

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FEI**

**Nelson Augusto Oliveira de Aguiar**

**COMPARAÇÃO ENTRE AS ANÁLISES ESTATÍSTICAS  
UNIVARIADA E MULTIVARIADA NO DIAGNÓSTICO DA  
DOENÇA CEREBRAL DE ALZHEIMER**

**São Bernardo do Campo**

**2007**

**Nelson Augusto Oliveira de Aguiar**

**COMPARAÇÃO ENTRE AS ANÁLISES ESTATÍSTICAS  
UNIVARIADA E MULTIVARIADA NO DIAGNÓSTICO DA  
DOENÇA CEREBRAL DE ALZHEIMER**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Centro Universitário da FEI como parte dos  
requisitos necessários para a obtenção do título  
de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

**São Bernardo do Campo**

**2007**

Aguiar, Nelson Augusto Oliveira de

Comparação entre as análises estatísticas univariada e multivariada no diagnóstico da doença cerebral de Alzheimer. / Nelson Augusto Oliveira de Aguiar. – São Bernardo do Campo, 2007.

150f: il.

Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica – Centro Universitário da FEI.

1. Pesquisa Científica. 2. Método Científico. I. Título.

CDU 001.8

**NELSON AUGUSTO OLIVEIRA DE AGUIAR**

**COMPARAÇÃO ENTRE AS ANÁLISES ESTATÍSTICAS  
UNIVARIADA E MULTIVARIADA NO DIAGNÓSTICO DA  
DOENÇA CEREBRAL DE ALZHEIMER**

**Dissertação de Mestrado  
Centro Universitário da FEI  
Departamento de Engenharia Elétrica**

Banca Examinadora

---

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz (orientador) – FEI

---

Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho – IPQ – USP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Cláudia Ferrari de Castro – FEI

**São Bernardo do Campo**

Dedico este trabalho a minha querida mãe Ana Julia Faria de Oliveira e a meu irmão Fernando Henrique Oliveira de Aguiar que me apoiaram desde o início dessa jornada, sendo fundamentais para que eu pudesse concluir esse trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Neste espaço deixarei o meu agradecimento de forma breve e sucinta, caso contrário seriam necessárias inúmeras páginas para que o mesmo fosse realizado.

Primeiramente agradeço à minha mãe **Ana Julia Faria de Oliveira** e ao meu irmão **Fernando Henrique Oliveira de Aguiar**, pela força fornecida e tempo gasto a meu favor, pois se não fosse por eles, não teria conseguido concluir esse curso.

Ao meu grande orientador, amigo e professor, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz**, pela paciência, pelos ensinamentos, conselhos e inúmeras correções que contribuíram muito neste trabalho. Aos professores **Flávio Tonidandel**, **Paulo Eduardo Santos** e **Reinaldo Bianchi** pelos valiosos ensinamentos transmitidos. Aos amigos do mestrado **Edson Kitani** pelos conhecimentos compartilhados, ao **Sérgio Henry** companheiro de estudos nos finais de semana; ao **Rodolfo Coura**, **Luiz Celiberto**, **Murilo Martins**, **Julio Sgarbi**, **Marcel Lira** e **Leandro Demari**, pelo espírito de equipe demonstrado durante os créditos realizados no curso. Aos também amigos do mestrado **Alexandre Ribeiro Imperatore** e **Adriane Colossetti** pela força dada na reta final deste mestrado.

Aos meus grandes amigos, **Michel Galo**, **Stênio de Oliveira** e **Helen Sinésio**, pelo apoio, força e tempo dispensado durante o curso. À minha namorada **Luciana Elena Sarmiento** pelo incentivo e apoio dados durante o curso, por compreender a minha ausência e impossibilidade de ficar mais tempo com ela. Ao diretor do curso de extensão da Universidade São Judas Tadeu (USJT) e também meu tio **Fernando Ferrari Duch** por sempre me incentivar e acreditar em mim; à **Dinéia Hypolitto**, professora no curso de Pedagogia e Formação de Professores na USJT, por também sempre me apoiar e incentivar. Às minhas amigas **Flávia Mendes**, **Tatiana Pricoli** e **Nathalia Buesa** que me deram muita força durante o período da qualificação. Aos meus **amigos** e **familiares** por sempre me ampararem e terem que abrir mão da minha presença em determinadas situações.

Aos membros da banca, **Prof. Dr. Geraldo F. Busatto** e **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Cláudia**, que contribuíram muito com críticas e sugestões enriquecedoras para este trabalho. Ao **Prof. Renato Giacomini** que me deu força para ingressar no curso de Mestrado. Agradeço também à **Adriana** e **Rejane** da secretaria do mestrado e a **todos** que colaboraram diretamente e indiretamente para que este trabalho fosse concluído.

A vocês os meus sinceros agradecimentos!

*“É melhor acender uma vela do que amaldiçoar a escuridão.”*

*Confúcio*

*"Você vê coisas e diz: Por que? Mas eu sonho com coisas que nunca existiram e digo: Por que não?"*

*George Bernard Shaw*

*"Grandes realizações não são feitas por impulso, mas por uma soma de pequenas realizações."*

*Vincent Van Gogh*

*"A maior de todas as ignorâncias é rejeitar uma coisa sobre a qual você nada sabe."*

*H. Jackson Brown*

*“Tudo que não se conhece é tido como magnífico.”*

*Tácito*

## RESUMO

A doença de Alzheimer é considerada uma das desordens cerebrais mais comuns e suas conseqüências são devastadoras, pois o cérebro humano tende a degenerar progressivamente e áreas como a memória, o raciocínio, a comunicação e a coordenação motora são particularmente afetadas. Embora a doença de Alzheimer seja a demência mais comum, ainda não existe uma cura para a mesma, e também não se sabe qual é a razão principal para que esta doença se manifeste. Um dos grandes avanços das pesquisas nesta área tem sido observado em trabalhos científicos que utilizam técnicas de neuroimagem de alta resolução, tais como imagens de ressonância magnética, para avaliar a estrutura, a função cerebral e a ativação de certas áreas do cérebro. Essa dissertação apresenta um estudo comparativo de imagens cerebrais de ressonância magnética, entre pessoas diagnosticadas previamente com a doença de Alzheimer e controle. Tomando as imagens cerebrais como ponto de partida, investiga-se duas técnicas de análise estatística: a análise univariada denominada *Statistical Parametric Mapping* (SPM), comumente utilizada em problemas deste tipo; e a análise multivariada, proposta recentemente, formada pela composição das técnicas *Principal Component Analysis* (PCA) e *Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis* (MLDA). Nos resultados obtidos em ambas análises, observou-se diferenças nas imagens extremamente relevantes, isto é, as áreas cerebrais onde foram encontradas as diferenças são onde realmente ocorrem alterações provocadas pela doença de Alzheimer. Essas áreas são o hipocampo, ventrículo, hipotálamo, corpo caloso, córtex cerebral, giro do cíngulo e amígdala. Discute-se também a potencialidade dessas análises estatísticas e o grande benefício que um especialista da área médica desfrutaria se tivesse acesso a ambos os resultados auxiliando-o em eventuais pesquisas e diagnósticos da doença em questão.

Palavras-chave: Análise Estatística Univariada. Análise Estatística Multivariada. Alzheimer. SPM. PCA. LDA. MLDA.



## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease is considered one of the most common cerebral disorders and its consequences are devastating, because the human brain deteriorates progressively and areas such as the memory, reasoning, personal communication and coordination are particularly affected. Although the Alzheimer's disease is the most common brain dementia, its cure is still unknown and it has not been possible yet to determine its main reason of occurrence. The main research advances in this area have been observed in scientific works that have used techniques of neuro-images with high resolution, such as magnetic resonance (MR) imaging, to verify the structure, function and activation of specific human brain regions. This dissertation presents a comparative study of MR brain images between subjects previously diagnosed with Alzheimer and controls. Using these MR images, we investigate two statistical methods of analysis: Statistical Parametric Mapping (SPM), a mass-univariate statistical method commonly used on image brain analysis; and a multivariate statistical framework proposed recently which is composed of Principal Component Analysis (PCA) and Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA). Our experimental results have shown that both statistical methods extract relevant changes between the groups, and such changes are among the areas thought to be the most prominently affected by atrophic changes in Alzheimer's disease. These areas are the hippocampus, ventricular system, hypothalamus, corpus callosum, brain cortex, cingulate gyrus and amigdala. We discuss also the benefit of using such mass-univariate and multivariate statistical models in the medical field leading clinicians to an automated detection of abnormalities which may be beneficial for understanding brain disorders in general and diagnoses.

Keywords: Univariate Statistical Method. Multivariate Statistical Method. Alzheimer. SPM. PCA. LDA, MLDA.

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
1.1	OBJETIVOS .....	22
1.2	CONTRIBUIÇÕES .....	22
1.3	ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO .....	22
<b>2</b>	<b>CONCEITOS PRELIMINARES.....</b>	<b>24</b>
2.1	A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	24
2.2	ESTÁGIOS DA DOENÇA .....	26
2.3	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA.....	28
2.4	REGIÕES CEREBRAIS.....	29
2.4.1	O encéfalo .....	29
2.4.2	Diferenças cerebrais causadas pela doença de Alzheimer.....	39
2.5	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	44
2.6	CONCLUSÕES E COMENTÁRIOS ADICIONAIS .....	47
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>48</b>
3.1	ANÁLISE UNIVARIADA .....	48
3.1.1	Modelo Linear Geral .....	48
3.1.2	Testes de significância.....	49
3.2	ANÁLISE MULTIVARIADA .....	52
3.2.1	Análise de Componentes Principais.....	53
3.2.2	Análise de Discriminantes Lineares .....	55
3.2.3	O Método PCA+MLDA .....	58
3.3	COMENTÁRIOS ADICIONAIS .....	62
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTOS.....</b>	<b>63</b>
4.1	BANCO DE IMAGENS .....	63
4.2	TIPOS DE EXPERIMENTOS.....	63
4.2.1	Análise Univariada.....	64
4.2.2	Análise Multivariada .....	79
4.3	COMENTÁRIOS ADICIONAIS .....	89

<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>92</b>
5.1	ANÁLISE UNIVARIADA .....	92
5.2	ANÁLISE MULTIVARIADA .....	97
5.3	COMPARAÇÕES DOS RESULTADOS .....	112
5.4	COMENTÁRIOS ADICIONAIS .....	122
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>123</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>127</b>
	<b>APÊNDICE A – ARTIGO DO SIBGRAPI 2006.....</b>	<b>132</b>
	<b>APÊNDICE B – RELATÓRIO TÉCNICO – FEI – 2007.....</b>	<b>141</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Causas de demência. ....	20
Figura 2.1 - Efeito relativo ao cérebro dos pacientes que tenham a doença de Alzheimer. ....	25
Figura 2.2– As principais partes do encéfalo e os hemisférios cerebrais. ....	30
Figura 2.3 – Cérebro humano, com destaque para os lobos.....	31
Figura 2.4 – Cérebro humano, com destaque para os sulcos cerebrais.....	32
Figura 2.5 – Localização das principais funções cerebrais. ....	33
Figura 2.6 – Regiões cerebrais como o 1º, 2º, 3º e 4º ventrículos, hipotálamo, tálamo e cerebelo.....	34
Figura 2.7 – Visão lateral do cérebro, destacando o 3º e 4º ventrículos. ....	35
Figura 2.8 – Estruturas cerebrais: Hipotálamo, Tálamo, Amígdala e Hipocampo.....	36
Figura 2.9 – As divisões do hipotálamo em: lateral, medial e periventricular.....	37
Figura 2.10 – Divisão do Tronco encefálico. ....	38
Figura 2.11 – Ilustração das estruturas do neurônio: Corpo celular, núcleo, axônio, dendrito e bainha de mielina. ....	40
Figura 2.12 – Núcleo basal de Meynert, local comumente afetado pela doença de Alzheimer. ....	41
Figura 2.13 – Placa amilóide, essas placas são encontradas nos cérebros dos pacientes portadores da doença de Alzheimer. ....	42
Figura 2.14 – Emaranhados neurofibrilares, que são causados pela morte da proteína tau que sustenta o neurônio.....	43
Figura 2.15 – Tomógrafo de ressonância magnética. ....	46
Figura 3.1 – Valores da tábua do teste $t$ . ....	52
Figura 3.2 – Imagem de um espalhamento de amostras, com o 1º e o 2º autovetores. ....	54
Figura 3.3 – A figura (a) ilustra um hiper-plano onde o vetor tenta separar as imagens em dois grupos, e na figura (b) o vetor consegue fazer a separação dos grupos com sucesso.....	57
Figura 3.4 – Processo da Análise Multivariada. (Adaptado de THOMAZ et. al., 2006). ....	59
Figura 4.1 – Etapa de criação das imagens de referência. ....	66
Figura 4.2 – Normalização – imagem utilizada como modelo (T1.img) e imagem normalizada. ....	67
Figura 4.3 – Segmentação cerebral em três novas imagens: substância cinza, branca e LCR. ....	68
Figura 4.4 – Pré-Processamento de imagens.....	71

Figura 4.5 – Imagem de referência IRef1.img. ....	72
Figura 4.6 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem de massa cinzenta normalizada.....	73
Figura 4.7 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem de massa branca normalizada.....	74
Figura 4.8 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem do LCR normalizado. ....	75
Figura 4.9 – Pré-Processamento final. ....	76
Figura 4.10 – Imagem cerebral modulada.....	77
Figura 4.11 – Imagem cerebral suavizada.....	78
Figura 4.12 – Processamento das imagens para a análise estatística multivariada. ....	80
Figura 4.13 – Imagem do cérebro, sendo que a imagem A ilustra o cérebro original, a imagem B o cérebro normalizado e a C o cérebro após a retirada do crânio e tecidos extra-cerebrais.....	81
Figura 4.14 – Imagem da média global de todas as imagens cerebrais utilizadas neste trabalho. ....	83
Figura 4.15 – Ilustração dos três primeiros autovetores. ....	86
Figura 4.16 - Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes. O triângulo destaca a fronteira de decisão, os círculos são os desvios do grupo de controle e os quadrados os do grupo de paciente.....	88
Figura 5.1 – Análise da substância cinzenta.....	94
Figura 5.2 – Análises da substância branca.....	95
Figura 5.3 – Análises do LCR. ....	96
Figura 5.4 – Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes, e a distribuição gaussiana desta classificação ocorrida. ....	98
Figura 5.5 – As ilustrações acima são as imagens de controle e paciente que estão nas extremidades. Sendo que a imagem A é a quinta imagem do grupo de controles relacionada na Figura 5.4. Já a imagem B é a décima quarta imagem do grupo de pacientes também ilustrada na Figura 5.4. ....	99
Figura 5.6 - Comparação entre o cérebro do controle e do paciente. O cérebro ilustrado está dividido ao meio, sendo que a metade da esquerda ilustra o cérebro do controle e a metade da direita ilustra o cérebro do paciente.....	100
Figura 5.7 – As figuras A e B são as imagens de controle e paciente que estão mais próximas da fronteira de decisão, ou seja, que estão próximas a linha que separa os dois grupos. A	

figura de controle está representada pela imagem A, a qual é a terceira imagem do grupo de controles ilustrado na Figura 5.4. A figura B ilustra uma imagem do grupo de pacientes, e essa imagem é a quarta imagem do grupo, a qual foi ilustrada também na Figura 5.4.....	101
Figura 5.8 – Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes. ..	102
Figura 5.9 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na região do ventrículo e do hipotálamo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. Sendo que o ventrículo está destacado com a letra A, e o hipotálamo com a letra B.....	103
Figura 5.10 – Imagens do corte coronal, utilizando as linhas de contorno para ilustrar as diferenças encontradas na região do ventrículo e do hipotálamo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. Sendo que o ventrículo está destacado com a letra A, e o hipotálamo com a letra B. ....	103
Figura 5.11 – Imagens do corte transaxial, ilustram as diferenças encontradas na região do ventrículo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	105
Figura 5.12 – Imagens do corte transaxial, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas na região do ventrículo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	105
Figura 5.13 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na região do hipocampo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	106
Figura 5.14 – Imagens do corte coronal, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas na região do hipocampo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	106
Figura 5.15 – Imagens do corte sagital, ilustram as diferenças encontradas na região do corpo caloso, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	108
Figura 5.16 – Imagens do corte sagital, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas na região do corpo caloso, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	108
Figura 5.17 – Imagens do corte sagital, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas na região do giro do cíngulo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	109

Figura 5.18 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na fissura longitudinal, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	110
Figura 5.19 – Imagens do corte coronal, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas na fissura longitudinal, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	110
Figura 5.20 – Imagens do corte coronal, sendo duas delas sem a utilização das <i>isolines</i> , e duas com <i>isolines</i> . Essas imagens ilustram as diferenças encontradas no córtex cerebral, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.....	111
Figura 5.21 – Imagens do corte transaxial, utilizando as <i>isolines</i> para ilustrar as diferenças encontradas no córtex cerebral, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. ....	111
Figura 5.22 – Gráfico de comparação de tempo computacional da fase de criação das imagens de referência entre os experimentos realizados. ....	113
Figura 5.23 – Gráfico de comparação de tempo computacional do pré-processamento das duas análises estudadas.....	113
Figura 5.24 – Gráfico de comparação de tempo computacional da análise estatística univariada e multivariada. ....	114
Figura 5.25 – Gráfico de comparação de tempo computacional total entre as análises estatísticas utilizadas neste trabalho.....	114
Figura 5.26 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a estrutura do hipocampo. ....	117
Figura 5.27 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando algumas alterações encontradas no córtex cerebral. ....	118
Figura 5.28 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a estrutura do corpo caloso.....	119
Figura 5.29 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a fissura longitudinal. ....	120
Figura 5.30 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando o giro do cíngulo. ....	121
Figura 6.1 – Análises da substância branca.....	124

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Tabela com os conceitos de hipótese nula e hipótese alternativa.....	50
Tabela 4.1 – Tabela com os valores de cada autovalor e seu respectivo autovetor.....	85
Tabela 4.2 – Tabela com os tempos das análises univariada e multivariada, e a comparação dos mesmos.....	91
Tabela 5.1 – Tabela de comparações entre as análises estatísticas univariada e multivariada. ....	115



## LISTA DE SÍMBOLOS

$t$	Teste de significância $t$ .
$p$	Nível de significância $p$ .
$\bar{x}_k^1$	Média das amostras do grupo 1.
$\sigma_k^1$	Desvio padrão do grupo 1.
$n_1$	Quantidade de amostras do grupo 1.
$H_o$	Hipótese Nula.
$H_l$	Hipótese Alternativa.
$k$	Um determinado voxel da imagem.
$N$	Número de imagens cerebrais
$n$	Quantidade de variáveis de cada imagem
$\Sigma$	Matriz de covariância
$W_{pca}$	Base vetorial que maximiza a matriz de covariância.
$\varphi$	Autovetor.
$\lambda$	Autovalor.
$S_b$	Matriz de espalhamento entre as classes (inter-classes).
$S_w$	Matriz de espalhamento dentro de cada classe (intra-classes).
$R$	Razão de Fisher.
$W_{lda}$	Projeção ortonormal, da melhor separação linear entre os grupos de amostras.
$Z_{pca}$	Matriz de dados, com imagens representadas nos autovetores contidos na matriz $W_{pca}$ .
$Z_{lda}$	Matriz de dados, com imagens representadas no autovetor de $W_{lda}$ .
$H$	Matriz das imagens originais.
$\bar{h}$	Média global da matriz $H$ .
$\bar{a}_n$	é o valor médio do voxel $n$ .
$Z$	Matriz de imagens concatenadas com a média zero.
$Z^T$	Matriz transposta das imagens concatenadas
$\Phi$	Matriz de autovetores
$\Lambda^*$	Matriz de autovalores

- $Z_A$  Vetor com as informações mais expressivas do ponto escolhido para ser reconstruído.
- $Z_B$  Vetor com as características mais discriminantes da imagem.
- $Z_C$  Imagem reconstruída.

## **LISTA ABREVIATURAS**

ACP – Análise de Componentes Principais.  
ADL – Análise de Discriminantes Lineares.  
CSF – Cerebrospinal Fluid.  
DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.  
DIL – Decaimento de Indução Livre.  
DP – Densidade de protons  
FEI – Fundação Educacional Inaciana  
FID – Free Induction Decay  
IRM – Imagens de Ressonância Magnética  
LCR – Líquido cefaloraquidiano  
LDA – Linear Discriminant Analysis  
MBV – Morfometria Baseada em Voxel  
MEEM – MiniExame do Estado Mental  
MLDA – Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis  
MRI – Magnetic Resonance Imaging  
PCA – Principal Component Analysis  
PPA – Proteína precursora do amilóide  
SPM – Statistical Parametric Mapping  
TC – Tomografia Computadorizada

# 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é considerada uma das desordens cerebrais mais comuns e suas conseqüências são devastadoras, pois o cérebro humano tende a degenerar progressivamente e áreas como a memória, o raciocínio, a comunicação e a coordenação motora são particularmente afetadas (ALMEIDA; CROCCO, 2000) (KAWAS, 2003) (BUSATTO FILHO, 2007). Segundo Petersen (PETERSEN, 2006), a doença de Alzheimer é responsável aproximadamente por 56% de todas as demências, conforme ilustra a Figura 1.1 a seguir.

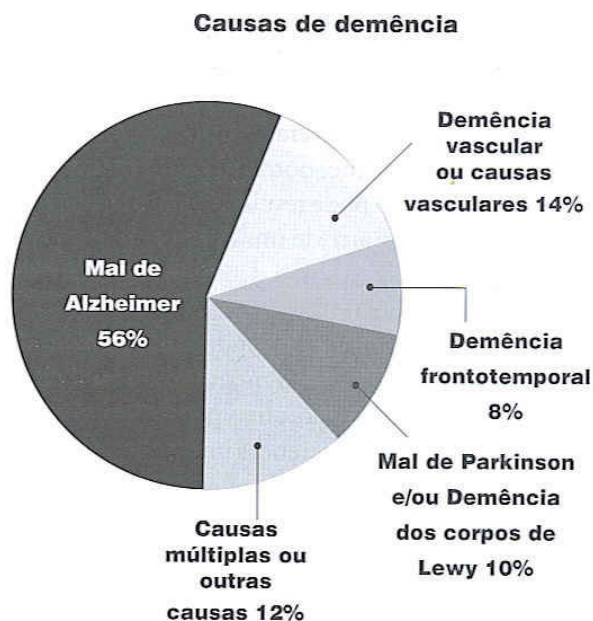


Figura 1.1 – Causas de demência.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

Com a evolução da desordem cerebral de Alzheimer, os pacientes começam a ter lapsos de memória que, muitas vezes, passam despercebidos pelos familiares e amigos próximos, pois as pessoas que possuem essa doença têm normalmente idade superior a 60 anos e, por isso, os esquecimentos são tratados como caduquice. Assim, quando diagnosticada, o cérebro do paciente já foi afetado, e em muitas situações a doença já se encontra em estágio avançado (CAOVILLA; CANINEU, 2002).

Embora a doença de Alzheimer seja a demência mais comum, ainda não existe uma cura para a mesma, e também não se sabe qual é a razão principal para que esta doença se manifeste. Por isso, existem muitos estudos desenvolvidos sobre a doença de Alzheimer que têm caracterizado as alterações dessa desordem na estrutura cerebral, ou seja, os pacientes dessa doença têm os ventrículos alargados, o cérebro encolhe como um todo, e uma das principais regiões afetadas é onde se localiza a função da memória (DAMASCENO, 1999) (OLIVEIRA et. al., 2005) (CAOVILLA; CANINEU, 2002). Um dos grandes avanços das pesquisas nesta área tem sido observados em trabalhos científicos que utilizam técnicas de neuroimagem de alta resolução, tais como Imagens de Ressonância Magnética (IRM), para avaliar a estrutura, a função cerebral e a ativação de certas áreas do cérebro.

Como comentado anteriormente a doença em questão atinge principalmente pessoas acima de 60 anos, chamadas de terceira idade, e o número de pessoas que passam dessa idade está cada vez maior, então os casos com a doença de Alzheimer também tende a aumentar (PETERSEN, 2006). Com isso necessita-se cada vez mais de estudos que auxiliem na busca de novas evidências dessa doença, ajudando assim a encontrar a causa e também auxiliando no diagnóstico médico.

Neste trabalho, investiga-se imagens de ressonância magnética que são analisadas estatisticamente para encontrar diferenças cerebrais entre grupos de pacientes diagnosticados com Alzheimer e de pessoas sem a doença, denominadas controles. Estuda-se duas técnicas de análises estatísticas comumente empregadas em análise de imagens em geral, que são as análises univariada e multivariada. Na análise univariada as diferenças encontradas são localizadas, pois a análise define-se por comparações voxel a voxel. Na análise multivariada, por sua vez, compara-se todos os voxels simultaneamente, obtendo-se assim as diferenças que acontecem na imagem como um todo. Para o estudo da análise univariada, investiga-se o software SPM2 (FRISTON et al., 1995) que trabalha com o modelo linear geral, o teste de significância  $t$ , a hipótese nula e o nível de significância  $p$ , para localizar as diferenças existentes em cada voxel. Na análise multivariada estuda-se basicamente duas técnicas de estatística multivariada: *Principal Components Analysis* (PCA) (FUKUNAGA, 1990) (JOHNSON; WICHERN, 1982), e *Linear Discriminant Analysis* (LDA) (FISHER, 1936). O método utilizado neste trabalho é uma combinação dessas técnicas estatísticas, PCA+MLDA, sendo que o MLDA (*Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis*) (THOMAZ; GILLIES, 2005b) é uma variação da técnica LDA proposta por Thomas e Gillies (THOMAZ; GILLIES, 2005b).

## 1.1 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é a comparação entre as análises estatísticas univariada e multivariada no diagnóstico da desordem cerebral de Alzheimer. Realiza-se comparações matemáticas entre as técnicas, nos procedimentos adotados para executar os experimentos de maneira eficaz em ambas as análises, e nos resultados obtidos entre as duas metodologias investigadas, com o intuito de visualizar as diferenças cerebrais encontradas pelas duas análises.

## 1.2 Contribuições

As principais contribuições deste trabalho são:

- ✓ A comparação de um procedimento matemático univariado comumente utilizado em análise de imagens médicas, o método *Statistical Parametric Mapping* (SPM) (FRISTON et al., 1995), com uma nova abordagem multivariada de análise dessas imagens, denominada aqui de PCA+MLDA;
- ✓ Um detalhamento maior do método MBV-otimizado (GOOD et al., 2001) (AGUIAR et al., 2007) utilizado no SPM (FRISTON et al., 1995);
- ✓ Um melhor entendimento das principais estruturas cerebrais alteradas pela doença de Alzheimer e possíveis de serem caracterizadas e capturadas em imagens de ressonância magnética.

## 1.3 Organização do trabalho

Este trabalho está dividido em 6 capítulos. No próximo capítulo, o capítulo 2, descreve-se as funções cerebrais que comumente são afetadas pela doença de Alzheimer, suas principais características, e uma das modalidades de imagens médicas mais utilizadas como auxílio no diagnóstico dessa desordem investigadas nesse trabalho: a imagem de ressonância magnética. No capítulo 3, discute-se os modelos estatísticos estudados nesta dissertação, com um detalhamento maior para o modelo estatístico adotado e aplicado neste estudo. Já no capítulo 4, relata-se os experimentos realizados com ambas as análises estatísticas estudadas

(univariada e multivariada). Apresenta-se no capítulo 5, os resultados obtidos nos experimentos realizados, e faz-se uma comparação entre os resultados das análises estatísticas univariada e multivariada. Por fim, no capítulo 6, tem-se a conclusão desta dissertação e possibilidades de trabalhos futuros.

## **2 CONCEITOS PRELIMINARES**

A desordem cerebral de Alzheimer é a forma mais comum dentre mais de sessenta diferentes tipos de demências, sendo responsável por aproximadamente cinquenta e seis por cento dos casos (CAOVILLA; CANINEU, 2002) (PETERSEN, 2006). A doença de Alzheimer atinge tanto homens quanto mulheres, de todas as raças e classes sociais, sendo conhecida como uma doença do envelhecimento, pois é mais comum acometer pessoas que atingiram sessenta anos ou mais. As modificações que essa doença costuma trazer ao paciente são lentas e progressivas. Inicialmente, o paciente tem dificuldades de memória e com a progressão da doença outras funções do cérebro começam a ser afetadas. Este capítulo descreve as funções cerebrais que comumente são afetadas pela doença de Alzheimer, bem como suas principais características de diagnóstico. Além disso, esse capítulo explica em detalhes uma das modalidades de imagens médicas mais utilizadas como auxílio no diagnóstico dessa doença, a imagem de ressonância magnética (IRM) ou “Magnetic Resonance Image” (MRI) (CAOVILLA; CANINEU, 2002).

### **2.1 A doença de Alzheimer**

Alzheimer é uma desordem cerebral progressiva que gradualmente destrói a memória e a habilidade de aprender, raciocinar, fazer julgamentos, se comunicar e desempenhar atividades do dia a dia. Mais de vinte e cinco milhões de pessoas no mundo têm a demência de Alzheimer, sendo que no Brasil esse número ultrapassa um milhão (CAOVILLA; CANINEU, 2002). Muitas dessas pessoas, no entanto, ainda não sabem que são acometidos desse mal, pois geralmente seu diagnóstico é tardio, principalmente em idosos (PETERSEN, 2006). Na verdade, a demência de Alzheimer é hoje considerada a demência mais comum que existe entre as mais de sessenta demências existentes (BUSATTO FILHO, 2007) (ALMEIDA; CROCCO, 2000) (KAWAS, 2003).

A denominação demência não se refere somente a um tipo de doença ou patologia. Ela é considerada uma síndrome, ou seja, um grupo de sinais físicos e sintomas que o paciente apresenta, sendo comum em várias doenças diferentes (OLIVEIRA et. al., 2005). As principais características das demências são: déficit de memória, dificuldades de executar tarefas domésticas, problemas com o vocabulário, desorientação no tempo e espaço, incapacidade de julgar situações, problemas com o raciocínio abstrato, alterações de humor,



de comportamento e personalidade, perda da iniciativa e passividade, ansiedade, agitação, desilusão e alucinações (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006).

Os sintomas da doença de Alzheimer foram, pioneiramente, descritos e diagnosticados pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1906 (OLIVEIRA et. al., 2005). A doença de Alzheimer conduz à morte dos neurônios por fatores que ainda são desconhecidos e que não estão relacionados com a falta de oxigenação e circulação local como acontece mais comumente (CAOVILLA; CANINEU, 2002). Com o passar do tempo, o cérebro encolhe dramaticamente, e quase todas as suas funções ficam comprometidas. Quando tal doença está em estágio avançado, o paciente tem o córtex afetado havendo portanto danos nas áreas que envolvem, por exemplo, o pensamento, o planejamento e a memorização (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006). A Figura 2.1 (A) mostra a comparação do tamanho de um cérebro saudável e um cérebro de uma pessoa com a doença de Alzheimer. Observa-se que o cérebro do paciente com Alzheimer teve seu tamanho reduzido de forma significativa. A Figura 2.1 (B) mostra mais um efeito relativo ao cérebro dos pacientes diagnosticados com essa desordem. Através de um corte coronal, pode-se observar o ventrículo e os sulcos dos cérebros, os quais se alargam no cérebro afetado pela doença.

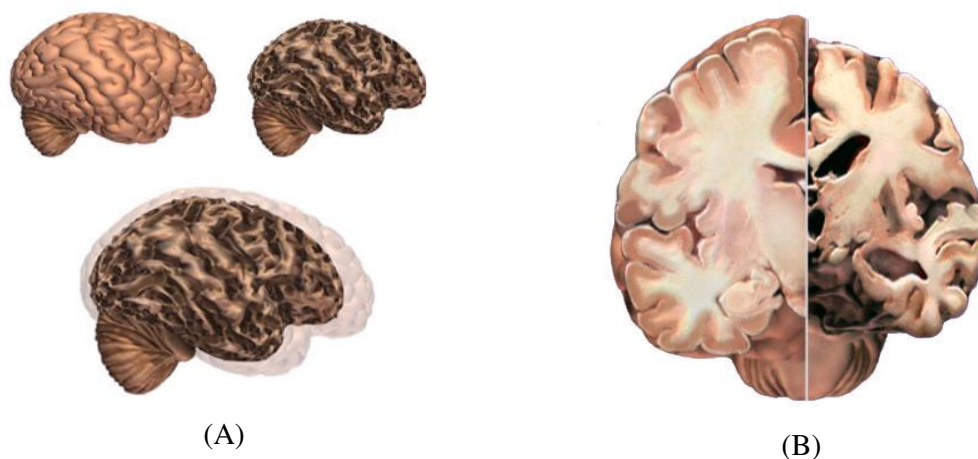


Figura 2.1 - Efeito relativo ao cérebro dos pacientes que tenham a doença de Alzheimer.

(Adaptado de ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006).

Conforme mencionado anteriormente, as pessoas que são afetadas pela doença de Alzheimer são na maioria idosos. Porém, não se sabe ao certo qual a principal causa da doença (DAMASCENO, 1999). Acredita-se que a desordem de Alzheimer se dá por várias causas, a saber:

- Idade avançada: pessoas com idade acima de sessenta e cinco anos têm mais propensão de ter a doença. Problemas como arteriosclerose podem também contribuir para o surgimento da doença. A probabilidade de se ter Alzheimer dobra a cada cinco anos após os sessenta e cinco anos de idade.
- Hereditariedade: segundo estudos relacionados com essa hipótese, a doença de Alzheimer é uma disfunção genética que é herdada de indivíduo para indivíduo.
- Traumatismo craniano: pessoas que sofreram traumatismo craniano têm uma probabilidade maior de desenvolver a doença.
- Escolaridade: estudos mostram que quanto menor a escolaridade maiores são as chances de se desenvolver essa doença (OLIVEIRA et. al., 2005) (CAOVILLA; CANINEU, 2002) (BUSATTO FILHO, 2007).

No entanto, pode-se dizer que a desordem de Alzheimer tem sintomas avassaladores. Um dos principais sintomas é a perda de memória. Existem alguns tipos de memórias mais afetadas como, por exemplo, a memória episódica, que responde pelo armazenamento de informações relativas aos episódios da vida; a memória de curto prazo, que é relativa às lembranças mais recentes; a memória semântica que se refere basicamente à informação relativa ao significado das palavras; e, por fim, a memória de procedimento que responde pela condução dos atos, seja mental ou fisicamente. A perda da memória de procedimento acarreta na dificuldade de cumprir tarefas diárias.

Outras características comuns da doença de Alzheimer são a apraxia, que é a perda da capacidade de efetuar movimentos; a afasia, ou seja, a perda da compreensão da linguagem, tanto falada, como escrita; e a agnosia, que acontece quando o paciente não consegue mais reconhecer os objetos e nem saber qual sua utilidade. De forma geral, o paciente de Alzheimer apresenta mudanças físicas, de personalidade e de comportamento.

## **2.2 Estágios da doença**

A doença de Alzheimer não afeta todos os pacientes da mesma forma nem na mesma seqüência de acontecimento, mas existe um padrão de evolução dessa desordem cerebral que pode ser dividido basicamente em três estágios, conforme descrito a seguir.

Na primeira fase, a doença de Alzheimer faz com que o paciente apresente problemas moderados de memória, como, por exemplo, o esquecimento de nomes de pessoas e números telefônicos. No entanto, esses esquecimentos são tão sutis que, na maioria das vezes, passa despercebido pelos familiares e amigos. Na verdade, como a maioria dos pacientes são idosos, esses esquecimentos são entendidos como naturais, que acontecem com as pessoas de idade avançada. Depois os pacientes passam a ter problemas de atenção, que começa a comprometer o desempenho de conversas; além de haver uma simplificação do vocabulário utilizado para se comunicar. Outro problema que aparece neste estágio é referente à orientação no espaço, sendo que a pessoa que tem a doença se confunde e, muitas vezes, chega a se perder até mesmo em ambientes familiares. Alguns pacientes adquirem o gosto por cores berrantes em roupas, outros apresentam falta de espontaneidade e de ação, e outros têm incapacidade de mudar a posição dos olhos. No fim desse primeiro estágio, as pessoas começam a ter problemas com representações abstratas e formas simbólicas (OLIVEIRA et. al., 2005) (CAOVILLA; CANINEU, 2002) (BALLONE, 2002).

No segundo estágio, também chamado de fase intermediária, os pacientes tornam-se ainda mais dependentes de outras pessoas. A memória continua sendo afetada e acontecimentos recentes passam a ser esquecidos pelos pacientes que começam a ter dificuldades em reconhecer inclusive a própria família. Os sentidos também começam a ser afetados, impactando diretamente a rotina do paciente, havendo perda de apetite, dificuldade na leitura, e ocorrência de alucinações. Perde-se também a noção entre dia e noite, e a insônia começa a aparecer constantemente. Atividades diárias não podem mais ser feitas sem a ajuda de uma terceira pessoa, e os pacientes perdem a coordenação de movimentos e a estabilidade corporal. Adicionalmente, os pacientes passam a ter mudanças de humor, ficam agitados e agressivos. Nesse estágio, o problema com a linguagem é acentuado, o paciente começa a ser incapaz de compreender tanto a linguagem escrita quanto a falada, e inicia-se a perda do controle da bexiga (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006) (CAOVILLA; CANINEU, 2002) (OLIVEIRA et. al., 2005).

No último estágio, as funções cognitivas desaparecem por completo. O problema com a linguagem se acentua ainda mais e a comunicação torna-se monossilábica, desaparecendo totalmente mais tarde. Os pacientes passam a depender completamente da ajuda de terceiros, pois na fase final estes perdem a capacidade de se sentar, andar e engolir, e em muitos casos passam a fazer uso de uma sonda (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006). O paciente fica cada vez mais agitado, o que acentua as mudanças de comportamento já iniciadas no segundo estágio. Perde-se completamente o controle da bexiga e do intestino, e as articulações passam

a ficar enrijecidas. Por fim, as pessoas que desenvolvem a doença de Alzheimer se tornam mais vulneráveis a outras doenças, como por exemplo, a pneumonia (OLIVEIRA et. al., 2005).

### **2.3 Diagnóstico da doença**

Quando uma pessoa tem problemas de memória e alteração de humor, há possibilidades de estar desenvolvendo a doença de Alzheimer. Entretanto, o diagnóstico médico é feito por meio de eliminação das outras possibilidades de doenças. Isso ocorre porque ainda não existe um teste definitivo que mostre alterações biológicas ou fisiológicas ligadas somente à doença de Alzheimer. Normalmente, a probabilidade de diagnóstico é de 90% de certeza, sendo que somente se tem certeza absoluta quando é realizada a autópsia no paciente (PETERSEN, 2006).

Um dos principais exames realizados para o diagnóstico da doença é o MiniExame do Estado Mental (MEEM). Este exame verifica a capacidade de orientação, tanto temporal quanto espacial, e avalia a memória do paciente, bem como o nível de atenção e do uso da linguagem verbal. O MEEM demora em torno de 10 minutos para ser aplicado e sua pontuação máxima é de 30 pontos. Embora o MEEM seja um exame muito utilizado para diagnosticar quadros de demências já instaladas, o início de um transtorno cognitivo passa muitas vezes despercebido, sem falar que a pontuação pode sofrer influências de acordo com o nível de escolaridade do paciente (BUSATTO FILHO, 2007). Apesar das limitações do MEEM, esse exame tem um papel importante para diagnosticar a doença.

Segundo Petersen (PETERSEN, 2006), outros critérios para diagnosticar a doença de Alzheimer foram feitos pela Associação Americana de Psiquiatria e são encontrados no Manual de Diagnóstico e Estatísticas dos Distúrbios Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV). De acordo com os critérios do DSM-IV, para se diagnosticar que uma pessoa tem a doença de Alzheimer esta precisa atender aos seguintes requisitos. Ter no mínimo dois problemas de cognição, sendo que um desses problemas tem que ser relacionado com a memória. Os outros podem ser: dificuldade com organização, planejamento e pensamento abstrato; dificuldade com a visão e noção espacial e dificuldade de prestar atenção em conversas, se expressar, e coordenar movimentos. Além disso, cada problema cognitivo diagnosticado na pessoa deve ter influência na vida da mesma, afetando tanto a vida social quanto a profissional. Deve-se ter também cada sintoma se desenvolvendo de forma lenta e gradativamente; são importantes também os diagnósticos médicos

informando que os problemas cognitivos não são causados por outras doenças ou transtornos. Em outras palavras, as doenças que atinjam a parte emocional da pessoa, como por exemplo a depressão, não podem justificar os sintomas anteriormente mencionados.

## **2.4 Regiões cerebrais**

Nesta seção serão sucintamente descritas as principais regiões do cérebro que são afetadas pela doença de Alzheimer, assim como as funções que estão relacionadas com as mesmas.

### **2.4.1 O encéfalo**

O encéfalo é formado por quatro partes, sendo o telencéfalo, o diencéfalo, o tronco encefálico, e o cerebelo (CONNORS; BEAR; PARADISO, 2002) (MCCRONE, 2002).

#### **2.4.1.1 O telencéfalo e diencéfalo**

O telencéfalo, ou cérebro, é composto por muitas estruturas, sendo que cada uma dessas estruturas tem uma função diferente para o corpo humano. Porém, para que todas as funções estejam em perfeito funcionamento é necessário um trabalho conjunto das estruturas. O tronco encefálico e o cerebelo trabalham juntos com o cérebro, e esse conjunto forma o encéfalo, que é ilustrado na Figura 2.2.

O cérebro é dividido em duas metades, conforme ilustrado na Figura 2.2, que recebem o nome de hemisférios. Entre esses hemisférios estão os ventrículos cerebrais, que são compostos pelos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Existe também um quarto ventrículo que fica localizado perto do tronco encefálico. A ligação entre os dois hemisférios cerebrais é feita por uma estrutura cerebral denominada corpo caloso (MCCRONE, 2002) (GREENFIELD, 2000).

Cada hemisfério tem suas funções, sendo que o hemisfério esquerdo controla o lado direito do corpo humano, e o hemisfério direito controla o lado esquerdo. Essa “inversão” de controle acontece devido a um cruzamento de nervos que ocorre no tronco encefálico. Na maioria das pessoas, as áreas que controlam a fala estão localizadas no hemisfério esquerdo

enquanto que, no hemisfério direito, estão as áreas que comandam as percepções e habilidades não verbais.

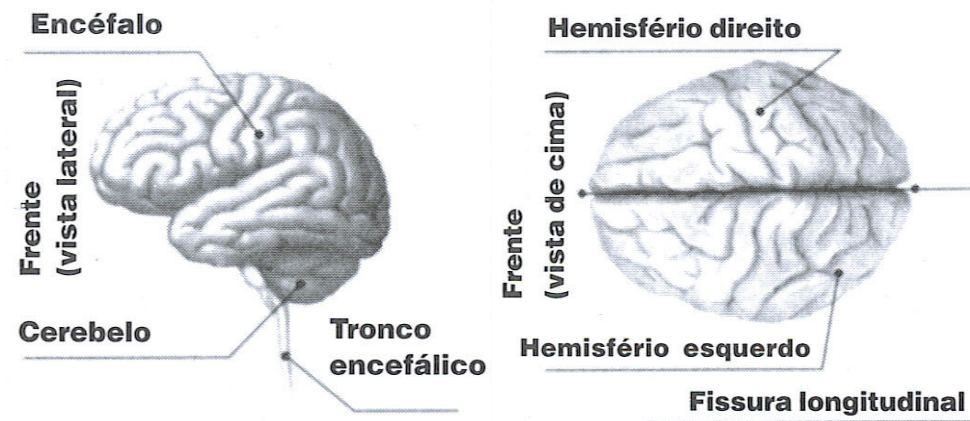


Figura 2.2– As principais partes do encéfalo e os hemisférios cerebrais.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

No telencéfalo fica o córtex ou substância cinzenta, que é a camada mais externa do cérebro. É nesta camada que ocorrem a maior parte das operações intelectuais, como o raciocínio, a organização, o planejamento, o pensamento, a criação e a tomada de decisões (CONNORS; BEAR; PARADISO, 2002) (GREENFIELD, 2000).

Além da divisão do cérebro em dois hemisférios, também há a divisão decorrente do sulco central e lateral, que dividem cada hemisfério cerebral. Essas divisões recebem o nome de lobos. A Figura 2.3, 2.4 e 2.5 que serão detalhadas a seguir, mostram as áreas do cérebro onde estão inclusos os lobos e os sulcos, e ilustram a localização das principais funções cerebrais (MCCRONE, 2002) (DEUTSCH; SPRINGER, 1998).

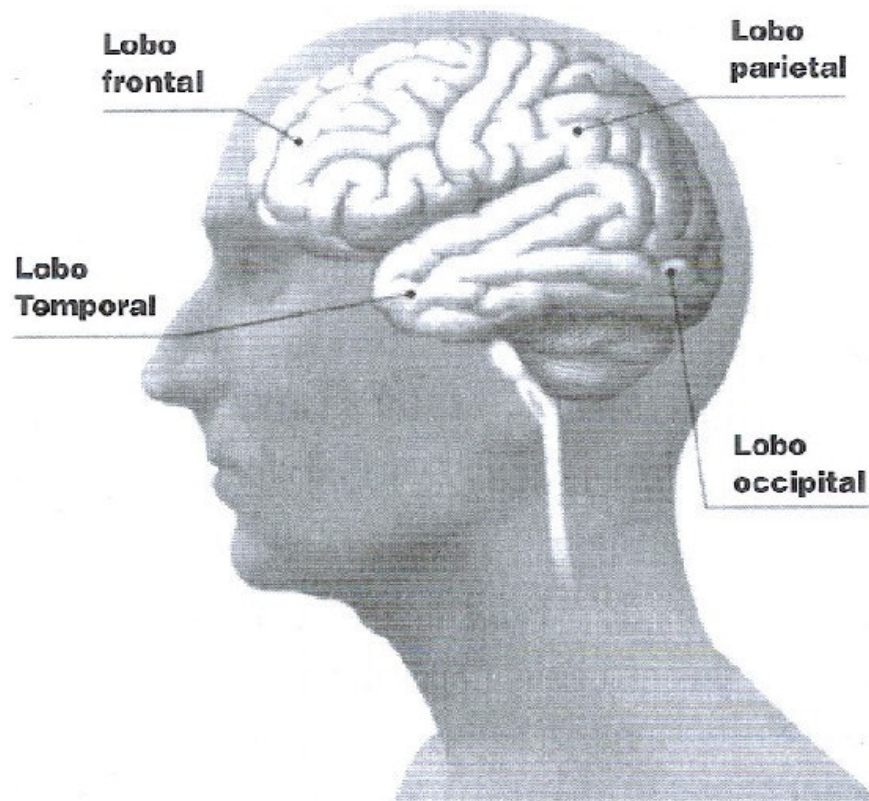


Figura 2.3 – Cérebro humano, com destaque para os lobos.

(Adaptado PETERSEN , 2006).

Os lobos, ilustrados na Figura 2.3, são as principais divisões físicas do córtex cerebral. O lobo frontal comanda o pensamento abstrato, planejamento, programação de necessidades individuais, controle motor, emoção, movimento treinado e a personalidade. O lobo parietal é responsável pelas informações sensoriais como o tato, paladar, dor, visão; também está relacionada com a temperatura, noção espacial, pressão e a lógica matemática. O lobo temporal, por sua vez, é responsável pelo processamento da memória, emoção, a compreensão da linguagem, percepção e pela audição, sendo que qualquer lesão nessa área pode provocar surdez ou deficiência auditiva. Por último, o lobo occipital é responsável pelo processamento da informação visual e qualquer lesão nessa área pode implicar em cegueira parcial ou total (MCCRONE, 2002) (GREENFIELD, 2000).

