ou biológicos [44].

Uma das áreas onde este tipo de simulação é bastante utilizada é a física médica. Esta ferramenta é utilizada no desenvolvimento e melhoria dos aparelhos de imagem médica, cálculos dosimétricos, avaliação de algoritmos de reconstrução de imagem e otimização de protocolos [45].

Nos cálculos MC, algumas informações *a priori* sobre os processos físicos são necessárias. Estas informações resultam da realização de inúmeras atividades experimentais sobre variados processos físicos e, normalmente, são expressas na forma de funções de densidade de probabilidade (*PDFs*) [46].

A produção, interação com a matéria e dispersão dos fótons, são simulados através da amostragem das *PDFs*, simulações essas, que permitem estimar parâmetros físicos, difíceis de aproximar em atividades experimentais [47].

Atualmente, existem dois tipos de código MC, que permitem a realização de simulações SPECT e PET. Os dois tipos de código, existentes, são: códigos específicos e códigos gerais.

Os códigos específicos são bastante poderosos no seu design rígido, contudo, não possuem um grande nível de detalhe nem são flexíveis o suficiente, para permitir simulações realistas de geometrias de detetores utilizados em tomografia de emissão.

Os códigos gerais, de física nuclear, são amplamente utilizados em simulações SPECT e PET. Deste tipo de códigos, fazem parte *Electron Gamma Shower versão 4 (EGS4)*, *Monte Carlo N-Particle (MCNP)* ou *GEometry ANd Tracking (GEANT4)*. Estes códigos são amplamente utilizados e testados, pelo que estão em constante evolução.

Comparando os diferentes códigos, conclui-se que a maior utilização dos códigos gerais se deve ao facto de possuírem menos limitações. Por exemplo, os processos que ocorrem no colimador podem ser simulados em códigos gerais, enquanto que, geralmente, os códigos específicos utilizam um modelo paramétrico. Para além disto, o design não específico dos códigos gerais, permite a criação de câmeras SPECT e PET não convencionais, o que é impossível de realizar em códigos específicos, que possuem geometrias rígidas.

Até ao início dos anos 2000, não existia qualquer software considerado padrão na simulação de MC de tomografias de emissão. Contudo, o surgimento, em 2004, de um software denominado *Geant4 Application for Tomographic Emission (GATE)*, veio revolucionar este tipo de simulações, tornando-se o software padrão.

O GATE faz uso do código de física nuclear GEANT4, ajustando-o para simular aquisições SPECT e PET. Este software, tira vantagem de todos os recursos disponibilizados pelo código GEANT4, nomeadamente, modelos físicos rigorosamente validados, informações básicas acerca do tempo de ocorrência de eventos, modelação geométrica e ferramentas de visualização. Para além disto, o GATE utiliza uma linguagem script, o que facilita a projecção de simulações de SPECT e PET, por parte do utilizador (*Figura 2.25*).

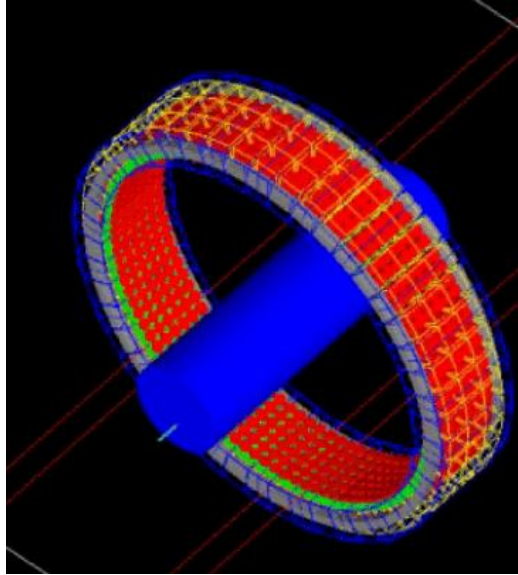


Figura 2.25: Scanner PET formado a partir do software GATE. Cinzento – blindagem; Verde – detetores; Vermelho – tubos fotomultiplicadores; Amarelo – guias de luz; Azul – objeto cilíndrico sob o qual se adquirirá a imagem. Adaptado de [48].

3: ESTADO DE ARTE

3.1 HISTÓRIA

3.1.1 Fantomas Físicos

Após a descoberta, em 1927, de que a exposição prolongada e desmedida à radiação produzia efeitos genéticos e aumentava a probabilidade de desenvolver cancro [49], houve a necessidade de produzir objetos capazes de mimetizar as características do corpo humano, de forma a serem utilizados como substitutos em testes radioativos surgindo assim, em meados dos anos 30, os primeiros fantomas físicos.

Numa primeira fase, a produção destes objetos, tinha como principal objetivo encontrar materiais capazes de mimetizar o tecido humano. Como tal, estes primeiros fantomas eram bastantes limitados do ponto de vista anatómico. Eram constituídos, essencialmente, por reservatórios cheios de água ou blocos de cera capazes de ser utilizados em testes a fontes radioativas [5].

Por volta dos anos 50, uma nova preocupação abateu-se na comunidade científica, surgindo a necessidade de desenvolver fantomas mais realistas do ponto de vista anatómico, tendo ainda em mente que os materiais substitutos encontrados até então ainda eram bastante limitados.

Os primeiros fantomas físicos, antropomórficos, mais realistas do ponto de vista anatómico, surgiram nos anos 60. Os percursos desta nova geração de fantomas, foram Stacey e Alderson, que criaram, respetivamente, os fantomas Temex [50] e Rando [51].

O fantoma Rando (*Figura 3.1*), criado para simular um adulto, era dividido em 36 fatias. A sua base era constituída por borracha sintética de isocianato e o pulmão por resina epóxi possuindo também um esqueleto natural. Cada fatia possuía pequenos orifícios, onde era permitido colocar dosímetros termoluminescentes (*TLDs*) responsáveis por medir a atividade acumulada ao longo do estudo radioativo [5].



Figura 3.1: Fantoma Alderson *RANDO*. Adaptado de [5].

Com o passar dos anos, novos fantomas físicos foram desenvolvidos, tornando-se cada vez mais complexos e fidedignos, muito graças ao desenvolvimento de novos materiais, capazes de mimetizar com maior rigor o corpo humano.

No entanto, apesar de todo este desenvolvimento, os fantomas físicos antropomórficos, têm algumas desvantagens que não permitem o seu uso em larga escala. Essas desvantagens prendem-se com o facto de serem caros e exigirem a aplicação de complexos procedimentos relacionados com segurança radioativa, tornando assim o processo bastante moroso e fastidioso.

3.1.2 Fantomas Computacionais

O aparecimento, nos anos 40, da primeira geração de computadores, e de métodos de simulação de Monte Carlo (*MC*) (*secção 2.2.3*), inicialmente utilizados em estudos de armas nucleares, potenciou o aparecimento de um novo tipo de fantomas, os fantomas computacionais.

Os primeiros apareceram nos anos 60.

Este tipo de fantomas possibilita a definição não só de toda a estrutura externa, mas também dos órgãos em termos de volume, massa, forma, densidade e composição química.

As grandes vantagens quando comparados com os fantasmas físicos, são a sua versatilidade, eficiência, precisão e segurança.

Apesar de já existirem há mais de 60 anos, o primeiro grupo de investigadores ligados à produção deste tipo de fantasmas apenas foi formado no início dos anos 90, quando os computadores passaram a assumir um papel determinante na investigação científica [5].

O aparecimento destes grupos de trabalho potenciou o aparecimento de novos fantasmas computacionais. Estima-se, segundo Xu [52], que até ao início da década de 90, apenas tinham sido produzidos cerca de 38 fantasmas. Mas com o início do século XXI, novas técnicas e softwares mais avançados foram desenvolvidos, proporcionando um crescimento substancial no número de fantasmas produzidos (*Figura 3.2*).

Segundo Xu [52], até 2014 cerca de 410 fantasmas computacionais foram reportados, muito fruto da crescente importância da sua utilização em áreas como a imagem médica, radioterapia e dosimetria.

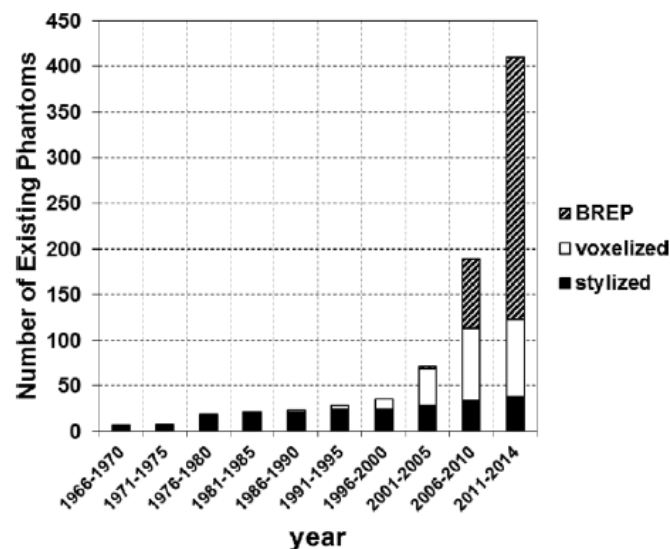


Figura 3.2: Crescimento do número de fantasmas computacionais, desde 1966 até 2014. Retirado de [52].

Xu foi o primeiro a oficialmente agrupar cronologicamente e tecnicamente os fantasmas computacionais. Dividindo-os em 3 gerações (*Figura 3.3*):

- **Stylized**, desenvolvidos nos anos 60, muito utilizados até ao início dos anos 2000, formados por geometria sólida construtiva (CSG) (*secção 2.2.2.1*);
- **Voxel**, desenvolvidos nos anos 80, baseados na segmentação (*secção 2.2.1*) de imagens médicas;
- **BREP**, desenvolvidos no início de 2000, também se baseiam na segmentação de imagens médicas, mas com acréscimo, de as superfícies dos segmentos serem definidas por *Non-Uniform Rational B-Spline* (NURBS) (*secção 2.2.2.2.2*) ou *Polygon Meshs* (*secção 2.2.2.2.1*), conferindo-lhes flexibilidade;

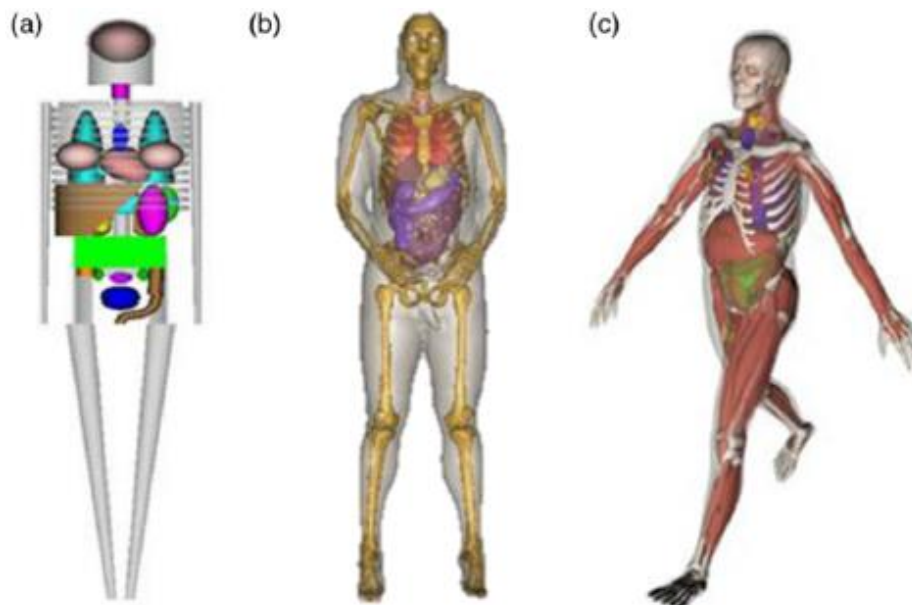


Figura 3.3: Gerações de fantasmas computacionais. (a) *Stylized*; (b) *Voxel*; (c) *BREP*. Adaptado de [52].

3.2 FANTOMAS STYLIZED (1960 - 2000)

A primeira geração de fantasmas computacionais, chamada *Stylized*, foi inicialmente criada com o intuito de averiguar a dose de radiação depositada em diferentes órgãos, aquando da utilização de fontes internas de radiação.

Os percursores deste tipo de fantasmas foram Fisher e Snyder, que no início dos anos 60 apresentaram o primeiro fantoma computacional antropomórfico, denominado *Fisher-Snyder adult phantom* (*Figura 3.4(a)*).

Recorrendo a técnicas de modelação CSG (*secção 2.2.2.1*), estes investigadores foram capazes de criar um fantoma computacional formado por 3 regiões (*Figura 3.4(a)*). Sendo elas: cabeça e pescoço, tronco e pernas. O grande problema deste fantoma deriva do facto de ser um fantoma homogéneo, e como tal não apresentar nenhuma descrição do esqueleto, ou órgãos, que inevitavelmente fazem parte do corpo humano [5], [53].

Tendo em conta esta limitação, no final da década de 60, Snyder criou o primeiro fantoma heterogéneo, denominado *MIRD-5 phantom* [54]. Este fantoma era composto por esqueleto, pulmões e tecido adjacente (tecidos moles), sendo também ele baseado em técnicas de modelação CGS. No final da década de 70, Snyder aprimorou o seu fantoma, tendo desenvolvido um fantoma com cerca de 20 órgãos (*Figura 3.4(b)*).

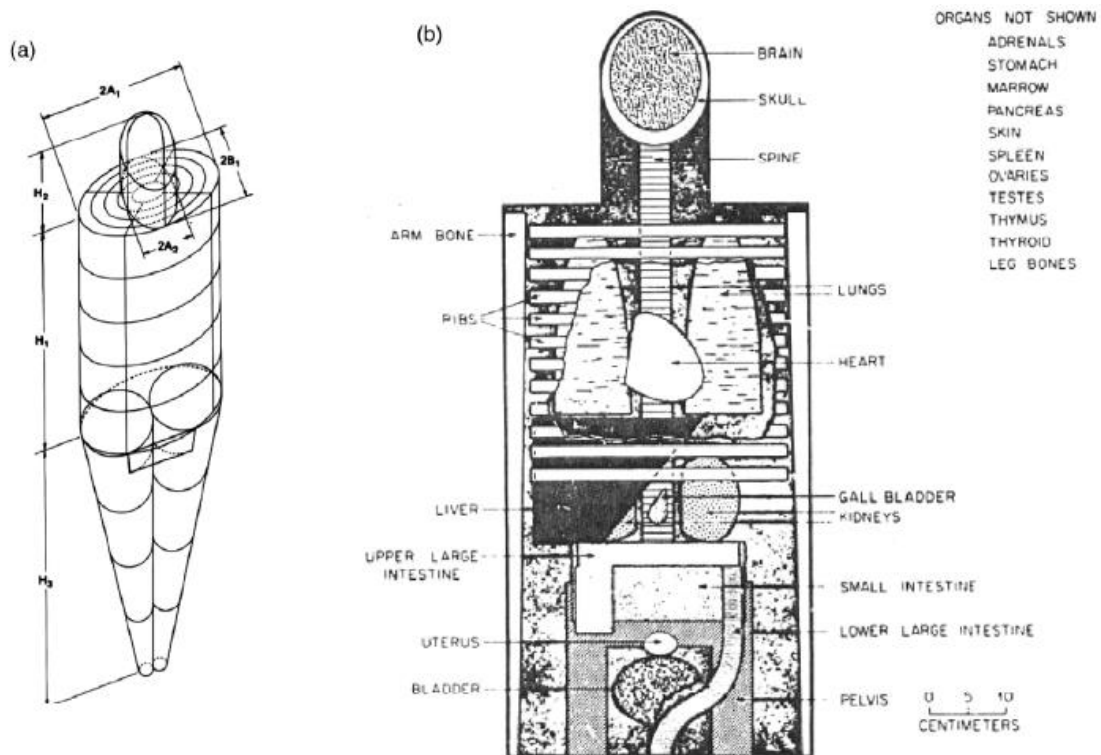


Figura 3.4: Fantomas Stylized. (a) Fisher-Snyder adult phantom; (b) MIRD-5 phantom.

Adaptado de [52].

Esta geração de fantomas foi utilizada durante mais de 40 anos. Foi inicialmente bastante importante, pois tornou possível a realização de simulações computacionais de *MC* durante os tempos onde os computadores eram pouco eficientes. Contudo, o facto da anatomia do corpo humano ser demasiado complexa para ser representada por simples objetos geométricos, forçou o aparecimento de uma nova geração de fantomas.

3.3 FANTOMAS VOXEL (1960 - 2000)

O desejo de criar fantasmas mais realistas do ponto de vista anatômico, era considerado uma prioridade, no entanto, este desígnio só foi possível de concretizar no início dos anos 80. O aparecimento, de novas tecnologias de imagem, CT (*secção 2.1.1*) e MRI, permitiram, pela primeira vez visualizar e armazenar as estruturas internas do corpo humano, em 3D, dando o mote para o aparecimento de uma nova geração de fantasmas computacionais, denominados *voxel* ou *voxelizados*.

A unidade base para o desenvolvimento deste tipo de fantasmas é o *voxel*, que corresponde à representação 3D de um *pixel*. O *voxel* possui um formato em cuboide, um dos objetos geométricos utilizados em modelação *CSG*. Contudo, ao contrário dos fantasmas *Stylized*, criados através de modelação *CSG*, nos fantasmas *voxel* cada região é definida através da junção de imensos cuboides de pequenas dimensões, conferindo-lhe uma maior capacidade na representação da anatomia de um dado corpo [52].

Geralmente, para a criação deste tipo de fantasmas, são necessários os seguintes passos:

- (1) Aquisição de imagens anatômicas (exemplo: *CT*, *MRI*) de corpo inteiro;
- (2) Segmentação (*secção 2.2.1*) dos diferentes órgãos ou tecidos de interesse, através da atribuição de um dado número de identificação a cada *pixel*;
- (3) A cada região anteriormente segmentada atribui-se o seu valor de densidade e composição química;
- (4) Proceder-se ao registo dos cortes segmentados, criando um volume 3D (*Figura 3.5*);

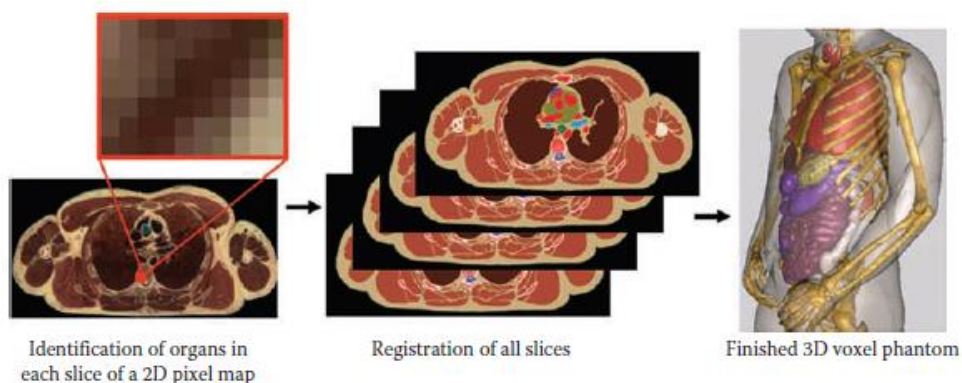


Figura 3.5: Iterações até à criação de um fantasma *Voxel*. Retirado de [5].

De facto, como é possível observar na *Figura 3.6*, os fantasmas voxelizados permitiram representar de uma forma mais realista as estruturas internas de um corpo. Contudo, este tipo de estratégia ainda apresenta alguns desafios, nomeadamente o facto do processo de obtenção ser bastante moroso e fastidioso, devido à segmentação ser feita, quase na totalidade, manualmente. Para além disto, existem estruturas internas, que devido ao seu baixo contraste na imagem, tornam-se quase impossíveis de segmentar.



Figura 3.6: Comparação anatómica. (Esquerda) Fantoma *Stylized*; (Direita) Fantoma *Voxel*. Adaptado de [54].

A grande limitação apontada a este tipo de fantasmas, deriva da utilização, na segmentação, de imagens médicas de um dado indivíduo. Assim, o que iremos obter após esta segmentação, corresponde a um fantoma específico para aquele indivíduo. Ou seja, fantasmas obtidos a partir de diferentes conjuntos de imagens, podem ter diferenças substanciais, não representando a população em geral [5].

Tendo em conta a variabilidade de indivíduo para indivíduo, surgiu a necessidade de criar fantasmas com capacidade de serem deformados, tendo como intenção fazer o *match* de indivíduo para indivíduo, em termos de massa, altura, ou até mesmo de movimentos intrínsecos, como por exemplo, movimentos respiratórios ou cardíacos. Tudo isto potenciou o aparecimento de uma nova geração de fantasmas computacionais.

3.4 FANTOMS BREP (2000 - PRESENTE)

A intenção de deformar um dado fantoma e o facto de um fantoma definido por voxels não permitir aplicar estas deformações, potenciou a criação de uma nova geração de fantasmas computacionais, denominados *BREP*.

Este tipo de fantomas é formado através da utilização de métodos NURBS (*secção 2.2.2.2.2*) ou *Polygonal Mesh* (*secção 2.2.2.2.1*), também denominadas de técnicas BREP (*secção 2.2.2.2*).

Comparando estes fantomas com os fantomas *voxel*, os fantomas *BREP* possuem uma elevada capacidade de deformação, devido ao incremento de novas operações. Para além de realizar operações booleanas, permitem também, por exemplo, a aplicação de extrusão, *blending* ou *shelling* e assim a inclusão de características anatómicas mais complexas.

O precursor deste tipo de fantomas foi Segars, que no início dos anos 2000, apresentou o primeiro fantoma dinâmico, baseado em métodos *NURBS*, denominado *NURBS-based Cardiac-Torso (NCAT)* [53]. A criação deste fantoma significou um grande avanço, uma vez que para além de ser anatomicamente realista, foi também desenvolvido para mimetizar alguns dos movimentos corporais intrínsecos, como o movimento cardíaco e respiratório.

