

Centro Universitário da FEI

Rafael Doro Leão

**Extração multilinear de informações
discriminantes em imagens de ressonância
magnética do cérebro humano**

São Bernardo do Campo

2009

Rafael Doro Leão

**Extração multilinear de informações
discriminantes em imagens de ressonância
magnética do cérebro humano**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro
Universitário da FEI, como parte dos requisitos
necessários para obtenção do título de Mestre em
Engenharia Elétrica, orientado pelo Prof. Dr.
Carlos Eduardo Thomaz.

São Bernardo do Campo
2009

Leão, Rafael Doro

Extração multilinear de informações discriminantes em imagens de ressonância magnética do cérebro humano / Rafael Doro Leão. São Bernardo do Campo, 2009.

123 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário da FEI.

Orientador: Prof. Carlos Eduardo Thomaz

1. Análise Estatística Multilinear. 2. Imagens RM do Cérebro Humano. 3. Extração de Características. I. Thomaz, Carlos Eduardo, orient. II. Título.

CDU 681.32:616

À minha avó e aos meus pais.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz pela excelente orientação prestada, por todos os ensinamentos, conselhos e incentivos, que foram fundamentais para a execução do trabalho, e que certamente levarei pela minha vida. Aos demais professores do programa de mestrado da FEI também expresse meus profundos agradecimentos, prof. Dr. Paulo Sérgio, prof. Dr. Flávio Tonidandel, prof. Dr. Reinaldo Bianchi e prof. Dr. Paulo Eduardo Santos. Também agradeço ao prof. Dr. Gilson Giraldi, pelas importantes contribuições propostas durante a qualificação. Aproveito também para fazer um agradecimento especial ao prof. Dr. João Ricardo Sato, que além das contribuições propostas durante a qualificação também me co-orientou neste trabalho, sugerindo melhorias e levantando questões que certamente contribuíram para o meu aprendizado, refletindo conseqüentemente em melhorias para este trabalho.

À minha avó Rosalia Kulscar Doro, pelo grande incentivo que sempre me deu nos estudos, pela grande lição de vida, de garra e determinação, pelo carinho e por me dar base para levantar após as quedas pelo caminho. Aos meus pais, Elio e Elena, pelo constante apoio e incentivo nos estudos e pelo imenso carinho. Aos meus irmãos e amigos, que também me apoiaram nessa luta. Ao meu amigo Pedro Henrique S. C. Rocha, pelos momentos de discussões construtivas sobre parte do conteúdo estudado no curso de mestrado. Aos meus amigos do curso de mestrado, Rodolpho Freire, Danilo N. Santos, Fernando Caruso, Valquíria Fenelon, Horst Erdmann, Danilo Eduardo, Giuliano Silva, Matheus Haddad, Rodolfo Fussek, Thiago Turcato e Vanessa Lessa, pelos momentos de estudos em grupo, pelas críticas e sugestões. E à todos os amigos e familiares que me apoiaram e ajudaram direta, ou indiretamente.

Aos colaboradores dos IXI database, pela disponibilidade do banco de imagens que foi utilizado neste trabalho e aos colaboradores do Departamento de Computação do Imperial College London, pelo trabalho de correção espacial das imagens que foram fundamentais para a realização do trabalho.

*"A minha preocupação não está em ser
coerente com as minhas afirmações
anteriores sobre determinado problema,
mas em ser coerente com a verdade."
Gandhi*

Resumo

O entendimento da relação entre as regiões cerebrais e as respectivas funções que estas realizam no corpo humano tem motivado diversos estudos na área de Neurociência, contribuindo para o avanço de métodos computacionais de análise de imagens. Neste trabalho, apresenta-se um estudo sobre extração multilinear de informações discriminantes de um conjunto de imagens de ressonância magnética estrutural do cérebro humano. Este conjunto de imagens utilizado é formado por indivíduos sem histórico de transtornos psiquiátricos e a análise multilinear destes dados foi realizada com relação às características de altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade. Métodos estatísticos univariado e multivariado, que são aplicados em estudos nesta área, foram utilizados para a extração de informações discriminantes. Para uma melhor compreensão das diferenças visuais e quantitativas encontradas entre os métodos utilizados e suas respectivas limitações, uma análise geométrica foi relacionada ao conceito teórico envolvido por trás da formulação matemática destes métodos. Os resultados obtidos neste trabalho indicam que a análise multivariada é mais apropriada para a extração de informações discriminantes deste tipo de imagens, pois leva em conta a correlação das variáveis apresentando menor espalhamento das diferenças encontradas, atenua o problema de múltiplas comparações, e se baseia em um modelo de reconhecimento de padrões e não em um teste de hipóteses, permitindo a avaliação adicional da taxa de classificação de cada característica.

Palavras-chave: análise estatística multilinear; imagens RM do cérebro humano; extração de características.

Abstract

The understanding of the relation between brain regions and their respective functions in the human body has motivated several studies in Neuroscience, contributing to the recent advancements on computational methods for medical image analysis. In this work, we present a study about multilinear extraction of discriminant information using magnetic resonance (MR) images of the human brain. This MR human brain set is composed of subjects without any medical history of brain psychiatric disorder and the multilinear analysis has been performed using characteristics such as height, ever smoked, gender, hypertension, age and obesity. Statistical methods based on univariate and multivariate approaches have been investigated in order to extract the discriminant information related to those characteristics. To understand the visual and quantitative differences found by the methods and their corresponding limitations, a geometric analysis has also been performed to clarify the theoretical concept behind the mathematical formulations of these methods. The results obtained in this work suggest that the multivariate analysis is more appropriate to extract discriminant information from MR brain images, because such analysis deals with the inherent correlation between the variables of interest, mitigating the multiple comparison problem, and providing a measure of error prediction (classification rate) for the model selection because it is based on a pattern recognition approach rather than a hypothesis driver one.

Keywords: Multilinear statistical analysis; human brain MRI; features extraction.

Lista de Figuras

2.1	A imagem à esquerda mostra um equipamento de ressonância magnética com um paciente no início do exame sendo posicionado no centro do magneto. A imagem à direita mostra um exemplo de um equipamento que possui as laterais com um espaçamento maior, para diminuir a sensação claustrofóbica de alguns pacientes.	8
2.2	A imagem à esquerda ilustra o movimento de precessão como um pião que gira levemente fora do eixo vertical. Já a imagem da direita ilustra um átomo de hidrogênio em precessão sob influência de um campo magnético.	10
2.3	Ilustração dos spins magnéticos do hidrogênio orientados em relação a um campo magnético principal.	10
2.4	Exemplos de imagens de ressonância magnética do tipo T1, T2 e DP respectivamente (Adaptado de [44]).	11
2.5	A figura mostra como é a representação das imagens 2D extraídas das imagens RM 3D. A projeção inferior representa um corte axial, que pode ser descrito, por exemplo, como um corte que separa a região inferior do cérebro da superior. A projeção lateral, na parte esquerda da figura, representa um corte sagital, o qual pode ser descrito como um corte que separa o lado esquerdo do cérebro do lado direito. E a projeção que está na parte direita da imagem, representa um corte coronal, que pode ser descrito, por exemplo, como um corte que separa a parte da frente do cérebro da parte de trás.	12
2.6	Exemplos das transformações rígida, <i>affine</i> , projetiva e curvada para uma imagem 2D. Adaptado de [39].	19
2.7	Diferenças entre duas imagens distintas comparadas através dos tipos de morfometria baseada em voxel, baseada em deformação e baseada em tensores, respectivamente da esquerda para a direita. Adaptado de [7] e [12].	23
3.1	Exemplo de um modelo linear para um conjunto de amostras qualquer.	29
3.2	Tabela com os valores de <i>t de student</i> . Adaptado de [51, 2].	33
3.3	Projeção das amostras no espaço do PCA. Adaptado de [2].	36
3.4	Exemplo de amostras do espaço cartesiano representadas com menor dimensão no espaço do PCA sem perder informação. Adaptado de [2].	37
3.5	Diferença geométrica entre LDA e PCA. Adaptado de [56].	39
3.6	Representação geométrica da idéia do LDA proposta por Fisher. Adaptado de [56].	40
3.7	Representação geométrica da idéia do MLDA. Adaptado de [56].	41
3.8	Representação geométrica da perda de informação das amostras quando são projetadas no espaço do MLDA.	43

3.9	Representação espacial da separação linear de dois grupos cujos espalhamentos são descritos por hiperesferas para as análises univariada e multivariada.	44
3.10	Representação espacial da separação linear de dois grupos cujos espalhamentos são descritos por hiperelipses para as análises univariada e multivariada.	45
4.1	Tabela de distribuição dos dados informando relação das quantidades na região inferior à diagonal principal e relação das porcentagens na região superior à diagonal principal.	48
4.2	Exemplo do pré-processamento de uma das imagens do conjunto utilizado. Na linha superior é apresentada a imagem original. No centro são mostradas as imagens segmentadas das substâncias branca, cinza e líquido cefalorraquidiano respectivamente da esquerda para a direita. Abaixo são mostrados os resultados das substâncias branca e cinza suavizadas.	50
4.3	Ilustração do processo da análise univariada para cálculo dos mapas de t-valores.	51
4.4	Ilustração do processo da análise multivariada para cálculo dos mapas de t-valores. Adaptado de [58].	54
4.5	Esquema de distribuição dos dados para a avaliação do classificador através do método <i>cross-validation</i>	57
5.1	Resultados da taxa de classificação dos testes de <i>cross-validation</i> independentes por característica, para as substâncias branca (a) e cinza (b). A barra azulada representa a média dos 10 testes realizados e o traço vertical preto no topo da barra representa o desvio padrão.	61
5.2	Resultados da taxa de classificação dos testes de <i>cross-validation</i> para cada um dos grupos de cada uma das característica analisadas. Os ítems (a) e (b) representam respectivamente as substâncias branca e cinza. A barra azulada representa a média dos 10 testes realizados e o traço vertical preto no topo da barra representa o desvio padrão.	62
5.3	Comparação entre os resultados da taxa de classificação das imagens que foram usadas para cálculo do hiperplano e dos testes de <i>cross-validation</i> . Os gráficos apresentam os resultados independentes por característica para as substâncias branca (a) e cinza (b). As barras inferiores azuladas representam a média dos 10 testes de <i>cross-validation</i> e as barras superiores amareladas a taxa de classificação das imagens que foram usadas para gerar o hiperplano.	64
5.4	Comparação entre os resultados da taxa de classificação das imagens que foram usadas para cálculo do hiperplano e dos testes de <i>cross-validation</i> . Os gráficos apresentam os resultados de cada um dos grupos de cada característica para as substâncias branca (a) e cinza (b). As barras inferiores azuladas representam a média dos 10 testes de <i>cross-validation</i> e as barras superiores amareladas a taxa de classificação das imagens que foram usadas para gerar o hiperplano.	65
5.5	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de altura.	68
5.6	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de altura.	69

5.7	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de hábito de fumar.	70
5.8	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de hábito de fumar.	71
5.9	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de gênero.	72
5.10	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de gênero.	73
5.11	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de hipertensão.	74
5.12	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de hipertensão.	75
5.13	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de idade.	76
5.14	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de idade.	77
5.15	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de obesidade.	78
5.16	Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de obesidade.	79
5.17	Tabela com a variação da escala de t-valores independentes por tipo de análise estatística, substância cerebral e característica.	83
5.18	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de altura.	85
5.19	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de altura.	85
5.20	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de hábito de fumar.	86

5.21	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de hábito de fumar.	86
5.22	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de gênero.	87
5.23	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de gênero.	87
5.24	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de hipertensão.	88
5.25	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de hipertensão.	88
5.26	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de idade.	89
5.27	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de idade.	89
5.28	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de obesidade.	90
5.29	Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de obesidade.	90
5.30	Tabela de comparação quantitativa entre os métodos. A tabela apresenta para cada característica, para cada substância cerebral e cada método estatístico o menor t-valor em módulo para 5% e 1% dos maiores t-valores selecionados. As quantidades de voxels equivalentes aos 5% e 1% são apresentadas. E, logo abaixo, o t-valor correspondente aos níveis de significância para 5% e 1% da tabela de <i>t de student</i> também são apresentados.	93
5.31	A primeira e a terceira linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise univariada para a substância branca e cinza, respectivamente. A segunda e a quarta linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise multivariada para as substâncias branca e cinza, respectivamente. Estas regiões identificadas foram obtidas na análise dos 5% maiores t-valores em módulo da imagem.	94
5.32	A primeira e a terceira linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise univariada para a substância branca e cinza, respectivamente. A segunda e a quarta linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise multivariada para as substâncias branca e cinza, respectivamente. Estas regiões identificadas foram obtidas na análise dos 1% maiores t-valores em módulo da imagem.	95

Lista de Abreviaturas

ANCOVA	-	<i>Analyze of Covariance</i>
ANOVA	-	<i>Analyze of Variance</i>
DBM	-	<i>Deformation-Based Morphometry</i>
FID	-	<i>Free Induction Decay</i>
GLM	-	<i>General Linear Model</i>
ICBM152	-	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
IMC	-	Índice de Massa Corporal
LDA	-	<i>Linear Discriminant Analysis</i>
MANCOVA	-	<i>Multivariate Analyze of Covariance</i>
MANOVA	-	<i>Multivariate Analyze of Variance</i>
MLDA	-	<i>Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis</i>
MNI	-	<i>Montreal Neurological Institute</i>
NIFTI	-	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
PCA	-	<i>Principal Component Analysis</i>
RF	-	Radiofrequência
RM	-	Ressonância Magnética
ROI	-	<i>Regions of Interest</i>
SPM	-	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SSS	-	<i>Small Sample Size problem</i>
SVM	-	<i>Support Vector Machine</i>
TBM	-	<i>Tensor-Based Morphometry</i>
VBM	-	<i>Voxel-Based Morphometry</i>

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Objetivo	5
1.2	Contribuições	5
1.3	Organização do trabalho	6
2	Revisão Bibliográfica	7
2.1	Princípio das imagens de ressonância magnética	7
2.2	Sinopse da análise de imagens RM do cérebro humano	13
2.2.1	Normalização Espacial	15
2.2.2	Morfometria	18
2.2.3	Outros tipos de pré-processamento para imagens RM	23
2.2.4	Modelos para extração de informações discriminantes	25
2.3	Considerações adicionais	27
3	Métodos	28
3.1	Método estatístico univariado	28
3.1.1	Modelo Linear Geral	29
3.1.2	Teste de significância	30
3.1.3	Problema de múltiplas comparações	33
3.2	Método estatístico multivariado	35
3.2.1	Análise das Componentes Principais (PCA)	36
3.2.2	Análise de Discriminantes Lineares (LDA)	39
3.2.3	Análise de Discriminantes Lineares de Máxima Incerteza (MLDA)	41
3.3	Análise geométrica entre os métodos univariado e multivariado	43
4	Experimentos	46
4.1	Dados experimentais	46
4.2	Pré-processamento	49
4.3	Análise Estatística Univariada	51
4.4	Análise Estatística Multivariada	52
4.5	Estimativa dos Classificadores	55
4.6	Comparação entre os tipos de análises estatísticas considerados	57
5	Análise dos Resultados	59
5.1	Taxa de classificação dos hiperplanos	60
5.2	Comparação entre resultados das análises univariada e multivariada	66
6	Conclusão	97
6.1	Trabalhos futuros	101

Capítulo 1

Introdução

Ao longo dos anos, o entendimento da relação entre as regiões cerebrais e as respectivas funções que estas realizam no corpo humano tem aumentado o interesse multidisciplinar na área de neurociência. Para profissionais desta área, o conhecimento do aspecto normal da anatomia do sistema nervoso central é a chave para o diagnóstico neurológico [5]. Com os avanços da tecnologia, métodos cada vez mais sofisticados de captura de imagens médicas têm ajudado pesquisadores desta área a associar determinadas doenças às alterações das estruturas neuroanatômicas do cérebro humano *in vivo*. Um destes métodos de neuroimagens que apresenta resultados bastante satisfatórios no diagnóstico de doenças, como, por exemplo, doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, é o método de aquisição de imagens de ressonância magnética (RM) [26, 44, 4].

As imagens de ressonância magnética são imagens tridimensionais (3D) que mostram informações sobre todo o volume das regiões submetidas ao exame. Neste trabalho, são investigadas imagens da cabeça referente à região do cérebro humano. Essas imagens abrangem um volume igual ou maior a região de interesse para a análise, podendo apresentar diferentes resoluções, oferecendo, assim, maior ou menor detalhamento das regiões. Da mesma forma que o pixel é a menor unidade de área em uma imagem 2D, o voxel é a menor unidade volumétrica para uma imagem 3D. Hoje em dia, é comum trabalhar com imagens cujo tamanho de voxel é igual ou inferior a 1mm^3 . Assim, para uma imagem com resolução de, por exemplo, $182 \times 218 \times 182$ voxels, a dimensão total desta imagem é de 7221032 voxels. Estas imagens são adquiridas no formato DICOM¹ (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) [53], que é um protocolo eletrônico para armazenamento e transferência de informações médicas para padronização dos diferentes tipos de

¹<http://medical.nema.org/> (acessado em 08/12/2009)

equipamentos geradores de imagens diagnósticas (ressonância magnética, tomografia, radiografia, ultrassonografia, etc). Neste padrão, as imagens adquiridas pelo equipamento de RM possuem intensidades de voxel que ultrapassam o valor de 255, sendo necessário mais de 1 byte para representar este valor computacionalmente. Na verdade, com o avanço da tecnologia, equipamentos de RM estão gerando imagens com resoluções cada vez maiores. O aumento da resolução das imagens possibilita a visualização de maiores detalhes das regiões investigadas. Por este motivo, a análise destas imagens por especialistas vai se tornando cada vez mais difícil, a medida que a quantidade de informações aumenta para uma mesma região analisada. Assim, uma análise computacional para extração de informações discriminantes destas imagens passa a se tornar uma necessidade para o auxílio na análise destas imagens. Essa extração de características tem a finalidade de identificar as estruturas cerebrais que apresentam diferenças estatisticamente significantes entre grupos de indivíduos distintos. Esse tipo de extração de informação pode ser usado para evidenciar as diferenças de um grupo de indivíduos com relação à característica, por exemplo, de gênero, destacando as principais diferenças entre as estruturas cerebrais de homens e mulheres, assim como para evidenciar diferenças entre um conjunto de pacientes com algum transtorno psiquiátrico e um conjunto de indivíduos de controles.

Existem dois tipos de imagens RM: as imagens estruturais, e as imagens funcionais. As imagens estruturais são imagens que mostram as estruturas anatômicas cerebrais em um determinado instante de tempo. As imagens funcionais são uma seqüência de imagens estruturais coletadas durante um intervalo de tempo em que um indivíduo é submetido a algum tipo de estímulo cerebral. O estímulo cerebral pode ser, por exemplo: uma atividade motora, um estímulo visual ou uma atividade cognitiva [63, 42]. Esse tipo de imagem tem a finalidade de investigar as regiões cerebrais estimuladas na execução de determinadas tarefas para procurar relacionar as estruturas cerebrais com suas respectivas funcionalidades. Neste trabalho são usadas imagens RM estruturais com a finalidade de extrair as diferenças anatômicas cerebrais de grupos de imagens com características distintas.

Este trabalho apresenta uma comparação entre dois tipos de análises estatísticas para extração de informações discriminantes em um conjunto de imagens RM do cérebro hu-

mano. O conjunto de imagens utilizado é formado por indivíduos sem histórico de transtornos psiquiátricos e são investigados com relação às características de altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade. Uma das análises estatísticas é realizada de forma univariada e a outra de forma multivariada, analisando estas imagens com relação às intensidades dos voxels. Alguns estudos realizados recentemente na área de extração de informações discriminantes em imagens RM utilizam técnicas de estatística univariada ou multivariada, identificando diferenças estruturais entre cérebros de indivíduos de grupos distintos [24, 10, 33, 67, 58, 2, 3, 43].

Este tipo de análise de imagens para extração de informações discriminantes, baseado na intensidade dos voxels, pode apresentar sérios problemas devido ao alinhamento destas imagens. O processo de aquisição destas imagens pelos equipamentos de RM não garantem que todas as imagens geradas fiquem perfeitamente alinhadas. Essa investigação também pode ser realizada por imagens geradas por equipamentos diferentes, ocasionando variações entre os níveis de intensidades e falta de alinhamento entre estas. Assim, para fazer a extração de informações das imagens, sem a necessidade de marcações de referências nas estruturas analisadas (regiões de interesse), é importante que estas imagens estejam alinhadas o máximo possível, porém, sem distorcer-las a ponto de reduzir as diferenças estruturais existentes entre elas. Por isso, utiliza-se comumente uma etapa de pré-processamento das imagens antes de submetê-las a algum tipo de extração de informações.

Neste trabalho, as imagens foram adquiridas e previamente normalizadas para um mesmo espaço de referência pelo grupo de pesquisadores do Departamento de Computação do *Imperial College London*. Estas imagens, depois, foram segmentadas e suavizadas, e somente as estruturas referentes às substâncias branca e cinza do cérebro foram utilizadas na extração de informações neuroanatômicas.

Na extração de informações através de uma análise univariada, cada voxel de uma imagem é comparado com o voxel correspondente das demais imagens. Essa análise é realizada de forma independente voxel-a-voxel, sem levar em conta as dimensões das imagens e a correlação com os demais voxels. Este método também é conhecido como massiva-

mente univariado (*mass-univariate*) [19, 41], que faz uma análise univariada de um grande conjunto de variáveis. O conceito envolvido por trás do modelo univariado baseia-se em um teste de hipóteses, onde uma probabilidade está associada a uma certa diferença encontrada ser ou não estatisticamente significativa. Entretanto, como estas probabilidades estão associadas a variáveis independentes, quando estas são analisadas massivamente, um problema conhecido como problema de múltiplas comparações reduz a probabilidade de uma diferença apontada como estatisticamente significativa ser verdadeira, devido ao erro admitido ser ampliado por comparações sucessivas.

Na extração de informações por uma análise multivariada, cada imagem é representada por um ponto no espaço n -dimensional, onde n é o número de voxels de cada imagem. Assim, todas as variáveis são analisadas simultaneamente, permitindo levar em conta a correlação entre as variáveis [24, 67, 33, 58, 3, 2, 43]. O conceito envolvido por trás da análise multivariada está relacionado com a construção de um classificador que separe as amostras de dois grupos distintos no espaço n -dimensional. Neste trabalho, um hiperplano de separação (classificador linear) é calculado para cada característica analisada, pois a idéia é realizar uma análise multilinear das imagens. Através da navegação no eixo perpendicular a este hiperplano de separação, obtém-se as características mais discriminantes entre estes grupos de imagens. Uma das vantagens da análise multivariada é que o hiperplano de separação pode ser avaliado como classificador para imagens que não tenham feito parte do conjunto de amostras de treinamento, de modo que o modelo linear de reconhecimento de padrões seja generalizado para todas as outras amostras. Outra vantagem se refere ao fato de se poder calcular a taxa de classificação do hiperplano para avaliar se as informações obtidas como mais discriminantes podem ser consideradas válidas.

Em estudos realizados utilizando imagens RM é comum trabalhar com dezenas ou centenas de imagens. Para o modelo univariado, que analisa voxel a voxel, o custo computacional é consideravelmente baixo nestes casos. Entretanto, como a análise multivariada analisa todas as variáveis simultaneamente, existe um problema que é o custo computacional para processar estas imagens de alta resolução. Com imagens de resolução cada vez maiores (da ordem de milhões ou até bilhões de voxels [14]), fica cada vez

mais singular o processamento destas imagens, mesmo com os avanços tecnológicos dos computadores que as processam. Por isso faz-se fundamental o estudo de técnicas que consigam lidar com a análise de informações de alta dimensionalidade, simultaneamente. Para análises onde o número de variáveis de cada amostra é muito maior que a quantidade dessas amostras, existe um problema conhecido como problema de poucas amostras que inviabiliza a utilização de métodos multivariados tradicionais [21]. Neste trabalho são estudadas técnicas que conseguem lidar com esses tipos de problemas [21, 55, 57, 58, 36, 60].

Como resultados dos experimentos dos métodos investigados, um mapa estatístico é gerado para cada substância cerebral de cada característica analisada. Assim, na comparação entre os resultados da extração de informações discriminantes de um modelo estatístico baseado fundamentalmente em um teste de hipóteses com um modelo baseado na construção de um classificador, comparações visuais e quantitativas são realizadas utilizando os mapas estatísticos gerados nos experimentos [38, 48, 58, 2, 3, 43].

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é investigar as diferenças entre as análises estatísticas univariada e multivariada, através de comparações visuais e quantitativas dos resultados da extração multilinear de informações discriminantes de um mesmo conjunto de imagens RM do cérebro humano. A análise multilinear dos dados é baseada em um conjunto de imagens de indivíduos sem transtornos psiquiátricos, cujas características analisadas são: altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade.