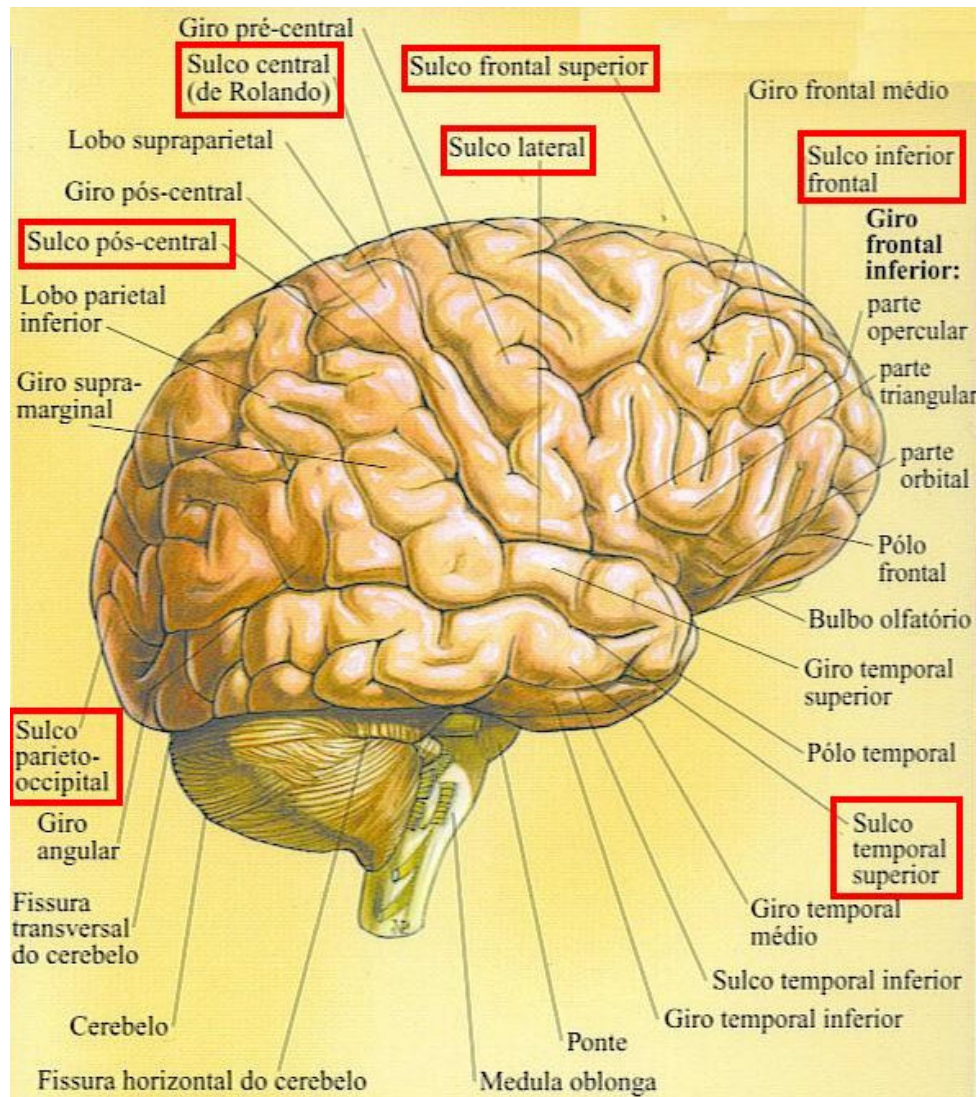


Figura 2.4 – Cérebro humano, com destaque para os sulcos cerebrais.

(Adaptado de PEREZ, 2003).

Além das funções descritas anteriormente, o córtex também tem outras funções como: interpretar sensações, cheiros do mundo externo e controlar movimentos voluntários (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006). A Figura 2.5 apresenta de forma detalhada a localização das principais funções cerebrais. Por meio dessa figura é possível observar, por exemplo, a área relacionada à memória e à emoção que estão logo acima do corpo caloso.



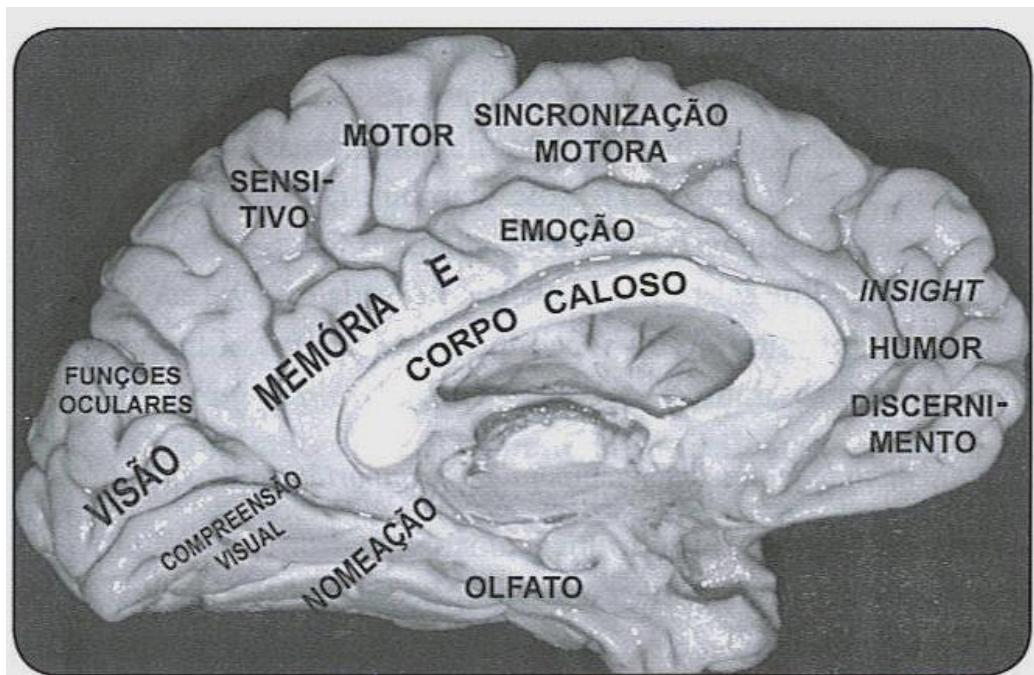


Figura 2.5 – Localização das principais funções cerebrais.

(Adaptado de JUNIOR, 2005).

Como descrito anteriormente, entre os dois hemisférios estão localizados os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo. A Figura 2.6 ilustra a localização dessas estruturas no cérebro. Esses, juntamente com o quarto ventrículo, também destacado na Figura 2.6, produzem um líquido denominado líquido cefaloraquidiano (LCR) ou “Cerebrospinal Fluid” (CSF) (MCCRONE, 2002).

O LCR pode ser encontrado no cérebro e na medula espinhal, servindo para sustentá-los e amortecê-los contra batidas. Esse líquido também tem a função de eliminar resíduos do metabolismo e outras substâncias que se difundem no cérebro por meio do sangue; e também serve para ajudar na defesa imunológica e de anticorpos (MCCRONE, 2002). Além de líquido cefaloraquidiano, este fluido também recebe o nome de líquor ou fluido cérebro-espinhal. O LCR é de cor clara e contém proteína, potássio, glicose e cloreto de sódio. Se o crânio for subitamente deslocado, a densidade do LCR servirá para reduzir o impacto entre o encéfalo e o crânio, diminuindo os danos que poderão ocorrer. Se o cérebro ou os vasos sanguíneos que o irrigam aumentam de volume, o líquor é drenado e diminui a pressão intracraniana, para manter o volume constante.

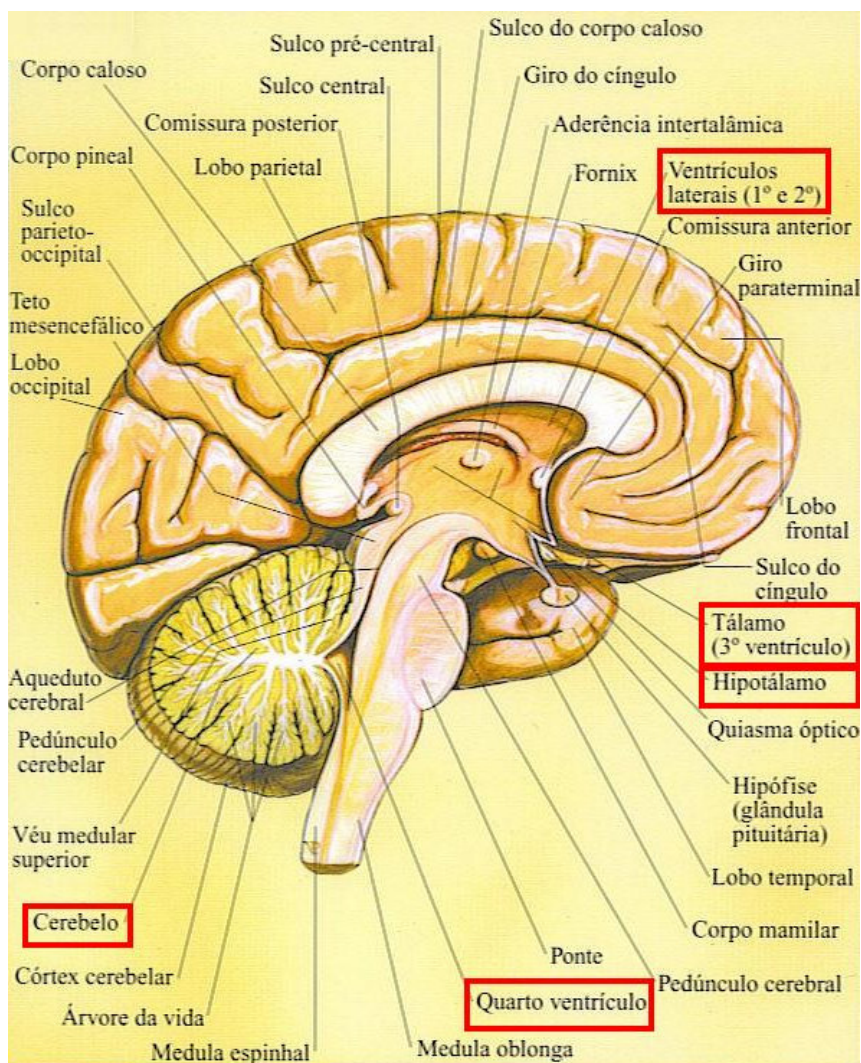


Figura 2.6 – Regiões cerebrais como o 1º, 2º, 3º e 4º ventrículos, hipotálamo, tálamo e cerebelo.

(Adaptado de PEREZ, 2003).

O LCR circula no cérebro e na medula espinhal através de cavidades especiais que constituem o chamado sistema ventricular, que é composto por dois ventrículos laterais, o terceiro ventrículo que se localiza no diencéfalo e o quarto ventrículo que se localiza próximo ao tronco encefálico. A comunicação entre eles é feita dos ventrículos laterais para o terceiro ventrículo e este se comunica com o quarto ventrículo, que produz o LCR. A maioria do LCR é dirigida para os hemisférios cerebrais e pequenas quantidades passam ao redor da medula espinhal. A Figura 2.7 apresenta uma outra vista lateral do cérebro, com especial destaque para o terceiro e quarto ventrículos.

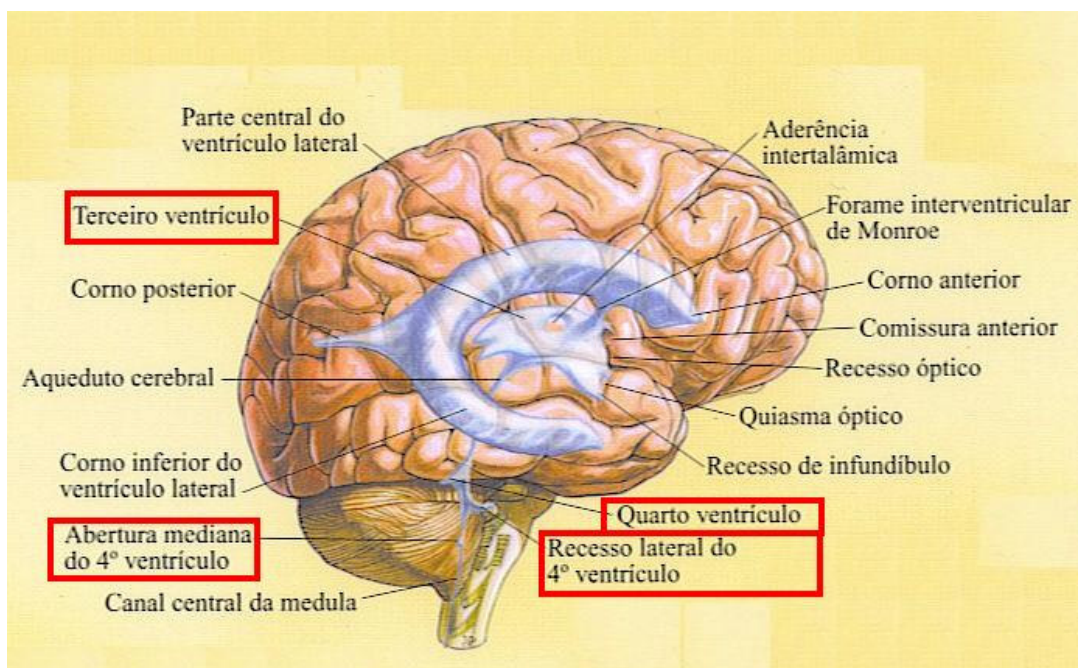


Figura 2.7 – Visão lateral do cérebro, destacando o 3º e 4º ventrículos.

(Adaptado de PEREZ, 2003).

Quando se estuda a doença de Alzheimer, deve-se mencionar também o sistema límbico que é composto pelo hipocampo, hipotálamo, amígdala e o tálamo. Tais estruturas do cérebro podem ser visualizadas na Figura 2.8 (PETERSEN, 2006).

O hipocampo, uma das principais regiões afetadas pela doença de Alzheimer, troca sinais constantemente com todo córtex cerebral. O córtex está relacionado à memória a longo prazo, e o hipocampo com a memória recente, e tem o papel de receber e enviar informações para as regiões adequadas ao armazenamento (PETERSEN, 2006).

O hipocampo intacto possibilita a pessoa comparar condições atuais com experiências similares, permitindo-lhe escolher qual a melhor opção a ser tomada. A amnésia é consequência de lesão no hipocampo. Ela faz com que o indivíduo não consiga memorizar informações baseadas em simbolismos verbais, como os nomes das pessoas que conhece, por exemplo. Entretanto, é importante ressaltar que a memória passada permanece intacta. Quando ambos os hipocampos (direito e esquerdo) se degeneram, nada mais é gravado na memória, o que acarreta no rápido esquecimento da mensagem recém recebida.

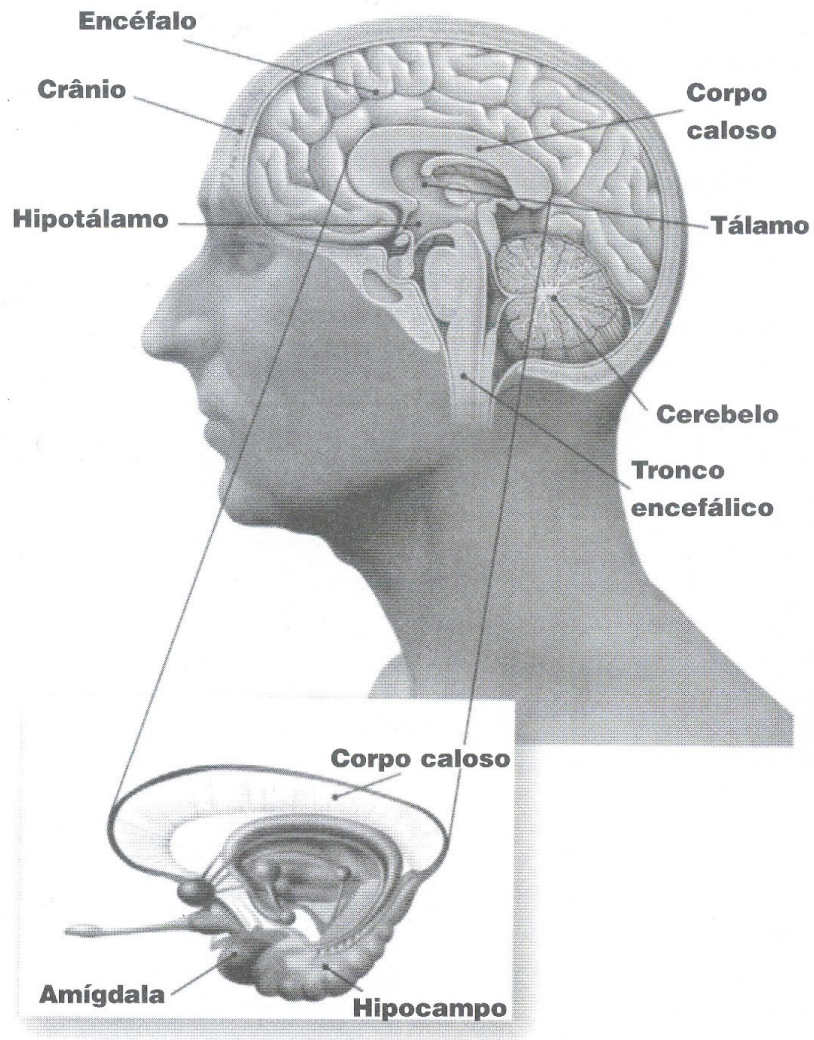


Figura 2.8 – Estruturas cerebrais: Hipotálamo, Tálamo, Amígdala e Hipocampo.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

O hipotálamo, estrutura cerebral também afetada pela doença de Alzheimer, faz parte do diencéfalo e está ilustrada na Figura 2.8 e destacado na Figura 2.9. Apesar de seu tamanho relativamente pequeno, o hipotálamo controla uma série de funções vitais: faz a interligação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino, atuando na ativação de diversas glândulas endócrinas; controla a temperatura corporal, regulariza o apetite e a água no corpo, coordena o sono, a quantidade de hormônios e substâncias químicas no corpo; também está ligado à emoção, ao comportamento sexual, e é responsável pela alteração da pressão arterial e da frequência cardíaca (PETERSEN, 2006).

A ligação que o hipotálamo tem com a emoção é mais ligada à expressão do que à criação das emoções, sendo o intermediário do cérebro em traduzir as emoções em respostas físicas. Quando sentimentos intensos são gerados na mente (por exemplo: raiva, prazer, aversão, alegria descontrolada), o hipotálamo envia sinais para as mudanças fisiológicas por meio do sistema nervoso e da liberação de hormônios. Sinais físicos de medo ou excitação, como aumento dos batimentos cardíacos e respiração ofegante, também são gerados no hipotálamo (MCCRONE, 2002) (GREENFIELD, 2000).

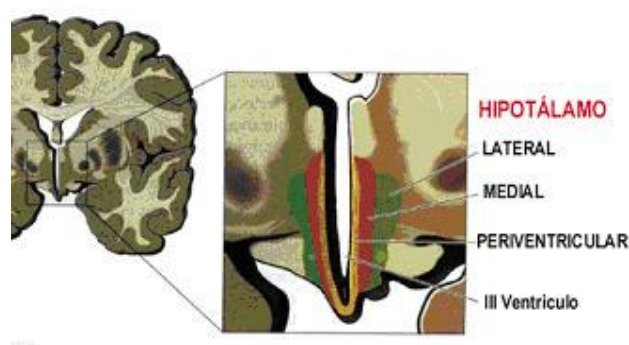


Figura 2.9 – As divisões do hipotálamo em: lateral, medial e periventricular.

Disponível em: <<http://www.guia.heu.nom.br/hipotalomo.htm>> Acesso em: 15 março 2007.

O hipotálamo é dividido em três partes: hipotálamo lateral, medial e periventricular. O hipotálamo lateral está relacionado com a sede, a fome e a agressividade; o hipotálamo medial está ligado à saciedade da fome, da sede e tranquilidade; e o hipotálamo periventricular, por sua vez, é responsável tanto pelo comportamento quanto pelo medo.

A amígdala, outra região afetada pela doença de Alzheimer, também coordena a emoção, podendo estar relacionada a uma reação de medo e perigo, e é responsável pela percepção semiconsciente (PETERSEN, 2006). Também serve para padronizar as respostas comportamentais apropriadas para cada ocasião.

Já o tálamo, parte do diencéfalo, consiste de duas massas ovais interligadas, cada uma localizada em um hemisfério. O tálamo transmite para o córtex cerebral informações relacionadas à visão, audição, paladar, tato, dor, temperatura e pressão (MCCRONE, 2002).

### 2.4.1.2 O tronco encefálico

Além do telencéfalo e do diencefalo, o tronco encefálico é uma outra área do encéfalo e está localizado entre o tálamo e a medula espinhal. O tronco encefálico possui uma série de estruturas como o mesencéfalo e a ponte, que podem ser visualizadas na Figura 2.10. O tronco encefálico desempenha algumas funções motoras e sensitivas específicas, porém as principais são: receber informações sensitivas de estruturas cranianas; controlar os músculos da cabeça; transmitir informações da medula espinhal até outras regiões encefálicas e vice-versa; e controlar a atenção (GREENFIELD, 2000).

Em particular, a ponte, uma das estruturas de composição do tronco encefálico destacada na Figura 2.10, ajuda no controle da respiração, além de ser um centro de transmissão de impulsos para o cerebelo. A ponte serve ainda de passagem para as fibras nervosas que ligam o cérebro à medula (MCCRONE, 2002) (GREENFIELD, 2000).

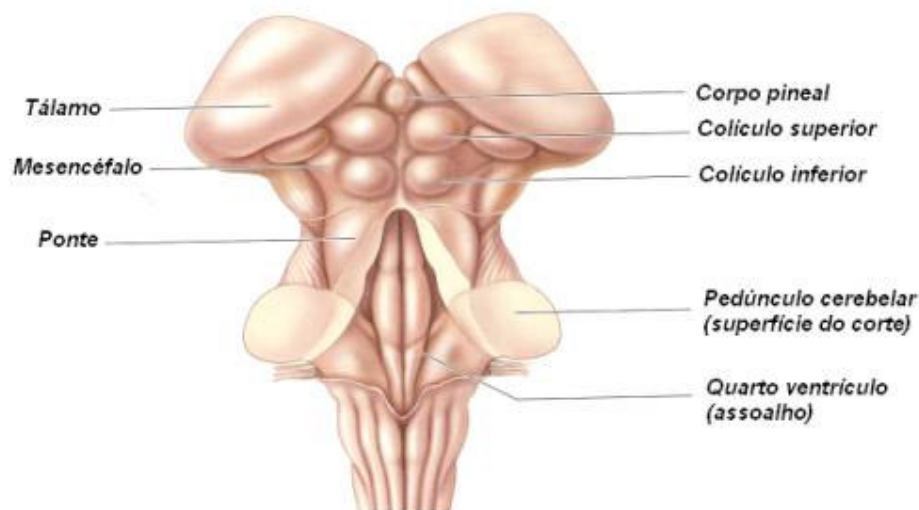


Figura 2.10 – Divisão do Tronco encefálico.

Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso3.asp>> Acesso em: 09 set.2006.

### 2.4.1.3 O cerebelo

O cerebelo, outra região que compõem o encéfalo, e que é afetada pela doença de Alzheimer, fica localizado ao lado do tronco encefálico e atrás do cérebro. A Figura 2.6, ilustrada anteriormente, apresenta com detalhes a localização desta região no cérebro. O

cerebelo é considerado um centro para o controle dos movimentos iniciados pelo córtex motor, sendo responsável pelos movimentos voluntários, equilíbrio e postura (MCCRONE, 2002). Assim como o cérebro, o cerebelo também se divide em dois hemisférios, porém o lado esquerdo do cerebelo está ligado aos movimentos do lado esquerdo do corpo humano, e o lado direito está ligado aos movimentos do lado direito (MCCRONE, 2002). Todas as informações e estímulos que são enviados aos músculos, além das informações do córtex motor e dos gânglios basais, são recebidas pelo cerebelo (MCCRONE, 2002).

#### 2.4.2 Diferenças cerebrais causadas pela doença de Alzheimer

Sendo o cérebro responsável pelo desempenho de várias funções diferentes, nada mais natural que afirmar que os neurônios também têm diferentes funções, fato que ajuda a formar as “classes” de funções em cada hemisfério. A camada de substância branca está localizada abaixo do córtex cerebral, e é nela que se localizam os corpos dos neurônios que têm o papel de transmitir os impulsos nervosos no cérebro.

A comunicação entre as estruturas é feita por meio dos neurônios. Estes são responsáveis por processar e propagar as informações para cada área correspondente. Os neurônios geram impulsos elétricos, que transmitem as informações para as estruturas cerebrais e para o corpo humano. Eles são formados pelo corpo celular (composto por um núcleo), axônio e dendritos.

Geralmente os axônios se localizam em uma substância branca denominada bainha de mielina; esta tem a função de aumentar a velocidade da transmissão feita pelos axônios, como ilustra a Figura 2.11.

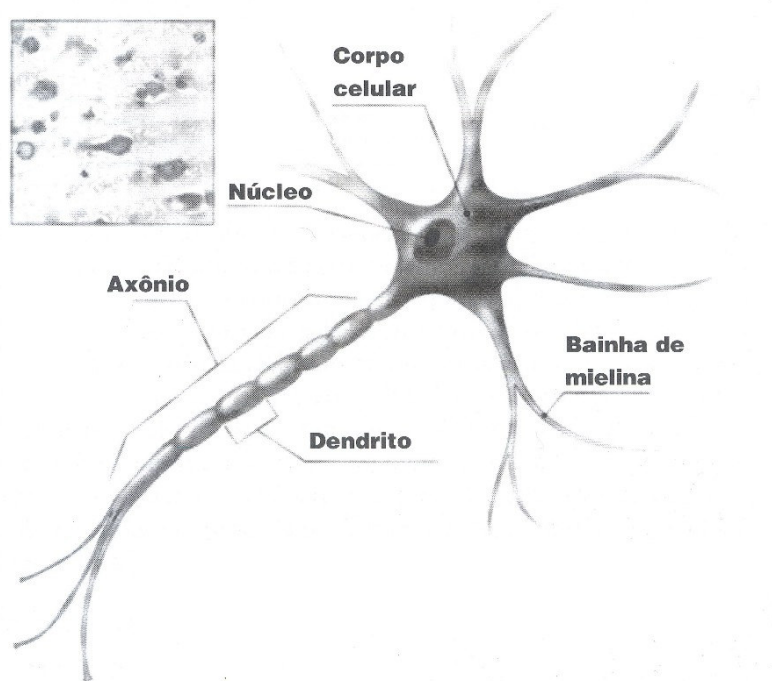


Figura 2.11 – Ilustração das estruturas do neurônio: Corpo celular, núcleo, axônio, dendrito e bainha de mielina.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

O axônio é uma ramificação do corpo celular e tem a função de transportar as informações para outros neurônios. Essas ramificações geralmente são encontradas na substância branca.

Os dendritos são prolongamentos que tem a função de receber as informações enviadas por outros neurônios. Com o decorrer dos anos os neurônios começam a morrer e não são regenerados, assim além do cérebro, o cerebelo e também o hipocampo começam a ser afetados, causando déficits em algumas funções cerebrais, como a memória e o movimento. É natural que com o envelhecimento, a pessoa passa a sentir algumas dificuldades para executar determinadas tarefas. Todavia, quando o indivíduo torna-se incapaz de cuidar dos afazeres diários, é possível afirmar que houve uma danificação das funções mentais, constituindo um distúrbio neurodegenerativo que é uma degeneração dos neurônios de uma forma mais abrangente do que ocorre no curso normal do envelhecimento (PETERSEN, 2006).

No caso da doença de Alzheimer, a causa é ainda desconhecida, mas seu progresso se dá por formação de proteínas defeituosas no cérebro. A doença de Alzheimer destrói um dos principais componentes do cérebro, que são os neurônios. A morte dos neurônios começa pelo hipocampo, que é a principal estrutura relacionada à memória. Com a evolução da doença, a



amígdala, o tálamo, o hipotálamo e os lobos parietal, frontal e temporal começam a ser afetados também. Além dessas estruturas, a doença de Alzheimer afeta o núcleo basal de Meynert, ilustrado na Figura 2.12, que é rica em um neurotransmissor denominado acetilcolina. Com a morte desses neurotransmissores, as funções de formação e recuperação de lembranças são afetadas. Além desse neurotransmissor, também há outros que são afetados pela doença, como por exemplo: dopamina, glutamato, norepinefrina e serotonina, sendo estes responsáveis pelas funções de movimentos físicos, aprendizado e memória de longo prazo, resposta emocional, humor e ansiedade (BUSATTO FILHO, 2007) (PETERSEN, 2006).

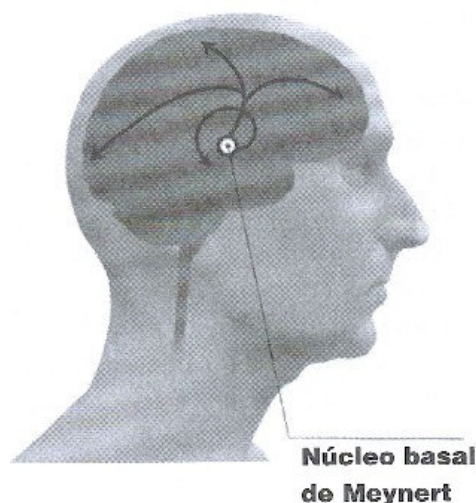


Figura 2.12 – Núcleo basal de Meynert, local comumente afetado pela doença de Alzheimer.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

Além disso, um dos principais fatores que afeta o cérebro na doença de Alzheimer é a anormalidade na proteína beta-amilóide. Essa anomalia acontece pela produção excessiva da mesma, e quando estas não se desintegram no cérebro, acabam formando placas que são encontradas no cérebro das pessoas com a doença de Alzheimer (PETERSEN, 2006).

#### 2.4.2.1 Danos causados pela doença de Alzheimer

A proteína precursora do amilóide, também chamada de PPA, é produzida pelo cromossoma 21 do DNA. Embora sua função ainda não esteja totalmente esclarecida pelos

médicos especialistas, sabe-se que a PPA está relacionada com a membrana celular, ajudando no crescimento e sobrevivência dos neurônios.

Essa proteína recebe a ação de três enzimas, sendo elas a alfa-secretase, a beta-secretase e a gama-secretase. Quando as enzimas alfa e gama-secretase reagem com a proteína, esta tende a desfragmentar-se e dissolver-se no cérebro. Por outro lado, quando a enzima beta e gama-secretase reagem com a proteína, elas dividem a mesma em dois segmentos denominados beta-amilóide 42 e/ou beta-amilóide 40. O segmento beta-amilóide 42 não dissolve com facilidade e acaba se juntando com outros fragmentos formando as placas encontradas nos pacientes com a doença de Alzheimer, denominada placa beta-amilóide, ilustrada na Figura 2.13 (PETERSEN, 2006).

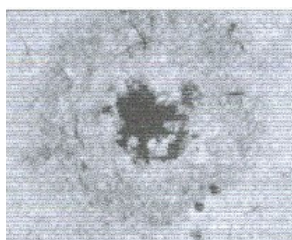


Figura 2.13 – Placa amilóide, essas placas são encontradas nos cérebros dos pacientes portadores da doença de Alzheimer.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

De acordo com Petersen (PETERSEN, 2006), as alterações no processamento do beta-amilóide e a formação de placas têm grande influência no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Esta pode ser constatada, pois a agregação de beta-amilóide em placas acontece no começo da doença, e com o desenvolvimento da mesma, o número de placas aumenta consideravelmente. Além das placas formadas por beta-amilóide que surgem na primeira etapa da doença, também ocorrem outras alterações no cérebro, como por exemplo: o aumento de emaranhados neurofibrilares, ilustrado na Figura 2.14, reações inflamatórias, alterações no nível de cálcio e estresse oxidativo. Essas alterações levam as células nervosas à morte e tem forte influência na doença de Alzheimer. Os emaranhados neurofibrilares ocorrem por causa da proteína tau, que tem função de sustentação da estrutura do neurônio; logo, quando a proteína tau morre, o neurônio também morre. Embora os emaranhados sejam encontrados em pessoas saudáveis, o aparecimento dos mesmos no córtex cerebral está ligado ao início da desordem cerebral. O aumento e a aglomeração dos emaranhados desta proteína

afetam a transmissão de impulsos elétricos entre elas, e o tráfego de nutrientes nas células, interferindo diretamente na sobrevivência das mesmas.



Figura 2.14 – Emaranhados neurofibrilares, que são causados pela morte da proteína tau que sustenta o neurônio.

(Adaptado de PETERSEN, 2006).

As pessoas portadoras da doença de Alzheimer possuem grandes inflamações no cérebro. Normalmente, inflamações são reações que o organismo cria contra uma infecção ou lesão. Então, quando há o aparecimento das placas beta-amilóide, as células micróglia (células imunes) tentam combater essas placas, formando a reação inflamatória. Acredita-se que o conjunto da reação inflamatória e das placas beta-amilóide possa afetar as mitocôndrias, que por sua vez enviam energia para as células, e quando alteradas tendem a produzir os radicais livres em excesso, o que acarreta no estresse oxidativo. Esse processo é a deterioração de células, causando morte dos tecidos. As placas de beta-amilóide podem colaborar com entrada de cálcio nos neurônios de forma excessiva, entre outros danos. O cálcio tem a função de ajudar na transmissão das informações entre as células, porém quando em excesso causa a morte da célula (PETERSEN, 2006).

Neste capítulo foram descritas até aqui as características da doença de Alzheimer, o diagnóstico dessa doença e funções cerebrais. Além dessas informações serem essenciais para este trabalho, também é relevante a explicação da técnica que captura as imagens cerebrais. Esta técnica é a imagem de ressonância magnética (IRM), a qual será descrita na próxima seção.

## 2.5 Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética (RM) ou “Magnetic Resonance” (MR) é um dos mais significativos avanços do século no que diz respeito a diagnósticos médicos por imagem. Esta técnica permite que sejam geradas imagens em duas ou três dimensões, de qualquer parte do corpo e não há radiação ionizante na ressonância magnética (AMARO, YAMASHITA, 2001).

O exame de RM não causa qualquer desconforto, sendo necessário apenas que o paciente permaneça imóvel durante o procedimento médico. Porém, se a pessoa for portadora de marca-passo, pinos ou placas de metal, o médico deve ser avisado, pois qualquer peça metálica no corpo poderá causar desconforto e até mesmo uma lesão devido ao forte campo magnético do equipamento. No momento do exame, o paciente não poderá utilizar jóias, prótese metálica ou cartões magnéticos (AMARO, YAMASHITA, 2001).

A técnica de RM é trabalhada com base em três fases que são: alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência. De acordo com Amaro e Yamashita (AMARO, YAMASHITA, 2001), a primeira fase de alinhamento se refere à propriedade magnética de núcleos de alguns átomos, os quais tendem a orientar-se paralelamente ao campo magnético. Na segunda fase, a fase de excitação, cada núcleo de hidrogênio “vibra” numa determinada frequência de acordo com o campo magnético a que está submetido. Então, o aparelho emite uma onda eletromagnética em uma frequência adequada, que irá resultar em uma transferência de energia da onda emitida pelo equipamento para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância (AMARO, YAMASHITA, 2001). Na terceira fase, ou seja, na fase de detecção de radiofrequência, os núcleos de hidrogênio, após receberem energia, retornam ao estado de equilíbrio e nesse processo é liberado ondas eletromagnéticas. O equipamento detecta essas alterações e determina a posição no espaço e a intensidade de energia liberada, ilustrada como “brilho” em intensidade de sinal na imagem final (AMARO, YAMASHITA, 2001).

A imagem de RM trabalha com sinais proporcionados pelo núcleo de hidrogênio  $H^+$ , principalmente quando aplicada à Medicina. Como o hidrogênio é o átomo mais encontrado no corpo humano, pois existe uma enorme concentração de água no nosso corpo, o sinal magnético do núcleo do  $H^+$  é bem superior ao de outros núcleos magnéticos. O  $H^+$  possui o menor núcleo que existe e tem somente um próton, que tem carga positiva, e de acordo com movimentos giratórios do próton em torno do próprio eixo, gera um campo magnético, que também é chamado de spin magnético (OTADUY, LEITE, 2004).

O corpo humano é composto de milhões de prótons, e se os prótons não estão sofrendo influência de nenhum campo magnético externo, cada spin magnético aponta para uma direção, de forma que a soma vetorial de todos seja igual a zero (OTADUY, LEITE, 2004).

O funcionamento de um equipamento de RM para aquisição de imagens se dá através da aplicação de um forte campo magnético ao paciente, que pode variar de 0,2 a 3,0 Tesla, dependendo do aparelho utilizado. Este campo magnético é gerado pela corrente elétrica que circula em um supercondutor, e que precisa ser refrigerado constantemente até uma temperatura de  $-269,5\text{C}$  (Celsius) por meio de hélio líquido (OTADUY, LEITE, 2004). O paciente é então posicionado no meio de um túnel, que tem cerca de 1,5 a 2,5 metros de comprimento, ilustrado na Figura 2.15, que é o centro do campo magnético. Quando se inicia o exame, os spins magnéticos começam a sofrer efeitos do campo magnético externo e se direcionam paralela ou perpendicularmente ao campo externo (OTADUY, LEITE, 2004) (AMARO, YAMASHITA, 2001). Para que os spins consigam ficar na posição perpendicular (posição desejada) ao campo externo, é necessário mais energia do que para conseguir colocá-los em direções paralelas. Quando estão direcionados em paralelo, teremos um resultado de soma vetorial diferente de zero, não sendo possível medir e adquirir as imagens desejadas. Então é necessário deslocar a magnetização para um eixo perpendicular ao campo externo. Para passar a magnetização do eixo paralelo para o eixo perpendicular é preciso emitir uma onda eletromagnética de outra frequência, chamada de onda de radiofrequência com campo magnético de maior amplitude. Sendo assim, o campo externo inicial é cancelado e o campo com maior amplitude passa a influenciar os prótons, os quais passam a fazer movimentos no eixo transversal (OTADUY, LEITE, 2004) (AMARO, YAMASHITA, 2001). Ao término deste procedimento, a onda de radiofrequência é desligada e inicia-se a medição da magnetização no eixo transversal. O que é medido é uma voltagem induzida pelo movimento da magnetização transversal em torno do campo externo, que oscila com uma certa frequência cuja amplitude vai diminuindo exponencialmente. Este sinal é chamado de “Free Induction Decay” (FID) ou Decaimento de Indução Livre (DIL). A amplitude do DIL diminui com o tempo por causa do processo de relaxamento, que é o mecanismo pelo qual a magnetização vai voltar lentamente ao estado inicial de equilíbrio (OTADUY, LEITE, 2004).

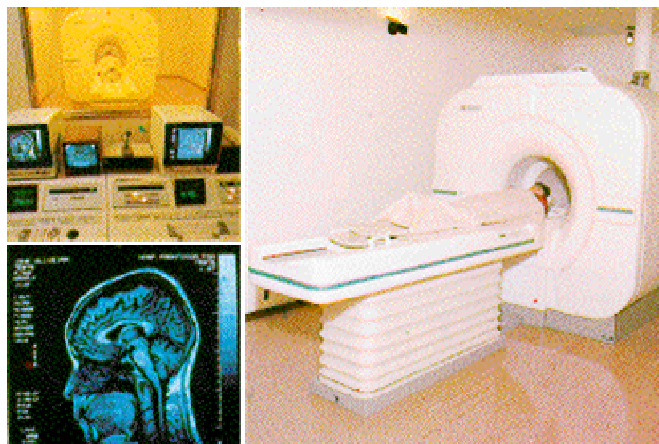


Figura 2.15 – Tomógrafo de ressonância magnética.

Disponível em: <<http://www.prontocormg.com.br/Ressonan.htm>> Acesso em: 31 ago.2006.

A velocidade com que o conjunto de spins volta ao estado de equilíbrio depende do tipo de tecido que eles pertencem. Há dois tipos de relaxamento: relaxamento longitudinal e relaxamento transversal que são descritos por constantes de tempo T1 e T2, respectivamente. Quanto mais longo o T1 e o T2 mais tempo demora o processo de relaxamento. T2 é sempre menor ou igual a T1, isto é, a magnetização transversal é finalizada anteriormente à magnetização longitudinal. Os valores de T1 e T2 dependem das propriedades moleculares de cada tecido, e assim é possível diferenciar a gordura, a substância branca, a substância cinzenta, o edema ou o líquor através de seus diferentes tempos de relaxamento (OTADUY, LEITE, 2004).

Na hora de registrar o DIL, é possível escolher alguns parâmetros que determinam se o contraste da imagem final vai ser com base em T1, T2 ou densidade de prótons (DP). Na imagem de DP, o contraste T1 e T2 é minimizado de tal maneira que o contraste final da imagem representa a densidade de prótons no tecido, por isso é utilizado em lugares onde temos acúmulo de água (por exemplo, em edemas). O T1 é muito utilizado para encontrar diferenças entre substâncias branca e cinzenta, enquanto o T2 é mais usado para verificar o fluido cerebral (OTADUY, LEITE, 2004).

As imagens de RM têm maior capacidade de demonstrar diferenças estruturais no cérebro e têm facilidade para mostrar pequenas alterações na maioria das doenças. As alterações morfológicas são mais facilmente avaliadas na RM do que nos exames de Tomografia Computadorizada (TC), por exemplo, bem como há maior sensibilidade para processos infiltrativos. Também é possível verificar estruturas de difícil avaliação em outras

modalidades de imagens como hipocampos, núcleos da base e cerebelo, os quais são de difícil avaliação na TC, por exemplo (AMARO, YAMASHITA, 2001).

## **2.6 Conclusões e comentários adicionais**

A doença de Alzheimer é a demência cerebral mais comum, ainda não se sabe a sua causa principal e não se tem um exame de laboratório ou de imagem que possa fazer uma previsão mais contundente que uma determinada pessoa possa desenvolver no futuro esta doença. Também não existe ainda uma cura ou algo que reduza significativamente a progressão desta doença. De uma forma geral, o que se tem são medicamentos que podem atenuar os sintomas da doença, como, por exemplo, melhorar a memória e o comportamento do paciente. No capítulo seguinte, serão descritos os métodos estatísticos utilizados para encontrar diferenças cerebrais entre os dois grupos analisados, ou seja, o grupo de controles e de pacientes diagnosticados com a desordem de Alzheimer.

## 3 MÉTODOS

Neste capítulo serão descritas as técnicas estatísticas que foram estudadas para a realização desse trabalho. Essas técnicas se dividem basicamente em dois tipos de análise estatística: univariada e multivariada.

### 3.1 Análise Univariada

A análise estatística univariada engloba diversas técnicas de análise, como o teste  $t$ , a regressão, correlação linear, e outros (GRANER, 1966) (FRISTON et al., 1995).

Neste estudo foi investigado o software SPM2 (FRISTON et al., 1995) para estudar a análise univariada. Este software é muito utilizado para análises cerebrais e permite a utilização de algumas técnicas univariadas. A análise univariada verifica cada voxel individualmente e compara a média do voxel de um grupo com a média de outro grupo de imagens, possibilitando encontrar diferenças entre os grupos de estudo (FRISTON et al., 1995).

As técnicas investigadas são baseadas em modelos lineares, então somente serão encontradas as diferenças entre os grupos que forem linearmente separáveis. A seguir, serão descritas brevemente o Modelo Linear Geral e o teste de significância  $t$  que compreende conceitos como o nível de significância  $p$  e a hipótese nula, que foram as técnicas univariadas utilizadas neste trabalho. Mais detalhes sobre essas técnicas podem ser encontrados em (GRANER, 1966) (SIEGEL, 1981).

#### 3.1.1 Modelo Linear Geral

O modelo linear geral trabalha somente com transformações e análise estatística lineares. Um modelo linear pode ser testado de duas formas: na primeira, a análise é realizada em pares de imagens, ou seja, a amostra 01 do grupo 1 é comparada com a amostra 01 do grupo 2, a amostra 02 do grupo 1 é comparada com a amostra 02 do grupo 2 e assim sucessivamente, levando em conta que os grupos necessitam ter a mesma quantidade de amostras. Já a segunda forma de análise é feita comparando agrupamentos, não importando a quantidade de amostras existentes em cada grupo, ou seja, é comparado um voxel do grupo 1 inteiro, com o mesmo voxel do grupo 2 inteiro, e não mais em pares de amostras.



Embora neste trabalho cada grupo (controles ou pacientes) seja formado por 14 amostras, será utilizada a segunda forma de análise, a qual não importa a quantidade de amostras em cada grupo. O intuito da utilização do modelo linear é descobrir as diferenças em cada voxel entre os dois grupos, então para isso utiliza-se os testes de significância que serão descritos a seguir.

### 3.1.2 Testes de significância

Na análise univariada pode-se utilizar diversos testes de significância para comparar duas classes distintas e encontrar as diferenças entre elas (FRISTON et al., 1995). Porém, neste trabalho, utilizou-se o teste  $t$ . Esse teste verifica qual o nível de significância para o estudo realizado de acordo com o respectivo grau de liberdade.

Por exemplo, sejam  $\bar{x}_k^1$  e o  $\bar{x}_k^2$  as médias das amostras do grupo 1 e grupo 2 respectivamente, e  $\sigma_k^1$  e  $\sigma_k^2$  os desvios padrões de cada grupo, onde  $k$  representa um determinado voxel da imagem. O desvio padrão ponderado de todas as amostras pode ser calculado pela seguinte equação (PETTEY; GEE, 2001) (GRANER, 1966):

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)(\sigma_k^1)^2 + (n_2 - 1)(\sigma_k^2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}, \quad (3.1)$$

onde  $n_1$  e  $n_2$  representam o número de amostras do grupo 1 e do grupo 2 respectivamente. Pela quantidade de amostras subtraída do número de grupos existentes, obtém-se o grau de liberdade (GRANER, 1966). Neste trabalho o grau de liberdade é 26, pois existem dois grupos sendo analisados com 14 amostras cada.

Então com o teste  $t$  verifica-se a diferença existente entre as médias de cada grupo, ou seja, retira-se primeiramente as médias de um determinado voxel das amostras do grupo 1 e do grupo 2, então dividi-se a diferença entre essas médias pelo desvio padrão ponderado para que sejam encontradas as diferenças existentes entre os grupos no determinado voxel analisado; e realiza-se este procedimento para todos os voxels das imagens. Logo, pode-se medir o quão diferente um determinado voxel é entre as duas classes analisadas, utilizando-se a seguinte equação (PETTEY; GEE, 2001) (GRANER, 1966):

$$t_k = \frac{\bar{X}_k^1 - \bar{X}_k^2}{\sigma_k \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} . \quad (3.2)$$

Além desse teste  $t$ , utiliza-se também o conceito de Hipótese Nula e de nível de significância  $p$  para comparação do resultado obtido, e assim ser capaz de aceitar ou rejeitar o resultado. Para que o resultado obtido seja válido, tem que ser provado que a hipótese nula ( $H_o$ ) está errada e que a hipótese alternativa ( $H_I$ ) está correta. Essas duas hipóteses são mostradas na Tabela 3.1, onde  $H_o$  ocorre quando não existem diferenças entre as amostras dos dois grupos analisados, e  $H_I$  quando há diferenças entre as amostras destes grupos. Porém no teste de hipótese dois tipos de erro podem acontecer, sendo que o primeiro ocorre quando aceita-se  $H_o$ , sendo que  $H_o$  é falso, e o segundo erro acontece quando rejeita-se  $H_o$ , sendo este verdadeiro. Então para medir a possibilidade dos erros ocorrerem, usa-se o nível de significância  $p$  para teste das hipóteses.