No desenvolvimento deste fantoma, Segars, recorreu a:

- (1) Segmentação, de todos os órgãos presentes na região torácica: utilizando dados *CT* de corpo inteiro, cada órgão da região torácica foi segmentado manualmente, obtendo-se assim um fantoma estático realista do ponto de vista anatómico;
- (2) Aplicação de *NURBS* a cada superfície segmentada: após segmentação de todos os órgãos da região torácica, recorreu a um software *Computer-Aided Design (CAD)* (*secção 2.2.2*), onde aplicou *NURBS* a cada superfície segmentada, ou seja, colocou diferentes pontos de controlo ao longo dos órgãos, *Figura 3.7(a)*;
- (3) Estudo do movimento cardíaco e respiratório: recorrendo a dados de *4D tagged MRI* e de *respiratory-gated CT*, estudou, respetivamente, os movimentos cardíacos e respiratórios, ao longo do tempo. Deste estudo, resultou o tipo e o grau de movimento necessários aplicar a cada órgão, de modo a criar um fantoma dinâmico;
- (4) Aplicação de deformações aos órgãos influenciados pelo movimento cardíaco ou respiratório: após a análise dos dados, aplicou os movimentos previstos a cada órgão. A simulação de movimento, foi conseguida aplicando transformações aos pontos de controlo (*Figura 3.7*), que definem cada órgão;

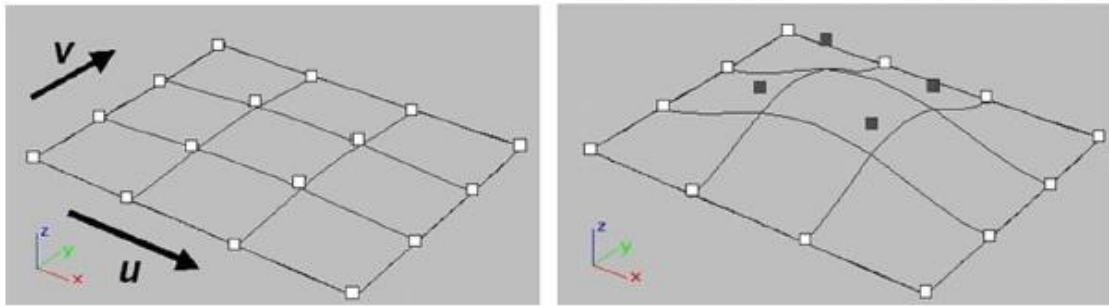


Figura 3.7: Estrutura *NURBS*. (Esquerda) Disposição normal dos pontos de controle; (Direita) Pontos controle a sombreado deformados, alterando a forma da superfície. Retirado de [55].

Tendo como base as mesmas metodologias anteriormente descritas, Segars desenvolveu também um fantoma dinâmico de um rato, ao qual deu o nome de *4-D Mouse Whole-Body (MOBY)* [55].

Tal como o fantoma NCAT, o fantoma MOBY é definido por *NURBS*, conferindo-lhe a flexibilidade necessária para que o utilizador o molde da forma que bem pretenda. Este fantoma possui também mimetizados os movimentos cardíacos e respiratórios (*Figura 3.8*).

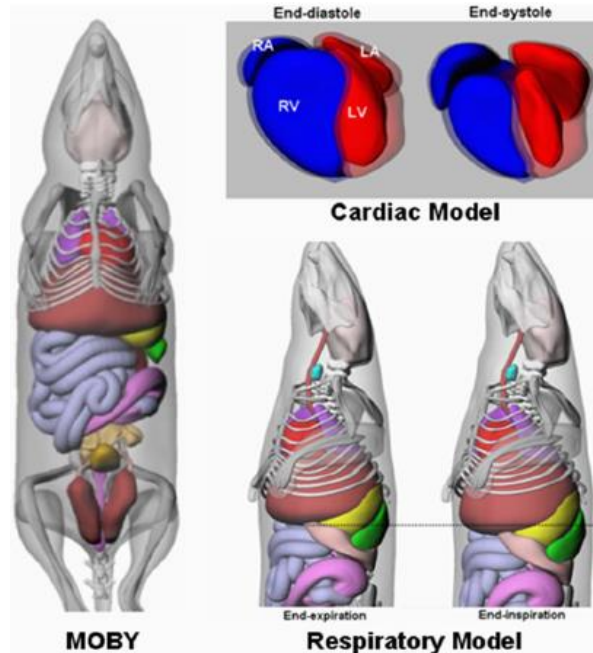


Figura 3.8: Fantoma MOBY e os modelos cardíaco e respiratório mimetizados. Retirado de [55].

Resumindo, o aparecimento dos fantasmas *BREP*, trouxe um aperfeiçoamento no realismo dos fantasmas computacionais dada a anatomia do fantoma ser obtida a partir da segmentação de imagens médicas, tornando-o assim anatomicamente realista. Para além disto, com o acréscimo de *NURBS* ou *Polygon Meshs* às superfícies segmentadas, o fantoma adquire a flexibilidade necessária para reproduzir variações anatómicas, ou mimetizar movimentos intrínsecos.

3.5 RESUMO

A descoberta de que a exposição à radiação produzia efeitos nocivos potenciou a criação de objetos capazes de mimetizar as características do corpo humano de forma a serem utilizados em testes radioativos. Surgem assim os fantasmas físicos.

O aparecimento destes fantasmas foi muito importante numa fase inicial da investigação, uma vez que a única forma de estudar a influência da radioatividade no corpo humano era utilizando este tipo de objetos.

O problema destes fantasmas é que possuem algumas desvantagens que não permitem o seu uso em larga escala. Nomeadamente, o facto de serem caros, exigirem a aplicação de procedimentos relacionados com segurança radioativa, tornando o processo bastante moroso e fastidioso.

O aparecimento, da primeira geração de computadores, e de métodos de *MC* (secção 2.2.3), potenciou a criação de um novo tipo de fantasmas, os fantasmas computacionais.

A utilização de simulações computacionais em estudos radioativos tornou possível a realização de experiências inteiramente em computadores. Assim, as grandes vantagens da utilização de fantasmas computacionais, quando comparados aos fantasmas físicos, são a sua versatilidade, eficiência, precisão e segurança. É assim possível construir um *digital twin* que permite reduzir a necessidade de testes experimentais.

A primeira geração de fantasmas computacionais, denominada *Stylized*, foi criada recorrendo a técnicas de modelação *CSG* (secção 2.2.2.1). Ou seja, tendo por base objetos geométricos simples, tentou-se mimetizar as estruturas externas e internas de um corpo (Figura 3.4(b)).

O facto da anatomia do corpo humano ser demasiado complexa para ser representada por simples objetos geométricos, forçou o aparecimento de uma nova geração de fantomas. Apesar desta limitação, é importante notar a grande importância desta geração de fantomas, pois tornou possível a realização de simulações de *MC*, numa altura onde os computadores eram pouco eficientes.

A intenção em criar fantomas mais realistas do ponto de vista anatómico potenciou o aparecimento de uma nova geração de fantomas computacionais, os fantomas voxelizados. Esta geração surgiu com o aparecimento de novas técnicas de imagem que permitiram pela primeira vez visualizar as estruturas internas de um corpo em 3D.

A criação desta geração é baseada na segmentação (*secção 2.2.1*) de imagens médicas. Desta segmentação, resultam múltiplos voxels, pequenos cuboides, que quando aglomerados permitem definir uma dada região. Assim, estes fantomas possuem uma representação anatómica mais rigorosa, quando comparados com os fantomas *Stylized* (*Figura 3.6*).

A grande limitação dos fantomas *voxel*, deriva da sua falta de flexibilidade, impossibilitando a aplicação de deformações neste tipo de fantomas. Tendo em conta a variabilidade de indivíduo para indivíduo, surgiu então a necessidade de criar fantomas com capacidade de serem deformados, o que contribuiu fortemente para o aparecimento de uma nova geração de fantomas.

O desejo de criar um fantoma anatomicamente realista e com capacidade de deformação potenciou a criação de uma nova geração de fantomas computacionais, denominados *BREP*.

Esta geração, baseia-se também na segmentação de imagens médicas, o que lhe confere uma descrição anatómica realista. Tendo como acréscimo a incorporação de técnicas *BREP* (*secção 2.2.2.2*) a cada região segmentada, o que lhe confere a capacidade de aplicar deformações a cada uma destas regiões (*Figura 3.7*).

O aparecimento desta geração permitiu aperfeiçoar o realismo dos fantomas computacionais, uma vez que a flexibilidade proporcionada por estes fantomas tornou possível criar não só variações anatómicas mas também mimetizar movimentos intrínsecos, como por exemplo o movimento cardíaco ou respiratório (*Figura 3.8*).

A grande vantagem, da utilização deste tipo de objetos em estudos científicos, é que conhecemos a anatomia exata do fantoma, providenciando um *gold standard*, a partir do qual é possível desenvolver, avaliar e melhorar, aparelhos e técnicas de imagem. Assim, quanto mais realistas forem os fantasmas, mais próximos estamos das condições de aquisição existentes nas práticas médicas e consequentemente mais aperfeiçoamentos a estas técnicas surgirão.

A necessidade da produção de fantasmas cada vez mais realistas, deve-se ao facto de ainda haver espaço para melhoria das técnicas de imagem médica, quer pela otimização da radioprotecção e resolução, quer pelo tempo e custo associado a cada procedimento. Para além disto, fantasmas realistas e específicos para cada paciente, poderiam ser utilizados para o treino visual e prático da equipa médica, contribuindo para maximizar o diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de doenças [56].

4: MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão apresentados os materiais e metodologias utilizadas, na tentativa de atingir os objetivos propostos (*secção 1.2*).

Numa primeira fase, será detalhado o processo que levou à obtenção de um fantoma computacional (*secção 4.1*), realista do ponto de vista anatómico. Em seguida, será descrito o processo que permitiu a criação de uma interface gráfica (*secção 4.2*) que permite ao utilizador visualizar e alterar certos parâmetros no fantoma.

4.1 FANTOMA

Tal como foi descrito anteriormente (*secção 3.3*), o desenvolvimento de um fantoma computacional voxelizado engloba: (1) aquisição de imagens anatómicas de corpo inteiro, (2) identificação e segmentação das regiões de interesse, (3) formação do modelo tridimensional.

Assim, tendo em conta os pontos anteriores, descrever-se-á, primeiramente, a forma como os dados anatómicos foram adquiridos (*secção 4.1.1*), em seguida, será descrito todo o processo de segmentação (*secção 4.1.2*) e, por último, o procedimento relativo à formação do modelo tridimensional, será detalhado (*secção 4.1.3*).

4.1.1 Aquisição de Dados

Na elaboração do fantoma computacional, foram utilizados dois tipos de imagens anatómicas (*secção 2.1*): CT e MRI.

Nesta subsecção será detalhado o processo de obtenção dos dados CT (*secção 4.1.1.1*) e MRI (*secção 4.1.1.2*), assim como algumas correções aos dados que se revelaram essenciais para o desenrolar deste trabalho (*secção 4.1.1.3*).

4.1.1.1 Tomografia Computorizada (CT)

Infelizmente, não foi possível obter no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) os dados CT. Contudo, após uma morosa pesquisa, descobriu-se um relatório online [57], de livre acesso, onde foi possível realizar o *download* de dados CT, em formato *High Dynamic Range (HDR)*, adquiridos recorrendo a um aparelho microCT¹.

Na aquisição dos dados CT, os autores utilizaram um ratinho macho, controlo, da estirpe *nude* e massa 28g, tendo utilizado o seguinte protocolo [58]:

- (1) O ratinho foi sacrificado, através de uma overdose de pentobarbital (agente sedativo);
- (2) Em seguida, o animal, foi rapidamente congelado em azoto líquido, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de bolsas de ar;
- (3) Durante a aquisição das imagens, o ratinho foi submetido a uma corrente fria de azoto, no estado gasoso, de forma a mantê-lo congelado. Ao mantê-lo congelado, os efeitos dos movimentos voluntários e involuntários são atenuados, permitindo a obtenção de imagens de baixo ruído;
- (4) A aquisição de imagens CT, de corpo inteiro, foi obtida recorrendo ao aparelho *Imtek* microCT (Siemens Preclinical Solutions, Knoxville, TN). Tendo a aquisição sido realizada em duas posições de cama distintas;
- (5) As imagens de cada posição foram obtidas através da aquisição de 784 projeções. A voltagem e corrente aplicadas à ampola de raios-X (*secção 2.1.1.1*) foi, respetivamente, 50 kVp e 250 μ A. O tempo de exposição em cada projeção foi de 450 ms;
- (6) Em seguida, após aquisição de todas as projeções, procedeu-se à reconstrução dos dois *sets* de imagens CT (*secção 2.1.1.3*);
- (7) Da reconstrução, resultou a criação de uma imagem volumétrica, cuja dimensão dos voxels, isotrópicos, era de 0.1 mm e as dimensões da matriz 512x942x512 voxels;
- (8) Finalmente, o volume de dados foi rearranjado, tendo a imagem final as dimensões de 372x920x292 voxels (*Figura 4.1*);

¹ Aparelho CT, desenhado especificamente para realizar aquisições em animais de pequeno porte

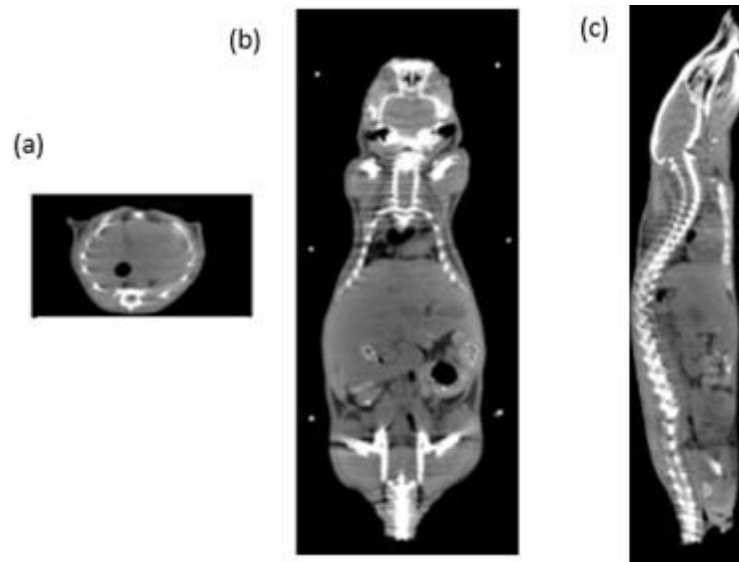


Figura 4.1: Representação de um *slice* pertencente aos dados CT.
(a) Corte axial; (b) Corte coronal; (c) Corte sagital.

4.1.1.2 Imagem por Ressonância Magnética (MRI)

Os dados MRI utilizados neste trabalho foram fornecidos pelo Dr. José Sereno, coordenador do Biotério (unidade, onde são criados e mantidos os ratos e ratinhos, utilizados em estudos pré-clínicos), pertencente ao ICNAS.

As imagens foram adquiridas recorrendo ao aparelho MRI animal, presente nas instalações do ICNAS. Este scanner, *BioSpec 94/20 (Bruker Corporation, Germany)*, produz um campo magnético de 9.4 T [59] e foi especificamente projetado para a realização de ressonâncias magnéticas a animais de pequeno porte.

Comparando o scanner MRI animal, com os scanners MRI utilizados em instalações clínicas, que tipicamente produzem campos magnéticos até 3T, o scanner MRI animal, confere uma maior sensibilidade e qualidade de imagem [60].

Apesar do equipamento permitir atingir resoluções espaciais em torno dos 60 μm , o tempo de aquisição associado a este processo é de cerca de quatro horas. Assim, opta-se normalmente por utilizar o equipamento de forma a obter resoluções espaciais em torno dos 0.5 mm (ou inferiores), reduzindo o tempo de aquisição para cerca de 15 minutos.

Os dados MRI fornecidos continham informação sobre quatro ratinhos diferentes (*Tabela 4.1*). A escolha do ratinho a utilizar foi feita recorrendo à informação contida nos ficheiros *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*.

A informação que serviu de base para selecionar o ratinho a utilizar foi a sua massa corporal.

Analisando a *Tabela 4.1*, verificou-se a existência de estudos a ratinhos com: 48.38, 40.40, 23.92 e 28.06 g. Sabendo de antemão, que o ratinho utilizado nas aquisições CT (*secção 4.1.1.1*), possuía uma massa de 28 g, optou-se por utilizar os dados MRI do ratinho que possuía uma massa de 28.06 g.

Tabela 4.1: Informações acerca dos estudos MRI, obtidas após leitura dos ficheiros DICOM.

PatientsName ^	PatientID	PatientsBirthDate	PatientsSex	PatientsComments
194.0	NCF_T1-T2-body_194.0	2018-06-11	M	48,38 gr
194.1	NCF_T1-T2-body_194.1	2018-06-11	M	40,40 gr
241.0	NCF_T1-T2-body_241.0_2	2018-11-28	F	23,92 gr
241.1	NCF_T1-T2-body_241.1	2018-11-28	F	28,06 gr

A escolha do ratinho, através da massa corporal, foi realizada com o intuito de minimizar as diferenças anatómicas entre a aquisição CT e a aquisição MRI.

Após seleção dos dados MRI, verificou-se, no interior do estudo, a existência de imagens MRI referentes a cada plano anatómico (coronal, axial e sagital) (*Figura 4.2*).

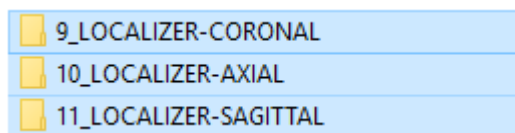


Figura 4.2: Ficheiros no interior do estudo MRI, selecionado.

A existência de diferentes ficheiros de imagens MRI (*Figura 4.2*) deve-se ao facto de terem sido feitas três aquisições distintas. Estas diferentes aquisições foram realizadas com parâmetros de aquisição diferentes, com o intuito de otimizar as imagens obtidas em cada plano anatómico.

Em cada aquisição, maximizou-se a resolução no plano em estudo, com resoluções espaciais de 0.1 (aquisição axial) e 0.125 (aquisições coronal e sagital) mm e, de certa forma, desprezou-se os restantes planos, aplicando uma *slice thickness* de 0.5 mm.

O procedimento, geral, utilizado na aquisição dos dados MRI, foi o seguinte [58]:

- (1) O ratinho foi previamente anestesiado, através da injeção de isoflurano (agente anestésico), de forma a que, este, permaneça imobilizado durante a aquisição, contribuindo desta forma para a minimização de artefactos de movimento;
- (2) Após a injeção de um agente anestésico, o animal foi colocado na cama existente no scanner. Esta cama possui um sistema de circulação de água quente, que permite manter a temperatura corporal do animal constante e possui um sistema de monitorização da atividade respiratória, que permite verificar se o efeito anestésico está em decadência;
- (3) Caso o efeito anestésico esteja perto de findar, utiliza-se um sistema anexo à cama, que permite a injeção de agente anestésico;
- (4) Após devidamente imobilizado na cama, procede-se à definição dos parâmetros de aquisição. Este passo é o elemento diferenciador das três aquisições realizadas:

Coronal:

- *Pixel Spacing*: 0.125; 0.125 mm;
- *Slice Thickness*: 0.5 mm;
- Tempo Repetição (*TR*): 325.98 ns;
- Tempo Eco (*TE*): 2.67 ns;

Axial:

- *Pixel Spacing*: 0.1; 0,1 mm;
- *Slice Thickness*: 0.5 mm;
- *TR*: 832.69 ns;
- *TE*: 1.81 ns;

Sagital:

- *Pixel Spacing*: 0.125; 0.125 mm;
- *Slice Thickness*: 0.5 mm;
- *TR*: 367.70 ns;
- *TE*: 2.67 ns;

Os diferentes valores de *pixel spacing* e *slice thickness*, influenciam a resolução espacial da imagem [61], enquanto que valores distintos de *TR* e *TE* influenciam o contraste da imagem [62];

- (5) Após a devida parametrização, registam-se os sinais de radiofrequência, emitidos pelos átomos de hidrogénio e em seguida, os sinais são reconstruídos, através de algoritmos de reconstrução intrínsecos ao scanner.
- (6) Terminada a reconstrução, obtêm-se imagens anatómicas tridimensionais (*Figura 4.3*);
- (7) Finalmente, as imagens produzidas são guardadas em formato DICOM.

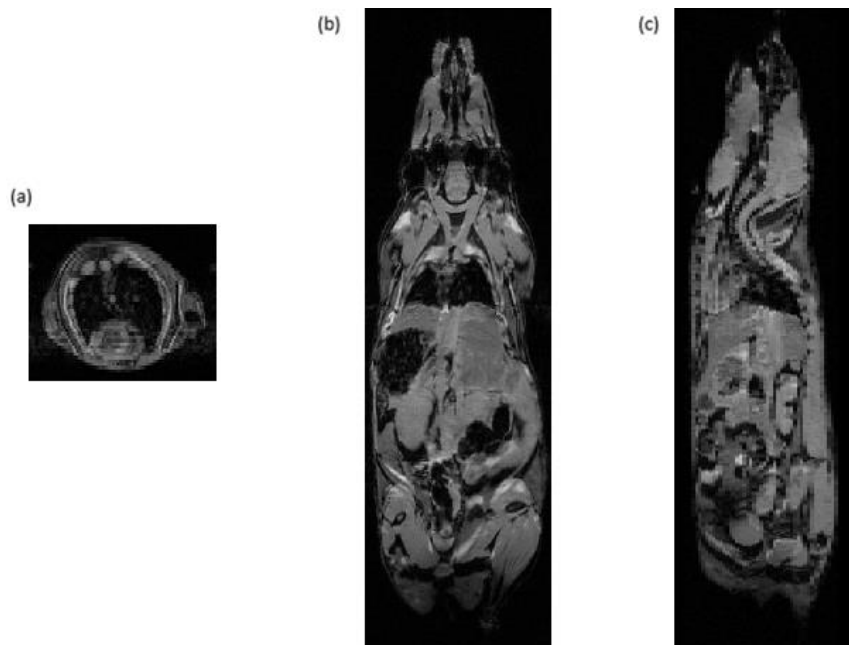


Figura 4.3: Representação de um *slice*, pertencente aos dados MRI Coronal. (a) Corte axial; (b) Corte coronal; (c) Corte sagital.

4.1.1.3 Correção dos Dados

Adquiridos os dados de CT e MRI, surgiu a necessidade de pré-visualizar estes dados. Assim, de forma a visualizá-los, utilizou-se um software amplamente utilizado pela comunidade científica, denominado *Amide's Image Data Examiner (AMIDE)*.

A crescente utilização de imagens multimodais fez surgir a necessidade de encontrar ferramentas mais sofisticadas para a análise e manipulação deste conjunto de dados. Com este propósito, surgiu o AMIDE (software gratuito e de código aberto, com uma interface simples e intuitiva) [63].

O software AMIDE foi desenvolvido com o propósito de fornecer ferramentas gratuitas, que permitam a visualização, registo e análise quantitativa de um conjunto de dados [64].

Recorrendo ao software anteriormente descrito, foi possível pré-visualizar os dados CT e MRI (*Figura 4.4*).

Ao analisar os dados (*Figura 4.4 (a), (b)*), detetou-se uma discrepância na orientação entre as imagens CT e MRI.

De forma a corrigir esta discrepância, utilizou-se uma das muitas ferramentas disponibilizadas pelo AMIDE, a rotação. Assim, alterando a matriz de rotação dos dados CT, foi possível eliminar a discrepância detetada entre as imagens CT e MRI, tal como se pode comprovar pela *Figura 4.4 (b), (c)*.