1.2 Contribuições

Como principais contribuições, este trabalho apresenta:

- Análise multilinear envolvendo 6 tipos de características diferentes de um mesmo conjunto de imagens;
- Extração de informações discriminantes de características que não costumam ser comumente evidenciadas em estudos de estruturas cerebrais, como, por exemplo,

altura, hábito de fumar e obesidade;

- Análise geométrica dos métodos estatísticos associados ao conceito teórico envolvido por trás das formulações matemáticas, permitindo uma melhor compreensão dos mesmos e suas respectivas limitações;
- Comparação entre os resultados obtidos pelos métodos univariado e multivariado investigados tanto visual como quantitativamente.

1.3 Organização do trabalho

Este trabalho está estruturado em 6 capítulos. No próximo capítulo, o capítulo 2, apresenta-se uma revisão bibliográfica que procura posicionar o leitor no universo do que vem sendo estudado na área de análise de imagens RM estruturais do cérebro humano, desde o surgimento da técnica para aquisição das imagens RM até o momento atual, descrevendo alguns métodos de normalização espacial, morfometria e técnicas de pré-processamento dessas imagens. No capítulo 3, apresenta-se a base teórica que dá apoio ao desenvolvimento de todo este trabalho, descrevendo os métodos estatísticos univariado e multivariado, assim como suas limitações e realizando uma comparação geométrica entre eles. Os passos seguidos para a execução dos experimentos são apresentados no capítulo 4, através da descrição do material utilizado, da etapa de pré-processamento, da aplicação dos métodos estatísticos e do tipo de comparação realizado. A análise dos resultados é feita no capítulo 5, discutindo os diferentes tipos de comparações visuais e quantitativas realizadas. Por fim, o capítulo 6 conclui essa dissertação resumindo os principais resultados desse trabalho e descrevendo algumas sugestões de trabalhos futuros.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Este capítulo tem por objetivo apresentar algumas das técnicas que vêm sendo utilizadas nos estudos de análises de imagens RM. Para dar uma noção geral do assunto, inicialmente é apresentado o método de aquisição das imagens RM, que é o ponto inicial de onde estes estudos começaram a ser realizados. Em seguida são apresentados os tipos de análises morfométricas mais utilizados, algumas técnicas de pré-processamento e técnicas de extração de informações discriminantes para este tipo de imagem, procurando seguir a ordem cronológica destes estudos.

2.1 Princípio das imagens de ressonância magnética

A partir do século XX até os dias de hoje, tem sido possível ampliar muito as pesquisas sobre modelos neuroanatômicos em psiquiatria através do uso das técnicas de neuroimagem, podendo, assim, detalhar diferentes tipos de funções mentais em indivíduos saudáveis *in vivo* [9].

Até o início da década de 1970, as técnicas utilizadas para mapeamento topográfico em neurologia eram realizadas através de tecidos cerebrais *post-mortem*. Por este motivo, os diagnósticos eram imprecisos e trabalhosos, tornando-se inviáveis em pacientes *in-vivo*, ou comprovados somente por meio de procedimentos cirúrgicos. O surgimento da técnica de neuroimagem por tomografia computadorizada mudou extraordinariamente este campo, vindo se ampliar mais ainda com a técnica de ressonância magnética (RM), que permite grande precisão na localização topográfica das estruturas do sistema nervoso central, a partir da década de 1980 [5]. Esta técnica de ressonância magnética permitiu alcançar

um nível de detalhamento das estruturas cerebrais muito próximo às análises utilizadas nos laboratórios de anatomia humana em paciente *in-vivo* [5].

Através dos exames por ressonância magnética, foi possível realizar os diagnósticos de muitas doenças através das imagens geradas, capturadas através de um método não invasivo. Outra vantagem da aquisição das imagens por ressonância magnética é que não há radiação ionizante, possibilitando, assim, repetir várias vezes o exame no mesmo paciente e também não existe a necessidade do uso de contraste, apesar de que em alguns casos também pode ser utilizado [4].

Os equipamentos de ressonância magnética existentes hoje são em geral no formato semelhante ao de um cubo com cerca de 2 m de altura por 2 m de largura e 3 m de comprimento, com um tubo interno que atravessa o magneto (imã) da parte dianteira até a traseira, no qual o paciente deve ficar posicionado durante o exame [26]. Um modelo deste equipamento pode ser visualizado na Figura 2.1. O formato e tamanho destes equipamentos podem variar com os modelos mais novos, com alguns deles tendo até uma abertura lateral a fim de diminuir a sensação claustrofóbica de alguns pacientes [26].



Figura 2.1: A imagem à esquerda mostra um equipamento de ressonância magnética com um paciente no início do exame sendo posicionado no centro do magneto. A imagem à direita mostra um exemplo de um equipamento que possui as laterais com um espaçamento maior, para diminuir a sensação claustrofóbica de alguns pacientes.

(Fonte da imagem à esquerda <http://amanha.terra.com.br/edicoes/219/capa02.asp> acessado em 06/05/2008); Fonte da imagem à direita <http://www.samcilcorp.com.br/html/content/readContent.aspx?contentid=1302> acessado em 06/05/2008

O magneto é o componente mais importante do sistema de ressonância magnética e a unidade de medida do seu campo magnético é dada em Tesla. Para se ter uma noção

da intensidade do campo magnético gerado por estes aparelhos, 1 Tesla equivale a 10000 gauss e o campo magnético da Terra é de 0,5 gauss [26, 4, 40]. Existem magnetos que geram até 60 Tesla de campo magnético, porém, os equipamentos utilizados para exames trabalham numa escala acima de 0,5 Tesla. Nos Estados Unidos, o campo magnético mais forte aprovado para exames é de 8 Tesla, pois acredita-se ser seguro para a exposição de um paciente por até 20 minutos [45, 26, 35]. Entretanto, os equipamentos mais comuns que se encontram operando em hospitais trabalham com cerca de 1,5 Tesla [4]. Para se alcançar um campo magnético desta intensidade, estes equipamentos usam magnetos supercondutores, que são enrolamentos de fios pelos quais passa uma corrente elétrica que cria o campo magnético [26]. Estes fios são banhados por hélio líquido a uma temperatura de 4K (Kelvin) [44], fazendo com que a resistência no fio caia praticamente a zero, reduzindo drasticamente a potência elétrica consumida e tornando sua operação mais econômica [26].

Além do magneto principal, que gera um campo magnético homogêneo de grande intensidade, existem três outros magnetos gradientes de intensidade extremamente baixa, comparada com a do magneto principal, que são usados para gerar um campo variável [26].

A técnica de ressonância magnética aplicada à Medicina trabalha principalmente com as propriedades magnéticas do núcleo de hidrogênio, que além de ser o menor núcleo existente e constar de um próton, é encontrado em grande quantidade no corpo humano, devido principalmente à quantidade de água. Além disso, pelo fato do sinal do campo magnético do hidrogênio, gerado pela rotação do próton (carga positiva) em torno do próprio eixo, conforme ilustrado na Figura 2.2, ser superior ao de outros átomos, as imagens de ressonância magnética são baseadas no sinal proporcional da variação entre este campo magnético, também chamado de spin magnético, e a orientação do eixo forçada pelo campo magnético externo, gerado pelo equipamento [44].

Quando o corpo humano não se encontra sob a influência de nenhum campo magnético exterior, o spin magnético de cada próton está apontando para uma direção diferente. Assim, colocando um indivíduo sob influência de um campo magnético intenso e homogêneo, o spin magnético de cada próton tende a alinhar-se ao campo magnético externo [4, 26, 44]. Com isso, como o campo magnético do magneto principal é maior e mais

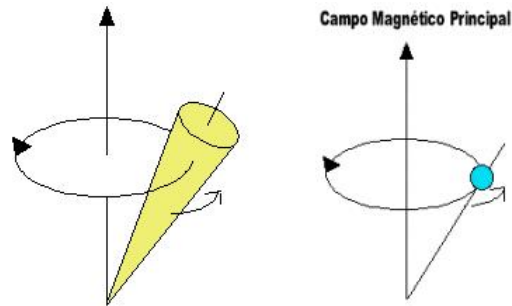


Figura 2.2: A imagem à esquerda ilustra o movimento de precessão como um pião que gira levemente fora do eixo vertical. Já a imagem da direita ilustra um átomo de hidrogênio em precessão sob influência de um campo magnético.

(Fonte: <http://ciencia.hsw.uol.com.br/ressonancia-magnetica6.htm> acessado em 06/05/2008)

homogêneo no centro do magneto, o corpo do paciente deve ser posicionado no centro do magneto durante o exame [44, 26].

Com o paciente posicionado no centro do magneto, os spins começam a orientar-se paralelamente, sendo alguns com mesmo sentido (paralelo) e outros com sentido oposto (anti-paralelo) ao campo magnético externo. O spin magnético dos prótons alinhados paralelamente ao campo externo se anulam com o spin magnético dos prótons alinhados anti-paralelamente ao campo externo, porém, para o spin magnético de um próton ficar na posição anti-paralela ao campo externo é necessário um pouco mais de energia, fazendo assim com que ocorra um pequeno excesso de spins paralelos ao campo externo, gerando assim um campo magnético diferente de zero [26, 44], conforme ilustra a Figura 2.3.

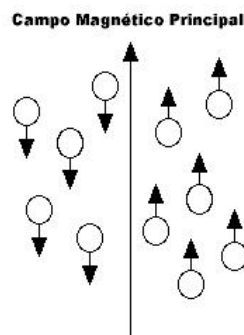


Figura 2.3: Ilustração dos spins magnéticos do hidrogênio orientados em relação a um campo magnético principal.

(Fonte: <http://ciencia.hsw.uol.com.br/ressonancia-magnetica6.htm> acessado em 06/05/2008)

Cada spin magnético que não foi anulado pelo campo magnético de outro spin começa a fazer um movimento de precessão em torno do eixo do campo magnético externo com uma frequência denominada *frequência de Larmour*, que é uma frequência específica que varia com base no tipo de núcleo e na intensidade do campo magnético externo [26, 44]. Por exemplo, a frequência de Larmour para o hidrogênio num campo de 1,5 Tesla é aproximadamente 64 MHz, ou seja, o spin dá 64 milhões de voltas por segundo em torno do eixo paralelo ao campo magnético externo, enquanto que para um campo de 8 Tesla esta frequência é de 343 MHz [40, 44].

Em seguida, um pulso de radiofrequência (RF) é emitido com a frequência de Larmour e com um campo magnético, gerado pelo magneto gradiente, perpendicular ao campo magnético externo (principal), com a finalidade de deslocar a magnetização para um eixo perpendicular ao eixo do campo magnético principal, que é chamado de eixo transversal. Com isso, o próton realiza um movimento de precessão em torno do eixo transversal sem deixar de girar em torno do campo principal com frequência de Larmour. Essa etapa se descreve classicamente como efeito de ressonância, que induz ao nome de ressonância magnética [26, 44].

Quando o pulso de RF é desligado, os prótons de hidrogênio começam a retornar lentamente aos seus estados iniciais de equilíbrio, liberando o excesso de energia armazenada que pode ser medida pelo receptor que registra uma voltagem induzida. Este sinal é chamado de Decaimento de Indução Livre ou *Free Induction Decay* (FID). A amplitude do FID diminui com o tempo por causa do processo de relaxamento e esse tempo depende do tipo de tecido que eles pertencem [26, 44, 4].



Figura 2.4: Exemplos de imagens de ressonância magnética do tipo T1, T2 e DP respectivamente (Adaptado de [44]).

Existem dois tipos de relaxamento: o relaxamento longitudinal e o transversal, descritos respectivamente pelas constantes de tempo T1 e T2, sendo que T2 é sempre menor ou igual a T1. Pode-se dizer que T1 e T2 dependem das propriedades moleculares de cada tecido, podendo diferenciar assim a gordura, a substância branca, a substância cinzenta, o edema ou o liquor através de seus diferentes tempos de relaxamento [44]. Os sinais registrados pelo receptor são convertidos por meio de uma transformada de Fourier em uma imagem tridimensional [26]. O contraste da imagem final pode ser determinado pelos parâmetros ponderados em T1, T2 ou densidade de prótons (DP).

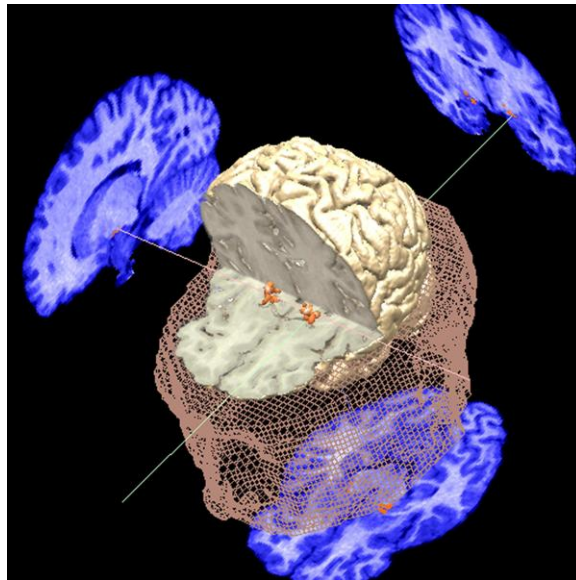


Figura 2.5: A figura mostra como é a representação das imagens 2D extraídas das imagens RM 3D. A projeção inferior representa um corte axial, que pode ser descrito, por exemplo, como um corte que separa a região inferior do cérebro da superior. A projeção lateral, na parte esquerda da figura, representa um corte sagital, o qual pode ser descrito como um corte que separa o lado esquerdo do cérebro do lado direito. E a projeção que está na parte direita da imagem, representa um corte coronal, que pode ser descrito, por exemplo, como um corte que separa a parte da frente do cérebro da parte de trás.

(Fonte: http://brainimaging.waisman.wisc.edu/~oakes/spam/spam_BrainSpinner2.jpg acessado em 02/09/2007)

Nas imagens do tipo T1, os tecidos com T1 longo aparecem com baixa intensidade e tecidos com T1 curto com intensidade alta. Já em imagens ponderadas em T2, tecidos com T2 curto aparecem com intensidade baixa e tecidos com T2 longo aparecem com alta intensidade. Na imagem ponderada em DP, o contraste T1 e T2 é minimizado de tal maneira que o contraste final da imagem representa a densidade de prótons no tecido. Um exemplo de um *slice* de cada uma dessas imagens é mostrado na Figura 2.4. Por isso,

em lugares onde temos acumulação de água (por exemplo, em edemas) podemos observar sinal alto na imagem DP, ou seja, com intensidade de brilho mais forte, ou tonalidade mais clara [44].

Essas intensidades baixas (hipossinal) e altas (hipersinal) determinam o “brilho” de cada voxel das imagens. O aumento do campo magnético principal aumenta a amplitude do sinal e a resolução espectral, permitindo gerar imagens com maior resolução [40]. As máquinas de ressonância magnética atuais produzem imagens, normalmente, com resolução inferior a 1 milímetro. Entretanto, já existem técnicas que permitem alcançar uma resolução com tamanho de voxel inferior a 10 nanômetros [14]. A Figura 2.5 mostra um exemplo de um cérebro tridimensional com as projeções dos 3 tipos de cortes que são utilizados por médicos para análise das estruturas cerebrais [4].

As imagens T1 são muito utilizadas para encontrar diferenças em substâncias branca e cinzenta, enquanto que as imagens T2 são mais usadas para a análise do líquido cefalorraquidiano [44]. Como neste trabalho serão analisadas as diferenças cerebrais que levam em conta as substâncias branca e cinzenta, então serão utilizadas imagens do tipo T1, somente.

2.2 Sinopse da análise de imagens RM do cérebro humano

A partir do início da década de 1980, as primeiras máquinas de RM começaram a ser comercializadas e com isso começaram a ser realizados os primeiros exames em pacientes *in vivo*. Em meados da década de 1980 para o final, métodos computacionais começaram a ser estudados para auxiliar no diagnóstico de pacientes através da análise destas imagens. Apesar das imagens geradas antigamente fornecerem uma resolução consideravelmente menor que as resoluções obtidas atualmente, o modelo de imagens 3D impôs um alto custo computacional para a capacidade de processamento da época. Assim, as primeiras análises eram realizadas com base apenas na região de interesse, ou *Regions of Interest* (ROI) [18]. As ROIs minimizavam o custo computacional do processamento destas imagens, pois utilizavam um volume bem menor da imagem para análise. A delimitação

destas regiões eram realizadas manualmente por especialistas. Durante os primeiros anos até o final da década de 1980, as análises realizadas para extração das diferenças entre as imagens eram realizadas pela análise da variância, ou *Analyze of Variance* (ANOVA), das médias das ROIs [18].

No entanto, a análise das ROIs não levava em conta as diferenças de outras regiões do cérebro, que poderiam ser afetadas ocasionalmente em algum tipo de tratamento, ou mesmo pela influência de alguma doença ou transtorno psiquiátrico que afetasse determinada região que não tivesse sido investigada até o momento. Com isso, surgiu a necessidade da realização de uma análise global das imagens que avaliasse todo o volume cerebral. Esse novo tipo de análise trouxe consigo alguns problemas computacionais que não existiam antes e que precisariam ser solucionados. A análise global das imagens criou grande polêmica, sendo tema de discussões em congressos por muitos anos e discutida até os dias de hoje [18].

Os principais problemas observados pela necessidade de uma análise global das imagens foram: a necessidade do alinhamento espacial dos diferentes cérebros analisados, para um mesmo espaço de referência; a necessidade de uma análise por um modelo multivariado, onde a correlação das variáveis deve ser levada em consideração; e o problema de múltiplas comparações na análise univariada, agravado pelo aumento da quantidade de voxels analisados nestas imagens. Este problema será melhor explicado no próximo capítulo. A investigação das imagens, separadamente por região, através da análise da covariância (ANCOVA), não permitia explicar as alterações globais [18]. Assim, as análises globais destas imagens começaram a ser investigadas por uma análise massivamente univariada (*mass-univariate*) utilizada pelo método SPM (*Statistical Parametric Mapping*, ou Mapeamento Estatístico Paramétrico) no início dos anos 1990 [18, 20].

Com o problema da normalização espacial, técnicas de pré-processamento começaram a ser estudadas no final da década de 1980 [18], com a finalidade de reduzir o desalinhamento entre as imagens, corrigir a escala de intensidade entre equipamentos e configurações diferentes, e remover regiões não-cerebrais como crânio, pele e outros tecidos que não seriam afetados e que poderiam interferir na análise realizada.

A normalização espacial inicialmente era feita usando imagens de raio-X do crânio como imagem de referência, onde as imagens do conjunto eram deslocadas através de transformações lineares de modo a reduzir o erro com relação a esta imagem [18, 20]. Técnicas mais confiáveis surgiram algum tempo depois, onde um *template* era usado como referência, não necessitando de marcações como antigamente [18]. A partir desta idéia de ajuste das amostras a uma imagem de referência, surgiram técnicas de modelos deformáveis para o alinhamento destas imagens. Estes modelos deformáveis são transformações não-lineares que podem deformar uma imagem qualquer, de modo que essa possa se tornar igual a uma imagem de referência. Baseando-se nesta idéia, outros tipos de morfometrias surgiram como novas alternativas para a análise de imagens.

Assim, com base em uma breve descrição histórica de como os problemas enfrentados para a análise de imagens foram abrindo novos leques de pesquisas ao longo do tempo, a seguir são apresentadas brevemente algumas das principais técnicas utilizadas para análise de imagens RM do cérebro humano. Procurando seguir uma ordem cronológica dos fatos, inicialmente são apresentados alguns tipos de normalizações espaciais usados para reduzir as diferenças entre os cérebros. Em seguida, apresenta-se os principais tipos de morfometrias utilizados para extração de informações. Depois, algumas técnicas utilizadas em pré-processamento, para redução de ruído proveniente do processo de aquisição das imagens e remoção de tecidos não-cerebrais, que não são afetados e podem interferir nas análises das imagens, são apresentadas. E, por fim, alguns modelos univariados e multivariados, investigados de forma independente para a análise global do cérebro, são discutidos.

2.2.1 Normalização Espacial

Como visto anteriormente, para definir a intensidade dos voxels das imagens de ressonância magnética, existe um tempo de relaxamento que é necessário para captar a variação do campo magnético. Assim, qualquer movimento realizado pelo indivíduo durante o processo de aquisição da imagem compromete o alinhamento real do cérebro nesta imagem. A variação do posicionamento da cabeça de cada indivíduo submetido ao exame de RM, assim como o tamanho de cada cabeça, também provocam diferenças espaciais entre as

imagens geradas.

Para facilitar a comparação entre as imagens 3D do cérebro humano, estas são normalizadas espacialmente para um mesmo espaço de referência, a fim de minimizar erros provenientes do desalinhamento espacial das regiões investigadas em uma etapa seguinte de extração de informações discriminantes. A normalização espacial é uma transformação geométrica que procura mapear uma determinada imagem para o espaço correspondente de uma imagem de referência. Em imagens do cérebro humano, estas imagens são geralmente normalizadas para o mesmo espaço estereotático de uma imagem definida como referência, ou um atlas, como, por exemplo, o atlas estereotático de Talairach & Tournoux [54].

Alinhamento rígido

A transformação rígida é definida como uma transformação geométrica que preserva todas as distâncias e formas de uma imagem. A transformação rígida é facilmente especificada, através de transformações de rotação e translação conforme a seguinte equação [53]:

$$x' = Rx + t, \quad (2.1)$$

onde x é um vetor de coordenadas (x_1, x_2, x_3) , x' é a nova coordenada, t é um vetor de translação (t_1, t_2, t_3) correspondente aos eixos de coordenadas (x_1, x_2, x_3) e R é uma matriz 3x3 de rotação ortogonal, definida da seguinte maneira [53]:

$$R = \begin{bmatrix} \cos \theta x_2 \cos \theta x_3 & -\cos \theta x_1 \sin \theta x_3 + \sin \theta x_1 \sin \theta x_2 \cos \theta x_3 & \sin \theta x_1 \sin \theta x_3 + \cos \theta x_1 \sin \theta x_2 \cos \theta x_3 \\ \cos \theta x_2 \sin \theta x_3 & \cos \theta x_1 \cos \theta x_3 + \sin \theta x_1 \sin \theta x_2 \sin \theta x_3 & -\sin \theta x_1 \cos \theta x_3 + \cos \theta x_1 \sin \theta x_2 \sin \theta x_3 \\ -\sin \theta x_2 & \sin \theta x_1 \cos \theta x_2 & \cos \theta x_1 \cos \theta x_2 \end{bmatrix},$$

onde θx_1 , θx_2 e θx_3 representam os ângulos de rotação nos eixos x_1 , x_2 e x_3 respectivamente.

Em aplicações médicas, o comportamento rígido de muitas partes do corpo, principalmente os ossos e a cabeça de modo geral, pode ser comparado com o comportamento de

objetos rígidos ou quase rígidos do mundo. Assim, uma transformação rígida, em muitos casos, é suficiente para um alinhamento espacial em imagens médicas [53].

Alinhamento não rígido

A normalização espacial não rígida é uma transformação geométrica que alinha um ponto de uma imagem com o ponto correspondente em uma outra imagem, de forma que as imagens normalizadas tendam a ficar muito semelhantes à imagem de referência. Em imagens médicas uma transformação não rígida é importante não somente para anatomias não rígidas, como a pele e outros tecidos maleáveis, mas também para normalização de anatomias rígidas entre pacientes ou em imagens distintas de um mesmo paciente [53].

Um tipo de transformação não rígida denominada *affine* preserva a retidão das linhas, as superfícies e o paralelismo, mas permite que os ângulos entre as linhas mudem. Esta transformação é apropriada para imagens submetidas à inclinação do objeto no processo de aquisição [53]. A transformação *affine* pode ser descrita pela seguinte equação:

$$x' = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_1 \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_2 \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{bmatrix},$$

onde r_{ij} são os elementos responsáveis pela rotação da transformação.

Um caso especial da transformação *affine* é a transformação escalar, que além de conservar a retidão das linhas, superfícies e o paralelismo, também preserva os ângulos entre as linhas [53]. Esta transformação é bem semelhante à transformação rígida, com exceção que uma matriz diagonal S é multiplicada pela matriz de rotação, conforme a seguinte equação:

$$x' = SRx + t. \quad (2.2)$$

Nesta Equação 2.2, $S = \text{diag}(s_1, s_2, s_3)$, onde estes elementos da matriz diagonal re-

presentam o fator de escala ao longo dos três eixos.

Um outro tipo de transformação não rígida é a transformação projetiva, que conserva a retidão das linhas e superfícies, mas não preserva o paralelismo e os ângulos entre as linhas [53]. Este tipo de transformação pode ser descrito pela matriz da seguinte equação:

$$x' = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & t_1 \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & t_2 \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & t_3 \\ p_1 & p_2 & p_3 & \alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{bmatrix},$$

onde p_1 , p_2 e p_3 são os elementos relativos à perspectiva e α o fator de escala global. Para o novo vetor de coordenadas x' , o quarto elemento x'_4 não é necessariamente igual a 1, como no caso da transformação *affine*.