Tabela 3.1 – Tabela com os conceitos de hipótese nula e hipótese alternativa.

$H_o$ : grupo 1 = grupo 2 ou $H_o$ : grupo 1 – grupo 2 = 0
$H_I$ : grupo 1 $\neq$ grupo 2 ou $H_I$ : grupo 1 – grupo 2 $\neq$ 0

De acordo com Graner (GRANER,1966), quanto menor o valor de  $p$ , mais confiável será o valor de  $t$  calculado na Equação 3.2. Embora não haja nenhuma regra para determinar o valor ótimo de  $p$ , recomenda-se utilizar  $p \leq 0,05$  (GRANER,1966), pois alterações ocorridas quando a probabilidade utilizada é 0,05 ou menor são difíceis de ocorrer, levando assim à conclusão que essas alterações são causadas por alguma condição que deve ser levada em conta em termos estatísticos (GRANER, 1966). Em outras palavras, quanto menor o valor de  $p$ , maior será a certeza dos resultados, por exemplo: se o objetivo for conseguir noventa e nove por cento de certeza que as diferenças encontradas não são devidas ao acaso ou ruído, devemos escolher  $p = 0,01$ .

Com base nos valores de  $p$  e do grau de liberdade, verifica-se então se o valor de  $t$  (ou equivalentemente a diferença entre as amostras) é estatisticamente relevante, por meio da

comparação deste valor para um dado nível de significância, com a tábua de valores da distribuição  $t$  (SIEGEL, 1981) (JOHNSON; WICHERN, 1982) (GRANER, 1966).

Para ilustrar esse cálculo, descreve-se a seguir um exemplo simples com valores hipotéticos. Deseja-se comparar o voxel 5 entre as imagens de dois grupos, sendo que cada grupo é composto por 14 imagens. O nível de certeza esperado é de 99%, ou seja,  $p=0,01$ . Assim, dado que  $\bar{x}_5^1 = 0,8$  ;  $\bar{x}_5^2 = 0,4$  ;  $\sigma_5^1 = 0,25$  ;  $\sigma_5^2 = 0,2$ ;  $n_1=14$ ;  $n_2=14$ , tem-se para o desvio padrão ponderado, descrito na Equação 3.1, o valor:

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{(14-1)(0,25)^2 + (14-1)(0,2)^2}{14+14-2}} = \sqrt{\frac{1,3325}{26}} = 0,226. \quad (3.3)$$

Calcula-se então, utilizando a Equação 3.2, quão diferente esse voxel 5 é entre os dois grupos analisados, ou seja,

$$t_k = \frac{0,8-0,4}{0,226\sqrt{\frac{1}{14} + \frac{1}{14}}} = 4,683. \quad (3.4)$$

Como neste caso tem-se grau de liberdade igual a 26, pois  $n_1 + n_2 - 2 = 26$ , compara-se o valor 4,683 com o valor existente na tábua de  $t$  para  $p=0,01$ , conforme ilustrado na Figura 3.1. Como o valor obtido é maior, então pode-se dizer que a diferença encontrada em relação a média dos grupos no determinado voxel analisado é estatisticamente relevante, isto é, a diferença deve ser levada em consideração para análise das amostras em questão.

gl	Nível de significância para prova unilateral					
	0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,005
	Nível de significância para prova bilateral					
	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,941
4	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,859
6	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,405
8	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
24	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	1,314	1,705	2,052	2,475	2,772	3,690
28	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
30	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
40	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	3,551
60	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	3,460
120	1,289	1,658	1,980	2,358	2,617	3,373
$\infty$	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Figura 3.1 – Valores da tábua do teste  $t$ .

(Adaptado de SIEGEL, 1981).

### 3.2 Análise Multivariada

A análise multivariada é investigada neste trabalho para comparar imagens inteiras entre os grupos estudados, e essa é uma das principais diferenças em relação a análise univariada que foi apresentada anteriormente.

Nos últimos anos, a utilização da análise multivariada em neuroimagens vem sendo bastante estudada para análise de imagens médicas, assim como já acontecia e continua acontecendo com a análise univariada.

Neste estudo foram utilizados dois métodos estatísticos multivariados denominados Análise de Componentes Principais (ACP) e Análise de Discriminantes Lineares (ADL). Ambos os métodos serão descritos a seguir, além do método estatístico multivariado adaptado neste trabalho para a análise de imagens médicas.

### 3.2.1 Análise de Componentes Principais

A técnica de Análise de Componentes Principais (ACP) ou *Principal Component Analysis* (PCA) (FUKUNAGA, 1990) (JOHNSON; WICHERN, 1982) foi descrita em 1901 por Karl Pearson, que tinha a intenção de resolver alguns problemas multivariados na área biológica. Em 1933, Hotteling aprimorou essa técnica para cálculos com mais variáveis e a análise de componentes principais também ficou conhecida como a transformada de Hotteling. Porém, quando o problema envolvia inúmeras variáveis, os cálculos matemáticos desta técnica eram inviáveis na prática. Com o passar do tempo e o avanço tecnológico dos tempos atuais, essa técnica tornou-se computacionalmente viável, sendo aplicada em diversos problemas de análise multivariada de dados.

Utiliza-se o PCA para transformar linearmente o grupo de amostras com o intuito de encontrar uma base vetorial que represente a maior variância existente entre os dados analisados. Essa transformação linear que o PCA executa pode ser descrita da seguinte forma. Há um grupo com  $N$  amostras onde cada amostra tem  $n$  características. Então, pode-se dizer que essas amostras são descritas originalmente pelos seguintes vetores ortogonais  $L_1, L_2, \dots, L_n$ . A idéia é aplicar uma transformação linear nessas amostras para descrever a mesma quantidade de amostras  $N$  só que em uma nova base vetorial,  $J_1, J_2, \dots, J_u$ , onde  $u \leq n$ . Esta base deve ser encontrada de tal modo que a variação entre as amostras seja maximizada, ou seja, a variação existente na direção vetorial  $J_1$  é máxima e maior do que na direção  $J_2$ , de tal forma que:  $\text{Var}(J_1) \geq \text{Var}(J_2) \geq \dots \geq \text{Var}(J_u)$ . Os vetores  $J_1, J_2, \dots, J_u$  que maximizam a variância das amostras recebem o nome de componentes principais (THOMAZ, 1999).

Como mencionado acima, o PCA encontra uma nova base vetorial que maximiza as variâncias existentes entre amostras, ordenando-as. Porém, algumas variações são pequenas ou quase nulas, permitindo que as transformações das amostras nessas direções sejam ignoradas, levando-se em consideração somente as direções de maiores variações. Quando isso ocorre, a dimensão da matriz de amostras é reduzida, passando de  $N$  amostras com  $n$  variáveis para  $N$  amostras com  $u$  variáveis, onde  $u < n$ . E, frequentemente, a variabilidade

existente no grupo de amostras original com  $n$  variáveis é explicada por uma quantidade bem menor de variáveis  $u$ , reduzindo significativamente a dimensionalidade original dos dados.

As variações existentes entre as amostras, comentadas acima, encontram-se por meio do cálculo da matriz de covariância  $\Sigma$  de todas as amostras, e a maximização dessas variações pelo PCA, de acordo com a seguinte equação (FUKUNAGA, 1990):

$$W_{pca} = \arg \max_W |W^T \Sigma W|, \quad (3.5)$$

onde  $W_{pca}$  é a base vetorial que maximiza a matriz de covariância dos dados. De acordo com Fukunaga (FUKUNAGA, 1990), a matriz  $W_{pca}$  é composta pelos autovetores de  $\Sigma$ , ordenados de forma decrescente pelos seus respectivos autovalores. Em outras palavras, representa-se a direção de máxima variância dos dados pelo primeiro autovetor  $\varphi_1$ , a segunda direção de maior variância pelo segundo autovetor  $\varphi_2$ , e assim por diante, onde  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_u$ , para todos os pares de (autovetor, autovalor)  $(\varphi_1, \lambda_1), (\varphi_2, \lambda_2), \dots, (\varphi_u, \lambda_u)$  calculados.

A Figura 3.2 ilustra uma nuvem de pontos onde visualiza-se dois autovetores, sendo que o primeiro autovetor indica a direção de máxima variância dos dados, e o segundo autovetor, ortogonal ao primeiro, a segunda direção de máxima variância correspondente. Ainda, na Figura 3.2, observa-se uma elipse delimitando o espalhamento das amostras. Essa dimensão de espalhamento é representada matematicamente pelos respectivos autovalores.

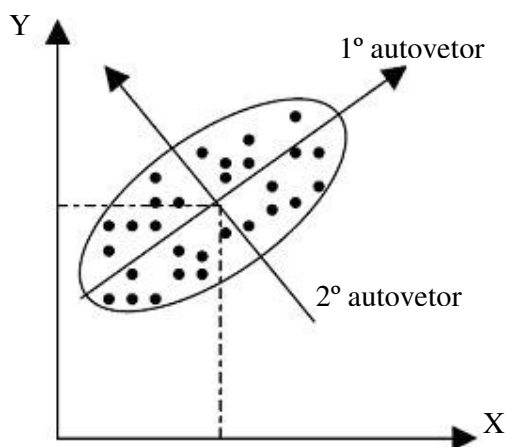


Figura 3.2 – Imagem de um espalhamento de amostras, com o 1º e o 2º autovetores.

(Adaptado de THOMAZ, 2004).

Mais detalhes sobre o PCA podem ser encontrados em (FUKUNAGA, 1990) (KITANI; THOMAZ, 2006a). A seguir, será apresentada a técnica LDA que é a base do método MLDA investigado neste trabalho para separar as amostras nos grupos correspondentes.

### 3.2.2 Análise de Discriminantes Lineares

Apresentou-se na seção anterior o método multivariado PCA, e verificou-se que a principal função do mesmo é encontrar a base vetorial de máxima variância dos dados. Porém, a base vetorial encontrada para a máxima variância das amostras geralmente não consegue separar as imagens nos grupos correspondentes. Então, a fim de suprir essa limitação, foi proposto por Fisher (FISHER, 1936) um método estatístico para separar as amostras de dados nos grupos correspondentes. Esta técnica tem o intuito de diminuir o espalhamento dentro de cada classe e aumentar a separação entre as classes analisadas, sendo chamada comumente de *Linear Discriminant Analysis* (LDA) ou Análise de Discriminantes Lineares (ADL).

O método estatístico LDA é supervisionado, ou seja, antes dos dados serem analisados, eles têm que estar separados em classes. O LDA trabalha com dois tipos de entrada: sendo uma a matriz  $S_b$  de espalhamento entre as classes (inter-classes), e a outra a matriz  $S_w$  de espalhamento dentro de cada classe (intra-classes). Segundo Fisher (FISHER, 1936), a maneira de se calcular a separação das classes é por meio da razão dos determinantes de  $S_b$  e  $S_w$ , de acordo com a equação abaixo:

$$R = \frac{\det(S_b)}{\det(S_w)} = \frac{|S_b|}{|S_w|}. \quad (3.6)$$

Sendo:

$$S_b = \sum_{i=1}^c N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T, \quad (3.7)$$

$$S_w = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad (3.8)$$

onde  $x_{i,j}$  é a amostra  $j$  da classe  $i$ ,  $N_i$  é o número de amostras da classe  $i$ ,  $c$  é a quantidade de classes existentes,  $\bar{x}_i$  a média da classe  $i$ , e  $\bar{x}$  a média global que é dada pela seguinte equação:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c N_i \bar{x}_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} x_{i,j}. \quad (3.9)$$

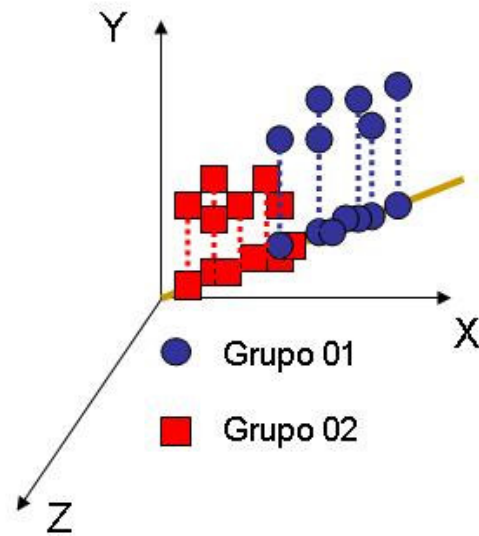
Então, de acordo com a Equação 3.6, quanto maior o valor de  $R$ , melhor será a separação das classes, ou seja, o LDA procura maximizar o espalhamento calculado por  $S_b$  e minimizar o espalhamento descrito por  $S_w$ . A maximização da equação do critério de Fisher pode ser descrita como:

$$W_{lda} = \arg \max_W \left| \frac{W^T S_b W}{W^T S_w W} \right|, \quad (3.10)$$

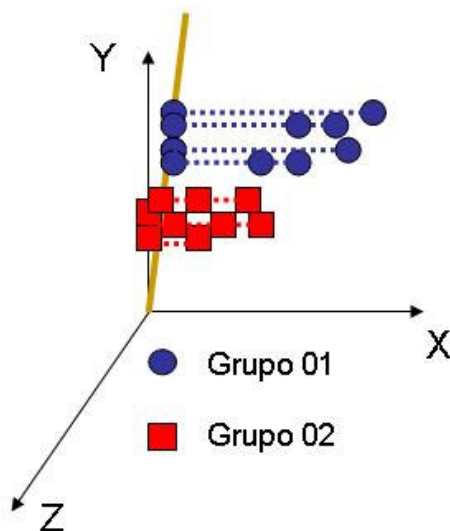
onde  $W_{lda}$  é uma projeção ortonormal, que corresponde à melhor separação linear entre os grupos de amostras. Segundo Devijver e Kittler (DEVIJVER; KITTLER, 1982), essa nova base  $W_{lda}$  é dada pelos autovetores da matriz  $S_w^{-1} S_b$ .



Portanto, o LDA tem como proposta encontrar uma nova base vetorial que garanta o maior valor de  $R$ , ou seja, o objetivo é encontrar uma base vetorial que melhor separe linearmente os grupos. A Figura 3.3 ilustra exemplos de dois vetores e as separações realizadas pelos mesmos. Observa-se na Figura 3.3(a) que o vetor destacado não consegue obter uma separação linear dos dados dentro das duas classes existentes, e na Figura 3.3(b) o vetor consegue obter uma melhor separação linear entre as duas classes.



(a)



(b)

Figura 3.3 – A figura (a) ilustra um hiper-plano onde o vetor tenta separar as imagens em dois grupos, e na figura (b) o vetor consegue fazer a separação dos grupos com sucesso.

Na próxima seção, apresenta-se o método estudado neste trabalho para analisar as amostras de dois grupos distintos.

### 3.2.3 O Método PCA+MLDA

O método utilizado neste trabalho é uma combinação das técnicas de análise multivariada PCA e LDA. Poderia-se investigar as diferenças entre grupos de imagens de controles e pacientes utilizando-se somente o LDA, pois o mesmo tem a função de separar os grupos de amostras, conforme descrito na sub-seção anterior. No entanto, as amostras analisadas neste trabalho correspondem a imagens tri-dimensionais que contém um número de variáveis muito maior do que o número de amostras. Por exemplo, neste trabalho investiga-se 28 imagens 3D de ressonância magnética que contém 902629 características. Tal fato impede a aplicação do método LDA diretamente nas imagens devido à conhecida instabilidade na determinação da inversa da matriz  $S_w$  (THOMAZ, 2004). Esse problema recebe o nome de *Small Sample Size* (SSS) ou Problema de Número Pequeno de Amostras (FUKUNAGA, 1990).

Existem algumas técnicas que resolvem o problema de SSS, como por exemplo, o método CLDA que foi criado por Chen et al. (CHEN et. al, 2000), o DLDA criado por Yu e Yang (YANG; YANG, 2001), o YLDA que teve como criadores Yang e Yang (YANG; YANG, 2003) e o MLDA desenvolvido por Thomaz e Gillies (THOMAZ; GILLIES, 2005b). Neste trabalho será investigado o método MLDA, pois esse método tem algumas vantagens em relação aos outros como, por exemplo, o MLDA pode ser aplicado diretamente na matriz original de dados, trabalha com todos autovetores expandindo o espalhamento dos dados e tem menos custo computacional quando comparado aos métodos que trabalham somente com uma transformação linear. De acordo com experimentos e comparações entre os métodos realizados por Thomaz (THOMAZ, 2004) o MLDA e o YLDA foram os métodos que obtiveram os melhores resultados, sendo que o MLDA trabalha somente com uma transformação linear e o YLDA trabalha com duas transformações lineares, tendo este que reduzir primeiro a dimensionalidade da matriz de dados para poder separar as amostras nos grupos.

O método MLDA (*Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis*), proposto por Thomaz e Gillies (THOMAZ; GILLIES, 2005b), corrige o problema de inversão da matriz  $S_w$  e tem a função de separar as imagens nos grupos correspondentes. Embora o MLDA

proponha uma solução matemática para o problema de número pequeno de amostras (SSS) em questão, a sua aplicação diretamente nas imagens médicas impõe a necessidade de se ter recursos computacionais elevados, limitando a aplicação genérica do método. Assim, na Figura 3.4, ilustra-se o arcabouço multivariado PCA+MLDA estudado. Pode-se verificar que existe primeiramente a etapa de preparação das imagens na forma matricial, a qual será explicada em detalhes no capítulo seguinte de experimentos. Logo após aplica-se a técnica PCA para encontrar a base vetorial de maior variância e também para reduzir a dimensão da matriz de imagens, e finalmente calcula-se o MLDA para encontrar a base vetorial que melhor separe os grupos.

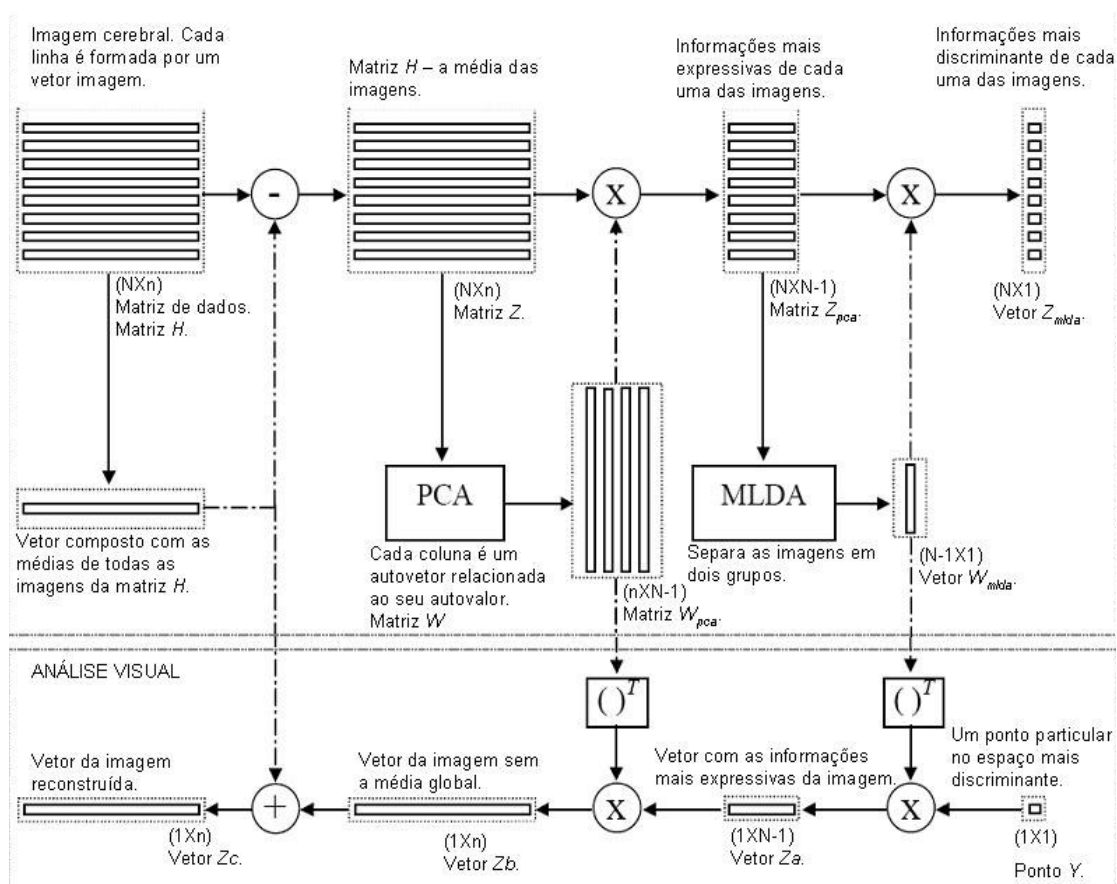


Figura 3.4 – Processo da Análise Multivariada.

(Adaptado de THOMAZ et. al., 2006).

No cálculo da matriz de autovetores PCA, teremos uma base vetorial com  $N-1$  vetores linearmente independentes, ou seja, só existirá  $N-1$  autovetores, pois a média é extraída de cada imagem. Então, a base vetorial só poderá ser formada por  $N-1$  autovetores (FUKUNAGA, 1990). Como a quantidade de imagens é menor do que a quantidade de características, pode-se dizer então que um autovetor consegue representar mais de uma característica simultaneamente.

Após o cálculo dos autovetores e autovalores, projeta-se, conforme ilustrado na Figura 3.4, a matriz  $Z$  na base de autovetores construída pelo PCA, isto é,

$$Z_{pca} = ZW_{pca}, \quad (3.11)$$

sendo  $Z_{pca}$  a nova matriz de dados onde as imagens estarão representadas nos autovetores contidos na matriz  $W_{pca}$ . A redução do PCA ocorre nesse momento, onde a base vetorial  $W_{pca}$  contém somente as informações mais expressivas de cada imagem em relação à matriz  $Z$  (SWETS; WENG, 1996).

Após a aplicação do PCA, calcula-se o MLDA para separar as imagens em dois grupos distintos. O método MLDA (THOMAZ; GILLIES, 2005b) troca a matriz  $S_w$  por outra matriz denominada  $S_w^*$ , que mantém os maiores autovalores, substituindo aqueles cujos valores são menores do que o autovalor médio de  $S_w$ . Essa substituição dos autovalores produz um aumento no espalhamento dos dados, mantendo as variações mais relevantes existentes nas amostras. Pode-se reescrever a equação de  $S_w$  da seguinte forma (THOMAZ; GILLIES, 2005b):

$$S_w = \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad (3.12)$$

onde  $x_{i,j}$  é a amostra  $j$  da classe  $i$ ,  $S_i$  a matriz de covariância da classe  $i$ ,  $N_i$  é o número de amostras da classe  $i$  e  $c$  é a quantidade de classes existentes. Então pode-se considerar a

matriz  $S_w$  com uma matriz de covariância  $S_p$  multiplicada pela média ponderada de todas as amostras. A equação de  $S_p$  é dada por (THOMAZ; GILLIES, 2005b):

$$S_p = \frac{1}{N-c} \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \frac{(N_1 - 1)S_1 + (N_2 - 1)S_2 + \dots + (N_g - 1)S_c}{N-c}, \quad (3.13)$$

Então a nova matriz que se deseja obter,  $S_w^*$ , é calculada conforme a equação a seguir (THOMAZ; GILLIES, 2005b).

$$S_w^* = S_p^*(N-c) = (\Phi \Lambda^* \Phi^T)(N-c), \quad (3.14)$$

sendo  $N$  o número total de amostras,  $c$  o número de classes utilizado no estudo,  $\Phi$  os autovetores da matriz  $S_p$  e  $\Lambda^*$  a nova matriz de autovalores de  $S_p$ , que forma-se de acordo com os maiores autovalores de  $S_p$ . O cálculo da nova matriz  $\Lambda^*$  é descrito na Equação 3.15, tendo como função preservar os autovalores que são maiores que o autovetor médio  $\bar{\lambda}$ , ou seja,

$$\Lambda^* = \text{diag}[\max(\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, \max(\lambda_n, \bar{\lambda})], \quad (3.15)$$

sendo  $\lambda_n$  o valor dos autovalores de 1 até  $n$ , e  $\bar{\lambda}$  o valor da média dos autovalores, que é dado pela seguinte equação:

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \lambda_i. \quad (3.16)$$

Segundo Thomaz e Gillies (THOMAZ; GILLIES, 2005b), com a matriz  $S_w^*$  calculada, pode-se substituir  $S_w$  da Equação 3.10 por  $S_w^*$  e assim tem-se a equação a seguir que maximiza o critério de Fisher:

$$W_{mla} = \arg \max \left| \frac{W^T S_b W}{W^T S_w^* W} \right|. \quad (3.17)$$

Após essa substituição, calcula-se o vetor que encontra a separação entre os grupos (THOMAZ; GILLIES, 2005b), conforme descrito anteriormente na seção 3.2.2.

### 3.3 Comentários Adicionais

Neste capítulo foram descritos os métodos estudados neste trabalho, de análise estatística univariada e multivariada. Na análise univariada foi apresentado o modelo linear geral e os testes de significância que são a base teórica para a investigação univariada realizada com as imagens médicas. Também descreveu-se o PCA, o LDA, e o MLDA, sendo que este último resolve o problema enfrentado pelo LDA e torna possível calcular e separar as imagens na análise multivariada. A utilização do PCA previamente ao MLDA ocorre por causa do custo computacional, pois se fosse usado somente o MLDA a análise exigiria muito mais processamento e memória para tal trabalho. Em outras palavras, o PCA é utilizado com o intuito de reduzir a dimensão das imagens, facilitando o cálculo do MLDA com um custo computacional menor (THOMAZ, 2004).

É bom salientar que os modelos descritos neste capítulo e utilizados para a análise de imagens cerebrais, também são aplicáveis em outros tipos de análise como, por exemplo, representação de imagens de face (KITANI; THOMAZ; GILLIES, 2006b) (THOMAZ; KITANI; GILLIES, 2005a). No próximo capítulo serão apresentados os experimentos realizados neste trabalho.

## 4 EXPERIMENTOS

No presente capítulo será descrito como os experimentos realizados neste trabalho foram executados. Nestes experimentos, o banco de imagens utilizado foi cedido pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP. Este banco de imagens possui dois grupos: pacientes (pessoas previamente diagnosticadas com a doença de Alzheimer) e controles (pessoas que não apresentam características da desordem cerebral em questão). Todas as imagens foram adquiridas por meio de exames de ressonância magnética realizados no Hospital das Clínicas da USP e o pré-processamento das imagens foi implementado utilizando-se a técnica “*Statistical Parametric Mapping*” (SPM) (FRISTON et al., 1995) (WORSLEY, 1999).

### 4.1 Banco de imagens

O banco de imagens utilizado no experimento é composto por 28 imagens tridimensionais de ressonância magnética, sendo 14 de controle e 14 de pacientes diagnosticados previamente com a doença de Alzheimer. Todas as imagens foram adquiridas usando o equipamento 1.5T Philips Gyroscan S15-ACS MRI scanner (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands), incluindo uma série contínua de 1.2mm de imagens coronais do cérebro inteiro, usando seqüências rápidas de T1-weighted (TE = 9ms, TR = 30ms, ângulo 30°, campo de visão = 240mm, e uma matriz de 256 x 256). Todas as imagens foram revisadas por um neuro-radiologista de RM. A permissão ética para este estudo foi concedida pelo Comitê de Éticas do Hospital Clínico, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

### 4.2 Tipos de Experimentos

Foram realizados dois tipos de experimentos, sendo o primeiro relacionado à análise estatística univariada e o segundo a análise multivariada. Para realizar ambos os experimentos utilizou-se o software MatLab em conjunto com outros softwares. No experimento com a análise univariada, além do MatLab, foi utilizado o pacote estatístico SPM2 (FRISTON et al., 1995). E, nos experimentos da análise multivariada, foram utilizados os softwares MRIcro

(RORDEN; BRETT, 2000) e RView (RUECKERT et al., 1999). As seções a seguir descrevem os procedimentos dos experimentos realizados com as duas análises.

#### 4.2.1 Análise Univariada

O experimento realizado referente à análise univariada segue a técnica denominada Morfometria Baseada em Voxel otimizada ou, simplesmente, MBV-otimizado (GOOD et al., 2001) (AGUIAR et al., 2007). O MBV-otimizado apresenta algumas etapas que não estão presentes no MBV comum. De forma sucinta, inicialmente o MBV-otimizado constrói as imagens modelos com base em todas as imagens que compõem o estudo, garantindo assim uma normalização mais eficaz. Além disso, no MBV-otimizado, para cada substância cerebral segmentada, realiza-se novamente a normalização e a segmentação a fim de se obter uma melhor separação das substâncias e conseguir melhores resultados na análise posterior. Após essa segmentação faz-se também uso do método de modulação para corrigir as alterações volumétricas dos voxels em questão. Na última etapa, antes da análise estatística, adiciona-se uma etapa de suavização para eliminar eventuais ruídos ainda existentes na imagem (GOOD et al., 2001) (AGUIAR et al., 2007).

Os experimentos para a análise univariada podem ser descritos, basicamente, por duas etapas distintas de processamento de imagens. A primeira etapa tem como objetivo criar imagens de referência ou padrão para o alinhamento de todas as imagens do estudo. Este alinhamento, ou normalização espacial das imagens, serve para garantir que um determinado voxel de uma imagem esteja idealmente na mesma posição ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) em todas as outras imagens (ASHBURNE et al., 2003) (ASHBURNE et al., 2006). Já a segunda etapa dos experimentos corresponde ao processamento e à análise estatística das imagens, utilizando as imagens de referência criadas na fase anterior, para normalização e modulação das mesmas (GOOD et al., 2001). Esta etapa de processamento de imagens permite estudar e identificar as principais diferenças encontradas entre as amostras de pacientes e controles.



#### 4.2.1.1 Criação das imagens de referência para alinhamento

O procedimento de criação das imagens de referência pode ser acompanhado na Figura 4.1, onde as principais etapas deste procedimento estão ilustradas.

Inicialmente, realiza-se a normalização das imagens. Para isso, estima-se os parâmetros de translação, rotação e escala com base em uma máscara padrão do cérebro criada pelo estudo Talairach (TAILAIRACH; TORNOUX,1988) (MAZZIOTTA et al., 1995), não havendo cortes, somente ajustes. A imagem padrão T1.img criada pelo estudo Tailarach (TAILAIRACH; TORNOUX,1988) (MAZZIOTTA et al., 1995), disponível no software SPM2, é utilizada mundialmente como uma imagem de referência para normalização de imagens de ressonância magnética de desordens cerebrais. Depois, utilizando os parâmetros já calculados, alteram-se as imagens de estudo para que o alinhamento com a imagem T1.img seja feito sem que haja deformação em qualquer uma das imagens. A Figura 4.2 ilustra um exemplo de normalização realizado neste trabalho. Esta normalização é executada no cérebro inteiro e não separadamente para cada uma das substâncias branca, cinza e LCR.

Após a conclusão da normalização realiza-se então a segmentação das imagens. Nesse passo, cada imagem é dividida em substância cinzenta, substância branca, LCR e tecidos extra cerebrais. A segmentação emprega um modelo de análise de agrupamento (GOOD et al., 2001) que verifica a intensidade de cada voxel para separar cada grupo de tecido combinado com um conhecimento a priori da distribuição desses tecidos em um indivíduo normal. Na segmentação, a separação dos tecidos em partes ajuda na eliminação dos tecidos extra cerebrais como, por exemplo, a caixa craniana. Um exemplo da segmentação pode ser visualizado na Figura 4.3.

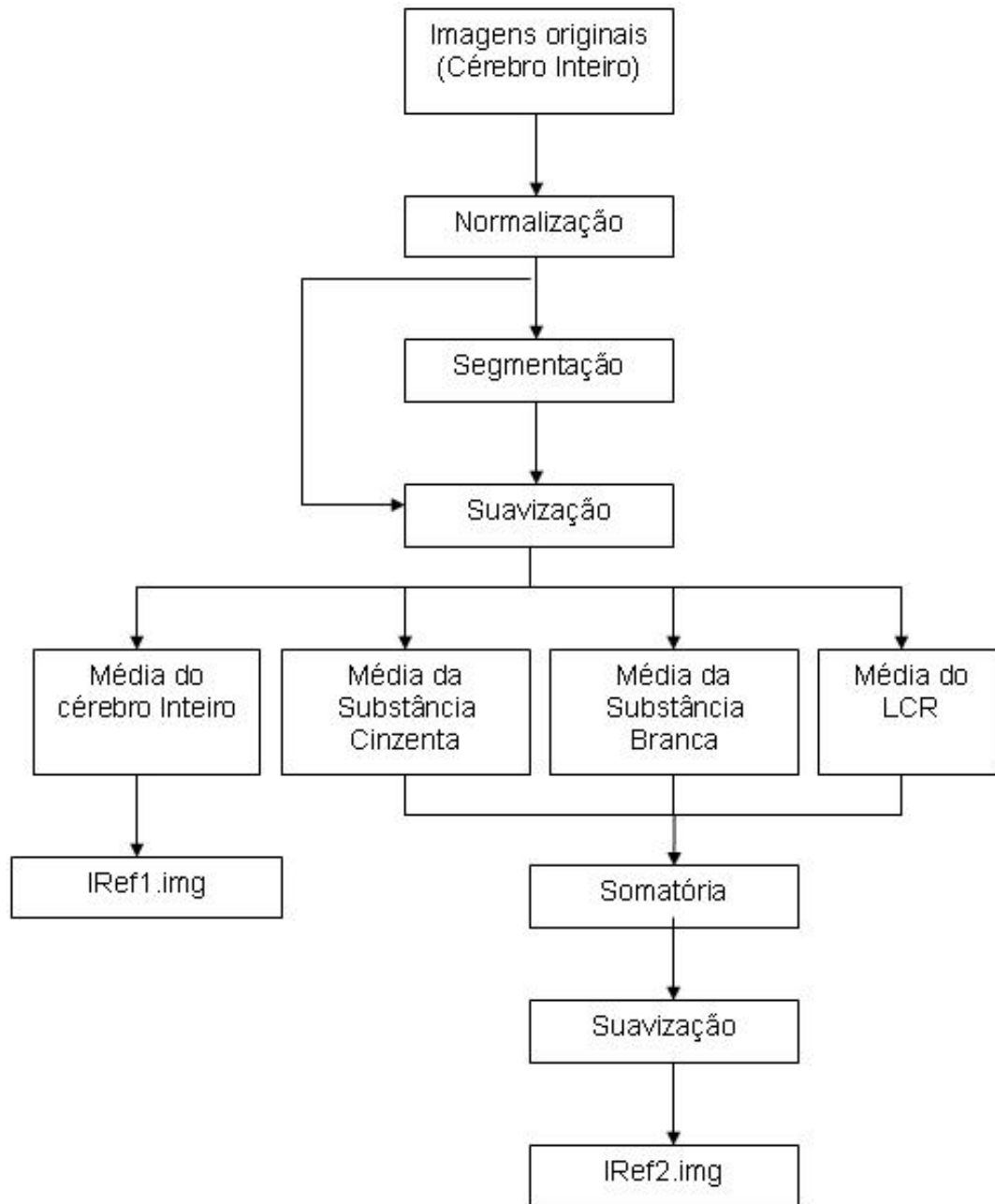


Figura 4.1 – Etapa de criação das imagens de referência.

Imagem referência (T1.img)

Imagem do estudo normalizada

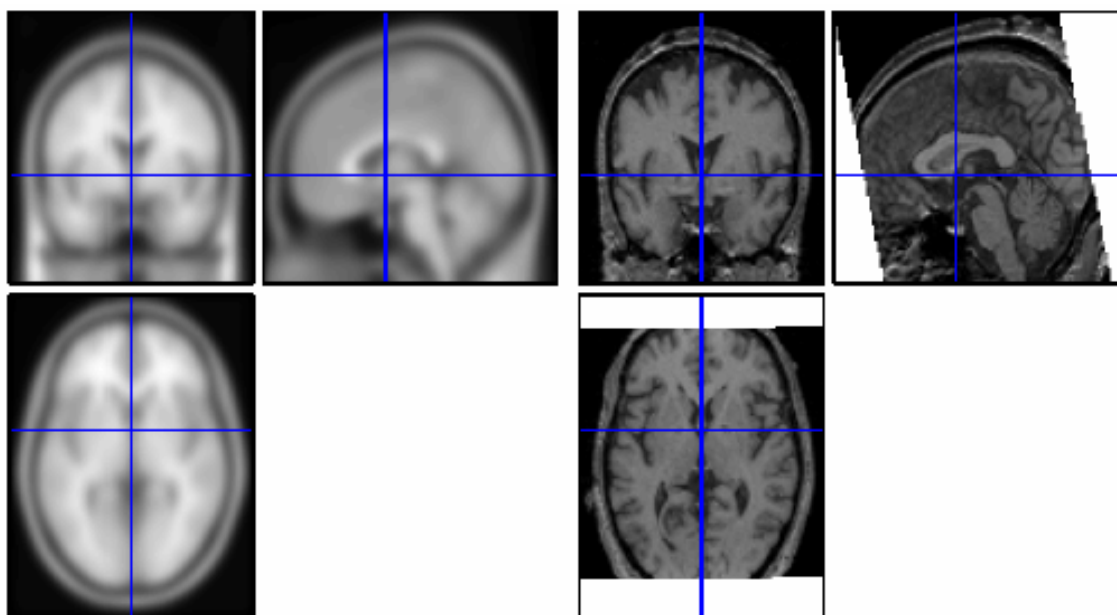


Figura 4.2 – Normalização – imagem utilizada como modelo (T1.img) e imagem normalizada.

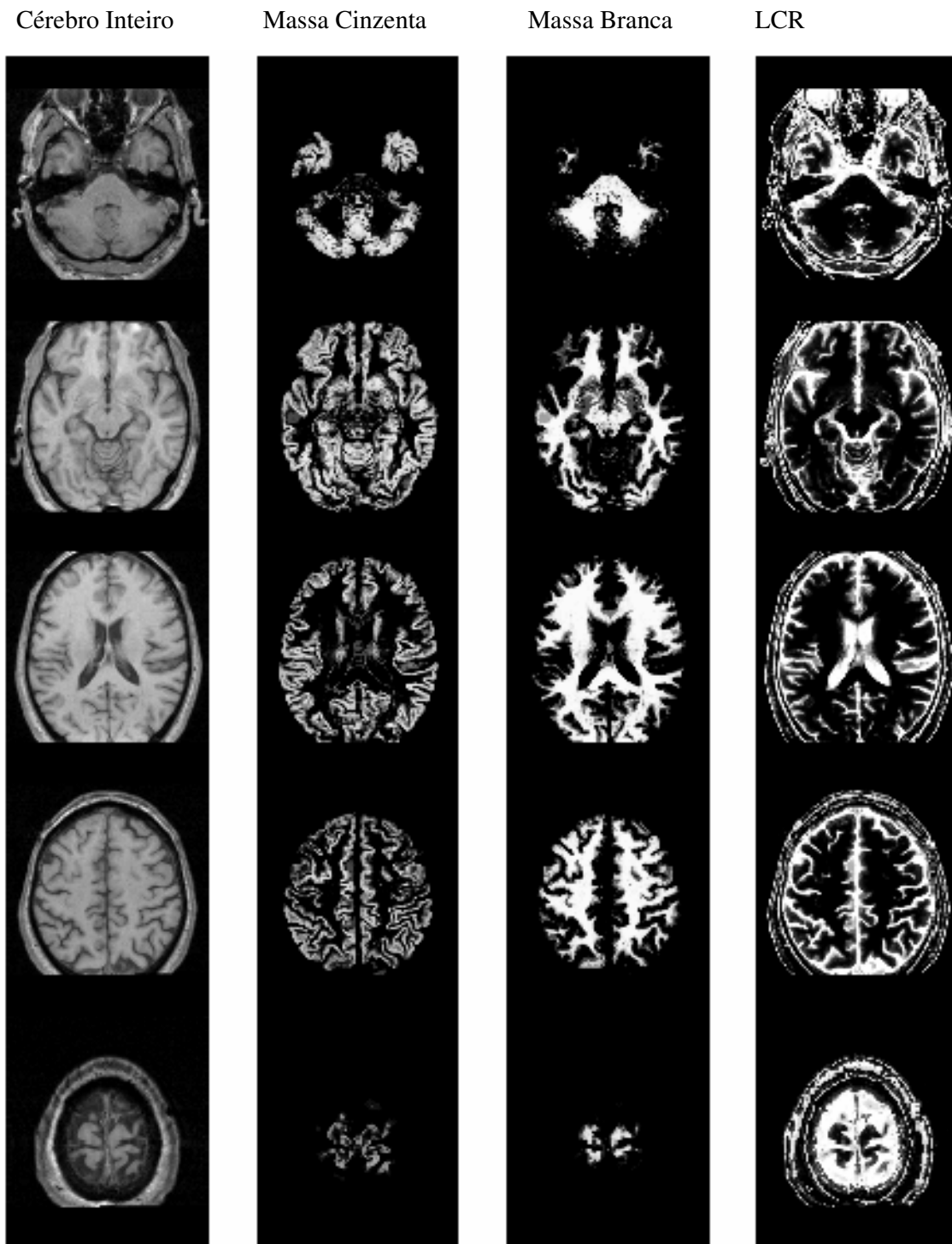


Figura 4.3 – Segmentação cerebral em três novas imagens: substância cinza, branca e LCR.

O terceiro passo da etapa de criação das imagens de referência é a suavização. Neste passo, utiliza-se um filtro Gaussiano isotrópico que varia de 4mm até 12mm. Essa variação do

valor a ser utilizado pelo filtro Gaussiano é referente à quantidade de voxels vizinhos que serão considerados para análise, ou seja, a intensidade de cada voxel se dá pela média ponderada dos valores dos voxels vizinhos. Este processo serve para suavizar as bordas (GOOD et al., 2001).

A suavização aplica-se em quatro tipos de imagens diferentes. Neste estudo a suavização foi realizada com um filtro Gaussiano isotrópico de 8mm, pois de acordo com testes realizados previamente (BUSATTO FILHO et al., 2003), chegou-se a conclusão que, para este experimento em questão, 8mm seria o filtro mais adequado. As quatro imagens diferentes nas quais se aplica a suavização são as três partes de cérebro que foram segmentadas (substância cinzenta, branca e LCR) e a imagem do cérebro inteiro que foi normalizada no passo anterior ao da segmentação.

Conforme ilustrado anteriormente na Figura 4.1, os respectivos resultados da etapa de suavização são posteriormente utilizados para os cálculos da média de cada grupo analisado, ou seja, substância cinzenta, substância branca, LCR e cérebro inteiro. O resultado da média das imagens do cérebro inteiro resultará na primeira imagem de referência, denominada aqui de IRef1.img. Após os cálculos das médias de cada segmentação, somam-se todas as médias e então aplica-se uma nova suavização com o mesmo filtro utilizado na suavização anterior. Após essa nova suavização teremos a segunda e última imagem de referência que chamaremos de IRef2.img. Ambas imagens de referência serão utilizadas nos procedimentos descritos a seguir.

#### 4.2.1.2 Normalização, segmentação, modulação e suavização das imagens

Logo após a criação das imagens de referência, inicia-se um conjunto de pré-processamentos das imagens originais para evidenciar as diferenças entre os grupos de pacientes e controles. As principais etapas desses experimentos podem ser visualizadas na Figura 4.4 ilustrada a seguir.

Inicialmente, realiza-se uma normalização das imagens originais seguida de uma segmentação. Faz-se a normalização de forma global a fim de garantir idealmente que os voxels estejam nas mesmas posições em todas as imagens, podendo assim obter um resultado confiável para a segmentação que divide a imagem em três novas imagens (substância branca,

cinza e LCR). Para este alinhamento, no entanto, não utiliza-se mais a imagem padrão T1.img (TAILAIRACH; TORNOUX,1988) (MAZZIOTTA et al., 1995), mas sim a primeira imagem que fora construída na etapa anterior de criação das imagens de referências, isto é, a imagem IRef1.img. A Figura 4.5 ilustra a imagem IRef1.img obtida neste trabalho. Pode-se observar que a imagem se apresenta bem suavizada, sendo que determinados detalhes que são possíveis visualizar nas imagens originais passam a não estar visíveis, deixando em destaque somente as principais estruturas do cérebro para fins de alinhamento como, por exemplo, o ventrículo.

Após essa segmentação inicial, realiza-se uma nova normalização conforme destacado anteriormente na Figura 4.4. Nesta etapa são calculados os parâmetros para que se possa fazer uma normalização específica para cada substância cerebral segmentada, tomando como base a imagem IRef2.img, construída nos experimentos anteriores. Utilizando os parâmetros de normalização calculados para cada substância, as imagens originais que descrevem o cérebro inteiro são pré-processadas novamente para gerar as análises estatísticas específicas para substância cinzenta, branca e LCR. A Figura 4.9 ilustra as novas etapas de pré-processamento das imagens antes da análise estatística. Neste novo pré-processamento das imagens, realiza-se a normalização de cada segmentação com base nos parâmetros calculados. As Figuras 4.6, 4.7 e 4.8 ilustram essa nova normalização das imagens utilizando a imagem de referência IRef2.img como modelo de alinhamento para um exemplo específico de substância cinzenta, substância branca e LCR, respectivamente.

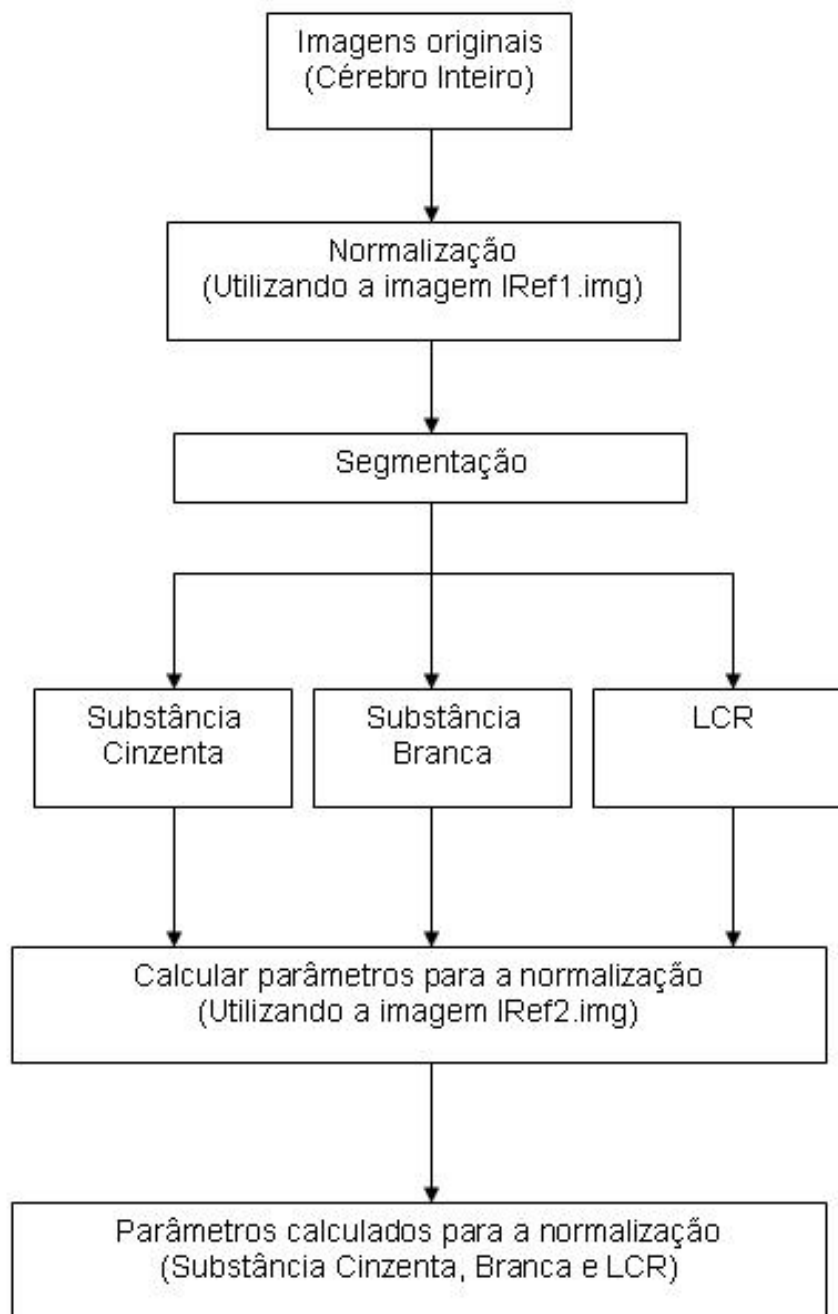


Figura 4.4 – Pré-Processamento de imagens.