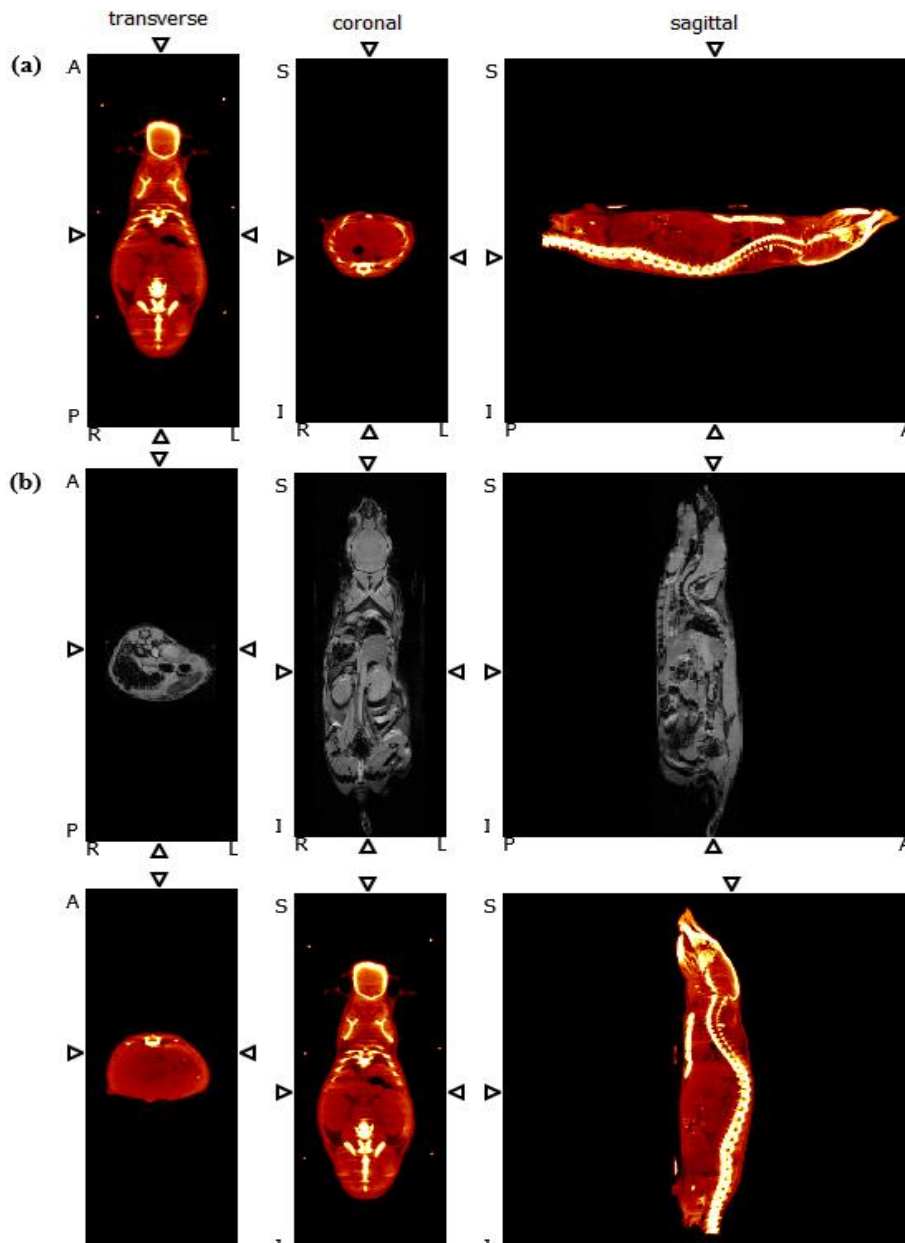


Figura 4.4: Correção dos dados CT, realizada no software AMIDE. *(a)* Dados CT pré-rotação; *(b)* Dados MRI coronal; *(c)* Dados CT pós-rotação.

4.1.2 Segmentação

Após o processo de aquisição e correção dos dados anatómicos (*secção 4.1.1*), seguiu-se o processo de segmentação.

Na segmentação, tal como foi descrito anteriormente (*secção 2.2.1*), o objetivo passa por extrair as estruturas anatómicas presentes nas imagens médicas. Neste processo, atribui-se uma *label* a cada pixel da imagem, de modo a que pixels com o mesmo *label* compartilhem determinadas características, como por exemplo a intensidade.

Concluído todo o processo de segmentação, é possível criar reconstruções tridimensionais com a ajuda de algoritmos de interpolação.

Nesta subsecção, será devidamente justificada a escolha do software utilizado na realização da segmentação (*secção 4.1.2.1*), em seguida, será debatido o processo de co-registo das imagens CT e MRI (*secção 4.1.2.2*). Finalmente, será descrito todo o processo de segmentação (*secção 4.1.2.3*) e, por último, serão debatidas algumas correções ao modelo tridimensional, que se revelaram necessárias (*secção 4.1.2.4*).

4.1.2.1 Software de Segmentação

A segmentação de imagens é um processo que permite isolar certas regiões de interesse numa dada imagem.

A seleção do software indicado para a realização desta tarefa foi baseada na informação disponível em vários fóruns científicos (*researchgate*) e num artigo publicado por Strakos [65].

Este artigo tem como principal objetivo analisar a performance de diferentes programas na segmentação do fígado, a partir de imagens médicas. O fígado é considerado um dos órgãos mais difíceis de segmentar, devido à sua complexidade, variabilidade de formato e proximidade a outros órgãos/ tecidos.

Os softwares utilizados nesta análise de performance foram selecionados com base nos seguintes critérios: deveriam ser de acesso livre e especializados em segmentação de imagem e reconstrução tridimensional.

Com base nos critérios anteriormente descritos, Strakos selecionou quatro softwares distintos:

- (1) ITK-SNAP: Software que utiliza um método de segmentação semiautomático, baseado no modelo de contornos ativos, onde a região de interesse é pré-processada e em seguida é coberta por um contorno ativo, em forma de esfera. Este contorno, evolui de iteração em iteração ajustando-se da melhor maneira possível à forma da região a segmentar.

Este software, permite a leitura de vários formatos de dados imagiológicos, incluindo DICOM (formato de armazenamento, mais utilizado em imagem médica), para além disto, pode ser utilizado nos principais sistemas operativos (Windows, Linux, OS X);

- (2) GeoS: Software produzido pela Windows, baseia-se na segmentação de imagens geodésicas. O utilizador marca, em alguns cortes, de forma grosseira, a região de interesse e a região a excluir e em seguida, um processo automático utiliza estes parâmetros de entrada para generalizar esta segmentação, aos restantes cortes que compõe o relatório de imagens médicas.

Este software, apenas permite a leitura de dados em formato bruto e apenas pode ser utilizado em Windows;

- (3) 3D Slicer: Software utilizado na visualização e análise de imagens, apenas destinado para fins investigativos.

A nível de segmentação, possuiu ferramentas que permitem realizar uma segmentação automática (*thresholding (secção 2.2.1.1)*), semiautomática (*region growing (secção 2.2.1.2)*) ou manual.

Permite ainda a leitura de um vasto leque de formatos de imagem, incluindo DICOM e pode ser utilizado nos principais sistemas operativos;

- (4) OsiriX: Software de processamento de imagem, especificamente projetado para a leitura de ficheiros DICOM.

Destina-se à utilização no ensino ou investigação, possuindo ainda uma versão comercializável, certificada, para uso clínico.

Este software de segmentação semiautomática permite ao utilizador definir manualmente, a região de interesse em alguns cortes. Utilizando estes parâmetros de entrada, automaticamente estima a região de interesse nos restantes cortes.

Apenas pode ser utilizado em OS X;

A avaliação da performance dos programas, foi feita recorrendo à *Relative Volume Difference (RVD)*, definida pela seguinte equação:

$$RVD = 100 \times \frac{(|VS| - |VR|)}{|VR|} \quad (4.1)$$

Onde *VS* corresponde ao volume da região segmentada e *VR* corresponde ao volume de referência.

O volume de referência (*VR*) foi obtido recorrendo à segmentação manual de 10 cortes pré-selecionados. Nesta segmentação, utilizou-se o software 3D Slicer.






No caso do volume da região segmentada (*VS*), utilizou-se cada um dos softwares em teste e realizou-se a segmentação semiautomática dos 10 cortes pré-selecionados.

O valor dos volumes anteriormente definidos, foi calculado através da soma de todos os voxels no interior da região de interesse.

Analisando a *equação (4.1)*, verifica-se que quanto mais próximo o volume segmentado, do volume de referência, melhor o ranking obtido pelo software.

Os resultados da investigação levada a cabo por Strakov, podem ser vistos na *Tabela 4.2*.

Tabela 4.2: Resultados da avaliação da performance de alguns softwares de segmentação. Adaptado de [65].

Software	Resulting 3D model	Segmented volume VS [ml]	Reference volume VR [ml]	RVD [%]
3D Slicer (Manual segmentation)		137.024	137.024	0
Itk-Snap (Semi-automatic segmentation)		126.500	137.024	-7.680
GeoS		Failed	137.024	-
3D Slicer (Semi-automatic segmentation)		130.290	137.024	-4.915
Osirix (Semi-automatic segmentation)		101.444	137.024	-25.966

Analisando a *Tabela 4.2*, é possível verificar que o software com pior correspondência entre *VR* e *VS* é o GeoS, enquanto que o software com melhor performance acaba por ser o 3D Slicer.

Assim, tendo por base o estudo desenvolvido por Strakov e as múltiplas discussões em fóruns científicos, decidiu-se utilizar como ferramenta de segmentação o software 3D Slicer.

4.1.2.2 Co-registo dos Dados

O co-registo de imagens é um procedimento frequentemente utilizado na análise de imagens médicas. Este procedimento pode ser realizado por diversos motivos.

Por exemplo, o registo de imagens médicas intermodais permite melhorar a qualidade do diagnóstico patológico, enquanto o registo de imagens pré e pós tratamento pode ser utilizado para o estudo da evolução de uma patologia. Para além disto, o registo pode ser utilizado como auxiliar de segmentação [66].

Neste trabalho, o co-registo das imagens CT e MRI, foi realizado com o intuito de auxiliar a segmentação.

Inicialmente, as imagens encontravam-se completamente desalinhadas (*Figura 4.5*), assim, de forma a alinhá-las espacialmente, procedeu-se à fusão de ambas as séries de imagens. Desta forma, qualquer característica presente numa das séries de imagens, sobrepõe-se espacialmente à sua pegada na outra série de imagens.

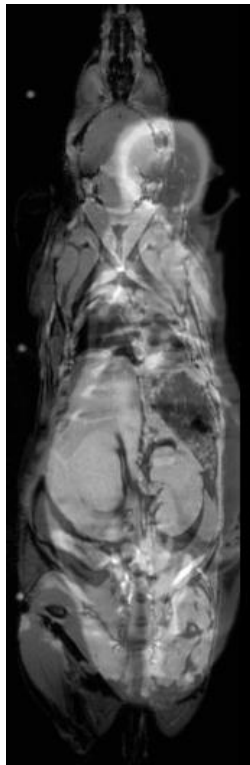


Figura 4.5: Visão coronal da sobreposição dos dados CT e MRI.

Na realização do co-registo, utilizaram-se ferramentas disponibilizadas pelo software 3D Slicer. Este software, oferece uma grande variedade de ferramentas que permitem realizar um co-registo automático ou manual.

Analisando todas estas possibilidades, optou-se por utilizar uma ferramenta de co-registo automatizada, denominada *General Registration (BRAINS)*. Esta ferramenta, possibilita o co-registo de duas séries de imagens, através da utilização de transformações rígidas ou *affine*.

Tanto as transformações rígidas, como as transformações *affine*, utilizam diferentes tipos de transformações lineares. As transformações lineares existentes, são: translação (permite deslocamento paralelo de um dado objeto), rotação (permite rodar um objeto, através da fixação de um dado ponto), *scaling* (permite aumentar ou diminuir um objeto) e *skew* (permite inclinar um dado objeto) [67].

A diferença entre as transformações rígidas e as *affine* deve-se ao número de translações lineares utilizadas: enquanto as transformações *affine* podem utilizar todos os tipos de translações lineares, as transformações rígidas apenas utilizam a translação e rotação [67]. Tendo em conta o maior número de translações, que as transformações *affine* permitem utilizar. Este tipo de transformações, torna-se mais útil no co-registo de imagens, referentes a diferentes sujeitos [68]. Assim, optou-se por utilizar a ferramenta BRAINS no modo que permite a aplicação de transformações *affine*.

O resultado do co-registo, será apresentado e debatido na *secção 5.1.1*.

4.1.2.3 Processo de Segmentação

Finalizado o processo de co-registo dos dados CT e MRI, iniciou-se o processo de segmentação.

A utilização de diferentes dados anatómicos, no processo de segmentação, deve-se, essencialmente, às limitações adjacentes a cada tipo de imagens anatómicas.

A criação de imagens CT baseia-se na transmissão de raios-X ao longo de um corpo (*secção 2.1.1*). Os raios-X emitidos perdem energia à medida que interagem com a matéria. Esta perda de energia é diretamente proporcional à densidade dos tecidos que encontra no seu trajeto.

Dado os tecidos moles possuírem densidades muito semelhantes entre si, a capacidade dos raios-X em fornecer contraste a este tipo de tecidos é bastante limitada. Por outro

lado, o tecido ósseo sendo um material bastante radiodenso, permite ser facilmente distinguível dos restantes tecidos.

A formação de imagens MRI baseia-se na ressonância dos prótons de hidrogénio. Esta técnica de imagem utiliza o átomo mais abundante no corpo para a obtenção de imagens, o átomo de hidrogénio. A enorme presença deste átomo, deve-se ao facto, que grande parte do corpo é constituído por água e gordura (cerca de 73%, no caso de ratinhos [69]). Todos os prótons dos átomos de hidrogénio giram, em diferentes direções, no entanto, aplicando um campo magnético externo é possível alinhá-los, segundo a direção do campo. Após este alinhamento, aplicam-se pulsos de radiofrequência aos átomos de hidrogénio. Os prótons absorvem esta energia e entram num estado excitado. Quando o pulso cessa, os prótons retornam, lentamente, ao seu estado de repouso (alinham-se com o campo magnético externo), libertando energia sob a forma de ondas rádio. Estas ondas rádio são detetadas e tratadas de forma a obter a imagem final [70].

Tendo em conta que o tecido ósseo apenas é constituído por cerca de 10% de água, este tipo de tecido não possui fonte de sinal suficiente para que as imagens MRI forneçam o contraste necessário [71]. Contudo, os diferentes tecidos moles possuem diferentes quantidades de água e gordura, permitindo desta forma diferenciar facilmente os diferentes tipos de tecido mole.

Assim, tendo em conta as anteriores vantagens e limitações, de cada tipo de imagem anatómica, decidiu-se utilizar os dados CT na segmentação da pele e esqueleto (*secção 4.1.2.3.1*) e os dados MRI na segmentação dos órgãos (*secção 4.1.2.3.2*) do ratinho.

4.1.2.3.1 Pele e Esqueleto

Tal como foi descrito anteriormente (*secção 4.1.2.3*), a criação do modelo tridimensional da pele e esqueleto do ratinho, baseou-se na segmentação das imagens CT.

Dada a disparidade em tons de cinzento da pele e esqueleto, quando comparados aos restantes tecidos, optou-se por iniciar a segmentação aplicando o método de segmentação *thresholding* (*secção 2.2.1.1*). Para tal, recorreu-se à ferramenta de *threshold*, disponibilizada pelo software 3D Slicer.

Os *thresholds* aplicados às imagens CT foram seleccionados analisando o histograma das imagens e através de alguma experimentação.

Os valores de intensidade, utilizados como *threshold* foram:

- Esqueleto: 226 – 255;
- Pele: 1 – 40;

Analisando os resultados obtidos por este método (*Figura 4.6*), verificou-se a existência de algumas imperfeições no modelo obtido.

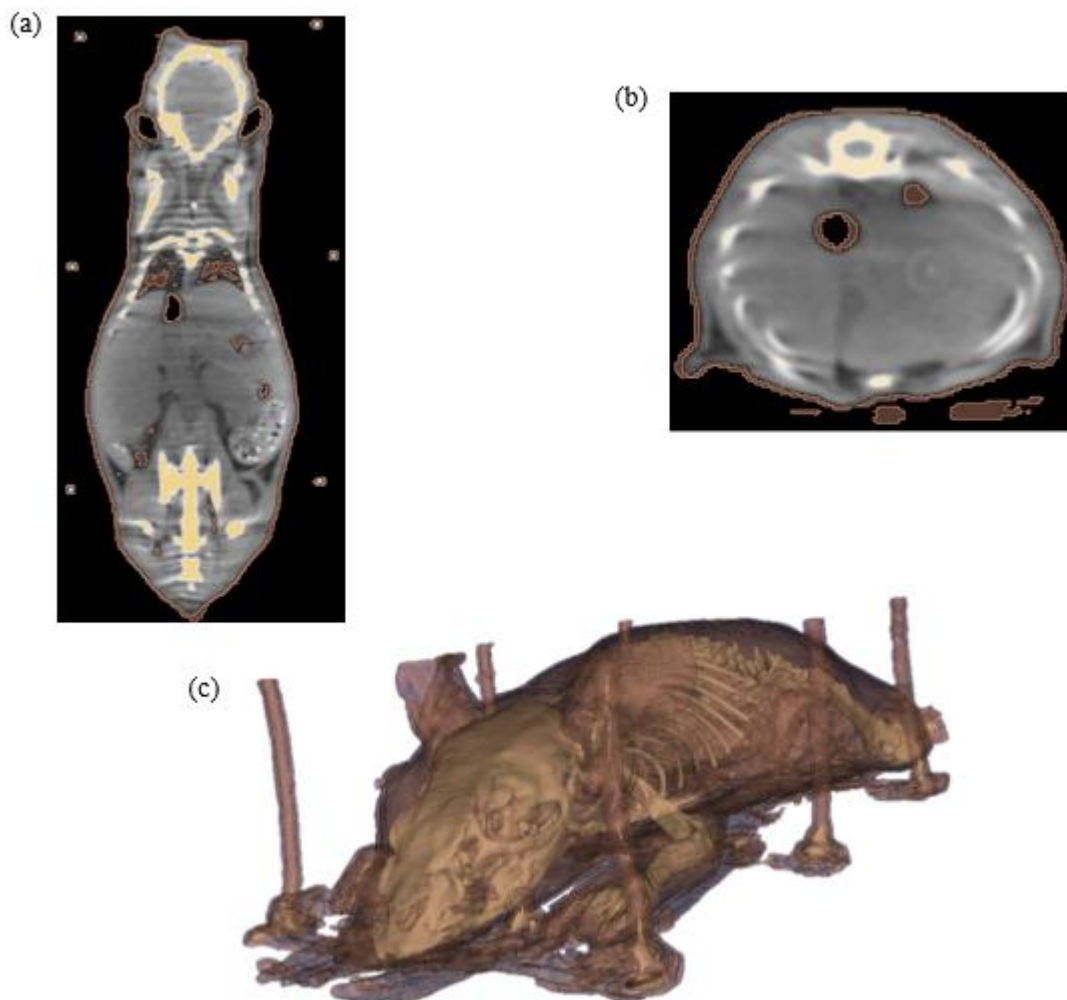


Figura 4.6: Segmentação da pele e esqueleto, utilizando exclusivamente o método *thresholding*. (a) Visão Coronal; (b) Visão axial; (c) Visão 3D.

Analisando a segmentação do esqueleto, verificou-se que na região interna do ratinho, a segmentação foi bastante satisfatória (*Figura 4.6(a), (b)*). Contudo, na parte externa, verificou-se a presença de vários artefactos (*Figura 4.6(c)*).

A presença destes artefactos, deveu-se à colocação do ratinho num suporte em metal. O metal, sendo um material bastante radiodenso, possui valores HU que se equiparam aos valores do tecido ósseo, acabando desta forma segmentados pelo método *thresholding*.

A eliminação destes artefactos, foi feita manualmente. Em cada corte foi necessário eliminar as contribuições do suporte em metal.

Analisando a segmentação da pele verificou-se que, para além dos artefactos devidos à utilização do suporte em metal (*Figura 4.6 (c)*), existiam alguns artefactos internos (*Figura 4.6(a), (b)*). A eliminação de todos estes artefactos foi feita recorrendo à segmentação manual.

O resultado da combinação do método de segmentação *thresholding* e das iterações manuais será apresentado e discutido na *secção 5.1.2*.

4.1.2.3.2 Órgãos

Tal como foi descrito anteriormente (*secção 4.1.2.3*), a criação do modelo tridimensional dos órgãos do rato baseou-se na segmentação de imagens MRI.

Dada a semelhança de tons de cinzento no interior de cada órgão, optou-se por iniciar a segmentação dos órgãos, aplicando o método *region growing* (*secção 2.2.1.2*). Para tal, recorreu-se à ferramenta *grow from seeds*, disponibilizada pelo software 3D Slicer.

A utilização desta ferramenta exige ao utilizador a definição de duas regiões (sementes), para que o processo de segmentação seja iniciado. Uma das regiões corresponde à região de interesse, enquanto a segunda corresponde ao *background*. Definindo estas regiões em alguns cortes, a ferramenta automaticamente interpola os parâmetros de entrada para completar a segmentação, nos restantes cortes.

Na *Figura 4.7* podemos observar um exemplo de como se processa a definição das duas regiões exigidas pela ferramenta *grow from seeds*.

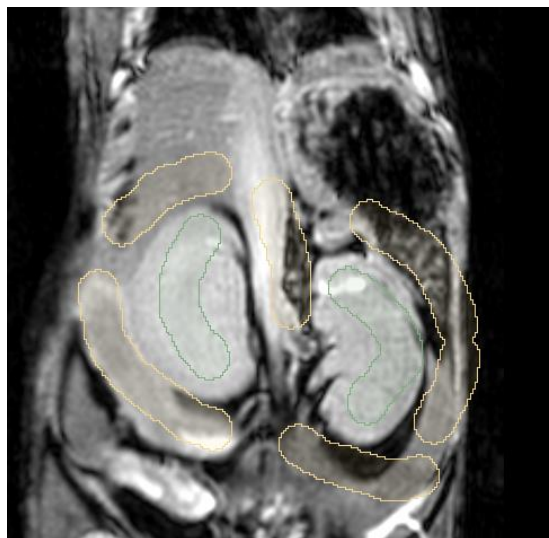


Figura 4.7: Definição das regiões exigidas pela ferramenta *grow from seeds*. Verde – Rins; Amarelo – *Background*.

Finalizado o processo de definição das duas regiões, a ferramenta processa os parâmetros de entrada e cria automaticamente o modelo tridimensional da região de interesse.

Analisando a segmentação obtida por este método (*Figura 4.8*), verificou-se a existência de vários artefactos.