Por fim, a transformação curvada, que não preserva a retidão das linhas originais, tem sido também usada para normalização entre pacientes e em problemas onde deseja-se mapear um atlas para a anatomia de um paciente em questão. A descrição desta transformação pode ser vista detalhadamente em [53]. A Figura 2.6 ilustra um exemplo das transformações rígida, *affine*, projetiva e curvada de uma imagem 2D qualquer, tanto para a aplicação global como para a aplicação local destas transformações.

É importante ressaltar que para transformações não rígidas (*affine*, projetiva e curvada), a utilização de uma única imagem de referência para grupos distintos pode influenciar na análise dos dados se esta imagem for mais parecida com os elementos de um grupo do que de outro [53].

2.2.2 Morfometria

Para a análise de imagens em geral, faz-se necessário também que seja definido um tipo de característica ou métrica para que possa ser feita a comparação entre as imagens. Assim como na comparação entre dois objetos é necessário adotar a mesma unidade de medida (por exemplo: peso, comprimento, volume, densidade, etc), para a comparação entre as

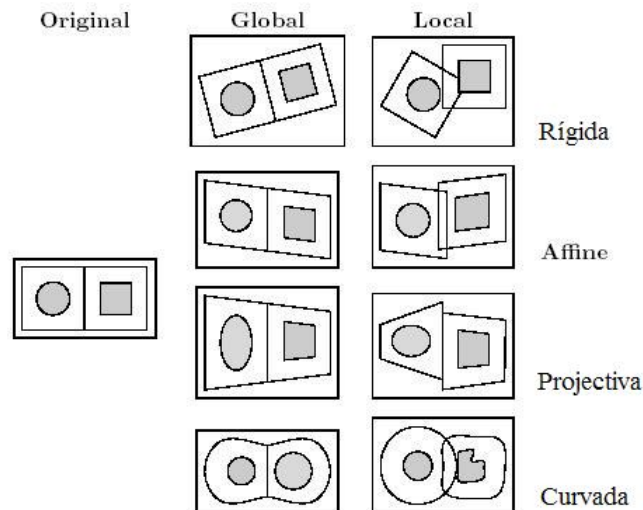


Figura 2.6: Exemplos das transformações rígida, *affine*, projetiva e curvada para uma imagem 2D. Adaptado de [39].

imagens do cérebro também deve ser adotada uma métrica. Em imagens do cérebro, essa mensuração é conhecida como morfometria.

Técnicas de morfometria permitem analisar numericamente as formas, tamanhos, ângulos e outras propriedades geométricas, para quantificar as diferenças entre imagens. Para a análise das formas neuroanatômicas existem 3 técnicas de morfometria que são mais utilizadas em estudos recentemente realizados nesta área. Estas técnicas podem ser divididas entre aquelas que lidam com as diferenças na forma do cérebro como um todo e aquelas que lidam com as diferenças nas posições locais dos tecidos do cérebro após as diferenças existentes entre os cérebros serem descontadas [6].

As técnicas que lidam com as diferenças nas posições locais dos tecidos trabalham com campos de deformação (ou *deformation fields*), que mapeiam os cérebros dos indivíduos que serão analisados para um mesmo cérebro de referência. Estes métodos são: morfometria baseada em deformação e morfometria baseada em tensores. Já a técnica que lida com as diferenças na forma do cérebro como um todo, faz uma simples comparação com base nas intensidades dos voxels destas imagens e este tipo de morfometria é denominado *Voxel-Based Morphometry*. A seguir são descritas cada uma dessas 3 técnicas mencionadas [6, 20].

Morfometria baseada em deformação

A morfometria baseada em deformação ou *Deformation-Based Morphometry* (DBM) é uma caracterização das diferenças entre as imagens através de campos vetoriais que descrevem as diferenças vetoriais globais das formas cerebrais [7]. Estes campos vetoriais são campos de deformação usados para descrever as variações não lineares de normalização espacial com base em uma imagem de referência ou Atlas. Assim, um conjunto de imagens pode ser mapeado para uma mesma imagem de referência e posteriormente realizar uma comparação baseada nas deformações de cada imagem [7, 6]. Em outras palavras, a morfometria baseada em deformação analisa as diferenças vetoriais de cada ponto de uma imagem definida como referência, com relação ao ponto referente a mesma estrutura cerebral de outra imagem [6].

A transformação espacial realizada usando o método DBM pode ser linear ou não-linear. A normalização linear, ou global, pode ser usada como uma observação simples, baseada num pequeno número de parâmetros a fim de se obter uma estimativa mais grosseira do deslocamento. Esta transformação linear, como visto anteriormente, preserva algumas características da imagem, fazendo com que esta não fique necessariamente igual a imagem de referência. Além disso, é computacionalmente menos custosa que uma transformação não-linear. A normalização não-linear é feita voxel a voxel a fim de se obter um mapeamento das diferenças de cada posição específica, de forma que as imagens tendam a ficar praticamente iguais a imagem de referência. Assim, a diferença da variação espacial de cada ponto da imagem determina um vetor de deformação que contém informações de posição, tamanho e forma de cada um dos cérebros normalizados, com relação à imagem de referência utilizada. Esses vetores de deformação são obtidos através da determinação dos parâmetros da normalização que será utilizada, permitindo, assim, determinar o deslocamento de cada ponto da imagem [7]. Com isso, um mapa estatístico paramétrico é obtido com os vetores de deformação de cada um dos pontos da imagem, possibilitando que estas imagens possam ser comparadas com relação à sua deformação [6].

Assim, observa-se que as transformações espaciais, como as apresentadas anteriormente, fornecem os parâmetros de deformação da imagem, que permitem calcular o vetor de deslocamento de cada ponto da imagem. Entretanto, apesar das transformações es-

paciais permitirem o mapeamento de uma imagem qualquer do cérebro diretamente para uma imagem de referência, é fundamental que as diferenças espaciais entre as imagens sejam minimizadas ao máximo para evitar que níveis de deformação muito altos provocados pelas diferenças de alinhamentos das imagens influenciem na análise dos dados. Por este motivo, a etapa de normalização espacial não pode ser desprezada, mesmo para técnicas baseadas em campos deformáveis.

Morfometria baseada em tensores

A morfometria baseada em tensores ou *Tensor-Based Morphometry* (TBM) é usada para descrever as diferenças nas formas locais das estruturas do cérebro, diferentemente da morfometria baseada em deformação, que identifica o deslocamento espacial relativo a cada estrutura do cérebro [6]. A aplicação do TBM envolve o cálculo dos determinantes do Jacobiano para determinar a variação volumétrica relativa de cada estrutura. A análise da matriz Jacobiana dos campos de deformação através dos valores absolutos pode ser usada para representar a expansão da região se o Jacobiano for maior que 1, ou a contração dos volumes espaciais locais se o Jacobiano for menor que 1, e em diferentes direções [11, 37].

O campo (volume ou superfície) de deformação que mapeia uma imagem de referência para uma outra qualquer pode ser considerado como um vetor de campo discreto. Conhecendo o gradiente deste elemento de campo, uma matriz Jacobiana de campo é obtida, na qual este elemento é um tensor descrevendo a posição relativa dos elementos vizinhos. As medidas morfométricas derivadas deste campo tensor podem ser usadas para localizar regiões com diferentes formas. A determinação do campo pela obtenção do determinante neste ponto fornece um mapa das variações volumétricas das estruturas desta imagem em relação à imagem de referência. O mapa estatístico paramétrico destes determinantes dos campos (ou possivelmente seus logs) podem ser usados para comparar a anatomia de grupos de indivíduos [6]. Resumidamente, a morfometria baseada em tensores permite a comparação de imagens através da quantificação da deformação volumétrica, de expansão ou contração, de cada ponto da imagem. Assim, analogamente à DBM que utiliza as variações do deslocamento espacial de cada ponto em relação à imagem de referência para extrair as diferenças entre os cérebros, a TBM utiliza a deformação volumétrica relativa

à imagem de referência para extrair estas diferenças.

Morfometria baseada em voxel

A morfometria baseada em voxel ou *Voxel-Based Morphometry* (VBM) [6] baseia-se em uma comparação estatística das intensidades de cada ponto das substâncias cerebrais. Devido à alta resolução das imagens, esta técnica é mais simples e prática do que as que envolvem campos deformáveis, permitindo um custo computacional de processamento das imagens mais baixo [6].

Os passos da técnica VBM proposto em [6] para imagens RM envolvem uma normalização espacial de todas as imagens para um mesmo espaço estereotático, determinando, em seguida, a região referente às substâncias cerebrais destas imagens normalizadas, suavizando-as, e finalmente realizando uma análise estatística de localização para fazer inferência sobre as diferenças entre os grupos. A saída deste método é um mapa estatístico paramétrico mostrando regiões onde a concentração de substância cerebral é significativamente diferente entre os grupos [6].

Diferentemente das técnicas baseadas em vetores de deformação, a técnica VBM baseia-se na diferença entre as intensidades dos voxels, portanto a normalização espacial das imagens não pode ser mapeada perfeitamente para uma imagem de referência para não eliminar as diferenças entre as imagens. As imagens devem ser alinhadas espacialmente de forma a reduzir ao máximo as diferenças entre as imagens, preservando suas formas, e as diferenças entre as intensidades de cada ponto das imagens são utilizadas para a comparação destas [6]. Por não levar em conta o tipo de deformação das imagens, esta técnica não permite descrever se as alterações encontradas se devem a expansão ou compressão das estruturas cerebrais, somente identifica as estruturas com variações de intensidade.

Procurando facilitar o entendimento de cada técnica, a Figura 2.7 ilustra os 3 tipos de morfometria apresentados sucintamente nesta seção. Esta figura procura destacar as diferenças observadas entre duas imagens distintas através da morfometria baseada em voxel, baseada em deformação e baseada em tensores.

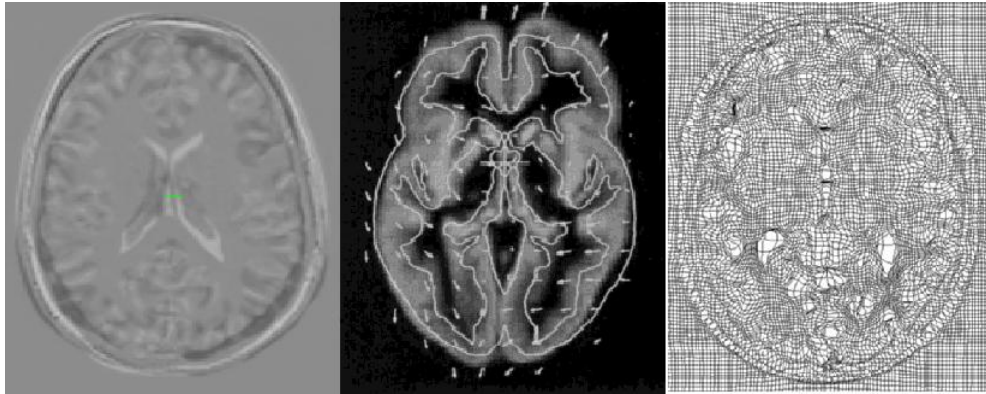


Figura 2.7: Diferenças entre duas imagens distintas comparadas através dos tipos de morfometria baseada em voxel, baseada em deformação e baseada em tensores, respectivamente da esquerda para a direita. Adaptado de [7] e [12].

2.2.3 Outros tipos de pré-processamento para imagens RM

Como visto na seção sobre criação de imagens RM, as imagens geradas variam conforme o tipo de tecido de cada região. Para a análise de qualquer tipo de tecido é aconselhável realizar a investigação desta região isoladamente do restante da imagem, para evitar que outras regiões interfiram na comparação entre as imagens. Para o caso da análise do cérebro humano é recomendável remover todas as regiões não-cerebrais da imagem, ou seja, o crânio, globo ocular, pele, músculo, etc. Outros fatores que também podem alterar os resultados, por exemplo, em uma comparação onde a morfometria utilizada seja baseada na intensidade dos voxels, é a diferença de escala de intensidade de uma imagem para outra. Para evitar este problema, uma normalização das intensidades das imagens deve ser realizada, a fim de eliminar as diferenças causadas por estas variações. Enfim, qualquer tipo de informação da imagem, como, por exemplo, o ruído proveniente da etapa de aquisição das imagens, que possa afetar os resultados em uma comparação entre estas, deve ser tratado a fim de minimizar possíveis falhas que estas possam causar.

Para o tratamento automático destas informações, existem fatores tais como idade, diagnóstico dos pacientes em estudo e a anatomia específica de cada região, que podem influenciar nos resultados da análise [16].

A normalização das escalas de intensidades das imagens geralmente é feita por uma

ponderação linear, interpolando os valores de uma imagem qualquer com relação à escala de intensidades de uma imagem de referência. A eliminação dos ruídos dessas imagens é freqüentemente tratada por filtros. Um dos filtros utilizados em muitos trabalhos recentes é o filtro Gaussiano, que além de eliminar os ruídos das imagens também provoca uma suavização que reduz as diferenças mais bruscas de intensidades em voxels vizinhos [18, 19, 20, 41]. Além deste tipo de filtro, outras variações também são usadas para a remoção de ruído, como, por exemplo, filtro de média [64], que é uma variação do modelo Gaussiano, filtro de freqüência para eliminação das altas freqüências [50], removendo pontos isolados, e filtro de difusão anisotrópica [50], entre outros.

O processo de separação das estruturas de interesse do restante da imagem é um processo computacionalmente mais custoso e muitas técnicas de automação deste processo são estudadas procurando maximizar a precisão com que estas regiões são extraídas. Algumas destas técnicas realizam extrações baseadas na imagem como um todo, ou seja, em um modelo 3D, enquanto outras realizam a análise *slice a slice* [64]. As separações das regiões de interesse são essencialmente baseadas na segmentação das imagens através de modelos baseados simplesmente na intensidade dos voxels, de modelos deformáveis ou mesmo da combinação entre ambos.

Trabalhos estudados que apresentam segmentação baseada nas intensidades dos voxels utilizam tanto função de densidade de probabilidade para modelar a distribuição das intensidades utilizando curvas Gaussianas para identificar cada substância cerebral [64], como também detectores de bordas, operações de erosão e dilatação morfológica [16, 50]. Alguns destes modelos baseiam-se na conectividade da região da substância branca do cérebro para melhor segmentar esta região evitando regiões desconectadas [16, 49]. Outro modelo utilizado é o algoritmo *watershed*, que baseia-se na idéia de se utilizar as intensidades da imagem como sendo as alturas de uma cadeia de montanhas, onde as intensidades mais altas são as colinas e as mais baixas são os vales [49]. No entanto, para imagens RM do tipo T1 do cérebro humano, as intensidades mais altas, referentes à substância branca do cérebro, são adotadas como sendo os vales e as intensidades mais baixas, as colinas. Este algoritmo faz uma inundação das regiões deste relevo virtual, de modo a segmentar as regiões em diferentes vales [49, 16].

As técnicas de segmentação baseadas em modelos deformáveis utilizam um volume inicial para deformação, que pode variar desde uma esfera localizada no centro de gravidade da imagem com diâmetro inferior ao tamanho da cabeça, como também em um Atlas¹, ou até em um volume definido por um modelo baseado na intensidade [52, 16, 49]. Este modelo de deformação é representado por uma superfície icosaedral semelhante a um mosaico com diversos triângulos e utiliza um modelo de forças adaptativas. Este modelo expande-se como se fosse um balão, através das forças em cada ponto, buscando as regiões correspondentes às fronteiras cerebrais da imagem [52, 16, 49]. As forças calculadas para efetuar a deformação do modelo provocam apenas pequenas deformações, sendo necessário repetir esses passos até que seja alcançada a borda do cérebro [52]. Uma análise baseada em um Atlas pode ser usada para verificar se alguma região foi removida indevidamente [49, 28, 13].

Para a comparação entre os diferentes tipos de segmentação existentes para esse tipo de imagens, comparações de similaridade de Jaccard [31, 68], comparações usando a distância de Hausdorff [30] e a comparações usando o algoritmo de maximização de esperança [65, 69], podem ser utilizados para comparar os resultados obtidos pelo método utilizado com resultados de referência obtidos, por exemplo, pela segmentação manual realizada por especialistas. Brevemente, a comparação de similaridade de Jaccard mede o grau de correspondência ou sobreposição entre os *slices*, a comparação usando a distância de Hausdorff mede o desalinhamento entre o contorno de duas imagens, e a comparação usando o algoritmo de maximização de esperança mede a sensibilidade e especificidade entre os resultados [16].

2.2.4 Modelos para extração de informações discriminantes

Para a extração de informações discriminantes entre grupos distintos de imagens RM do cérebro humano, modelos estatísticos começaram a ser utilizados em meados da década de 1980 para destacar as regiões com maior probabilidade de existir diferenças realmente significantes [18].

¹Mapa de referência das estruturas cerebrais baseado em uma série de imagens RM de indivíduos saudáveis, representando um padrão cerebral de uma população.

Os primeiros modelos estatísticos utilizados eram univariados (ANOVA) [18], pois estes eram computacionalmente menos custosos, não importando o tamanho da imagem, somente a quantidade de imagens utilizadas na análise. Estes modelos univariados estão baseados fundamentalmente numa diferença ponderada entre as médias dos grupos, onde um teste de hipóteses é utilizado para indicar com uma determinada probabilidade se a diferença encontrada entre os grupos é realmente significativa. O modelo SPM, muito utilizado desde seu surgimento no início dos anos 1990 até os dias de hoje, utiliza como teste de hipóteses, geralmente, a distribuição do teste F ou *t de student* [20, 18].

Pode se dizer que o modelo SPM teve seu auge na década de 1990 [18, 20, 19], com sua análise de custo computacional relativamente baixa para investigações globais da imagem. Com o aumento da capacidade computacional ao longo dos anos e com os estudos de novas técnicas que possibilitaram a manipulação de dados de alta dimensionalidade, modelos multivariados voltaram a ser utilizados para extração de informações nos primeiros anos da década de 2000 [55, 22, 15, 63, 24, 42, 33, 58, 3, 57], porém, desta vez investigando o cérebro como um todo. Para os estudos envolvendo modelos multivariados, o uso de técnicas para manipulação de dados de alta dimensionalidade continuou se fazendo necessário, pois a medida em que a capacidade computacional das máquinas aumentava com o passar do tempo, a evolução de novas técnicas para aquisição de imagens RM possibilitou a geração de imagens com dimensões cada vez maiores.

Em grande parte dos trabalhos envolvendo extração de informações discriminantes entre grupos de imagens RM do cérebro humano, dois modelos multivariados são comumente utilizados: análise de discriminantes lineares, ou *Linear Discriminant Analysis* (LDA) [17] e máquina de vetores de suporte, ou *Support Vector Machine* (SVM) [62, 24, 42, 63]. O LDA é um modelo que baseia-se na minimização do espalhamento das amostras de cada grupo e na maximização do espalhamento entre grupos. Devido à alta dimensionalidade destas amostras este modelo apresenta limitações. Essa limitação, assim como uma variação deste modelo que resolve este problema e vem apresentando bons resultados em trabalhos realizados, são descritas em detalhes no próximo capítulo. Já o SVM, baseia-se na maximização da margem entre o hiperplano de separação e as amostras críticas (pró-

ximas da fronteira de decisão do classificador) de cada grupo, representadas pelos vetores de suporte [63, 42, 24, 56]. Para os casos onde as amostras não são linearmente separáveis, estas são mapeadas para um espaço de maior dimensionalidade, onde, então, podem ser separadas linearmente. A diferença básica entre estes dois modelos multivariados se deve ao fato de que o método SVM é melhor utilizado quando deseja-se definir um hiperplano de separação para fazer a classificação dos grupos de amostras principalmente, enquanto que o método LDA é melhor utilizado quando pretende-se definir um hiperplano de separação e fazer reconstrução de amostras em um espaço discriminante [58, 34, 59, 57].

2.3 Considerações adicionais

Neste capítulo, procurou-se posicionar o leitor dentro do contexto dos principais estudos sobre análise e extração de informações discriminantes em imagens RM estruturais do cérebro humano. Descreveu-se as principais etapas de um procedimento adotado como padrão hoje em dia para a análise de imagens RM do cérebro humano, que permite comparar os resultados de outros estudos desta área com as análises realizadas, por exemplo, neste trabalho. Mostrou-se que as etapas chaves deste procedimento são o pré-processamento do conjunto de imagens utilizado e a etapa de extração de informações discriminantes das imagens pré-processadas. Na etapa de pré-processamento, inicialmente remove-se os tecidos não-cerebrais que não são afetados por variações das estruturas cerebrais, depois remove-se os ruídos provenientes da etapa de aquisição das imagens, normaliza-se a escala de intensidade, e por fim reduz-se as diferenças espaciais entre os volumes analisados. Baseado neste procedimento padrão, o próximo capítulo apresenta detalhadamente os métodos utilizados para a etapa de extração de informações discriminantes.

Capítulo 3

Métodos

Este capítulo tem por finalidade descrever detalhadamente os métodos utilizados nas análises das imagens de RM do cérebro.

Em uma análise entre grupos de amostras, onde cada amostra é representada por mais de uma variável, existem dois tipos básicos de análises estatísticas que podem ser utilizadas para extrair as diferenças relevantes entre cada grupo. Estes tipos de análises estatísticas são: a análise estatística univariada, onde cada variável de cada amostra é comparada isoladamente com a mesma variável correspondente das outras amostras e a análise estatística multivariada, que compara todas as variáveis da amostra simultaneamente com as demais amostras.

Este capítulo procura apresentar as principais diferenças entre um método baseado em um teste de hipóteses, onde cada variável é analisada independentemente (análise univariada), e um método baseado na construção de um hiperplano classificador, onde todas as variáveis são analisadas simultaneamente (análise multivariada).

3.1 Método estatístico univariado

A análise estatística univariada, estudada nesta seção, está baseada em um modelo linear geral, ou *General Linear Model* (GLM) [19], que abrange uma grande quantidade de modelos estatísticos diferentes, tais como análise da variância (ANOVA), análise da covariância (ANCOVA), análise multivariada da variância (MANOVA), análise multivariada da covariância (MANCOVA), regressão linear, teste t, entre outros.

O software SPM *Statistical Parametric Mapping* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), utilizado em diversas pesquisas envolvendo análise estatística de imagens do cérebro humano [19, 2, 43, 58, 6, 46], baseia-se na análise de GLM e utiliza também o modelo de comparação *mass-univariate*, que realiza a comparação de cada voxel de um grupo de imagens com o voxel correspondente de outro grupo de imagens, para todos os voxels, não havendo a necessidade de existir a mesma quantidade de amostras em cada grupo.

3.1.1 Modelo Linear Geral

O modelo linear geral procura estabelecer uma relação linear em um conjunto de amostras qualquer. Como geralmente um conjunto de amostras qualquer apresenta um espalhamento onde as amostras dificilmente estão alinhadas, a reta que melhor representa este espalhamento é chamada freqüentemente de reta de regressão e a análise utilizada para a determinação desta reta é também conhecida por análise de regressão [61]. A Figura 3.1 mostra um exemplo de um modelo linear que descreve o espalhamento de um conjunto de amostras qualquer.

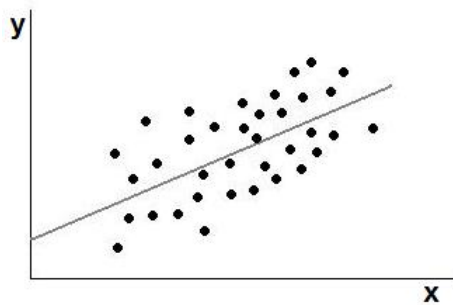


Figura 3.1: Exemplo de um modelo linear para um conjunto de amostras qualquer. Adaptado de [43].

A Figura 3.1 apresenta um exemplo de modelo linear aplicado a um conjunto de amostras de duas variáveis. Porém, este modelo também pode ser aplicado em amostras com mais variáveis, conforme descrito na seguinte equação:

$$y = b_0 + bx + e, \quad (3.1)$$

onde y é um vetor de variáveis de resultados, b_0 é um vetor com os valores de cada y para cada $x = 0$ correspondente, b é um vetor com os coeficientes de inclinação da reta para cada x , x é uma matriz de variáveis iniciais ou covariância e e é um vetor que foi inserido à equação da reta para representar o erro de cada amostra em relação à reta [61].

Desta forma, esta reta pode ser descrita como a relação entre as variáveis representadas por uma média que descreve as tendências de uma única variável. Com isso, esta reta não representa precisamente a distribuição das variáveis, assim como uma média não representa precisamente a variação de todos os dados [61, 43]. A estimativa do valor de b , que representa a relação entre x e y , e a prova estatística destas estimativas, é o que permite testar hipóteses sobre a relação das diferenças entre grupos, fazendo do GLM uma das ferramentas mais importantes em análise estatística [61, 43, 19].