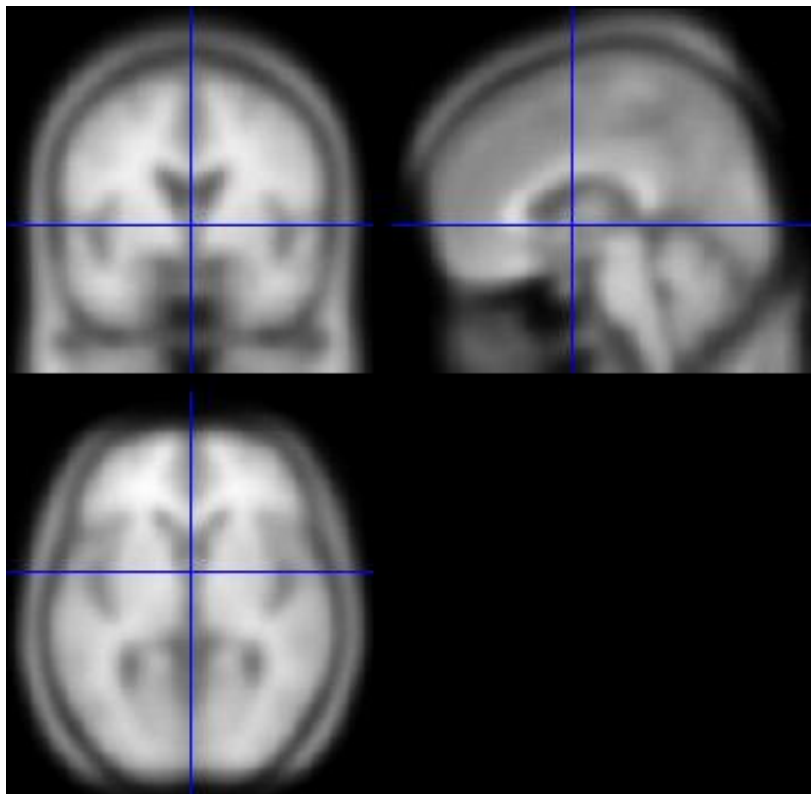


Figura 4.5 – Imagem de referência IRef1.img.



Imagem referência (IRef2.img)

Imagem do estudo normalizada

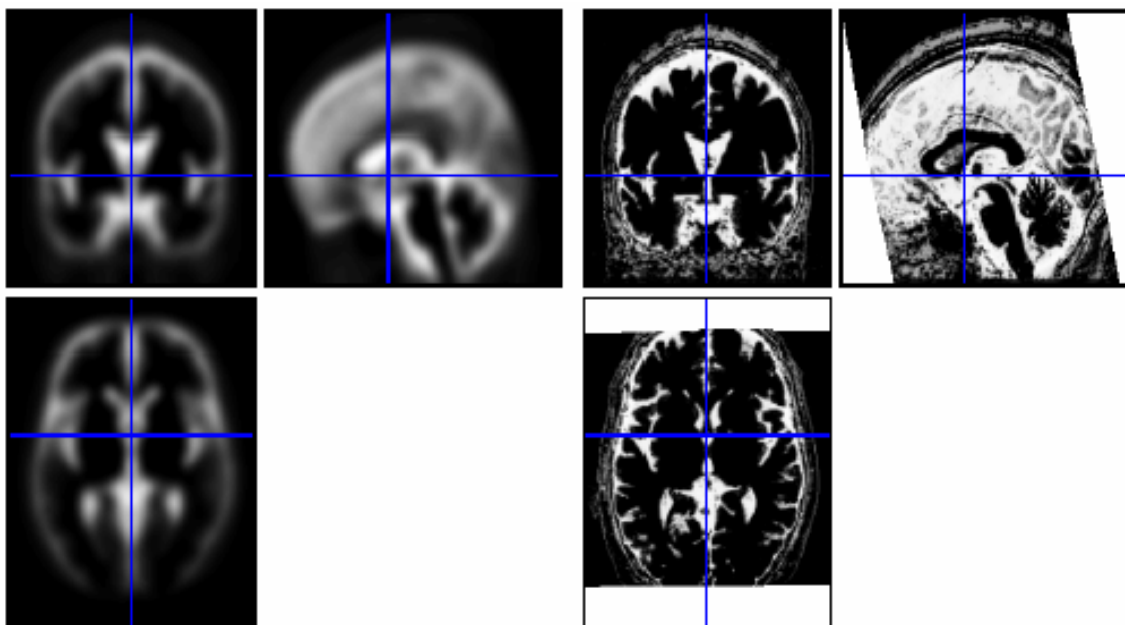


Figura 4.6 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem de massa cinzenta normalizada.

Imagem referência (IRef2.img)

Imagem do estudo normalizada

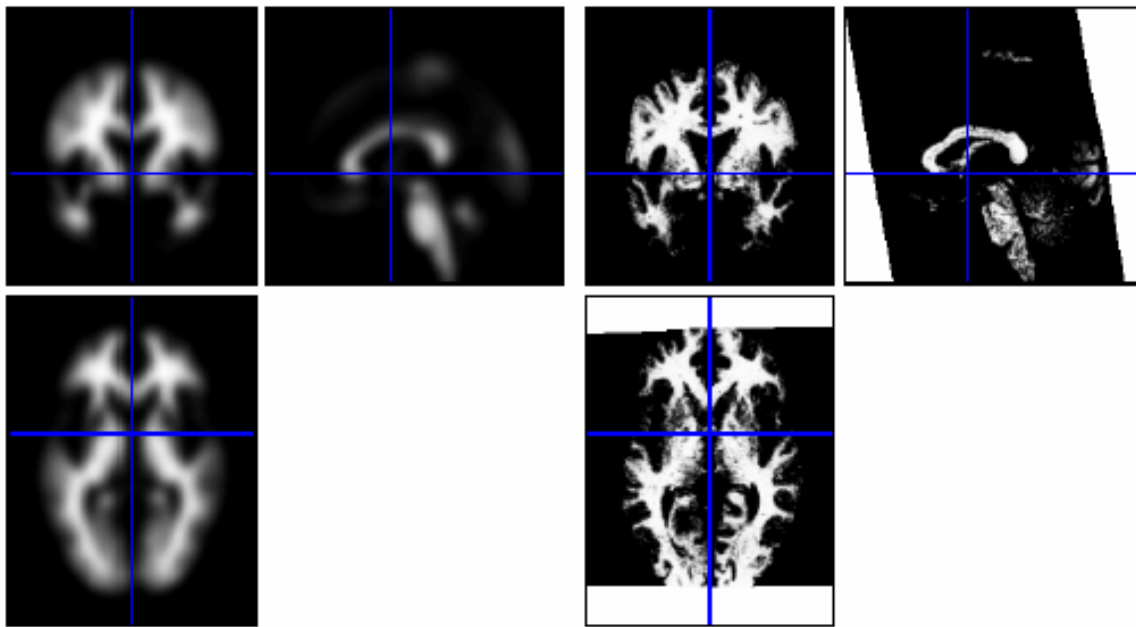


Figura 4.7 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem de massa branca normalizada.

Imagem referência (IRef2.img)

Imagem do estudo normalizada

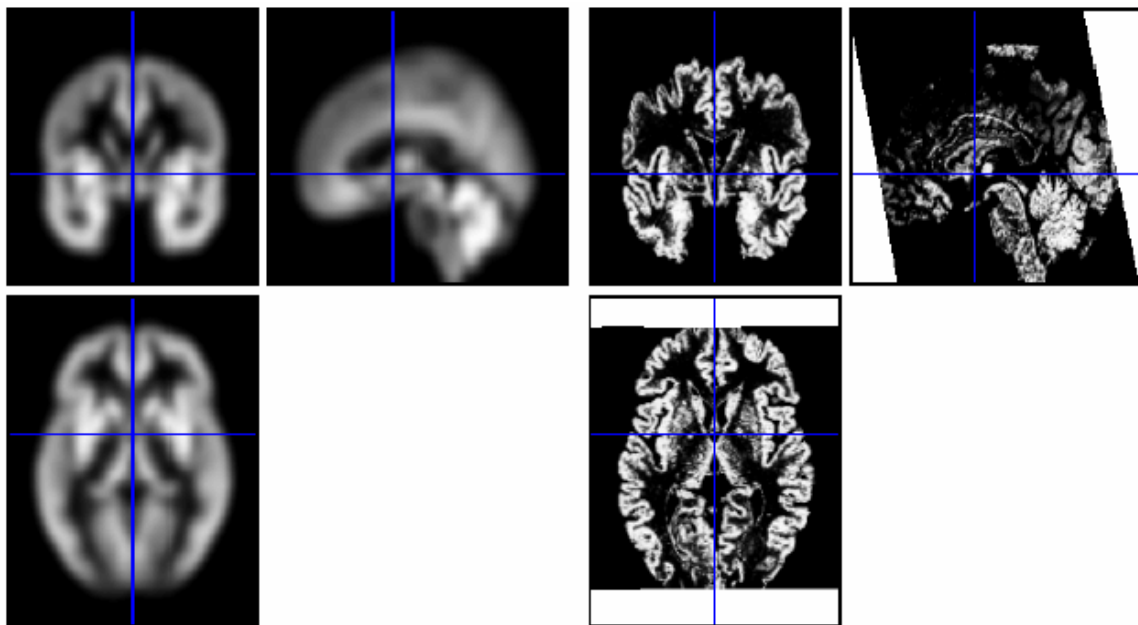


Figura 4.8 – Imagem de referência IRef2.img e um exemplo de imagem do LCR normalizado.

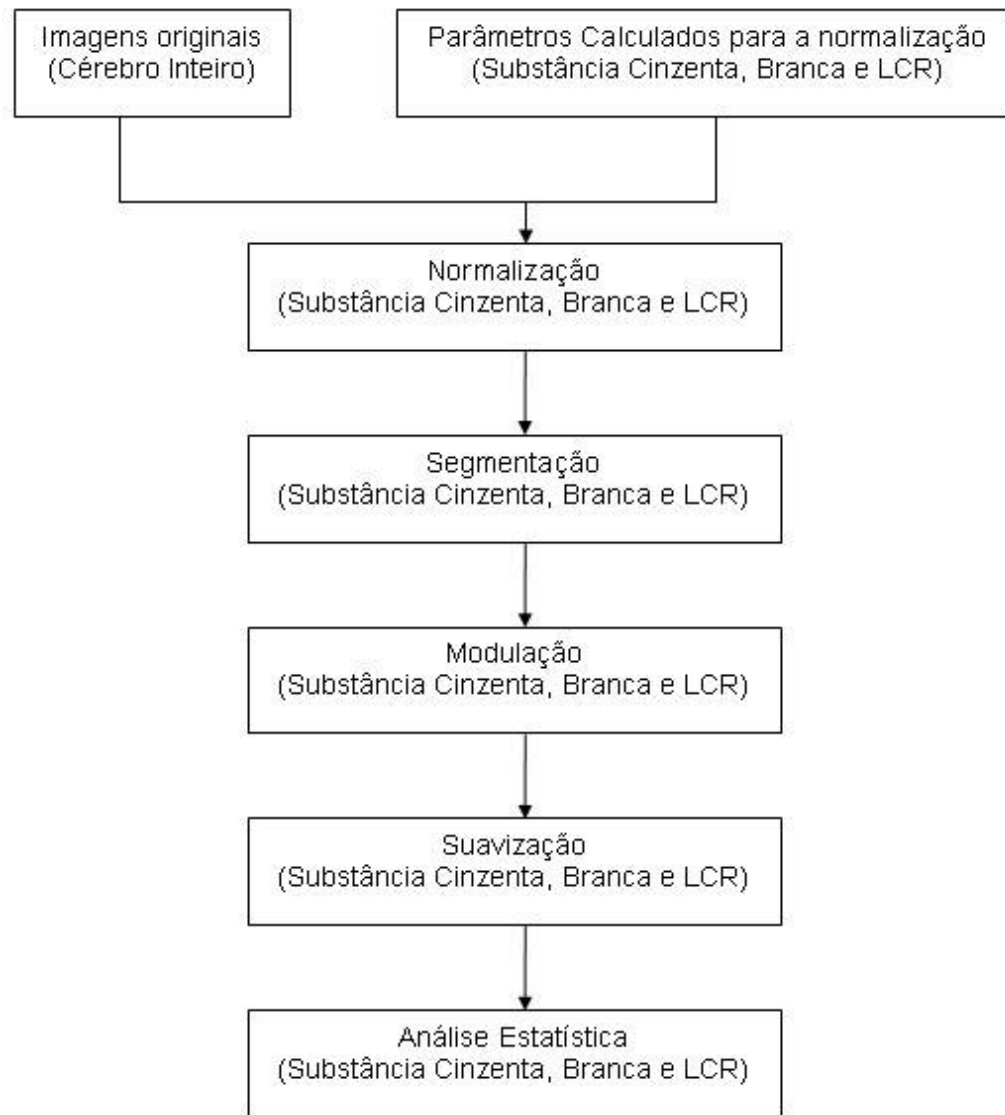


Figura 4.9 – Pré-Processamento final.

Conforme ilustrado na Figura 4.9, após a normalização aplica-se uma nova segmentação para que haja uma melhor separação das substâncias que serão analisadas. Neste pré-processamento final, adiciona-se a etapa de modulação e uma nova suavização, conforme demonstrado na Figura 4.9. A etapa de modulação tem a função de preservar e corrigir o volume de cada voxel em relação à segunda imagem de referência IRef2.img anteriormente

calculada (GOOD et al., 2001). Um exemplo referente à modulação em uma das imagens utilizadas no trabalho está ilustrado na Figura 4.10.

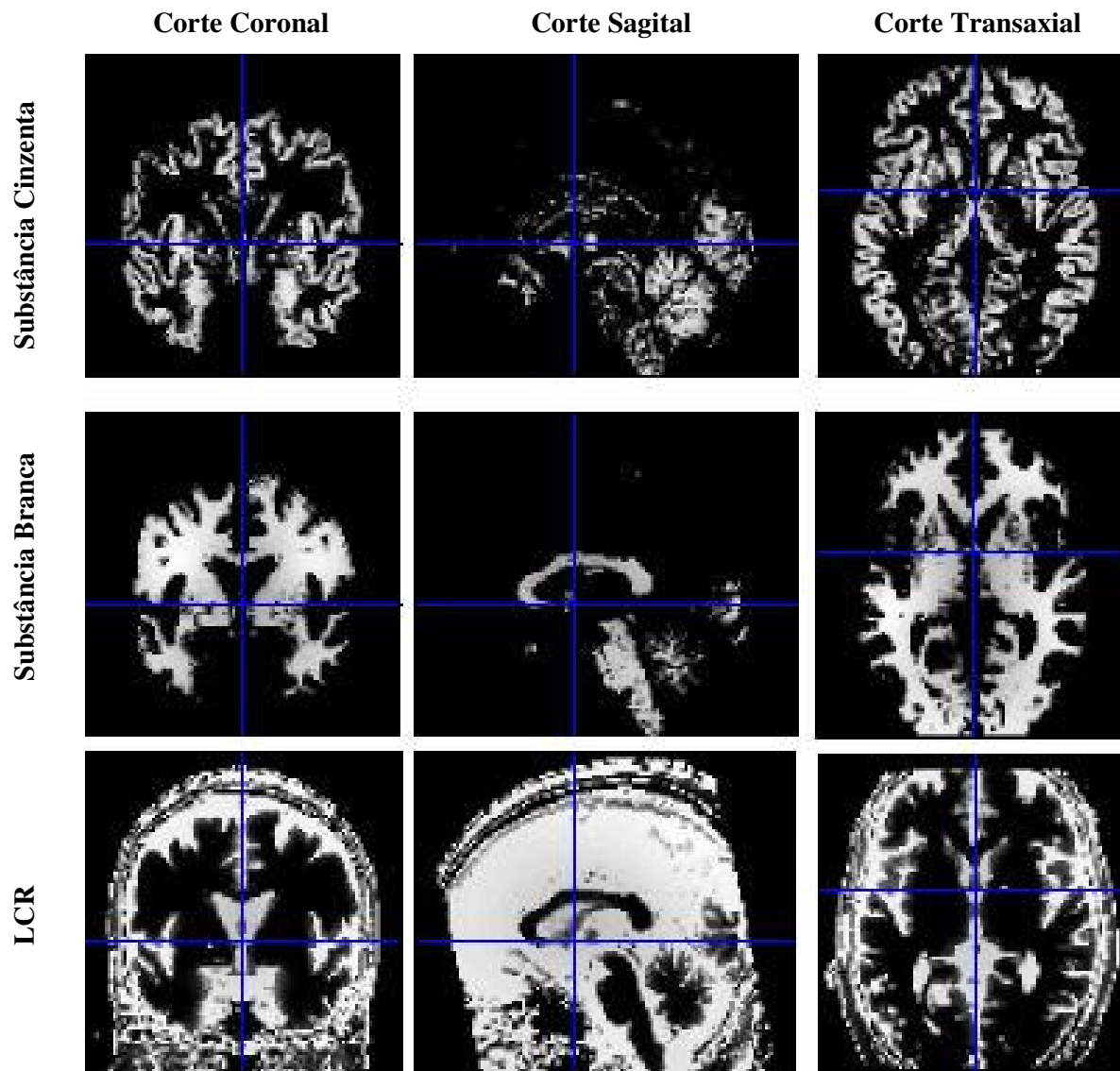


Figura 4.10 – Imagem cerebral modulada.

Conforme ilustrado na Figura 4.9, o último passo antes da análise estatística é a suavização. Nesta etapa eliminam-se eventuais ruídos contidos nas imagens e suavizam-se as bordas. Realizou-se a suavização com um filtro Gaussiano isotrópico de 12mm, pois de acordo com testes realizados (MECHELLI et al., 2005) (BUSATTO FILHO et al., 2003) esta especificação é a mais apropriada para uma posterior análise estatística das imagens do estudo

em questão. A Figura 4.11 mostra um exemplo de uma imagem do cérebro na qual foi realizado o processo de suavização.

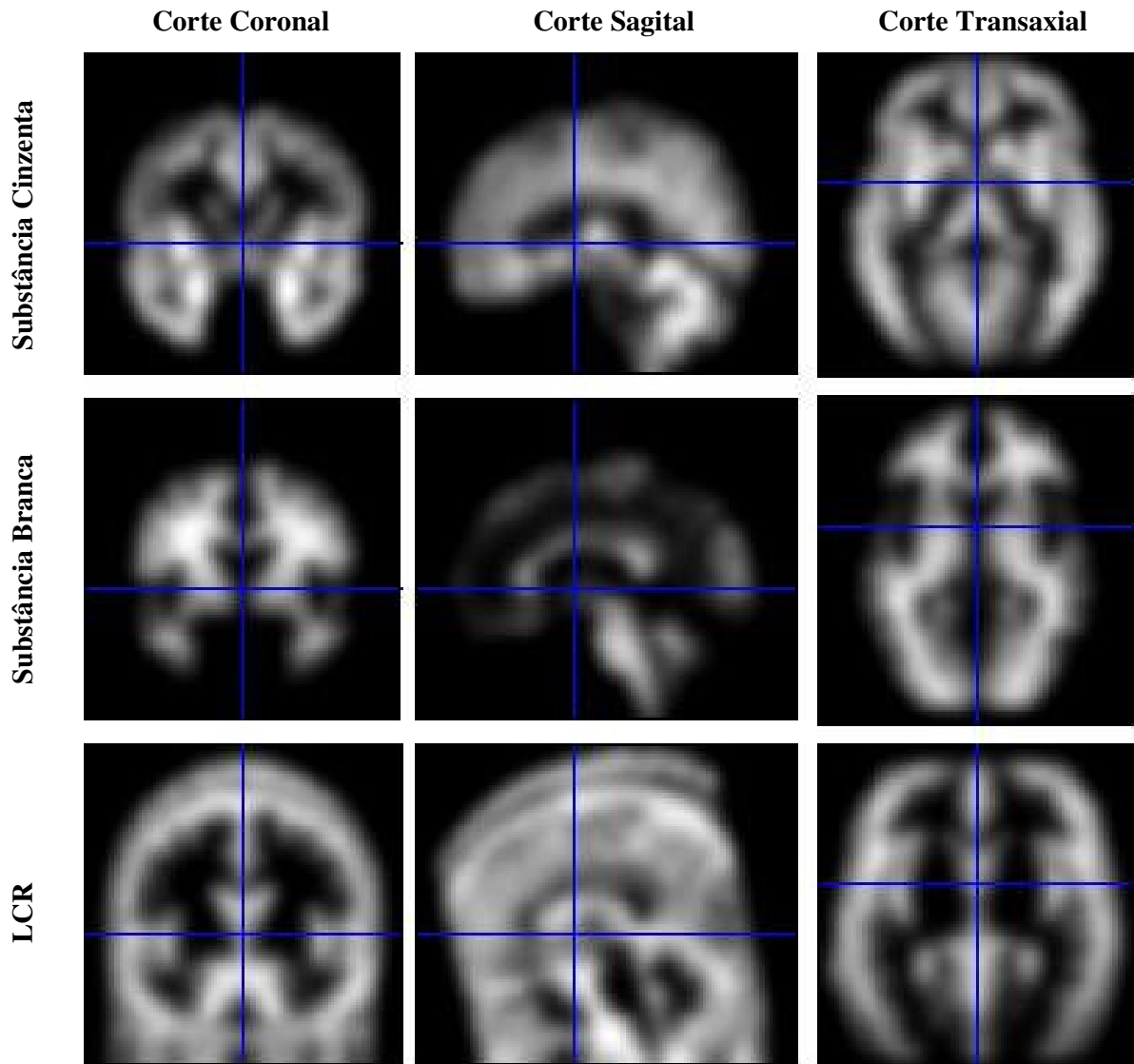


Figura 4.11 – Imagem cerebral suavizada.

Após o pré-processamento das imagens, realiza-se então a análise estatística univariada, conforme descrito no capítulo 3, sub-seção 3.1.2. Esta análise utiliza o teste  $t$  para encontrar diferenças entre os cérebros dos pacientes e controles analisados.

## 4.2.2 Análise Multivariada

Existem várias maneiras de se realizar o pré-processamento das imagens a fim de investigá-las por uma análise multivariada. Porém, para comparar as duas análises estatísticas (univariada e multivariada) por meio dos mesmos experimentos, esse pré-processamento foi realizado em duas etapas.

A primeira etapa se refere à criação das imagens modelos, que já foi apresentada na seção 4.2.1.1 e ilustrada na Figura 4.1. Realizamos então o mesmo pré-processamento inicial utilizado na preparação das imagens para a análise univariada. Assim, esse experimento realizado na análise multivariada utiliza a mesma imagem de referência que foi usada no experimento da análise univariada, ou seja, a imagem IRef1.img ilustrada anteriormente na Figura 4.5.

Uma vez definida a imagem de referência, precisa-se então normalizar as imagens originais com base na imagem IRef1.img. Este procedimento está ilustrado na Figura 4.12. A normalização realizou-se com a utilização do software SPM2, com a finalidade de alinhar globalmente todas as imagens em relação à imagem modelo criada na etapa anterior. Exemplos de uma imagem do cérebro original e uma imagem normalizada podem ser visualizados na Figuras 4.13 A e B.

Após a normalização, retirou-se o crânio de cada imagem utilizando o software MRicro (RORDEN; BRETT, 2000) com um limiar de operação igual a 0,40. Executa-se este procedimento para que a imagem seja composta somente do que realmente é relevante para a análise em questão, fazendo com que a quantidade de voxels das imagens diminua e também seja reduzida a quantidade de ruído de cada imagem. A imagem ilustrada na Figura 4.13 C é a mesma imagem cerebral ilustrada na Figura 4.13 A, só que após a retirada da caixa craniana.

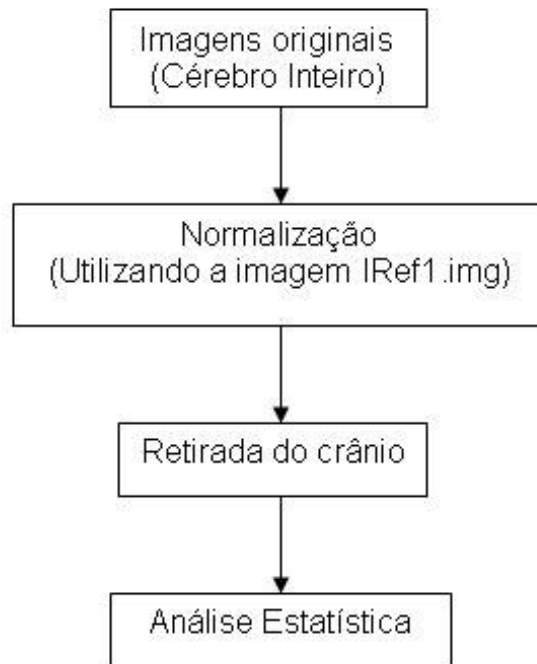


Figura 4.12 – Processamento das imagens para a análise estatística multivariada.

Após a preparação das 28 imagens utilizadas no experimento, as mesmas foram transformadas em vetores multi-dimensionais, formando uma matriz de dados. Ou seja, cada imagem originalmente tem o tamanho de 256X144X256 voxels, e após o pré-processamento das imagens, apresentado anteriormente, a dimensão de cada imagem foi reduzida para 91X109X91. Então concatena-se os 91X109X91 voxels para se formar um vetor linha de 902629 colunas. Logo teremos 28 linhas com 902629 colunas cada, sendo que cada linha representa uma imagem cerebral e cada coluna representa um voxel dessa imagem.



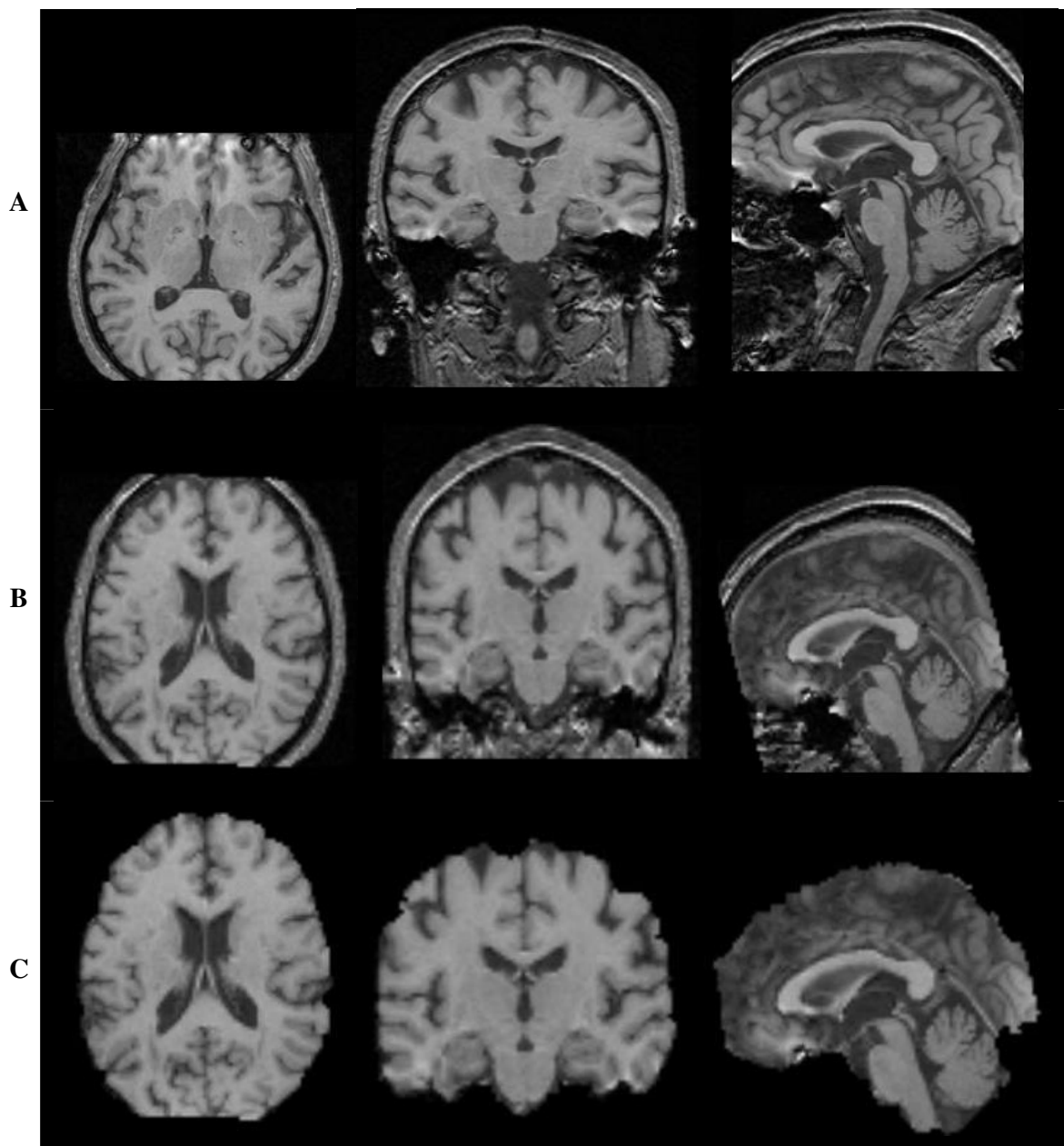


Figura 4.13 – Imagem do cérebro, sendo que a imagem A ilustra o cérebro original, a imagem B o cérebro normalizado e a C o cérebro após a retirada do crânio e tecidos extra-cerebrais.

A seguir será descrito o procedimento de manipulação matemática adotado, sendo que a matriz  $H$  contém todas as imagens concatenadas, conforme mostra a equação a seguir:

$$H = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \cdots & a_{1,902629} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \cdots & a_{2,902629} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{28,1} & a_{28,2} & \cdots & a_{28,902629} \end{bmatrix}_{28 \times 902629} \quad (4.1)$$

Depois da concatenação das imagens em uma matriz de dados multidimensionais, cria-se a matriz de transformação do PCA. A finalidade dessa matriz é a redução da dimensionalidade de cada imagem, restando somente as componentes principais das imagens. O cálculo dos componentes principais se resume, conforme descrito no capítulo 3, seção 3.2.1, em encontrar os autovetores e autovalores em relação à variação das imagens do estudo em questão. A variação das imagens se dá por meio da matriz de covariância  $\Sigma$ . Para isto, inicia-se com o cálculo da média global  $\bar{h}$ , que é a média de todas as imagens cerebrais do estudo, conforme calculado abaixo:

$$\bar{h} = [\bar{a}_1 \quad \bar{a}_2 \quad \bar{a}_3 \quad \bar{a}_{902629}], \quad (4.2)$$

onde  $\bar{a}_n$  é o valor médio do voxel  $n$ , sendo que  $n$  varia de 1 até 902629. O  $\bar{a}_n$  é calculado da seguinte forma:

$$\bar{a}_n = \frac{1}{28} \sum_{i=1}^{28} a_i, \text{ para } n=1,2,3,\dots,902629. \quad (4.3)$$

A imagem da média global de todas as imagens pode ser visualizada na Figura 4.14.



Figura 4.14 – Imagem da média global de todas as imagens cerebrais utilizadas neste trabalho.

Após o cálculo do vetor média  $\bar{h}$ , subtraímos esse vetor do conjunto de imagens  $H$ , formando assim a matriz  $Z$  abaixo:

$$Z = \begin{bmatrix} a_{1,1} - \bar{a}_1 & a_{1,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{1,902629} - \bar{a}_{902629} \\ a_{2,1} - \bar{a}_1 & a_{2,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{2,902629} - \bar{a}_{902629} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{28,1} - \bar{a}_1 & a_{28,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{28,902629} - \bar{a}_{902629} \end{bmatrix}_{28 \times 902629} \quad (4.4)$$

Essa matriz contém os dados que servirão de entrada para o cálculo das componentes principais. Em outras palavras, com o cálculo da média global foi obtido um único vetor com todas as características semelhantes das 28 imagens e quando se subtrai a média global das imagens originais, preserva-se somente as características individuais de cada imagem, ou seja, somente as informações relevantes para analisar as variações entre elas.

Depois de calculado a matriz  $Z$ , calcula-se a matriz de covariância  $\Sigma$ , sendo que  $\Sigma = Z^T Z$  (FUKUNAGA, 1990), e a dimensão da nova matriz é  $902629 \times 902629$ . Isso ocorre pois a matriz  $Z^T$  tem a dimensão de  $902629 \times 28$  e a matriz  $Z$  tem como dimensão  $28 \times 902629$ . Então, conforme descrito anteriormente na seção 3.2.3 do capítulo 3, depara-se com o problema de ter um número muito grande de variáveis (902629 voxels) acarretando uma impossibilidade de memória para calcular a matriz  $\Sigma$ . No entanto, podemos calcular a matriz de covariância da seguinte forma:  $\Sigma = ZZ^T$ , o que mudaria a dimensão para  $28 \times 28$

que é extremamente menor do que a dimensão anterior e permitiria o cálculo computacional correspondente (FUKUNAGA, 1990).

Então, tem-se a seguinte equação:

$$ZZ^T \varphi_i = \lambda_i \varphi_i, \quad (4.5)$$

onde  $\varphi_i$  são os autovetores e  $\lambda_i$  os autovalores correspondentes da matriz  $ZZ^T$ .

Multiplicando-se a Equação 4.5 por  $Z^T$  (FUKUNAGA, 1990), tem-se:

$$Z^T Z(Z^T \varphi_i) = \lambda_i (Z^T \varphi_i). \quad (4.6)$$

Logo, pode-se dizer que  $\phi_i = (Z^T \varphi_i)$  é o autovetor de  $\Sigma = Z^T Z$  com autovalor  $\lambda_i$ . Com isso é formada a matriz  $W_{pca}$  de transformação do PCA, a qual é composta por um conjunto  $\phi$  de autovetores, conforme descrito abaixo (FUKUNAGA, 1990):

$$W_{pca} = [\phi_1 \quad \dots \quad \phi_{27}] = \begin{bmatrix} \phi_{1,1} & \phi_{1,2} & \dots & \phi_{1,27} \\ \phi_{2,1} & \phi_{2,2} & \dots & \phi_{2,27} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_{902629,1} & \phi_{902629,2} & \dots & \phi_{902629,27} \end{bmatrix}_{902629 \times 27} \quad (4.7)$$

Conforme mencionado anteriormente, cada autovetor contém uma ou mais características cerebrais das imagens analisadas, podendo também ser visualizados no espaço original de imagens. Por meio da Tabela 4.1, pode-se verificar o autovalor correspondente de cada autovetor e a porcentagem de características existente nos autovetores. Além disso, a Figura 4.15 ilustra os três primeiros autovetores ou, de forma análoga aos trabalhos de reconhecimento de faces (KITANI; THOMAZ; GILLIES, 2006b) (KITANI; THOMAZ, 2007), os três primeiros autocérebros. Sendo que o primeiro autocérebro contém 32,05 % de todas as características dos dois grupos estudados, o segundo contém 4,98% e o terceiro contém 4,57%.

Tabela 4.1 – Tabela com os valores de cada autovalor e seu respectivo autovetor.

<b>Autovetor</b>	<b>Autovalor</b>	<b>Porcentagem</b>
1°	2,9008	32,05%
2°	0,4509	4,98%
3°	0,4134	4,57%
4°	0,3284	3,63%
5°	0,3174	3,51%
6°	0,3087	3,41%
7°	0,2909	3,21%
8°	0,2744	3,03%
9°	0,2591	2,86%
10°	0,2528	2,79%
11°	0,2431	2,69%
12°	0,2392	2,64%
13°	0,2343	2,59%
14°	0,227	2,51%
15°	0,2199	2,43%
16°	0,2121	2,34%
17°	0,2037	2,25%
18°	0,2015	2,23%
19°	0,1889	2,09%
20°	0,1848	2,04%
21°	0,1785	1,97%
22°	0,1724	1,90%
23°	0,1643	1,82%
24°	0,1602	1,77%
25°	0,1549	1,71%
26°	0,1472	1,63%
27°	0,122	1,35%
<b>Total</b>	<b>9,0508</b>	<b>100,00%</b>

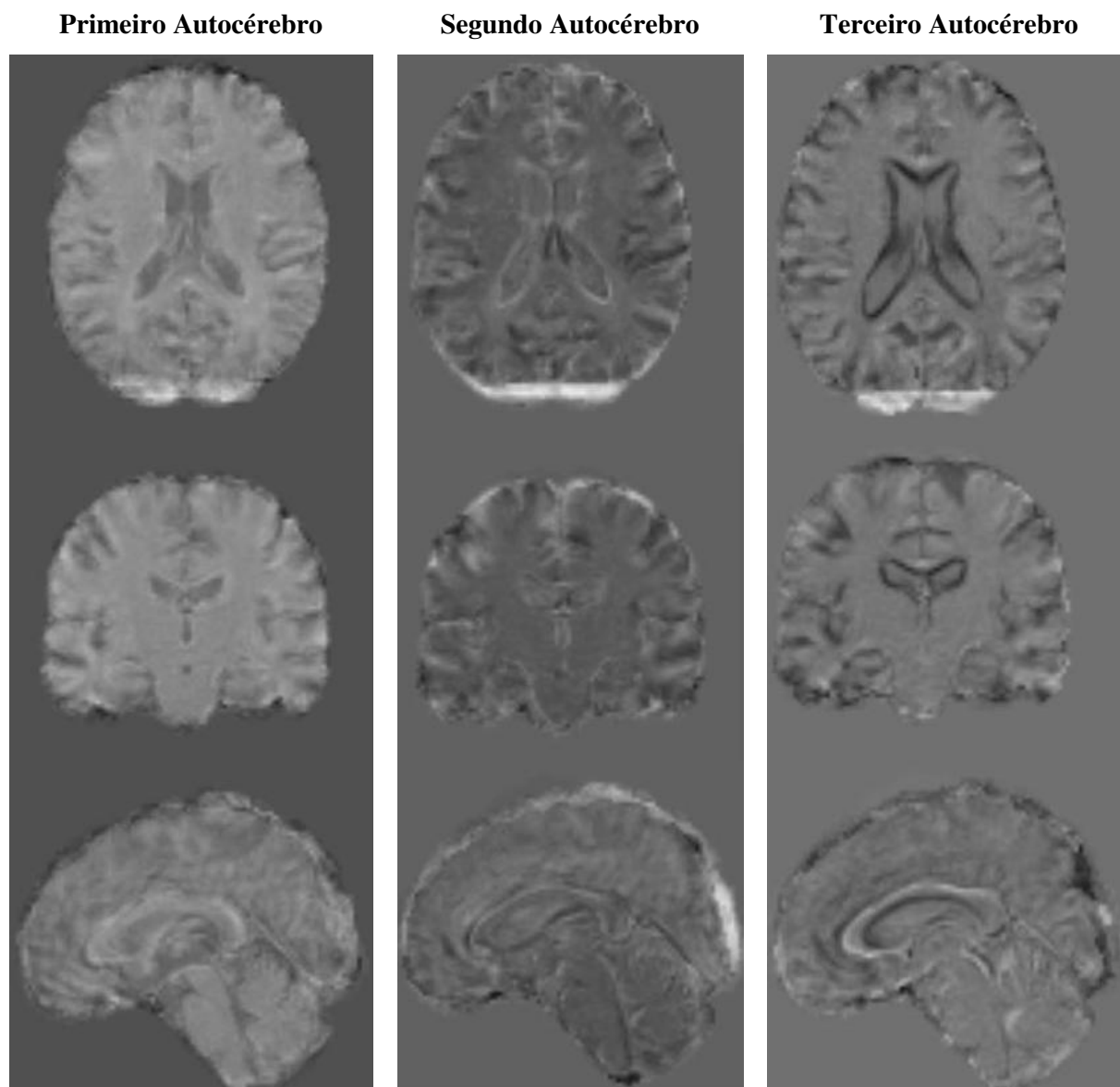


Figura 4.15 – Ilustração dos três primeiros autovetores.

Após o cálculo da matriz  $W_{pca}$ , as imagens originais podem ser projetadas em um novo espaço de dimensão menor. Esse novo espaço é formado pelas componentes principais. Aplica-se então a transformação PCA em relação a matriz  $Z$ , ou seja,

$$Z_{pca} = ZW_{pca} \quad (4.8)$$

Obtém-se, assim, uma matriz de dimensão 28X27, restando apenas as principais componentes das amostras. De acordo com Fukunaga (FUKUNAGA, 1990), a quantidade de autovetores nos casos em que o número de características é maior que o número de amostras é igual, no máximo, a quantidade de amostras – 1, ou seja, neste caso a quantidade de autovetores não nulos é 27.

Conforme descrito no capítulo 3, apesar da técnica PCA reduzir a dimensionalidade e encontrar os autovetores onde existem as maiores variâncias, não é possível separar as imagens em classes distintas. Então após a utilização do PCA, aplica-se a técnica MLDA (THOMAZ; GILLIES, 2005b) para maximizar a separação entre os grupos existentes no estudo. A equação abaixo descreve a aplicação do MLDA, sendo  $W_{mlda}$  a matriz de transformação correspondente:

$$Z_{mlda} = Z_{pca}W_{mlda} \quad (4.9)$$

Após a projeção das imagens no hiperplano MLDA, pode-se reconstruir as informações mais discriminantes conforme mostrado pelo modelo estatístico PCA+MLDA, que está ilustrado na Figura 3.4 na parte de Análise Visual. Na Figura 4.16 visualiza-se os desvios padrões em torno das médias dos grupos de controles e pacientes, sendo que o ponto destacado com o triângulo se refere à fronteira de decisão do método multivariado considerando-se probabilidades a priori e custos de erros de classificação iguais para os dois grupos. Os círculos são os desvios padrões referentes ao grupo de controles em relação à média do próprio grupo ( $M_c$ ), e os quadrados são os desvios referentes ao grupo de pacientes em relação à média do próprio grupo ( $M_p$ ). O eixo Y do primeiro gráfico da Figura 4.16 indica o índice das imagens de cada grupo, sendo somente um modo melhor de ilustrar o espalhamento, pois todas as imagens estão projetadas em uma única base do eixo X, que seria equivalente ao ponto 0 do eixo Y. Já no segundo gráfico da Figura 4.16 ilustra-se o espalhamento dos dois grupos em forma de distribuições gaussianas.

Então teremos:

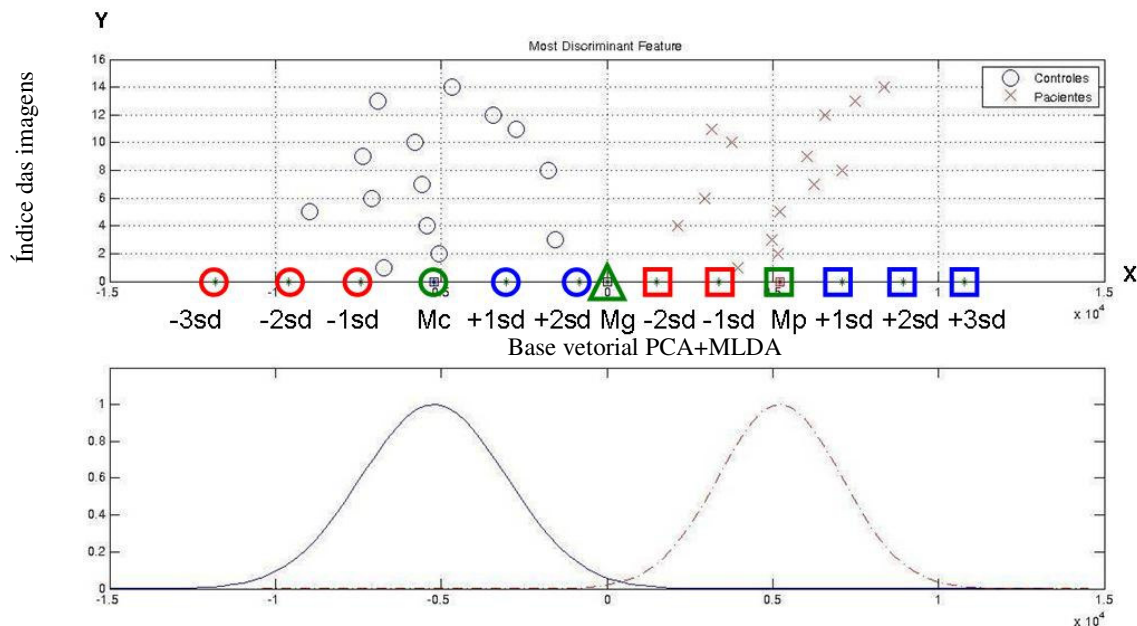


Figura 4.16 - Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes. O triângulo destaca a fronteira de decisão, os círculos são os desvios do grupo de controle e os quadrados os do grupo de paciente.

De acordo com o processo de análise multivariada descrito na Figura 3.4 do capítulo anterior, para a reconstrução destes pontos multidimensionais do espaço discriminante em imagem no espaço original, deve-se multiplicar um ponto particular  $Y$  no espaço mais discriminante pela matriz transposta do MLDA, ou seja,

$$Z_A = YW_{mla}^T, \quad (4.10)$$

o ponto  $Y$  é referente a um ponto existente na base vetorial encontrada no  $Z_{mla}$ , conforme ilustrado anteriormente na Figura 3.4.



Com isso, obtém-se  $Z_A$ , que é o vetor que contém as informações mais expressivas do ponto escolhido para ser reconstruído. Após isso, multiplica-se  $Z_A$  pela matriz transposta do PCA, conforme a equação abaixo:

$$Z_B = Z_A W_{pca}^T \quad (4.11)$$

O vetor  $Z_B$  é formado pelas características mais discriminantes da imagem que está sendo reconstruída. Então, para finalizar, soma-se a média global das imagens para reconstrução da imagem. A Equação 4.12 ilustra este processo,

$$Z_C = Z_B + \bar{h}, \quad (4.12)$$

onde  $Z_C$  é a imagem reconstruída. Este foi o procedimento adotado para reconstruir as imagens cerebrais utilizadas neste trabalho. É importante mencionar que foram reconstruídas 13 imagens no total, sendo uma para cada ponto destacado no primeiro gráfico da Figura 4.16.