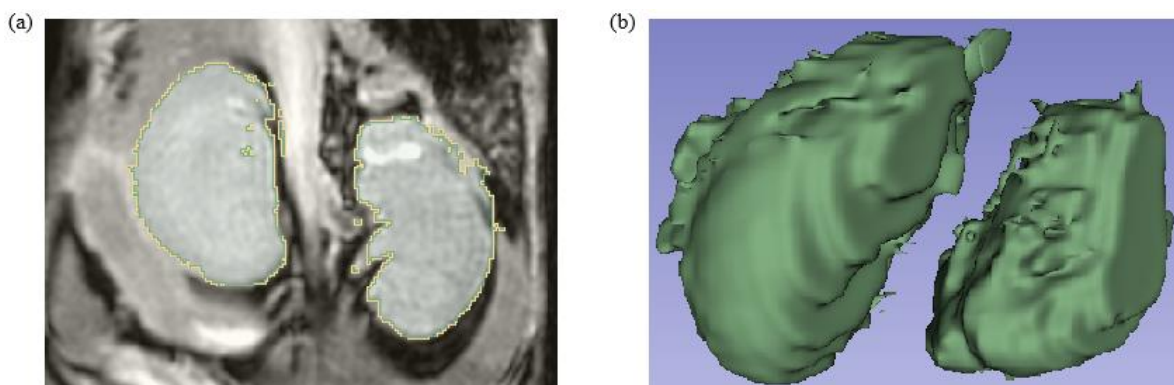


Figura 4.8: Rins segmentados a partir do método *region growing*.
(a) Visão Coronal; (b) Visão 3D.

A segmentação resultante da aplicação do método *region growing*, provou a ineficácia deste método na correta segmentação dos órgãos (*Figura 4.8(b)*). A ineficácia deste método deve-se ao facto dos tons de cinzento de um dado órgão não possuírem valores muito dispares aos tecidos adjacentes. Assim, o método de segmentação acaba por englobar na região de interesse, regiões que pertencem ao tecido adjacente.

Apesar da ineficácia do método *region growing* em obter um modelo tridimensional próximo da realidade, a utilização desta ferramenta provou-se bastante útil, uma vez que permitiu definir de forma rápida e simples o formato dos órgãos.

Dada a ineficácia do método de segmentação anteriormente apresentado, tornou-se inevitável a utilização da segmentação manual. Em vez de iniciar o processo do zero, utilizou-se a segmentação obtida pelo método *region growing*, como base, permitindo desta forma poupar algum tempo na segmentação manual.

Assim, a utilização da ferramenta *grow from seeds* funcionou como uma pré segmentação, maturada em seguida pela aplicação de uma segmentação manual.

O resultado da utilização método de segmentação *region growing* e das iterações manuais, será apresentado e discutido na *secção 5.1.2*.

4.1.2.4 Correções ao Modelo

Finalizado o processo de segmentação da pele e esqueleto a partir das imagens CT, e dos órgãos a partir dos dados MRI, detetaram-se algumas inconformidades no encaixe destas segmentações, quando vistas em conjunto (*Figura 4.9*).

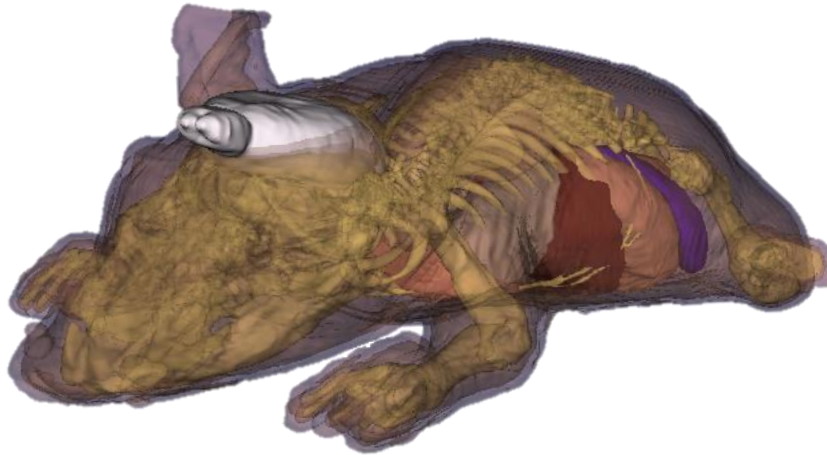


Figura 4.9: Modelo 3D após a segmentação pele, osso e órgãos.

Observando a *Figura 4.9*, verifica-se que certos órgãos (cérebro, coração, pulmões, fígado e estômago) sobrepõem-se em certas regiões ao esqueleto e pele. Este comportamento é notório, principalmente na região da caixa craniana e torácica.

A origem deste problema, possíveis soluções e implicações, serão apresentadas e debatidas na *secção 5.1.1*.

Detetados estes problemas, tornou-se imperativo corrigir o modelo tridimensional.

Na correção do modelo, aplicou-se um *scaling* ao tecido ósseo e pele, de forma a que os órgãos fiquem devidamente acomodados no interior dos mesmos. O fator de *scaling* aplicado aos tecidos foi de 1.2, ou seja, o esqueleto e pele sofreram um aumento no seu tamanho de 20%.

A aplicação do fator de escala ao modelo foi feita no menu de exportação existente no software 3D Slicer. Neste menu, existe uma opção denominada *size scale* que permite aplicar um fator de escala ao modelo. Finalizada a exportação do modelo, é novamente importado no software 3D Slicer, com o fator de escala já aplicado.

Após a aplicação do fator de escala ao modelo tridimensional, de facto o problema do acondicionamento dos órgãos desapareceu. Contudo, foram necessárias aplicar algumas translações aos órgãos para que o acondicionamento seja feito o mais realista possível.

O resultado modelo tridimensional, devidamente corrigido será apresentado na secção 5.1.2.

4.1.3 Exportação do Modelo

A exportação é um processo realizado após a finalização do modelo tridimensional do ratinho.

Este processo permite armazenar o modelo, num formato externo ao software 3D Slicer, para que possa ser visualizado e utilizado noutras plataformas que não o 3D Slicer.

Antes da exportação do modelo propriamente dita, foi necessário transformar as diferentes regiões de interesse (tecidos segmentados) num *label map*. Essencialmente, aplicou-se uma *label* (neste caso um valor numérico), aos diferentes voxels do volume tridimensional. Voxels da mesma região de interesse possuem a mesma *label*, enquanto voxels de regiões de interesse distintas possuem *labels* distintas.

A criação do *label map*, foi realizada recorrendo a uma ferramenta intrínseca ao software 3D Slicer. Esta ferramenta, permite transformar diretamente as regiões segmentadas num *label map*.

Os valores da *label map*, criada a partir da ferramenta anteriormente mencionada, podem ser consultados na *Tabela 4.3*.

Tabela 4.3: Labels associadas a cada região de interesse.

<i>Label – Região</i>	<i>Label – Região</i>
0 – Background	6 – Intestino Grosso
1 – Coração	7 – Baço
2 – Rins	8 – Estômago
3 – Fígado	9 – Bexiga
4 – Pulmões	10 - Esqueleto
5 – Pele	11 - Cérebro

Concluído o processo de transformação das regiões segmentadas em *label maps*, procedeu-se à exportação deste mapa, através do menu de exportação do software 3D Slicer.

O ficheiro resultante desta exportação, foi arquivado no formato *Near Raw Raster Data (NRRD)*.

O formato NRRD foi especificamente desenvolvido para a visualização e processamento de imagens N dimensionais [72].

Terminado o processo de exportação, é possível utilizar o modelo tridimensional em diferentes plataformas, abrindo desta forma um leque de aplicabilidades.

4.2 INTERFACE GRÁFICA

Findado todo o processo que culminou na criação de um modelo tridimensional de um rato (*secção 4.1*), produziu-se um ficheiro NRRD, que nada mais é do que um conjunto de regiões/tecidos de interesse, identificadas por uma determinada *label* (valor numérico) (*Tabela 4.3*).

Os valores numéricos associados a cada região, são apenas identificativos, pelo que não mimetizam qualquer propriedade física ou biológica da região/tecido. Todavia, tendo este ficheiro em mãos, torna-se interessante explorar a sua capacidade de associar certas propriedades físicas ou biológicas, a cada tecido.

Assim, tendo como objetivo associar a cada tecido do modelo tridimensional algumas propriedades físicas úteis em contexto de simulação computacional (*secção 2.2.3*), procedeu-se à criação de uma interface gráfica.

Os detalhes sobre a criação e características desta interface, serão detalhados na *secção 4.2.1*, enquanto que, o modo como se avaliaram os *outputs* produzidos por esta interface, será debatido na *secção 4.2.2*.

4.2.1 Estrutura da Interface

A criação de uma interface gráfica, em detrimento de simples *scripts*, que permitem ao utilizador, através da análise do código, definir os parâmetros físicos, deve-se às vantagens associadas à utilização de uma interface gráfica.

As principais vantagens de uma interface gráfica, prendem-se com o facto de tornarem as operações computacionais mais simples e intuitivas, logo mais fáceis de entender e utilizar [73].

Tendo em conta estas vantagens, o utilizador não necessita entender os mecanismos por de trás das operações computacionais desencadeadas pela interação entre utilizador e interface, apenas o resultado final da sua interação. Esta simplicidade permite que utilizadores alheios a estas questões operacionais possam facilmente utilizar estas interfaces, necessitando apenas compreender o que cada interação utilizador e interface permite obter.

Na criação da interface gráfica, foi utilizado um ambiente de desenvolvimento interativo, pertencente ao software MATLAB, denominado *Graphical User Interface Development Environment (GUIDE)*.

O GUIDE, oferece uma panóplia de ferramentas que permitem simplificar o processo de criação e programação de interfaces gráficas. O editor deste ambiente de desenvolvimento permite preencher a interface com uma enorme variedade de objetos interativos, como por exemplo, eixos, botões, campos de texto, entre outros [74].

Aplicados todos os objetos interativos à interface, o GUIDE gera automaticamente um arquivo contendo funções MATLAB que controlam o funcionamento da interface. Este arquivo, para além do código necessário para a iniciação da interface, contém todos os *callbacks* (funções executadas, quando um utilizador interage com um dado objeto da interface) associados a cada objeto interativo. Utilizando o editor do MATLAB, é possível associar código a estes *callbacks*, criando os mecanismos necessários para a aplicação de diferentes operações computacionais mediante a interação utilizador e interface [74].

A interface foi arquitetada de forma a que o produto final fosse um ficheiro que contivesse informação acerca dos limites de cada região de interesse e propriedades físicas utilizadas na criação de simulações computacionais. Neste caso, propriedades físicas de duas técnicas de imagem distintas, CT e PET.

Para entender a forma como a interface gráfica foi projetada, vejamos a *Figura 4.10*.

A conceção desta interface, requereu a criação de quatro interfaces gráficas (*digital_phantom*, *generate_CT*, *radiopharm*, *generate_PET*) distintas, mas interligadas entre si.

De uma forma simplista, criou-se uma interface principal, denominada *digital_phantom*, que, não só permite a leitura e visualização do modelo tridimensional, contido no ficheiro NRRD (secção 4.1.3), mas também, funciona como ponte entre as restantes interfaces.

A interface *radiopharm* foi desenvolvida para funcionar como intermediária no processo de associação de propriedades físicas importantes em simulação PET, sendo esta a responsável pela seleção do radiofármaco (secção 2.1.2.1) utilizado na criação do ficheiro PET.

Por último, as interfaces *generate_PET* e *generate_CT*, possuem características semelhantes entre si. Ambas permitem ao utilizador, definir os parâmetros de entrada (atividade e HU, respetivamente) e com base nestes, redefinem o modelo tridimensional, permitindo exportar estas alterações, em ficheiros no formato DICOM.

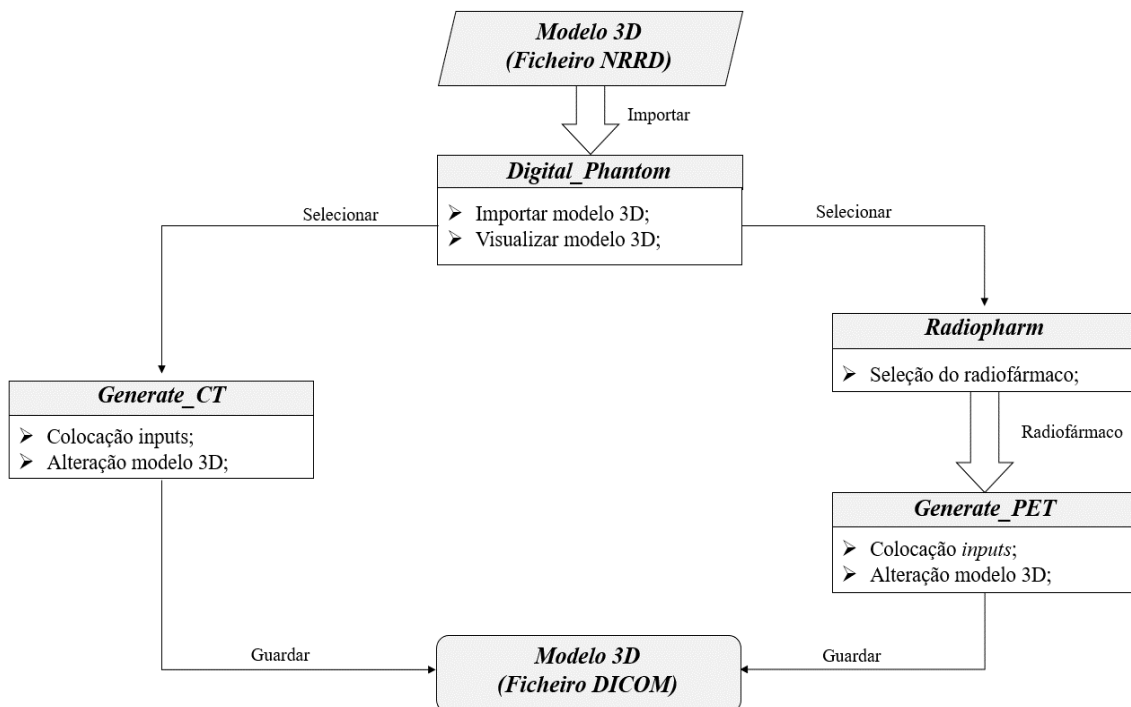


Figura 4.10: Arquitetura da interface gráfica.

Os detalhes sobre a implementação das principais características, das interfaces *digital_phantom* (secção 4.2.1.1), *generate_CT* (secção 4.2.1.2), *radiopharm* e *generate_PET* (secção 4.2.1.3), serão apresentadas em seguida.

4.2.1.1 *Principal*

As principais características da interface principal (*Figura 4.10*), *digital_phantom*, são:

- (1) Leitura do modelo tridimensional: Na leitura do modelo tridimensional, foi necessário importar o ficheiro NRRD, resultante do processo de segmentação. Infelizmente, o software MATLAB não possui qualquer função capaz de importar este tipo de formato. Contudo, após alguma pesquisa, foi possível encontrar, online [75], uma função escrita em MATLAB, capaz de realizar todo este processo;
- (2) Visualização do modelo tridimensional: Foi aplicada a função MATLAB, que permite a importação do ficheiro NRRD. O *output* deste processo, corresponde a uma matriz tridimensional, com os valores numéricos (*labels*) referentes a cada região de interesse. Tendo esta matriz, armazenada, torna-se essencial permitir que o utilizador possa observar o seu conteúdo.

Para permitir que o utilizador observe o conteúdo da matriz, utilizou-se uma função intrínseca ao MATLAB, denominada *isosurface*.

A função *isosurface* foi utilizada para criar isosuperfícies (superfícies formadas pela junção de voxels com o mesmo valor numérico) de cada região de interesse, contida no volume de dados. Aglomerando todas as isosuperfícies, formadas por esta função, obtemos uma visão tridimensional das diferentes regiões de interesse;

- (3) Ponte entre as restantes interfaces: A interface *digital_phantom*, é a ponte entre as restantes interfaces, uma vez que, permite ao utilizador selecionar o caminho que pretende.

A possibilidade de seleção, é fornecida aplicando dois objetos interativos (no caso, botões) à interface. Selecionando um deles, o utilizador dirige-se para a interface CT (*secção 4.2.1.2*), selecionando outro, encaminha-se para a interface PET (*secção 4.2.1.3*).

O funcionamento e design, da interface *digital_phantom*, será apresentado e debatido na *secção 5.2.1.1*.

4.2.1.2 Tomografia Computorizada (CT)

Selecionado o objeto interativo, que permite ao utilizador dirigir-se para a interface CT (secção 4.2.1.1). O utilizador é encaminhado para uma nova interface, denominada *generate_CT*.

Define HU				
	Region	=	μ (HU)	σ (HU)
1.	Skin	=	53	0
2.	Bones	=	810	0
3.	Brain	=	46	0
4.	Large Intestine	=	53	0
5.	Bladder	=	53	0
6.	Heart	=	53	0
7.	Kidneys	=	53	0
8.	Liver	=	53	0
9.	Lungs	=	-667	0
10.	Spleen	=	53	0
11.	Stomach	=	53	0
12.	Background	=	-39	0

OK

Useful Buttons

Previous Studies

Load

Actual Study

Save

Previous Studies

Delete

Help

Figura 4.11: Interface *generate_CT*.

As principais características da interface *generate_CT* (Figura 4.11), são:

- (1) Definição dos parâmetros de entrada: Na definição dos parâmetros de entrada, foram colocadas na interface, múltiplos objetos interativos (no caso, campos de texto), que permitem ao utilizador alterá-los, caso assim o deseje.

Existem dois tipos de parâmetros de entrada, exigidos ao utilizado:

- *Hounsfield Units (HU)*: Como vimos anteriormente (secção 2.1.1.1), os valores de HU, são uma medida que reflete, indiretamente, a energia do fóton incidente (raios-X), o número atômico do material/elemento (Z) e a densidade do material (ρ).

Tendo em conta a importância desta medida, em contexto de simulação, decidiu-se dar liberdade ao utilizador, de definir os HU para cada região de interesse.

Os campos de texto destinados à colocação destes parâmetros de entrada possuem valores pré-definidos (secção 4.2.1.2.1). Contudo, o utilizador pode alterá-los, caso assim o deseje.

- Desvio Padrão (σ): A utilização do desvio padrão, como um dos parâmetros de entrada exigidos ao utilizador, tem como principal finalidade, simular, de certa forma, as variações de HU que sempre se registam numa imagem CT.

Como sabemos, não existem regiões em imagens CT, que tenham uma distribuição linear de HU. Esta não linearidade, tem muitas justificações, quer seja pela presença de bolhas de ar, líquidos, ruído, entre outras.

Assim, com a intenção de criar regiões com distribuições de HU não lineares, decidiu-se dar liberdade ao utilizador, de definir os valores de desvio padrão, para cada região de interesse.

Os campos de texto destinados à colocação destes parâmetros de entrada possuem valores pré-definidos, zero. Contudo, o utilizador pode alterá-los, caso assim o deseje;

- (2) Alteração do modelo tridimensional: Esta característica tem como finalidade alterar os valores numéricos (*labels*) de cada região de interesse, associando a cada região o valor imposto pelos parâmetros de entrada do utilizador.

Para atingir este fim, utilizou-se uma função do MATLAB, denominada *normrnd*. Esta função, permite gerar matrizes de números aleatórios retirados de uma dada distribuição gaussiana. Distribuição essa, descrita, neste caso, pelo valor médio HU e desvio padrão σ .

Sabendo o número de elementos que cada região de interesse, possui, criou-se uma matriz para cada região, utilizando a função *normrnd*, com o mesmo número de elementos. Estas matrizes, criadas a partir da função *normrnd*, possuem os valores dos parâmetros de entrada definidos pelo utilizador, devidamente expressos.

Assim, criadas as matrizes, com a função *normrnd*, simplesmente, substitui-se o valor de cada elemento destas matrizes, no modelo tridimensional que contém as *labels* de cada região;

- (3) Exportação do modelo: Finalizado o processo que levou à alteração das *labels*, de cada região, pelos valores HU impostos pelo utilizador, estamos em condições de guardar o novo modelo.

A função MATLAB, utilizada para guardar o modelo tridimensional, foi *dicomwrite*. Esta função permite guardar imagens em formato DICOM.

O único senão desta função, é que apenas guarda valores inteiros. Como tal, qualquer valor HU decimal, acaba por ser arredondado às unidades.

O funcionamento e design da interface *generate_CT*, será apresentado e debatido na *secção 5.2.1.2*.

4.2.1.2.1 Valores de *Hounsfield Units (HU)*

Como vimos anteriormente (*secção 4.2.1.2*), os valores de HU são um dos parâmetros de entrada exigidos ao utilizador. Estes valores são exigidos através de múltiplos campos de texto (objetos interativos), dispostos ao longo da interface *generate_CT*.

Nesta subsecção, explicar-se-á a forma como foram calculados os valores HU, utilizados como pré definição nos campos de texto.

A principal premissa utilizada no cálculo dos valores HU foi de que os valores de energia dos fótons de raios X, seriam de 140 keV, valor frequentemente utilizado em aquisições CT [76].

Tal como foi descrito anteriormente (*secção 2.1.1.3*), os valores HU são calculados através da *equação (2.5)*. Analisando esta equação, verificamos a existência de dois parâmetros que necessitam ser calculados, o coeficiente de atenuação linear da água ($\mu_{\text{água}}$) e o coeficiente de atenuação linear do tecido (μ_{tecido}), sob o qual pretendemos obter as HU.

Como valor de $\mu_{\text{água}}$, utilizou-se o valor tabulado de $1,51 \times 10^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [76].

No cálculo do μ_{tecido} , utilizou-se a seguinte equação [78]:

$$\mu_{\text{tecido}} = \frac{\mu_{\text{PET,tecido}} \times \mu_{\text{água}}}{\mu_{\text{PET,água}}} \quad (4.2)$$

Onde, $\mu_{\text{PET,tecido}}$ corresponde ao coeficiente de atenuação linear do tecido, para energias de fótons de 511 keV (energia dos fótons gama emitidos pela aniquilação positrão (*secção 2.1.2.2*)) e $\mu_{\text{PET,água}}$ corresponde ao coeficiente de atenuação linear da água, para energias de fótons de 511 keV.

Analisando a *equação (4.2)*, verificamos a necessidade de calcular $\mu_{\text{água}}$, $\mu_{\text{PET,água}}$ e $\mu_{\text{PET,tecido}}$.

O $\mu_{\text{água}}$ já foi obtido, anteriormente, tendo um valor de $1,51 \times 10^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

O valor $\mu_{\text{PET,água}}$ utilizado foi $9,5 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$, tendo sido obtido diretamente de [78].

Por último, o valor de $\mu_{PET,tecido}$ foi obtido através da *Tabela 4.4*. Observando esta tabela, verificamos a existência dos valores de $\mu_{PET,tecido}$ para diferentes tecidos de um rato da estirpe *nude*. Como tal, podemos associar a cada tecido o seu valor $\mu_{PET,tecido}$.

Tabela 4.4: Coeficiente de atenuação linear de diferentes tecidos, para energias de fótons de 511 keV. Retirado de [58].