Assim, uma análise utilizando GLM permite encontrar as diferenças de cada voxel entre dois grupos de imagens, fazendo uso, por exemplo, do teste de significância.

3.1.2 Teste de significância

Para a comparação das diferenças entre dois grupos de imagens distintos, o teste t que é descrito a seguir é um dos tipos de teste de significância utilizados em análise estatística univariada baseado no GLM [19]. Usando o teste t como teste de significância para obter as principais diferenças entre dois grupos de um conjunto de amostras, temos que esta diferença é dada basicamente pelas diferenças entre as médias de cada grupo ponderada por um desvio padrão do espalhamento das amostras [27]. Matematicamente este t-valor que descreve a diferença entre os grupos é dado pela equação abaixo:

$$t_k = \frac{\bar{x}_{1,k} - \bar{x}_{2,k}}{\sigma_k \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}, \quad (3.2)$$

onde $\bar{x}_{1,k}$ e $\bar{x}_{2,k}$ são respectivamente as médias do voxel k do grupo 1 e do grupo 2, σ_k é o desvio padrão ponderado de todas as amostras para o voxel k , N_1 e N_2 são respectivamente o total de amostras do grupo 1 e do grupo 2, e t_k é o t-valor correspondente à variação de cada voxel. O desvio padrão ponderado do conjunto de amostras é definido

como:

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)(\sigma_{1,k})^2 + (N_2 - 1)(\sigma_{2,k})^2}{N_1 + N_2 - 2}}, \quad (3.3)$$

onde $\sigma_{1,k}$ e $\sigma_{2,k}$ são respectivamente o desvio padrão da variável k para os grupos 1 e 2.

Calculando o mapa de t-valores para os grupos analisados, ou seja, os t-valores de cada um dos voxels do conjunto de imagens, o conceito de hipótese nula (H_0), que supõe que as médias das variáveis das amostras do grupo 1 são iguais às médias correspondentes das amostras do grupo 2, pode ser utilizado para definir as variáveis que apresentam diferenças significativas [51]. Para que o resultado obtido indique uma diferença significativa, uma hipótese nula (H_0) deve ser rejeitada para uma hipótese alternativa (H_1) ser validada. Em outras palavras, as hipóteses H_0 e H_1 podem ser descritas matematicamente conforme as equações abaixo:

$$H_0 : \text{Média do grupo 1} = \text{Média do grupo 2}$$

$$H_1 : \text{Média do grupo 1} \neq \text{Média do grupo 2}$$

Contudo, neste teste de hipóteses podem ocorrer dois tipos de erros: Erro do tipo I, isto é, rejeitar H_0 quando esta é verdadeira, ou seja, afirmar que existe diferença estatisticamente significativa quando, na verdade, esta não existe; Erro do tipo II, ou seja, não rejeitar H_0 quando esta é falsa, isto é, afirmar que não existe diferença estatisticamente significativa quando, de fato, esta existe [23, 29]. Sendo assim, determina-se um valor de significância p , que apresenta uma taxa de erro aceitável, ou seja, um valor que indique que tal diferença é estatisticamente significativa com um certo grau de certeza. Por exemplo, desejando identificar as variáveis com diferenças mais significativas e admitindo uma taxa de erro de 5% ($p=0,05$), espera-se que 95% das variáveis indicadas estatisticamente como diferenças significativas sejam realmente diferenças válidas [27].

Através da tabela *t de student* ou de softwares desenvolvidos para calcular os valores disponíveis nesta tabela, pode-se obter o t-valor correspondente a um determinado nível de significância desejado e aos graus de liberdade do conjunto de amostras. Este grau de

liberdade é dado pela diferença entre a quantidade total de amostras e a quantidade de grupos analisados. Assim, verifica-se se o t-valor calculado é superior ao t-valor encontrado para o valor p estipulado e o respectivo grau de liberdade do conjunto de amostras. Sendo o t-valor calculado maior que o t-valor encontrado para o nível de significância escolhida, então a hipótese alternativa é aceita e esta diferença encontrada é considerada estatisticamente relevante [27].

Com a finalidade de esclarecer cada um dos passos descritos acima, o seguinte exemplo descreve a execução dos passos utilizando valores hipotéticos (adaptado de [2]). Supondo que deseja-se extrair as diferenças entre dois grupos de imagens diferentes com um nível de certeza esperado de 99%, ou seja, $p = 0,01$, onde o grupo 1 apresenta 19 imagens e o grupo 2 apresenta 23 imagens. A análise destas imagens é feita voxel a voxel, então neste exemplo é utilizado o voxel 6 das imagens para demonstração dos cálculos. Dados $\bar{x}_{1,6} = 0,8$; $\bar{x}_{2,6} = 0,5$; $\sigma_{1,6} = 0,3$ e $\sigma_{2,6} = 0,25$, podemos calcular o desvio padrão ponderado conforme a equação

$$\sigma_6 = \sqrt{\frac{(19-1)(0,3)^2 + (23-1)(0,25)^2}{19+23-2}} = 0,274.$$

E em seguida podemos calcular o valor t conforme a equação

$$t_6 = \frac{0,8 - 0,5}{0,274 \sqrt{\frac{1}{19} + \frac{1}{23}}} = 3,529.$$

Tendo $N_1 = 19$, $N_2 = 23$ e sendo uma comparação entre dois grupos, podemos determinar o grau de liberdade como $(19 + 23 - 2) = 40$. Assim, encontramos o valor t correspondente ao grau de liberdade e ao valor de significância p na tabela de *t de student*, conforme ilustrado na Figura 3.2.

Assim, como o valor t calculado para o voxel 6 do conjunto das imagens é maior que o valor t obtido pela tabela de *t de student* para o nível de certeza esperado ($3,529 > 2,704$), então pode-se dizer que há evidências de que existe diferença entre as médias de cada grupo para o voxel 6, isto é, a diferença pode ser considerada uma variação estatisticamente relevante. Desta forma, pode-se identificar todas as variáveis que apresentam

diferenças significativas em um determinado conjunto de amostras, admitindo uma certa taxa de erro tolerada.

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	1,703	2,052	2,478	2,771	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
∞	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Figura 3.2: Tabela com os valores de *t de student*. Adaptado de [51, 2].

3.1.3 Problema de múltiplas comparações

Em uma comparação entre grupos de amostras, uma simples subtração da média de um grupo com relação à média do outro poderia apresentar as diferenças existentes entre estes. Entretanto, algumas das diferenças encontradas podem surgir ao acaso ou devido a ruídos, podendo não representar uma diferença real entre os grupos [66]. Para encontrar as diferenças mais significativas, um teste de hipóteses pode ser utilizado para encon-

trar diferenças, dentro de uma taxa de erro tolerável, e que espera-se que se mantenha inalterado. Conforme visto anteriormente, no teste de hipótese nula podem existir dois tipos de erros (tipo I e tipo II). Geralmente, utiliza-se um nível de significância baixo, de preferência próximo de zero [23].

Para a análise de um conjunto de amostras com apenas uma variável, considerando um nível de significância de 5% de erro para o teste de hipótese, a probabilidade de que uma diferença encontrada entre as médias de 2 grupos seja estatisticamente significativa é de 95%. Ainda assim, se compararmos um grupo A com relação a um grupo B , e um grupo C com relação a um grupo D , sendo admitido um nível de significância de 5% para cada uma das comparações, a probabilidade de que uma diferença encontrada independentemente por comparação seja estatisticamente significativa é de 95% para cada comparação. Porém, a probabilidade de que uma diferença encontrada em ambas as comparações seja estatisticamente significativa é de $0,95 \times 0,95 = 0,9025$, isto é, para duas comparações independentes o nível de significância real passa a ser 9,75%. Em outras palavras, o aumento da quantidade de comparações independentes aumenta o nível de incerteza estimado, isto é, aumenta a probabilidade de se afirmar que existe diferença estatisticamente significativa quando, de fato, esta não existe, ou seja, aumenta a probabilidade de erro do tipo I. Este problema de aumento da taxa de erro estimado causado pelo aumento da quantidade de comparações independentes realizadas é conhecido como problema de múltiplas comparações [23, 29].

Em problemas onde as amostras possuem muitas variáveis, a análise univariada compara cada uma destas variáveis independentemente causando o problema de múltiplas comparações. Por exemplo, analisando um conjunto de imagens 3D de dimensões $91 \times 109 \times 91 = 902629$ e admitindo uma taxa de erro de 1%, ou seja, um valor $p=0,01$, então a probabilidade de todos os voxels identificados serem diferenças válidas é $0,99^{902629} \cong 0$. Em outras palavras, 1% dos voxels da imagem, ou seja, 9026 pontos desta imagem poderão apresentar diferenças estatisticamente significantes, indevidamente.

Existem diversos testes de múltiplas comparações com diferentes filosofias para controle de erro tipo I, tais como: teste de Tukey, Duncan, t de Bonferroni, Dunnett, Student-

Newman-Keuls, Scheffé, Scott-Knott, Waller-Duncan, REGWK, cada um com as suas particularidades [23]. O que estes métodos fazem é basicamente uma compensação do nível de significância para obter uma taxa de erro real mais próxima possível do nível de significância estimado. Esse tipo de teste altera o limiar de significância reduzindo a quantidade de erros, e conseqüentemente identificando menos alterações significativas entre os conjuntos analisados, tornando a análise mais “conservadora” [23]. Essencialmente estes testes de controle da taxa de erro tipo I não solucionam o problema de múltiplas comparações, somente controlam a taxa de erro pela redução da quantidade de diferenças significativas encontradas.

3.2 Método estatístico multivariado

Na análise multivariada todas as variáveis das amostras são analisadas simultaneamente. Assim, cada amostra representa um ponto no espaço n -dimensional, onde n é o número de variáveis destas amostras. Diferentemente da análise univariada, este tipo de análise leva em conta a influência de uma variável sobre outra.

Existem alguns métodos diferenciados para análise multivariada, no entanto, esta seção destina-se a apresentar os métodos de Análise das Componentes Principais, ou *Principal Component Analysis* (PCA), Análise de Discriminantes Lineares, ou *Linear Discriminant Analysis* (LDA) e uma ramificação desta análise LDA que consegue lidar com o problema de poucas amostras, que é a Análise de Discriminantes Lineares de Máxima Incerteza, ou *Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis* (MLDA) [55, 59, 57, 2, 43, 3, 58, 24, 67, 33].

Em problemas onde as amostras possuem uma quantidade muito alta de variáveis, este tipo de análise começa exigir um esforço computacional muito elevado conforme esta quantidade de variáveis aumenta. Este problema computacional que surge para a análise de muitas amostras com alta dimensionalidade deve ser levado em conta para que a análise multivariada possa ser realizada sem uma necessidade computacional elevada, segundo a tecnologia atual disponível.

3.2.1 Análise das Componentes Principais (PCA)

A técnica de PCA é usada para encontrar a base vetorial de maior variância entre as amostras. A Figura 3.3 ilustra um conjunto de amostras de duas variáveis (x_1, x_2) sendo representada por uma outra base vetorial, onde o eixo principal correspondente ao primeiro autovetor representa a direção de maior espalhamento, ou maior variância, deste conjunto de dados. O segundo autovetor mostrado nesta figura representa a direção da segunda maior variância das amostras, que é ortogonal ao primeiro autovetor.

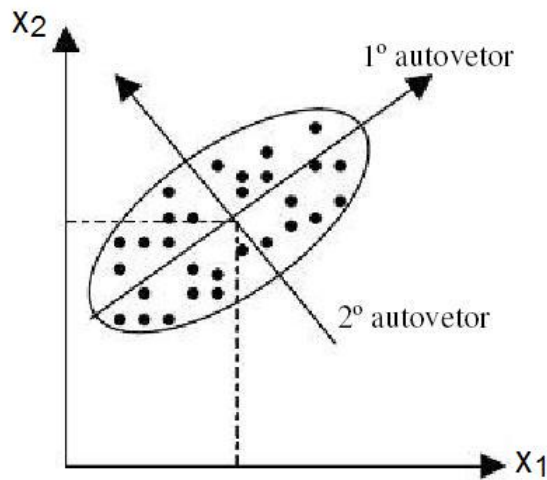


Figura 3.3: Projeção das amostras no espaço do PCA. Adaptado de [2].

Para o exemplo geométrico ilustrado na Figura 3.3, onde o número de amostras é maior que o número de variáveis das amostras, a nova base vetorial encontrada apresenta a mesma quantidade de dimensões da base original. Porém, para os casos onde o número de amostras é muito menor que o número de variáveis destas amostras, como é o caso da análise de imagens RM, que é comum trabalhar atualmente com imagens da ordem de milhares de voxels, é possível representar estes mesmos dados por uma base vetorial de menor dimensão sem perder informação. Para esse tipo de caso onde o número de amostras é muito menor que a quantidade de variáveis, a dimensão desta nova base vetorial é igual ao número total de amostras analisadas menos um [58, 57].

Para exemplificar graficamente esta redução de dimensão sem perda de informação, a Figura 3.4 apresenta duas amostras (A, B) de três dimensões no espaço cartesiano (x_1, x_2, x_3) . Neste exemplo, a quantidade de amostras é menor que a quantidade de variáveis de cada amostra. Com a transformação da base vetorial para o espaço do PCA

(ϕ_1, ϕ_2, ϕ_3) , cujos autovetores são ortogonais entre si, observa-se que a única variável que diferencia as amostras A e B é o autovetor ϕ_1 , que descreve a direção de maior espalhamento destas amostras. Assim, desprezando os autovetores ϕ_2 e ϕ_3 as amostras A e B continuam sendo representadas no espaço do PCA sem alterar sua posição espacial, ou seja, sem perda de informação. Observa-se também que estes dados podem ser representados pela quantidade total de amostras (duas) menos um, ou seja, um autovetor, conforme mencionado anteriormente. Isso permite reduzir o custo computacional requerido para a análise multivariada [43, 2, 58].

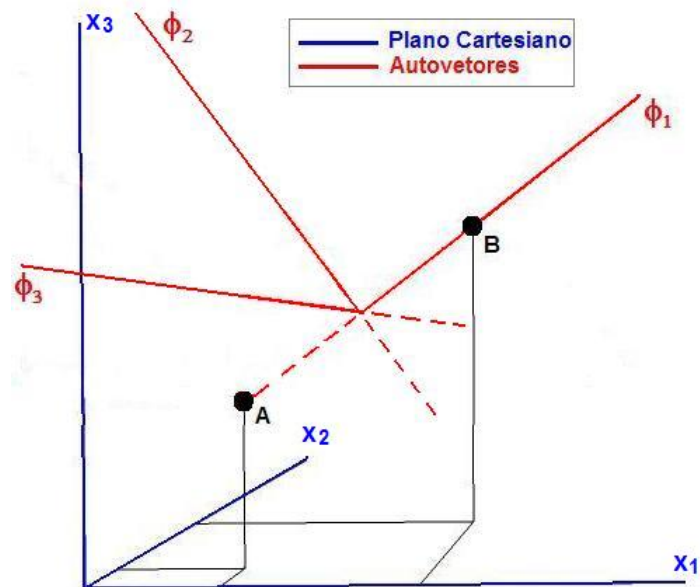


Figura 3.4: Exemplo de amostras do espaço cartesiano representadas com menor dimensão no espaço do PCA sem perder informação. Adaptado de [2].

Para a realização desta mudança de base vetorial deve-se calcular os autovetores que definem o espaço do PCA, os quais compõem a matriz de transformação para este espaço. Para isso, inicialmente é calculada a média das amostras e esta média é removida de cada amostra. Isso faz com que a origem do espaço vetorial definido pelos autovetores seja definida no centro do conjunto das amostras, ou seja, na posição referente à média das amostras. Logo, a matriz de covariância das amostras com média removida é calculada e os autovetores e autovalores desta matriz podem ser calculados. Então, os autovetores são ordenados em ordem decrescente com relação aos respectivos autovalores e os autovetores que não apresentam informações de variância dos dados podem ser removidos.

Adotando que a matriz de dados com média removida é dada por X e esta é da ordem de $N \times n$, onde N é o número de amostras e n o número de variáveis, sendo que n é muito maior que N , a matriz de covariância das amostras é dada por:

$$S^* = X^T X. \quad (3.4)$$

No entanto, esta matriz de covariância de ordem $n \times n$, tende a se tornar computacionalmente inviável para a capacidade computacional disponível atualmente, quando analisadas amostras com milhares de variáveis. Estes problemas onde o número de variáveis é muito maior que o número de amostras é conhecido como problema de poucas amostras ou *Small Sample Size problem* (SSS) [21]. Contudo, um artifício matemático permite que esta matriz de covariância seja substituída por

$$S = X X^T, \quad (3.5)$$

obtendo, então, uma matriz de covariância de ordem $N \times N$, onde N é geralmente da ordem de dezenas ou centenas de amostras, reduzindo consideravelmente a capacidade computacional exigida nesta etapa. Entretanto, os autovetores calculados com base nesta matriz de covariância ($N \times N$) são ortogonais, mas não são ortonormais. Porém, a equação abaixo permite tornar estes autovetores ortonormais [21]:

$$\phi_i^* = \frac{X^T \phi_i \lambda_i^{-0.5}}{\sqrt{N-1}}, \quad (3.6)$$

onde ϕ_i^* é o autovetor ortonormal i que compõe a matriz de transformação vetorial, X a matriz do conjunto de amostras com média subtraída, ϕ_i e λ_i são respectivamente os autovetores e autovalores calculados com base na matriz de covariância S de ordem ($N \times N$). Com os autovetores ortonormais calculados, a matriz de transformação para o espaço do PCA (P_{pca}) é formada ordenando os autovetores com seus respectivos autovalores em ordem decrescente, conforme a equação (3.7) abaixo:

$$P_{pca} = [\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_{N-1}]. \quad (3.7)$$

Assim, as amostras cuja a média foi subtraída podem ser projetadas no espaço do PCA através da matriz de transformação formada pelos autovetores ortonormais, calculados conforme descrito acima, e reduzindo a dimensionalidade das amostras para os casos onde o número de variáveis é maior que o número de amostras.

3.2.2 Análise de Discriminantes Lineares (LDA)

Conforme visto anteriormente, a técnica de PCA encontra a direção de maior espalhamento, ou maior variância das amostras, porém esta direção não define necessariamente o hiperplano que melhor separa os grupos analisados. A idéia do método LDA é encontrar um hiperplano de maior separação entre grupos distintos. Para isso, é necessário identificar inicialmente a qual grupo cada amostra pertence. A Figura 3.5 ilustra geometricamente a diferença entre o LDA e o PCA.

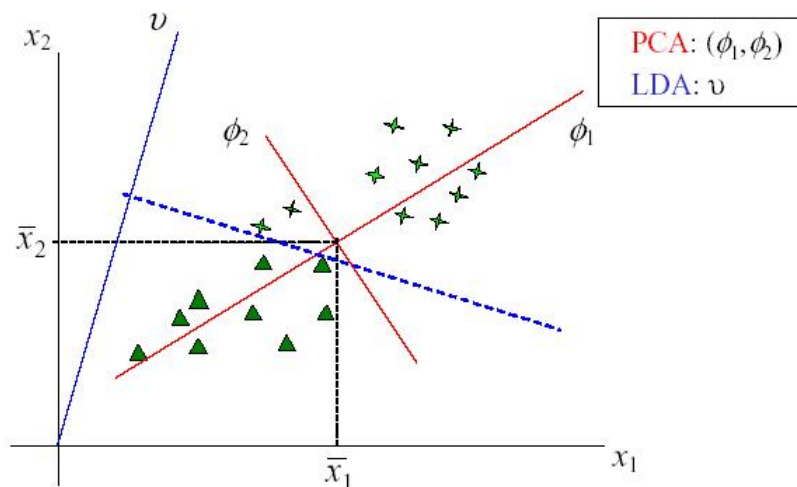


Figura 3.5: Diferença geométrica entre LDA e PCA. Adaptado de [56].

Assim, para obter este hiperplano de maior separação entre os grupos, a idéia proposta por Fisher [17] baseia-se na diminuição do espalhamento das amostras com relação ao grupo que estas pertencem e na maximização da distância da média entre estes grupos. A Figura 3.6 representa geometricamente a idéia proposta por Fisher.

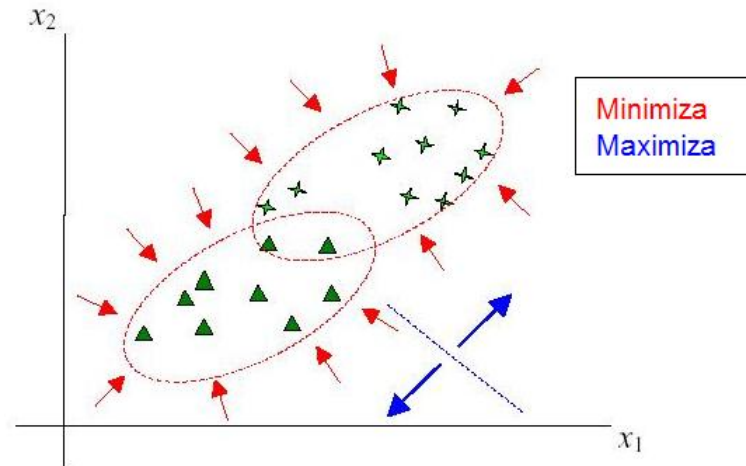


Figura 3.6: Representação geométrica da idéia do LDA proposta por Fisher. Adaptado de [56].

Matematicamente as matrizes de espalhamento inter-classes (S_b) e intra-classes (S_w) são dadas por:

$$S_b = \sum_{i=1}^g N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T, \quad (3.8)$$

$$S_w = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)(x_{ij} - \bar{x}_i)^T, \quad (3.9)$$

onde g é o número de grupos em análise, N_i a quantidade de amostras do grupo i , \bar{x} e \bar{x}_i são respectivamente a média total e a média das amostras do conjunto i e x_{ij} a amostra j do grupo i . E a relação proposta por Fisher que deve ser maximizada é dada por

$$P_{lda} = \underset{P}{\operatorname{argmax}} \frac{|P^T S_b P|}{|P^T S_w P|}. \quad (3.10)$$

Para calcular esta razão proposta por Fisher é necessário calcular a inversa da matriz de espalhamento intra-classe S_w . Em problemas onde o número de amostras não é consideravelmente maior que o número de variáveis, ocorre uma instabilidade no cálculo da inversa desta matriz S_w [21]. Conforme observado por Jain e Chandrasekaran, a quantidade de amostras necessárias para evitar essa instabilidade do cálculo da inversa de S_w seria da ordem de 5 vezes a quantidade de variáveis destas amostras ou superior [32]. Assim, para problemas onde a quantidade de variáveis é maior ou aproximadamente igual ao número de amostras do conjunto, o cálculo do hiperplano de separação dos grupos de

amostras fica comprometido pela instabilidade no cálculo da matriz inversa de S_w .

3.2.3 Análise de Discriminantes Lineares de Máxima Incerteza (MLDA)

Existem algumas técnicas que conseguem lidar com este problema onde a quantidade de variáveis é maior ou aproximadamente igual ao número de amostras. A seguir é apresentada uma destas técnicas que é chamada de MLDA [59]. Esta técnica realiza uma substituição da matriz de espalhamento S_w por uma outra matriz regularizada S_w^* , gerando um aumento no espalhamento dos dados e mantendo as variações mais relevantes existentes nas amostras. Uma ilustração geométrica da idéia deste método é mostrado na Figura 3.7.

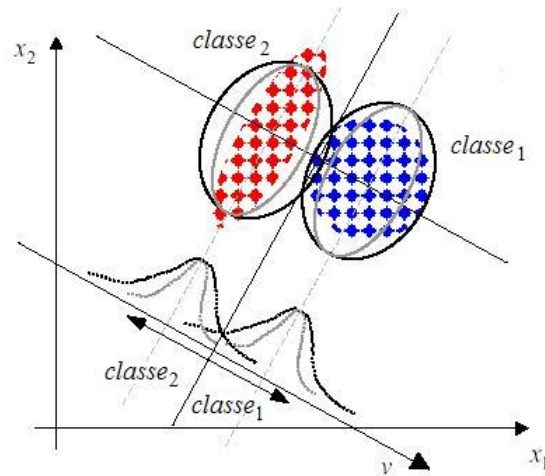


Figura 3.7: Representação geométrica da idéia do MLDA. Adaptado de [56].