### 4.3 Comentários Adicionais

Por meio dos procedimentos descritos neste capítulo, verificou-se que nos experimentos da análise univariada existem os procedimentos de segmentação, suavização e modulação. Estes procedimentos não são empregados nos experimentos da análise multivariada que, por sua vez, realiza além da normalização, somente a retirada do crânio de todas as imagens. Essa diferença de pré-processamento das imagens acontece inicialmente porque a análise univariada analisa cada substância e voxel separadamente, e por causa dessa divisão faz-se necessária a suavização das bordas para melhorar a análise que compara a intensidade de cada voxel para encontrar as diferenças entre os grupos. Já a análise multivariada é realizada de forma global, então não existe a necessidade do pré-processamento para tratar cada substância cerebral separadamente para análise.

Com relação a questão computacional, a análise multivariada exige mais memória do computador enquanto a análise univariada consome mais tempo de processamento. Essa diferença computacional ocorre porque na análise univariada cada voxel é comparado separadamente, exigindo mais tempo e menos memória, enquanto na análise multivariada analisa-se o cérebro inteiro, ou seja, todos os voxels simultaneamente, exigindo mais memória, porém menos tempo. A diferença destacada acima ilustra-se na Tabela 4.2, onde verifica-se que na análise univariada o tempo de processamento foi de aproximadamente 7 horas e 58 minutos e 42 segundos, sendo que foram realizados nesse tempo a fase de criação dos templates, o pré-processamento das imagens e a análise estatística. Na análise multivariada o tempo total para a realização da análise com um pré-processamento equivalente foi de aproximadamente 2 horas 46 minutos e 25 segundos, onde neste tempo realizou-se a criação do template, a normalização, extração do crânio e a análise estatística. Cabe salientar que ambas análises foram realizadas no mesmo computador, um Dell Precision PWS 390 64 bits, com processador Intel Duo Core 1.86GHz, com 2 GB de memória Ram e 148 GB de Disco rígido; tendo como sistema operacional o Windows XP Professional com Service Pack 2.

No próximo capítulo serão apresentados os resultados dos experimentos deste trabalho, bem como a comparação entre os resultados obtidos pelas análises univariada e multivariada.

Tabela 4.2 – Tabela com os tempos das análises univariada e multivariada, e a comparação dos mesmos.

<b>Análise Univariada</b>		<b>Análise Multivariada</b>	
<b>Criação do Template</b>		<b>Criação do Template</b>	
Normalização	19 min e 20 seg	Normalização	19 min e 20 seg
Segmentação	1h 46 min e 30 seg	Segmentação	1h 46 min e 30 seg
Suavização	11 min e 20 seg	Suavização	11 min e 20 seg
Média	3 min	Média	3 min
Somatório	1 min	-	-
Suavização	30 seg	-	-
<b>Sub-TOTAL</b>	<b>2 h 21 min 40 seg</b>	<b>Sub-TOTAL</b>	<b>2 h 20 min 10 seg</b>
<b>Pré-Processamento</b>		<b>Pré-Processamento</b>	
Normalização	19 min e 20 seg	Normalização	19 min e 20 seg
Segmentação	1h 46 min e 30 seg	Retirada do crânio	6 min
Cálculo dos Parâmetros	58 min	-	-
Normalização	18 min 30 seg	-	-
Segmentação	1h 35 min 42 seg	-	-
Modulação	16 min 12 seg	-	-
Suavização	2 min 48 seg	-	-
<b>Sub-TOTAL</b>	<b>5 h 17 min 2 seg</b>	<b>Sub-TOTAL</b>	<b>25 min 20 seg</b>
<b>Análise Estatística Univariada</b>		<b>Análise Estatística Multivariada</b>	
Análise Estatística	20 min	Análise Estatística	55 seg
<b>Sub-TOTAL</b>	<b>20 min</b>	<b>Sub-TOTAL</b>	<b>55 seg</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7 h 58 min 42 seg</b>	<b>TOTAL</b>	<b>2h 46 min 25 seg</b>

## 5 RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e comparados os resultados obtidos nos experimentos realizados com as análises univariada e multivariada. As imagens tridimensionais que ilustram esses resultados são apresentadas nos três cortes cerebrais padrões adotados nos capítulos anteriores, ou seja, cortes sagital, coronal e transaxial.

### 5.1 Análise Univariada

Após o pré-processamento das imagens originais descrito na seção anterior, foram gerados os resultados estatísticos das diferenças entre os grupos para cada segmento. Obteve-se esses resultados utilizando-se três diferentes níveis de significância:  $p=0,05$ ;  $p=0,01$  e  $p=0,001$ . Assim, pode-se avaliar a diferença entre os níveis de significância e qual será o valor de  $p$  mais apropriado para o estudo em questão.

Nos resultados que serão apresentados, referentes às substâncias cinzenta e branca, serão visualizadas as diferenças em algumas regiões do cérebro nas quais houve redução no paciente em relação ao controle, e na análise do LCR serão visualizados os locais onde os sulcos que contém o LCR aumentaram nos pacientes em relação aos cérebros de controle.

Inicialmente, ilustra-se na Figura 5.1 os resultados obtidos das análises estatísticas realizadas no segmento de substância cinzenta para os três valores distintos de  $p$ . Pode-se visualizar que quanto menor o valor de  $p$ , menos diferenças são encontradas entre os grupos. As principais diferenças estatísticas entre os grupos são apresentadas no giro fusiforme (lobo temporal), indicado nas regiões 3 e 8; giro temporal superior, apontado na região 2; cerebelo que é mostrado na região 3; amígdala, indicado na região 1, e giro para-hipocampal apontado na região 4. Estas regiões são responsáveis pelas seguintes funções cerebrais humanas: compreensão da linguagem, memória, emoção e equilíbrio.

De forma análoga, a Figura 5.2 ilustra os resultados obtidos nas análises estatísticas da substância branca. Pode-se observar que, neste caso, as principais diferenças entre os grupos se encontram nas regiões do giro para-hipocampal, mostrado nas regiões 9 e 10; corpo caloso que é ilustrado na região 5; sulco central que está marcado pelo ponto 6, lobo frontal e occipital que estão destacados na região 7. Essas áreas coordenam as seguintes funções cerebrais: memória e emoção que se localizam acima do corpo caloso, visão e coordenação motora. Nestes resultados percebe-se ainda que houve uma grande diminuição das áreas que representam a memória e a emoção, principais funções sintomáticas da doença de Alzheimer.

Por fim, os resultados das análises feitas com o LCR entre os grupos de pacientes e controles estão ilustrados na Figura 5.3. Assim como nas análises realizadas anteriormente, verifica-se que o valor de  $p$  influencia os resultados de tal forma que quanto maior esse valor mais regiões são identificadas com diferenças entre os grupos estudados, porém com um nível de incerteza estatística maior. De acordo com a Figura 5.3, observa-se que as principais diferenças se encontram nas regiões do giro do cíngulo que é mostrado na região 11; *fasciculus longitudinalis inferior* (lobos occipital e temporal, ventrículo lateral), indicado na região 13 e giro fusiforme (lobo temporal), o qual é apontado na região 12. Tais regiões respondem pelas funções de memória, emoção, visão e sincronização motora. Conforme discutido no capítulo anterior, tais funções são consistentemente afetadas pela desordem cerebral de Alzheimer.

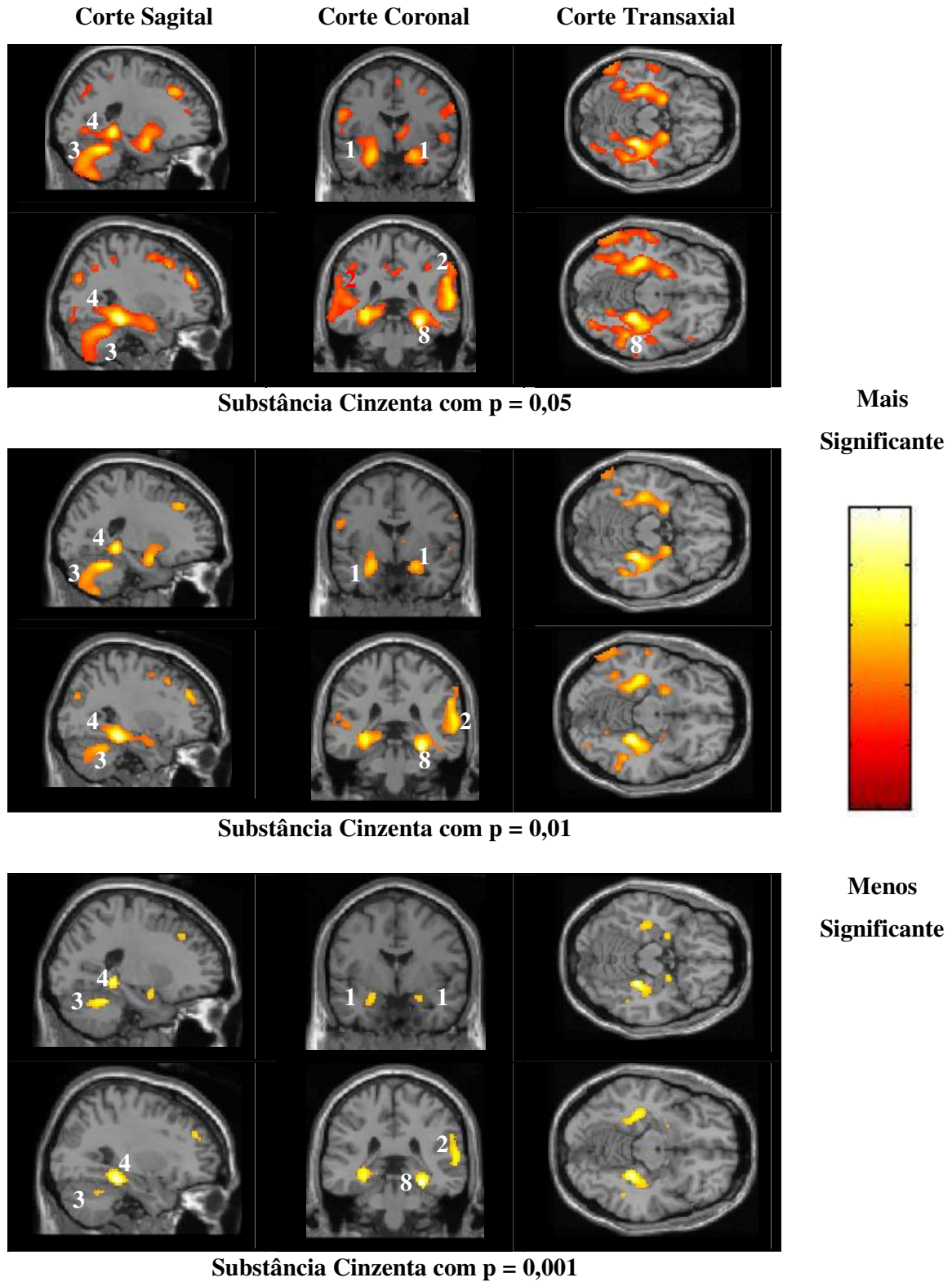


Figura 5.1 – Análise da substância cinzenta.

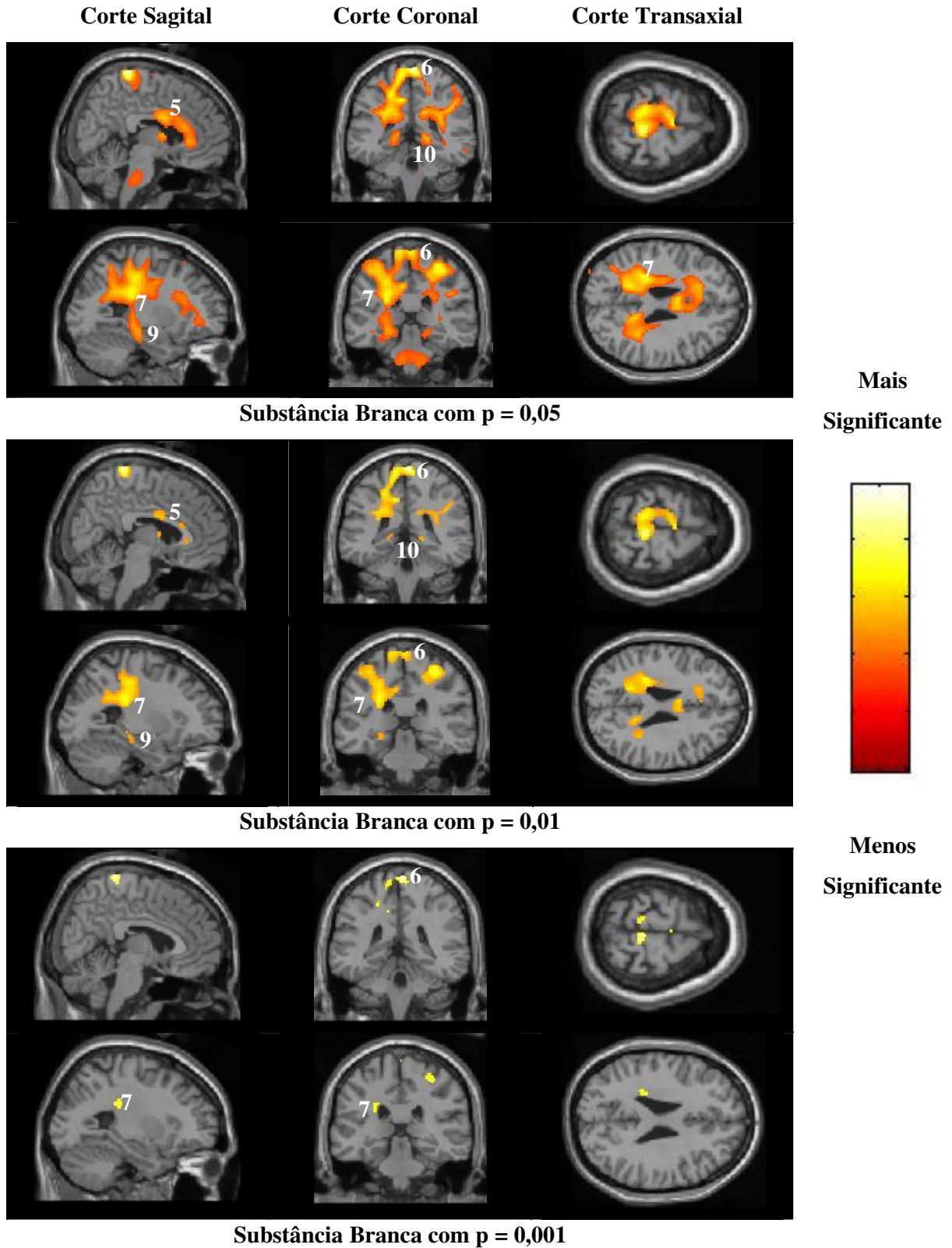


Figura 5.2 – Análises da substância branca.

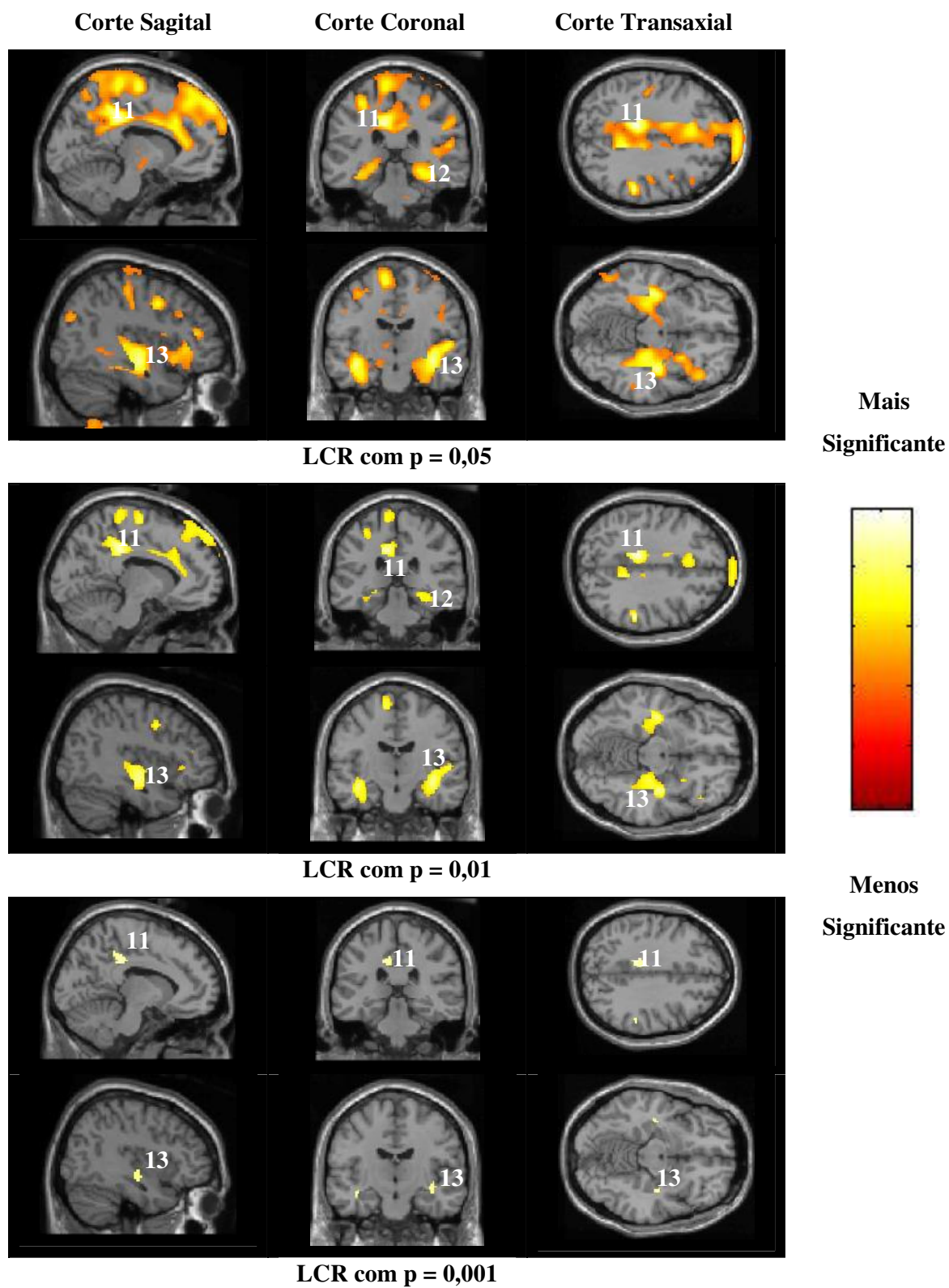


Figura 5.3 – Análises do LCR.



## 5.2 Análise Multivariada

A análise multivariada vai além da detecção das diferenças cerebrais existentes entre os cérebros dos grupos em questão. Esta análise também separa as imagens nos grupos correspondentes. Neste trabalho essa separação é feita entre os grupos de controles e pacientes.

Na Figura 5.4 pode-se visualizar novamente, conforme mostrado no capítulo anterior, a separação realizada entre os grupos. Ilustra-se o grupo de controle pelos círculos e o grupo de paciente pelas cruzes. Cada grupo é composto de 14 imagens cerebrais, as mesmas utilizadas na análise univariada. A fronteira de decisão entre os grupos está delimitada pela linha de separação caracterizada pelo ponto 0 no gráfico. Além disso, a Figura 5.4 apresenta a estimativa da distribuição gaussiana de cada grupo.

Por meio dessa figura, verifica-se que há imagens de controles e pacientes que estão mais nas extremidades e outras próximas a linha divisória. Além da separação dos grupos, esse gráfico pode auxiliar o procedimento de diagnóstico realizado por um especialista na área médica. Por exemplo, a terceira imagem de controle é a que mais se aproxima (dentro do grupo de controle) da linha divisória entre controles e pacientes. Assim, segundo este modelo estatístico, o médico poderia conceder uma maior atenção a essa pessoa, e quem sabe até se antecipar às manifestações de uma possível doença de Alzheimer.

As imagens que estão mais nas extremidades e as mais próximas da linha divisória estão ilustradas nas Figuras 5.5 e 5.7 respectivamente. A Figura 5.5 ilustra as imagens que estão nas extremidades, sendo uma do grupo de controle e outra do grupo de paciente, sendo que a Figura 5.5A é a quinta imagem cerebral classificada no grupo controle, e a Figura 5.5B ilustra a décima quarta imagem classificada no grupo paciente. Essas mesmas imagens cerebrais podem ser visualizadas nos três cortes em uma comparação na Figura 5.6. Esta figura mostra a comparação ilustrando o cérebro do controle na metade cerebral esquerda e o cérebro do paciente na metade cerebral direita.

Já a Figura 5.7A ilustra a terceira imagem cerebral classificada no grupo controle, e a Figura 5.7B ilustra a quarta imagem classificada no grupo paciente. Essas imagens são as imagens que estão mais próximas do limiar que divide os grupos de acordo com o modelo multivariado investigado. Nesta figura verifica-se que a imagem do paciente tem os ventrículos pequenos, sendo menores do que os ventrículos da imagem do controle, isso

ocorre porque cada indivíduo tem uma estrutura cerebral diferente, e a análise busca classificar e separar as imagens de acordo com as mudanças ocorridas por causa da doença, e não por particularidades estruturais do cérebro de cada indivíduo. Também vale salientar que por causa disso é importante realizar a análise estatística das imagens com um conjunto de amostras, e não somente com uma amostra de cada grupo.

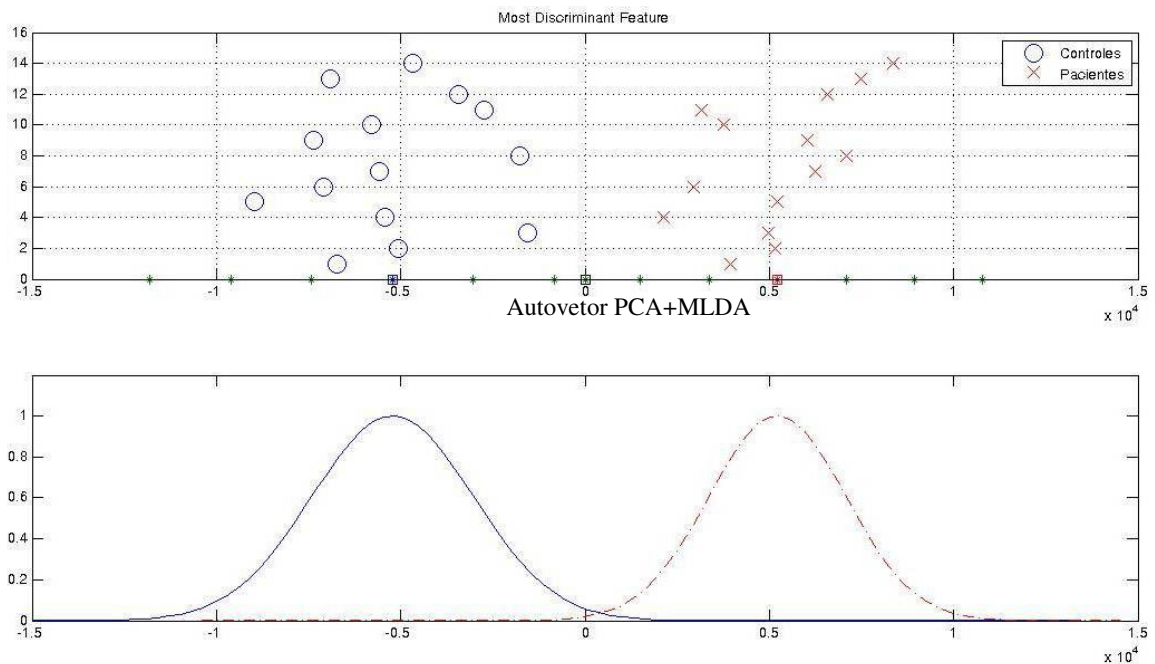


Figura 5.4 – Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes, e a distribuição gaussiana desta classificação ocorrida.

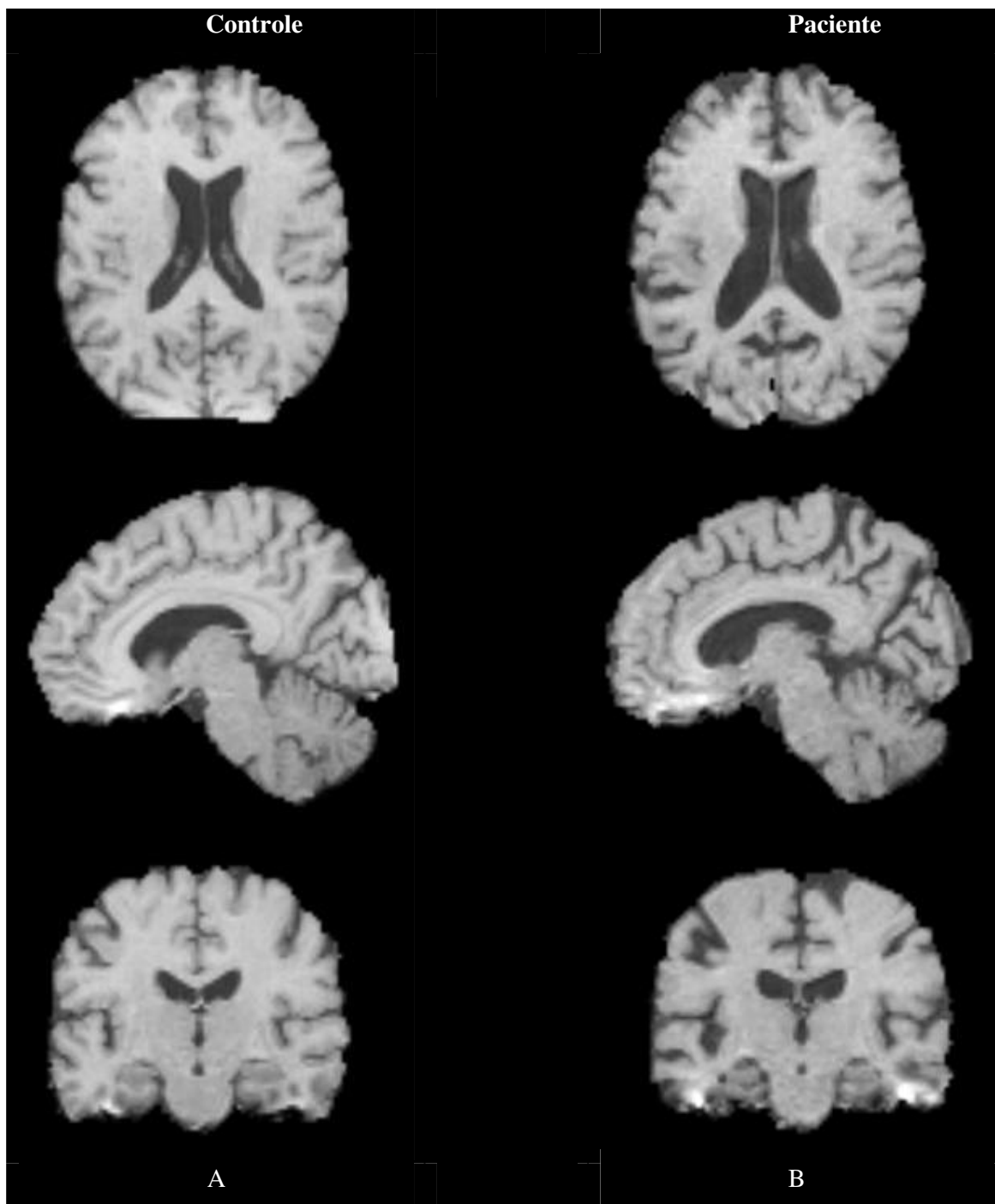


Figura 5.5 – As ilustrações acima são as imagens de controle e paciente que estão nas extremidades. Sendo que a imagem A é a quinta imagem do grupo de controles relacionada na Figura 5.4. Já a imagem B é a décima quarta imagem do grupo de pacientes também ilustrada na Figura 5.4.

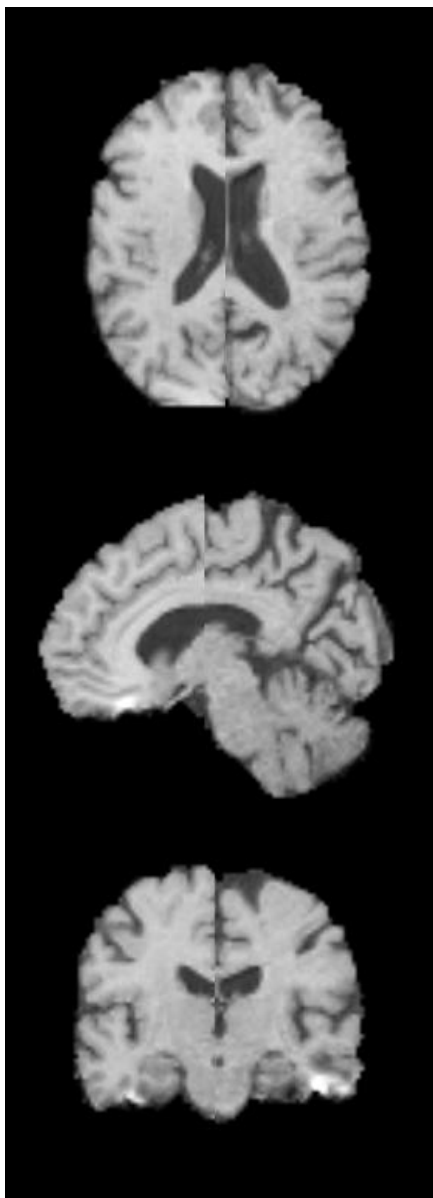


Figura 5.6 - Comparação entre o cérebro do controle e do paciente. O cérebro ilustrado está dividido ao meio, sendo que a metade da esquerda ilustra o cérebro do controle e a metade da direita ilustra o cérebro do paciente.

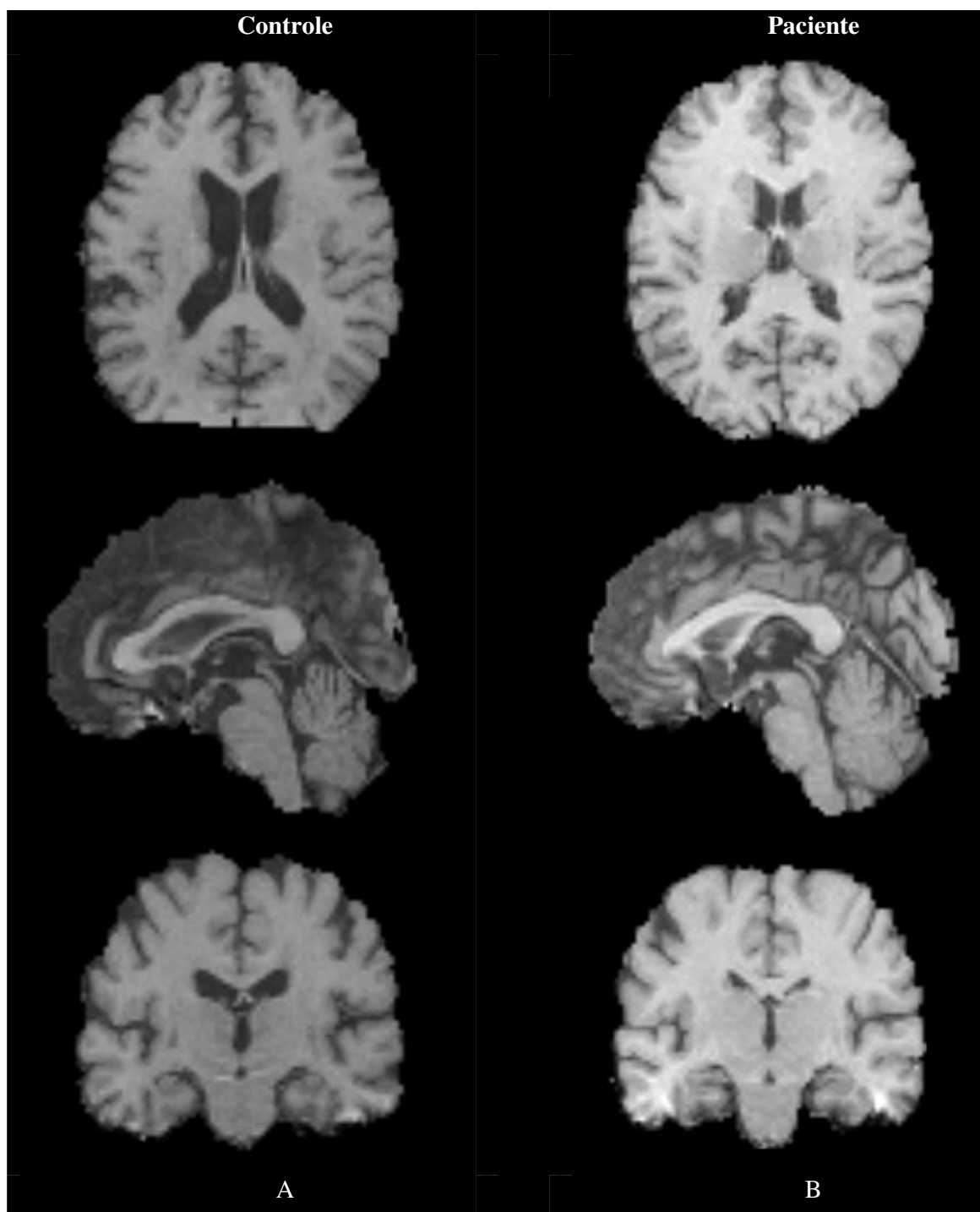


Figura 5.7 – As figuras A e B são as imagens de controle e paciente que estão mais próximas da fronteira de decisão, ou seja, que estão próximas a linha que separa os dois grupos. A figura de controle está representada pela imagem A, a qual é a terceira imagem do grupo de controles ilustrado na Figura 5.4. A figura B ilustra uma imagem do grupo de pacientes, e essa imagem é a quarta imagem do grupo, a qual foi ilustrada também na Figura 5.4.

Os resultados da análise multivariada revelaram diferenças nos ventrículos, hipotálamo, hipocampo entre outros. Essas diferenças serão discutidas com mais detalhes a seguir. As imagens de controles ilustradas a seguir são referentes ao ponto de 3 desvios a esquerda da média do grupo de controles, e as imagens de pacientes que serão ilustradas estão localizadas três desvios a direita da média do grupo de pacientes. Ou seja, no gráfico ilustrado na Figura 5.8, pode-se visualizar a marcação indicada pelos triângulos que se referem a média de cada grupo. Os pontos de reprodução das imagens estão demarcados pelo círculo no grupo de controles, e em relação ao grupo de pacientes pelo quadrado. Estas demarcações ilustram a localização de três desvios em relação a média de cada grupo, e representam estatisticamente as características mais discriminantes entre os grupos de controles e pacientes capturados pelo modelo multivariado.

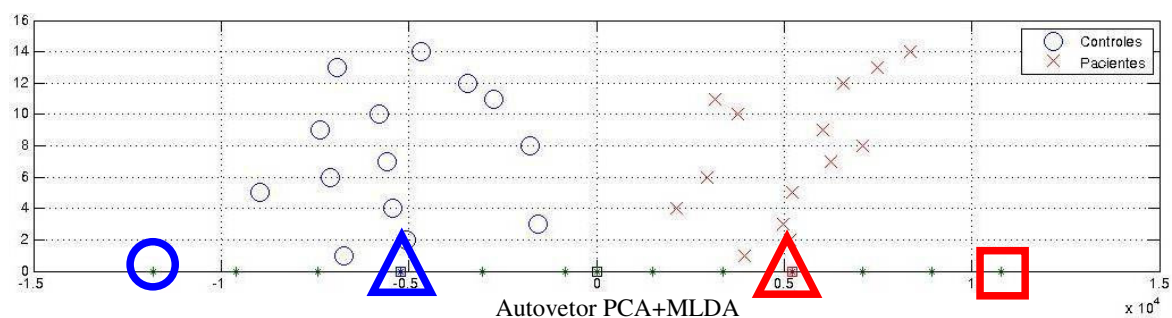


Figura 5.8 – Gráfico da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes.

Por meio dos cortes coronal e transaxial verifica-se com mais clareza as alterações sofridas no ventrículo. As ilustrações das Figuras 5.9 e 5.10, mostram pela marcação da letra A, as diferenças ventriculares entre controles e pacientes, que foram encontradas pela análise multivariada. Na Figura 5.10 foram utilizadas as linhas denominadas linhas de contorno, ou também conhecidas como *isolines*<sup>1</sup>, para delimitar as áreas estudadas em questão, e com a ajuda dessa delimitação é possível verificar o alargamento ventricular nos pacientes, indicado pela letra A.

<sup>1</sup> Isoline é a linha de contorno da imagem. Para que possa ser traçada, é utilizada a variação da coloração de cinza.

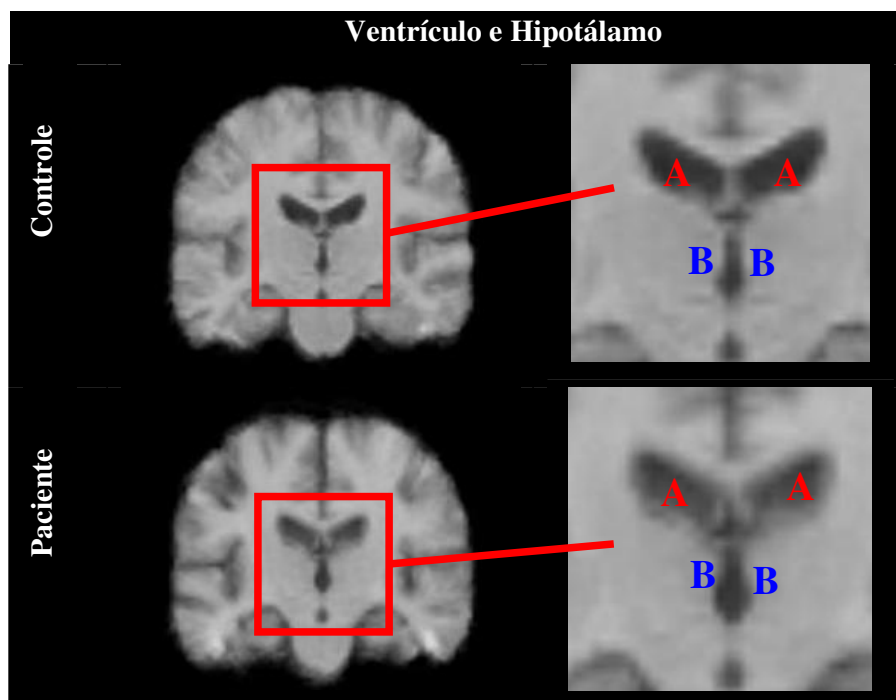


Figura 5.9 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na região do ventrículo e do hipotálamo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. Sendo que o ventrículo está destacado com a letra A, e o hipotálamo com a letra B.

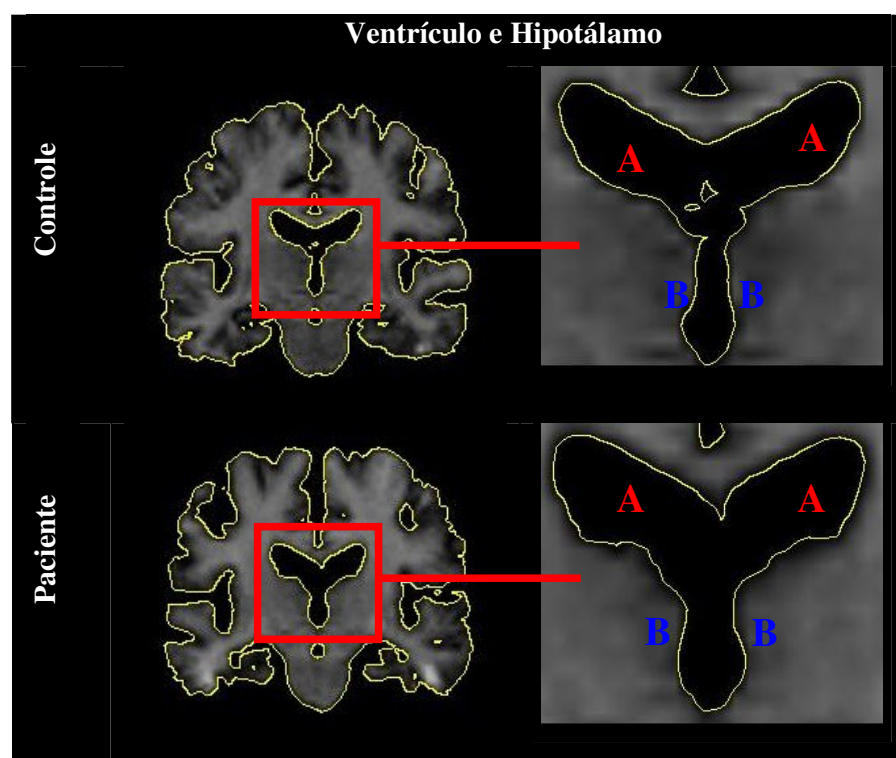


Figura 5.10 – Imagens do corte coronal, utilizando as linhas de contorno para ilustrar as diferenças encontradas na região do ventrículo e do hipotálamo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes. Sendo que o ventrículo está destacado com a letra A, e o hipotálamo com a letra B.

As imagens das Figuras 5.9 e 5.10 também evidenciam as alterações ocorridas no hipotálamo. Essas alterações estão demarcadas com a letra B. Essa região também é afetada pela doença de Alzheimer, alterando o sono, o sistema endócrino, a emoção, etc.

Além do corte coronal ilustrado nas figuras anteriores, também é possível visualizar as diferenças encontradas nos ventrículos por meio do corte transaxial, representados nas Figuras 5.11 e 5.12. Na Figura 5.11 verifica-se as diferenças entre os dois grupos estudados, com relação ao ventrículo, onde no grupo de pacientes há uma expansão do mesmo. Já na Figura 5.12 também ilustra-se uma expansão ventricular do paciente em relação ao controle, só que utilizando-se as linhas de contorno.

Outra região importante de se analisar para a doença em questão é o hipocampo. Esta estrutura cerebral é uma das responsáveis pela memória e comumente atingida pela doença. Para ilustrar as diferenças encontradas no hipocampo, foi analisado o corte coronal ilustrado em dois conjuntos, sendo que o primeiro não contém linhas de contorno, e o segundo é delimitado pelas mesmas. Na Figura 5.13 é possível verificar uma mudança de tonalidade de cor, sendo que no grupo de paciente esta área fica mais escura, indicando uma deterioração da mesma, e também apresenta uma redução do hipocampo. Essa diminuição do hipocampo nos pacientes é melhor visualizada na Figura 5.14 com a utilização das linhas de contorno. O hipocampo é uma das primeiras regiões a serem afetadas pela doença de Alzheimer, fazendo com que as pessoas portadoras dessa doença passem a não reter as memórias recentes.