Tissue type	Type of material	LAC (cm ⁻¹)
Air	Air	1.04×10^{-4}
Background	Adipose tissue	0.0913
Skeleton	Bone cortical	0.1717
Eye	Eye lens	0.1012
Medulla, olfactory bulbs, heart, lachrymal glands, bladder wall, stomach, spleen, pancreas, liver, kidneys, adrenal glands, skin	Soft tissue	0.1008
Cerebellum, external cerebrum, striatum, rest of the brain	Brain	0.0994
Testes	Testis	0.0993
Masseter muscles	Muscle	0.0999
Lungs	Lung tissue	0.0317
Bladder content	Water	0.0960
Tumours	Soft tissue	0.1008

Tendo os valores de $\mu_{\acute{a}gua}$, $\mu_{PET,\acute{a}gua}$ e $\mu_{PET,tecido}$ devidamente estipulados, podemos calcular os valores de μ_{tecido} , através da aplicação da *equação (4.2)*. Finalmente, tendo os valores de μ_{tecido} e $\mu_{\acute{a}gua}$, podemos proceder ao cálculo dos valores HU para cada tecido, recorrendo à *equação (2.5)*.

Os resultados da aplicação desta metodologia, podem ser consultados na *Tabela 4.5*.

Tabela 4.5: Tabela referente ao cálculo dos diferentes valores de HU.

Região	$\mu_{\acute{a}gua}$ (cm ⁻¹)	$\mu_{PET,\acute{a}gua}$ (cm ⁻¹)	$\mu_{PET,tecido}$ (cm ⁻¹)	μ_{tecido} (cm ⁻¹)	HU
Tecido Adiposo			$9,13 \times 10^{-2}$	$1,48 \times 10^{-1}$	- 39
Esqueleto			$1,72 \times 10^{-1}$	$2,79 \times 10^{-1}$	810
Pulmões			$3,17 \times 10^{-2}$	$5,15 \times 10^{-2}$	-667
Cérebro	$1,51 \times 10^{-1}$	$9,50 \times 10^{-2}$	$9,94 \times 10^{-2}$	$1,61 \times 10^{-1}$	46
Coração, Bexiga, Estômago, Baço, Fígado, Rins e Pele			$1,00 \times 10^{-1}$	$1,64 \times 10^{-1}$	53

Calculados os diferentes valores HU (*Tabela 4.5*), associa-se cada um destes, aos devidos campos de texto, presentes na interface *generate_CT*.

4.2.1.3 Positron Emission Tomography (PET)

Selecionado o objeto interativo, que permite ao utilizador dirigir-se para a interface PET (*secção 4.2.1.1*). O utilizador é encaminhado para uma nova interface, denominada *radiopharm*.

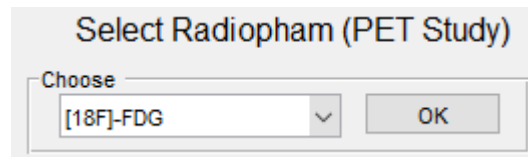


Figura 4.12: Interface *radiopharm*.

A interface *radiopharm* (*Figura 4.12*), é apenas uma interface de intermediação (*Figura 4.10*), constituída por um *pop-up* (objeto interativo), que permite ao utilizador seleccionar o radiofármaco (*secção 2.1.2.1*) que pretende utilizar na simulação PET.

As opções presentes no *pop-up* apresentam apenas um radiofármaco, o ^{18}F -Fluorodesoxiribose (*FDG*). A escolha deste radiofármaco, em detrimento de outros, deve-se ao facto deste radiofármaco ser o mais utilizado em estudos pré-clínicos de PET [79]. Selecionado o radiofármaco, o utilizador é encaminhado para uma nova interface, denominada *generate_PET*.

Define Activity			
	Region		
		μ (MBq)	σ (MBq)
1.	Skin	= 0.02	0
2.	Bones	= 0.09	0
3.	Brain	= 0.12	0
4.	Large Intestine	= 0.04	0
5.	Bladder	= 4.9	0
6.	Heart	= 0.52	0
7.	Kidneys	= 0.24	0
8.	Liver	= 0.05	0
9.	Lungs	= 0.08	0
10.	Spleen	= 0.12	0
11.	Stomach	= 0.04	0
12.	Background	= 0.13	0

OK

Useful Buttons

Previous Studies

Load

Actual Study

Save

Previous Studies

Delete

Help

Figura 4.13: Interface *generate_PET*.

As principais características da interface *generate_PET* (Figura 4.13), são:

- (1) Definição dos parâmetros de entrada: Na definição dos parâmetros de entrada, foram colocadas na interface, múltiplos objetos interativos (no caso, campos de texto), que permitem ao utilizador alterá-los, caso assim o deseje.

Existem dois tipos de parâmetros de entrada, exigidos ao utilizado:

- Atividade: Como vimos anteriormente (secção 2.1.2), o sinal detetado pelos scanners PET reflete a quantidade de pares raios γ detetados. Estes raios γ provêm da aniquilação β^+ (secção 2.1.2.2) e os β^+ provêm da emissão por decaimento radioativo do radioisótopo (constituente do radiofármaco (secção 2.1.2.1)).

A atividade, sendo uma medida do número de decaimentos radioativos por segundo, possui informações relevantes acerca da emissão de β^+ (resultante do decaimento radioativo) [80].

Tendo em conta a importância desta medida, em contexto de simulação, decidiu-se dar liberdade ao utilizador de definir os valores de atividade, para cada região de interesse.

Os campos de texto destinados à colocação destes parâmetros de entrada, possuem valores pré-definidos (secção 4.2.1.3.1). Contudo, o utilizador pode alterá-los caso assim o deseje.

- Desvio Padrão (σ): A utilização do desvio padrão como um dos parâmetros de entrada exigidos ao utilizador, tem como principal finalidade simular a não uniformidade na biodistribuição dos radiofármacos.

Assim, com a intenção de criar regiões com distribuições não lineares de atividade, decidiu-se dar liberdade ao utilizador de definir os valores de desvio padrão para cada região de interesse.

Os campos de texto destinados à colocação destes parâmetros de entrada, possuem valores pré-definidos, zero. Contudo, o utilizador pode alterá-los caso assim o deseje;

- (2) Alteração do modelo tridimensional: Esta característica, tem como finalidade alterar os valores numéricos (*labels*), de cada região de interesse, associando a cada região, o valor imposto pelos parâmetros de entrada definidos pelo utilizador. Para atingir este objetivo, utilizou-se uma função do MATLAB, denominada *normrnd*. Esta função, permite gerar matrizes de números aleatórios retirados de

uma dada distribuição gaussiana. Distribuição essa, descrita, neste caso, pelo valor médio de atividade e pelo desvio padrão σ .

A substituição das *labels* pelos valores obtidos através da função *normrnd*, é realizada de forma semelhante à interface *generate_CT* (secção 4.2.1.2);

- (3) Exportação do modelo: Finalizado o processo que levou à alteração das *labels* de cada região, pelos valores de atividade impostos pelo utilizador, estamos em condições de guardar este modelo.

A função MATLAB, utilizada para guardar o modelo tridimensional, foi *dicomwrite*. Esta função, permite guardar imagens em formato DICOM. Contudo, permite apenas guardar valores inteiros, até 16 bits. Ou seja, valores compreendidos entre 0 e $2^{16}-1 = 65535$.

Tendo em conta que os valores de atividade normalmente rondam os MBq (10^6 decaimentos por segundo), foi necessário aplicar um *rescaling* aos valores indicados pelo utilizador.

No *rescaling*, identificou-se o valor máximo e mínimo de atividade introduzido pelo utilizador, transformando estes valores em 0 e 65535, respetivamente. Os restantes valores foram interpolados dentro desta nova escala.

Aplicado o *rescaling*, foi possível, finalmente, guardar o novo modelo tridimensional.

Importante referir, que este *rescaling*, deve ser tido em conta numa futura utilização do modelo tridimensional em simulações PET, uma vez que os valores associados a cada região, não correspondem exatamente aos valores de atividade, necessitam de uma reconversão.

O funcionamento e design, das interfaces *radiopharm* e *generate_CT*, será apresentado e debatido na secção 5.2.1.2.

4.2.1.3.1 *Valores de Atividade*

Como vimos anteriormente (secção 4.2.1.3), os valores de atividade são um dos parâmetros de entrada exigidos ao utilizador, através de múltiplos campos de texto (objetos interativos) dispostos ao longo da interface *generate_PET*.

Nesta subsecção explicar-se-á a forma como foram calculados os valores de atividade, pré-definidos nos campos de texto.

As principais premissas utilizadas no cálculo destes valores foram: o radiofármaco utilizado seria o ^{18}F -FDG (mais utilizado em scans PET) e a atividade injetada de radiofármaco seria de $200\mu\text{Ci} = 7,4 \text{ MBq}$, valor comumente utilizado em estudos PET em ratinhos [81].

No cálculo das atividades de ^{18}F -FDG, registadas nos diferentes tecidos do ratinho, utilizou-se um estudo levado a cabo por *Xie* e seus colegas [82].

Neste estudo, *Xie*, recorrendo ao fantoma MOBY, criou 17 modelos de ratinhos com diferentes tamanhos e massas (*secção 3.4*), aplicando em seguida simulações MC (*secção 2.2.3*), de forma a calcular a dose de radiação absorvida por cada tecido.

Deste estudo resultou, a *Tabela 4.6*.

Tabela 4.6: Doses de radiação absorvida, nos diferentes tecidos do rato. Após administração de ^{18}F -FDG.

Organs	This work (17 models) (mGy/MBq)
Skin	2.28 ± 0.30
Liver	13.72 ± 2.06
Lung	48.99 ± 7.24
Stomach	8.96 ± 1.29
Pancreas	14.35 ± 2.12
Kidney	34.42 ± 5.04
Spleen	14.20 ± 2.00
Small intestine	12.20 ± 1.75
Large intestine	15.34 ± 2.20
Bladder	198.10 ± 29.00
Vas deferens	25.27 ± 3.40
Testis	16.82 ± 2.41
Skeleton	6.52 ± 0.91
Brain	2.58 ± 0.34
Thyroid	10.36 ± 1.38

Na *Tabela 4.6*, encontram-se registados os valores de dose de radiação absorvida (medida em mGy), em cada tecido do ratinho. Estes valores, encontram-se normalizado pela atividade (MBq) de ^{18}F -FDG, administrada.

Desta tabela, obtém-se, diretamente, os valores de dose absorvida em cada tecido (D_{tecido}).

Em seguida, recorrendo à soma de todos os valores de D_{tecido} , calculou-se a dose de radiação absorvida por todo o ratinho (D_{total}) (*equação (4.3)*).

$$D_{total} = \sum_{tecido=skin}^{thyroid} D_{tecido} \quad (4.3)$$

Tendo os valores de D_{tecido} e D_{total} , é possível calcular a fração de dose absorvida, em cada tecido, através da seguinte equação:

$$fração = \frac{D_{tecido}}{D_{total}} \quad (4.4)$$

Calculadas as frações de dose absorvida, em cada tecido, e admitindo que se injetou uma atividade de 7,4 MBq (A_i) de ^{18}F -FDG, é possível extrapolar estas frações para calcular a atividade em cada tecido, através da seguinte equação:

$$atividade = fração \times A_i \quad (4.5)$$

Os resultados da aplicação da metodologia anteriormente descrita, podem ser consultados na *Tabela 4.7*.

Tabela 4.7: Tabela referente ao cálculo dos diferentes valores de atividade.

Região	A_i (MBq)	D_{tecido} (mGy/MBq)	D_{total} (mGy/MBq)	Fração	Atividade (MBq)
Pele		2,28		$5,38 \times 10^{-3}$	$4,00 \times 10^{-2}$
Fígado		13,72		$3,23 \times 10^{-2}$	$2,40 \times 10^{-1}$
Pulmões		48,99		$1,16 \times 10^{-1}$	$8,50 \times 10^{-1}$
Estômago		8,96		$2,11 \times 10^{-2}$	$1,60 \times 10^{-1}$
Rins		34,42		$8,11 \times 10^{-2}$	$6,00 \times 10^{-1}$
Baço		14,20		$3,35 \times 10^{-2}$	$2,50 \times 10^{-1}$
Intestino Grosso	7,40	15,34	424,15	$3,62 \times 10^{-2}$	$2,70 \times 10^{-1}$
Bexiga		198,10		$4,67 \times 10^{-2}$	3,46
Esqueleto		6,52		$1,54 \times 10^{-2}$	$1,10 \times 10^{-1}$
Cérebro		2,58		$6,08 \times 10^{-3}$	$5,00 \times 10^{-2}$
<i>Background</i>		0		0	0

Calculados os diferentes valores de atividade (*Tabela 4.7*), associa-se cada um destes valores, aos devidos campos de texto, presentes na interface *generate_PET*.

4.2.2 Visualização dos *Outputs*

Concluído o processo de transformação das *labels* identificativas (*Tabela 4.3*) em propriedades físicas, para a formação de uma simulação computacional, o próximo passo passa por avaliar a qualidade dos ajustes aplicados ao modelo tridimensional.

Na avaliação destes modelos tridimensionais, utilizou-se o software AMIDE, descrito na *secção 4.1.1.3*.

Este software, para além de possibilitar a leitura de ficheiros DICOM, ainda fornece uma panóplia de ferramentas, que permitem analisar com todo o cuidado as imagens existentes nestes ficheiros.

Dentro destas ferramentas, existe, por exemplo, a possibilidade de *renderizar* (criar modelo 3D, a partir de um conjunto de imagens 2D) as imagens, alterar a tonalidade de cores, criar regiões de interesse e calcular os valores desta região, entre outros.

Os detalhes sobre a visualização e análise dos modelos, obtidos após utilização da interface gráfica, serão apresentados mais à frente (*secção 5.2.2*).

5: RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo tem como objetivos: apresentar, analisar e debater qualitativamente os resultados obtidos nesta investigação.

Na *secção 5.1* serão apresentados e debatidos os resultados referentes à primeira fase da investigação, que culminou na criação de um fantoma computacional, o mais realista possível, do ponto de vista anatómico.

Na *secção 5.2* será apresentada a interface gráfica, desenvolvida com o objetivo de permitir ao utilizador visualizar e alterar, certos parâmetros no fantoma computacional.

5.1 FANTOMA

Como vimos anteriormente (*secção 4.1*), a criação do fantoma computacional requer: aquisição de dados anatómicos, identificação e segmentação de regiões de interesse e exportação do modelo tridimensional.

Esta secção irá focar-se nos resultados obtidos durante o processo de identificação e segmentação de regiões de interesse (*secção 4.1.2*), englobando o co-registo dos dados anatómicos (*secção 5.1.1*) e o processo de segmentação (*secção 5.1.2*) propriamente dito.

A ênfase dada ao processo de identificação e segmentação de regiões de interesse, deve-se ao facto deste processo ser o responsável direto pela formação do fantoma computacional.

Caso pretenda obter mais informações acerca dos restantes processos (aquisição de dados e exportação do modelo tridimensional), basta consultar a *secção 4.1.1* e *4.1.3*.

5.1.1 Co-registo dos Dados

O co-registo de imagens é um procedimento frequentemente utilizado na análise de imagens médicas. Nesta investigação, este procedimento foi realizado com o intuito de auxiliar o processo de segmentação.

A aplicação do co-registo, permitiu realizar a fusão dos dados anatómicos CT (*secção 4.1.1.1*) e MRI (*secção 4.1.1.2*).

A fusão dos dados anatómicos garante que qualquer característica presente numa das séries de imagens se sobreponha espacialmente à sua pegada na outra série de imagens. Assim, qualquer região segmentada numa das séries de imagens anatómicas, estará espacialmente conectada à outra série de imagens.

Como vimos anteriormente (*secção 4.1.2.2*), a fusão dos dados anatómicos foi feita recorrendo a transformações *affine*. O resultado da aplicação desta metodologia pode ser consultado na *Figura 5.1*.

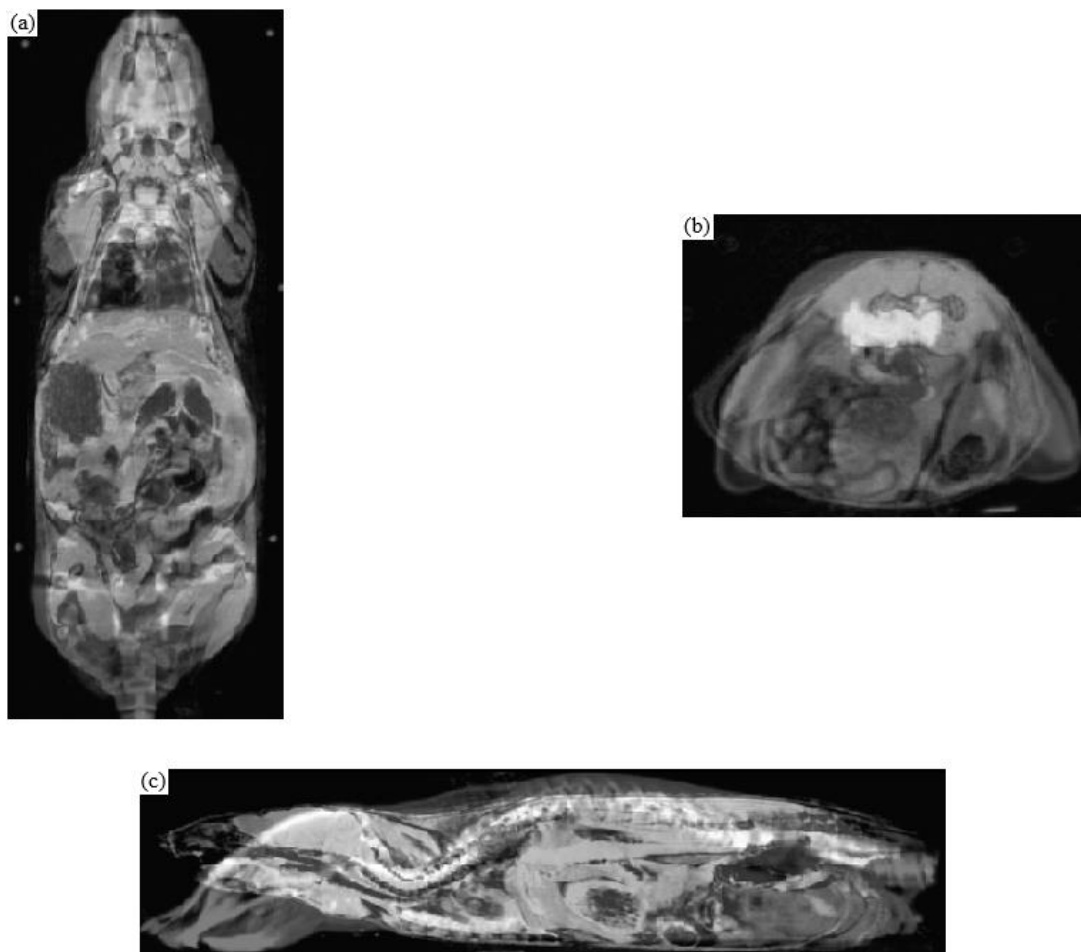


Figura 5.1: Co-registo dos dados anatómicos CT e MRI. **(a)** Visão coronal; **(b)** Visão axial; **(c)** Visão sagital.

Antes de proceder à análise dos resultados do co-registo, abordemos algumas considerações acerca das condições pré co-registo.

As condições de pré co-registo, estão intimamente relacionadas com as características dos dados anatómicos e como tal, dependem do modo como estes dados foram adquiridos (*secção 4.1.1*).

As condições pré co-registo, responsáveis pelas principais condicionantes ao processo de co-registo, serão descritas em seguida:

(1) Ratos: Tal como foi visto anteriormente (*secção 4.1.1*), as aquisições de imagens CT e MRI, foram realizadas em separado e sem qualquer ligação entre ambas. Como tal, os ratos utilizados nestas aquisições foram diferentes.

Apesar de se minimizar as diferenças anatómicas entre ambos, através da utilização de ratos da mesma estirpe (nudes) e com massas semelhantes (28 g) (*secção 4.1.1.2*), não deixam de ser ratos diferentes e como tal, diferenças anatómicas entre ambos são mais do que expectáveis;

(2) Gênero dos ratos: Uma outra condicionante, relacionada com os ratos utilizados nas aquisições anatómicas, tem a ver com o gênero. Nas aquisições CT, utilizou-se um macho, enquanto nas aquisições MRI, utilizou-se uma fêmea.

Estes ratos, sendo de gêneros diferentes, naturalmente, possuem diferenças anatómicas entre si. Neste caso, estas diferenças, serão notórias em toda a região do aparelho reprodutor.

(3) Metodologias de aquisição de imagem: Na aquisição de imagens CT, o rato é colocado sob a cama do aparelho CT, dentro de uma estrutura em metal, que em nada comprime o rato. Contudo, nas aquisições MRI, o rato é colocado no interior de uma espécie de cilindro, que limita os seus movimentos e o comprime.

As diferenças de posicionamento, entre as duas aquisições anatómicas, logicamente, produzem o seu efeito na descrição da anatomia de cada rato.

Tendo em conta todas as condicionantes anteriormente descritas, a expectativa em obter uma fusão de imagens perfeita, era praticamente nula, uma vez que as diferenças anatómicas entre cada uma das aquisições eram bastante notórias.

O melhor co-registo, possível, pode ser observado na *Figura 5.1*.

Analisando a *Figura 5.1*, denotam-se sérios problemas na fusão das imagens anatómicas. Contudo, são problemas perfeitamente justificáveis devido às condições pré co-registo anteriormente referidas.

As imperfeições detetadas no co-registo, naturalmente, terão influências ao nível do modelo final, uma vez que, as características presentes numa das séries de imagens, não estarão totalmente conectadas espacialmente à outra série. Assim, uma região segmentada numa das séries de imagens, não estará, devidamente, conectada à outra série de imagens.

As implicações no modelo tridimensional e a forma como se resolveram as imperfeições, podem ser consultadas na *secção 4.1.2.4*.

Uma das soluções, mais lógica e simples, que aponto para a obtenção de um co-registo de qualidade, seria, simplesmente, adquirir as imagens anatómicas utilizando o mesmo rato. Assim, com a utilização do mesmo rato, podemos garantir que a anatomia não varia de imagem para imagem e conseqüentemente, garantir um co-registo de maior qualidade.

5.1.2 Processo de Segmentação

O processo de segmentação permite extrair as estruturas anatómicas presentes em imagens médicas. A extração destas estruturas, é feita através da atribuição de *labels* a cada pixel da imagem (*secção 4.1.2*), de modo a que pixels com o mesmo *label*, compartilhem determinadas características, como por exemplo intensidade.

Apesar de não parecer, este processo foi aquele onde se despendeu grande parte do tempo disponível para o desenvolvimento desta investigação, fruto da utilização de técnicas de segmentação manuais.

Embora se tenha tentado aplicar métodos de segmentação automática (*secção 2.2.1*), com a intenção de sistematizar e diminuir o tempo despendido no processo de segmentação, a verdade é que os resultados da aplicação destes métodos não foram os melhores, como tal, a aplicação de técnicas de segmentação manual tornou-se inevitável.

