

BABEȘ BOLYAI UNIVERSITY, CLUJ NAPOCA, ROMÂNIA
FACULTY OF MATHEMATICS AND COMPUTER SCIENCE



Progrese în Skull Stripping și Segmentarea Leziunilor de Scleroză Multiplă pentru Aplicații de Neuroimagistică.

Rezumatul tezei de doctorat

Student doctorand: Maria Popa
Coordonator științific: Prof. dr. Anca Andreica

Mulțumiri

Aș dori să încep această teză prin a-mi exprima sincera recunoștință față de mai multe persoane a căror îndrumare, sprijin și încurajare au făcut posibilă această lucrare.

Sunt profund recunoscător îndrumătorului meu, Prof. Univ. Dr. Anca Andreica, pentru îndrumarea sa inestimabilă, încurajarea și sprijinul continuu pe parcursul acestei călătorii.

De asemenea, adresez sincera mea apreciere membrilor corpului didactic, profesorilor și colegilor de la Departamentul de Matematică și Informatică al Universității Babeș-Bolyai, al căror sfat, colaborare și sprijin au fost extrem de utile.

Îi sunt deosebit de recunoscător domnului Dr. Ing. Liviu Badea, Cercetător Senior și Șef al Laboratorului de Inteligență Artificială și Bioinformatică de la ICI București, pentru sprijinul său generos, colaborarea și munca inspirată pe care am realizat-o împreună.

De asemenea, aș dori să le mulțumesc sincer domnului Dr. Gabriela Vișa și domnului Dr. Ciprian Șofariu pentru sfaturile, sprijinul și colaborarea fructuoasă pe parcursul acestei călătorii.

În cele din urmă, sunt profund recunoscător prietenilor și familiei mele pentru răbdarea, dragostea și încurajarea lor pe tot parcursul acestui demers.

Rezumat

Provocările analizei volumelor mari de date RMN pentru diagnosticarea precoce și monitorizarea bolilor neurologice, precum Scleroza Multiplă (SM), boala Alzheimer și glioblastomul, subliniază nevoia de sisteme precise și automate care să asiste profesioniștii medicali. Deoarece RMN-ul este cea mai utilizată metodă, un pas preliminar este așa numitul "skull stripping", un proces care elimină craniul pentru a vizualiza mai bine țesutul cerebral.

Această teză își propune să contribuie la dezvoltarea de metode pentru aceste probleme. În primul rând, este prezentată o metodă de skull stripping nesupervizată bazată pe grafuri, care este îmbunătățită și evaluată pe mai multe seturi de date, arătând performanțe comparabile cu metodele de ultimă generație. Apoi, cercetarea continuă cu segmentarea leziunilor de Scleroză Multiplă, investigând generalizabilitatea modelelor.

Deoarece seturile de date reprezintă o limitare majoră a performanței acestor modele, abordăm lipsa critică a datelor pediatrice prin introducerea a două noi seturi de date pediatrice, PediMS și PediDemi. PediMS conține pacienți diagnosticați cu SM, în timp ce PediDemi conține pacienți pediatrici cu leziuni demielinizante din patologii altele decât SM. În cele din urmă, pentru a aborda problema critică a identificării greșite a leziunilor mici, care sunt adesea omise de metricile standard precum scorul Dice, am propus o metrică nouă, conștientă de dimensiune, care grupează leziunile pe baza mărimii lor și calculează scorul Dice pentru fiecare categorie de mărime.

În cele din urmă, teza prezintă un set de metode și seturi de date disponibile public care ar putea accelera dezvoltarea unor modele de deep learning mai precise și mai generalizabile pentru diagnosticarea și monitorizarea bolilor neurologice atât la adulți, cât și la copii.

Cuprins

1	Introducere	4
1.1	Motivație	4
1.2	Obiective	5
1.3	Contribuții originale	5
2	Background	10
3	Metode noi de eliminarea craniului bazate pe grafuri	13
3.1	Noi metode nesupervizate de skull stripping bazate pe grafuri	13
3.2	Studiu exploratoriu al rețelelor neuronale convoluționale pe grafuri pentru skull stripping	14
4	Segmentarea leziunilor demielinizante	15
5	Metrică orientată pe leziuni	17
	Concluzii și lucrări viitoare	18
	Bibliografie	22

Lista publicațiilor

Clasamentul publicațiilor a fost realizat conform normelor CNATDCU aplicabile studenților doctoranzi înmatriculați după 1 octombrie 2018. Ierarhizările au urmat clasificările pentru revistele și conferințele din domeniul Informaticii, având ca referințe UEFISCDI pentru reviste¹ și CORE pentru conferințe².

Publicații în Web of Science

[45]

Maria Popa, Gabriela Adriana Vișa, and Ciprian Radu Șofariu. Pedims: A pediatric multiple sclerosis lesion segmentation dataset. *Scientific Data*, 12(1):1184, Jul 2025 (**AIS Quartile Q1, WoS category: Multidisciplinary sciences**)
Rank A, 8 puncte

[6]

Liviu Badea and Maria Popa. Toward generalizable multiple sclerosis lesion segmentation models. *IEEE Access*, 13:97859–97869, 2025 (**AIS Quartile Q2, WoS category: Mathematical & Computational Biology - SCIE**)
Rank B, 4 puncte

Publicații în Web of Science, Conference Proceedings Citation Index

[39]

Maria Popa. An 3d mri unsupervised graph-based skull stripping algorithm. *Procedia Computer Science*, 225:1682–1690, 2023. 27th International Conference on Knowledge Based and Intelligent Information and Engineering Systems (KES 2023)
Rank B, 4 puncte

¹<https://uefiscdi.ro/premierea-rezultatelor-cercetarii-articole>

²<http://portal.core.edu.au/conf-ranks/>

- [43] Maria Popa and Liviu Badea. Measuring spatial specificity of multiple sclerosis lesion segmentation using dice spectra. *Procedia Computer Science*, 246:3467–3474, 2024. 28th International Conference on Knowledge Based and Intelligent information and Engineering Systems (KES 2024)
Rank B, 4 puncte
- [42] Maria Popa and Anca Andreica. Towards an improved unsupervised graph-based mri brain segmentation method. In Mohamed Sellami, Maria-Esther Vidal, Boudewijn van Dongen, Walid Gaa-loul, and Hervé Panetto, editors, *Cooperative Information Systems*, pages 480–487, Cham, 2024. Springer Nature Switzerland
Rank B, 2.66 puncte
- [40] Maria Popa. Graph convolutional neural networks for skull stripping. In Wolfgang Osten, editor, *Seventeenth International Conference on Machine Vision (ICMV 2024)*, volume 13517, page 135170T. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2025
Rank C, 2 puncte
- [41] Maria Popa and Anca Andreica. Improving unsupervised graph-based skull stripping: Enhancements and comparative analysis with state-of-the-art methods. In Natalia Shakhovska, Jianbo Jiao, Ivan Izonin, and Stéphane Chrétien, editors, *Proceedings of the 7th International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine, Birmingham, United Kingdom, November 14-16, 2024*, volume 3892 of *CEUR Workshop Proceedings*, pages 20–31. CEUR-WS.org, 2024
Rank C, 2 puncte
- [44] Maria Popa and Gabriela Adriana Vișa. Pedidemi - a pediatric demyelinating lesion segmentation dataset. *MELBA Journal*, OpenData 2025 - MICCAI 2025, 2025. **Accepted**
Rank D, 1 punct

Scorul publicațiilor: 27.66 puncte.