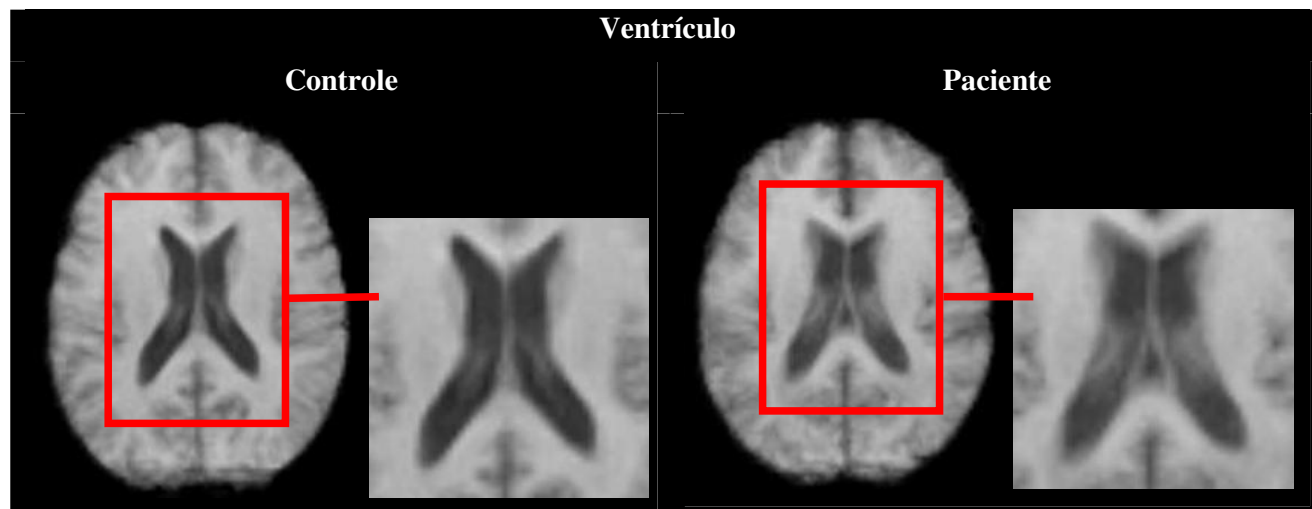


Figura 5.11 – Imagens do corte transaxial, ilustram as diferenças encontradas na região do ventrículo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

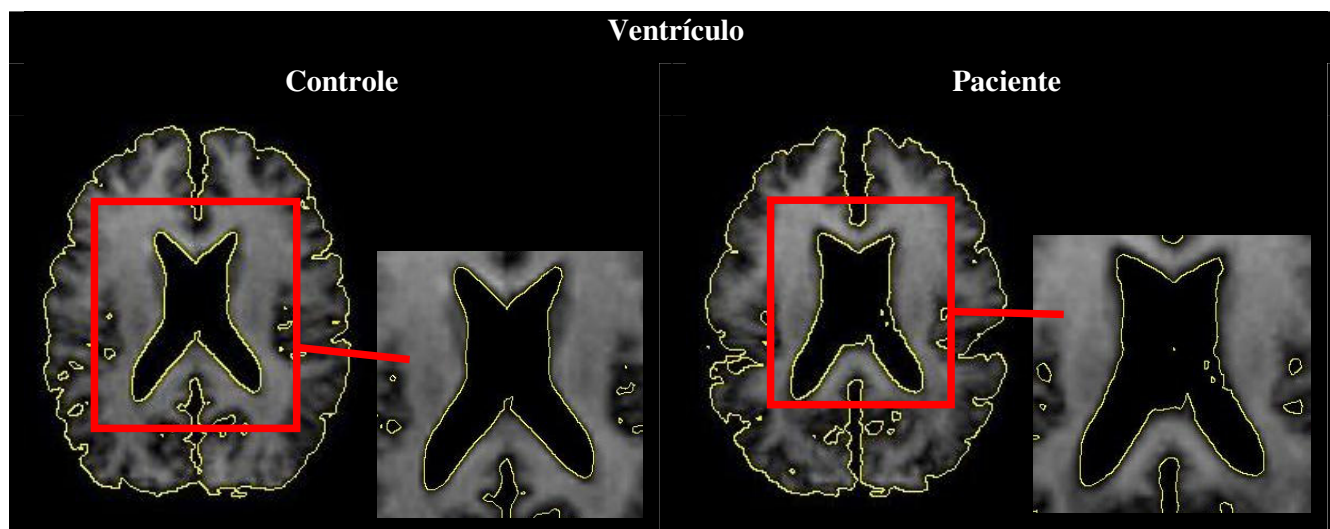


Figura 5.12 – Imagens do corte transaxial, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas na região do ventrículo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

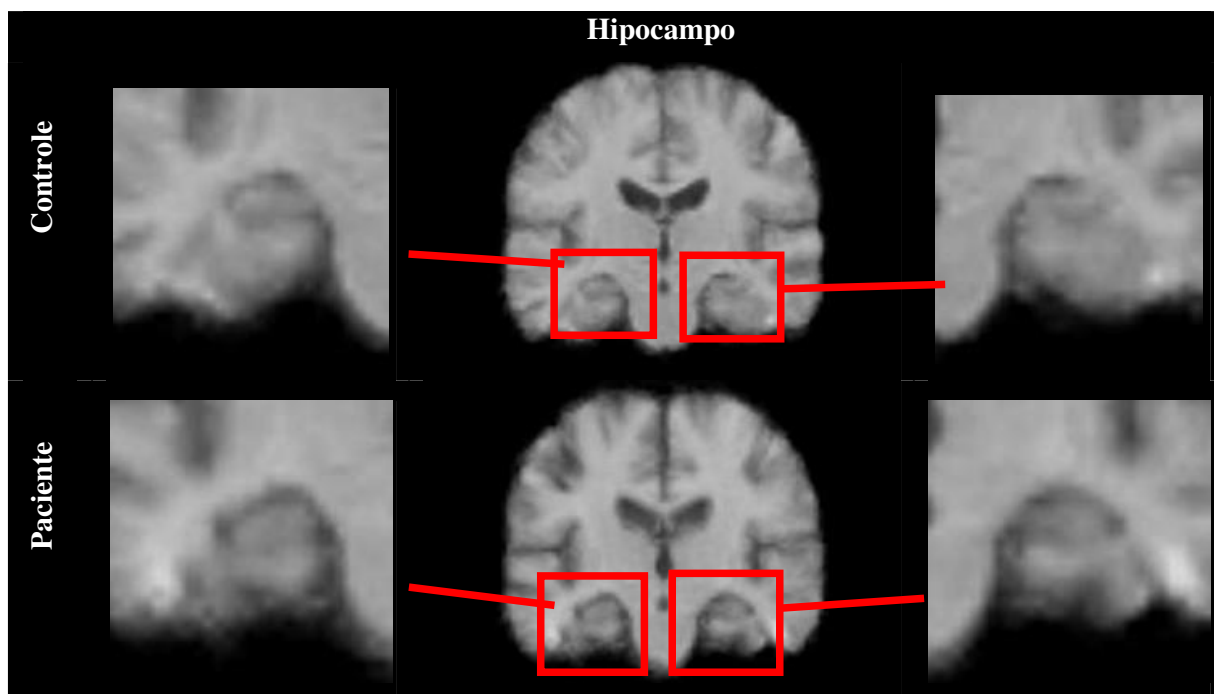


Figura 5.13 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na região do hipocampo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

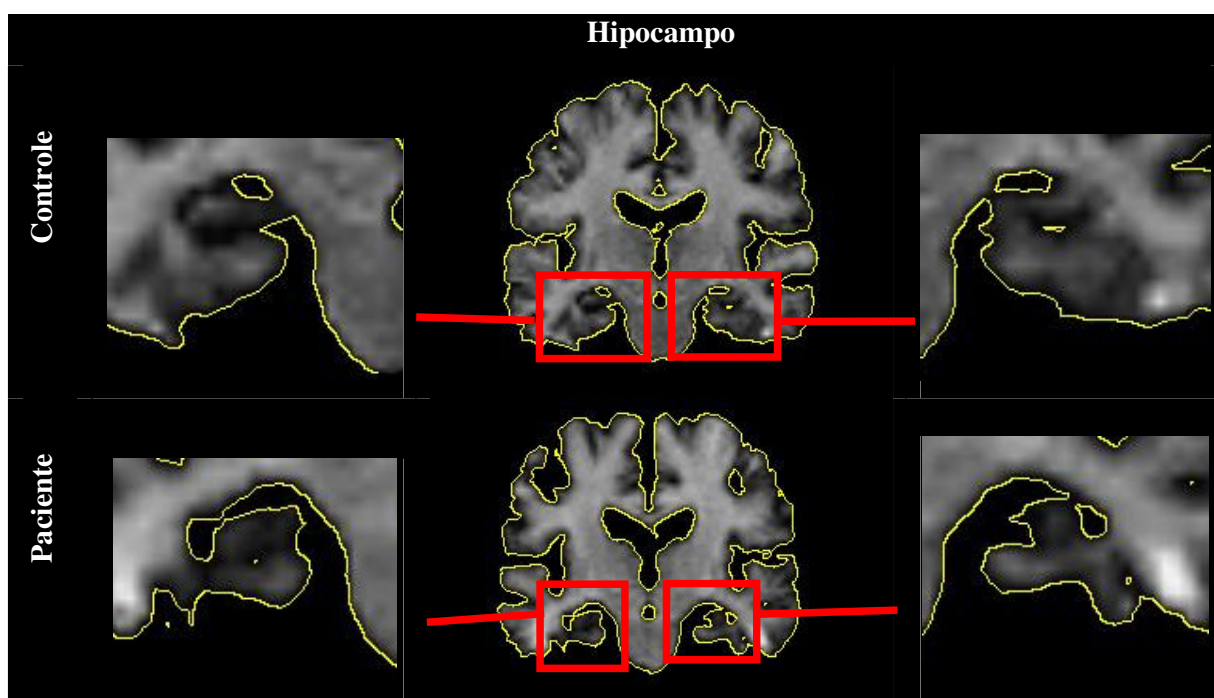


Figura 5.14 – Imagens do corte coronal, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas na região do hipocampo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

Outra estrutura que foi identificada com diferenças entre os pacientes e os controles, foi o corpo caloso. Para ilustrar essas diferenças foi utilizado o corte sagital sem e com as linhas de contorno. A Figura 5.15 elucida a diminuição encontrada pela análise multivariada na região do corpo caloso, as regiões marcadas com um círculo representam as alterações mais significativas. Já na Figura 5.16, utilizou-se as linhas de contorno, onde ilustra-se o estreitamento do corpo caloso nos pacientes, além da redução do mesmo. E, logo acima do corpo caloso, está localizado o giro do cíngulo, que é ilustrado na Figura 5.17. Pode-se visualizar por meio dessa imagem as diferenças de redução encontradas nesta região que está relacionada à memória.

Outras características que pacientes portadores da doença de Alzheimer apresentam é a diminuição do córtex e o alargamento dos sulcos. Nas imagens das Figuras 5.18 e 5.19 ilustra-se a expansão de um dos sulcos existentes no cérebro humano, que é a fissura longitudinal. Por meio das duas figuras consegue-se visualizar um alargamento na fissura da imagem relacionada aos pacientes em comparação aos controles.

Além das diferenças apresentadas, também verificou-se a deterioração do córtex cerebral no grupo de pacientes. As ilustrações das Figuras 5.20 e 5.21 apresentam essas diferenças em dois tipos de cortes, coronal e transaxial. O corte coronal está representado na Figura 5.20, e o transaxial na Figura 5.21. As áreas destacadas na Figura 5.20 estão mais escuras nas imagens do grupo dos pacientes; isso ocorre pois existe a deterioração comentada anteriormente. Já na Figura 5.21, temos três indicadores, sendo que o círculo indica a deterioração do córtex cerebral, o quadrado indica o alargamento do ventrículo e o triângulo mostra também o alargamento da fissura longitudinal na imagem do grupo dos pacientes.

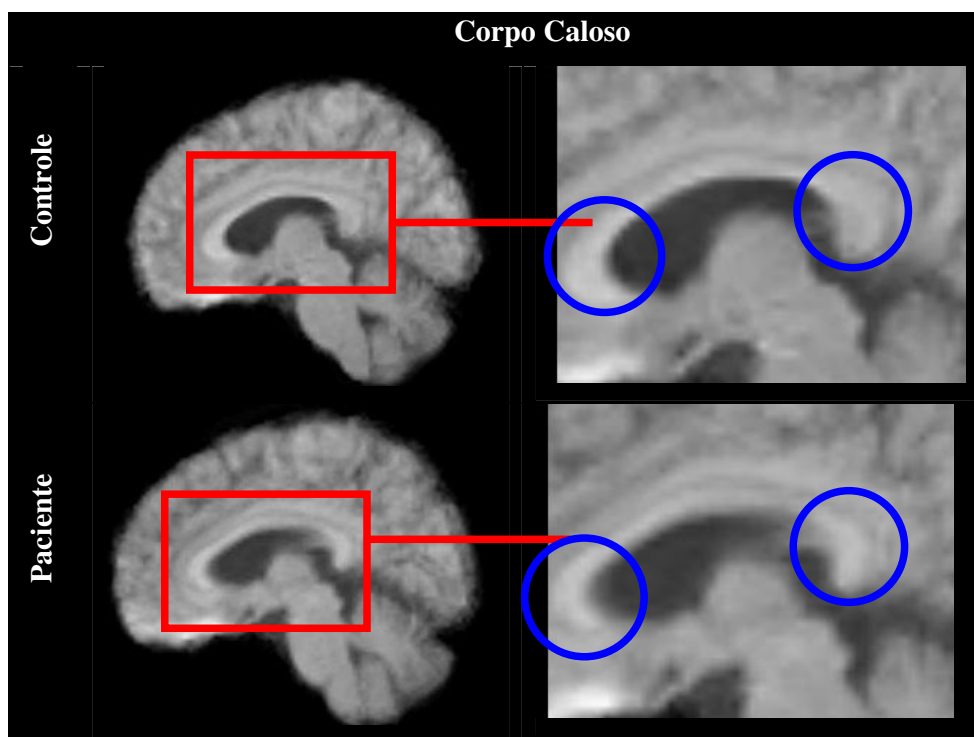


Figura 5.15 – Imagens do corte sagital, ilustram as diferenças encontradas na região do corpo caloso, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

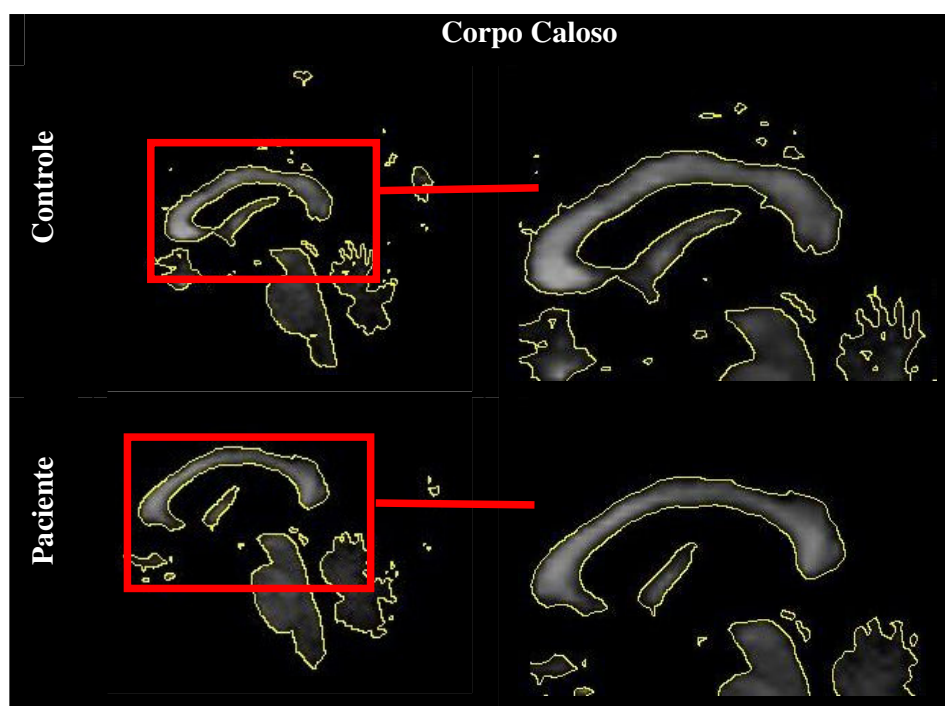


Figura 5.16 – Imagens do corte sagital, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas na região do corpo caloso, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

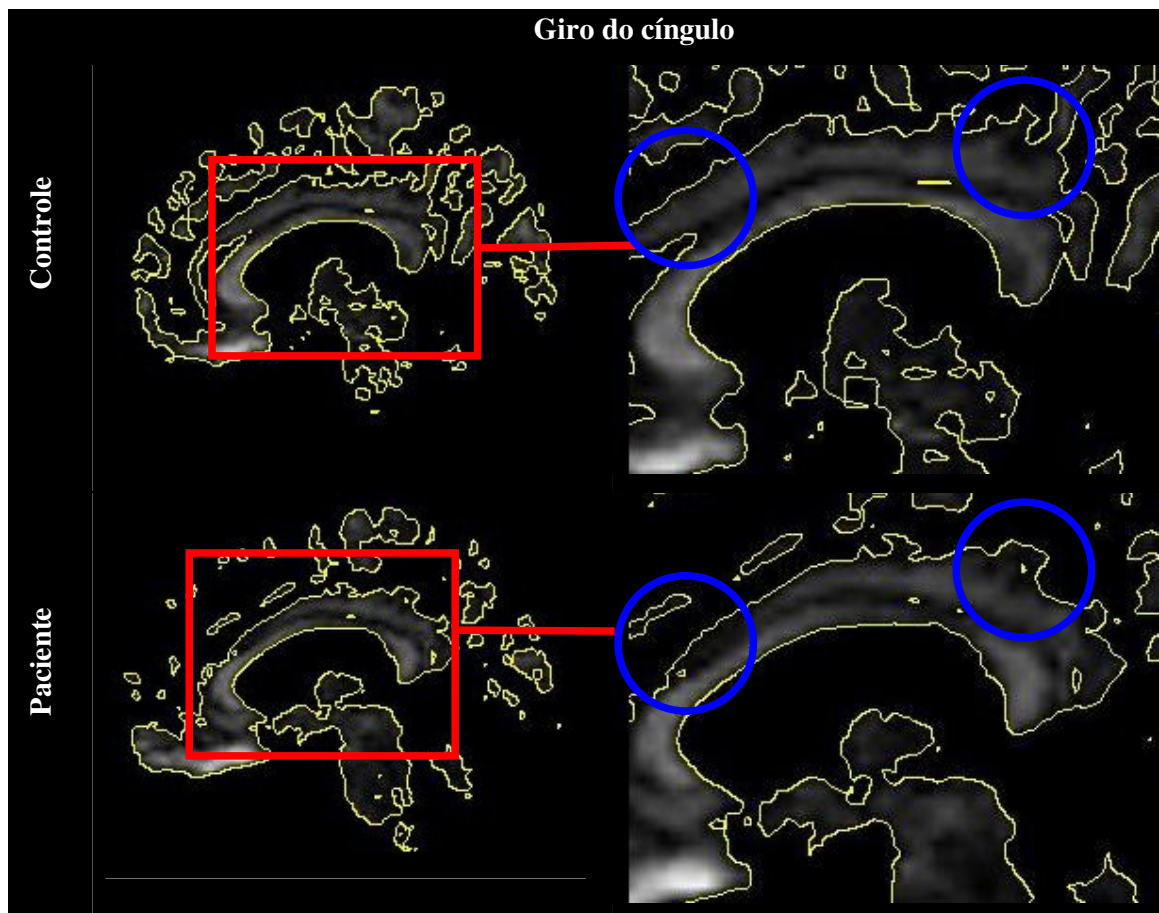


Figura 5.17 – Imagens do corte sagital, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas na região do giro do cíngulo, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

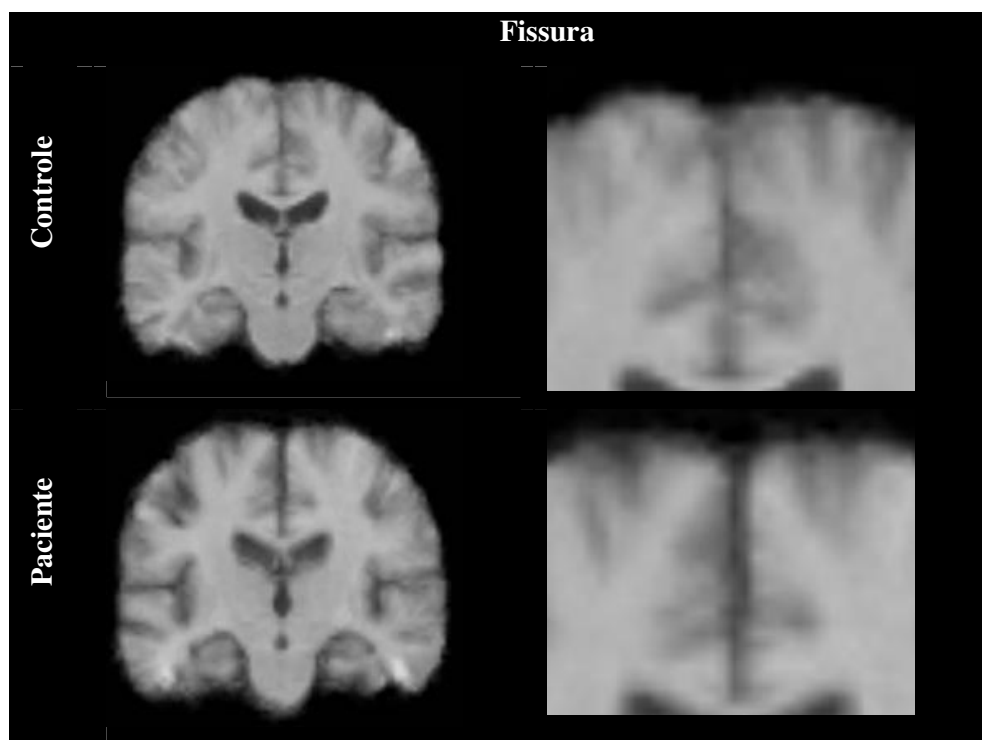


Figura 5.18 – Imagens do corte coronal, ilustram as diferenças encontradas na fissura longitudinal, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

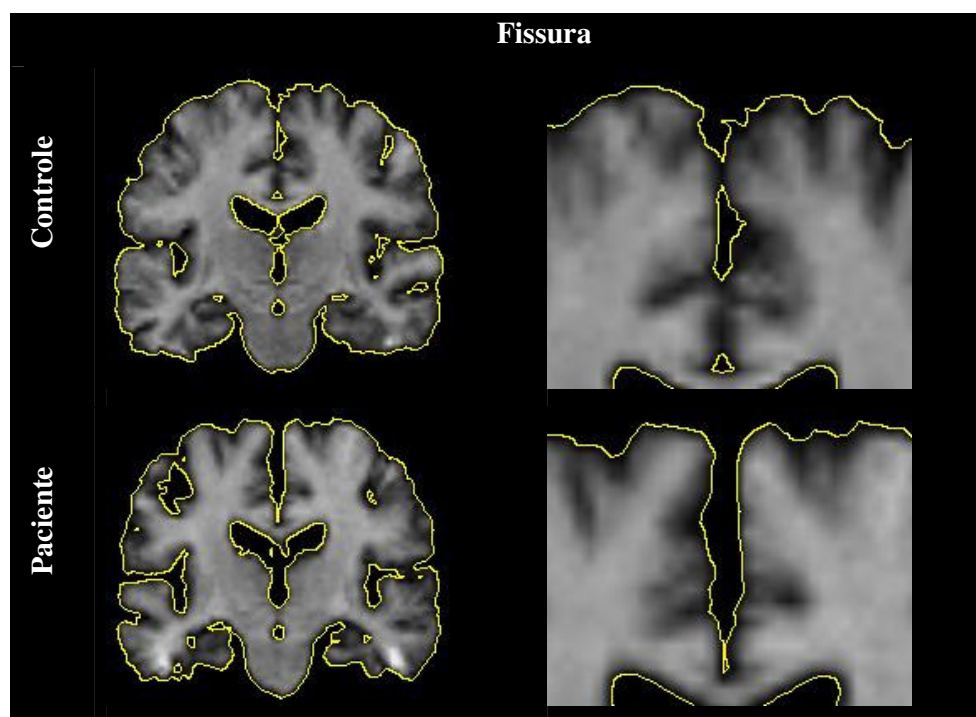


Figura 5.19 – Imagens do corte coronal, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas na fissura longitudinal, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

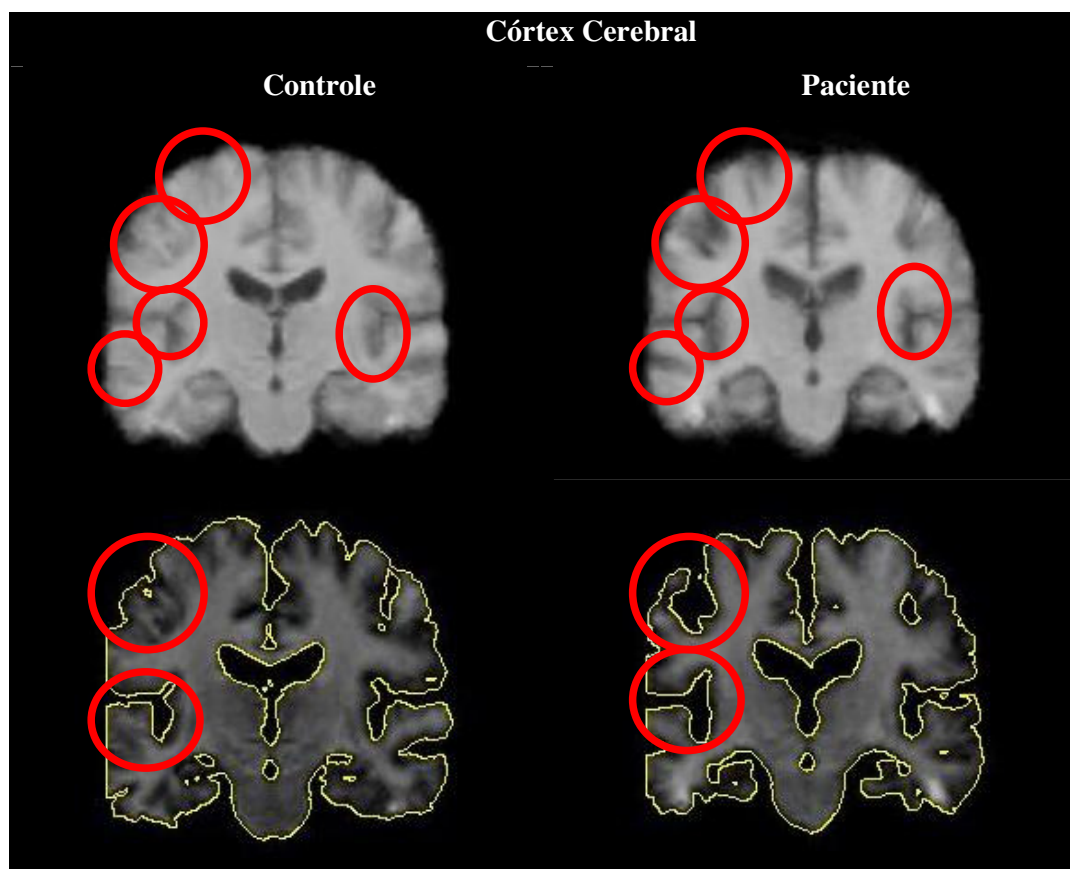


Figura 5.20 – Imagens do corte coronal, sendo duas delas sem a utilização das *isolines*, e duas com *isolines*. Essas imagens ilustram as diferenças encontradas no córtex cerebral, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

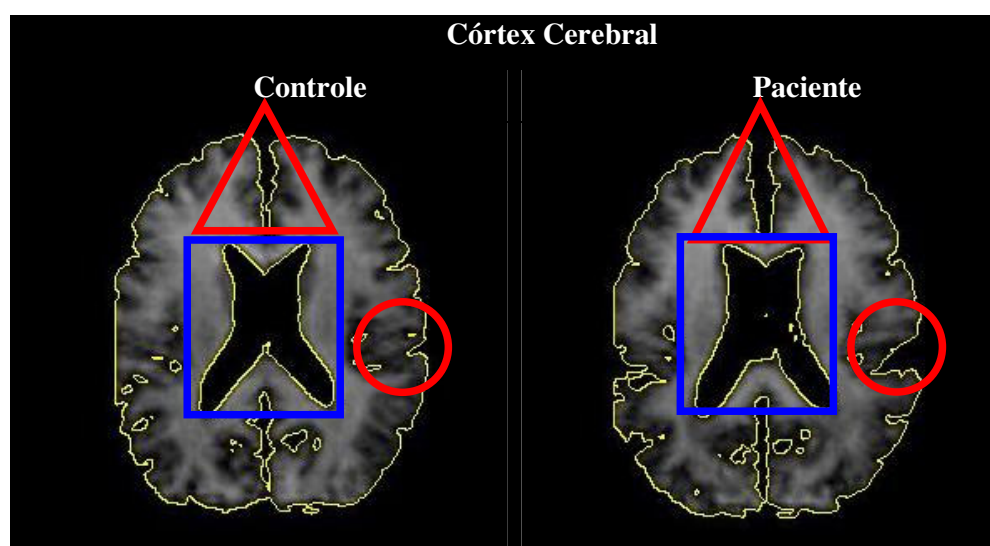


Figura 5.21 – Imagens do corte transaxial, utilizando as *isolines* para ilustrar as diferenças encontradas no córtex cerebral, entre as imagens que representam o grupo de controles e o grupo de pacientes.

### 5.3 Comparações dos Resultados

Nesta seção serão discutidas as diferenças entre os resultados obtidos pelos dois tipos de análises estatísticas investigadas.

Inicialmente, uma das principais diferenças entre as duas análises se refere ao tipo de informação que se obtém como resultado. Em outras palavras, a utilização da análise univariada indica diferenças locais encontradas entres os grupos analisados, e para visualizar essas diferenças encontradas nas substâncias cinzentas, branca e LCR, precisa-se analisá-las separadamente. Além disso, por meio do SPM é necessário verificar, de forma diferenciada, se houve uma expansão ou redução cerebral entre os grupos. Por exemplo, deve-se realizar duas análises estatísticas, ou seja, uma para visualizar as reduções que ocorrem nos cérebros dos pacientes em relação aos controles, e outra para verificar as expansões existentes na mesma relação.

Já a análise multivariada possibilita uma visão geral das mudanças do cérebro, onde pode-se verificar – por meio da navegação no hiperplano controle-paciente – as mudanças que ocorrem no cérebro inteiro ao mesmo tempo, não precisando analisar as substâncias isoladamente. Também consegue-se verificar se ocorreu uma expansão ou redução no cérebro, pois a análise demonstra as diferenças encontradas, independentemente se analisou-se controles / pacientes ou pacientes / controles.

Outra diferença na utilização das análises é o custo computacional, pois com a análise multivariada é necessário mais recursos de memória, pois são analisados todos os voxels da imagem ao mesmo tempo. Porém, conforme mencionado no capítulo anterior, o tempo para a análise estatística multivariada é menor. Já a análise univariada demanda um poder computacional menor, só que o tempo de processamento é superior ao da análise multivariada. A variação do tempo se deve não somente ao equipamento utilizado, mas também ao procedimento inerente a cada análise. Conforme ilustrado no capítulo 4, apresenta-se novamente aqui para consolidação dos resultados, os gráficos ilustrados nas Figuras 5.22, 5.23, 5.24 e 5.25, que comparam o tempo computacional requerido na fase de criação das imagens de referência, no pré-processamento, e na análise estatística e o tempo total respectivamente. Verifica-se então que quando comparamos as duas análises, tem-se que o tempo gasto para a análise univariada é 74,20% do tempo total, enquanto a análise



multivariada equivale a 25,80% do tempo total. Pode-se dizer então, que a análise univariada tem o tempo computacional aproximadamente 3 vezes maior que a análise multivariada.

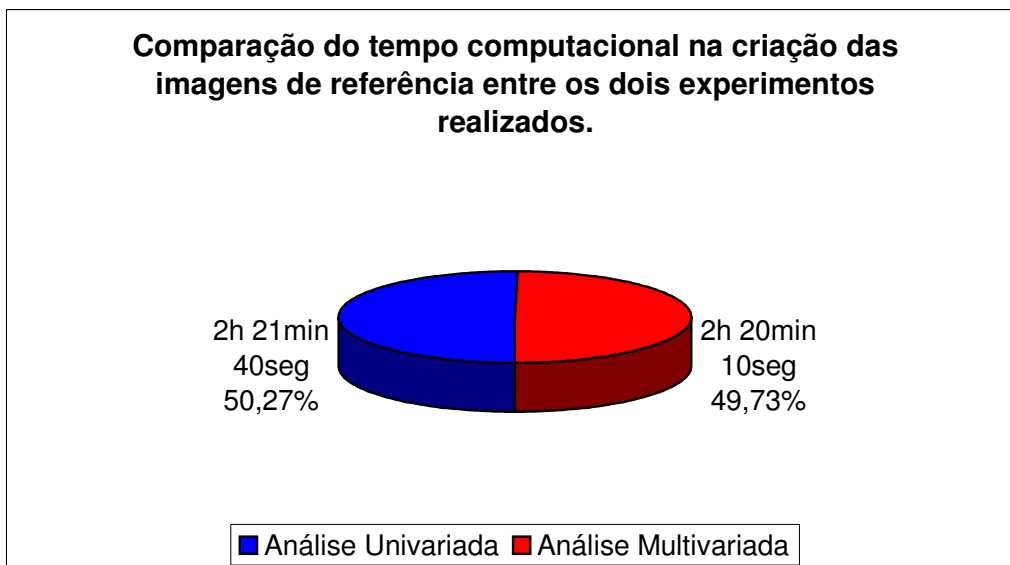


Figura 5.22 – Gráfico de comparação de tempo computacional da fase de criação das imagens de referência entre os experimentos realizados.

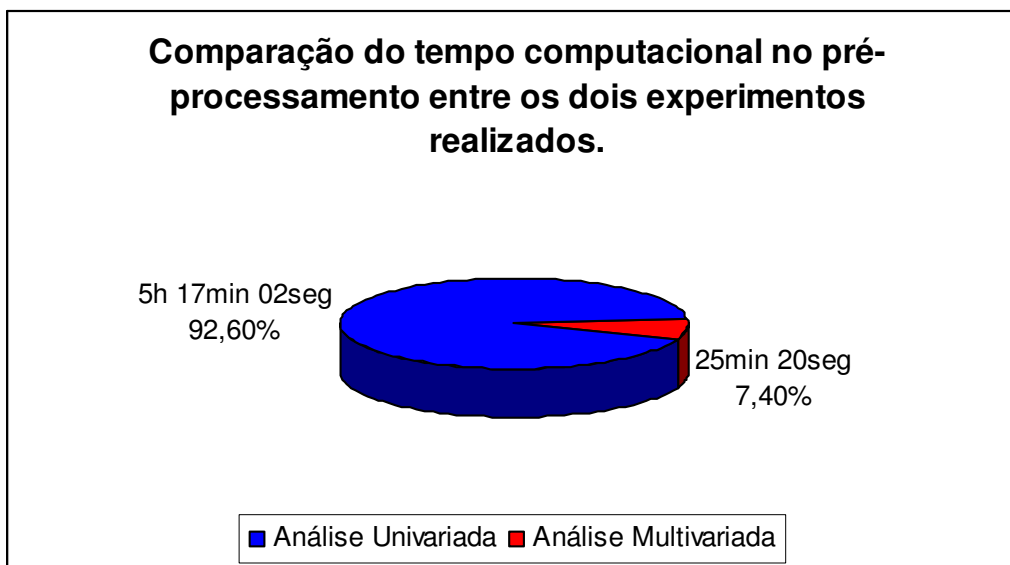


Figura 5.23 – Gráfico de comparação de tempo computacional do pré-processamento das duas análises estudadas.

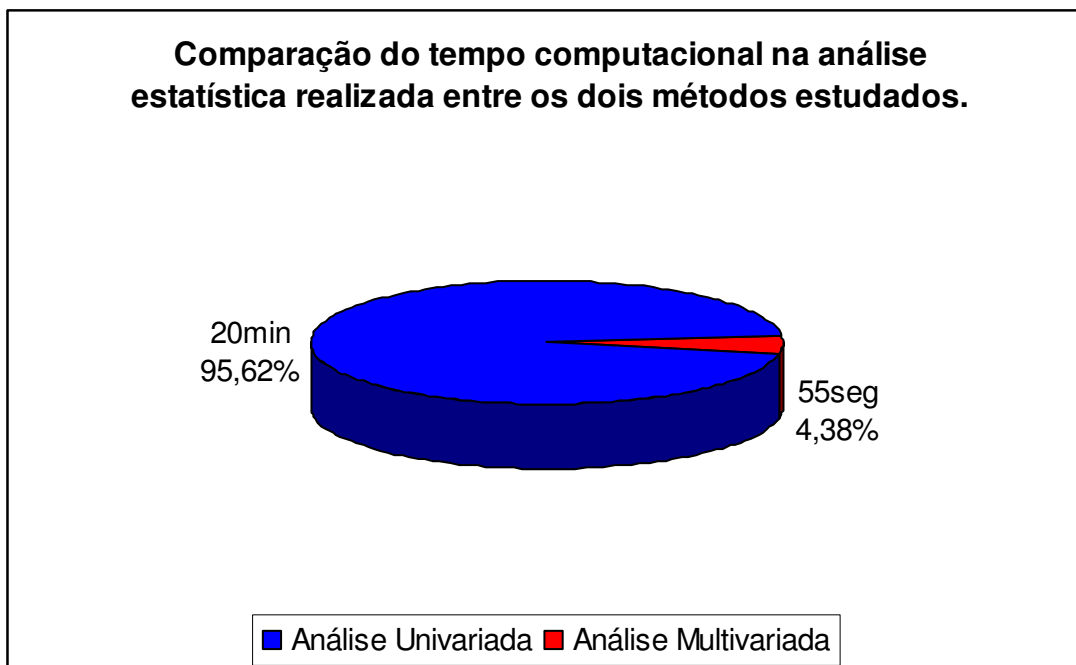


Figura 5.24 – Gráfico de comparação de tempo computacional da análise estatística univariada e multivariada.

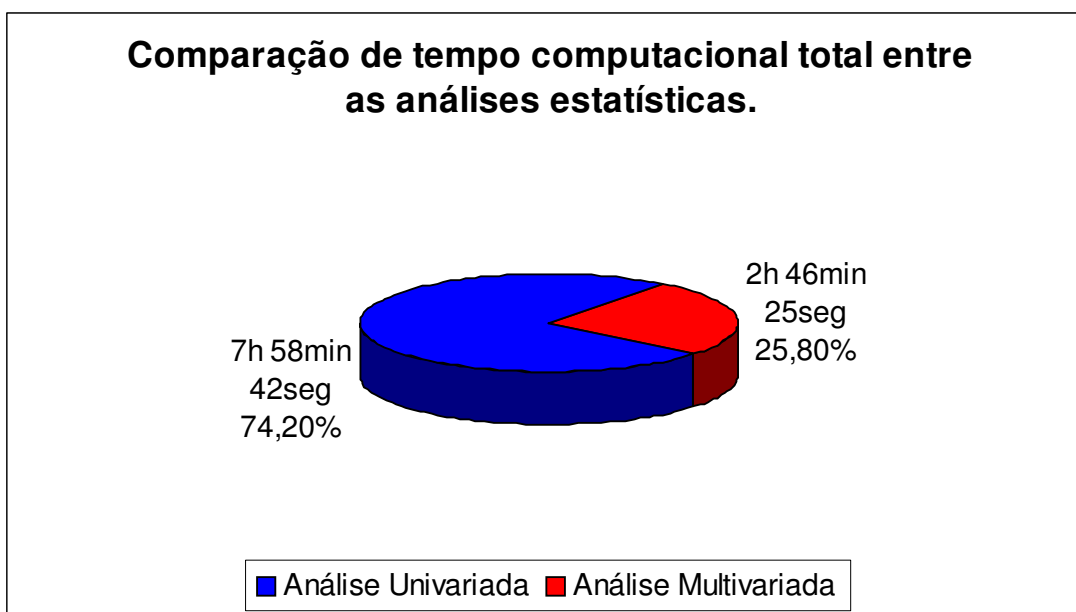


Figura 5.25 – Gráfico de comparação de tempo computacional total entre as análises estatísticas utilizadas neste trabalho.

A análise multivariada também difere da univariada quanto à classificação. Com a utilização da análise multivariada, além de se poder verificar as diferenças entre os grupos, pode-se também obter a classificação das imagens nos grupos existentes, conforme mencionado nos capítulos anteriores. Essa é uma característica que pode auxiliar o procedimento de diagnóstico dos médicos.

Em relação às áreas que foram encontradas diferenças cerebrais entre os grupos de controles e pacientes, a Tabela 5.1 apresenta, de forma resumida, algumas das áreas mais relevantes onde foram detectadas diferenças cerebrais entre os grupos estudados. Essa tabela também mostra uma comparação entre as análises univariadas e multivariadas, referente à ocorrência de expansão ou redução nos cérebros dos pacientes. As análises univariadas usadas nas comparações a seguir utilizam como referência um nível de significância  $p = 0,05$ , e as diferenças que foram encontradas na análise multivariada foram através de análise visual por meio de navegação dinâmica na base vetorial PCA+MLDA.

Tabela 5.1 – Tabela de comparações entre as análises estatísticas univariada e multivariada.

<b>Local</b>	<b>Análise Univariada</b>	<b>Análise Multivariada</b>
Amígdala	Redução	Redução
Hipotálamo	-	Redução
Hipocampo	Redução	Redução
Córtex cerebral	Redução	Redução
Corpo caloso	Redução	Redução
Ventrículos	-	Expansão
Giro temporal superior	Redução	-
Fissura Longitudinal	Expansão	Expansão
Giro do cíngulo	Expansão no LCR	Redução
	Redução	
Giro fisiforme	Expansão no LCR	-
	Redução	

As figuras a seguir ilustram alguns resultados das duas análises apresentadas na Tabela 5.1. Essas imagens possibilitam a verificação de algumas diferenças entre as duas análises. Nos resultados da análise univariada, verifica-se que as diferenças cerebrais encontradas são indicadas por colorações que estão relacionadas ao nível de certeza estatística, porém não é

possível visualizar o que acontece no cérebro, ou seja, sabemos mediante informação que as áreas marcadas pelo SPM são expansão ou redução, mas não é possível visualizar essas alterações no cérebro. Já no resultado da análise multivariada, não se tem a marcação de qual local houve alteração entre os grupos, mas é possível visualizar a expansão ou redução das áreas que sofreram modificações com a doença de Alzheimer.

Por exemplo, nas imagens a seguir, tem-se os resultados indicando alterações nas regiões do hipocampo, córtex cerebral, corpo caloso, fissura longitudinal e giro do cíngulo. Mas, visualmente, não é possível saber se foi uma expansão ou redução quando é utilizada a análise univariada, só temos essa informação fornecida pela pessoa que realizou a análise. Embora essas marcações não apareçam nos resultados da análise multivariada, pode-se comparar uma imagem que a análise trata como modelo estatístico da controle com a de paciente e verificar quais diferenças foram encontradas entre os grupos em questão, assim podendo visualizar e identificar as expansões e reduções cerebrais.

Outra diferença é que na análise multivariada visualiza-se na mesma imagem as ocorrências de expansão e redução em áreas cerebrais distintas, e na análise univariada tem que ser realizado duas análises diferentes, uma para verificar expansão e outra para verificar redução. Um exemplo dessa vantagem da análise multivariada está ilustrado na Figura 5.26, onde verifica-se a redução do hipocampo, porém nos resultados da análise multivariada também consegue-se visualizar a expansão do ventrículo na mesma imagem. As imagens a seguir são as que foram utilizadas na ilustração dos resultados de cada análise, porém estão sendo utilizadas novamente para comparações entre os resultados das duas análises. As imagens das Figuras 5.27, 5.28, 5.29 e 5.30, ilustram os resultados encontrados entre as análises univariadas e multivariadas nas seguintes áreas: córtex cerebral, corpo caloso, fissura longitudinal e giro do cíngulo, respectivamente. Nessas imagens podem ser visualizadas as diferenças citadas acima entre as duas análises.

Conforme as comparações da Tabela 5.1, tem-se que o giro do cíngulo, ilustrado na Figura 5.30, e o giro fusiforme tiveram expansão e redução encontradas pela análise univariada. No caso do giro do cíngulo, verificou-se que houve somente uma redução quando analisado pelo modelo multivariado. Essa diferença ocorreu pois o giro do cíngulo teve alterações encontradas quando foi analisado a substância branca e o LCR pelo SPM, sendo assim na substância branca verifica-se que houve uma redução da região, porém no LCR sucedeu-se uma expansão do sulco cerebral na mesma área. Já na análise multivariada ocorreu a redução da substância branca, sendo mais difícil a identificação da expansão do sulco em determinados locais. Nas diferenças encontradas no giro fusiforme pela análise univariada,

também obteve-se expansão e redução, sendo que a explicação é similar a anterior, só que a redução acontece na substância cinza e a expansão no LCR, pois de acordo com o funcionamento cerebral, quando há uma redução de alguma substância, branca ou cinzenta, o líquido se expande ocupando a área que houve redução.

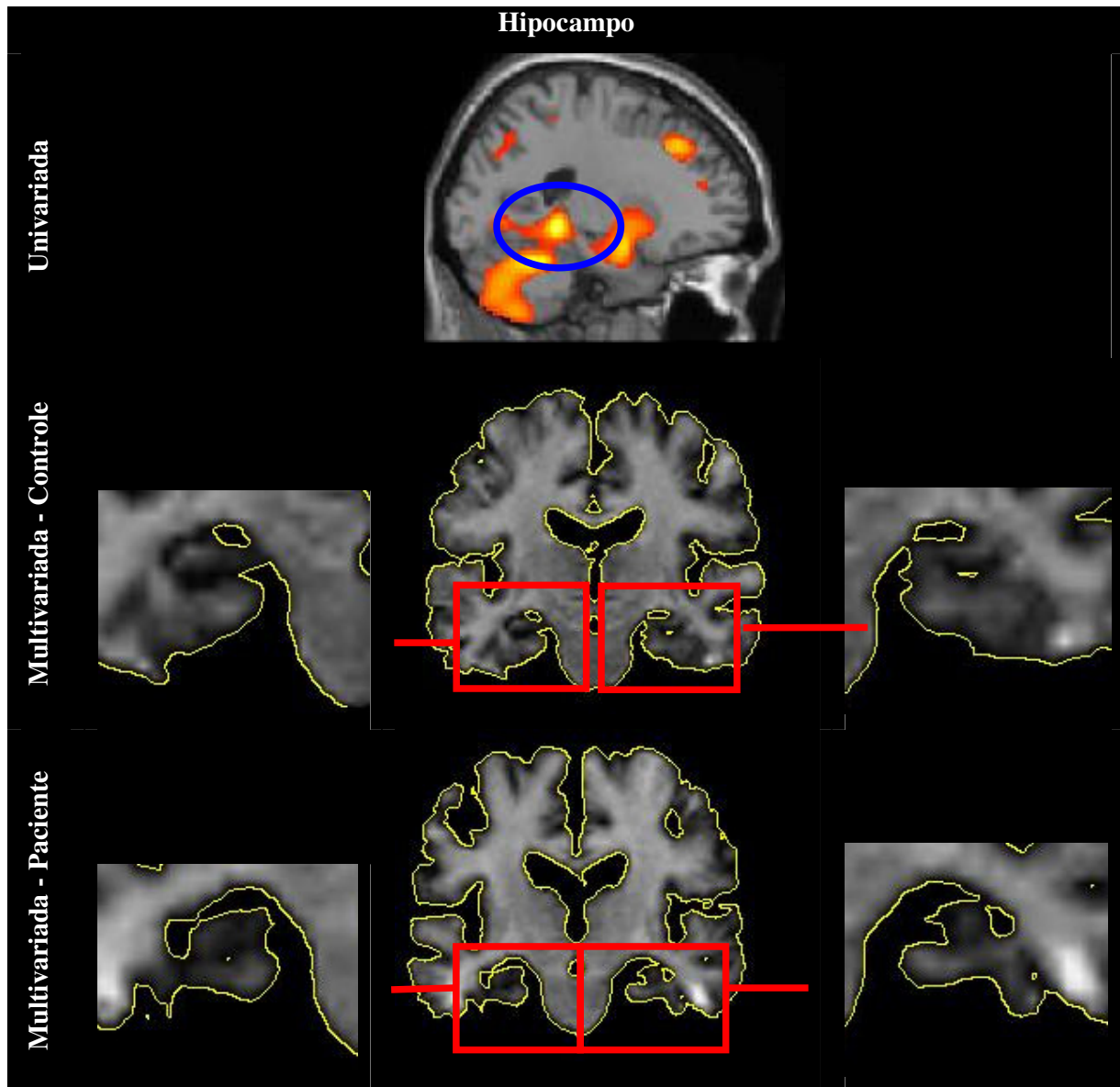


Figura 5.26 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a estrutura do hipocampo.

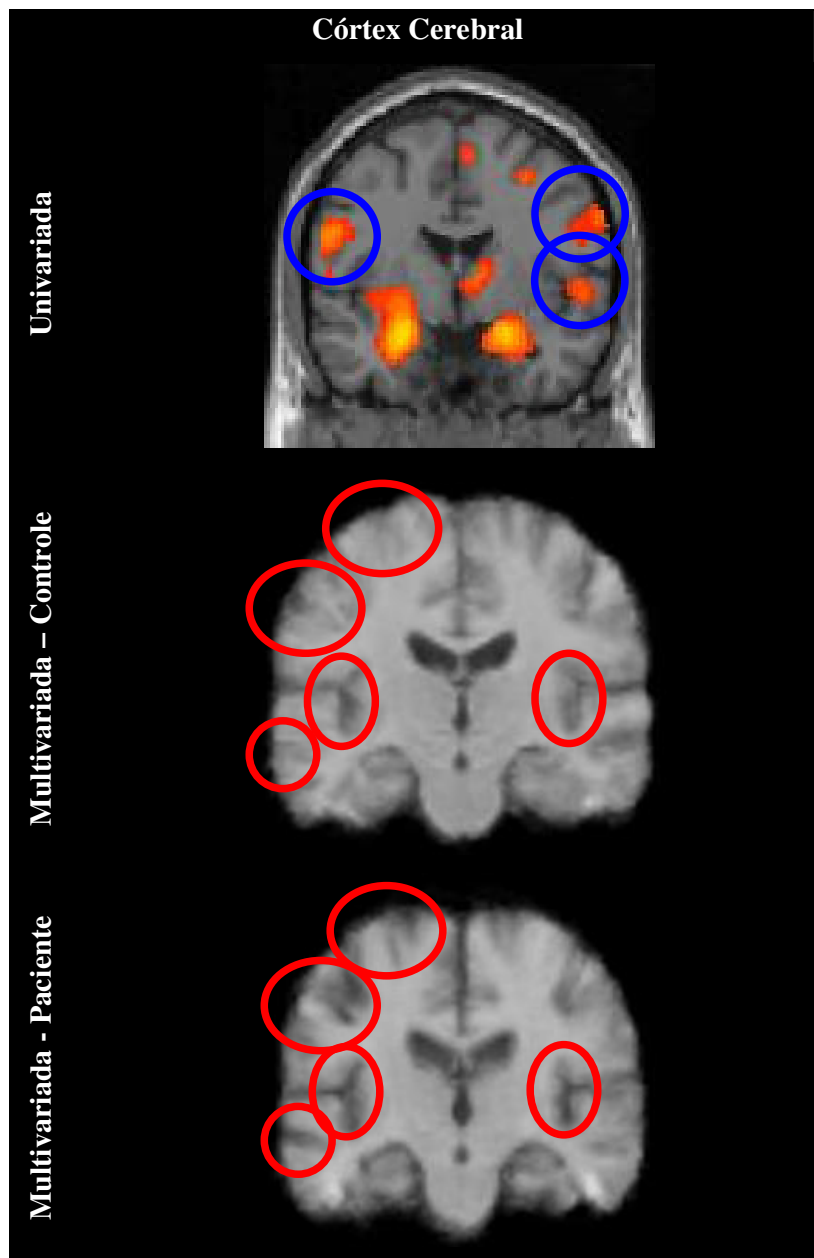


Figura 5.27 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando algumas alterações encontradas no córtex cerebral.