Fruto da utilização de diferentes tipos de imagens anatómicas, na segmentação de diferentes tecidos, o processo de segmentação encontra-se dividido em duas partes: segmentação da pele e esqueleto (*secção 5.1.2.1*) e segmentação dos órgãos (*secção 5.1.2.2*).

Na *secção 5.1.2.3*, será analisado o modelo tridimensional como um todo.

5.1.2.1 Pele e Esqueleto

A criação do modelo tridimensional da pele e esqueleto do rato foi feita recorrendo à segmentação dos dados CT. A utilização destes dados, deve-se ao facto de permitirem distinguir facilmente a pele e tecido ósseo, dos restantes tecidos (*secção 4.1.2.3*).

Dada a disparidade de tons de cinzento (*secção 2.1.1.3*) da pele e tecido ósseo quando comparados aos restantes tecidos, decidiu-se utilizar o método de segmentação automático *thresholding* (*secção 2.2.1.1*). Contudo, como vimos anteriormente (*Figura 4.6 (c)*), este método produz modelos tridimensionais com várias imperfeições.

Tendo em conta as imperfeições causadas pela utilização do método de segmentação *thresholding*, tornou-se inevitável a utilização da segmentação manual para proceder à eliminação de todos os artefactos, criados pela utilização do método automático.

O resultado da aplicação da metodologia anteriormente referida (*thresholding* + segmentação manual) (*secção 4.1.2.3.1*), pode ser consultado na *Figura 5.2*.

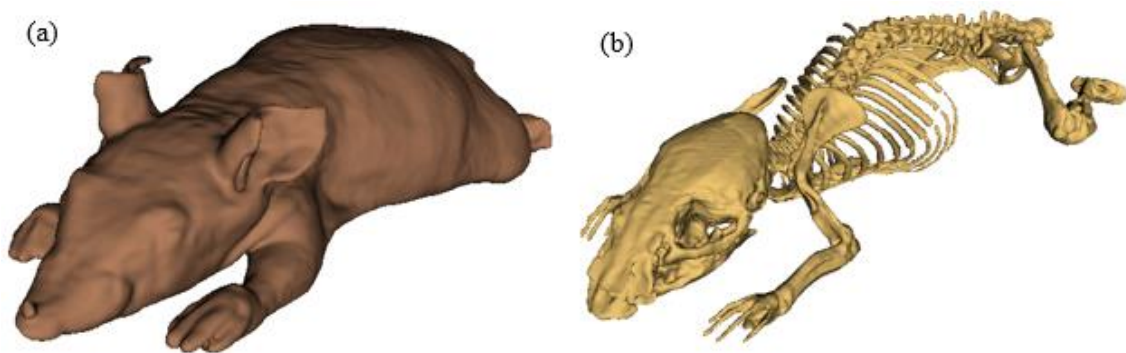


Figura 5.2: Modelos tridimensionais após segmentação *thresholding* + manual. **(a)** Pele; **(b)** Esqueleto.

Iniciando a análise dos modelos tridimensionais pela pele (*Figura 5.2 (a)*), verifica-se que o formato da mesma aparenta estar devidamente delimitado, o único senão prende-se com a sua espessura. Tendo em consideração os resultados preliminares da abordagem *thresholding* (*Figura 4.6 (a), (b)*), onde se verificou a presença de artefactos internos, isto poderá indicar que para além da pele, possa também ter sido segmentado algum tecido adjacente, como tal não é garantido que a espessura da pele seja totalmente realista.

Analisando o modelo tridimensional do esqueleto (*Figura 5.2 (b)*), podemos verificar que tanto a caixa craniana, como a caixa torácica, membros inferiores e membros superiores adquirem o formato correto.

Uma nota final que queria deixar acerca da utilização do método *thresholding*, é que a performance deste método, neste caso em específico, poderia ser bastante melhorada. Para tal, não se deveria utilizar o suporte em metal na aquisição dos dados CT, uma vez que sendo um material bastante radiodenso, possui valores de HU que se equiparam aos do tecido ósseo, assim utilizando o método *thresholding*, naturalmente, este suporte também será segmentado.

O melhoramento da performance do método *thresholding*, minimizaria a utilização da segmentação manual e, conseqüentemente, permitiria sistematizar e diminuir o tempo despendido no processo de segmentação.

5.1.2.2 Órgãos

A criação do modelo tridimensional dos órgãos do rato baseou-se na segmentação de dados MRI. A utilização destes dados, deve-se ao facto de permitirem distinguir facilmente os diferentes órgãos do rato (*secção 4.1.2.3*).

Dada a semelhança de tons de cinzento no interior de cada órgão, decidiu-se utilizar o método de segmentação semiautomático *region growing* (*secção 2.2.1.2*). Contudo, como vimos anteriormente (*Figura 4.8*), este método revelou-se ineficaz na correta segmentação dos órgãos.

Apesar da ineficácia do método de segmentação semiautomático, a utilização desta ferramenta provou-se bastante útil, uma vez que funcionou como uma pré-segmentação, maturada em seguida pela aplicação de métodos de segmentação manual.

O resultado da aplicação da metodologia anteriormente referida (*region growing* + segmentação manual) (*secção 4.1.2.3.2*), pode ser consultado na *Figura 5.3*.

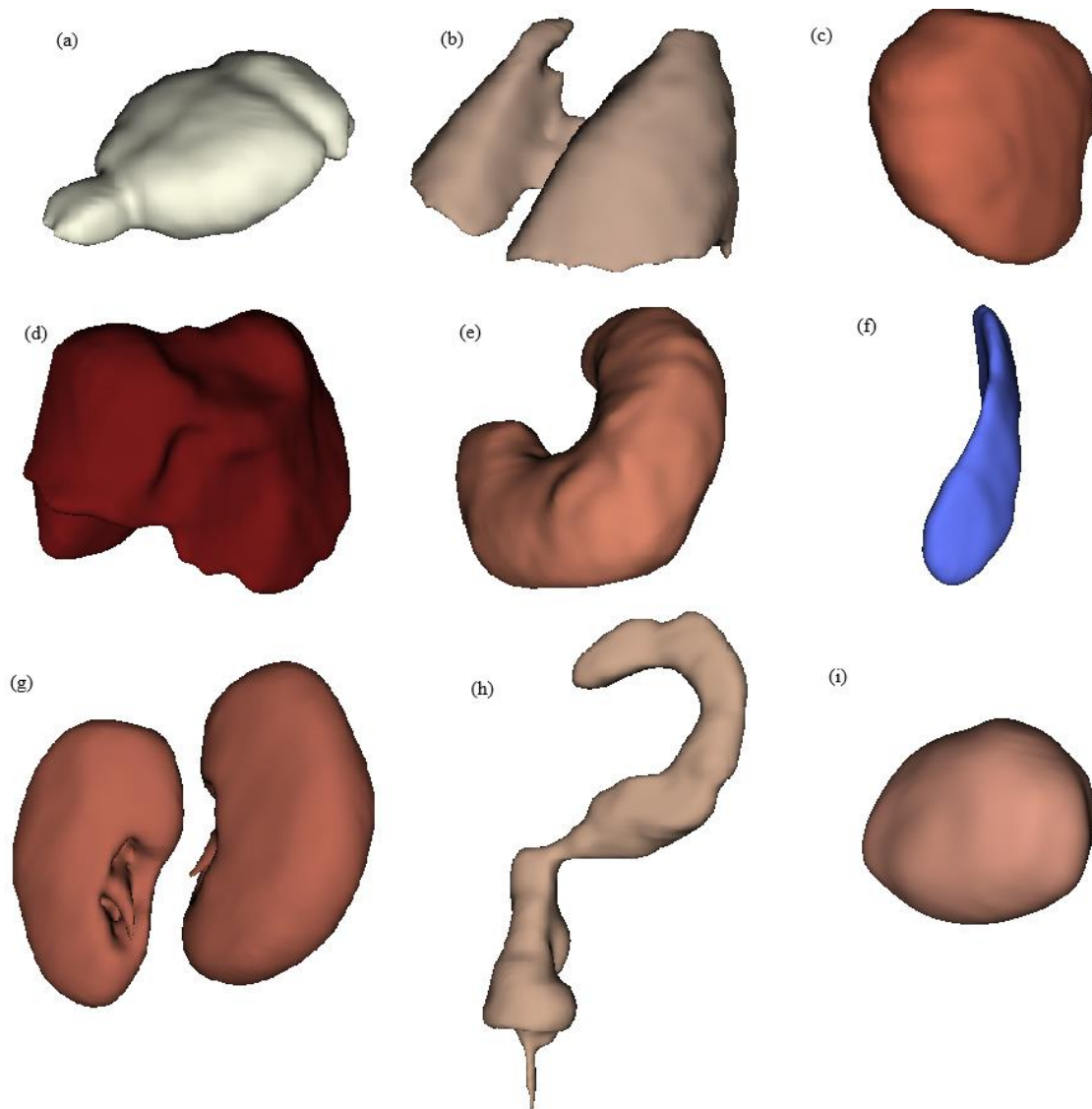


Figura 5.3: Modelos tridimensionais após segmentação *region growing* + manual. (a) Cérebro; (b) Pulmões; (c) Coração; (d) Fígado; (e) Estômago; (f) Baço; (g) Rins; (h) Intestino grosso; (i) Bexiga

Analisando a *Figura 5.3*, verificamos que os órgãos segmentados aparentam estar devidamente delimitados. Aqueles que sobressaem pela positiva são: cérebro, fígado, estômago, baço, rins e bexiga.

Antes de analisarmos os restantes órgãos (pulmões, coração e intestino), abordemos algumas temáticas sobre artefactos em imagens MRI.

Os artefactos em imagens MRI podem ser causados por diversos fatores. Neste caso em específico concentremo-nos em artefactos originários de movimentos voluntários e involuntários [83].

O objetivo numa aquisição MRI passa por obter imagens com a maior qualidade possível, como tal, minimizar a presença de artefactos é imperativo. Com a intenção de minimizar a presença de artefactos, normalmente, em aquisições MRI em animais procede-se à injeção de agentes anestésicos (*secção 4.1.1.2*) que permitem imobilizar o animal (eliminar artefactos devido a movimentos voluntários) e minimizar o impacto de movimentos involuntários, através da diminuição a atividade dos sistemas respiratório, cardíaco e digestivo.

Como vimos anteriormente, a injeção de agentes anestésicos permite eliminar os movimentos voluntários. Contudo, apesar de minimizarem o impacto dos movimentos involuntários, estes movimentos continuam a ser uma fonte de artefactos, embora em menor escala.

Os movimentos involuntários resultam, principalmente, da motilidade do sistema respiratório (responsável pelas trocas gasosas), sistema cardíaco (responsável pelo transporte de nutrientes, oxigénio e resíduos metabólicos) e sistema digestivo (responsável pela absorção de nutrientes no alimento ingerido). Assim, os órgãos mais afetados por este tipo de artefactos serão:

- (1) Pulmões: Órgão responsável pela oxigenação do sangue. O seu movimento está relacionado com a contração e relaxação do diafragma.
Quando o diafragma contrai, diminui a pressão no interior dos pulmões e o ar entra, aumentando o volume dos pulmões.
Quando o diafragma relaxa, aumenta a pressão no interior dos pulmões e o ar no seu interior é expelido, diminuindo o volume dos pulmões;
Estas variações de volume provocam o aparecimento de artefactos nesta região.
- (2) Coração: Bombeia o sangue através dos vasos sanguíneos. O bombeamento do sangue é conseguido à custa de um grupo de células, denominadas marca-passo. As células marca-passo produzem uma corrente elétrica, provocando a contração ritmada do músculo cardíaco.
A contração ritmada do coração provoca o aparecimento de artefactos nesta região;
- (3) Intestino: Segmento do trato gastrointestinal que se estende desde o estômago até ao ânus. Constituído por dois segmentos: intestino delgado (responsável pela digestão e absorção) e intestino grosso (responsável pela eliminação de resíduos) [84].

O processo de digestão garante a absorção de nutrientes essenciais ao organismo, através das modificações que o alimento sofre à medida que se movimenta ao longo do sistema digestivo.

A movimentação do alimento ocorre de forma involuntária e é provocada pelos movimentos peristálticos (contração e relaxação da musculatura lisa).

Os movimentos peristálticos ocorrem ao longo de todo o sistema digestivo, contudo são mais notórios no esófago e intestino (maioritariamente delgado).

A movimentação involuntária dos intestinos provoca o aparecimento de artefactos nesta região.

Tendo em conta as considerações anteriormente descritas, é de se esperar que as aquisições de dados MRI possuam artefactos de movimento na região dos pulmões, coração e intestino.

Voltando à *Figura 5.3*, verificamos que os órgãos que apresentaram algumas imperfeições foram precisamente os pulmões, coração e intestino grosso. Estas imperfeições, provavelmente, devem-se à existência de artefactos nestas regiões, impossibilitando a perfeita segmentação destes órgãos.

Para além da segmentação dos órgãos presentes na *Figura 5.3* ainda se tentou segmentar o intestino delgado, contudo não foi possível. Primeiro, fruto dos artefactos de movimento mais intensos nesta região e segundo, devido à sua extensão e geometria (emaranhado de tubos). Estas condicionantes impossibilitaram a criação de um modelo convincente tridimensional do intestino delgado.

5.1.2.3 Modelo Tridimensional

Finalizadas as segmentações da pele e esqueleto, a partir dos dados CT, e dos órgãos, a partir dos dados MRI. Detetaram-se algumas inconformidades na sobreposição entre ambas (*Figura 4.9*).

O aparecimento destas inconformidades derivam das imperfeições no co-registo (*secção 5.1.1*).

A correção do modelo foi feita aplicando um *scaling* ao tecido ósseo e pele e translações aos diferentes órgãos.

O resultado da aplicação da metodologia anteriormente referida (*secção 4.1.2.4*), pode ser consultado na *Figura 5.4*.



Figura 5.4: Modelo tridimensional após as devidas correções.
(a) Visão Anterior; (b) Visão Posterior.

Analisando a *Figura 5.4*, verificamos que os órgãos estão devidamente acomodados no interior da caixa torácica e craniana, indicando que o processo de correção do modelo (*scaling* + translações) (*secção 4.1.2.4*) produziu o efeito esperado. Contudo, a aplicação deste tipo de operações influencia o realismo do fantoma, uma vez que por um lado aumenta o tamanho da pele e esqueleto (*scaling*) e por outro, altera a posição original dos órgãos (translação).

Estes problemas relacionados com o realismo do fantoma, poderiam ser colmatados caso fosse possível melhorar o co-registo das imagens CT e MRI (*secção 5.1.1*). Com um co-registo perfeito, não seria necessário aplicar *scalings* e transformações, elevando o realismo do fantoma.

Outra nota acerca do fantoma desenvolvido, tem a ver com todo o processo de segmentação. Como já foi debatido, o processo de segmentação exigiu a aplicação de técnicas de segmentação manual.

As técnicas de segmentação manual são consideradas *gold standard* na prática clínica e em investigação, contudo são técnicas morosas, fastidiosas, imprecisas e não reprodutíveis, uma vez que dependem da análise do utilizador [85].

Tendo em conta que as técnicas de segmentação manual dependem da análise dos utilizadores, uma das principais dificuldades sentidas durante a elaboração da segmentação foi precisamente a análise das imagens anatómicas, fruto da minha inexperiência na análise deste tipo de imagens.

Apesar de todos os contratemplos, considero no computo geral, o fantoma construído nesta investigação bastante satisfatório, uma vez que tanto a pele, esqueleto como a quase totalidade dos órgãos segmentados encontram-se devidamente delimitados. A registar apenas leves imperfeições no coração, pulmões e intestino grosso, acrescido do facto de ter sido impossível criar o modelo tridimensional do intestino delgado.

5.2 INTERFACE

Criado o fantoma computacional do rato o que possuímos é um ficheiro que no seu interior possui as regiões/tecidos de interesse, identificados por uma determinada *label* (Tabela 4.3).

Os valores numéricos associados a cada região, são apenas indicativos, pelo que não mimetizam qualquer propriedade física ou biológica da região/tecido. Assim, tendo como objetivo associar a cada região/tecido algumas propriedades físicas úteis, em contexto de simulação computacional, procedeu-se à criação de uma interface gráfica (secção 5.2.1).

A interface foi arquitetada de forma a que o produto final (*output*) fosse um ficheiro que contivesse informação acerca dos limites de cada região de interesse e propriedades físicas, em simulações computacionais.

Os testes realizados aos *outputs* provenientes da interface serão mostrados e debatidos na secção 5.2.2.

5.2.1 Interface Gráfica

A interface gráfica foi desenhada especificamente para a leitura do ficheiro obtido nesta investigação.

Contudo, devido à sua arquitetura simples e intuitiva pode facilmente ser adaptada para a leitura, visualização e alteração de diferentes ficheiros NRRD.

A arquitetura da interface foi pensada de forma a que o produto final fosse um ficheiro que contivesse informação acerca dos limites de cada região de interesse e propriedades físicas, em simulações computacionais.

Tendo em conta que a interface foi desenvolvida para a aplicação de propriedades físicas adjacentes às técnicas de imagem CT e PET, dividiu-se a mesma em três: Principal (secção 5.2.1.1), CT (secção 5.2.1.2) e PET (secção 5.2.1.3).

5.2.1.1 Principal

Constituído pela interface *digital_phantom* foi desenhado com a intenção de permitir a leitura e visualização do fantoma computacional e funcionar como ponte entre as restantes interfaces (*generate_CT*, *radiopharm*, *generate_PET*) (secção 4.2.1.1).

A interface *digital_phantom*, pode ser consultada na *Figura 5.5*.

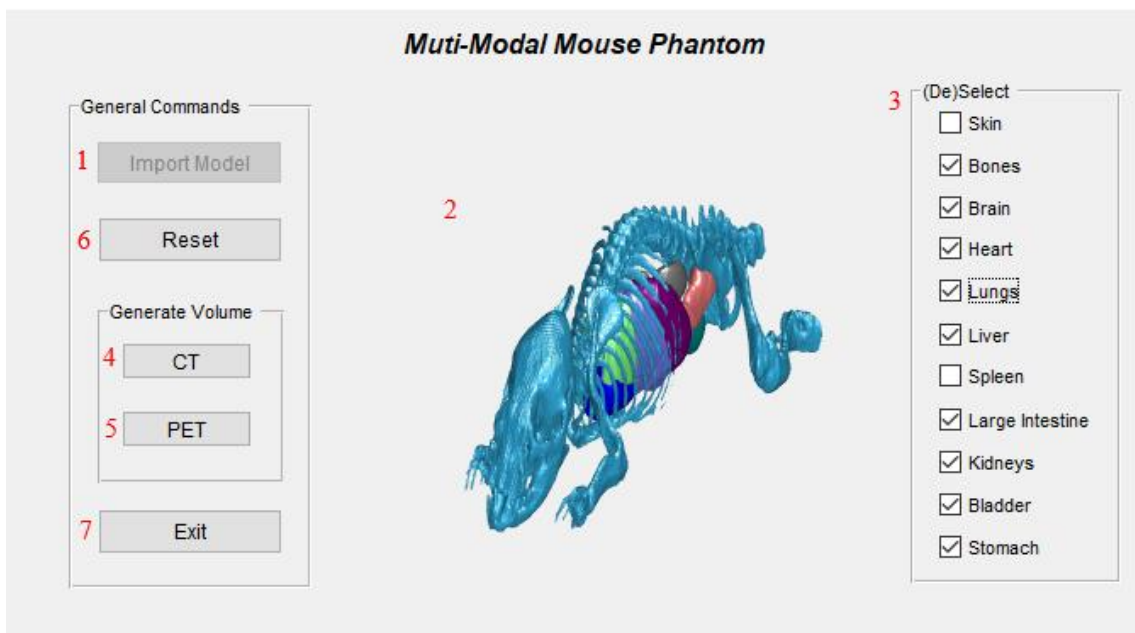


Figura 5.5: Interface *digital_phantom*.

Analisando a *Figura 5.5*, identificam-se vários objetos interativos:

- (1) *Import Model*: Quando selecionado, o utilizador é inquirido acerca da diretoria do ficheiro que contém o fantoma computacional. Selecionada a diretoria, o programa procede à leitura do ficheiro selecionado;
- (2) Gráfico: Após a leitura do ficheiro que contém o fantoma computacional, este fantoma é colocado no gráfico para que o utilizador possa visualizar o modelo tridimensional;
- (3) Múltiplas *Check Box*: Estes objetos interativos permitem ao utilizador selecionar e desseleccionar o(s) tecido(s) que pretende, ou não, visualizar em (2);
- (4) CT: Selecionado este botão, o utilizador é encaminhado para a interface *generate_CT* onde o utilizador poderá associar a cada região do fantoma, propriedades físicas, em simulação computacional CT. Ou seja, funciona como ponte entre a interface *digital_phantom* e a interface *generate_CT*;
- (5) PET: Selecionado este botão, o utilizador é encaminhado para a interface *radiopharm*, uma interface intermediária no processo de associação de propriedades físicas, em simulação computacional PET. Ou seja, funciona como ponte entre a interface *digital_phantom* e a interface *radiopharm* e consequentemente, da interface *generate_PET*;
- (6) *Reset*: Selecionando este botão, a interface *digital_phantom* reinicia-se;
- (7) *Exit*: Quando selecionado, a interface *digital_phantom* encerra.

As principais conclusões que podemos retirar após a análise da interface *digital_phantom* é que esta desempenha perfeitamente o papel para a qual foi desenhada (leitura, visualização do fantoma computacional e ponte entre as restantes interfaces). A sua arquitetura simples e intuitiva, permite que qualquer utilizador possa utilizá-la.

O único senão deriva do facto de estar desenhada especificamente para a leitura do fantoma computacional criado nesta investigação. Assim, qualquer outro fantoma que não o desenvolvido nesta investigação, não será suportado pela interface.

5.2.1.2 Computer Tomography (CT)

Selecionado o objeto interativo (4), o utilizador é encaminhado para a interface *generate_CT* (*Figura 5.6*).

Generate CT Volume

Define HU

Region	μ (HU)	σ (HU)
1. Skin	53	0
2. Bones	810	0
3. Brain	46	0
4. Large Intestine	53	0
5. Bladder	53	0
6. Heart	53	0
7. Kidneys	53	0
8. Liver	53	0
9. Lungs	-667	0
10. Spleen	53	0
11. Stomach	53	0
12. Background	-39	0

7 OK

Useful Buttons

Previous Studies
Load

Actual Study
Save

Previous Studies
Delete

3 Help

Figura 5.6: Interface *generate_CT*.

Analisando a *Figura 5.6*, observam-se múltiplos objetos interativos:

- (1) Múltiplos campos de texto (média): Estes campos de texto possuem valores de HU pré-definidos, calculados na *secção 4.2.1.2.1*. Contudo, caso o utilizador pretenda pode alterá-los.