Capitolul 1

Introducere

Scopul acestei teze este de a aborda provocările cheie din imagistica medicală cerebrală prin aplicarea tehnicilor nesupervizate și supervizate. Odată cu creșterea incidenței tulburărilor neurologice, există o cerere tot mai mare de algoritmi de ultimă generație care pot fi integrați în instrumente asistate de computer. Îmbunătățite de progresele tehnologice recente, aceste sisteme de monitorizare sunt esențiale pentru identificarea bolilor și reducerea mortalității [48]. Ele sunt deosebit de vitale în contextul afecțiunilor neurologice, unde un diagnostic precoce și precis poate îmbunătăți semnificativ rezultatele pentru pacienți.

1.1 Motivație

În ultimii ani, a existat o creștere vizibilă a prevalenței diferitelor afecțiuni cerebrale, ceea ce a necesitat controale medicale regulate și eforturi substanțiale din partea personalului medical. Statisticile subliniază cererea de sisteme asistate de computer precise, care ar putea eficientiza sarcinile medicale. Conform [4, 11], în fiecare an, aproximativ 5,26 din 100.000 de persoane sunt diagnosticate cu glioblastom, cu date din studii clinice care arată o supraviețuire mediană de 12 până la 14 luni. Rata de supraviețuire a pacienților diagnosticați este mai mică de 10% în al doilea an [5]. Din 2014 până în 2018, un număr alarmant de 87.000 de persoane au dezvoltat glioblastom, o tumoră cerebrală extrem de agresivă, conform [30]. Potrivit [35], între 2015 și 2020, boala Alzheimer, cea mai frecventă formă de demență, a fost estimată la 760,5 la 100.000 de locuitori. În plus, se estimează că peste 2 milioane de persoane suferă de Scleroză Multiplă (SM), o tulburare autoimună care afectează diverse funcții cognitive, emoționale, motorii, senzoriale sau vizuale [24, 18]. Epilepsia, o altă tulburare cronică non-comunicabilă a creierului, afectează persoane de

toate vârstele, cu o estimare de 50 de milioane de oameni la nivel global care suferă de această afecțiune [61]. Acestea reprezintă doar câteva dintre provocările cu care se confruntă populația și care necesită analize cerebrale complete. Dată fiind creșterea prevalenței patologiilor cerebrale, există o cerere crescută pentru instrumente asistate de computer care pot aduce beneficii atât pacienților, cât și profesioniștilor din sănătate. Aceste sisteme au potențialul de a ajuta personalul medical în prioritizarea îngrijirii pacienților, monitorizarea progresiei bolii și detectarea mai eficientă a diferitelor leziuni [20].

1.2 Obiective

Această teză se concentrează pe aplicarea metodelor nesupervizate și supervizate pentru a aborda provocările legate de imagistica cerebrală. Intitulată „Progrese în Skull Stripping și Segregarea Leziunilor de Scleroză Multiplă pentru Aplicații de Neuroimagică”, teza de doctorat își propune să dezvolte și să analizeze modele avansate de segmentare a creierului, abordând provocările cheie din acest domeniu de cercetare. Principalele obiective de cercetare sunt următoarele: **O1 Skull Stripping** Dezvoltarea de metode de skull stripping și evaluarea performanței acestora pe diverse seturi de date. **O2 Generalizabilitatea modelelor de segmentare a leziunilor de scleroză multiplă** Investigarea generalizabilității modelelor de segmentare a leziunilor de scleroză multiplă pe diverse seturi de date pentru a le spori utilitatea în scenarii clinice reale. **O3 Dezvoltarea unei noi metrici de evaluare pentru segmentarea leziunilor** Crearea unei noi metrici de evaluare pentru segmentarea leziunilor, care să evalueze performanța modelului pe categorii de leziuni de diferite dimensiuni. **O4 Îmbunătățirea seturilor de date deschise de SM** Sporirea disponibilității și calității seturilor de date accesibile public pentru scleroza multiplă, pentru a facilita studiile comparative și dezvoltarea de modele.

1.3 Contribuții originale

Contribuțiile noastre originale sunt discutate în Capitolele 3, 4 și 5 și sunt rezumate după cum urmează:

1. **Metode de Skull Stripping** Tehnicile nesupervizate sunt utilizate pe scară largă în domeniul medical, în special pentru sarcinile de segmentare. Printre acestea, metodele bazate pe grafuri sunt un punct de interes cheie datorită capacității lor de a reprezenta eficient structura imaginii. Un pas preliminar

critic în analiza imaginilor cerebrale este skull stripping, care presupune separarea creierului de craniul înconjurător [36]. Propunem următoarele abordări originale pentru skull stripping:

- (a) Am dezvoltat o metodă de segmentare nesupervizată bazată pe grafuri numită Sphere-GUBS, care a fost prezentată în lucrarea noastră originală [39]. Această metodă transformă o abordare dependentă de utilizator și de setul de date într-una independentă de utilizator și de setul de date. Această abordare se bazează pe metoda Graph-Based Unsupervised Brain Segmentation (GUBS) prezentată în [31]. Metodele GUBS necesită intervenția utilizatorului, deoarece pragurile specifice pentru craniu și creier trebuie definite de utilizator pentru fiecare set de date. Abordarea noastră propusă abordează aceste provocări prin utilizarea unei sfere pentru a selecta nodurile din interiorul creierului, eliminând astfel necesitatea intervenției utilizatorului și a parametrilor dependenți de setul de date. Metoda a fost testată pe baza de date Neurofeedback Skull-stripped (NFBS) [46].
- (b) Deși experimentele au demonstrat că această metodă depășește performanța metodei GUBS originale, am dezvoltat o versiune îmbunătățită, Ellipsoid-GUBS, care este detaliată în [42]. Această versiune utilizează un elipsoid în locul unei sfere pentru procesul de selecție a nodurilor. Ideea de a utiliza un elipsoid a fost inspirată de tehnica de extracție a creierului BET* [59], deoarece un elipsoid oferă o aproximare mai bună a formei creierului comparativ cu o sferă. Ellipsoid-GUBS abordează limitările specifice ale Sphere-GUBS, în special în modelarea precisă a structurilor creierului. Metoda a fost evaluată folosind același set de date, iar experimentele au arătat îmbunătățiri suplimentare ale performanței cu această abordare îmbunătățită.
- (c) Dat fiind faptul că centrul de masă al imaginii nu este întotdeauna aliniat cu centrul imaginii, am dezvoltat o versiune îmbunătățită a Ellipsoid-GUBS, poziționând centrul elipsoidului în centrul imaginii. Inițial, am testat această nouă abordare pe setul de date NFBS, ca și în experimentele anterioare, și am observat ușoare îmbunătățiri ale performanței. Având în vedere aceste îmbunătățiri, am considerat această versiune optimizată și am testat-o ulterior pe patru seturi de date suplimentare care conțin date diverse despre pacienți. S-a realizat, de asemenea, o

comparație cu două metode de ultimă generație, noua abordare prezentând o performanță ușor mai bună. Aceste constatări sunt detaliate în [41].