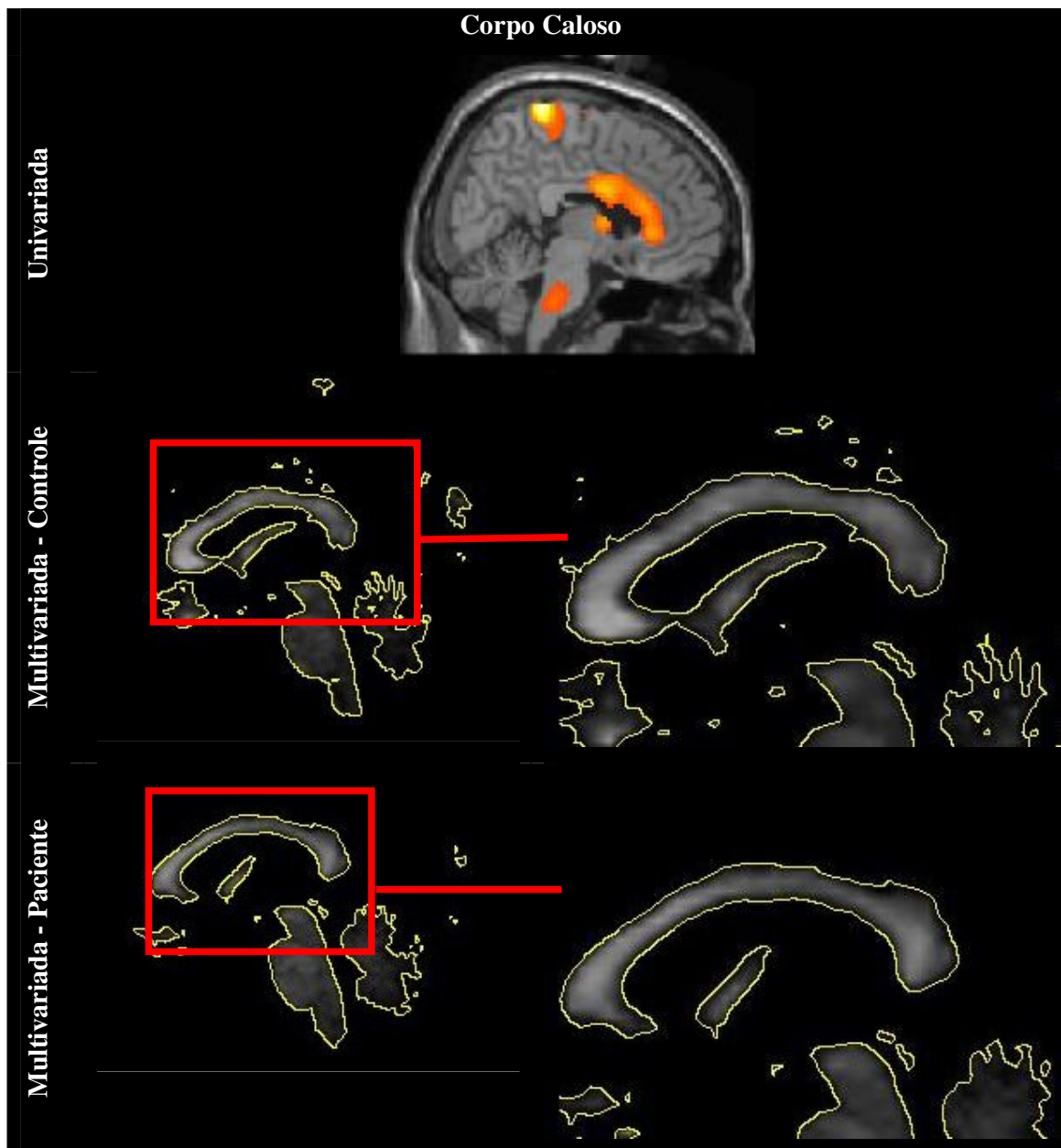


Figura 5.28 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a estrutura do corpo caloso.

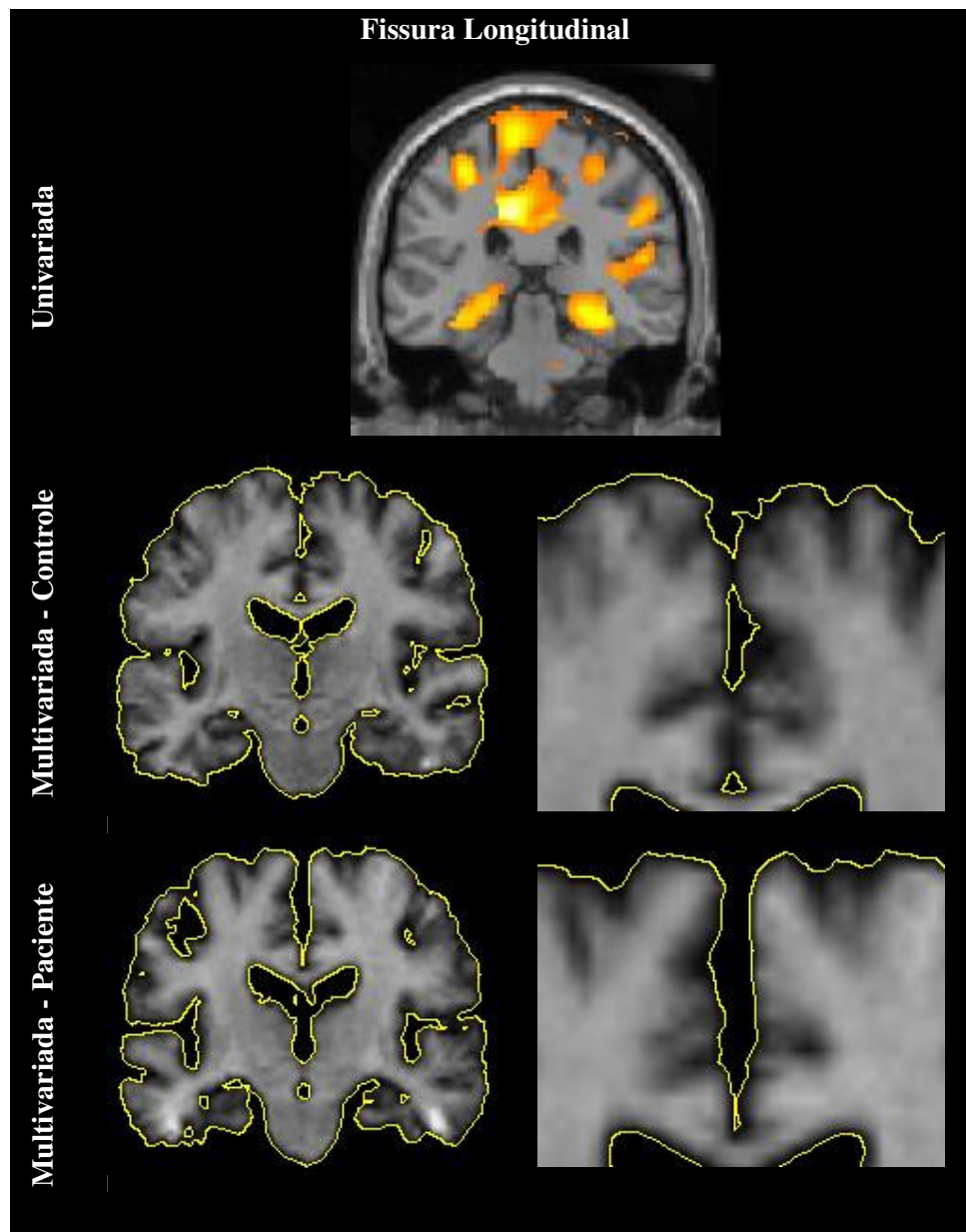


Figura 5.29 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando a fissura longitudinal.



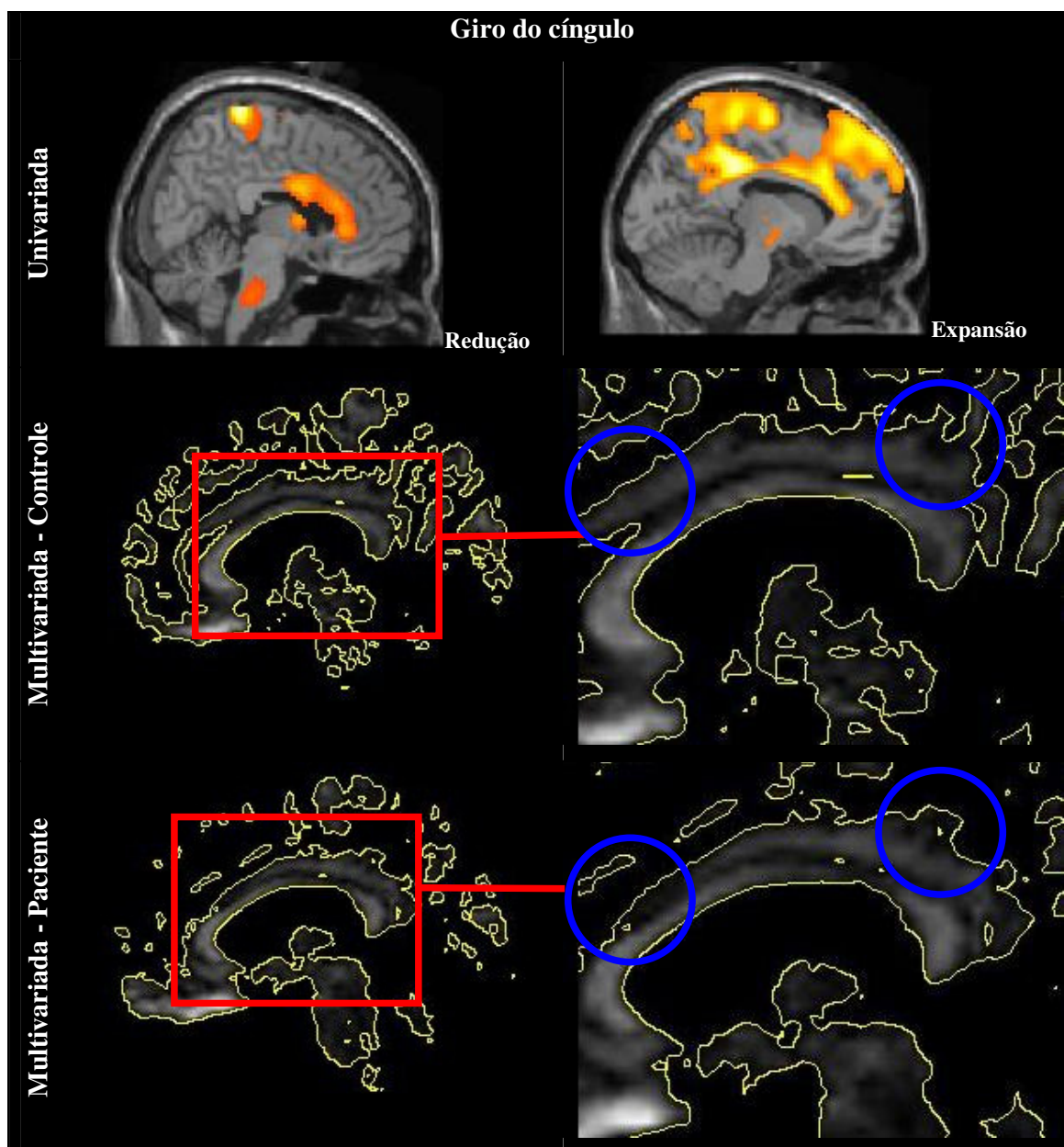


Figura 5.30 – Imagens dos resultados da análise univariada e multivariada, ilustrando o giro do cíngulo.

## 5.4 Comentários Adicionais

Neste capítulo foram apresentados um conjunto de resultados utilizando-se o modelo estatístico SPM (FRISTON et al., 1995) (WORSLEY, 1999) e o modelo PCA+MLDA para identificar diferenças relevantes entre as imagens RM de pacientes com Alzheimer e controles.

Os resultados apresentados evidenciam a potencialidade de ambos os métodos em identificar as diferenças estatisticamente significantes e plausíveis com os sintomas conhecidos da desordem cerebral em questão. No entanto, como as diferenças detectadas pelo método SPM são caracterizadas por comparações voxel a voxel, as mesmas são localizadas impedindo uma análise entre as regiões cerebrais que evidenciam diferenças globais das amostras. Já a análise multivariada realizada pelo modelo PCA+MLDA possibilita a verificação das modificações cerebrais de forma global, mostrando as alterações que ocorrem nas estruturas correlacionadas e permitindo encontrar novas áreas de alterações cerebrais.

Além dos resultados, neste capítulo também foi discutido uma comparação entre as duas análises, sendo possível verificar as vantagens e limitações de cada método estatístico para o estudo em questão. Esta comparação também possibilitou verificar que um trabalho em conjunto dessas duas análises pode trazer benefício ao diagnóstico, pois obteve-se alguns resultados diferenciados, trazendo uma análise mais completa das possíveis diferenças cerebrais entre os grupos estudados.

## 6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho investigou-se duas técnicas de análise estatística, univariada e multivariada. Analisou-se imagens cerebrais de dois grupos, pacientes com a doença de Alzheimer e controles, extraindo por meio de cada análise estatística as diferenças cerebrais existentes entre os dois grupos analisados. Então comparou-se os procedimentos e resultados obtidos em ambas as análises estatísticas.

Na análise univariada estudou-se o pacote SPM2, que engloba o modelo linear geral e os testes de significância, sendo que utilizou-se o teste  $t$ , com a hipótese nula e o nível de significância  $p$ . Com isso, demonstrou-se que a análise univariada testa individualmente cada voxel para encontrar as diferenças existentes entre as médias desse voxel nos dois grupos analisados; então pode-se dizer que as diferenças encontradas são localizadas. Embora os resultados obtidos com a análise univariada tenham sido muito bons, ou seja, foram encontradas áreas cerebrais estatisticamente relevantes para o estudo em questão, este método tem algumas limitações como, por exemplo: caso o especialista que analisou as imagens por este método não indique se na região encontrada houve uma redução ou uma expansão cerebral de um grupo em relação ao outro, o médico especialista não saberá o que exatamente foi encontrado. A fim de ilustrar esse exemplo, na Figura 6.1 pode-se observar que existem diferenças apontadas próximas ao corpo caloso. Caso essa fosse a única informação passada ao leitor, não se saberia se houve uma redução ou expansão nessa região cerebral no grupo de pacientes em relação aos controles. Nesse caso houve uma redução das regiões afetadas no cérebro dos pacientes em relação aos cérebros dos controles. Aproveitando essa imagem, pode-se informar que embora se saiba o que ocorreu na região afetada, ainda não pode-se saber se as regiões vizinhas também sofreram alterações ou não, isso acontece pois na análise univariada as substâncias são analisadas separadamente.

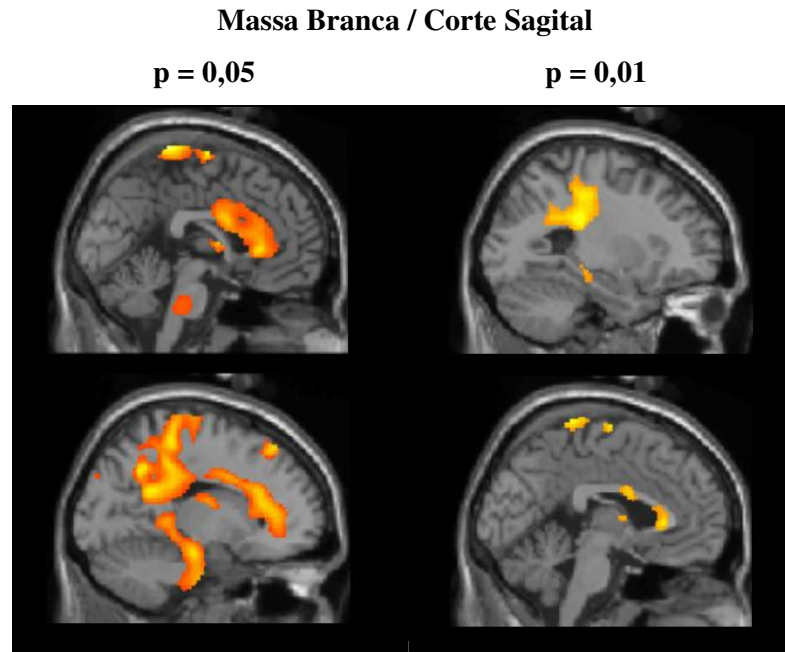


Figura 6.1 – Análises da substância branca.

Conforme mencionado, a outra análise estudada neste trabalho foi a análise estatística multivariada, onde descreveu-se o PCA, o LDA e o MLDA. Observou-se que o PCA é uma técnica que encontra o vetor de máxima variância, onde os autovalores são ordenados em ordem decrescente. Além de encontrar a máxima variância, destaca-se que o PCA executa a redução de dimensionalidade da matriz de imagens trabalhadas. Ainda na análise multivariada verificou-se o método LDA, que foi desenvolvido para encontrar a melhor base vetorial que separa as imagens entre os grupos analisados. Porém este método sofre de instabilidade quando a quantidade de amostras analisadas é menor do que o número de características de cada amostra. Então, para resolver este problema, trabalhou-se com o método MLDA, pois este resolve com eficiência o problema de instabilidade enfrentado pelo LDA.

Por meio da utilização do MLDA, verificou-se que esta técnica não separa somente as imagens entre os grupos estudados, mas também permite a extração de informação discriminante entre os grupos de imagens. Com isso, pode-se obter importantes informações sobre as mudanças cerebrais que ocorrem entre as amostras de controles e de pacientes. Observou-se também que além de separar as imagens, foram reconstruídas 13 imagens que serviram para navegar no hiperplano MLDA e visualizar as diferenças entre os grupos.

Lembrando que as 13 imagens reconstruídas não faziam parte das imagens utilizadas para análise, então salienta-se aqui a importância de se poder reconstruir imagens que não faziam parte do banco de imagens do estudo, com características estatísticas discriminantes de acordo com o ponto escolhido no vetor de separação entre os grupos.

Destaca-se também que a abordagem multivariada estudada analisa o cérebro como um todo, ou seja, todos os voxels simultaneamente, sendo esta a principal diferença em relação a análise univariada. Outra diferença importante é que a análise multivariada resolve as limitações vivenciadas nos experimentos realizados com a análise univariada, ou seja, visualiza-se dinamicamente se ocorreu uma redução ou expansão em determinada área cerebral entre os grupos analisados, não necessitando que essa informação seja dada pelo especialista que realizou a análise. Assim como também pode-se visualizar se as áreas vizinhas àquela afetada sofreram alterações ou não. Porém, a análise multivariada baseada nas intensidades dos voxels também tem uma limitação, pois nesta não existe a marcação dos pontos onde encontra-se diferenças como ocorre na análise univariada. Dessa maneira as diferenças encontradas na análise multivariada foram mediante a análise visual por meio da navegação da base vetorial PCA+MLDA.

Verificou-se ainda uma outra diferença entre as análises estudadas neste trabalho, que foi o tempo gasto e os recursos computacionais necessários para executar os experimentos e gerar os resultados. Na questão recurso computacional, a análise univariada exige muito menos recursos de memória do que a análise multivariada, e está por sua vez leva menos tempo para realizar todo o processamento das imagens do que a análise univariada.

Então, conforme pode-se observar ambas as técnicas de análise têm limitações e vantagens, portanto um trabalho em conjunto dessas análises seria a melhor maneira de extrair o máximo de informações relevantes, pois as duas análises encontraram áreas em comum e diferentes que foram extremamente relevantes, ou seja, áreas onde realmente ocorrem alterações cerebrais causadas pela doença de Alzheimer. Essas áreas são o hipocampo, ventrículo, hipotálamo, corpo caloso, córtex cerebral, giro do cíngulo e amígdala.

Como trabalhos futuros pretende-se investigar um modo de apresentar as mudanças multivariadas de forma ordenada, ou seja, deseja-se saber quais alterações ocorrem primeiramente no cérebro de um paciente com a doença de Alzheimer. Descobrir um modo de ordenar essas mudanças, também será possível começar a entender se uma região foi afetada por causa da doença em questão ou se foi meramente uma reação a uma área vizinha que sofreu alterações.

Ainda como trabalho futuro, deseja-se na análise multivariada estudar o modo de indicar estatisticamente alterações cerebrais entre os grupos, por meio de diferenças morfométricas das imagens ao invés de intensidade de voxel. E investigar outras formas de alinhamento de imagens, sem a utilização do software SPM2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, N. A. O.; OLIVEIRA, S. H. A.; DURAN, F. L. S.; BUSATTO, G. F.; THOMAZ, C. E.; Análise de imagens cerebrais utilizando o método MBV-Otimizado; Relatório Técnico 01/2007, Departamento de Engenharia Elétrica da FEI, São Bernardo do Campo, SP; 2007.

ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. I. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.58, p.292-299, 2000.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's disease**: 2006. Disponível em: <http://www.alz.org/>, acessado em 05/06/2006.

AMARO, E. Jr.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, p. 2 – 3, 2001.

ASHBURNE, J.; FRISTON, K.; HOLMES, A.; POLINE, J. B.; WORSLEY, K.; BÜCHEL, C.; PRICE, C.; TURNER, B.; HOWESMAN, A.; JOSEPHS, O.; TURNER, B. **Human Brain Function**. 1ª ed. Disponível em <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf1/>, acessado em 20/08/2006.

ASHBURNE, J.; FRISTON, K.; PENNY, W.; KIEBEL, S.; HOLMES, A.; POLINE, J. B.; KHERIF, F.; GLASER, D.; MECHELLI, A.; TURNER, R.; PRICE, C.; WORSLEY, K.; BRETT, M.; NICHOLS, T.; HARRISON, L. **Human Brain Function**. 2ª ed. Dezembro de 2003.

BALLONE, G. J. **Doença de Alzheimer** In: PsiquWeb Psiquiatria Geral: 2002. Disponível em <http://www.psiqweb.med.br/geriat/alzh.html>, acessado em 07/07/2006.

BUSATTO FILHO, G. **Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos**. SP: Atheneu, 2007.

BUSATTO FILHO, G.; GARRIDO, G. E. J.; ALMEIDA, O. P.; CASTRO, C. C.; CAMARGO, C. H. P.; CID, C. G.; BUCHPIGUEL, C. A.; FURIE, S.; BOTTINO, C. M. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, pp. 221 – 231, 2003.

CAOVILLA, V. P.; CANINEU, P. R. **Você não está Sozinho**. SP: ABRAZ, 2002.

CHEN, L.; LIAO, H.; KO, M.; LIN, J.; YU, G.; A new LDA-based face recognition system which can solve the small sample size problem. **Pattern Recognition**, 33 (10), pp. 1713-1726, 2000.

CONNORS, B. W.; BEAR, M. F. & PARADISO, M. A.; **Desvendando o Sistema Nervoso**. 2ª ed.: Artmed, 2002.

DAMASCENO, B. P. Envelhecimento Cerebral. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.57, p.78-83, 1999.

DEUTSCH, G.; SPRINGER, S. P. **Cérebro Esquerdo, Cérebro Direito**. 1ªed.: Summus. 1998.

DEVIJVER, P.A.; KITTLER, J.; **Pattern Classification: A Statistical Approach**. **Prentice-Hall**, Englewood Cliffs, N. J., 1982.

FRISTON, K.; HOLMES, A. P.; WORSLEY, K.; POLINE, J. B.; FRITH, C. D.; FRACKOWIAK, R. S. J. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. **Hum Brain Mapp**. V.2, p.189 – 210, 1995.

FUKUNAGA, K. **Introduction to statistical pattern recognition**. 2nd ed. Boston: Academic Press, 1990.

GOOD, C. D.; JOHNSRUDE, I. S.; ASHBURNER, J.; HENSON, R. N. A.; FRISTON, K. J.; FRACKOWIAK, R. S. J. A Voxel-Based Morphometry Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*.v. 14, p. 21 – 36, 2001.



GRANER, E. A.; **Estatística**. Ed. Companhia Melhoramentos de São Paulo. São Paulo, 1966.

GREENFIELD, S. A. **Cérebro Humano**. 1ª ed.: Rocco. 2000.

JOHNSON, R.A.; WICHERN, D.W. **Applied Multivariate Statistical Analysis**. 4ª ed. New Jersey: Prentice Hall, 1982.

JUNIOR, R. M. **A religião do cérebro**. 2ªed. SP: Gente, 2005.

KAWAS C. H., M. D. Early Alzheimer's Disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 349, n. 11, p. 1056-1063, September 2003.

KITANI, E. C.; THOMAZ, C. E. Um Tutorial sobre Análise de Componentes Principais para o Reconhecimento Automático de Faces. Relatório Técnico 01/2006, Departamento de Engenharia Elétrica da FEI, São Bernardo do Campo, SP; 23 f. 2006a.

KITANI, E. C.; THOMAZ, C. E.; GILLIES, D. F. A statistical discriminant model for face interpretation and reconstruction. In: proceedings of SIBGRAPI' 06, **IEEE CS Press**, Manaus, Amazonas, Brazil, October 2006b.

KITANI, E. C.; THOMAZ, C. E.; Análise de Discriminantes Lineares para Modelagem e Reconstrução de Imagens de Face. ENIA, VI Encontro Nacional de Inteligência Artificial, p. 962-971, Rio de Janeiro Brasil, Julho 2007.

MAZZIOTTA, J. C.; TOGA, A. W.; EVANS, A.; FOX, P.; LANCASTER, J. A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for its Development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, v. 2, p. 89 – 101, 1995.

MECHELLI, A.; PRICE, C. J.; FRISTON, K. J.; ASHBURNER, J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. **Medical Imaging Reviews**. V. 1, n. 1, p. 1 – 9, 2005.

MCCRONE, JOHN; **Como o Cérebro Funciona**. 1ª ed.: Publifolha, 2002.

OLIVEIRA, M. F.; RIBEIRO, M.; BORGES, R.; LUGINGER, S. **Doença de Alzheimer: Perfil Neuropsicológico e Tratamento**. 2005. Universidade Lusíada do Porto, Porto, Abril de 2005.

OTADUY, M. G.; LEITE, C. C. Princípios físicos da Ressonância Magnética (RM). Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP, 2004, disponível em <http://www.hcnet.usp.br/inrad/departamento/graduacao/aula/Fisica%20basica%20da%20ressonancia%20magnetica.doc>, acessado em 16/08/2006.

PETERSEN, R. C. **Guia da Clínica Mayo sobre o Mal de Alzheimer**. Tradução: Marcos José Cunha, RJ: Anima, 2006.

PETTEY, D. J.; GEE, J. C. Sexual Dimorphism in the Corpus Callosum: A Characterization of Local Size Variations and a Classification Driven Approach to Morphometry. **NeuroImage**, v. 17, p. 1504 – 1511, August 2001.

PEREZ, V. **Resumão: Cérebro**. 2ª ed.: Barros, Fischer e Associados. 2003.

RORDEN, C., BRETT, M.; Stereotaxic display of brain lesions. **Behavioural Neurology**, v. 12, p. 191-200, 2000.

RUECKERT, D.; SONODA, L. I.; HAYES, C.; HILL, D. L. G.; LEACH, M. O.; HAWKES, D. J.; Non-rigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 18(8): pp. 712-721, 1999.

SIEGEL, S.; **Estatística Não Paramétrica (Para a ciência do comportamento)**. Cap. 3. McGraw-Hill do Brasil Ltda. 1981.

SWETS, D.; WENG, J. Using discriminant eigenfeatures for image retrieval. **IEEE PAMI** v.18, n. 8, p. 831-836, August 1996.

TALAIRACH, J.; TORNOUX, P. **Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain**. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1998.

THOMAZ, C. E. **Estudo de classificadores para o reconhecimento automático de faces.** 1999. 101 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Departamento de Engenharia Elétrica, Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro, 19 de Janeiro de 1999.

THOMAZ, C. E. **Maximum entropy covariance estimate for statistical pattern recognition.** 2004. 152 f. These (Doctor of Philosophy Ph.D.) – Department of Computing, Imperial College London, University of London, London, 2004.

THOMAZ, C. E.; KITANI, E. C.; GILLIES, D. F. A Maximum uncertainty LDA-based approach for limited sample size problems with application to face recognition. In: **Proceedings of SIBGRAPI' 05, Journal of Brazilian Computer Society (JBACS) IEEE CS Press**, v. 12 n. 2, p. 89-96, June 2005a (in press).

THOMAZ, C. E.; GILLIES, D. F.; A Maximum uncertainty LDA-based approach for limited sample size problems with application to face recognition. **In Proceedings of SIBGRAPI' 05, IEEE CS Press**, p. 89-96, 2005b.

THOMAZ, C. E.; AGUIAR, N. O.; OLIVEIRA, S. H. A.; DURAM, F. L. S.; BUSATTO, G. S.; DUNCAN, F. G.; RUECKERT D. Extraction discriminant information from medical images: A multivariate linear approach. In: **Proceedings of SIBGRAPI' 06, IEEE CS Press**, to appear, 2006.

YANG, J.; YANG, J.; Optimal FLD algorithm for facial feature extraction. **SPIE Proceedings of the Intelligent Robots and Computer Vision XX: Algorithms, Techniques, and Active Vision**, vol. 4572, pp. 438-444, 2001.

YANG, J.; YANG, J.; Why can LDA be performed in PCA transformed space?. **Pattern Recognition**, vol. 36, pp. 563-566, 2003.

WORSLEY, K.J. **Statistics of Brain Mapping.** Session of the International Statistical Institute, Helsinki, Finland. 1999.

**APÊNDICE A – ARTIGO DO SIBGRAPI 2006**

# Extracting Discriminative Information from Medical Images: A Multivariate Linear Approach

Carlos E. Thomaz<sup>1</sup>, Nelson A.O. Aguiar<sup>1</sup>, Sergio H.A. Oliveira<sup>1</sup>, Fabio L.S. Duran<sup>2</sup>,  
Geraldo F. Busatto<sup>2</sup>, Duncan F. Gillies<sup>3</sup>, and Daniel Rueckert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Electrical Engineering, Centro Universitario da FEI, São Paulo, Brazil

<sup>2</sup>Departments of Psychiatry and Radiology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Department of Computing, Imperial College, London, UK

[cet@fei.edu.br](mailto:cet@fei.edu.br)

## Abstract

*Statistical discrimination methods are suitable not only for classification but also for characterisation of differences between a reference group of patterns and the population under investigation. In the last years, statistical methods have been proposed to classify and analyse morphological and anatomical structures of medical images. Most of these techniques work in high-dimensional spaces of particular features such as shapes or statistical parametric maps and have overcome the difficulty of dealing with the inherent high dimensionality of medical images by analysing segmented structures individually or performing hypothesis tests on each feature separately. In this paper, we present a general multivariate linear framework to identify and analyse the most discriminating hyper-plane separating two populations. The goal is to analyse all the intensity features simultaneously rather than segmented versions of the data separately or feature-by-feature. The conceptual and mathematical simplicity of the approach, which pivotal step is spatial normalisation, involves the same operations irrespective of the complexity of the experiment or nature of the data, giving multivariate results that are easy to interpret. To demonstrate its performance we present experimental results on artificially generated data set and real medical data.*

## 1. Introduction

In the generic discrimination problem, where the training sample consists of the class membership and observations for  $N$  patterns, the outcome of interest fall into  $g$  classes and we wish to build a rule for predicting the class membership of an observation based on  $n$  variables or features. However, statistical

discrimination methods are suitable not only for classification but also for characterisation of differences between a reference group of patterns and the population under investigation. For example, in clinical diagnosis we might want to understand underlying causes of medical data by exploring the discriminating hyper-plane found by a statistical classifier using image samples of patients and controls.

In the last years, statistical pattern recognition methods have been proposed to classify and analyse morphological and anatomical structures of magnetic resonance (MR) images [4, 6, 8]. Most of these techniques work in high-dimensional spaces of particular features such as shapes or statistical parametric maps and have overcome the difficulty of dealing with the inherent high dimensionality of medical data by analysing segmented structures individually or performing hypothesis tests on each feature separately. Unfortunately, in such approaches changes that are relatively more distributed and involve simultaneously several structures of the pattern of interest (i.e., ventricles and corpus callosum of the brain) might be difficult to detect, despite the possibility of some methods [6, 8] of extracting statistically multivariate differences between image samples of patients and controls.

In this work, we present a general multivariate statistical framework to identify and analyse the most discriminating hyper-plane separating two populations. The goal is to analyse all the intensity features simultaneously rather than segmented versions of the data separately or feature-by-feature. We use a novel method proposed recently [10], called Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA), to overcome the well-known instability of the within-class scatter matrix in limited sample size problems and to increase the computational efficiency of the approach. The approach is not restricted to any particular set of

features and describes a simple and straightforward way of mapping multivariate classification results of the whole images back into the original image domain for further interpretation.

The remainder of this paper is divided as follows. In section 2 we describe the main parts of the multivariate linear framework and its design. This section includes a brief review of Principal Component Analysis (PCA) and the novel MLDA method used. Section 3 presents experimental results of the approach and demonstrates its effectiveness on a simple artificially generated data set and on a real medical data. In the last section, section 4, the paper concludes with a short summary of functionalities that form the basis for this methodology of discriminating and analysing the patterns of interest.

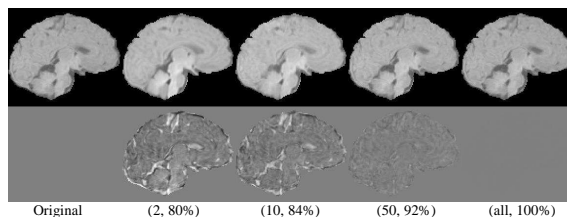
## 2. A Multivariate Linear Approach

Our main concern here is to describe a multivariate framework that highlights the most discriminating differences between two populations when the number of examples per class is much less than the dimension of the original feature space. This problem is indeed quite common nowadays, especially in medical image analysis. For instance, patients and controls are classes defined commonly by a small number of MR images but the features used for recognition may be millions of voxels or hundreds of pre-processed image attributes.

### 2.1. Principal Component Analysis (PCA)

There are a number of reasons for using PCA to reduce the dimensionality of the original images. PCA is a linear transformation that is not only simple to compute and analytically tractable but also extracts a set of features that is optimal with respect to representing the data back into the original domain. Moreover, using PCA as an intermediate step will reduce dramatically the computational and storage requirements for the subsequent LDA-based covariance method. Since in our applications of interest the number of training patterns  $N$  (or images) is much smaller than the number of features  $n$  (or instance: voxels), it is possible to transform data in a way that patterns occupy as compact regions in a lower dimensional feature space as possible with far fewer degrees of freedom to estimate.

Although much of the sample variability can be accounted for by a smaller number of principal components, and consequently a further dimensionality reduction can be accomplished by selecting the



**Fig. 1.** Reconstruction of a reference image (shown on the top left) using several principal components. The row on the bottom illustrates the corresponding differences between the reconstructions to the reference image. The number of components retained and the corresponding total sample variance explained are shown in parentheses. We can see modifications on the reconstructed images where all principal components with non-zero eigenvalues are not selected.

principal components with the largest eigenvalues, there is no guarantee that such additional dimensionality reduction will not add artefacts on the images when mapped back into the original image space. Our aim is to map the classification results back to the image domain for further visual interpretation. For that reason, we must be certain that any modification on the images, such as blurring or subtle differences, is not related to an “incomplete” or perhaps “misleading” feature extraction intermediate procedure. For example, Figure 1 illustrates on the top a reference image (shown on the left) reconstructed using several principal components and on the bottom the corresponding differences between these reconstructions to the original image. The values in parentheses represent the number of principal components used and corresponding total variance explained. We can see clearly that even when we use a set of principal components that represents more than 90% of the total sample variance we still have subtle differences between the reconstructed image and the original one.

Therefore, in order to reproduce the total variability of the samples we have composed the PCA transformation matrix by selecting all principal components with non-zero eigenvalues. To avoid the high memory rank computation of the possibly large total covariance matrix and because the MLDA approach deal with the singularity of the within-class scatter matrix, we have assumed that all the  $N$  training patterns are linearly independent. In other words, we have assumed that the rank of the total covariance matrix is  $N - 1$  and the number of PCAs selected is  $m = N - 1$ .

## 2.2. Maximum Uncertainty LDA (MLDA)

The primary purpose of LDA is to separate samples of distinct groups by maximising their between-class separability while minimising their within-class variability. LDA's main objective is to find a projection matrix  $P_{lda}$  that maximizes the following ratio (Fisher's criterion):

$$P_{lda} = \arg \max_P \frac{|P^T S_b P|}{|P^T S_w P|}, \quad (1)$$

where  $S_b$  is the between-class scatter matrix defined as

$$S_b = \sum_{i=1}^g N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T \quad (2)$$

and  $S_w$  is the within-class scatter matrix defined as

$$S_w = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T. \quad (3)$$

The vector  $x_{i,j}$  is the  $n$ -dimensional pattern  $j$  from class  $\pi_i$ ,  $N_i$  is the number of training patterns from class  $\pi_i$ , and  $g$  is the total number of classes or groups. The vector  $\bar{x}_i$  and matrix  $S_i$  are respectively the unbiased sample mean and sample covariance matrix of class  $\pi_i$  [5]. The grand mean vector  $\bar{x}$  is given by

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g N_i \bar{x}_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} x_{i,j}, \quad (4)$$

where  $N$  is the total number of samples, that is,  $N = N_1 + N_2 + \dots + N_g$ . The Fisher's criterion described in equation (1) is maximised when the projection matrix  $P_{lda}$  is composed of the eigenvectors of  $S_w^{-1} S_b$  with at most  $(g-1)$  nonzero corresponding eigenvalues. This is the standard LDA procedure.

It is well known, however, that the performance of the standard LDA can be seriously degraded if there are only a limited number of total training observations  $N$  compared to the dimension of the feature space  $m$ . Since the within-class scatter matrix  $S_w$  is a function of  $(N-g)$  or less linearly independent vectors, where  $g$  is the number of groups, its rank is  $(N-g)$  or less. Therefore in recognition problems where the number of training patterns is comparable to the number of features,  $S_w$  might be singular or mathematically unstable and the standard LDA cannot be used to perform the task of the classification stage.

In order to avoid both the singularity and instability critical issues of the within-class scatter matrix  $S_w$  when LDA is used in limited sample and high dimensional problems, we have used a maximum

uncertainty LDA-based approach (MLDA) based on a straightforward covariance selection method for the  $S_w$  matrix. In an earlier study [10], Thomaz and Gillies compared the performance of MLDA with other recent LDA-based methods, such as Chen et al.'s LDA [2], direct LDA [14], and Optimal Fisher Linear Discriminant [13], with application to the face recognition problem. Since the face recognition problem involves small training sets, a large number of features, and a large number of groups, it has become the most used application to evaluate such limited sample size approaches. The experimental results carried out have shown that the MLDA method improved the LDA classification performance with or without an intermediate dimensionality reduction and using less linear discriminant features.

The MLDA algorithm can be shortly described as follows:

- i. Find the  $\Phi$  eigenvectors and  $\Lambda$  eigenvalues of  $S_p$ , where  $S_p = S_w / [N - g]$ ;
- ii. Calculate the  $S_p$  average eigenvalue  $\bar{\lambda}$ , that is,

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \lambda_j = \frac{\text{trace}(S_p)}{n}; \quad (5a)$$

- iii. Form a new matrix of eigenvalues based on the following largest dispersion values

$$\Lambda^* = \text{diag}[\max(\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, \max(\lambda_n, \bar{\lambda})]; \quad (5b)$$

- iv. Form the modified within-class scatter matrix

$$S_w^* = S_p^* (N - g) = (\Phi \Lambda^* \Phi^T) (N - g). \quad (5c)$$

The maximum uncertainty LDA (MLDA) is constructed by replacing  $S_w$  with  $S_w^*$  in the Fisher's criterion formula described in equation (1). As pointed out by Thomaz and Gillies [TG05], it is based on a maximum entropy covariance selection idea developed to improve the performance of Bayesian classifiers on limited sample size problems [11].

## 2.3. Framework Design

We can divide the design of the PCA+MLDA multivariate framework into two main tasks: classification (training and test stages) and visual analysis.

In the classification task the principal components and the maximum uncertainty linear discriminant vector are generated. As illustrated in Figure 2, first a training set is selected and the average image vector of all the training images is calculated and subtracted from each pre-processed image vector. Then the

descending order. Recall, from section 2.1, that we have retained all the PCA eigenvectors with non-zero eigenvalues. The zero mean image vectors are projected on the principal components and reduced to  $m$ -dimensional vectors representing the most expressive features of each one of the pre-processed  $n$ -

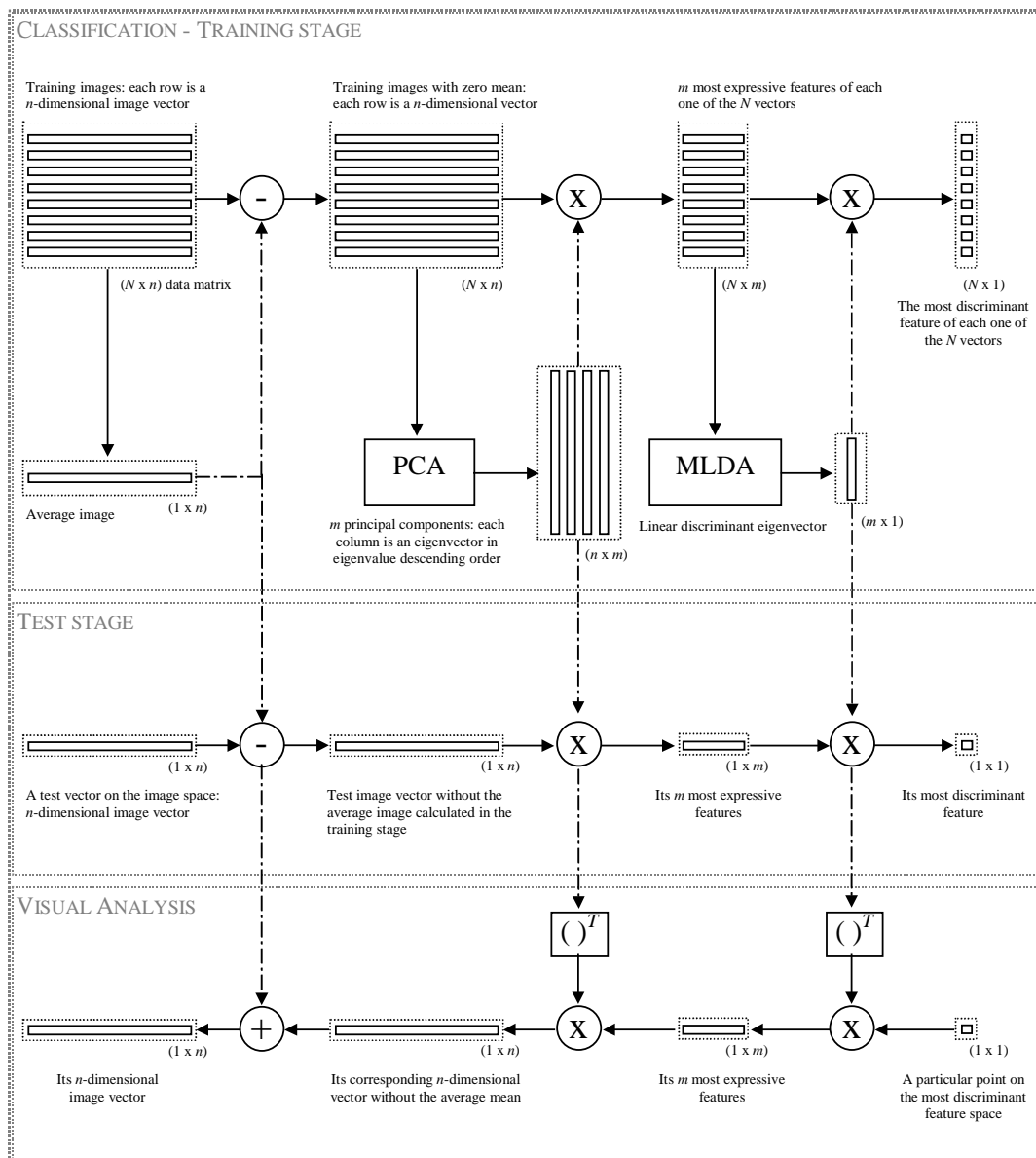


Fig. 2. Design of the multivariate linear framework.

training matrix composed of zero mean image vectors is used as input to compute the PCA transformation matrix. The columns of this  $n \times m$  transformation matrix are eigenvectors, not necessarily in eigenvalues

dimensional image vector. Afterwards, the  $N \times m$  data matrix is used as input to calculate the MLDA discriminant eigenvector. Since we are assuming only two classes to separate, there is only one MLDA



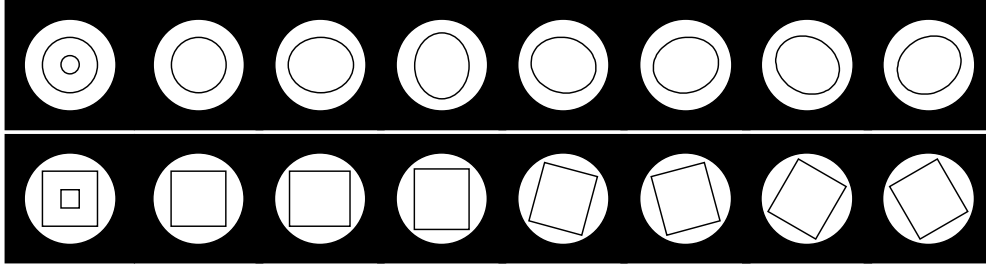


Fig. 3. A synthetic data set.

discriminant eigenvector. The most discriminant feature of each one of the  $m$ -dimensional vectors is obtained by multiplying the  $N \times m$  most expressive features matrix by the  $m \times 1$  MLDA linear discriminant eigenvector. Thus, the initial pre-processed training set consisting of  $N$  measurements on  $n$  variables, is reduced to a data set consisting of  $N$  measurements on only 1 most discriminant feature.

The other main task that can be implemented by this two-stage multivariate statistical approach is to visually analyse the most discriminant feature found by the maximum uncertainty method. According to Figure 2, more specifically from right to left in its Visual Analysis frame, any point on the most discriminant feature space can be converted to its corresponding  $n$ -dimensional image vector by simply: (1) multiplying that particular point by the transpose of the linear discriminant vector previously computed; (2) multiplying its  $m$  most expressive features by the transpose of the principal components matrix; and (3) adding the average image calculated in the training stage to the  $n$ -dimensional image vector. Therefore, assuming that the clouds of the classes follow a multidimensional Gaussian distribution and applying limits to the variance of each cloud, such as  $\pm 3s$ , where  $s$  is the standard deviation of each group, we can move along this most discriminant feature and map the result back into the image domain. This mapping procedure provides an intuitive interpretation of the classification experiments and, as we will show in the

experimental results of real medical data, biologically plausible results that are often not detectable simultaneously.

### 3. Experimental Results

To illustrate the performance of the multivariate linear approach we present in this section experimental results of the framework based on a simple artificially generated data set and on a real medical data.

#### 3.1. A Synthetic Data Example

We have chosen a very simple artificial data set composed of 8 binary images of circles (ellipses) and 8 binary images of squares (rectangles). Figure 3 shows both samples of images composed of  $70 \times 70$  pixels.