Os parâmetros de entrada que nestes campos forem colocados, serão os valores utilizados para associar a cada tecido, um dado valor HU;

- (2) Múltiplos campos de texto (desvio padrão): Nestes campos encontram-se pré-definidos valores de desvio padrão, zero. Contudo, o utilizador pode alterá-los caso assim o deseje.

O objetivo da introdução destes valores passa por criar regiões/tecidos com distribuições de HU não lineares.

Os parâmetros de entrada de desvio padrão juntamente com os parâmetros de entrada da média (1), serão utilizados para associar a cada tecido valores HU variáveis;

- (3) *Help*: Selecionado este botão, mostra-se ao utilizador uma janela de diálogo que contém todas as restrições aplicadas aos parâmetros de entrada (1) e (2);

- (4) *Save*: Quando selecionado, permite ao utilizador guardar todos os parâmetros de entrada presentes nos campos de texto (1) e (2). Assim, quando o utilizador necessitar de algum estudo já realizado, poderá consultar esta base de dados;
- (5) *Load*: Botão que permite ao utilizador, quando necessário abrir estudos previamente guardados;
- (6) *Delete*: Quando selecionado, permite eliminar estudos previamente guardados;
- (7) *OK*: Selecionado este botão, o utilizador dá o mote para a criação de um novo modelo tridimensional.

O programa cria as distribuições de HU, através dos parâmetros de entrada colocados em (1) e (2). Em seguida, substitui as *labels* de cada tecido pelas distribuições de HU. Substituídas as *labels* pelos valores de HU, o utilizador é inquirido sobre qual diretoria pretende guardar este novo modelo tridimensional. Selecionada a diretoria, o programa guarda o novo modelo tridimensional num ficheiro, em formato DICOM.

As principais conclusões que podemos retirar após a análise da interface *generate_CT* é que esta possui todos os objetos interativos para desempenhar o papel para o qual foi desenhada (substituição das labels, por valores HU). Para além disto, possui ainda objetos interativos úteis em contexto de investigação (*Save*, *Load* e *Delete*), uma vez que permitem ao utilizador recuperar parâmetros de entrada de estudos anteriores.

Os *outputs* resultantes da utilização desta interface serão estudados em pormenor na *secção 5.2.2.1*.

5.2.1.3 Positron Emission Tomography (PET)

Selecionado o objeto interativo (5), o utilizador é encaminhado para a interface *radiopharm* (Figura 5.7).

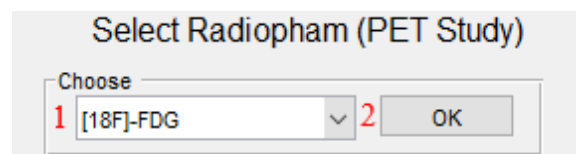


Figura 5.7: Interface *radiopharm*.

Premindo o objeto interativo (2), o utilizador é encaminhado para a interface *generate_PET* (Figura 5.8).

Define Activity			μ (MBq)	σ (MBq)
1.	Skin	=	0.02	0
2.	Bones	=	0.09	0
3.	Brain	=	0.12	0
4.	Large Intestine	=	0.04	0
5.	Bladder	=	4.9	0
6.	Heart	=	0.52	0
7.	Kidneys	=	0.24	0
8.	Liver	=	0.05	0
9.	Lungs	=	0.08	0
10.	Spleen	=	0.12	0
11.	Stomach	=	0.04	0
12.	Background	=	0.13	0

Useful Buttons

Previous Studies
Load

Actual Study
Save

Previous Studies
Delete

Help

OK

Figura 5.8: Interface *generate_PET*.

Analisando a *Figura 5.8*, observam-se múltiplos objetos interativos:

- (1) Múltiplos campos de texto (média): Estes campos de texto possuem valores de atividade pré-definidos (neste caso de ^{18}F -FDG), calculados na *secção 4.2.1.3.1*. Contudo, caso o utilizador pretenda pode alterá-los.

Os parâmetros de entrada que nestes campos forem colocados, serão os valores utilizados para associar a cada tecido um dado valor de atividade de radiofármaco;

- (2) Múltiplos campos de texto (desvio padrão): Nestes campos encontram-se pré-definidos valores de desvio padrão, zero. Contudo, o utilizador pode alterá-los caso assim o deseje.

O objetivo da introdução destes valores passa por simular a não uniformidade na biodistribuição dos radiofármacos.

Os parâmetros de entrada de desvio padrão juntamente com os parâmetros de entrada da média (1), serão utilizados para associar a cada tecido valores de atividade variáveis;

- (3) *Help*: Selecionando este botão, mostra-se ao utilizador uma janela de diálogo que contém todas as restrições aplicadas aos parâmetros de entrada (1) e (2);
- (4) *Save, Load e Delete*: Comportamento semelhante ao descrito anteriormente (secção 5.2.1.2);
- (5) *OK*: Selecionado este botão, o utilizador dá o mote para a criação de um novo modelo tridimensional.

O programa cria as distribuições de atividade do radiofármaco, através dos parâmetros de entrada colocados em (1) e (2). Em seguida, substitui as *labels* de cada tecido, pelas distribuições de atividade. Substituídas as *labels* pelos valores de atividade, o utilizador é inquirido sobre qual diretoria pretende guardar este novo modelo tridimensional. Selecionada a diretoria, o programa guarda o novo modelo tridimensional num ficheiro, em formato DICOM.

As principais conclusões que podemos retirar após a análise da interface *generate_PET* é que esta possui todos os objetos interativos suficientes para desempenhar o papel para o qual foi desenhada (substituição das *labels*, por valores de atividade de radiofármaco). Para além disto, ainda possui objetos interativos úteis em contexto de investigação (*Save, Load e Delete*), uma vez que permitem ao utilizador recuperar parâmetros de entrada de estudos anteriormente realizados.

Os *outputs* resultantes da utilização desta interface serão estudados em pormenor na secção 5.2.2.2.

5.2.2 Avaliação dos *Outputs*

Findado o processo de transformação das *labels* identificativas o próximo passo passa por avaliar se estes ajustes foram devidamente aplicados ao modelo tridimensional (fantoma).

Antes de mais convém frisar que as imagens que serão mostradas nesta secção, não foram obtidas por simulação de MC (secção 2.2.3).

Primeiro, proceder-se-á à análise dos *outputs* gerados pela interface *generate_CT* (secção 5.2.2.1) e em seguida aos *outputs* emitidos pela interface *generate_PET* (secção 5.2.2.2).

5.2.2.1 CT

Na avaliação dos *outputs* gerados pela interface *generate_CT*, procedeu-se à criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)) distintos à custa da utilização de três combinações de parâmetros de entrada (*Tabela 5.1*).

Tabela 5.1: Tabela de parâmetros de entrada utilizados para a criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)).

Região	(a)		(b)		(c)	
	μ (HU)	σ (HU)	μ (HU)	σ (HU)	μ (HU)	σ (HU)
Pele	53	0	53	0	53	25
Esqueleto	810	0	300	0	810	5
Cérebro	46	0	46	0	46	22
Intestino Grosso	53	0	53	0	53	32
Bexiga	53	0	53	0	53	21
Coração	53	0	53	0	53	15
Rins	53	0	53	0	53	10
Fígado	53	0	120	0	53	25
Pulmões	-667	0	-667	0	-667	3
Baço	53	0	53	0	53	44
Estômago	53	0	53	0	53	36
<i>Background</i>	-39	0	-39	0	-39	50

Analisando a *Tabela 5.1*, verificamos que na criação do ficheiro (a) utilizaram-se os valores padrão disponibilizados pela interface (*secção 4.2.1.2.1*). Os parâmetros de entrada utilizados na criação do ficheiro (b) diferem apenas nos valores da μ nas regiões do esqueleto e fígado. Enquanto os parâmetros de entrada utilizados na formação do ficheiro (c) diferem dos utilizados em (a) nos valores de desvio padrão. Os elevados valores de desvio padrão utilizados na criação deste ficheiro, teve como intenção intensificar o seu efeito visual.

Os diferentes parâmetros de entrada utilizados em (a) e (b) serão utilizados para averiguar se os efeitos da definição de diferentes μ são observáveis nos tons de cinzento. Enquanto os diferentes parâmetros de entrada entre (a) e (c) serão utilizados para averiguar se a distribuição não linear de HU é observável nos tons de cinzento.

As imagens obtidas após leitura dos ficheiros (a), (b) e (c), podem ser consultadas na *Figura 5.9*.

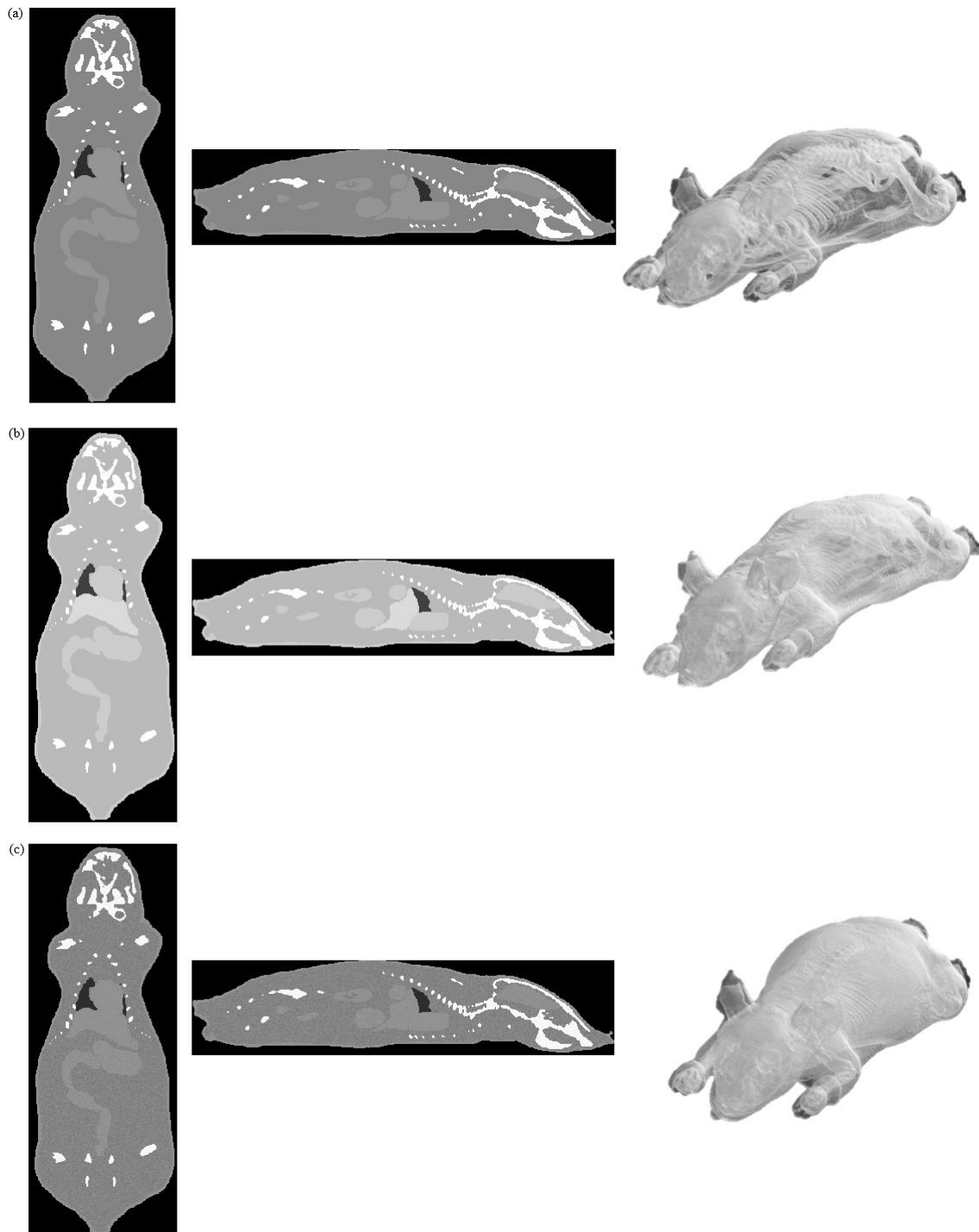


Figura 5.9: Imagens obtidas após leitura dos ficheiros DICOM. (a) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (a); (b) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (b); (c) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (c).

Antes de analisarmos a *Figura 5.9*, vejamos alguns conceitos sobre visualização de imagens.

Como vimos anteriormente (*secção 2.1.1.3*), a visualização de dados é feita através da transformação dos seus valores em mapas de cores. Os mapas de cores normalmente são

construídos recorrendo a sistemas de 8 bits. Ou seja, permitem a existência de 2^8 (256) tons diferentes.

Tendo em consideração a necessidade de proceder à conversão dos dados em tons entre 0 e 2^8-1 (255), façamos a conversão teórica para cada um dos ficheiros (a) e (b):

- (a) Observando a *Tabela 5.1*, verificamos que o valor máximo de HU é dado ao esqueleto e tem o valor de 810, enquanto que o valor mínimo de HU é dado à parte externa do rato e tem o valor de -1000 (não se encontra na tabela, uma vez que não depende do utilizador). Ou seja, os valores dos dados estão compreendidos entre -1000 e 810 HU.

Convertendo a escala -1000 a 810 numa escala de 0 a 255, obtém-se os seguintes valores:

- Parte externa do rato: 0;
- Pulmões: 47;
- Tecido adiposo/*Background*: 135;
- Cérebro: 147;
- Pele, intestino grosso, bexiga, coração, rins, fígado, baço, estômago: 148;
- Esqueleto: 255.

- (b) Observando a *Tabela 5.1*, verificamos que o valor máximo de HU é dado ao esqueleto e tem o valor de 300, enquanto que o valor mínimo de HU é dado à parte externa do rato e tem o valor de -1000 (não se encontra na tabela, uma vez que este valor é sempre atribuído). Ou seja, os valores dos dados estão compreendidos entre -1000 e 300 HU.

Convertendo a escala -1000 a 300, numa escala de 0 a 255, obtém-se os seguintes valores:

- Parte externa do rato: 0;
- Pulmões: 65;
- Tecido adiposo/*Background*: 189;
- Cérebro: 205;
- Pele, intestino grosso, bexiga, coração, rins, baço, estômago: 207;
- Fígado: 220;
- Esqueleto: 255.

Analisando os resultados teóricos, obtidos em (a), podemos inferir que teoricamente será fácil distinguir a parte externa do rato, do tecido adiposo, dos órgãos e do esqueleto, uma

vez que todos estes possuem tons bastante distintos entre si. Contudo, a distinção dos diferentes órgãos (exceção dos pulmões) não será possível, uma vez que possuem tons bastante semelhantes.

Passando à análise dos resultados teóricos, obtidos em (b), podemos observar que tal como em (a) teoricamente será fácil distinguir a parte externa do rato, do tecido adiposo, dos órgãos e do esqueleto, uma vez que todos possuem tons bastantes distintos entre si. Contudo, a distinção dos diferentes órgãos não será possível, uma vez que possuem tons bastante semelhantes. Exceção feita aos pulmões e fígado que possuem tons bastante distintos dos restantes órgãos.

Comparando os resultados teóricos de (b) com (a), aquilo que sobressai à primeira vista é o aumento dos tons. Para além disto, em (b) o fígado tem valores distintos dos restantes órgãos, o que não acontece em (a).

Voltando à *Figura 5.9*, façamos a análise das imagens contidas na *Figura 5.9(a)*. Analisando estas imagens, à primeira vista ressalta a facilidade em distinguir o esqueleto, da parte externa do rato e dos restantes órgãos. Observa-se também que os únicos órgãos facilmente identificáveis são os pulmões. Estes resultados estão perfeitamente de acordo com os resultados teóricos obtidos em (a).

Analisando agora as imagens contidas na *Figura 5.9(b)*, à primeira vista, ressalta a facilidade em distinguir o esqueleto, da parte externa do rato e restantes órgãos. Observa-se também que os únicos órgãos facilmente identificáveis são os pulmões. Para além disto, é possível notar uma tonalidade do fígado ligeiramente diferente dos restantes órgãos. Os resultados obtidos nesta análise vêm corroborar os resultados teóricos, obtidos em (b).

Comparando as imagens da *Figura 5.9(b)* com as imagens da *Figura 5.9(a)* aquilo que sobressai é que todos os componentes do rato apresentam-se mais claros. Este facto está de acordo com os resultados teóricos, onde se pode ver que os tons referentes ao ficheiro (b) são superiores aos do ficheiro (a) e como tal seria de se esperar que os componentes do ficheiro (b) aparecessem mais claros do que os do ficheiro (a).

Passando à análise da *Figura 5.9(c)*, verifica-se a existência de diferentes tons de cinza dentro do próprio tecido. Estes resultados vêm de encontro aos parâmetros de entrada utilizados na criação deste ficheiro, uma vez que foi o único em que se aplicou um desvio

padrão aos valores da média, ou seja, é natural que diferentes tons de cinza sejam encontrados dentro do mesmo tecido.

O *match* feito entre os resultados teóricos ((a) e (b)) e práticos (*Figura 5.9*), permite concluir que de facto a interface *generate_CT* está a cumprir a função para a qual foi desenhada. Aprovando desta forma, a sua utilização para a associação de propriedades físicas, em contexto de simulação computacional CT, ao fantoma formado na *secção 5.1*.

5.2.2.2 PET

A avaliação dos *outputs* gerados pela interface *generate_PET*, foi realizada através da criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)), distintos.

A criação destes três ficheiros ((a), (b) e (c)) foi conseguida à custa da utilização de três combinações de parâmetros de entrada (*Tabela 5.2*).

Tabela 5.2: Tabela de parâmetros de entrada utilizados para a criação de três ficheiros DICOM ((a), (b) e (c)).

Região	(a)		(b)		(c)	
	μ (MBq)	σ (MBq)	μ (MBq)	σ (MBq)	μ (MBq)	σ (MBq)
Pele	0,02	0	0,02	0	0,02	0,01
Esqueleto	0,09	0	1	0	0,09	0,03
Cérebro	0,12	0	0,7	0	0,12	0,8
Intestino Grosso	0,04	0	0,04	0	0,04	0,01
Bexiga	4,9	0	3,5	0	4,9	1
Coração	0,52	0	0,52	0	0,52	0,7
Rins	0,24	0	0,24	0	0,24	0,6
Fígado	0,05	0	0,05	0	0,05	0,02
Pulmões	0,08	0	0,08	0	0,08	0,03
Baço	0,12	0	0,12	0	0,12	0,07
Estômago	0,04	0	0,04	0	0,04	0,02
<i>Background</i>	0,13	0	0,13	0	0,13	0,08

Analisando a *Tabela 5.2*, verificamos que na criação do ficheiro (a) foram utilizados os valores padrão disponibilizados pela interface (*secção 4.2.1.3.1*). Os parâmetros de entrada utilizados na criação do ficheiro (b) diferem apenas nos valores da μ nas regiões do esqueleto, cérebro e bexiga. Enquanto, os parâmetros de entrada utilizados na formação do ficheiro (c) diferem dos utilizados em (a) nos valores de desvio padrão.

Os diferentes parâmetros de entrada utilizados em (a) e (b) serão utilizados para averiguar se os efeitos da definição de diferentes μ são observáveis nas imagens. Enquanto, os diferentes parâmetros de entrada entre (a) e (c) serão utilizados para observar se a distribuição não linear de atividade é observável na imagem.

As imagens obtidas após leitura dos ficheiros (a), (b) e (c), podem ser consultadas na *Figura 5.10*.

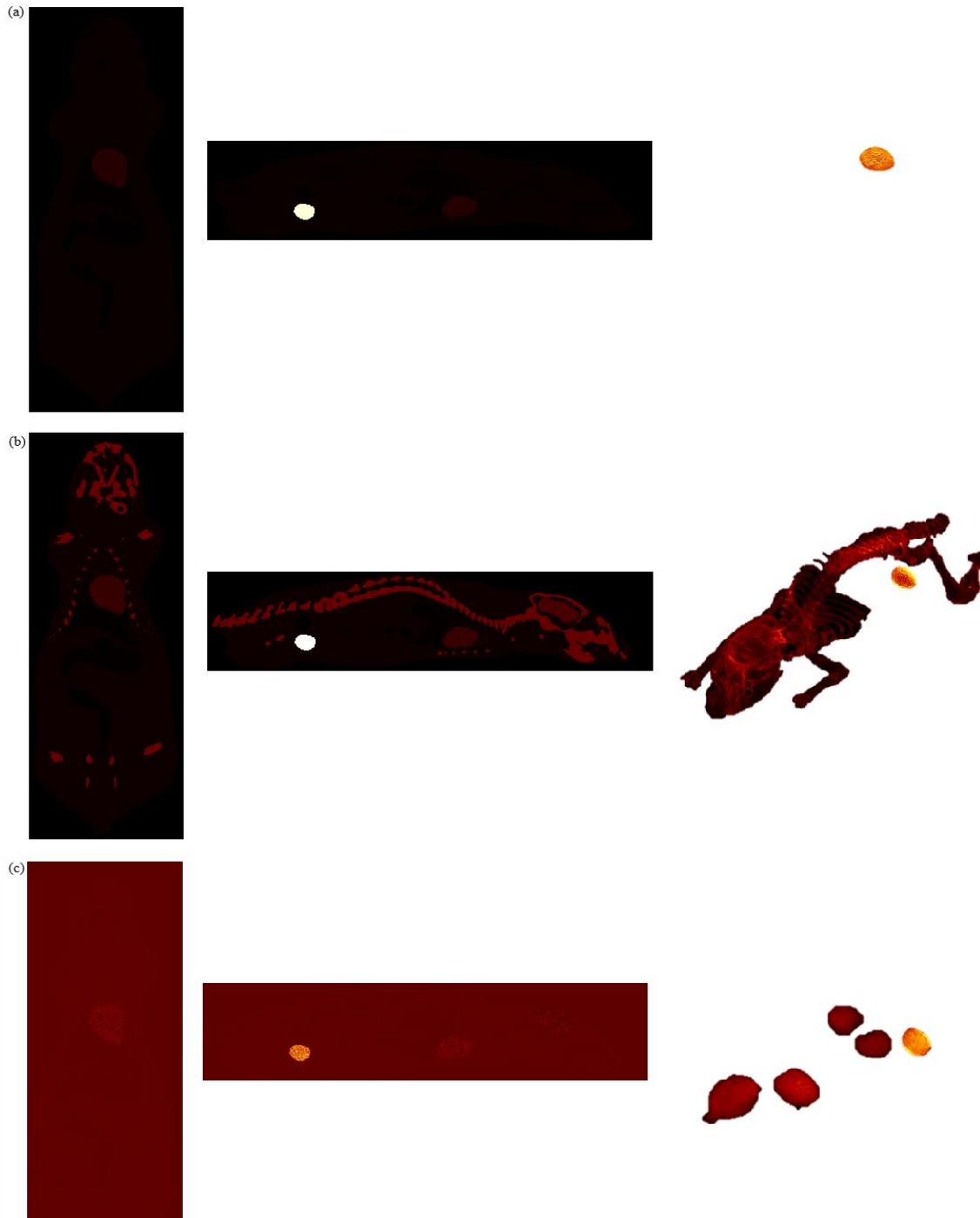


Figura 5.10: Imagens obtidas após leitura dos ficheiros DICOM. (a) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (a); (b) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (b); (c) Visão coronal, sagital e *volume rendering* do ficheiro (c).