- (d) Dat fiind accentul nostru pe skull stripping și metodele bazate pe grafuri, am explorat aplicarea Rețelelor Neurale Convoluționale pe Grafuri (GCNs) [66] ca un test pionier pentru această sarcină. Deși GCNs sunt utilizate de obicei pentru probleme neurologice mai complexe, interesul nostru pentru potențialul lor ne-a determinat să aplicăm această abordare pentru sarcina de skull stripping. Cu toate acestea, deoarece această metodă este relativ nouă și nu este încă utilizată pe scară largă în acest scop specific, ea nu produce deocamdată rezultate similare cu metodele de ultimă generație. Cu toate acestea, intenționăm să explorăm GCNs mai departe pentru sarcini neurologice mai complexe în viitor. Descoperirile noastre inițiale au fost prezentate în [40].

2. Segmentarea Leziunilor de Scleroză Multiplă Identificarea leziunilor de Scleroză Multiplă (SM) este dificilă chiar și pentru profesioniștii medicali, din cauza formelor și dimensiunilor lor diverse [14]. Modelele de segmentare bazate pe deep learning excelează în numeroase domenii; cu toate acestea, stadiul actual al segmentării leziunilor de SM rămâne suboptimal [6]. Competiții precum ISBI2015 [8] și MICCAI2016 [10] s-au concentrat pe dezvoltarea algoritmilor de segmentare pentru seturi de date individuale. În lucrarea noastră [6], împreună cu Dr. Liviu Badea (ICI București), am explorat generalizabilitatea acestor modele și am realizat o analiză cuprinzătoare a metodelor de segmentare, antrenate și testate sistematic pe multiple seturi de date disponibile public. Contribuțiile cheie sunt următoarele:

- (a) Una dintre limitările literaturii existente pentru care propunem o soluție originală și eficientă este diversitatea distribuțiilor seturilor de date și variația imaginii cauzată de diferențele în scannere și protocoale de imagistică, pe care o atenuăm prin utilizarea normalizării quantile [2, 7]. Pentru a ne susține descoperirile, am realizat un studiu de ablație.
- (b) Pentru a demonstra generalizarea, am colectat cel mai mare set de date despre segmentarea leziunilor de SM disponibile public și am efectuat toate testele posibile pe seturi de date independente (adică seturi de date ne-văzute în timpul antrenării). Mai precis, am testat întotdeauna pe seturi de date nevăzute în timpul antrenării și ne-am antrenat pe toate

celelalte seturi de date pe care le-am avut la dispoziție. Prin urmare, considerăm că acesta este cel mai extins studiu de generalizabilitate.

- (c) Folosind arhitectura de ultimă generație UNet++ [67], am antrenat modele pe seturi de date individuale și le-am testat pe alte seturi de date. Am ales arhitectura UNet++ datorită rezultatelor ușor îmbunătățite comparativ cu arhitectura UNet [51]. Am efectuat un studiu de ablație comparând cele două, UNet++ arătând rezultate ușor îmbunătățite (dar totuși semnificative statistic printr-un test Wilcoxon). În plus, am antrenat modele pe combinații de seturi de date și le-am testat pe cele rămase. Fără o optimizare specifică a setului de date, modelele antrenate pe o combinație de trei seturi de date au depășit chiar și câștigătorul competiției MIC-CAI2016.
- (d) În colaborare cu Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, am dezvoltat și publicat două seturi de date care conțin pacienți pediatrici (PediMS [45] și PediDemi [44]). PediMS [45] este un set de date longitudinal pentru segmentarea leziunilor cerebrale în scleroza multiplă (SM), care cuprinde 9 pacienți, fiecare având între unu și șase puncte de timp, totalizând 28 de scanări RMN. Al doilea set de date, numit PediDemi [44], se concentrează pe leziunile demielinizante la pacienții care prezintă demielinizare cerebrală, dar nu au fost încă diagnosticați cu SM. Acest set de date include mai multe cazuri de encefalomielită acută diseminată (ADEM). Ambele seturi de date au fost adnotate de profesioniști medicali.

3. Metrică orientată pe leziune Metricele sunt esențiale pentru a evalua performanța unei metode [55]. Pentru evaluarea performanței modelului în segmentarea imaginilor medicale, scorul Dice [12] este metrica cea mai utilizată pe scară largă [9, 33]. În lucrarea noastră [43], împreună cu Dr. Liviu Badea (ICI București), am introdus o nouă metrică, Dice Spectrum, care, pentru prima dată, prezintă o evaluare extinsă a performanței modelului pe diverse categorii de dimensiuni ale leziunilor. Contribuțiile majore sunt prezentate mai jos:

- (a) Deși scorul standard Dice produce un singur scor global, acesta nu surprinde performanța detaliată pe variațiile de dimensiune a leziunilor, în special în detectarea leziunilor mici, importante pentru identificarea precoce a bolii. Am abordat această problemă prin propunerea Dice Spectrum, o metrică nouă care este deosebit de relevantă pentru evaluarea

capacității modelelor de a detecta leziuni mici. Chiar și atunci când un model obține scoruri Dice globale ridicate, el poate totuși să aibă o performanță scăzută pe leziunile mai mici. Dice Spectrum analizează leziunile de scleroză multiplă dintr-un set de date și le clasifică pe categorii de dimensiuni, asigurându-se că fiecare categorie conține un număr egal de leziuni. Pentru fiecare felie de imagine, leziunile sunt grupate în categoriile lor de dimensiuni respective, iar un scor Dice este calculat pentru fiecare grup.

- (b) Această metodă a fost evaluată pe multiple seturi de date și modele, demonstrând că modelele au în general o performanță slabă pe leziunile mici. Mai mult, Dice Spectrum nu este limitat la segmentarea leziunilor de scleroză multiplă, ci poate fi aplicat și în alte contexte de imagistică medicală.

Capitolul 2

Background

Segmentarea imaginilor este un subdomeniu al viziunii computerizate care împarte o imagine în regiuni, fie pe baza similarității pixelilor, fie în funcție de faptul că regiunile reprezintă zone de interes [37, 19, 26, 53, 65]. Segmentarea imaginilor a devenit din ce în ce mai populară în diverse industrii, de la sectorul auto [21, 52] la cel medical [34, 64, 60, 25].

Metodele de segmentare sunt de obicei grupate în supervizate și nesupervizate. Metodele nesupervizate operează pe seturi de date neetichetate, împărțind imaginile pe baza unor modele inerente, cum ar fi similaritatea pixelilor sau conectivitatea. Metodele supervizate, în schimb, utilizează seturi de date etichetate, în care exemplele de date de intrare sunt asociate cu rezultatele corespunzătoare pentru a ghida modelul în identificarea modelelor și a relațiilor semnificative [63]. Învățarea automată (ML) joacă un rol central în ambele abordări, permițând extragerea de modele, structuri și informații din date complexe. Învățarea nesupervizată, un subdomeniu al ML, urmărește să descopere structuri ascunse în date neetichetate, operând fără feedback direct sau etichete predefinite [15]. Învățarea supervizată, în schimb, se bazează pe date etichetate pentru a antrena modele în vederea recunoașterii precise a modelelor [13, 47].

Tehnicile tradiționale de segmentare a imaginilor se încadrează în categoria nesupervizată, bazându-se pe caracteristicile la nivel de pixel pentru segmentare, fără a necesita antrenare. Aceste abordări sunt clasificate în general în metode bazate pe praguri, pe grupare (clustering), pe margini, pe regiuni și pe teoria grafurilor [22, 29].

Progresele rapide în deep learning au demonstrat performanțe impresionante în segmentarea imaginilor [17, 49, 16].

Stadiul actual al segmentării imaginilor medicale supervizate este *UNet* [51].