As described in the previous section, we use such training examples (without any spatial normalisation) to construct the multivariate linear classifier for labelling new examples and identifying the most discriminating hyper-plane separating circles (or ellipses) from squares (or rectangles). Since those samples are very simple and easily separable, the classifier achieved 100% of leave-one-out accuracy. Figure 4 presents the PCA+MLDA most discriminant feature of the synthetic database using all the 16 examples as training images. It displays the image regions captured by the classifier that change when we move from one side (squares or rectangles) of the

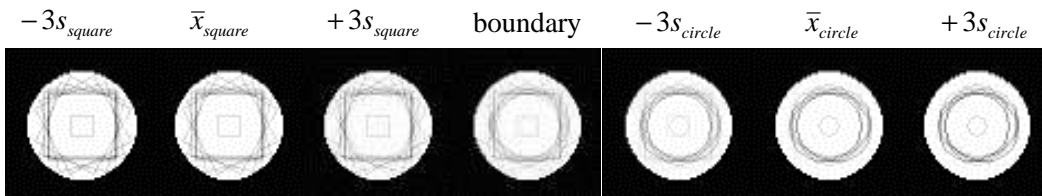


Fig.4. Image display of the regions captured by the classifier that change when we move from one side (squares or rectangles) of the dividing PCA+MLDA hyper-plane to the other (circles or ellipses), following limits of  $\pm 3$  standard deviations for each sample group.

dividing hyper-plane to the other (circles or ellipses), following limits to the variance ( $\pm 3s$  standard deviations) of each sample group.

Despite the changes due to misalignments of the images, Figure 4 shows clearly that the statistical mapping effectively extracts the group differences. It is important to note that these differences could be very subtle on samples that are very close to the dividing boundary and consequently difficult to characterise as belonging to one of the groups.

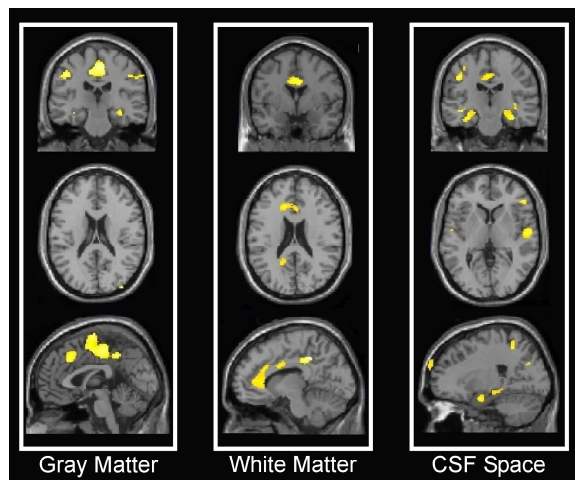
### 3.2. A Real Data Example

In order to demonstrate the effectiveness of the methodology on medical data, we have used an Alzheimer MR brain data set that contains images of 14 patients and 14 healthy controls. All these images were acquired using a 1.5T Philips Gyroscan S15-ACS MRI scanner (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands), including a series of contiguous 1.2mm thick coronal images across the entire brain, using a T1-weighted fast field echo sequence (TE = 9ms, TR = 30ms, flip angle  $30^\circ$ , field of view = 240mm, 256 x 256 matrix). All images were reviewed by a MR neuro-radiologist. Ethical permission for this study was granted by the Ethics Committee of the Clinical Hospital, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil.

#### 3.2.1. Mass-univariate Statistical Analysis

For comparison purpose, Statistical Parametric Mapping (SPM, version SPM2) [4] analyses were conducted using an optimised Voxel-based Morphometry (VBM) protocol [7]. In contrast to the multivariate approach, SPM has been designed to enable voxel-by-voxel inferences about localised differences between the groups and, consequently, does not characterise interregional dependencies between the structures of the brain [3].

A standard template set selected by the psychiatrists was created specifically for this study, consisting of a mean T1-weighted image, and *a priori* gray matter, white matter and CSF templates based on the images of all AD (Alzheimer Disease) and healthy control subjects. Initially, images were spatially normalized to the standard SPM T1-MRI template [9], using linear 12-parameter affine transformations. Spatially normalized images were then segmented into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF) compartments, using a modified mixture model cluster analysis technique [7]. The segmentation method also



**Fig. 5.** Brain regions where significant differences in Alzheimer patients relatively to controls were detected by the SPM voxel-wise statistical tests at  $p < 0.01$ . We can see between-group differences in the occipital, parietal and frontal lobes, inter-hemispheric fissure, and corpus callosum.

included: an automated brain extraction procedure to remove non-brain tissue and an algorithm to correct for image intensity non-uniformity. Finally, images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel (8mm FWHM), and averaged to provide the gray, white matter and CSF templates in stereotactic space.

To boost the signal-to-noise ratio, the image processing of the original images from all AD patients and controls was then carried out, beginning by image segmentation. The segmented images were spatially normalized to the customized templates previously created by using 12-parameter linear as well as non-linear ( $7 \times 9 \times 7$  basis functions) transformations. The parameters resulting from this spatial normalization step were reapplied to the original structural images. These fully normalized images were re-sliced using trilinear interpolation to a final voxel size of  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , and segmented into gray matter, white matter and CSF partitions. Voxel values were modulated by the Jacobian determinants derived from the spatial normalisation, thus allowing brain structures that had their volumes reduced after spatial normalisation to have their total counts decreased by an amount proportional to the degree of volume shrinkage [7]. Finally, images from AD patients and controls were smoothed using a 12mm Gaussian kernel and compared statistically between the two groups using unpaired Student's t-tests at  $p < 0.01$  (level of significance).

Figure 5 illustrates the locations where significant differences between the groups were detected. The underlying image is the reference template used in the

spatial normalisation of all MR images. As can be seen, there are some localised differences in the Alzheimer patients relatively to controls in the occipital, parietal and frontal lobes, in the inter-hemispheric fissure, and corpus callosum. These structures, especially where significant gray matter changes were observed, are among the regions thought to be the most prominently affected by atrophic changes in Alzheimer disease [1].

### 3.2.2. Multivariate Statistical Analysis

**Evaluating the classifier’s performance.** In order to evaluate the PCA+MLDA classification’s rule, we have used the Bhattacharyya bound to estimate the error probability of the multivariate statistical framework.

For two-class problems, the upper bound of the error probability  $e_u$  is defined as [5]

$$e_u = (p_1 p_2)^{1/2} \exp(-d), \quad (6)$$

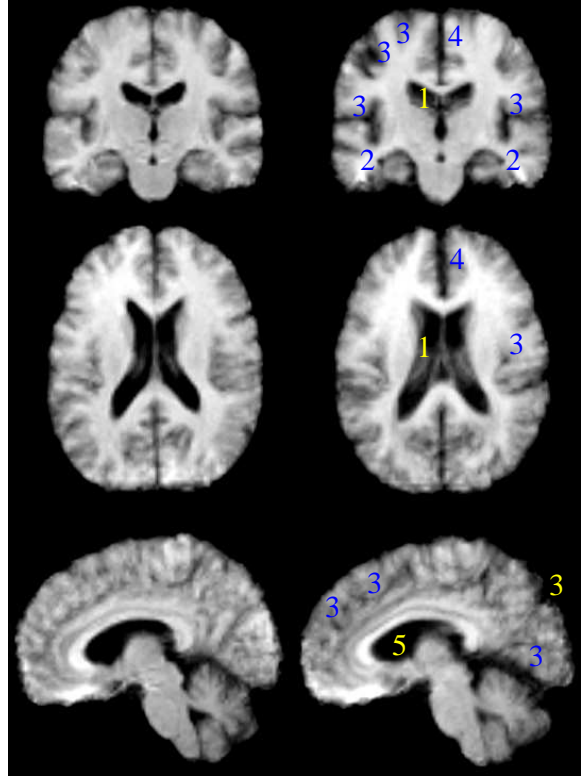
where  $p_1$  and  $p_2$  are the prior probabilities of classes  $\pi_1$  and  $\pi_2$  respectively, and  $d$  is the Bhattacharyya distance between the two classes defined as

$$d = \frac{1}{8} (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^T \left( \frac{S_1 + S_2}{2} \right)^{-1} (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + \frac{1}{2} \ln \frac{|S_1 + S_2|}{2 \sqrt{|S_1| |S_2|}}, \quad (7)$$

where the notation “|.” denotes the determinant of a matrix. As described previously, the vector  $\bar{x}_i$  and matrix  $S_i$  are respectively the unbiased sample mean and sample covariance matrix of class  $\pi_i$  ( $i = 1, 2$ ).

Since the dataset under investigation comes with the same proportion of patient images relatively to controls, we have assumed that the prior probabilities of both groups are equal. Thus, assuming  $p_1 = p_2 = 0.5$  and calculating the Bhattacharyya distance  $d$  using all the patient and control samples, the multivariate statistical classifier achieves the value of 1.56%. This result confirms the classifier’s ability of discriminating the brains of controls from those of patients with a successful classification rate of 98.44%, using the closed-form method for the error probability.

**Visual Analysis of discriminative information.** The visual analysis of the linear discriminant feature found by the multivariate approach is summarised in Figure 6. As mentioned earlier, the one-dimensional vector found by the PCA+MLDA approach corresponds to a hyper-plane on the original image space which direction describes statistically the most discriminant differences



**Fig. 6.** Statistical differences between the control (on the left) and Alzheimer patient (on the right) images captured by the multivariate statistical classifier. We can see the following brain differences in the Alzheimer patients relatively to the controls: (1) enlargement of the ventricular system, (2) atrophy of the hippocampus, (3) cortical degeneration of the occipital, parietal, and frontal lobes, (4) enlargement of the inter-hemispheric fissure, and (5) atrophy of corpus callosum.

between the control and patient images used for training.

Figure 6 shows the differences between the control (on the left column) and patient (on the right column) images captured by the multivariate statistical classifier using MR intensity features as inputs. These images correspond to one-dimensional points on the PCA+MLDA space projected back into the image domain and located at 3 standard deviations of each sample group. We can understand this mapping procedure as a way of defining intensity changes that come from “definitely control” and “definitely patient” samples captured by the statistical classifier. We can see the following brain differences in the Alzheimer patients relatively to the controls: (1) enlargement of the ventricular system, (2) atrophy of the hippocampus, (3) cortical degeneration of the occipital, parietal, and frontal lobes, (4) enlargement of the inter-hemispheric

fissure, and (5) atrophy of the corpus callosum. These multivariate results are consistent with the SPM between-group differences presented previously and with other common findings of patients who have developed the pathology [12], such as the enlargement of the ventricular system. Therefore, the use of the multivariate approach has allowed not only the simultaneous identification of localised between-group differences but also distributed ones that are often measured separately in the voxel-wise statistical approaches.

#### 4. Conclusion

We have presented a general PCA+MLDA multivariate linear framework to identify and analyse the most discriminating hyper-plane separating two populations. The statistical analysis generates a detailed description of the neuroanatomical changes due to diseases and can facilitate the studies of the brain disorders, such as Alzheimer, through understanding of the captured anatomical changes.

The idea of using PCA plus an LDA-based approach to discriminate patterns of interest is not new. In this paper we have added to the functionality of this approach the following important points for medical image analysis. The use of full rank version of PCA transformation matrix that allows valuable low representation of high dimensional data, providing optimal reconstruction of the most discriminant intensity features without adding any artefacts on the patterns when mapped back into the original image space. By selecting a slightly biased within-class scatter matrix composed of the most informative dispersions we resolve not only the LDA singularity problem but also we stabilise the maximisation of the Fisher's criterion on limited sample size problems. The conceptual and mathematical simplicity of the approach, which pivotal step is spatial normalisation, involves the same operations irrespective of the complexity of the experiment or nature of the data, giving multivariate results that are easy to interpret.

Although the approach has been demonstrated in two-class problems, it is extensible to several classes. The only difference is the visual analysis of the discriminant features, which might be performed pairwise.

#### References

- [1] G. F. Busatto, G. E. J. Garrido, O. P. Almeida, C. C. Castro, C. H. P. Camargo, C. G. Cid, C. A. Buchpiguel, S. Furuie, and C. M. Bottino, "A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease", *Neurobiology of Aging*, 24, pp. 221-231, 2003.
- [2] L. Chen, H. Liao, M. Ko, J. Lin, and G. Yu, "A new LDA-based face recognition system which can solve the small sample size problem", *Pattern Recognition*, 33 (10), pp. 1713-1726, 2000.
- [3] K. J. Friston and J. Ashburner, "Generative and recognition models for neuroanatomy", *NeuroImage*, vol. 23, pp. 21-24, 2004.
- [4] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. P. Poline, C. D. Frith, and R. S. J. Frackowiak, "Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach", *Human Brain Mapping* 2, pp. 189-210, 1995.
- [5] K. Fukunaga, *Introduction to Statistical Pattern Recognition*, second edition. Boston: Academic Press, 1990.
- [6] P. Golland, W. Grimson, M. Shenton, and R. Kikinis, "Detection and Analysis of Statistical Differences in Anatomical Shape", *Medical Image Analysis*, vol. 9, pp. 69-86, 2005.
- [7] C. D. Good, I. S. Johnsrued, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston, and R. S. Frackowiak, "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains", *NeuroImage*, vol. 14, pp. 21-36, 2001.
- [8] Z. Lao, D. Shen, Z. Xue, B. Karacali, S. Resnick, and C. Davatzikos, "Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods", *NeuroImage*, vol. 21, pp. 46-57, 2004.
- [9] J.C. Mazziotta, A.W. Toga, A. Evans, P. Fox, and J. Lancaster, "A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development", *NeuroImage*, vol. 2, pp. 89-101, 1995.
- [10] C. E. Thomaz and D. F. Gillies, "A Maximum Uncertainty LDA-based approach for Limited Sample Size problems - with application to Face Recognition", in Proceedings of SIBGRAPI'05, IEEE CS Press, pp. 89-96, 2005.
- [11] C. E. Thomaz, D. F. Gillies and R. Q. Feitosa, "A New Covariance Estimate for Bayesian Classifiers in Biometric Recognition", *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, vol. 14, no. 2, pp. 214-223, 2004.
- [12] P. M. Thompson, J. Moussai, S. Zohoori, A. Goldkorn, A. Khan, M.S. Mega, G. Small, J. Cummings, and A. W. Toga, "Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease", *Cerebral Cortex*, vol. 8, pp. 492-509, 1998.
- [13] J. Yang and J. Yang, "Why can LDA be performed in PCA transformed space? ", *Pattern Recognition*, vol. 36, pp. 563-566, 2003.
- [14] H. Yu and J. Yang, "A direct LDA algorithm for high dimensional data - with application to face recognition", *Pattern Recognition*, vol. 34, pp. 2067-2070, 2001.

[1] G. F. Busatto, G. E. J. Garrido, O. P. Almeida, C. C. Castro, C. H. P. Camargo, C. G. Cid, C. A. Buchpiguel, S.

**APÊNDICE B – RELATÓRIO TÉCNICO – FEI – 2007**

# **Análise de imagens cerebrais utilizando o método MBV-Otimizado**

**Nelson A.O. Aguiar<sup>1</sup>, Sérgio H.A. Oliveira<sup>1</sup>, Fabio L.S. Duran<sup>2</sup>, Geraldo F. Busatto<sup>2</sup> e Carlos E. Thomaz<sup>1</sup>**

**Relatório Técnico 2007/01**

<sup>1</sup>Departamento de Engenharia Elétrica, FEI, São Bernardo do Campo, Brasil

<sup>2</sup>Departamentos de Psiquiatria e Radiologia, USP, São Paulo, Brasil

**Abstract.** *In the last years, Computer Vision methods have been investigated to characterize neuroanatomical differences between magnetic resonance images. This paper describes the implementation of the voxel-based-morphometry (VBM) optimised using the software Statistical Parametric Mapping (SPM2) for extracting discriminant information from magnetic resonance images of subjects suffering from Alzheimer and Obsessive Compulsive Disorder. We believe that such description might provide a better understanding of the VBM-optimised method and might help clinicians not familiarised with this approach to investigate it.*

**Resumo.** *Nos últimos anos, métodos de Visão Computacional vem sendo investigados para caracterizar as diferenças neuroanatômicas “in vivo” usando imagens de ressonância magnética estrutural. Este artigo detalha os procedimentos de implementação do método otimizado de morfometria-baseada-em-voxel (MBV) através do programa “Statistical Parametric Mapping” (SPM2), para caracterização de diferenças em imagens cerebrais de pacientes com a doença de Alzheimer e Transtorno Obsessivo Compulsivo. Acredita-se que tal detalhamento pode proporcionar um melhor entendimento do método MBV-otimizado e ajudar especialistas não familiarizados com esta abordagem.*

## **1. Introdução**

Atualmente, um grande número de métodos de Visão Computacional vem sendo desenvolvido para caracterizar as diferenças neuroanatômicas “in vivo” usando imagens de ressonância magnética estrutural (RM).

Um destes métodos é a morfometria-baseada-em-voxel (MBV) [7] que compara voxel a voxel diferentes imagens de RM do cérebro. Sabe-se que a utilização do método adequado depende obviamente do tipo de diferenças que se espera encontrar entre as imagens. O método MBV é comumente utilizado para detecção de diferenças localizadas nas imagens cerebrais segmentadas em regiões de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano (LCR).

O objetivo deste trabalho é detalhar os procedimentos de implementação da metodologia MBV-otimizado [7] para caracterização das diferenças estatísticas entre imagens de RM de controles e pacientes com dois tipos de transtornos psiquiátricos: a doença de Alzheimer e o Transtorno Obsessivo Compulsivo. O programa “Statistical Parametric Mapping” (SPM2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience,

London, UK) [6, 16] aplicado em problemas deste tipo é utilizado para realizar as etapas de normalização espacial das imagens e comparações estatísticas. Os experimentos executados neste trabalho reproduzem os resultados gerados pelo método MBV otimizado [3, 15] para identificar diferenças estatisticamente significantes e plausíveis com os sintomas conhecidos da doença de Alzheimer e do Transtorno Obsessivo Compulsivo.

Este artigo está dividido em seis seções. Na seção seguinte, seção 2, apresenta-se uma breve descrição dos transtornos psiquiátricos investigados neste estudo. Depois, na seção 3, a metodologia de normalização espacial das imagens referente à abordagem MBV otimizado [7], bem como os passos de processamento requeridos para a caracterização das diferenças entre as amostras consideradas, são descritos em detalhes. Na seção 4, explicita-se o cálculo estatístico utilizado para realizar as comparações entre as amostras. Na seção 5, os experimentos e resultados executados neste trabalho são discutidos e, finalmente, na seção 6, conclui-se este artigo apresentando-se possibilidades de trabalho futuro.

## **2. A Doença de Alzheimer e o Transtorno Obsessivo Compulsivo**

A doença de Alzheimer (DA) é considerada um dos transtornos psiquiátricos mais comuns [5, 9] e o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) ocupa, segundo a Organização Mundial de Saúde [11], o quarto lugar entre os transtornos mais comuns.

DA é uma doença cerebral progressiva que gradualmente destrói a memória e a habilidade de aprender, raciocinar, fazer julgamentos, se comunicar e desempenhar atividades do dia a dia [1, 9]. Infelizmente, a grande maioria das pessoas que possui DA ainda não sabe desse fato, pois geralmente a doença é diagnosticada tardiamente, principalmente em idosos. Essa doença atinge tanto homens quanto mulheres, de todas as raças e classes sociais, sendo conhecida como uma doença de envelhecimento, pois é mais comum em pessoas que atingem sessenta anos de vida ou mais [5].

O TOC, por sua vez, manifesta-se sobre a forma de alterações do comportamento (rituais ou compulsões e repetições), dos pensamentos (obsessões como dúvidas e preocupações excessivas) e das emoções (medo, desconforto, aflição, culpa e depressão). O TOC tem como principal característica a presença de obsessão; pensamentos, imagens ou impulsos que invadem a mente e que são acompanhados de ansiedade ou desconforto, e das compulsões ou rituais: comportamentos ou atos mentais voluntários e repetitivos realizados para reduzir a aflição que acompanha as obsessões.

## **3. Método MBV-Otimizado**

O método MBV-otimizado é dividido em duas etapas; a primeira caracteriza-se pela criação de moldes específicos (ou imagens de referência) utilizando as imagens de todos os sujeitos do estudo e a segunda etapa, utilizando estes moldes criados, reprocessa estes sujeitos.

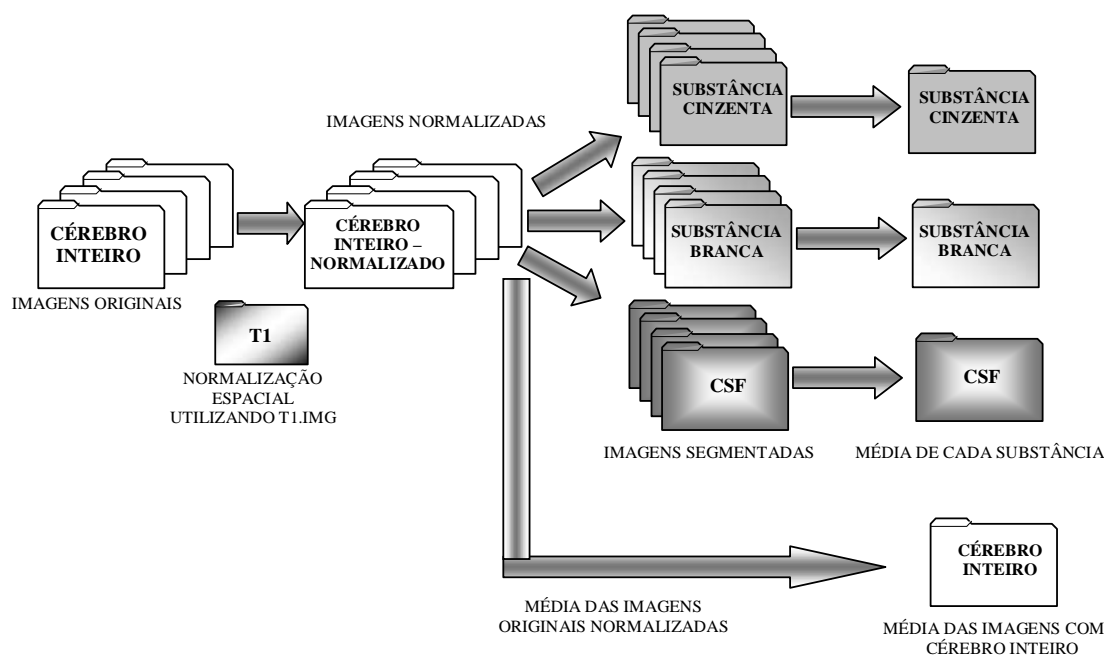
### **3.1. Criação das Imagens de Referência**

Para a criação das imagens de referência, procedimentos de normalização, segmentação, suavização e cálculo de média, conforme ilustrado na Figura 1, são executados.

A normalização é um procedimento de alinhamento das imagens que serve para garantir que um determinado voxel de uma imagem esteja idealmente na mesma posição  $(x, y, z)$  em todas as outras imagens. As imagens são normalizadas de acordo com uma imagem de ressonância estrutural T1 (“template”), provida no programa SPM2, que é baseada numa média de 152 sujeitos saudáveis do Montreal Neurological Institute [10] e aproximadas anatomicamente ao espaço definido no atlas Talairach e Tournoux [14].

Após a conclusão da normalização é feita então a segmentação das imagens. Nesse passo cada imagem é dividida em substância cinzenta, substância branca, LCR e tecidos extra cerebrais. A segmentação emprega um modelo de análise de agrupamento [7] que verifica a intensidade de cada voxel para separar cada grupo de tecido utilizando-se o conhecimento *a priori* da distribuição desses tecidos em um indivíduo normal. Na segmentação, a separação dos tecidos em partes ajuda a eliminar os tecidos extra cerebrais, como por exemplo, a caixa craniana.

O terceiro passo da etapa de criação das imagens de referência é a suavização. Neste passo, utiliza-se um filtro Gaussiano isotrópico que varia de 4mm até 12mm. Essa variação do valor do filtro gaussiano a ser utilizado na suavização é referente à quantidade de voxels vizinhos que serão considerados para análise, ou seja, a intensidade de cada voxel se dá pela média ponderada dos valores dos voxels vizinhos. Este processo serve fundamentalmente para eliminar ruídos na imagem [7].

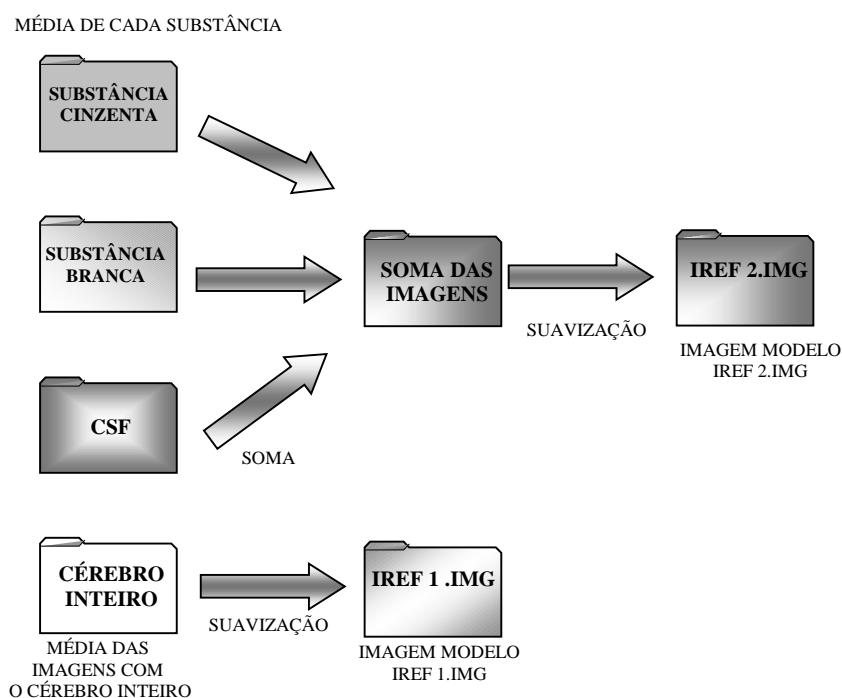


**Figura 1. Criação das imagens de referência: pré-processamento.**

A suavização é aplicada em quatro tipos de imagens diferentes. Neste trabalho, a suavização nesta etapa foi realizada com um filtro Gaussiano isotrópico de 8mm. As quatro imagens diferentes nas quais se aplica a suavização são as três partes de cérebro que foram segmentadas (substância cinzenta, substância branca e LCR) e a imagem do cérebro inteiro que foi normalizada no passo anterior ao da segmentação.



Os respectivos resultados da etapa de suavização são posteriormente utilizados para os cálculos da média de cada grupo analisado, ou seja, substância cinzenta, substância branca, LCR, e cérebro inteiro. O resultado da média das imagens do cérebro inteiro resultará na primeira imagem de referência, denominada aqui de IRef1.img, conforme ilustrado na Figura 2. Após os cálculos das médias de cada segmentação, serão somadas todas as médias e será então aplicado uma nova suavização com o mesmo filtro utilizado na suavização anterior. Após essa nova suavização teremos a segunda e última imagem de referência que chamaremos de IRef2.img, também ilustrada na Figura 2. Ambas imagens de referência serão aplicadas nos procedimentos descritos a seguir.



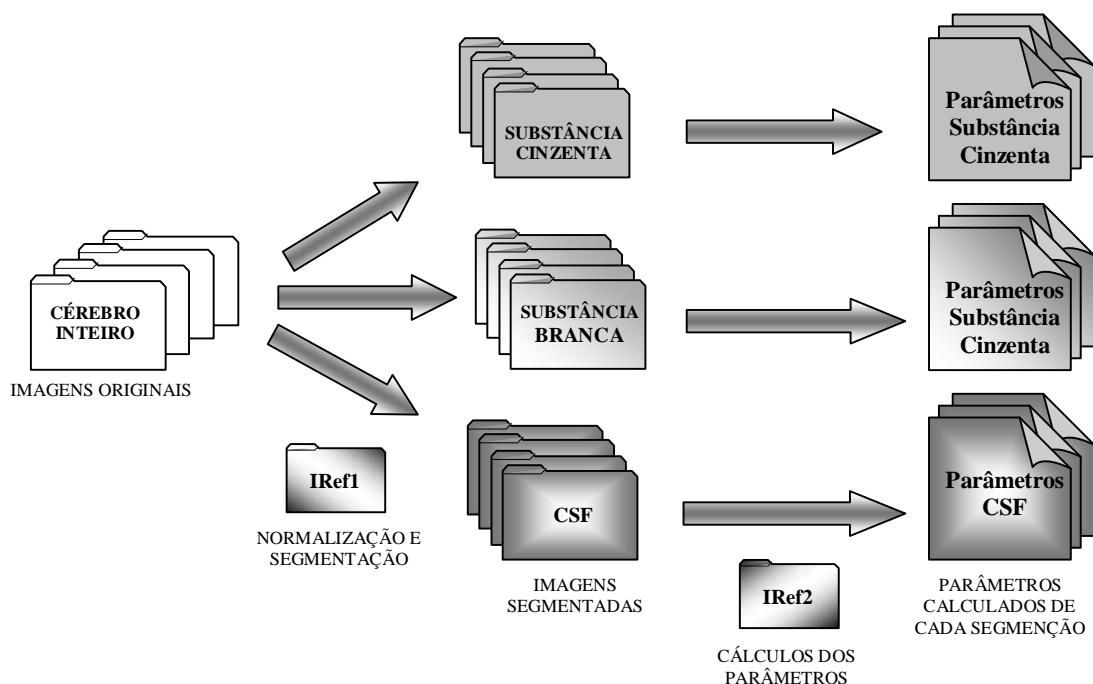
**Figura 2. Criação das imagens de referência: processo final.**

### 3.2. Reprocessamento das Imagens

Logo após a criação das imagens de referência, é iniciado um conjunto de reprocessamentos das imagens originais para evidenciar as diferenças entre os grupos de pacientes e controles.

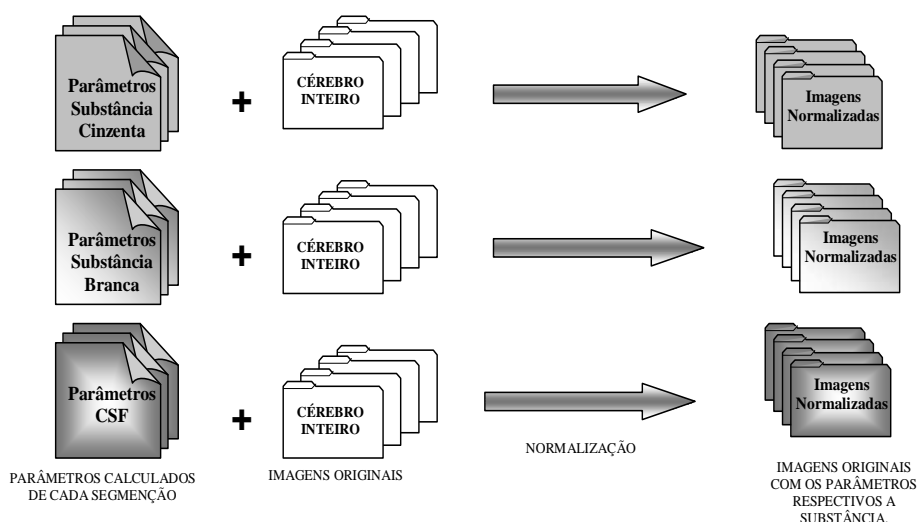
Inicialmente, realiza-se uma normalização das imagens originais, seguida de uma segmentação das imagens normalizadas. A normalização é feita de forma global a fim de garantir idealmente que os voxels estejam nas mesmas posições em todas as imagens, podendo assim obter um resultado confiável para a segmentação que divide a imagem em três novas imagens (substância branca, cinza e LCR). Para este alinhamento, no entanto, não utiliza-se mais a imagem padrão T1 [10, 14], mas sim a primeira imagem que fora construída pelos procedimentos anteriores, isto é, a imagem IRef1.img conforme destacado na Figura 3.

Após essa segmentação inicial utilizando uma imagem referência do cérebro inteiro (IRef1.img) para alinhamento, é realizada uma nova normalização. Nesta fase são calculados os parâmetros para que se possa fazer uma normalização específica para cada substância cerebral segmentada, tomando como base a imagem IRef2.img, construída nos procedimentos anteriores, conforme também ilustrado na Figura 3.



**Figura 3. As segmentações e os parâmetros calculados para a normalização utilizam as imagens de referências criadas na etapa anterior.**

Utilizando os parâmetros de normalização calculados para cada substância, as imagens originais que descrevem o cérebro inteiro são reprocessadas novamente para serem segmentadas em substância cinzenta, branca e LCR. Esses procedimentos podem ser visualizados nas Figuras 4 e 5 a seguir.



**Figura 4. Os parâmetros calculados são aplicados nas imagens originais para normaliza-las.**

Neste reprocessamento final, adiciona-se a etapa de modulação e uma nova suavização, conforme esquematizado na Figura 5. A etapa de modulação tem a função de preservar e corrigir o volume de cada voxel em relação à segunda imagem de referência IRef2.img anteriormente calculada [7].

O último passo antes da análise estatística é a suavização. Nesta etapa elimina-se eventuais ruídos contidos nas imagens e corrigi-se as bordas. A suavização foi realizada com um filtro Gaussiano isotrópico de 12mm. Esta especificação é, de acordo com testes realizados, a mais apropriada para a análise estatística das imagens do estudo em questão.

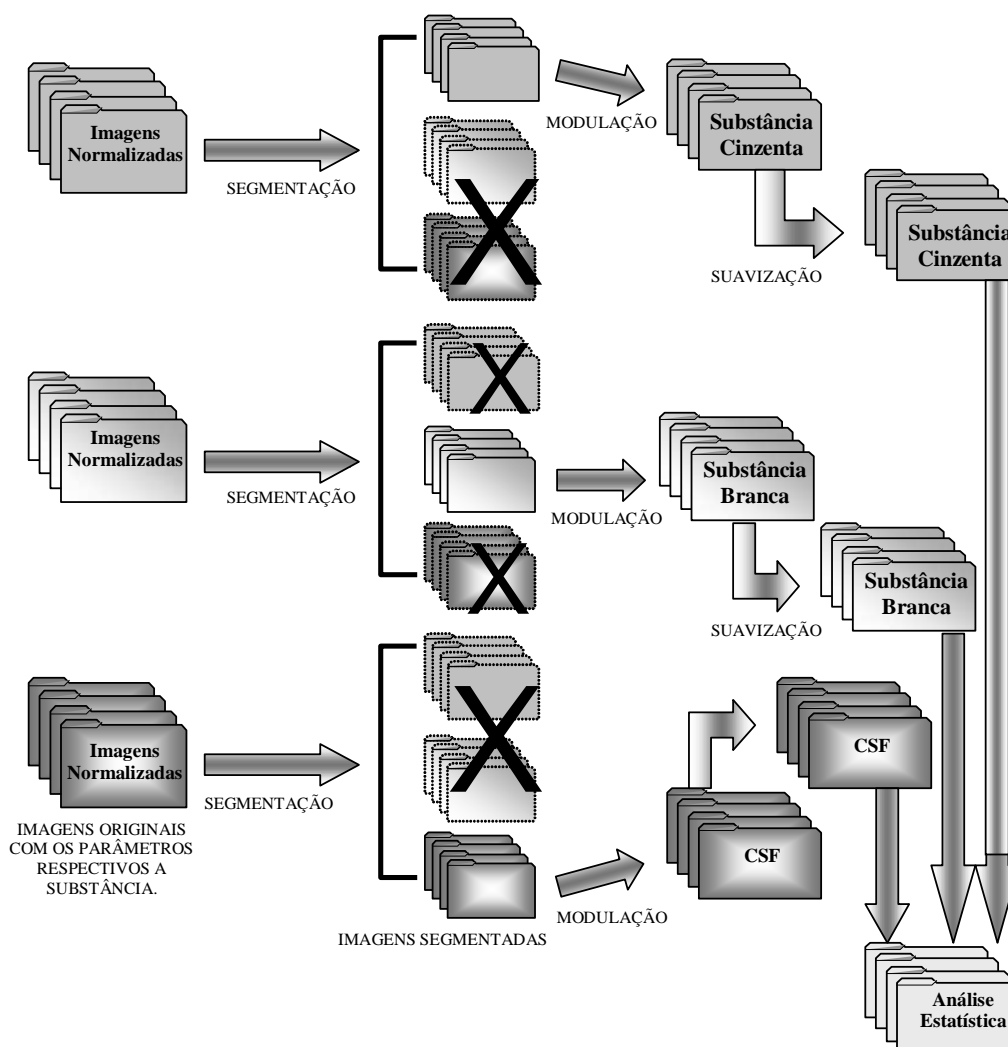


Figura 5. Segmentação, modulação e suavização.

#### 4. Análise Estatística das Diferenças

Para realizar as comparações entre as imagens cerebrais de controles e de pacientes, foi utilizada a análise estatística univariada disponível no programa SPM2 [6, 16]. Esta análise trabalha com cada ponto da imagem isoladamente, ou seja, a análise é feita em cada voxel separadamente.

Uma das estatísticas univariadas que o SPM2 calcula é o “t de Student” para classificar as diferenças existentes entre os grupos avaliados, que neste caso são os grupos de pacientes e controles de DA e TOC. Então, sejam  $\mu_k^a$  e  $\mu_k^c$  as médias dos exemplos de pacientes e controles respectivamente, e  $\sigma_k^a$  e  $\sigma_k^c$  os desvios padrões de cada grupo, onde  $k$  representa um determinado voxel da imagem. O desvio padrão ponderado de todas as amostras pode ser calculado pela seguinte equação [12]:

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{(n_a - 1)(\sigma_k^a)^2 + (n_c - 1)(\sigma_k^c)^2}{n_a + n_c - 2}},$$

onde  $n_a$  e  $n_c$  representam respectivamente o número de amostras de pacientes e de controles. Pode-se medir quão diferente um determinado voxel é entre as duas amostras de interesse, utilizando-se a seguinte equação [12]:

$$t_k = \frac{\mu_k^a - \mu_k^c}{\sigma_k \sqrt{\frac{1}{n_c} + \frac{1}{n_a}}}.$$

Em outras palavras, se quisermos analisar o voxel  $k$  de todas as imagens, então é verificado o valor do voxel em todas as imagens do grupo do paciente, calcula-se a média e obtém-se o valor de  $\mu_k^a$ , depois é feito o mesmo procedimento para o grupo de controle para se obter  $\mu_k^c$ . Depois, é verificado a diferença entre as médias e divide-se essa diferença pelo desvio padrão para levar em conta toda a amostra que está sendo trabalhada, podendo assim obter um valor de  $t$  mais preciso para cada voxel analisado.

Para verificar se o valor de  $t$  (ou a diferença entre as amostras) é estatisticamente relevante, compara-se esse valor para um dado nível de significância com a tábua de valores da distribuição “t de Student” [8, 13]. O nível de significância  $p$  serve para estimar o nível de certeza que o resultado de  $t$  oferece. Quanto menor o valor de  $p$ , mais confiável será o valor de  $t$ , embora não haja nenhuma regra para determinar o valor ótimo de  $p$ . Por exemplo, se quisermos noventa e nove por cento de certeza que as diferenças encontradas não são devidas ao acaso ou ruído, deve-se escolher  $p = 0,01$ .

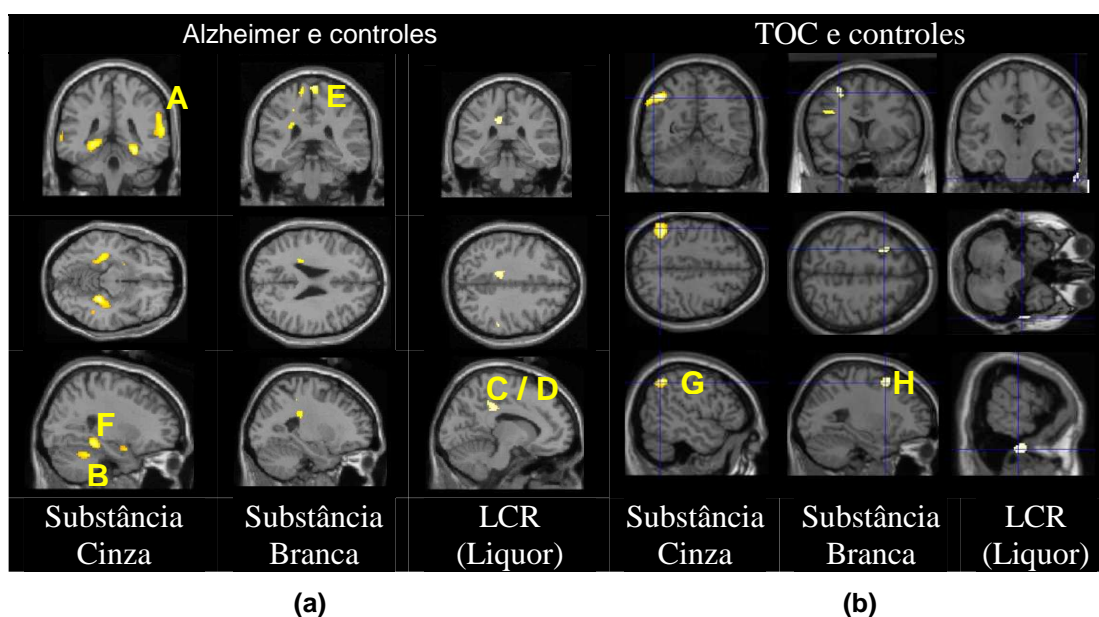
## 5. Experimentos e Resultados

Para a realização dos resultados experimentais deste trabalho, utilizou-se o banco de imagens RM mantido pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP.

A base de dados de DA é composta por 28 imagens de RM, sendo 14 controles e 14 pacientes. No experimento relacionado ao TOC, o banco de imagens utilizado é composto por 32 imagens de ressonância magnética sendo 14 controles e 18 pacientes com diagnóstico de TOC. Todas as imagens foram adquiridas usando o equipamento 1.5T Philips Gyroscan S15-ACS (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands), incluindo uma série contínua de 1.2mm de imagens coronais do cérebro inteiro, usando seqüências rápidas de T1-weighted (TE = 9ms, TR = 30ms, ângulo 30°, campo de visão = 240mm, e uma matriz de 256 x 256). Todas as imagens foram revisadas por um neuro-radiologista de RM. A permissão ética para este estudo foi concedida pelo Comitê de Éticas do Hospital Clínico, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A Figura 6 reproduz as principais diferenças encontradas nas substâncias cinzenta e branca, e no LCR, entre as imagens dos pacientes com DA e TOC e os respectivos grupos de controles.

Para a análise DA, pode-se observar pela Figura 6a que existem diferenças nas regiões cerebrais do giro supramarginal (A), cerebelo (B), corpo caloso (D), giro do cíngulo (C) e regiões próximas ao sulco central (E) e ao quarto ventrículo (F), conforme reportado em estudo anterior [3] por especialistas. Essas regiões mencionadas acima são responsáveis pelas seguintes funções cerebrais comumente afetadas em pacientes que sofrem de DA [1, 2, 9]: compreensão visual, memória, nomeação de objetos, emoção, funções sensitivas e coordenação motora.



**Figura 6. Corte coronal, axial e sagittal de imagens de RM destacando as diferenças estatísticas mais significativas ( $p = 0,001$ ) entre: (a) pacientes com DA e controles; e (b) pacientes com TOC e controles.**

Já as diferenças encontradas entre os pacientes com TOC e controles foram mais sutis e restritas às regiões do lobo parietal inferior e superior (G), e giros supra-marginal e médio (H), conforme as ilustrações da Figura 6b. Tais regiões foram também identificadas por especialistas como relevantes para caracterização do TOC utilizando-se experimentos similares [15] e outra modalidade de imagem médica [4].

## 6. Conclusão

Este trabalho descreveu a implementação do método MBV-otimizado através do programa SPM2 para caracterização de diferenças entre imagens de RM de pacientes diagnosticados com DA e TOC e as respectivas amostras de controle. Descreveu-se, também, os principais procedimentos de normalização espacial e reprocessamento de imagens que compõem o método MBV-otimizado. Como a estatística calculada pelo SPM2 analisa a imagem por comparações voxel a voxel, as diferenças encontradas por essa análise são necessariamente localizadas. Pretende-se, como trabalho subsequente, investigar a análise estatística multivariada para comparação de métodos. Acredita-se

que tal investigação possa evidenciar diferenças ainda não caracterizadas pelas abordagens estatísticas univariadas usualmente utilizadas.

## Referências

- [1] O.P. Almeida and E.I. Crocco, “Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer”, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2000, v.58, p. 292-299.
- [2] G.J. Ballone, “Doença de Alzheimer” – in. *PsiquWeb Psiquiatria Geral*, 2002, Disponível em <http://www.psiqweb.med.br/geriat/alzh.html>, acessado em 07/07/2006.
- [3] G.F. Busatto, G.E.J. Garrido, O.P. Almeida, C.C. Castro, C.H.P. Camargo, C.G. Cid, C.A. Buchpiguel, S. Furuie, C.M. Bottino, “A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer’s disease”, *NeuroBiology of Aging*, v. 24, p. 221-231, 2003.
- [4] G.F. Busatto, D.R. Zamignan, C.A. Buchpiguel, G.E. Garrido, M.F. Glabus and E.T. Rocha, “A voxel based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT)”, *Psychiatry Res.*, v. 99, p. 15-27, 2000.
- [5] V.P. Caovilla and P.R. Canineu, *Você não está Sozinho*, SP, ABRAZ, 2002.
- [6] K. Friston, A.P. Holmes, K. Worsley, J.B. Poline, C.D. Frith and R.S.J. Frackowiak, “Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach”, *Hum Brain Mapp*, 1995, V.2, p.189 – 210.
- [7] C.D. Good, I.S. Johnsrude, J. Ashburner, R.N.A. Henson, K.J. Friston and R.S.J. Frackwiak, “A Voxel-Based Morphometry Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains”, *Neuroimage*, 2001, v.14, p. 21 – 36.
- [8] R.A. Johnson and D.W. Wichern, *Applied Multivariate Statistical Analysis*, 4ª ed. New Jersey, Prentice Hall, 1982.
- [9] C.H. Kawas, “Early Alzheimer’s Disease”, *The New England Journal of Medicine*, 2003, v. 349, n. 11, p. 1056-1063.
- [10] J.C. Mazziotta, A.W. Toga, A. Evans, P. Fox and J. Lancaster, “A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for its Development”, The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, 1995, v. 2, p. 89 – 101.
- [11] Organização Mundial de Saúde, *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*, pp. 140-143, Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1993.
- [12] D.J. Pettey and J.C. Gee, “Sexual Dimorphism in the Corpus Callosum: A Characterization of Local Size Variations and a Classification Driven Approach to Morphometry”, *NeuroImage*, 2001, v. 17, p. 1504 – 1511.
- [13] S. Siegel, *Estatística Não Paramétrica (Para a ciência do comportamento)*, cap. 3. Mcgraw-Hill do Brasil Ltda, 1981.
- [14] J. Talairach and P. Tornoux, “Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain”, New York: *Thieme Medical Publishers Inc*, 1998.
- [15] A.A. Valente Jr., E.C. Miguel, C.C. Castro, E. Amaro Jr., F.L.S. Duran, C.A. Buchpiguel, X. Chitnis, P.K. McGuire, and G.F. Busatto, “Regional Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder: A Voxel-Based Morphometry Study”, *Biol Psychiatry*, v. 58, p. 479-487, 2005.
- [16] K.J. Worsley, “Statistics of Brain Mapping”, *Session of the International Statistical Institute*, 1999 Helsinki, Finland.