Esta nova matriz S_w^* pode ser calculada conforme os seguintes passos:

1. Encontrar os autovetores Φ e autovalores Λ de S_p , onde $S_p = \frac{S_w}{N-g}$;
2. Calcular a média dos autovalores $\bar{\lambda}$;
3. Gerar uma nova matriz de autovalores baseada na dispersão dos maiores $\Lambda^* = \text{diag}[\max(\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, \max(\lambda_n, \bar{\lambda})]$;
4. Calcular a matriz de espalhamento intra-classes regularizada $S_w^* = (\Phi \Lambda^* \Phi^T)(N-g)$.

onde S_p é uma matriz auxiliar para cálculo dos autovetores e autovalores, S_w é a matriz de espalhamento intra-classes calculada anteriormente, N é o número de amostras total, g é o número de grupos (ou classes), Φ é a matriz de autovetores de S_p , Λ^* é a matriz de autovalores de S_p com os valores inferiores à média substituídos pela média e S_w^* é a nova matriz de espalhamento intra-classes. Agora, utilizando a nova matriz de espalhamento intra-classes S_w^* , pode-se calcular os autovetores e autovalores da relação $\frac{S_b}{S_w^*}$ determinando, assim, a matriz de transformação para o espaço do MLDA.

Como para a classificação linear de dois grupos de amostras é necessário somente um autovetor que melhor discrimine este espalhamento entre os grupos, então estas amostras são representadas por uma única dimensão no espaço do MLDA. Assim, este autovetor cujo autovalor é não nulo permite fazer a transformação linear de novas amostras que sejam projetadas neste. Entretanto, como algumas informações foram perdidas nesta transformação para o espaço unidimensional do MLDA, a reconstrução de uma amostra que tenha sido projetada neste espaço não retorna à mesma posição quando projetada de volta ao espaço original das amostras, pois perde-se a referência espacial destas amostras como é mostrado na Figura 3.8.

A Figura 3.8 permite observar que algumas amostras com diferentes localizações espaciais no espaço do PCA quando projetadas no espaço do MLDA correspondem a um mesmo ponto neste espaço. Para fazer a projeção de um ponto do espaço do MLDA de volta para o espaço do PCA, deve ser usada uma matriz de transformação que é dada pela transposta da matriz P_{mlda} descrita na equação 3.10. Da mesma forma, para projetar uma amostra do espaço do PCA de volta para o espaço original com média removida, a matriz de transformação utilizada é dada pela transposta da matriz P_{pca} descrita na equação 3.7. Assim, as amostras que foram projetadas no espaço do MLDA quando forem projetadas de volta para o espaço original das amostras terão seu espalhamento descrito por uma reta e as amostras que ficaram sobrepostas no espaço do MLDA retornarão a um único ponto no espaço original. Logo, a recuperação de uma amostra projetada no espaço do MLDA torna-se inviável utilizando apenas esta matriz de transformação. No entanto, uma vez encontrada a direção mais discriminante pode-se navegar paralelamente a esta.

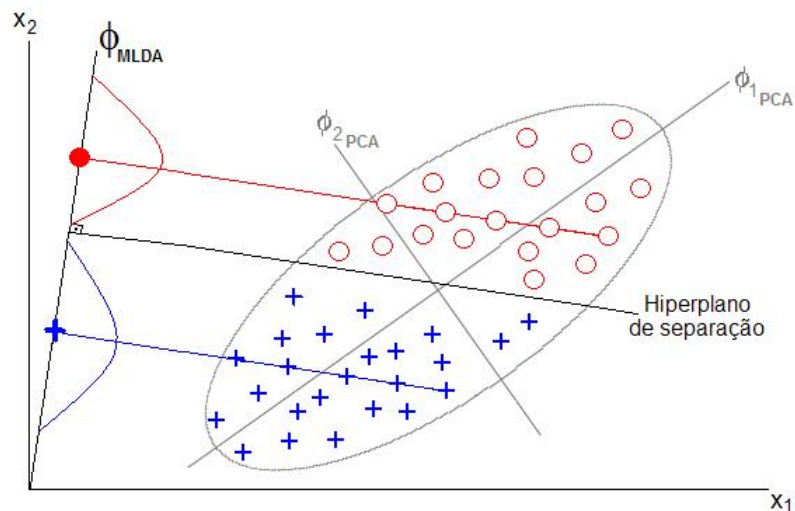


Figura 3.8: Representação geométrica da perda de informação das amostras quando são projetadas no espaço do MLDA.

Por fim, é importante notar que este método de análise multivariada pode ser aplicado diretamente em problemas de reconhecimento de padrões onde o número de amostras é bem menor que o número de variáveis, como é o caso das imagens RM estudadas aqui [59, 57, 58]. Porém, este tipo de aplicação demandaria um grande custo computacional para o cálculo das matrizes de espalhamento. Por este motivo, é comum este tipo de análise ser utilizada posteriormente ao PCA, onde a base vetorial de maior variância é encontrada, desprezando os autovetores cujos autovalores são nulos e reduzindo, assim, significativamente a dimensionalidade das amostras.

3.3 Análise geométrica entre os métodos univariado e multivariado

A afirmação de que a análise multivariada leva em conta a correlação entre as variáveis, o que não acontece na análise univariada, pode parecer trivial. No entanto, esta afirmação não deixa claro quais as conseqüências que esta correlação entre as variáveis podem ter no resultado das análises.

As figuras 3.9 e 3.10 ilustram a distribuição de dois conjuntos de amostras separáveis linearmente que apresentam espalhamentos diferentes e a separação destas amostras através das direções discriminantes calculadas pelas análises univariada e multivariada.

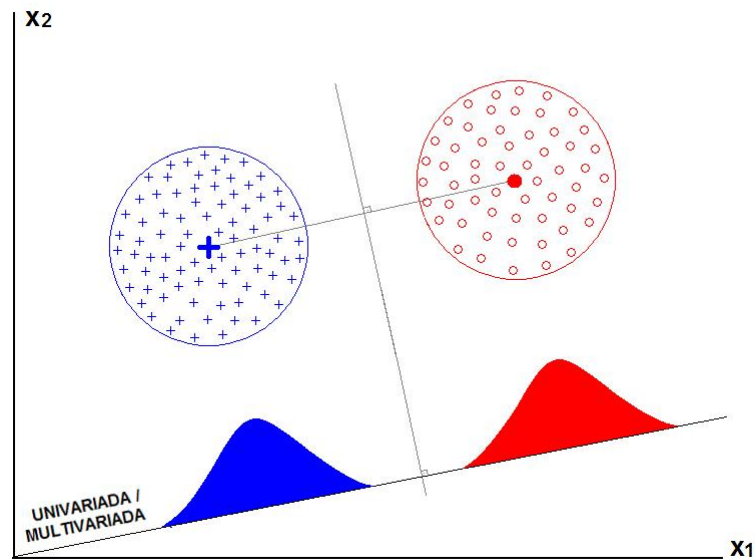


Figura 3.9: Representação espacial da separação linear de dois grupos cujos espalhamentos são descritos por hiperesferas para as análises univariada e multivariada.

A Figura 3.9 apresenta dois conjuntos de amostras com o espalhamento descrito por uma hiperesfera, ou seja, não há correlação entre as variáveis que descrevem os dados. Na análise univariada a direção de maior discriminância dos grupos é dada basicamente pela diferença entre as médias dos grupos. Na análise multivariada, para grupos com espalhamentos descritos por hiperesferas a direção que melhor discrimina os grupos também é a direção descrita pela diferença entre as médias. Assim, para problemas com grupos de amostras cujos espalhamentos são descritos por hiperesferas a direção de maior discriminância das amostras é a mesma tanto para análise univariada quanto para a multivariada.

A Figura 3.10 ilustra a distribuição das amostras para espalhamentos descritos por uma hiperelipse. Neste caso, para a análise univariada observa-se que ocorre a sobreposição de amostras dos dois grupos quando estas são projetadas na direção descrita pela diferença entre as médias. Por outro lado, para a análise multivariada não ocorre sobreposição das amostras de grupos diferentes quando estas são projetados na direção de maior discriminância.

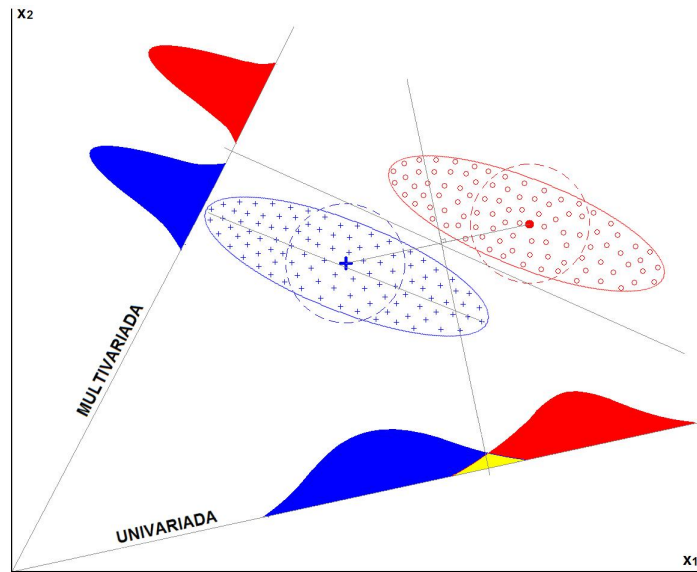


Figura 3.10: Representação espacial da separação linear de dois grupos cujos espalhamentos são descritos por hiperelipses para as análises univariada e multivariada.

Por esta análise geométrica, nota-se que os resultados obtidos na extração de informações discriminantes para grupos de amostras diferentes é influenciado fundamentalmente pelo tipo de espalhamento dessas amostras. Nota-se que quando o espalhamento das amostras é descrito por uma hiperesfera as diferenças discriminantes encontradas entre os grupos é igual para as análises univariada e multivariada e não há restrição com relação a utilização de um método em comparação ao outro, com exceção do problema de múltiplas comparações inerente à análise massivamente univariada. No entanto, quando o espalhamento das amostras não descreve uma hiperesfera somente uma análise como a multivariada consegue extrair linearmente informações que descrevem as diferenças relevantes entre os grupos. Em outras palavras, na análise univariada pode-se detectar ainda diferenças que na verdade não são discriminantes e estão relacionadas fundamentalmente à hipótese inválida de ambos espalhamentos poderem ser descritos por hiperesferas.

Capítulo 4

Experimentos

Neste capítulo são apresentados os passos utilizados para a realização dos experimentos, que tem como objetivo encontrar diferenças entre as análises estatísticas univariada e multivariada em imagens RM do cérebro humano. Estas análises estatísticas são feitas com base nas intensidades dos voxels das imagens. Nestes experimentos cada imagem representa uma amostra e cada voxel desta imagem representa uma variável desta amostra.

Em ambas as análises estatísticas são utilizados separadores lineares com a finalidade de encontrar diferenças cerebrais levando em conta as características de altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade de pessoas com histórico sem qualquer tipo de transtorno psiquiátrico. Inicialmente as imagens utilizadas foram pré-processadas, para posteriormente realizar as análises estatísticas.

A seguir são descritos detalhadamente os dados utilizados no experimento, o processo de pré-processamento das imagens e os passos das análises estatísticas univariada e multivariada.

4.1 Dados experimentais

Para os experimentos são utilizadas 169 imagens de ressonância magnética do tipo T1 de indivíduos entre 20 e 80 anos de idade. O conjunto de dados utilizado para estes experimentos foi obtido no *IXI database* do Departamento de Computação do *Imperial College London*, que está disponível gratuitamente através do site <http://www.ixi.org.uk> (acessado em 05/02/2008). A base de dados de imagens disponível neste site foi obtida através de três diferentes scanners (Philips 1.5T, Philips 3T e GE 3T), porém, para estes ex-

perimentos, foram utilizadas apenas as imagens fornecidas pelo Hospital Hammersmith, procurando evitar as diferenças na escala de intensidades das imagens provocadas por aquisições com equipamentos diferentes. Cada imagem apresenta as respectivas características de cada indivíduo com relação a idade, altura, peso, gênero, etc. A identificação dos indivíduos não é fornecida e as imagens são disponibilizadas no formato NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*¹).

As imagens fornecidas possuem dimensões originais de 256 x 256 x 150 com tamanho de voxel de 0,9275mm x 0,9275mm x 1,2mm. Estas imagens foram previamente corrigidas espacialmente no Departamento de Computação do *Imperial College London* usando o software SPM5² [19], sendo então alinhadas para o padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*) ICBM152 (*International Consortium for Brain Mapping*) [8] e redimensionadas para a resolução de 182 x 218 x 182 e tamanho de voxel de 1mm x 1mm x 1mm.

O conjunto dos indivíduos analisados está levando em conta informações sobre as seguintes características: altura, hábito de fumar, gênero, idade, hipertensão e obesidade. A distribuição destes dados pode ser observada através da tabela da Figura 4.1, que contém a relação da quantidade de indivíduos entre cada característica e a quantidade total de cada característica (na região inferior à diagonal principal demarcada por "X"), e a relação da porcentagem de indivíduos entre cada característica e suas respectivas porcentagens em relação ao total (na região superior à diagonal principal).

As características analisadas são divididas em dois grupos, onde as características de hábito de fumar, gênero e hipertensão estão separadas respectivamente em não fumante e fumante, homens e mulheres e não hipertensos e hipertensos. Já as características de altura, idade e obesidade foram separadas de forma a deixar uma quantidade de amostras mais homogênea em cada um dos grupos. Para isso, os indivíduos com altura inferior a 1,70 m foram considerados baixos, com idade inferior a 46 considerados jovens e para obesidade, aqueles com índice de massa corporal (IMC) inferior a 24 considerados magros. O IMC é reconhecido como padrão internacional para avaliar o grau de obesidade [1], que é calculado através da seguinte fórmula:

¹<http://nifti.nimh.nih.gov/>

²<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>

diferenças mais discriminantes, podendo fazer com que as diferenças mais discriminantes de uma determinada característica correspondam, na verdade, às diferenças referentes a outra característica relacionada. Por exemplo, para as características de gênero e altura onde a maioria dos homens são altos (89,29%) e a maioria das mulheres são baixas (77,65%), diferenças encontradas para a característica de altura podem estar relacionadas à característica de gênero e vice-versa, pelo fato de que a maioria das amostras de um grupo correspondem às mesmas amostras do grupo de outra característica.

Além da correlação entre as características de idade e gênero, pode-se notar a correlação de outros grupos de características, como é o caso dos hipertensos, onde na maioria são idosos (88,57%) e obesos (74,29%), e nota-se também que a maior parte dos idosos são obesos (69,41%). Desta forma, os resultados das diferenças encontradas para a característica de obesidade podem ser influenciados pela idade e vice-versa, assim como as diferenças encontradas para as características de hipertensão, idade e obesidade podem estar relacionadas.

Outro fator importante de se notar é a baixa quantidade de hipertensos com relação ao conjunto total de indivíduos (20,71%), motivo este que pode vir a apresentar variações acentuadas na identificação de diferenças para a característica de hipertensão provocadas por uma pequena quantidade de amostras deste grupo, podendo afetar também as características a esta correlacionadas.

4.2 Pré-processamento

Com a finalidade de minimizar as influências causadas pelo desalinhamento espacial, diferenças na escala de intensidade, tecidos extra-cerebrais e ruídos que possam vir a aparecer no processo de aquisição das imagens pelo equipamento de ressonância magnética, no processo de análise estatística, as imagens utilizadas são submetidas a uma etapa de pré-processamento.

Nesta etapa de pré-processamento, foi utilizado o software SPM5 [41] para fazer a segmentação e suavização das imagens. Para a segmentação das imagens o software

SPM5 redimensiona as imagens para o tamanho de 91x109x91 e segmenta as imagens em substância branca, substância cinza e líquido cefalorraquidiano, porém, como neste trabalho objetiva-se apresentar somente as estruturas cerebrais, o líquido cefalorraquidiano não será levado em conta para a análise estatística. Como resultado da etapa de segmentação, para cada uma das imagens segmentadas são geradas duas novas imagens sendo uma com a substância branca e outra com a substância cinza, onde a intensidade de cada voxel da imagem resultante representa a probabilidade deste voxel fazer parte da substância branca ou da substância cinza respectivamente.

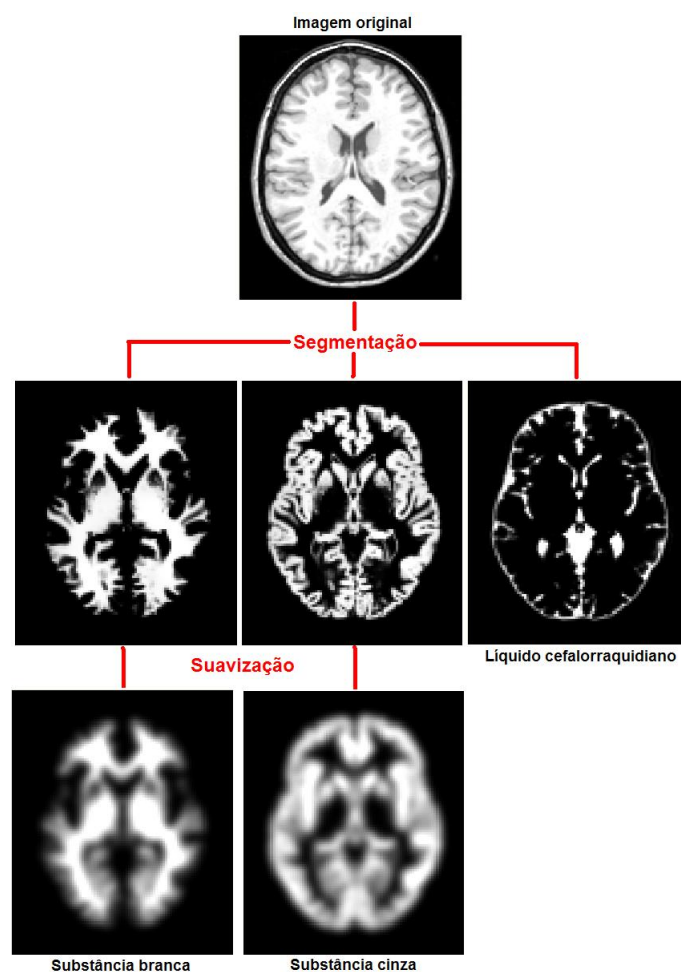


Figura 4.2: Exemplo do pré-processamento de uma das imagens do conjunto utilizado. Na linha superior é apresentada a imagem original. No centro são mostradas as imagens segmentadas das substâncias branca, cinza e líquido cefalorraquidiano respectivamente da esquerda para a direita. Abaixo são mostrados os resultados das substâncias branca e cinza suavizadas.

Após a etapa de segmentação, as imagens das substâncias branca e cinza são suavizadas por um filtro Gaussiano com largura de 8 mm, para minimizar o efeito de algum voxel de determinada substância ser identificado isoladamente devido a algum eventual ruído do

processo de aquisição das imagens. Essa largura de filtro de 8 mm é utilizada como procedimento padrão em muitos trabalhos desta área e é utilizado aqui com a finalidade de manter a compatibilidade com outros trabalhos. Os resultados desta etapa de pré-processamento são mostrados na Figura 4.2. Assim, como resultado do pré-processamento, as imagens de substância branca e substância cinza suavizadas são usadas na próxima etapa de análise estatística.

4.3 Análise Estatística Univariada

Com as imagens geradas no pré-processamento, o método estatístico univariado realiza uma comparação voxel a voxel das intensidades de cada imagem, gerando assim um mapa com os *t-valores* que representam as variações encontradas entre cada grupo de cada característica.

Nesta etapa de estatística univariada, cada característica é analisada independentemente, assim como para cada característica cada substância cerebral também é analisada independentemente. Desta forma, analisando seis características diferentes, cada uma com duas substâncias cerebrais diferentes, tem-se como resultado desta análise estatística doze mapas calculados de *t-valores*.

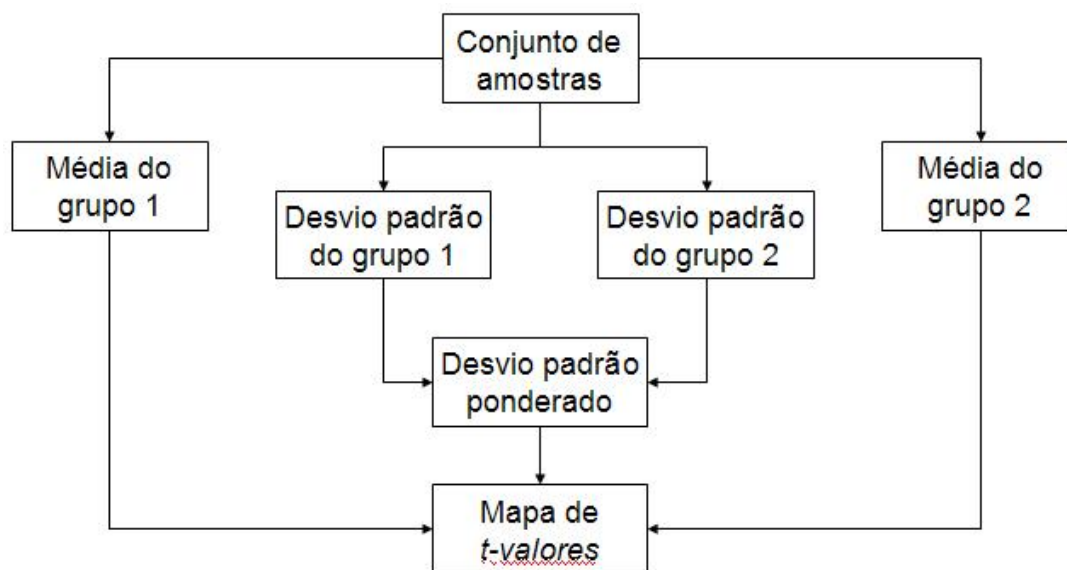


Figura 4.3: Ilustração do processo da análise univariada para cálculo dos mapas de *t-valores*.

Para o cálculo dos mapas de *t-valores*, inicialmente são calculadas as médias de cada grupo de uma determinada característica. Em seguida é calculado o desvio padrão de cada um destes grupos. Assim, o desvio padrão ponderado e o mapa com os *t-valores* do conjunto de amostras são calculados conforme descrito no capítulo anterior. A Figura 4.3 ilustra o processo de análise univariada que foi aplicado para ambas substâncias cerebrais de cada uma das seis características analisadas.

Através dos mapas de *t-valores* calculados é possível identificar as regiões cerebrais que apresentam diferenças mais significativas. O *t-valor* de limiar que define as regiões que podem ser selecionadas é definido através de um nível de significância desejado e do grau de liberdade deste conjunto de amostras. Para estes experimentos, o grau de liberdade calculado foi 167 (169 amostras menos 2 grupos distintos) e o *t-valor* de limiar foi obtido através do software chamado “R”, escolhendo o nível de significância desejado. Este software foi obtido gratuitamente em <http://www.r-project.org/>. Por exemplo, para um nível de significância de 95% de certeza o *t-valor* encontrado foi 1,974271. O software “R” faz o cálculo para um nível de significância unilateral, eliminando uma porcentagem de diferenças identificadas indevidamente apenas considerando os valores positivos, ou seja, as diferenças associadas a um dos lados da curva Gaussiana. Como neste trabalho investiga-se diferenças associadas tanto com valores positivos quanto negativos, obtém-se um nível de significância bilateral de 95% eliminando 2,5% das diferenças associadas a cada extremidade da curva Gaussiana.

4.4 Análise Estatística Multivariada

A análise estatística multivariada é um processo que exige um esforço computacional muito maior do que para a análise univariada. Com intenção de reduzir este esforço computacional para a análise multivariada, neste experimento foi feita a remoção do fundo das imagens para reduzir sua dimensionalidade. Esta técnica também poderia ser utilizada para a análise univariada, porém, como esta não requer uma grande capacidade computacional, esta técnica foi utilizada somente na análise multivariada.

Os passos descritos a seguir serão tratados como sendo para um conjunto de imagens,

contudo, é importante ter em mente que estes passos foram executados para as imagens de substância branca e de substância cinza, porém, cada conjunto de imagens foi analisado independentemente.

A remoção do fundo das imagens foi feita baseada em uma máscara calculada com base no conjunto de amostras. Para isso, inicialmente foi calculada a imagem média das imagens pré-processadas e em seguida definiu-se um valor de limiar (*threshold*) de forma que abrangesse a grande maioria dos voxels referentes à região da substância cerebral em questão. Para determinar este valor de limiar, foi utilizado o software *rview* [47] que permite visualizar a região delimitada por um valor escolhido, através da ferramenta *isolines*. A escolha deste limiar foi feita visualmente de forma que abrangesse a maior quantidade de voxels a serem analisados e isolando as regiões referentes ao fundo da imagem. Assim, esta máscara foi utilizada para fazer a remoção do fundo das imagens do conjunto de amostras gerando um novo conjunto de imagens sem fundo. Desta forma, para a análise estatística multivariada foi utilizada somente a região demarcada pela máscara, reduzindo o esforço computacional exigido para este tipo de análise.

Levando em conta que estão sendo analisadas $N=169$ imagens cuja dimensionalidade destas imagens é $n=902629$ ($91 \times 109 \times 91$), e adotando que a quantidade de voxels referente à região cerebral é m (238011 para substância branca e 296588 para substância cinzenta), então o novo conjunto de dados pode ser representado por uma matriz de $N \times m$. Assim, apenas com a remoção do fundo, reduziu-se a dimensionalidade das imagens em mais de 3 vezes.