Arhitectura UNet este concepută pentru a contracta o imagine, a-i analiza caracteristicile și apoi a o reconstrui [49, 40]. Aceasta utilizează un mecanism de tip encoder-decoder, cu encoder-ul care comprimă datele de intrare într-o reprezentare în spațiul latent, iar decoder-ul transformă această reprezentare înapoi în ieșirea dorită [17]. Arhitectura UNet folosește un design în două părți: o cale de contractare pentru a extrage caracteristicile imaginii și o cale de expansiune pentru a identifica locațiile lor exacte [6, 51].

O versiune puternică a UNet este *UNet++* [67], care a fost inspirată de DesNet [23, 49]. Aceasta reproiectează UNet-ul standard prin înlocuirea conexiunilor sale de tip skip cu căi de skip imbricate și dense [56]. Aceste căi utilizează blocuri de convoluție dense pentru a conecta mai eficient hărțile de caracteristici de la encoder la decoder, reducând decalajul semantic înainte de combinarea lor [6].

Rețelele Neurale pe Grafuri (GNNs) sunt un tip de rețea concepută pentru a procesa structuri de date neregulate și a agrega relații pereche între entități [66, 40].

Rețelele Neurale Convoluționale pe Grafuri (GCNs), cunoscute și sub numele de Rețele Neurale Convoluționale pe Graf (ConvGNNs) [62], sunt o categorie de GNN care generalizează operația de convoluție de la grile (de exemplu, imagini) la grafuri [54]. Similar abordărilor nesupervizate bazate pe grafuri, GCNs codifică informații în noduri [66], dar în plus permit nodurilor să învețe de la vecinii lor prin operații de convoluție specifice grafurilor [28, 40].

În domeniul medical, segmentarea este crucială pentru interpretarea imaginilor de rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT), care pot fi folosite pentru a delimita organe [32, 50], oase [32, 27], leziuni și anomalii [32, 3]. Neuroimagistica, un subdomeniu al imagisticii medicale, se concentrează în mod specific pe structura și funcția creierului [58, 1]. Imaginile IRM sunt achiziționate folosind scannere cu setări de parametri diferite, rezultând diverse tipuri de imagini cunoscute sub numele de secvențe sau modalități. Fiecare modalitate evidențiază proprietăți diferite ale țesuturilor, ajutând la o analiză cuprinzătoare a creierului [57]. Modalitățile IRM comune includ: T1-weighted (T1w), T2-weighted (T2w), FLAIR și PD-weighted.

În această lucrare, ne concentrăm pe skull stripping și pe segmentarea leziunilor de scleroză multiplă (SM). Skull stripping este o tehnică preliminară utilizată pentru a elimina craniul și alte țesuturi non-cerebrale, lăsând doar creierul pe scanările RMN [38]. Structura creierului este de obicei bine definită, cu limite anatomice clare, și datorită numărului redus de seturi de date etichetate, ne concentrăm pe metode tradiționale în skull stripping. În schimb, leziunile de scleroză multiplă

variază în formă, dimensiune și locație, prezentând o provocare de segmentare mult mai complexă. Considerăm că abordările supervizate de deep learning sunt mai potrivite pentru segmentarea leziunilor de SM, deoarece pot învăța să detecteze aceste leziuni din date etichetate.

Capitolul 3

Metode noi de eliminarea craniului bazate pe grafuri

Acest capitol prezintă contribuțiile noastre la dezvoltarea metodelor de *skull stripping*, cu accent pe abordările bazate pe grafuri. Rezultatele prezentate în acest capitol sunt detaliate în următoarele lucrări [39, 42, 41, 40].

3.1 Noi metode nesupervizate de skull stripping bazate pe grafuri

Acest text descrie dezvoltarea unei metode de segmentare a creierului care reprezintă o evoluție a abordării GUBS. Obiectivul cheie a fost crearea unui proces mai robust și mai automatizat prin eliminarea necesității intervenției umane, care era o limitare semnificativă a metodei GUBS originale. Nucleul tuturor acestor metode este utilizarea unei reprezentări grafice a unei imagini RMN, urmată de aplicarea unui arbore de acoperire minimă pentru a segmenta creierul.

Prima îmbunătățire majoră a fost Sphere-GUBS. Această versiune a eliminat necesitatea setărilor manuale ale parametrilor și a redus timpul de calcul. Ea a definit o regiune sferică pentru a selecta automat nodurile pentru graf, spre deosebire de GUBS, care necesita puncte "seed" manuale. Atunci când a fost testată pe setul de date NFBS, Sphere-GUBS a depășit performanța GUBS original, obținând o creștere notabilă de 25% a preciziei și o creștere de 20% a coeficientului Dice atunci când s-au utilizat dimensiunile originale ale imaginii.

O îmbunătățire ulterioară a dus la Elipsoid-GUBS. Această metodă a îmbunătățit Sphere-GUBS prin utilizarea unui elipsoid pentru selecția nodurilor, ceea ce s-a do-

vedit a fi mai eficient. Atunci când a fost testată pe setul de date NFBS, Ellipsoid-GUBS a îmbunătățit performanța predecesorului său, arătând o creștere de 3% a preciziei față de Sphere-GUBS și o creștere de 28% față de GUBS original.

Metoda finală propusă a abordat limitările Ellipsoid-GUBS prin centrarea elipsoidului de eșantionare la centrul geometric al imaginii, în loc de centrul de masă. Această modificare a avut ca scop îmbunătățirea robusteții pe seturi de date cu poziții diferite ale capului. Această versiune finală a fost testată pe patru seturi de date (NFBS, FMS, IXI și QIN) și a fost comparată cu două instrumente de ultimă generație utilizate pe scară largă, BET2 și BSE. Rezultatele au fost promițătoare: pe setul de date QIN (infantil), metoda a arătat îmbunătățiri semnificative față de ambele, BET2 și BSE, inclusiv o creștere de 14% a preciziei față de BET2 și o creștere de 6% a coeficientului Dice față de BSE. De asemenea, a avut o performanță mai bună decât BET2 și BSE pe setul de date FMS. Deși BSE a avut cea mai bună performanță pe setul de date NFBS, iar BET2 a fost ușor mai bun pe setul de date IXI, metoda finală propusă a arătat în general o performanță competitivă sau superioară, în special pe seturi de date specifice.

3.2 Studiu exploratoriu al rețelelor neuronale convoluționale pe grafuri pentru skull stripping

Această cercetare propune o rețea neuronală pe grafuri (GNN) pentru skull stripping. Metoda convertește secțiunile de RMN în grafuri, unde fiecare pixel reprezintă un nod, pentru a realiza segmentarea creierului utilizând o rețea neuronală convoluțională pe grafuri (GCN) binară.

Abordarea a fost evaluată pe două seturi de date: NFBS și Infant T1. Pentru a gestiona dimensiunea și complexitatea datelor, au fost utilizate doar 5 felii (feliile 50-54) din fiecare dintre cei 125 de subiecți NFBS, totalizând 625 de imagini 2D. Datele au fost împărțite pentru antrenare (60

Pe setul de date NFBS, modelul GCN a obținut o sensibilitate de 0,56%. Când a fost testat pe 16 scanări din setul de date Infant T1 (folosind feliile 100-105), metricile de performanță ale modelului au fost o precizie de 0,62, un coeficient Dice de 0,48 și o acuratețe de 0,45.