Antes de analisarmos a *Figura 5.10*, vejamos alguns conceitos sobre visualização de imagens.

Tendo em consideração a necessidade de proceder à conversão dos dados em tons (*secção 5.2.2.1*) entre 0 e 2^8-1 (255), façamos a conversão teórica para cada um dos ficheiros (a) e (b):

- (a) Observando a *Tabela 5.2*, verificamos que o valor máximo de atividade é dado à bexiga e tem o valor de 4.9, enquanto que o valor mínimo de atividade é dado à parte externa do rato e tem o valor de 0 (não se encontra na tabela, uma vez que não depende do utilizador). Ou seja, os valores dos dados estão compreendidos entre 0 e 4.9 MBq.

Convertendo a escala 0 a 4.9 numa escala de 0 a 255, obtém-se os seguintes valores:

- Parte externa do rato: 0;
- Pele: 1;
- Intestino grosso e estômago: 2;
- Fígado: 3;
- Pulmões: 4;
- Esqueleto: 5;
- Cérebro e baço: 6;
- Tecido adiposo/*Background*: 7;
- Rins: 12;
- Coração: 27;
- Bexiga: 255.

- (b) Observando a *Tabela 5.2*, verificamos que o valor máximo de atividade é dado à bexiga e tem o valor de 3.5, enquanto que o valor mínimo de atividade é dado à parte externa do rato e tem o valor de 0 (não se encontra na tabela, uma vez que este valor é sempre atribuído). Ou seja, os valores dos dados estão compreendidos entre 0 e 3.5 MBq.

Convertendo a escala 0 a 3.5 numa escala de 0 a 255, obtém-se os seguintes valores:

- Parte externa do rato: 0;
- Pele: 1;
- Intestino grosso e estômago: 3;

- Fígado: 4;
- Pulmões: 6;
- Baço: 9
- Tecido adiposo/*Background*: 10;
- Rins: 18;
- Coração: 38;
- Cérebro: 51;
- Esqueleto: 73;
- Bexiga: 255.

Analisando os resultados teóricos obtidos em (a), podemos inferir que teoricamente será fácil distinguir a bexiga dos restantes tecidos, uma vez que a bexiga possui tons bastante distintos dos restantes tecidos.

Contudo, a distinção entre tecidos (exceção da bexiga) não será possível, uma vez que possuem tons bastante semelhantes. O único que talvez possa ser distinguível dos restantes seja o coração, uma vez que possuiu tons ligeiramente distintos dos restantes tecidos.

Passando à análise dos resultados teóricos obtidos em (b), podemos observar que tal como em (a) teoricamente será fácil distinguir a bexiga dos restantes tecidos, uma vez que todos possuem tons bastantes distintos entre si. A grande diferença em relação a (a), tem a ver com o incremento dos tons na região do cérebro e esqueleto. Estes incrementos teoricamente farão com que estas regiões se tornem distinguíveis dos restantes tecidos.

Voltando à *Figura 5.10*, façamos a análise das imagens contidas na *Figura 5.10(a)*.

Analisando estas imagens, à primeira vista ressalta a facilidade em distinguir a bexiga (principalmente) e o coração, dos restantes tecidos. A distinção entre as restantes regiões é extremamente difícil, uma vez que os tons apresentados por estas regiões são bastante baixos e muito semelhantes entre si. Estes resultados estão perfeitamente de acordo com os resultados teóricos obtidos em (a).

Analisando agora as imagens contidas na *Figura 5.10 (b)*, à primeira vista ressalta a facilidade em distinguir o esqueleto, bexiga, coração e cérebro dos restantes tecidos. A distinção entre os restantes tecidos é extremamente difícil, uma vez que os tons apresentados por estas regiões são bastante baixos e muito semelhantes entre si. Os resultados obtidos nesta análise, vêm corroborar os resultados, teóricos obtidos em (b).

Passando à análise da *Figura 5.10(c)*, verifica-se a existência de diferentes tons dentro dos próprios tecidos (principalmente na bexiga, cérebro, rins e coração).

Para além disto, observa-se que facilmente se distingue o cérebro, rins, coração e bexiga, dos restantes tecidos vindo de encontro aos parâmetros de entrada de desvio padrão elevados, colocados nestes tecidos. Estes resultados estão de acordo com os parâmetros de entrada utilizados na criação deste ficheiro, uma vez que foi o único em que se aplicou um desvio padrão aos valores da média, ou seja, é natural que diferentes tons sejam encontrados dentro do mesmo tecido.

O *match* feito entre os resultados teóricos ((a) e (b)) e práticos (*Figura 5.10*), permite concluir que de facto a interface *generate_PET* está a cumprir a função para a qual foi desenhada. Aprovando desta forma a utilização desta para a associação de propriedades físicas em contexto de simulação computacional PET, ao fantoma formado na *secção 5.1*.

6: CONCLUSÃO

O principal objetivo desta dissertação foi a construção de um fantoma computacional estático de um rato. A criação deste fantoma tem como intenção fornecer conhecimentos para que no futuro se possa atingir o ambicioso objetivo do projeto *Imaging a Better Future* (criação de um fantoma dinâmico, em tamanho real, de um humano).

A elaboração desta investigação dividiu-se em duas fases: criação do fantoma computacional e elaboração de uma interface gráfica.

Na primeira fase, um dos processos mais importantes na sua criação é a segmentação, uma vez que o desempenho dos fantasmas computacionais, depende da precisão deste processo, que permite extrair estruturas anatómicas com base em imagens médicas, através da associação de *labels* a cada pixel das imagens.

Tendo em mente a importância do processo de segmentação, tentou-se aplicar métodos de segmentação automática (*thresholding* e *region growing*) de forma a automatizar e simplificar o processo, contudo não surtiram o efeito esperado, obrigando à aplicação de técnicas de segmentação manual.

Utilizando dados CT, procedeu-se à segmentação do esqueleto e pele do rato. A análise qualitativa dos resultados obtidos por este processo concluiu que ambos os tecidos possuíam um formato realista.

Em seguida, utilizando os dados MRI, procedeu-se à segmentação dos órgãos, os resultados obtidos nesta segmentação, demonstraram que órgãos como cérebro, fígado, estômago, baço, rins e bexiga estavam devidamente delimitados, contudo, órgãos mais influenciáveis por artefactos de movimento involuntários (movimento respiratório, cardíaco e digestivo), possuíam algumas imperfeições.

A sobreposição de ambas as segmentações (CT e MRI), revelou algumas imperfeições, fruto de um co-registo deficiente entre os dados CT e MRI. Estas imperfeições obrigaram

à aplicação de correções que, infelizmente, poderão ter influência no realismo do fantoma computacional.

Finalizada a criação do fantoma, iniciou-se a segunda fase da investigação. Esta fase tem como objetivo formar uma interface gráfica, que permita associar a cada região/tecido do fantoma algumas propriedades físicas úteis, em contexto de simulação computacional CT e PET.

A interface criada, permite ao utilizador, de forma simples e intuitiva, definir parâmetros de entrada (propriedades físicas) para cada região e substitui as *labels* identificativas (resultantes da segmentação), pelos valores definidos por si. Os testes realizados com a aplicação de diferentes parâmetros de entrada, vieram aprovar a utilização desta interface para o propósito que foi desenhada.

Num computo geral, os objetivos desta dissertação foram cumpridos. O fantoma computacional estático de um rato foi criado e para além disto, foi possível detetar alguns erros durante a sua criação que poderão influenciar o resultado final. Estes erros, perfeitamente naturais para uma primeira iteração, são as principais lições a ter em conta em futuros trabalhos, enquadrados no projeto *Imaging a Better Future*.

6.1 TRABALHO FUTURO

Novas tarefas podem ser criadas de forma a melhorar o fantoma aqui criado.

Uma dessas tarefas, poderia ser a tentativa de sistematizar a segmentação. Tendo por base a segmentação, maioritariamente manual, feita nesta investigação, poder-se-ia testar novas ferramentas de segmentação automática, tendo como *ground truth* a segmentação feita neste trabalho.

Outra tarefa, poderia ser a implementação de dinâmica ao modelo. Isto poderia ser conseguido, através de um estudo pormenorizado do movimento dos órgãos ao longo do ciclo respiratório, cardíaco ou digestivo. Sabendo as deformações necessárias aplicar ao longo do tempo, poder-se-ia utilizar o fantoma aqui criado e aplicar estas mesmas deformações com ajuda de um software CAD.

Finalmente, seria interessante testar os *outputs* emitidos pela interface criada neste trabalho, em contexto de simulação MC.

7: BIBLIOGRAFIA

- [1] World Health Organisation, “Latest global cancer data,” *Int. Agency Res. cancer*, no. September, pp. 13–15, 2018.
- [2] “World Health Organization." Acedido em: 13,01,2019, em:
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&g.
- [3] “WHO | Cancer,” *WHO*, 2019.
- [4] European Society of Radiology (ESR) and European Society of Oncologic Imaging (ESOI), “Making Cancer Visible: the role of imaging in oncology,” pp. 1–76, 2012.
- [5] D. Robinson, *The Phantoms of Medical and Health Physics*, vol. 43, no. 9. 2016.
- [6] P. E. Tomography, C. Therapy, M. Reso-, M. Carcinoma, and R. L. Wahl, “Learn more about Anatomic Imaging Imaging,” 2014.
- [7] M. A. Pysz, S. S. Gambhir, and J. K. Willmann, “Molecular imaging: current status and emerging strategies,” *Clin. Radiol.*, vol. 65, no. 7, pp. 500–516, 2010.
- [8] J. Cal-Gonzalez *et al.*, “Corrigendum: Hybrid Imaging: Instrumentation and Data Processing,” *Front. Phys.*, vol. 6, no. May, 2018.
- [9] S. Rachh and S. Basu, “PET/CT in patients with liver lesions of different nature,” *Clin. Transl. Imaging*, vol. 2, no. 2, pp. 139–155, 2014.
- [10] D. W. Jones, *Practical SPECT / CT in Nuclear Medicine*, 2013.
- [11] S. Carmignato, *Industrial X-Ray Computed Tomography*, 2018.
- [12] J. A. Seibert, “X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 1: Basic principles of x-ray production.,” *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 32, no. 3, pp. 139–47, 2004.
- [13] J. A. Seibert and J. M. Boone, “X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 2: X-ray interactions and image formation.,” *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 33, no. 1, pp. 3–18, 2005.
- [14] E. Seeram, “Computed tomography: Physical principles and recent technical advances,” *J. Med. Imaging Radiat. Sci.*, vol. 41, no. 2, pp. 87–109, 2010.

- [15] L. L. Geyer *et al.*, “State of the Art : Iterative CT,” *Radiology*, vol. 276, no. 2, pp. 339–357, 2015.
- [16] R. Schmitz, “Bioengineering 508: Physical Aspects of Medical Imaging,” october 2006.
- [17] A. Granov, L. Tiutin, and T. Schwarz, “The Physical Basis of Positron Emission Tomography,” in *Positron Emission Tomography*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp. 3–24.
- [18] E. E. Kim, T. Inoue, M. C. Lee, and W. H. Wong, *Clinical PET and PET/CT: Principles and applications*. 2013.
- [19] S. Fox, *Animal Models of Movement Disorders: Volume II*, vol. 122, no. 8. 2012.
- [20] W. Wadsak and M. Mitterhauser, “Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 73, no. 3, pp. 461–469, 2010.
- [21] S. Shahhosseini and PET, “PET Radiofarmaceuticals,” *Iran. J. Pharm. Res.* (2011), 10 1-2, vol. 10, no. 1, pp. 1–2, 2011.
- [22] Case courtesy of Dr Mohamed Elbanan, Radiopaedia.org, rID: 16433.
- [23] J. Steinberg, “MRI-based Attenuation Correction for PET Reconstruction,” *Physics (College. Park. Md.)*, no. September, pp. 45–47, 2008.
- [24] F. H. P. Van Velden, R. W. Kloet, B. N. M. Van Berckel, S. P. A. Wolfensberger, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard, “Comparison of 3D-OP-OSEM and 3D-FBP reconstruction algorithms for High-Resolution Research Tomograph studies: Effects of randoms estimation methods,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 12, pp. 3217–3230, 2008.
- [25] R. Sangeethapriya, S. Lakshmanan, J. Senthilkumar, and M. Prabu, “A Review on Medical Image Segmentation,” *SSRN Electron. J.*, pp. 75–87, 2018.
- [26] L. Varshney, “Abdominal organ segmentation in CT scan images: a survey,” *Eds*, pp. 1–4, 2002.
- [27] A. Norouzi *et al.*, “Medical image segmentation methods, algorithms, and applications,” *IETE Tech. Rev. (Institution Electron. Telecommun. Eng. India)*, vol. 31, no. 3, pp. 199–213, 2014.
- [28] J. T. Yap *et al.*, “Combined clinical PET/CT and microPET® small animal imaging,” *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, vol. 5, no. January 2014, pp. 2995–2998, 2004.
- [29] R. M. Rangayyan, *Biomedical image analysis*. CRC Press, 2005.
- [30] M. Desktop, “6 . Three Dimensional Design and Solid Modelling,” vol. 1, no. c, pp. 1–13.
- [31] V. Luu, “Methodology development for parametric CAD modeling in Catia V5 to aid simulation driven design using turbine volute as a case study,” p. 3, 2015.
- [32] P. Schilling and R. Shih, “Parametric Modeling with SolidWorks 2014.” p. 555, 2014.
- [33] M. B. Lopes, “Modelação geométrica,” 2013.

- [34] B. Wassermann, T. Bog, S. Kollmannsberger, and E. Rank, "A design-through-analysis approach using the Finite Cell Method (ECCOMAS Congress 2016)," no. June, pp. 5–10, 2018.
- [35] *Boundary Representation Modelling Techniques*. 2006.
- [36] Insitute of Aeronautical Engineering, "Introduction to CAD CAM," pp. 1–275, 2015.
- [37] G. Saygi, G. Agugiaro, M. Hamamciloğlu-Turan, and F. Remondino, "Evaluation of GIS and BIM roles for the information management of historical buildings," *ISPRS Ann. Photogramm. Remote Sens. Spat. Inf. Sci.*, vol. 2, no. 5/W1, pp. 283–288, 2013.
- [38] I. Stroud, H. Nagy, *Solid Modelling and CAD Systems*, Springer-Verlag, London, 2011.
- [39] M. Isenburg, "Compression and Streaming of Polygon Meshes," *Science (80-.)*, 2005.
- [40] "Getting Started with Maya", "4 NURBS Modeling," pp. 125–160, 2004.
- [41] P. D. E. P. Em and A. R. Alves, "UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA Uma Metodologia para Representação de Estruturas Anatômicas . Utilizando Modelagem NURBS Uma Metodologia para Representação de Estruturas Anatômicas Utilizando Modelagem NURBS," 2002.
- [42] "B-Spline." Acedido em: 14, 03, 2019, em: <http://groups.csail.mit.edu/graphics/classes/6.838/S98/meetings/m15/>.
- [43] MARAFFI C.: *Maya Character Creation: Modeling and Animation Controls*. New Riders Publishing, 2003.
- [44] K. Nakagawa, "Basics of Monte Carlo Simulation," *IEICE Commun. Soc. Mag.*, vol. 2008, no. 6, pp. 6_11-6_20, 2008.
- [45] W. Opengate, "Users Guide V8.0,". Acedido em: 30,03,2019, em: <http://www.opengatecollaboration.org/sites/default/files/GATE-UsersGuideV8.0.pdf>, 2017.
- [46] P. Verdonck, "Advances in Biomedical Engineering", Elsevier Science, 2008.
- [47] J. Shorey, "Stochastic simulations for the detection of objects in three dimensional volumes: Applications in medical imaging and ocean acoustics," *ProQuest Diss. Theses*, p. 257, 2007.
- [48] N. D. Michail C, "GATE Simulation of the Biograph 2 PET/CT Scanner," *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.*, vol. 06, no. 01, pp. 1–6, 2014.
- [49] "Science in Bondage Author (s): H . J . Muller Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/1678577> ." vol. 113, no. 2924, pp. 25–29, 2011.
- [50] R. C. Hospital, F. Road, W. G. City, T. Royal, M. Hospital, and F. Road, "A NEW PHANTOM MATERIAL EMPLOYING DEPOLYMERISED," vol. XXXIV, no. 404, pp. 510–515, 1960.

- [51] S. W. ALDERSON, L. H. LANZL, M. ROLLINS, and J. SPIRA, "An instrumented phantom system for analog computation of treatment plans.," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, vol. 87, pp. 185–195, Jan. 1962.
- [52] X. G. Xu, "An exponential growth of computational phantom research in radiation protection, imaging, and radiotherapy: A review of the fifty-year history," *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 18, 2014.
- [53] W. P. Segars, B. M. W. Tsui, J. Cai, F. F. Yin, G. S. K. Fung, and E. Samei, "Application of the 4-D XCAT Phantoms in Biomedical Imaging and beyond," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 37, no. 3, pp. 680–692, 2018.
- [54] "CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition - Google Livros." . Acedido em: 20,04,2019, em: https://books.google.pt/books?id=WDI18hA006AC&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. [Accessed: 12-May-2018].
- [55] C. Hill *et al.*, "Excluído-4-25: MCAT to XCAT: The Evolution of 4-D Computerized Phantoms for Imaging Research," *Proc. SPIE--the Int. Soc. Opt. Eng.*, vol. 73, no. 4, pp. 389–400, 2015.
- [56] S. Medeiros Oliveira Ramos, S. Thomas, M. Bárbara Torres Berdeguez, L. Vasconcellos de Sá, and S. Augusto Lopes de Souza, "Anthropomorphic Phantoms - Potential for More Studies and Training in Radiology," *Int. J. Radiol. Radiat. Ther.*, vol. 2, no. 4, Mar. 2017.
- [57] "Digimouse." . Acedido em 20,02,2019, em: https://neuroimage.usc.edu/neuro/Digimouse_Download.
- [58] B. Dogdas, D. Stout, A. F. Chatziioannou, and R. M. Leahy, "Digimouse: A 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data," *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 3, pp. 577–587, 2007.
- [59] "MRI - ICNAS." . Acedido em: 30,04,2019, em: https://www.uc.pt/en/icnas/Animal_facility_ICNAS/Animal_Facility_Services/Animal_MRI.
- [60] J. Jerrolds and S. Keene, "MRI Safety at 3T versus 1.5T: The Internet Journal of World Health and Societal Politics," vol. 6, no. 1, pp. 1–8, 2009.
- [61] M. Hilts and C. Duzenli, "Image noise in X-ray CT polymer gel dosimetry," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 3, no. April 2016, pp. 252–256, 2004.
- [62] D. B. Plewes, "Contrast mechanisms in spin-echo MR imaging.," *Radiographics*, vol. 14, no. 6, pp. 1389–404, 1994.
- [63] A. M. Loening and S. S. Gambhir, "AMIDE: A Free Software Tool for Multimodality Medical Image Analysis," *Mol. Imaging*, vol. 2, no. 3, pp. 131–137, 2003.
- [64] A. M. Loening and S. S. Gambhir, "AMIDE: A Completely Free System for Medical Imaging Data Analysis," *J. Nucl. Med.*, vol. 42, no. 5, p. 192, 2001.
- [65] P. Strakos, M. Jaros, T. Karasek, T. Kozubek, P. Vavra, and T. Jonszta, "Review of the Software Used for 3D Volumetric Reconstruction of the Liver," *Int. J.*

- Comput. Electr. Autom. Control Inf. Eng.*, vol. 9, no. 2, pp. 422–426, 2015.
- [66] D. Tac *et al.*, “Co-registo intra-paciente em imagens pulmonares de TAC,” pp. 3–4, 2007.
- [67] S. Rit, “2012_Master_Eeap_Si_M5,” 2012.
- [68] “Affine Registration.” . Acedido em: 13,05,2019, em: <https://www.slicer.org/wiki/Modules:AffineRegistration-Documentation-3.6>.
- [69] J. Annegers, Total body water in rats and in mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 87 (1954) 454–456.
- [70] V. P. B. Grover, J. M. Tognarelli, M. M. E. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson, and M. J. W. McPhail, “Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians,” *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 5, no. 3, pp. 246–255, 2015.
- [71] X. Feng, “Chemical and Biochemical Basis of Bone Cell,” *Nih Public Acess*, vol. 3, no. 2, pp. 975–990, 2010.
- [72] M. Everts, “pynrrd Documentation,” 2019.
- [73] M. Sakal, “GUI vs. WUI Through the Prism of Characteristics and Postures,” *Manag. Inf. Syst.*, vol. 5, no. 1, pp. 3–6, 2010.
- [74] MathWorks Inc., “Creating Graphical User Interfaces,” *MATLAB User Guid.*, p. 502, 2015.
- [75] “NRRD Reader.” . Acedido em: 04,06,2019, em: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/34653-nrrd-format-file-reader>.
- [76] N. Yada and H. Onishi, “Validation of Computed Tomography-based Attenuation Correction of Deviation between Theoretical and Actual Values in Four Computed Tomography Scanners.,” *Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol.*, vol. 4, no. 2, pp. 81–819, 2016.
- [77] “Water LAC.” . Acedido em 10,05,2019, em: <https://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/ComTab/water.html>.
- [78] P. L. Chow, F. R. Rannou, and A. F. Chatziioannou, “Attenuation correction for small animal PET tomographs,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 8, pp. 1837–1850, 2005.
- [79] B. J. Krause, S. Schwarzenböck, and M. Souvatzoglou, “FDG PET and PET/CT,” *Recent Results Cancer Res.*, vol. 187, pp. 351–369, 2013.
- [80] R. Miyaoka, “Decay of Radioactivity The Math of Radioactive decay Radioactive decay,” 2011.
- [81] B. J. Fueger *et al.*, “Impact of animal handling on the results of ^{18}F -FDG PET studies in mice,” *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 6, pp. 999–1006, 2006.
- [82] T. Xie and H. Zaidi, “Monte Carlo-based evaluation of S-values in mouse models for positron-emitting radionuclides,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 1, pp. 169–182, 2013.

- [83] A. A. Mazzola, “Artefatos em RM Identificação versus Conhecimento,” 2010.
- [84] J. V. L. Rodrigues *et al.*, “TRÂNSITO GASTROINTESTINAL DE *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) (Rodentia:Muridae) APÓS ADMINISTRAÇÃO DE TEGASERODE,” *GE J. Port. Gastreterologia*, vol. 21, no. 4, pp. 138–146, 2014.
- [85] A. Gotra *et al.*, “Liver segmentation: indications, techniques and future directions,” *Insights Imaging*, vol. 8, no. 4, pp. 377–392, 2017.