Em seguida, estas amostras sem fundo são projetadas no espaço do PCA. Para isso, inicialmente foi calculada a média deste conjunto e esta média removida de cada uma das amostras. Conforme descrito no capítulo anterior, foram calculados os autovalores e os autovetores que são ortogonais, porém, não ortonormais, da matriz de covariância de ordem $N \times N$ evitando a necessidade de uma capacidade computacional mais elevada. Na implementação desta análise multivariada os cálculos de autovetores e autovalores foram realizados utilizando a biblioteca OpenCV versão 1.0 para unix, que foi obtida gratuitamente em <http://sourceforge.net/projects/opencvlibrary/> (acessado em

20/09/2008). Com isso, os autovetores ortonormais podem ser calculados para gerar a matriz de transformação utilizada para projetar as amostras no espaço do PCA. Como este é um problema de poucas amostras, as amostras no espaço do PCA são representadas com dimensão $N-1$.

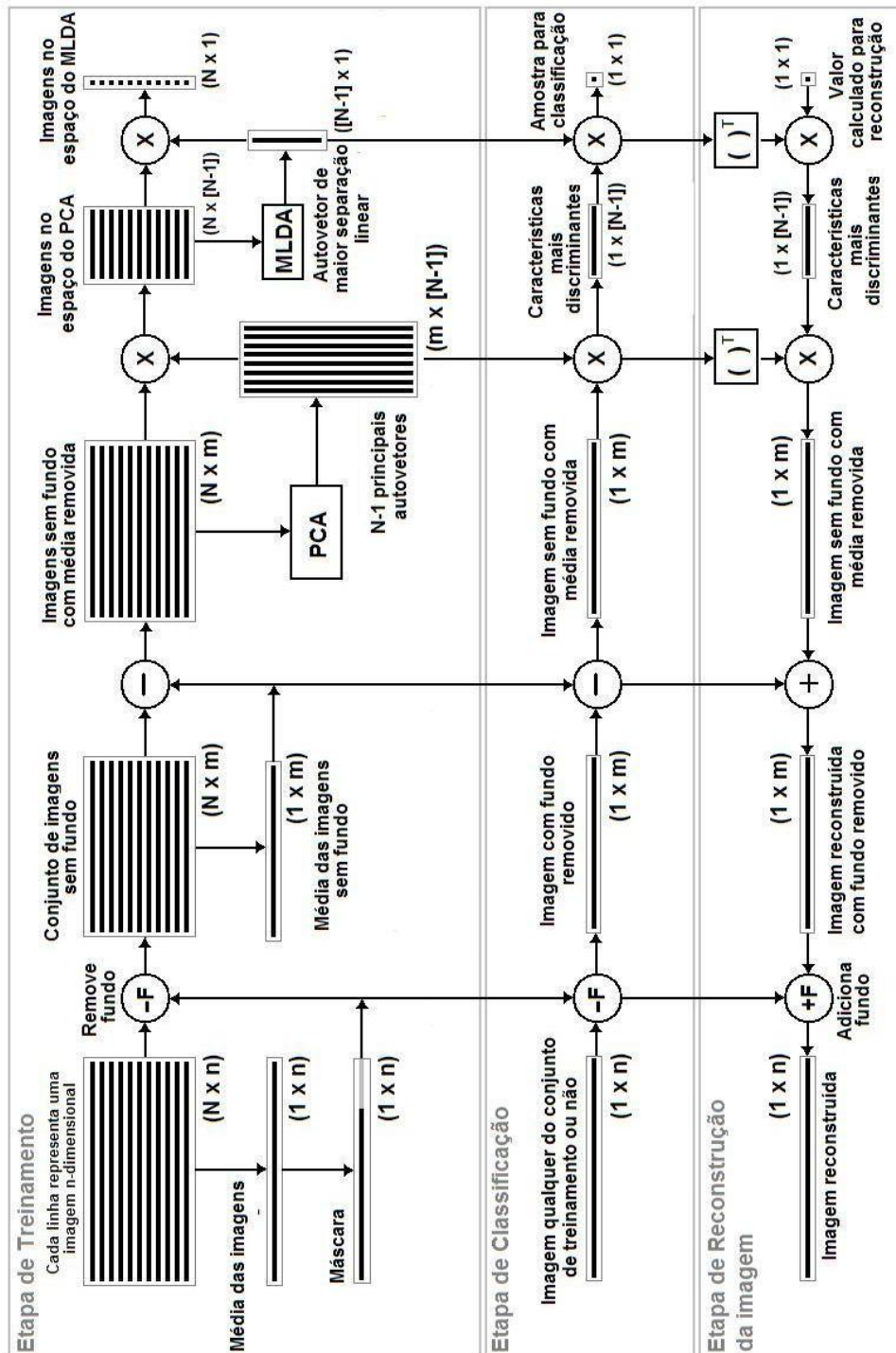


Figura 4.4: Ilustração do processo da análise multivariada para cálculo dos mapas de t-valores. Adaptado de [58].

O próximo passo desta análise multivariada é fazer a projeção das amostras que estão no espaço do PCA para o espaço do MLDA, para fazer a separação linear deste conjunto de amostras. Para cada característica em análise (altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade) são calculados os autovetores e autovalores da matriz que maximiza a diferença entre as médias dos grupos e minimiza o espalhamento das amostras de cada grupo. Então, as amostras são projetadas no autovetor de maior autovalor, que representa o eixo perpendicular ao hiperplano de maior separação da característica em questão.

Com isso, a média e o desvio padrão de cada grupo (de cada uma das características analisadas) são calculados no espaço do MLDA e estes valores projetados de volta para o espaço das imagens originais. Para isso, o valor calculado no espaço do MLDA (média e/ou desvio padrão) é projetado no espaço do PCA usando a transposta da matriz de transformação do MLDA e este ponto projetado no espaço das imagens sem fundo com média subtraída usando a transposta da matriz de transformação do PCA. Em seguida é adicionada a média das imagens sem fundo, e a máscara que foi utilizada para remover o fundo das imagens anteriormente é usada agora para recompor os dados das imagens sem fundo no espaço original das imagens. Um esquema deste processo é apresentado na Figura 4.4.

Projetando a média e o desvio padrão de cada grupo de volta para o espaço original das imagens, pode-se calcular o mapa de t-valores da característica em questão conforme foi feito na análise univariada. Desta forma, foram gerados os mapas de t-valores de todas as características desejadas permitindo visualizar as regiões com diferenças mais significativas em uma análise multivariada.

4.5 Estimativa dos Classificadores

Para estimar a precisão dos classificadores responsáveis pela separação linear das amostras, foi utilizado o método de validação cruzada (*cross-validation*). Este método também foi aplicado tanto para estimar a classificação da substância branca quanto da substância cinza do cérebro. A fim de se obter um resultado mais coerente na estimativa dos classi-

ficadores, cada grupo foi dividido em 10 partes mantendo suas proporções. Assim, foram realizados 10 testes onde em cada um dos testes uma parte das amostras de cada grupo era separada para ser testada posteriormente e as demais usadas para gerar o hiperplano.

Nesta etapa para gerar o hiperplano de separação foi utilizado o mesmo procedimento descrito anteriormente, removendo o fundo das imagens, subtraindo a média, calculando as matrizes de transformação do PCA e do MLDA e projetando as amostras primeiramente no espaço do PCA e posteriormente no espaço do MLDA. Então, as amostras separadas para teste têm o fundo da imagem removido utilizando a mesma máscara. A média calculada no conjunto de amostras de treinamento é removida de cada uma das amostras de teste e em seguida estas são projetadas no espaço do PCA e depois no MLDA através das respectivas matrizes de transformações calculadas anteriormente. Conhecendo a priori a qual grupo as amostras de teste pertencem, verificou-se se o hiperplano classificou adequadamente as amostras possibilitando, assim, calcular a taxa de acerto do classificador para cada característica analisada.

A Figura 4.5 ilustra o esquema de distribuição das amostras para o teste *cross-validation*. Um exemplo usando o conjunto de amostras de substância branca para a característica de altura também é apresentado nesta Figura 4.5. Este conjunto de amostras, como todos os outros, possui 169 amostras, sendo destas 75 indivíduos baixos e 94 indivíduos altos. Os indivíduos baixos foram divididos em 5 subgrupos de 8 indivíduos e 5 subgrupos de 7 indivíduos. Os indivíduos altos foram divididos em 4 subgrupos de 10 indivíduos e 6 subgrupos de 9 indivíduos. De forma a deixar uma distribuição mais homogênea dos dados, nos 9 primeiros testes foram utilizados 152 indivíduos para estimar o hiperplano de separação e 17 indivíduos para testar o classificador, e no último teste foram usados 153 indivíduos para estimar o hiperplano de separação e 16 para a avaliação do classificador. Desta forma, pode-se estimar os classificadores com seu respectivo desvio padrão para cada característica em cada uma das substâncias cerebrais.

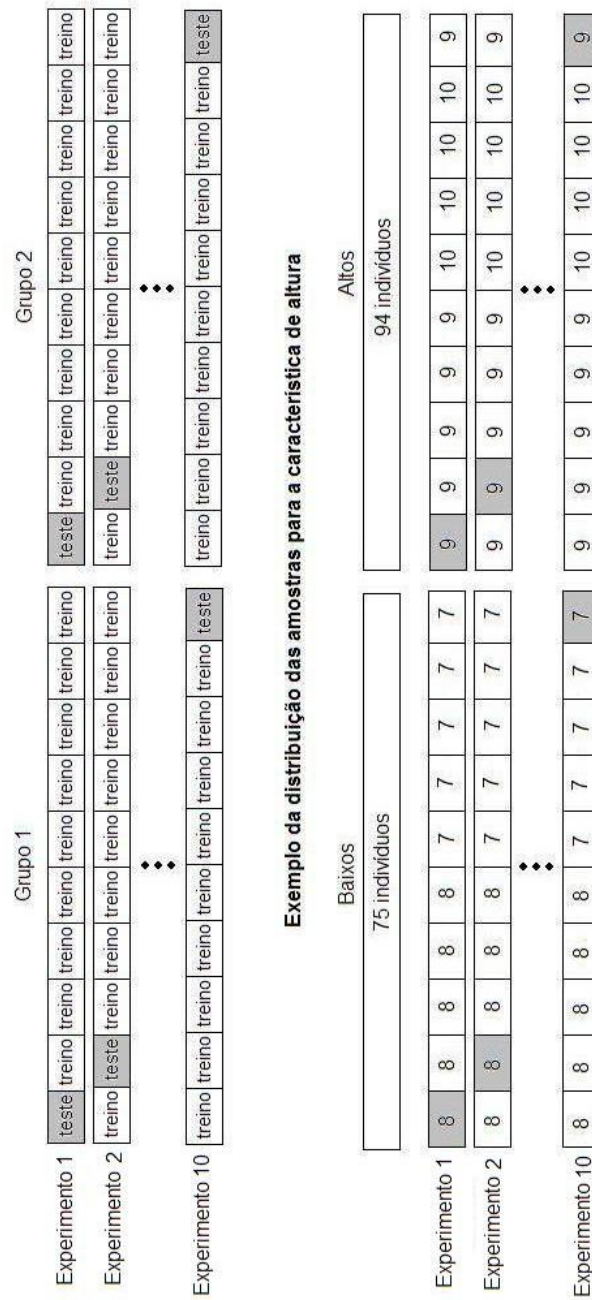


Figura 4.5: Esquema de distribuição dos dados para a avaliação do classificador através do método *cross-validation*.

4.6 Comparação entre os tipos de análises estatísticas considerados

Calculados os mapas de t-valores de todas as características analisadas tanto para substância branca quanto para substância cinza do cérebro, pode-se fazer uma comparação de cada um destes resultados obtidos para as análises estatísticas univariada e multivariada.

Para a análise univariada pode-se identificar as regiões do cérebro com diferenças mais significativas escolhendo um nível de significância desejado e selecionando os voxels cujo t-valor do mapa de t-valores for maior que o t-valor correspondente a este nível de significância. Por exemplo, para este caso onde estão sendo analisadas 169 amostras e estas estão sendo classificadas em 2 grupos diferentes, o grau de liberdade deste conjunto de amostras é 167 ($169 - 2$). Se desejarmos selecionar as regiões que apresentam um nível de significância maior ou igual a 99%, então devemos selecionar todos os voxels do mapa de t-valores cujo valor seja superior a 2,605589 em módulo. Este valor pode ser encontrado na tabela *t de student*, dado o nível de significância desejado e os graus de liberdade desta análise, ou através do software R citado anteriormente, como neste caso. No entanto, para a análise multivariada isto não é válido. Para a análise multivariada a média e o desvio padrão são calculados em apenas uma dimensão no espaço do MLDA, onde neste espaço o espalhamento das amostras é diferente do espalhamento no espaço original das imagens, a não ser que o espalhamento de ambos os grupos seja descrito por uma hiperesfera.

Apesar do mapa de t-valores gerado pela análise multivariada não poder ser usado para descrever as regiões com um nível de significância maior ou igual a um nível desejado, este ainda assim permite visualizar as regiões que apresentam variações mais discriminantes para a análise multivariada. Com isto, a maneira que foi utilizada para comparar ambas as análises foi selecionar as regiões de um determinado percentual de voxels da imagem cujos t-valores fossem maiores em módulo. Em outras palavras, foi estipulada uma porcentagem de voxels da imagem, por exemplo, 5% dos voxels de uma imagem de 902629 ($91 \times 109 \times 91$) igual a 45132 voxels, e esta quantidade de voxels com os maiores t-valores em módulo foram selecionados.

Assim, a maneira encontrada para quantificar as diferenças entre estas análises foi fazer uma comparação relativa definindo uma quantidade fixa de voxels selecionados, possibilitando comparar quantitativamente as regiões mais discriminantes selecionadas por cada tipo de análise.

Capítulo 5

Análise dos Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados dos experimentos realizados para cada uma das características analisadas e são comparados os resultados visuais e quantitativos entre as análises univariada e multivariada. Para a análise multivariada são apresentadas as taxas de acerto dos classificadores de cada uma das características investigadas.

Para a análise dos resultados foram utilizados os softwares MRICro versão 1.39 build 5 e MRICroN versão 8 (Set 2008). O software MRICro permite projetar uma imagem RM qualquer (para este caso as imagens dos mapas de t-valores) sobre uma imagem de referência, onde as intensidades dos voxels são representadas por variações de intensidades de cores. Essas intensidades de cores para este software podem variar em tonalidades de azul para valores negativos e tonalidades de vermelho para valores positivos. Tanto para os tons azulados quanto para os avermelhados, as intensidades mais escuras representam os valores mais baixos em módulo e as intensidades mais claras os valores mais altos em módulo. Já com o software MRICroN pôde-se fazer a projeção dos mapas de t-valores das 6 características analisadas sobre uma imagem de referência simultaneamente, onde cada uma das projeções é representada por uma cor diferente sem variação de intensidade. Para ambos os softwares, a imagem de referência onde são projetados os mapas de t-valores é representada em tons de cinza e foi escolhida aleatoriamente do conjunto de imagens existente. Apesar dos mapas de t-valores terem sido calculados com dimensões de 91x109x91, estas dimensões tiveram a escala ampliada para sua projeção poder ser feita na imagem com dimensão de 182x218x182.

5.1 Taxa de classificação dos hiperplanos

Inicialmente são apresentados os resultados referentes à taxa de classificação dos hiperplanos de separação da análise multivariada gerados para cada uma das características. Estes resultados calculados a partir dos testes de *cross-validation*, ilustrados graficamente a seguir, permitem comparar a acurácia de cada um dos classificadores para cada uma das características analisadas. Cada uma das figuras a seguir apresenta os resultados separadamente por tipo de substância cerebral analisada.

As Figuras 5.1 e 5.2 apresentam os resultados das médias dos 10 testes de *cross-validation* com seus respectivos desvios padrões indicados por um traço preto no topo de cada uma das barras que descreve o valor médio. A Figura 5.1 apresenta a taxa de classificação de cada uma das características, enquanto que a Figura 5.2 mostra a taxa de classificação de cada um dos grupos de cada característica. Para grupos com a mesma quantidade de amostras, a taxa de classificação média seria suficiente para avaliar a acurácia do classificador. No entanto, como os grupos das características avaliadas possuem quantidades distintas de amostras o gráfico da Figura 5.2 permite avaliar a taxa de classificação independente de cada grupo. Conhecendo a quantidade de amostras de cada grupo, espera-se que a taxa de classificação média indique que o classificador permita extrair mais informações do que aquelas baseadas simplesmente na proporcionalidade das amostras. Por exemplo, para a característica de hipertensão, sabendo-se que 79,29% dos indivíduos são não hipertensos, se supusermos que todos os indivíduos são não hipertensos, teremos 79,29% de acerto. Então, a taxa de classificação de cada grupo, apresentada na Figura 5.2, fornece informações complementares à taxa de classificação média.

Pode-se notar pelo gráfico da Figura 5.1 que para ambas as substâncias analisadas a diferença de classificação média para cada característica manteve-se praticamente a mesma, apresentando uma variação inferior a 10%. A diferença do desvio padrão entre os tipos de substâncias cerebrais para uma mesma característica também apresentou uma pequena variação, tendo um desvio maior para as características de altura, hábito de fumar e idade. Essa diferença da taxa de classificação média e do desvio padrão entre os tipos de substâncias cerebrais mostram que apesar de estar sendo utilizado o mesmo conjunto de amostras, uma substância cerebral pode apresentar variações discriminantes

menos expressivas para a mesma característica analisada, devido ao fato dessa substância sofrer menos alterações estruturais que outra. Para exemplificar, supondo que a substância branca de determinada característica apresente alta taxa de classificação enquanto que a substância cinza da mesma característica apresente uma taxa muito baixa, conclui-se então que as diferenças mais discriminantes desta característica encontram-se fundamentalmente na substância branca.

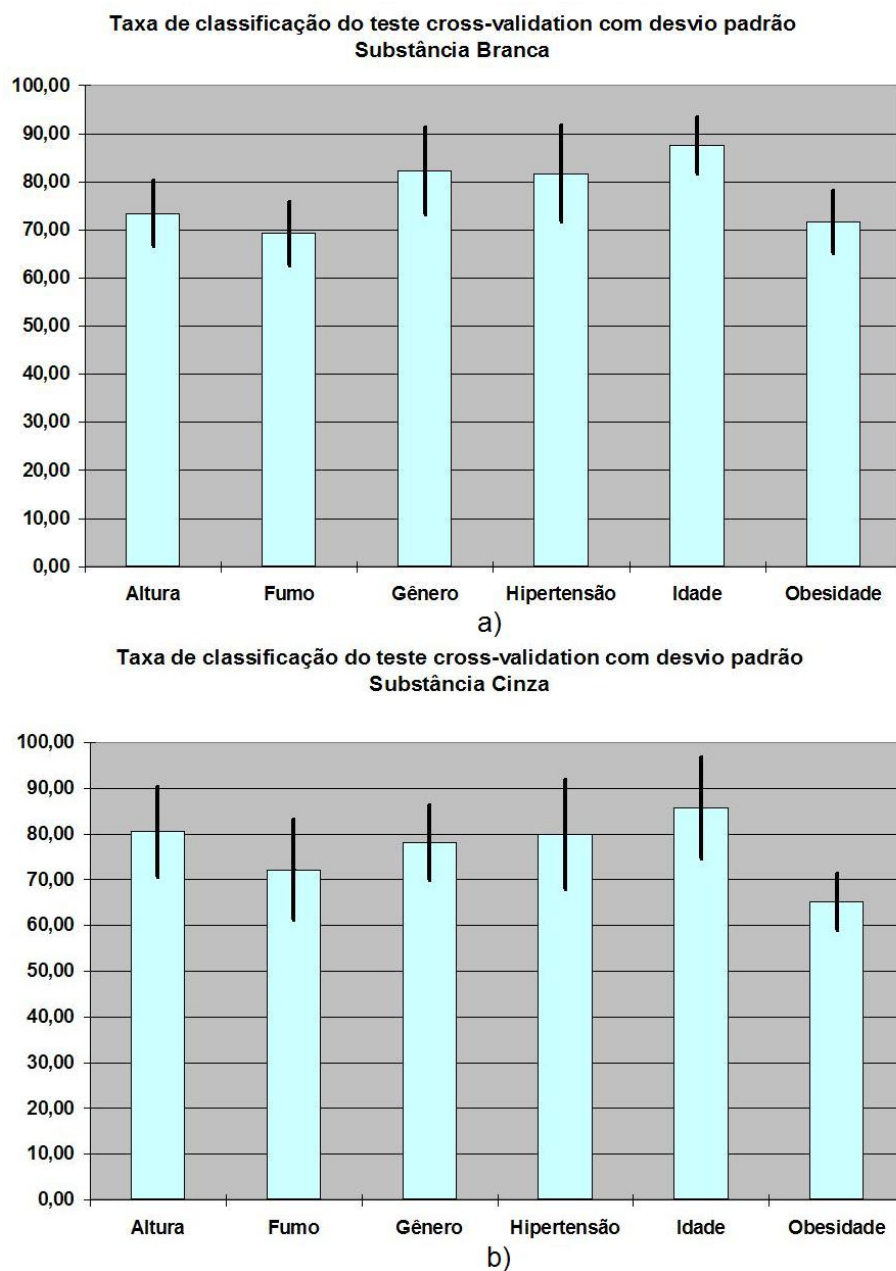


Figura 5.1: Resultados da taxa de classificação dos testes de *cross-validation* independentes por característica, para as substâncias branca (a) e cinza (b). A barra azulada representa a média dos 10 testes realizados e o traço vertical preto no topo da barra representa o desvio padrão.

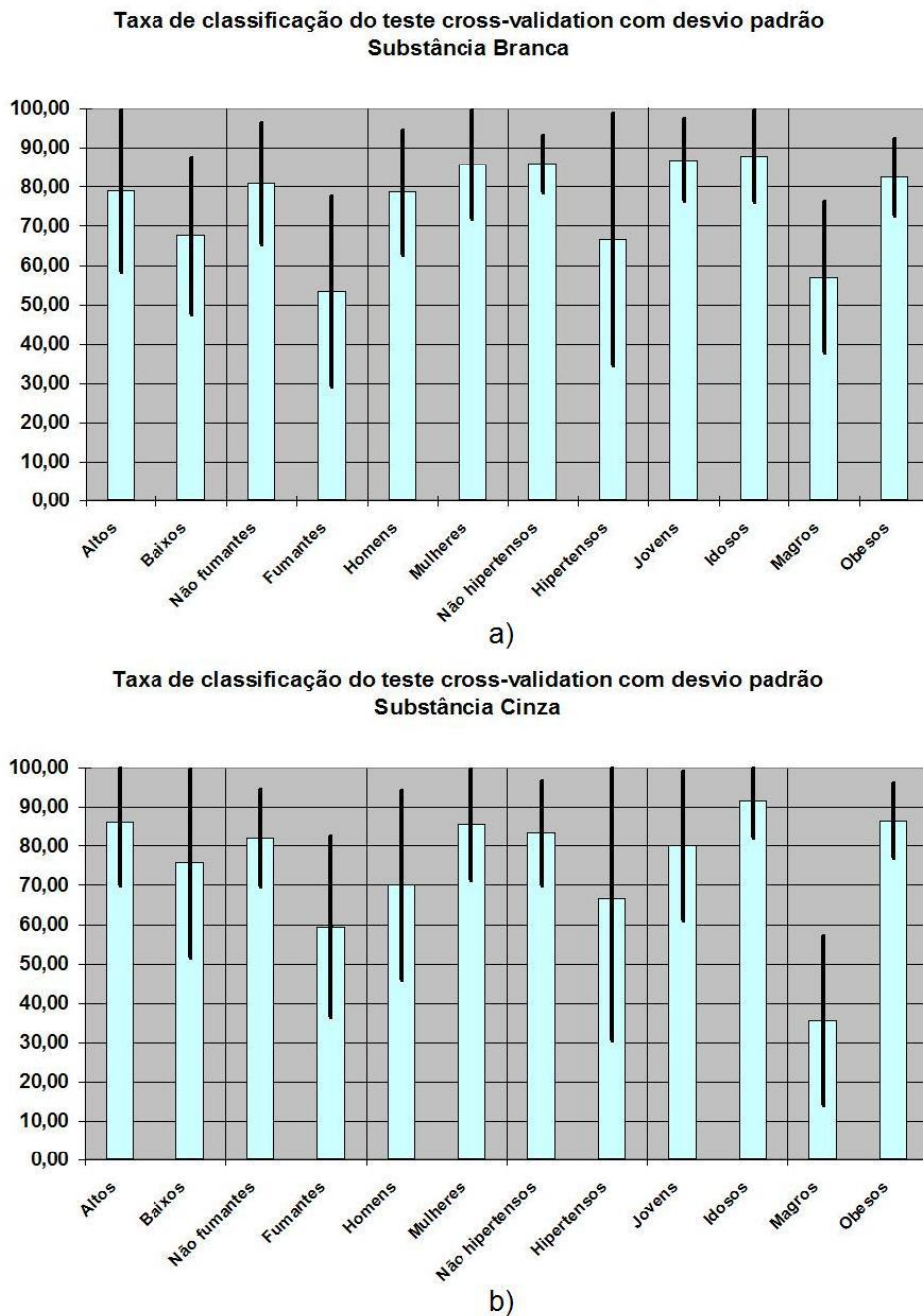


Figura 5.2: Resultados da taxa de classificação dos testes de *cross-validation* para cada um dos grupos de cada uma das características analisadas. Os itens (a) e (b) representam respectivamente as substâncias branca e cinza. A barra azulada representa a média dos 10 testes realizados e o traço vertical preto no topo da barra representa o desvio padrão.