Rezultatele pentru ambele seturi de date sunt promițătoare, dar se bazează pe un număr limitat de structuri axiale, spre deosebire de volumele RMN complete, ceea ce reprezintă o limitare cheie a evaluării.

Capitolul 4

Segmentarea leziunilor demielinizante

Acest capitol prezintă o analiză cuprinzătoare a segmentării leziunilor de Scleroză Multiplă (SM), cu accent pe construirea de modele generalizabile. Principalele contribuții ale studiului includ o evaluare sistematică, pe mai multe seturi de date, a performanței modelului și publicarea a două seturi de date noi și rare de SM pediatrică [6].

Cercetătorii au utilizat arhitectura UNet++ cu un encoder resnet18 pentru performanța sa superioară. Ei au antrenat modele pe seturi de date individuale și apoi le-au testat pe altele pentru a le evalua generalizabilitatea. Rezultatele au arătat o performanță consistentă pe diferite seturi de date, marcând acest studiu ca fiind cea mai extinsă analiză încrucișată a seturilor de date din domeniu până în prezent. Cea mai bună performanță, un scor Dice de 0,698, a fost obținută de un model antrenat și testat pe subseturi specifice ale setului de date MSSEG2016, care a depășit chiar și modelele de ultimă generație [6].

O contribuție semnificativă este crearea a două seturi de date publice de la un spital de pediatrie din România: PediMS (pacienți pediatrici cu SM) și PediDemi (pacienți pediatrici cu alte afecțiuni demielinizante). Aceste seturi de date abordează o lacună critică în datele disponibile public, deoarece reprezintă o populație de pacienți rară și subreprezentată. Setul de date PediDemi, în special, este unic deoarece include cazuri de demielinizare non-SM, oferind o resursă valoroasă pentru dezvoltarea de modele care pot diferenția între diverse patologii [6].

Studiul evidențiază, de asemenea, două provocări majore în obținerea unei performanțe superioare: dimensiunea insuficientă a seturilor de date și calitatea scăzută a adnotărilor experților. Autorii notează că dimensiunea limitată a seturilor de date

actuale de SM reprezintă un blocaj semnificativ. Mai mult, au descoperit că chiar și adnotările experților au un acord inter-evaluatori scăzut (în jur de 60-70%), sugerând că îmbunătățirea calității adnotărilor este esențială pentru dezvoltarea de modele mai precise. Autorii concluzionează că aceste limitări, mai degrabă decât arhitectura modelului, sunt principalele bariere în calea obținerii unor scoruri de segmentare mai ridicate [6].

Capitolul 5

Metrică orientată pe leziuni

Acest capitol introduce Dice spectrum, o nouă metrică pentru evaluarea modelelor de segmentare a leziunilor. Spre deosebire de metricile tradiționale care oferă un singur scor global de performanță, Dice spectrum oferă o imagine mai detaliată a comportamentului unui model, analizând performanța sa pe leziuni de diferite dimensiuni. Acest aspect este crucial deoarece leziunile, în special în afecțiuni precum Scleroza Multiplă, variază semnificativ în dimensiune [43].

Dice spectrum funcționează prin gruparea leziunilor în diferite categorii de dimensiuni și calcularea unui scor Dice separat pentru fiecare grup. Această abordare permite o înțelegere mai precisă a punctelor forte și a punctelor slabe ale unui model, ajutând la determinarea adecvării sale pentru aplicații clinice specifice, cum ar fi detectarea precoce a leziunilor mici sau monitorizarea leziunilor mai mari [43].

Evaluarea a mai multor modele folosind Dice spectrum pe trei seturi de date publice (MSSEG-2016, ISBI-2015 și 3D-MR-MS) a relevat o tendință constantă: toate modelele au avut o performanță semnificativ mai bună pe leziunile mai mari și foarte slabă pe cele mai mici. Scorul Dice mediu pentru cele mai mici leziuni a variat între 0,02 și 0,13, în timp ce leziunile intermediare au obținut în medie 0,35. Această descoperire subliniază o limitare majoră a modelelor de segmentare actuale - ele sunt inadecvate pentru detectarea leziunilor mici - și subliniază necesitatea unor metode de antrenare mai sofisticate. Dice spectrum poate servi ca un instrument util de evaluare pentru aceste modele viitoare [43].

Concluzii și lucrări viitoare

Această teză contribuie la avansarea domeniului neuroimagisticii, un instrument critic pentru diagnosticarea și monitorizarea tulburărilor neurologice, prin abordarea a două provocări fundamentale: skull stripping și segmentarea leziunilor de scleroză multiplă (SM). Scopul principal a fost de a îmbunătăți algoritmi de segmentare pentru IRM-ul cerebral, sporind acuratețea și generalizabilitatea acestora pentru aplicații clinice.

Capitolul 3 a prezentat metodele propuse pentru skull stripping. Una dintre contribuțiile cheie este Sphere-GUBS, o metodă nouă de skull stripping bazată pe aproximări sferice. Această abordare a oferit un cadru fundamental pentru extracția creierului, îmbunătățind acuratețea segmentării fără a fi nevoie de intervenția utilizatorului sau de parametri pre-stabiliți. Bazându-ne pe aceasta, am dezvoltat metoda Ellipsoid-GUBS, care a rafinat în continuare precizia segmentării prin utilizarea modelelor elipsoidale. Prin varierea centrului elipsoidului și testarea pe multiple seturi de date, Ellipsoid-GUBS a demonstrat o performanță competitivă în comparație cu metode de ultimă generație precum BET2 și BSE, marcând un progres considerabil față de modelele sferice anterioare. În plus, am fost pionieri în utilizarea rețelelor neuronale convoluționale pe grafuri (GCNs) pentru skull stripping, care, deși au arătat potențial, s-au confruntat cu provocări din cauza naturii consumatoare de timp a construcției grafului. Rezultatele prezentate au fost publicate în următoarele lucrări: [39, 42, 41, 40]. Lucrarea privind metodele de skull stripping, în special îmbunătățirile în precizia segmentării prin utilizarea modelelor elipsoidale, pune o bază solidă pentru cercetările viitoare. Aceste abordări pot fi optimizate în continuare și integrate în fluxurile de lucru de imagistică clinică pentru a îmbunătăți rezultatele neuroimagistice. Potențialul GCNs rămâne o cale de explorat, dar lucrările viitoare ar trebui să se concentreze pe explorarea GCNs pentru probleme neurologice mai complexe, cum ar fi conectivitatea cerebrală și recunoașterea emoțiilor bazată pe EEG. Colaborarea cu cercetătorii clinicieni va fi, de asemenea, esențială pentru a valida aplicabilitatea în lumea reală a acestor metode și pentru a aborda orice

provocări practice întâlnite în mediul clinic.

Capitolul 4 s-a concentrat pe segmentarea leziunilor de SM, abordând în special provocarea generalizabilității pe seturi de date diverse. Prin antrenarea unei arhitecturi UNet++ de ultimă generație pe o gamă largă de seturi de date, am demonstrat că performanța modelului se îmbunătățește cu date mai mari și mai eterogene. În plus, am folosit normalizarea quantile pentru a atenua variațiile de distribuție legate de scanner, ceea ce a contribuit la îmbunătățirea performanței pe seturi de date. Această lucrare a subliniat importanța diversității seturilor de date și a tehnicilor de normalizare în dezvoltarea modelelor de segmentare care pot generaliza la date clinice din lumea reală. Standardizarea feliilor axiale a îmbunătățit și mai mult performanța pe datele din afara distribuției de antrenare, apropiind aceste modele de aplicațiile practice. Rezultatele sunt prezentate în lucrarea [6]. De asemenea, am introdus două seturi de date pediatrice [45, 44], unul conținând pacienți cu SM și unul conținând leziuni demielinizante, pentru pacienți care nu au fost încă diagnosticați cu SM. Prin aceasta am dorit să contribuim la dezvoltarea ulterioară a metodelor de SM.