Observa-se pelos resultados apresentados na Figura 5.2 que a variação das taxas de classificação média de cada grupo também foram inferiores a 10%, com exceção do grupo de indivíduos magros. Por estes gráficos também é possível observar a diferença da taxa de classificação entre os grupos de uma mesma característica (ex.: grupos de magros e obesos para a característica de obesidade). Para a substância branca, nota-se uma taxa

de classificação mais equilibrada para os grupos das características de gênero e idade, lembrando que para estas duas características a quantidade de indivíduos de cada grupo é mais homogênea. Na distribuição dos dados foi visto que para a característica de hipertensão existe uma grande diferença na quantidade de indivíduos de cada grupo, de forma que nos testes de *cross-validation* uma quantidade bem inferior de indivíduos hipertensos foi usada na construção do hiperplano, podendo, assim, ter provocado um desvio padrão relativamente grande na classificação destes indivíduos.

As Figuras 5.3 e 5.4 são apresentadas procurando comparar em um mesmo gráfico o que seriam as taxas de classificação ótima e as mais próximas a um caso real, para cada uma das características. Para isso, o limite inferior da taxa de classificação mínima definido pela taxa de classificação média dos testes de *cross-validation*, que utilizou um conjunto de amostras de teste diferente do utilizado para cálculo do hiperplano, o que representa uma situação mais realista. Já o limite superior da taxa de classificação é obtido utilizando para classificação as mesmas amostras utilizadas no cálculo do hiperplano, o que seria a situação mais otimista possível.

A Figura 5.3 apresenta os resultados para cada uma das características analisadas, enquanto que a Figura 5.4 apresenta os resultados independentes por grupo de cada uma dessas características. Para os gráficos da Figura 5.3 observou-se que a taxa de classificação superior chegou próximo a 100%, indicando que a classificação das amostras pode alcançar um alto índice de acerto dependendo da escolha dos conjuntos de treinamento com relação aos conjuntos de teste. Através destes gráficos também observou-se que em ambas as substâncias cerebrais a diferença de classificação para cada uma das características foi inferior a 10%. Para estes resultados, a característica de idade apresentou maior taxa de classificação (superior a 85%) e as características de obesidade e hábito de fumar apresentaram as menores taxas de classificação (aproximadamente 70%). Assim, as características que apresentam maior taxa de classificação conferem maior confiabilidade para as regiões selecionadas linearmente como mais discriminantes pelos classificadores correspondentes.

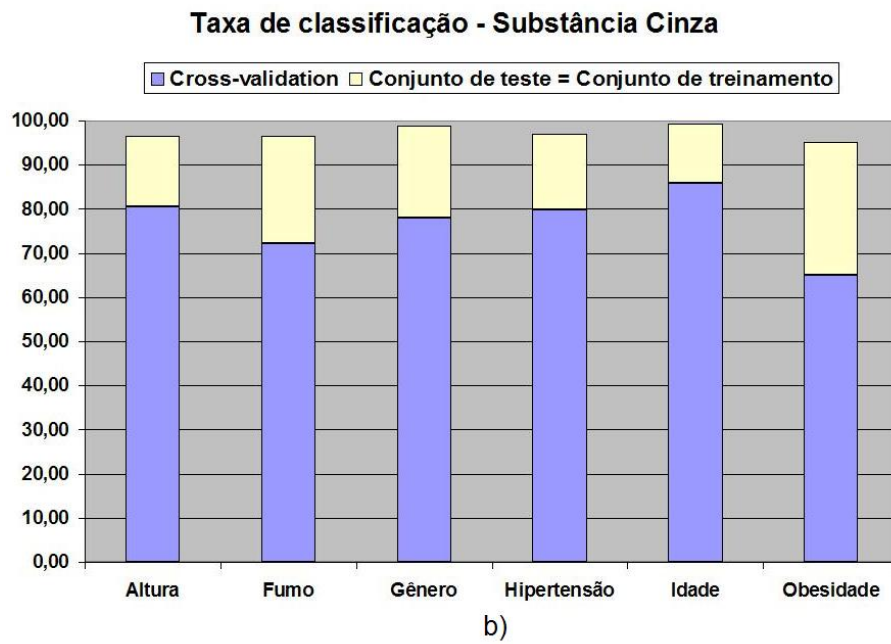
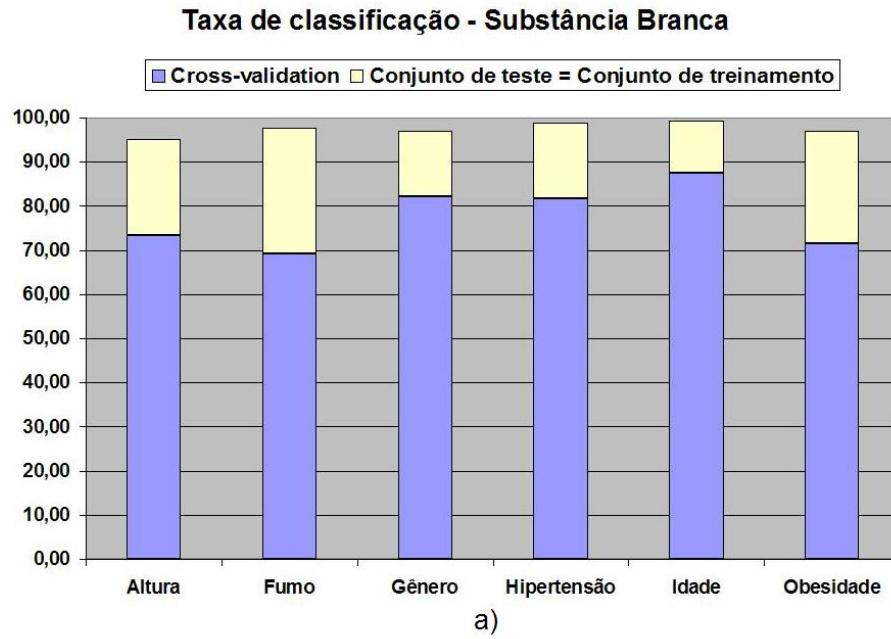


Figura 5.3: Comparação entre os resultados da taxa de classificação das imagens que foram usadas para cálculo do hiperplano e dos testes de *cross-validation*. Os gráficos apresentam os resultados independentes por característica para as substâncias branca (a) e cinza (b). As barras inferiores azuladas representam a média dos 10 testes de *cross-validation* e as barras superiores amareladas a taxa de classificação das imagens que foram usadas para gerar o hiperplano.

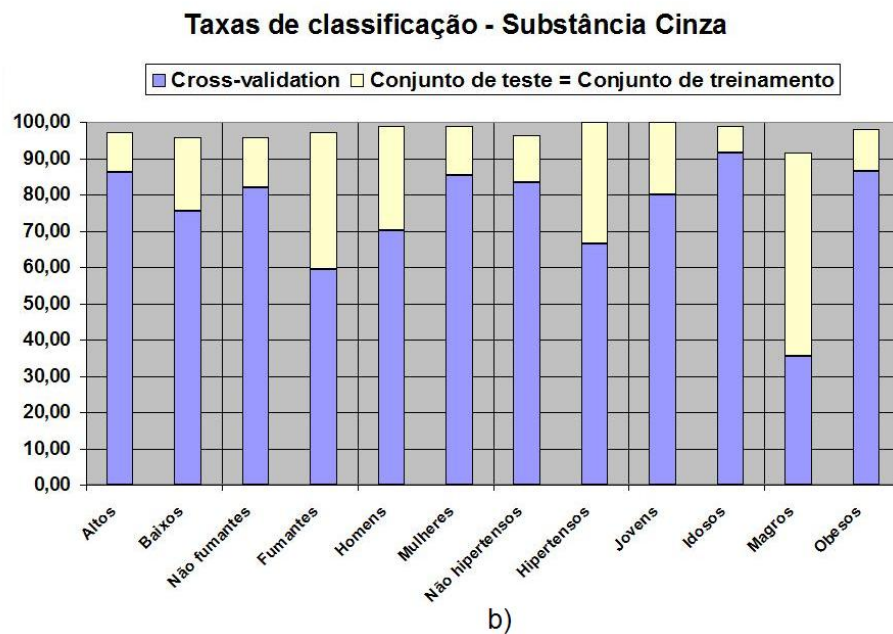
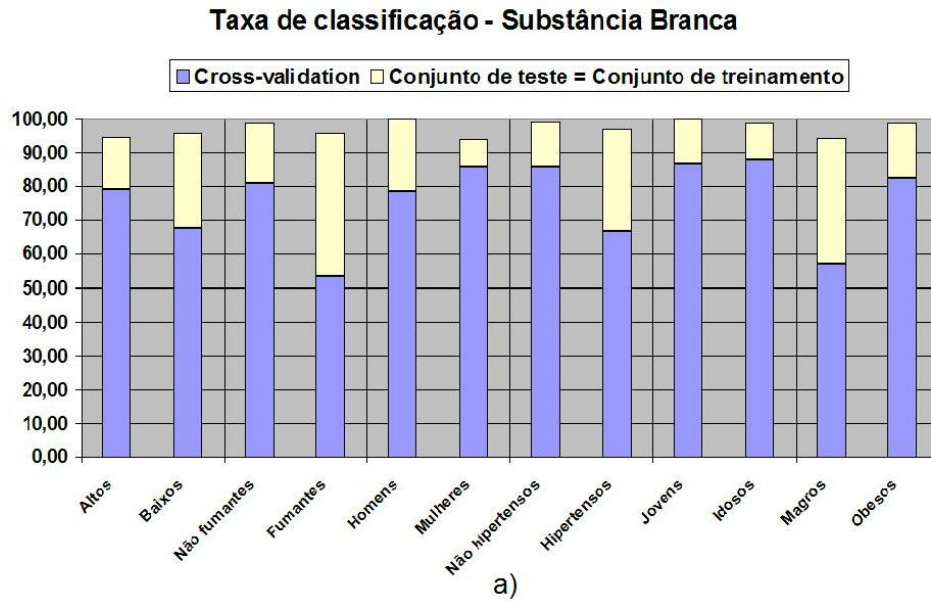


Figura 5.4: Comparação entre os resultados da taxa de classificação das imagens que foram usadas para cálculo do hiperplano e dos testes de *cross-validation*. Os gráficos apresentam os resultados de cada um dos grupos de cada característica para as substâncias branca (a) e cinza (b). As barras inferiores azuladas representam a média dos 10 testes de *cross-validation* e as barras superiores amareladas a taxa de classificação das imagens que foram usadas para gerar o hiperplano.

Para os gráficos da Figura 5.3 nota-se ainda que a característica de idade foi a que apresentou menor diferença entre as taxas máxima e mínima de classificação. Isso também foi observado na Figura 5.4, onde as diferenças entre as taxas máxima e mínima dos dois grupos de uma mesma característica foram menores para a característica de idade. As taxas de classificação permitem avaliar a acurácia do classificador linear para cada um dos

grupos de características, possibilitando identificar se houve alguma classificação global que favoreceu um grupo com relação ao outro. Isso pode ser observado, por exemplo, para a característica de obesidade da substância cinza, onde a classificação global desta característica, que está em torno de 65%, superestimou a classificação dos indivíduos magros (cerca de 35%) devido a alta taxa de acerto para os indivíduos obesos (cerca de 86%).

5.2 Comparação entre resultados das análises univariada e multivariada

Para comparar os resultados dos métodos estatísticos univariado e multivariado, inicialmente foi realizada uma análise visual, onde alguns cortes são apresentados independentemente por característica e tipo de substância cerebral. Para esta comparação foram selecionadas as regiões de maior discriminância, definidas pelos maiores t-valores em módulo. A quantidade de voxels selecionados em cada imagem corresponde a um percentual do total de voxels da imagem. Para esta comparação, foram inicialmente selecionados os 5% e em seguida os 1% maiores voxels, ou seja, aqueles voxels de cada imagem cujos t-valores em módulo correspondem aos 5% ou 1% maiores. Desta forma, quanto menor a quantidade de voxels selecionados maior é a relevância estatística das regiões encontradas.

Nas figuras apresentadas a seguir, cada coluna mostra, de cima para baixo, 3 cortes axiais, 3 cortes coronais e 3 cortes sagitais com o intuito de melhor ilustrar o volume das regiões identificadas em cada tipo de análise. Cada uma das linhas deste conjunto de imagens apresenta, respectivamente, da esquerda para a direita, resultados da análise univariada (5%), multivariada (5%), univariada (1%) e multivariada (1%), para o mesmo corte cerebral. Assim, pode-se fazer uma comparação visual detalhada entre os resultados das análises univariada e multivariada para as substâncias branca e cinza de cada uma das características, destacando as diferentes regiões cerebrais identificadas como discriminantes.

A Figura 5.5 apresenta os resultados para a substância branca, com relação à característica de altura. Nesta imagem, observou-se que os resultados das regiões definidas pelos 5% maiores voxels em módulo apresentaram uma similaridade maior para ambas as

análises estatísticas do que para os resultados obtidos com 1% destes voxels, indicando assim que para a substância branca desta característica, quanto menor a confiabilidade das regiões identificadas maior a semelhança entre os resultados. Também notou-se que principalmente para a análise multivariada as regiões identificadas concentraram-se nas regiões periféricas da substância branca, nas fronteiras com a substância cinza, e consequentemente onde as estruturas são mais singulares. No entanto, a análise univariada detectou diferenças discriminantes consideráveis nas estruturas internas da substância branca.

Nos resultados das análises para a substância cinza, apresentados na Figura 5.6, nota-se em ambas as análises uma considerável região identificada na parte superior do cortex cerebral indicando uma possível variação provocada pela variação do tamanho e/ou forma do cérebro. Diferenças estas esperadas para pessoas com alturas distintas e consequentemente também tamanhos de cérebros distintos. Notou-se também diferenças discriminantes identificadas nas regiões pertencentes à substância branca, principalmente nas proximidades dos sulcos mais internos do cérebro. Para a substância cinza, houve maior similaridade das regiões identificadas para as análises estatísticas tanto para 5% como para 1% dos maiores voxels selecionados com relação à substância branca, no entanto as diferenças dos métodos são mais nítidas para os resultados de confiabilidade maior. Para ambas as substâncias analisadas nota-se a nítida diferença entre as intensidades de cores nas regiões coincidentes, porém sem inversão do valor em módulo.

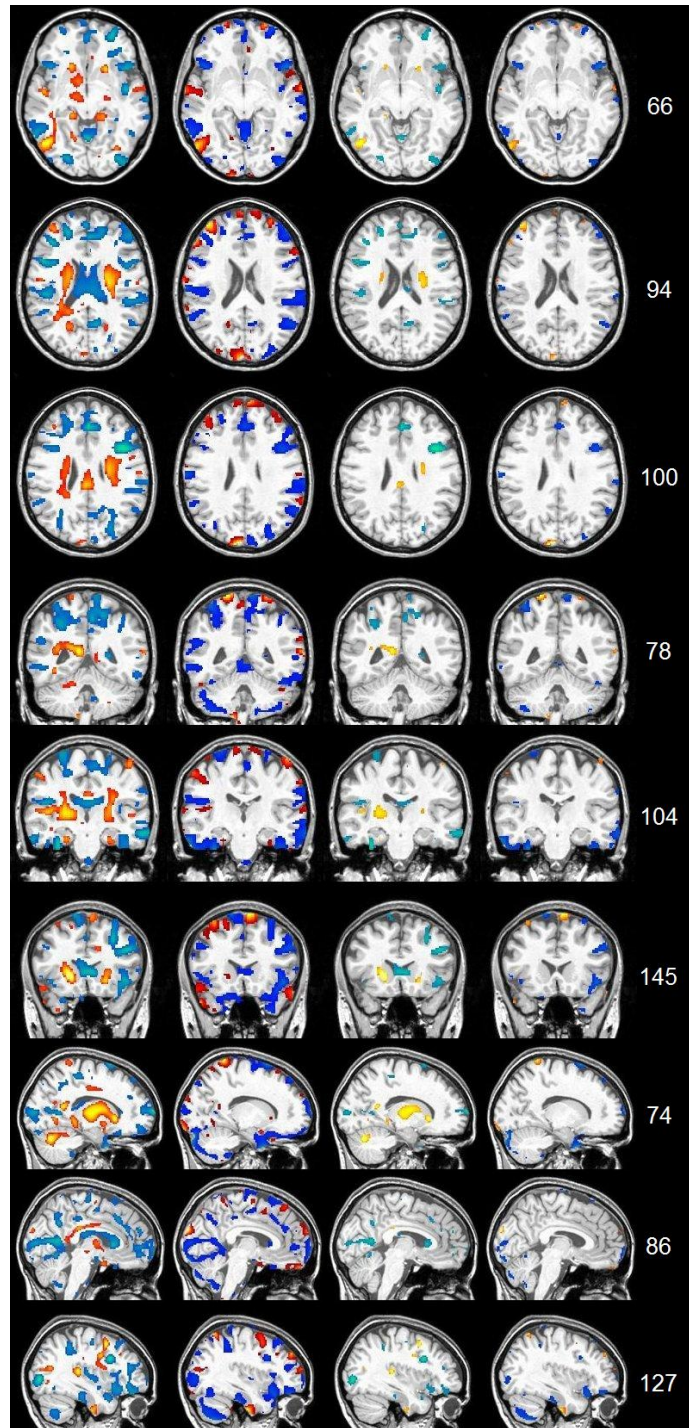


Figura 5.5: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de altura.

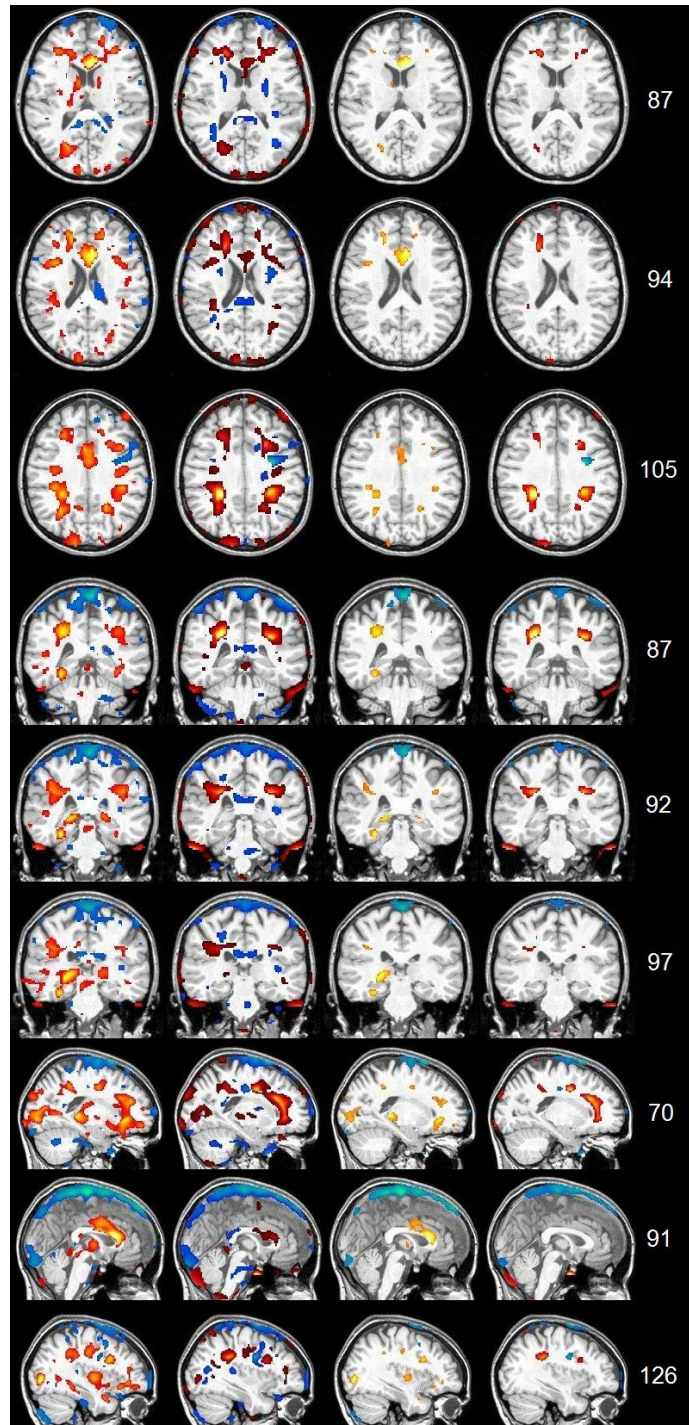


Figura 5.6: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de altura.

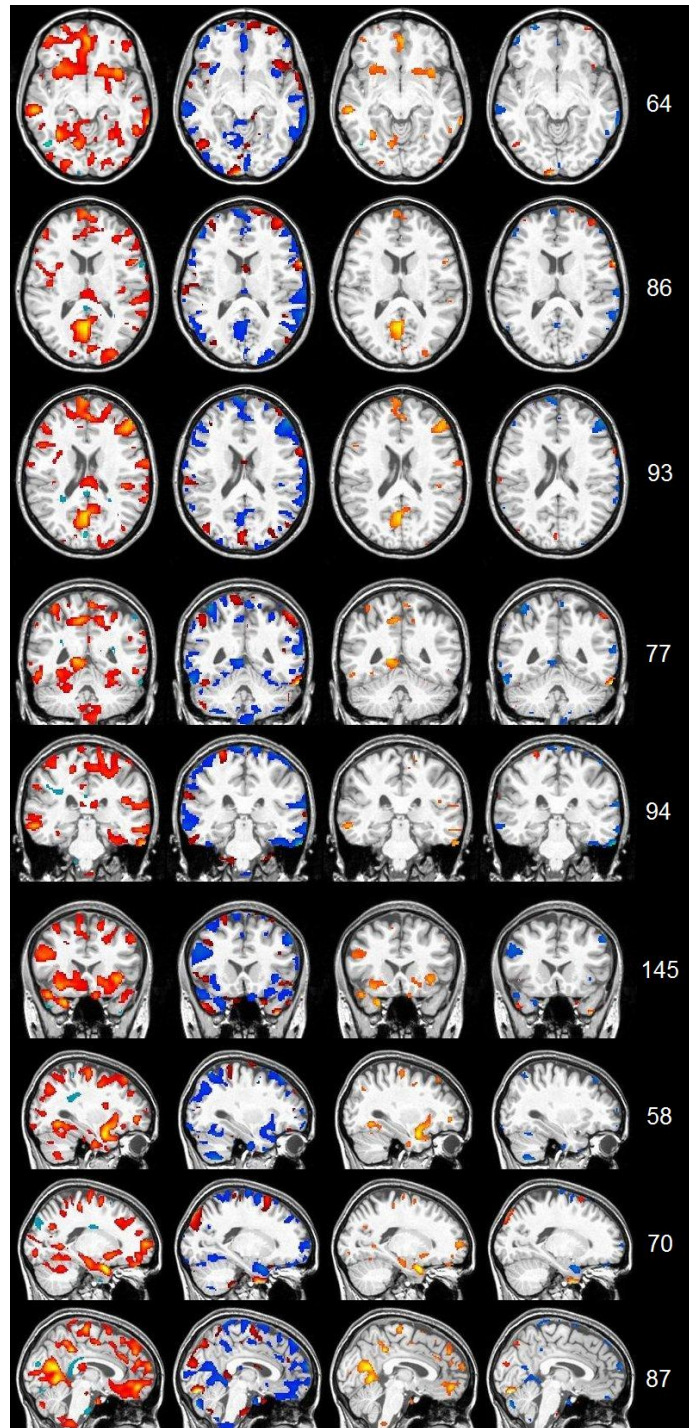


Figura 5.7: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de hábito de fumar.