Deși s-au făcut progrese în îmbunătățirea generalizabilității, provocările rămân, în special în atingerea nivelului de performanță necesar pentru aplicațiile clinice. Modelele actuale tind să favorizeze leziunile mai mari, limitându-le eficacitatea în detectarea precoce a leziunilor mici, care sunt cruciale pentru diagnosticul SM în stadiu incipient. Lucrările viitoare ar trebui să acorde prioritate colectării de date suplimentare dintr-o gamă mai largă de scannere și grupuri de pacienți, precum și să abordeze variabilitatea adnotărilor experților pentru a îmbunătăți calitatea și consistența seturilor de date de antrenare. Mai mult, explorarea unor funcții de pierdere noi care vizează în mod explicit leziunile mai mici în timpul antrenării ar putea spori semnificativ detectarea leziunilor SM în stadiu incipient, făcând aceste modele mai adecvate pentru aplicațiile de screening clinic.

Capitolul 5 a introdus Dice spectrum [43], o metrică nouă pentru evaluarea performanței modelelor de segmentare a leziunilor de SM pe diferite dimensiuni ale leziunilor. Dice spectrum oferă o evaluare mai detaliată, deosebit de valoroasă în scenariile clinice în care detectarea leziunilor mici este critică, cum ar fi în stadiul incipient al SM. Prin calcularea unor scoruri Dice separate pentru diferite categorii de dimensiuni ale leziunilor, Dice spectrum oferă informații despre performanța modelului pe care metricile globale tradiționale le pot omite, în special în detectarea leziunilor mai mici, în stadiu incipient. Deși Dice spectrum reprezintă o avansare valoroasă în evaluarea modelelor de segmentare a leziunilor, aplicația sa este în pre-

zent limitată la etapa de evaluare. Cercetările viitoare ar trebui să vizeze integrarea considerațiilor de performanță specifice dimensiunii în procesul de antrenare în sine. Prin încorporarea unor metrici precum Dice spectrum în pipeline-ul de antrenare a modelului, modelele de segmentare pot fi mai bine adaptate pentru a aborda provocările cauzate de dimensiunile variabile ale leziunilor. În plus, extinderea Dice spectrum la alte metrici de performanță, cum ar fi Sensibilitatea și Specificitatea, ar putea îmbunătăți și mai mult evaluarea și selecția modelelor pentru aplicații clinice specifice. Investigarea influenței diferitelor metode de antrenare și funcții de pierdere asupra performanței specifice dimensiunii va permite dezvoltarea de modele de segmentare mai bine țintite și mai eficiente clinic.

În concluzie, această teză a introdus noi metode și metrici de evaluare care avansează stadiul neuroimagingului, în special în skull stripping și segmentarea leziunilor de SM. Prin abordarea acestor provocări critice și propunerea de direcții viitoare pentru cercetare, această lucrare deschide calea pentru instrumente mai precise și mai aplicabile clinic, care ar putea îmbunătăți semnificativ diagnosticul și tratamentul tulburărilor neurologice, îmbunătățind în cele din urmă rezultatele pentru pacienți.

Pe lângă direcțiile de lucru viitoare prezentate la sfârșitul fiecărui capitol, sunt luate în considerare și alte câteva direcții de cercetare. O direcție implică optimizarea metodelor nesupervizate propuse pentru skull stripping și integrarea acestora în pipeline-uri complete de preprocesare neuroimaging, adecvate pentru utilizarea clinică. Evaluarea acestor metode pe seturi de date mai diverse - inclusiv cazuri patologice și populații non-adulte - va fi esențială pentru a le evalua aplicabilitatea mai largă.

O altă direcție importantă se concentrează pe utilizarea Rețelelor Neurale Convoluționale pe Grafuri (GCNs), în special în domenii în care conectivitatea este un factor cheie, cum ar fi IRM-ul funcțional, tractografia prin difuzie sau recunoașterea emoțiilor bazată pe EEG. Lucrările viitoare vor explora modul în care GCNs pot fi integrate în instrumente destinate aplicațiilor clinice.

În domeniul segmentării leziunilor de scleroză multiplă, această teză a subliniat necesitatea unor modele care să generalizeze în diverse instituții, scannere și grupuri de pacienți. Lucrările viitoare ar trebui să vizeze construirea de seturi de date adnotate mai mari și mai diverse. În plus, cercetarea în domeniul segmentării ar trebui să se extindă dincolo de SM pentru a include și alte afecțiuni demielinizante, cum ar fi ADEM. Segmentarea leziunilor măduvei spinării este o altă direcție critică, deoarece pacienții diagnosticați cu SM care prezintă leziuni cerebrale manifestă adesea

și implicare a măduvei spinării.

O altă direcție promițătoare constă în dezvoltarea de modele adaptate pentru a detecta leziunile mici, care sunt cruciale pentru diagnosticul SM în stadiu incipient. Cercetările viitoare s-ar putea concentra pe funcții de pierdere personalizate care să acorde o pondere mai mare leziunilor mici și pe strategii de antrenare progresivă care să ghideze modelul de la sarcini de detectare mai ușoare la cele mai complexe. Incorporarea informațiilor temporale despre evoluția leziunilor ar putea, de asemenea, ajuta la îmbunătățirea sensibilității în diagnosticul precoce.

Bibliografie

- [1] A decade of infant neuroimaging research: What have we learned and where are we going? *Infant Behavior and Development*, 58:101389, 2020.
- [2] Dhammika Amaratunga and Javier Cabrera. Analysis of data from viral dna microchips. *Journal of the American Statistical Association*, 96:1161–1170, 2001.
- [3] Syed Muhammad Anwar, Muhammad Majid, Adnan Qayyum, Muhammad Awais, Majdi Alnowami, and Muhammad Khurram Khan. Medical image analysis using convolutional neural networks: a review. *Journal of medical systems*, 42:1–13, 2018.
- [4] Harshit Arora, Marco Mammi, Naisargi Manishkumar Patel, Dea Zyfi, Hema Reddy Dasari, Ismael Yunusa, Thomas Simjian, Timothy R Smith, and Rania A Mekary. Dexamethasone and overall survival and progression free survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, 166(1):17–26, 2024.
- [5] Harshit Arora, Marco Mammi, Naisargi Manishkumar Patel, Dea Zyfi, Hema Reddy Dasari, Ismael Yunusa, Thomas Simjian, Timothy R Smith, and Rania A Mekary. Dexamethasone and overall survival and progression free survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*, 166(1):17–26, 2024.
- [6] Liviu Badea and Maria Popa. Toward generalizable multiple sclerosis lesion segmentation models. *IEEE Access*, 13:97859–97869, 2025.
- [7] B.M. Bolstad, R.A Irizarry, M. Astrand, and T.P. Speed. A comparison of normalization methods for high density oligonucleotide array data based on variance and bias. *Bioinformatics*, 19(2):185–193, 01 2003.
- [8] Aaron Carass, Snehashis Roy, Amod Jog, Jennifer L. Cuzzocreo, Elizabeth Magrath, Adrian Gherman, Julia Button, James Nguyen, Pierre-Louis Bazin, Pe-

- ter A. Calabresi, Ciprian M. Crainiceanu, Lotta M. Ellingsen, Daniel S. Reich, Jerry L. Prince, and Dzung L. Pham. Longitudinal multiple sclerosis lesion segmentation data resource. *Data in Brief*, 12:346–350, 2017.
- [9] Yuan Chang and Zheng Li. Attention-enhanced dual-stream registration network via mixed attention transformer and gated adaptive fusion. *Medical Image Analysis*, 105:103713, 2025.
- [10] Olivier Commowick, Audrey Istace, Michaël Kain, Baptiste Laurent, Florent Leray, Mathieu Simon, Sorina Pop, Pascal Girard, Roxana Ameli, Jean-Christophe Ferré, Anne Kerbrat, Thomas Tourdias, Frederic Cervenansky, Tristan Glatard, Jeremy Beaumont, Senan Doyle, Florence Forbes, Jesse Knight, April Khademi, and Christian Barillot. Objective evaluation of multiple sclerosis lesion segmentation using a data management and processing infrastructure. *Scientific Reports*, 8:13650–13666, 09 2018.
- [11] PD Delgado-López and EM Corrales-García. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical and Translational Oncology*, 18(11):1062–1071, 2016.
- [12] Lee Raymond Dice. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26:297–302, 1945.
- [13] Christina M Eckhardt, Sophia J Madjarova, Riley J Williams, Mattheu Ollivier, Jón Karlsson, Ayoosh Pareek, and Benedict U Nwachukwu. Unsupervised machine learning methods and emerging applications in healthcare. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 31(2):376–381, 2023.
- [14] Daniel García-Lorenzo, Simon Francis, Sridar Narayanan, Douglas L. Arnold, and D. Louis Collins. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*, 17(1):1–18, 2013.
- [15] Zoubin Ghahramani. *Unsupervised Learning*, pages 72–112. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2004.
- [16] Ian Goodfellow. Deep learning, 2016.
- [17] Mayuri Gupta and Ashish Mishra. A systematic review of deep learning based image segmentation to detect polyp. *Artificial Intelligence Review*, 57(1):7, 2024.

- [18] Maha Haki, Haeder A Al-Biati, Zahraa Salam Al-Tameemi, Inas Sami Ali, and Hany A Al-Hussaniy. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 103(8):e37297, 2024.
- [19] Hamirul'Aini Hambali, Nursuriati Jamil, Sharifah Lailee Syed Abdullah, and Hazaruddin Harun. A rule-based segmentation method for fruit images under natural illumination. In *2014 International Conference on Computer, Control, Informatics and Its Applications (IC3INA)*, pages 13–18, 2014.
- [20] Jianxing He, Sally L Baxter, Jie Xu, Jiming Xu, Xingtao Zhou, and Kang Zhang. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature medicine*, 25(1):30–36, 2019.
- [21] Markus Hofmarcher, Thomas Unterthiner, José Arjona-Medina, Günter Klambauer, Sepp Hochreiter, and Bernhard Nessler. Visual scene understanding for autonomous driving using semantic segmentation. *Explainable AI: Interpreting, Explaining and Visualizing Deep Learning*, pages 285–296, 2019.
- [22] Lei Hua, Yi Gu, Xiaoqing Gu, Jing Xue, and Tongguang Ni. A novel brain mri image segmentation method using an improved multi-view fuzzy c-means clustering algorithm. *Frontiers in Neuroscience*, 15:662674, 2021.
- [23] Gao Huang, Zhuang Liu, Laurens Van Der Maaten, and Kilian Q Weinberger. Densely connected convolutional networks. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 4700–4708, 2017.
- [24] Dejan Jakimovski, Stefan Bittner, Robert Zivadinov, Sarah A Morrow, Ralph HB Benedict, Frauke Zipp, and Bianca Weinstock-Guttman. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 403(10422):183–202, 2024.
- [25] Sandra Jardim, João António, and Carlos Mora. Image thresholding approaches for medical image segmentation-short literature review. *Procedia Computer Science*, 219:1485–1492, 2023.
- [26] Xu Ji, João F. Henriques, and Andrea Vedaldi. Invariant information clustering for unsupervised image classification and segmentation, 2019.
- [27] Baris Kayalibay, Grady Jensen, and Patrick van der Smagt. Cnn-based segmentation of medical imaging data. *arXiv preprint arXiv:1701.03056*, 2017.
- [28] Thomas N. Kipf and Max Welling. Semi-supervised classification with graph convolutional networks, 2017.

- [29] Subbiahpillai Neelakantapillai Kumar, Alfred Lenin Fred, and Paul Sebastin Varghese. An overview of segmentation algorithms for the analysis of anomalies on medical images. *Journal of Intelligent Systems*, 29(1):612–625, 2019.
- [30] Justin T Low, Quinn T Ostrom, Gino Cioffi, Corey Neff, Kristin A Waite, Carol Kruchko, and Jill S Barnholtz-Sloan. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neuro-Oncology Practice*, 9(3):165–182, 02 2022.
- [31] Simeon Mayala, Ida Herdlevær, Jonas Bull Haugsøen, Shamundeeswari Anandan, Nello Blaser, Sonia Gavasso, and Morten Brun. Gubs: Graph-based unsupervised brain segmentation in mri images. *Journal of Imaging*, 8(10), 2022.
- [32] Maciej A. Mazurowski, Haoyu Dong, Hanxue Gu, Jichen Yang, Nicholas Konz, and Yixin Zhang. Segment anything model for medical image analysis: An experimental study. *Medical Image Analysis*, 89:102918, 2023.
- [33] Ibrahim Khalil Muhammad, Tehsin Samabia, Humayun Mamoon, N.Z Jhanchhi, and A. AlZain Mohammed. Multi-scale network for thoracic organs segmentation. *Computers, Materials & Continua*, 70(2):3251–3265, 2022.
- [34] Dominik Müller and Frank Kramer. Miscnn: a framework for medical image segmentation with convolutional neural networks and deep learning. *BMC medical imaging*, 21:1–11, 2021.
- [35] Javier Olazaran, Cristobal Carnero-Pardo, Juan Fortea, Pascual Sanchez-Juan, Guillermo Garcia-Ribas, Felix Vinuela, Pablo Martinez-Lage, and Merce Boada. Prevalence of treated patients with alzheimer,s disease: current trends and covid-19 impact. *Alzheimer,s Research & Therapy*, 15, 08 2023.
- [36] Abbas Omid, Aida Mohammadshahi, Neha Gianchandani, Regan King, Lara Leijser, and Roberto Souza. Unsupervised domain adaptation of mri skull-stripping trained on adult data to newborns. In *Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV)*, pages 7718–7727, January 2024.
- [37] Nikhil R Pal and Sankar K Pal. A review on image segmentation techniques. *Pattern Recognition*, 26(9):1277–1294, 1993.
- [38] Linmin Pei, Murat Ak, Nourel Hoda M Tahon, Serafettin Zenkin, Safa Alkarawi, Abdallah Kamal, Mahir Yilmaz, Lingling Chen, Mehmet Er, Nursima

- Ak, et al. A general skull stripping of multiparametric brain mris using 3d convolutional neural network. *Scientific Reports*, 12(1):10826, 2022.
- [39] Maria Popa. An 3d mri unsupervised graph-based skull stripping algorithm. *Procedia Computer Science*, 225:1682–1690, 2023. 27th International Conference on Knowledge Based and Intelligent Information and Engineering Systems (KES 2023).
- [40] Maria Popa. Graph convolutional neural networks for skull stripping. In Wolfgang Osten, editor, *Seventeenth International Conference on Machine Vision (ICMV 2024)*, volume 13517, page 135170T. International Society for Optics and Photonics, SPIE, 2025.
- [41] Maria Popa and Anca Andreica. Improving unsupervised graph-based skull stripping: Enhancements and comparative analysis with state-of-the-art methods. In Natalia Shakhovska, Jianbo Jiao, Ivan Izonin, and Stéphane Chretien, editors, *Proceedings of the 7th International Conference on Informatics & Data-Driven Medicine, Birmingham, United Kingdom, November 14-16, 2024*, volume 3892 of *CEUR Workshop Proceedings*, pages 20–31. CEUR-WS.org, 2024.
- [42] Maria Popa and Anca Andreica. Towards an improved unsupervised graph-based mri brain segmentation method. In Mohamed Sellami, Maria-Esther Vidal, Boudewijn van Dongen, Walid Gaaloul, and Hervé Panetto, editors, *Cooperative Information Systems*, pages 480–487, Cham, 2024. Springer Nature Switzerland.
- [43] Maria Popa and Liviu Badea. Measuring spatial specificity of multiple sclerosis lesion segmentation using dice spectra. *Procedia Computer Science*, 246:3467–3474, 2024. 28th International Conference on Knowledge Based and Intelligent information and Engineering Systems (KES 2024).
- [44] Maria Popa and Gabriela Adriana Vișa. Pedidemi - a pediatric demyelinating lesion segmentation dataset. *MELBA Journal*, OpenData 2025 - MICCAI 2025, 2025. **Accepted.**
- [45] Maria Popa, Gabriela Adriana Vișa, and Ciprian Radu Șofariu. Pedims: A pediatric multiple sclerosis lesion segmentation dataset. *Scientific Data*, 12(1):1184, Jul 2025.

- [46] Benjamin Puccio, James P Pooley, John S Pellman, Elise C Taverna, and R Cameron Craddock. The preprocessed connectomes project repository of manually corrected skull-stripped T1-weighted anatomical MRI data. *GigaScience*, 5(1), 10 2016. s13742-016-0150-5.
- [47] Bashar Rajoub. Chapter 3 - supervised and unsupervised learning. In Walid Zgallai, editor, *Biomedical Signal Processing and Artificial Intelligence in Healthcare*, Developments in Biomedical Engineering and Bioelectronics, pages 51–89. Academic Press, 2020.
- [48] Meghavi Rana and Megha Bhushan. Machine learning and deep learning approach for medical image analysis: diagnosis to detection. *Multimedia Tools and Applications*, 82(17):26731–26769, 2023.
- [49] Md. Eshmam Rayed, S.M. Sajibul Islam, Sadia Islam Niha, Jamin Rahman Jim, Md Mohsin Kabir, and M.F. Mridha. Deep learning for medical image segmentation: State-of-the-art advancements and challenges. *Informatics in Medicine Unlocked*, 47:101504, 2024.
- [50] Blaine Rister, Kaushik Shivakumar, Tomomi Nobashi, and Daniel L Rubin. Ct-org: Ct volumes with multiple organ segmentations [dataset]. *The Cancer Imaging Archive*, 21, 2019.
- [51] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *CoRR*, abs/1505.04597, 2015.
- [52] Abhinav Sagar and RajKumar Soundrapandiyar. Semantic segmentation with multi scale spatial attention for self driving cars. In *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision*, pages 2650–2656, 2021.
- [53] Lars Schmarje, Monty Santarossa, Simon-Martin Schroder, and Reinhard Koch. A survey on semi-, self- and unsupervised learning for image classification. *IEEE Access*, 9:82146–82168, 2021.
- [54] Martin Simonovsky and Nikos Komodakis. Dynamic edge-conditioned filters in convolutional neural networks on graphs. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 3693–3702, 2017.

- [55] Marina Sokolova and Guy Lapalme. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. *Information Processing & Management*, 45(4):427–437, 2009.
- [56] Danail Stoyanov, Zeike Taylor, Gustavo Carneiro, Tanveer Syeda-Mahmood, Anne Martel, Lena Maier-Hein, João Manuel RS Tavares, Andrew Bradley, João Paulo Papa, Vasileios Belagiannis, et al. *Deep learning in medical image analysis and multimodal learning for clinical decision support: 4th international workshop, dlmia 2018, and 8th international workshop, ml-cds 2018, held in conjunction with miccai 2018, granada, spain, september 20, 2018, proceedings*, volume 11045. Springer, 2018.
- [57] Rezaq Muhammed Thabet, Dina Khattab, Howida A. Shedeed, and Maryam Al-Berry. The effects of diverse brain mri modalities on multiple sclerosis lesions segmentation: Comprehensive analysis. In *2024 6th Novel Intelligent and Leading Emerging Sciences Conference (NILES)*, pages 571–576, 2024.
- [58] Robert T. Thibault. Conclusion. In Amir Raz and Robert T. Thibault, editors, *Casting Light on the Dark Side of Brain Imaging*, pages 159–160. Academic Press, 2019.
- [59] Liping Wang, Ziming Zeng, and Reyer Zwiggelaar. An improved bet method for brain segmentation. In *2014 22nd International Conference on Pattern Recognition*, pages 3221–3226, 2014.
- [60] Ruxin Wang, Shuyuan Chen, Chaojie Ji, Jianping Fan, and Ye Li. Boundary-aware context neural network for medical image segmentation. *Medical image analysis*, 78:102395, 2022.
- [61] World Health Organization. Epilepsy: A public health imperative. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, 2019. Accessed: 2024-08-30.
- [62] Zonghan Wu, Shirui Pan, Fengwen Chen, Guodong Long, Chengqi Zhang, and Philip S. Yu. A comprehensive survey on graph neural networks. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 32(1):4–24, 2021.
- [63] Kalidas Yeturu. Chapter 3 - machine learning algorithms, applications, and practices in data science. In Arni S.R. Srinivasa Rao and C.R. Rao, editors, *Principles and Methods for Data Science*, volume 43 of *Handbook of Statistics*, pages 81–206. Elsevier, 2020.

- [64] Hongfeng You, Long Yu, Shengwei Tian, and Weiwei Cai. Dr-net: dual-rotation network with feature map enhancement for medical image segmentation. *Complex & Intelligent Systems*, pages 1–13, 2021.
- [65] Nida M. Zaitoun and Musbah J. Aqel. Survey on image segmentation techniques. *Procedia Computer Science*, 65:797–806, 2015. International Conference on Communications, management, and Information technology (ICC-MIT’2015).
- [66] Lin Zhang, Yan Zhao, Tongtong Che, Shuyu Li, and Xiuying Wang. Graph neural networks for image-guided disease diagnosis: A review. *iRADIOLOGY*, 1(2):151–166, 2023.
- [67] Zongwei Zhou, Md Mahfuzur Rahman Siddiquee, Nima Tajbakhsh, and Jianming Liang. Unet++: A nested u-net architecture for medical image segmentation. *CoRR*, abs/1807.10165, 2018.