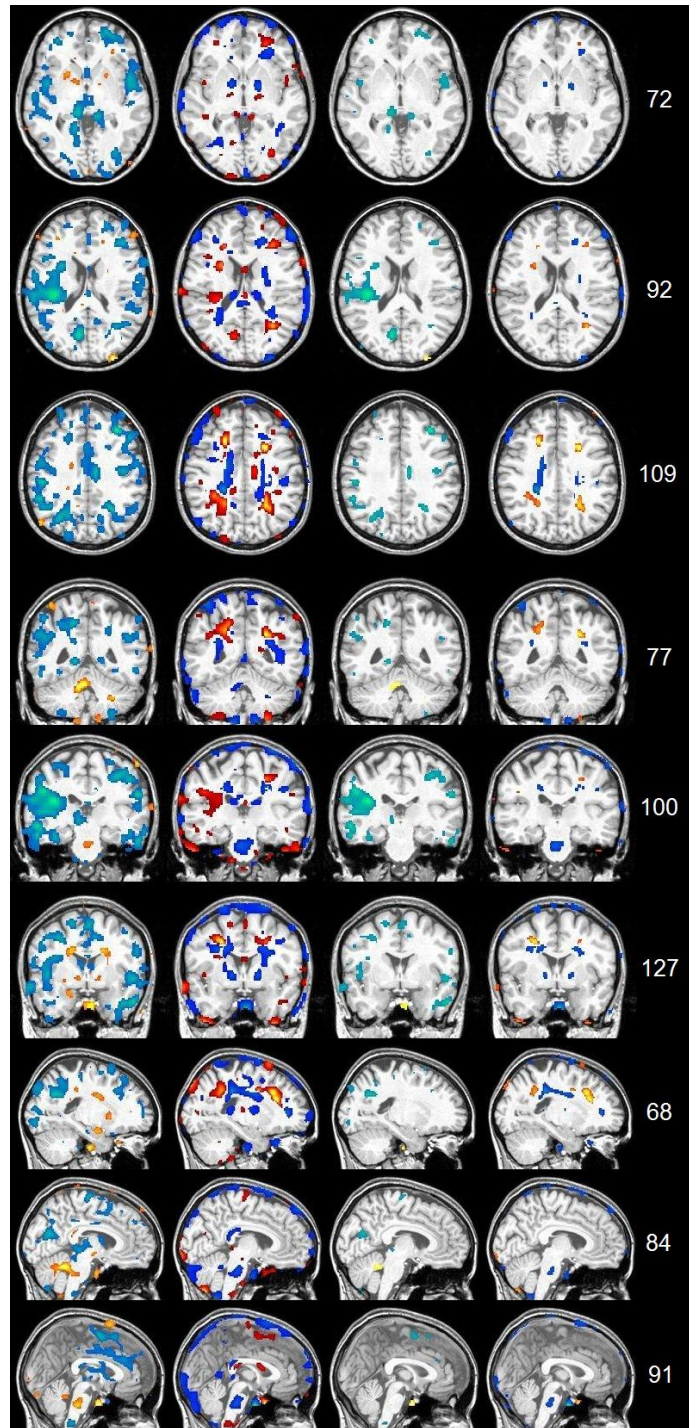


Figura 5.8: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de hábito de fumar.

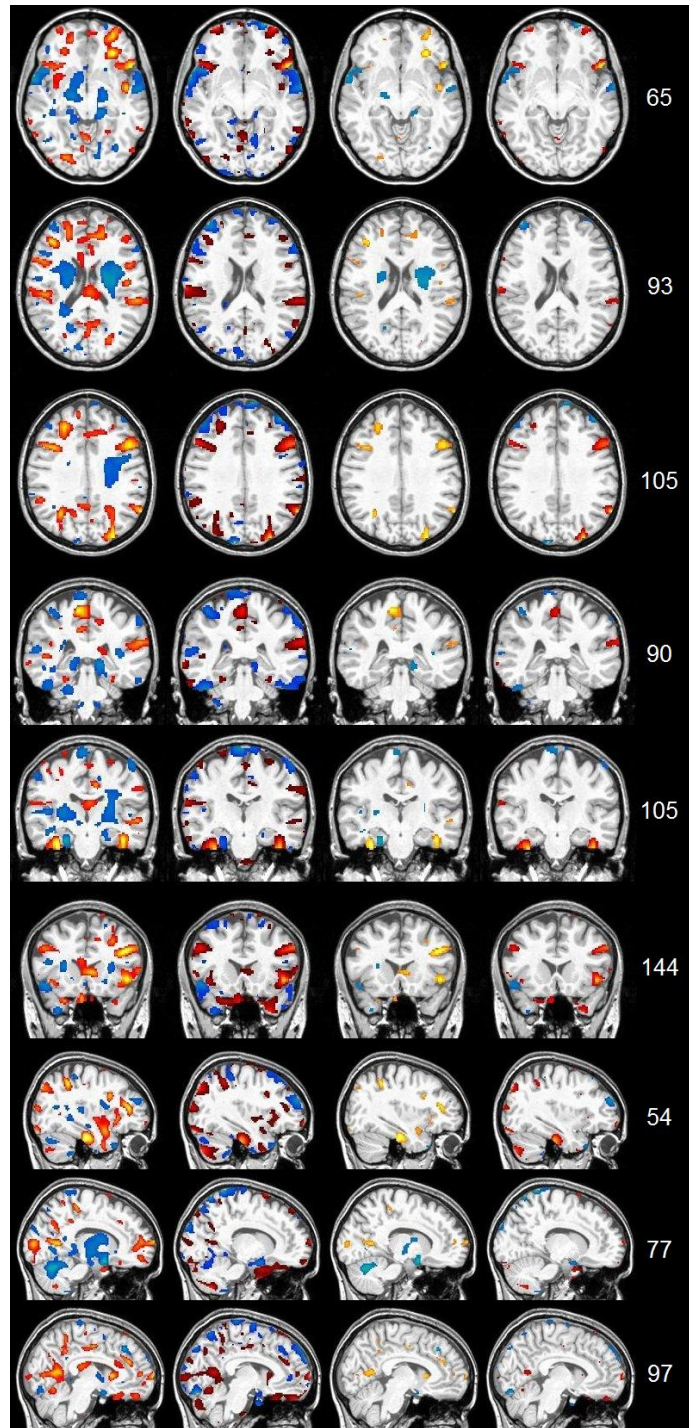


Figura 5.9: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de gênero.

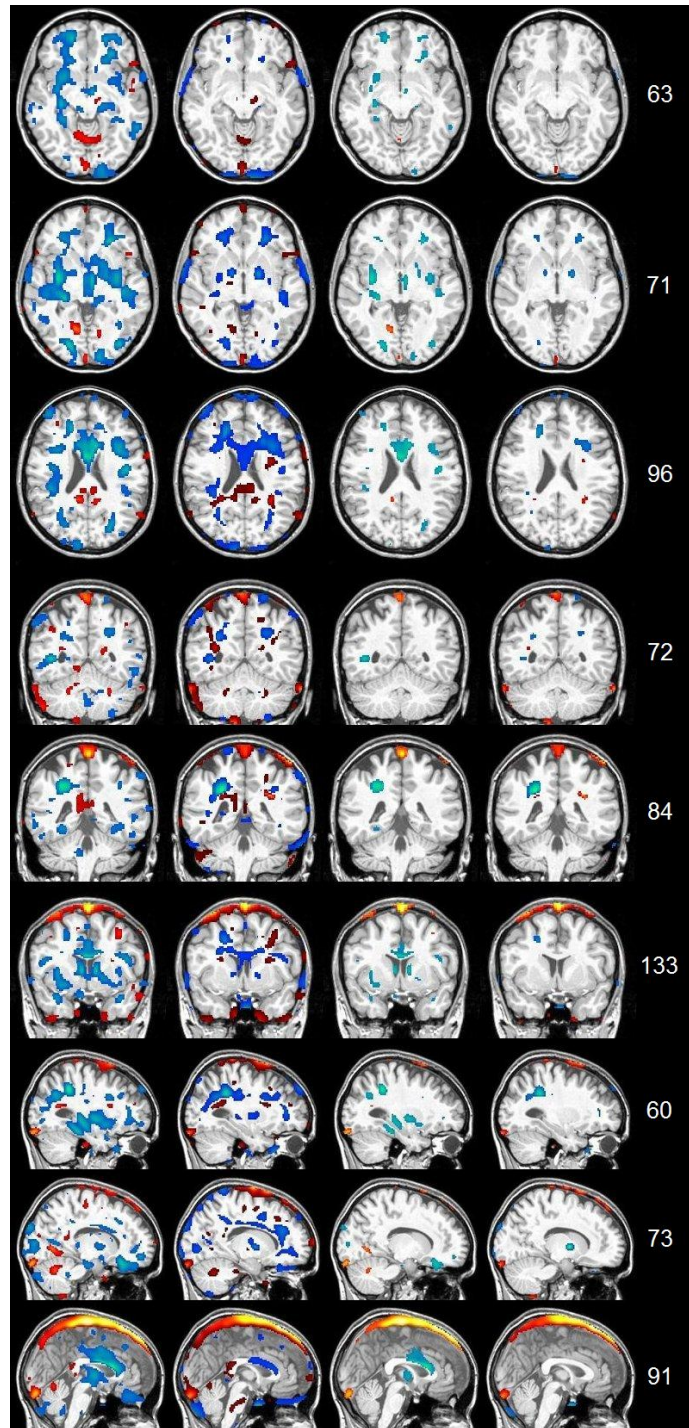


Figura 5.10: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de gênero.

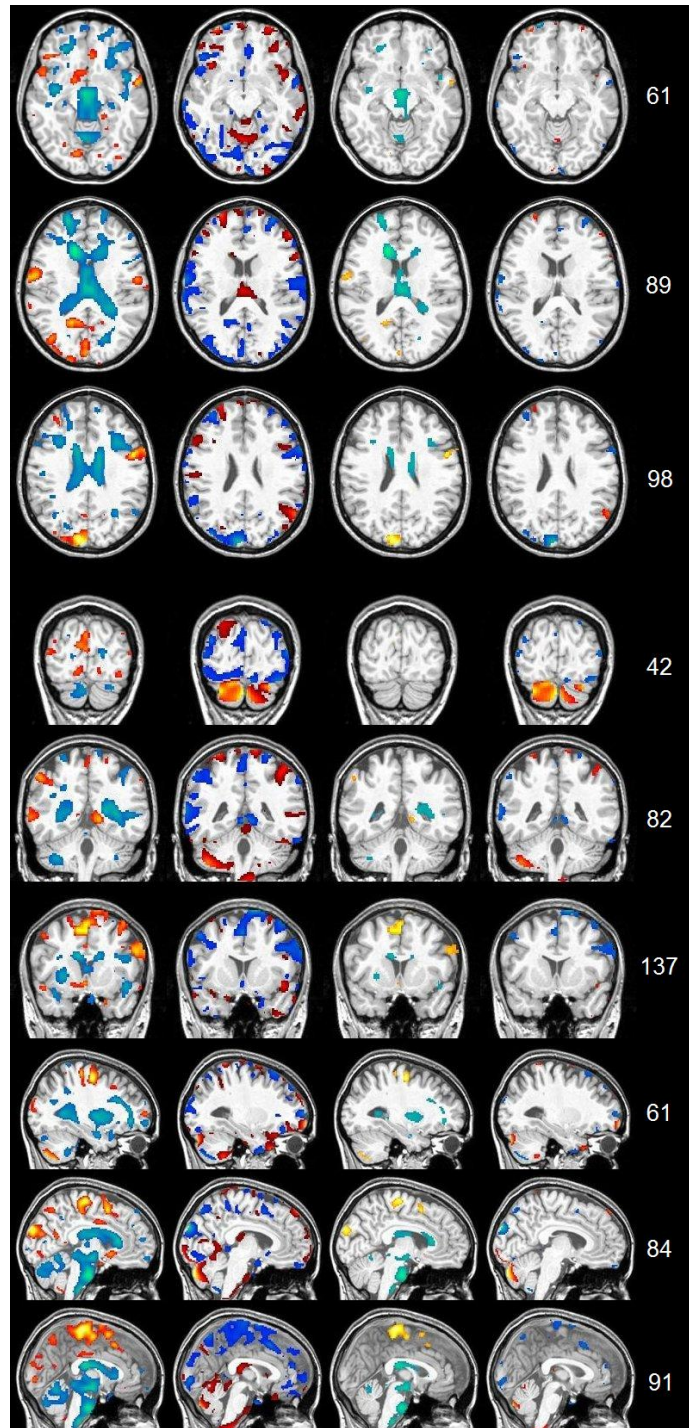


Figura 5.11: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de hipertensão.

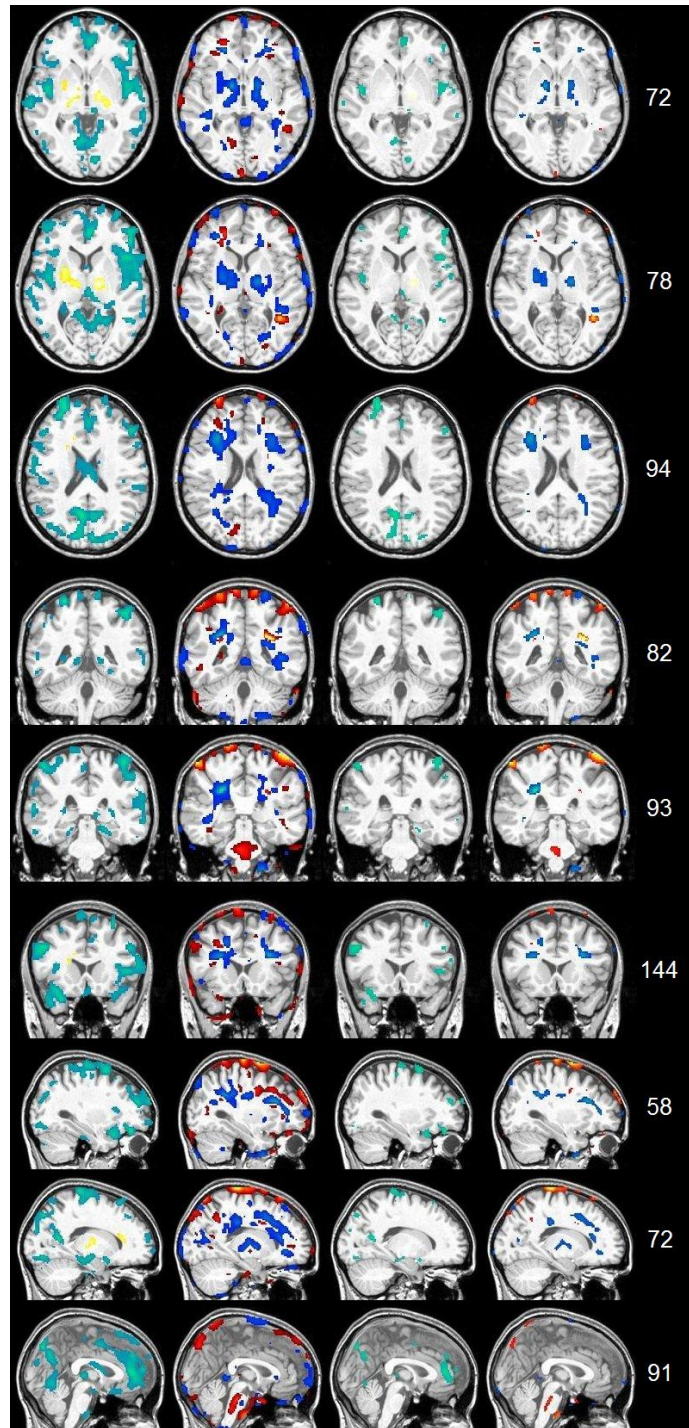


Figura 5.12: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de hipertensão.

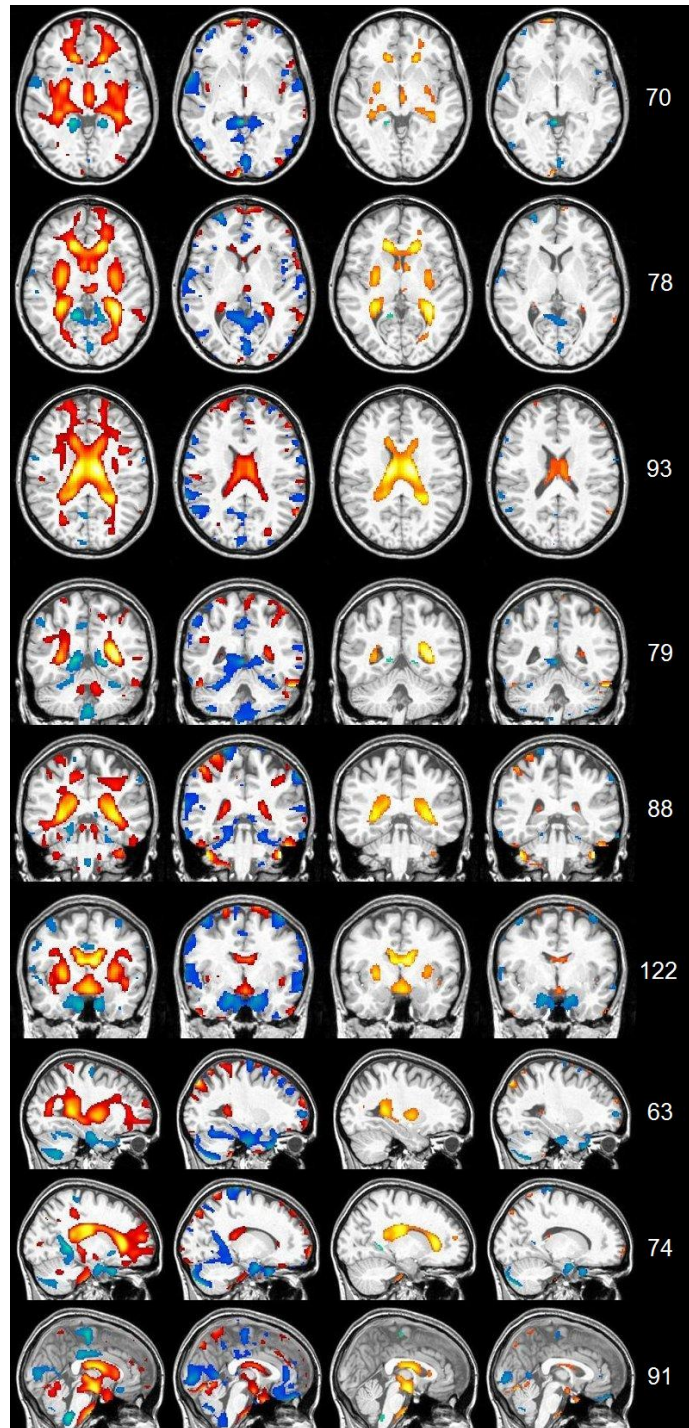


Figura 5.13: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de idade.

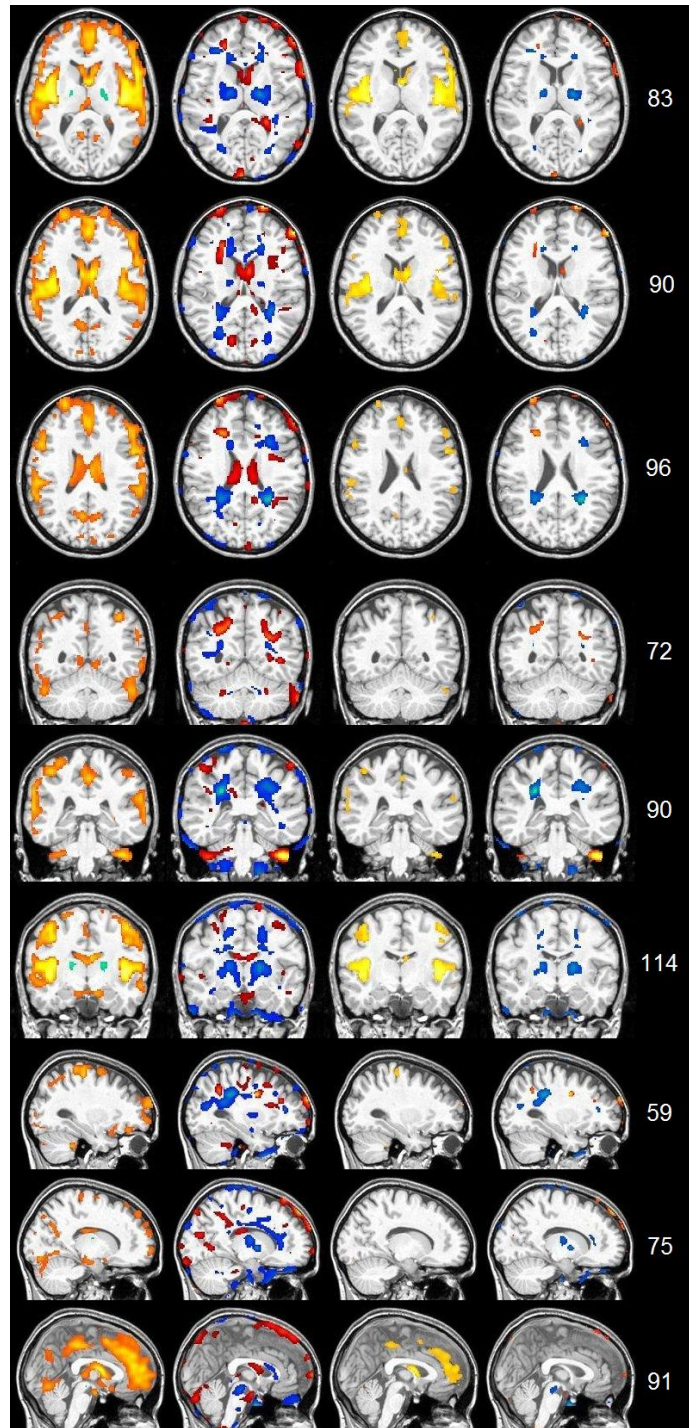


Figura 5.14: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de idade.

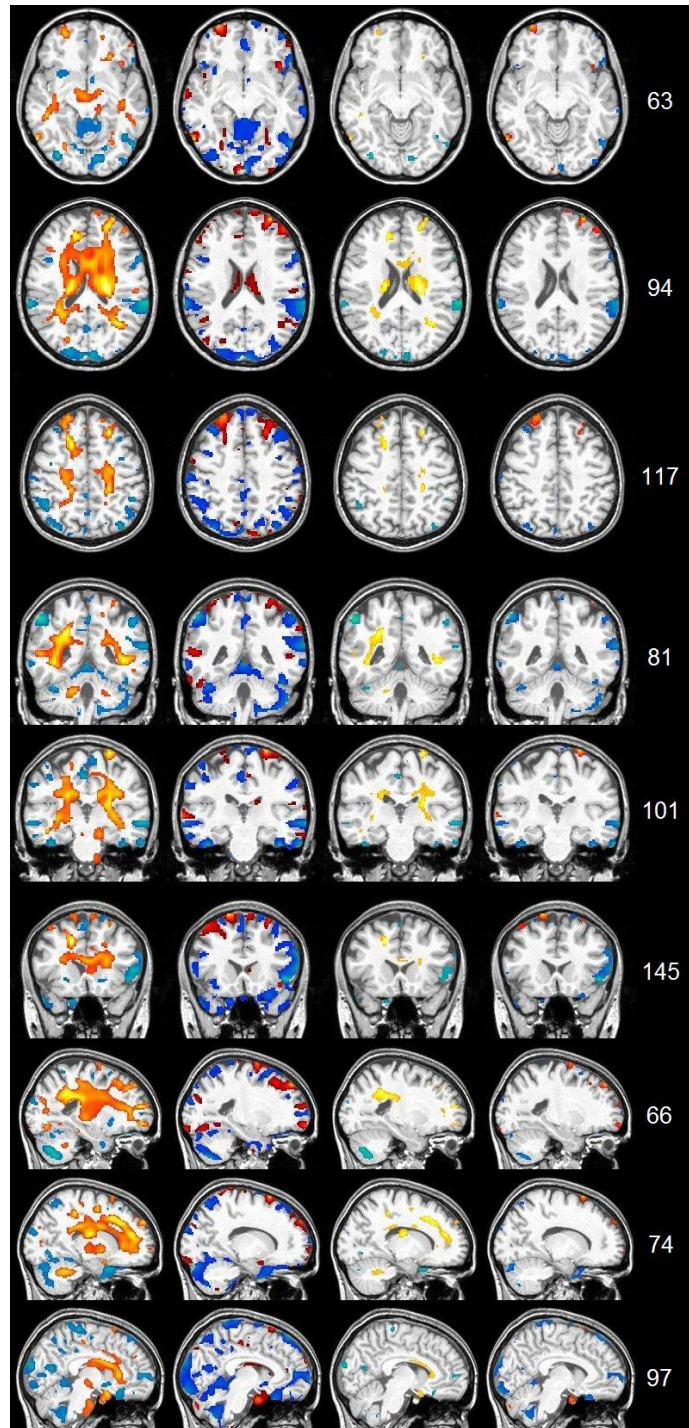


Figura 5.15: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância branca da característica de obesidade.

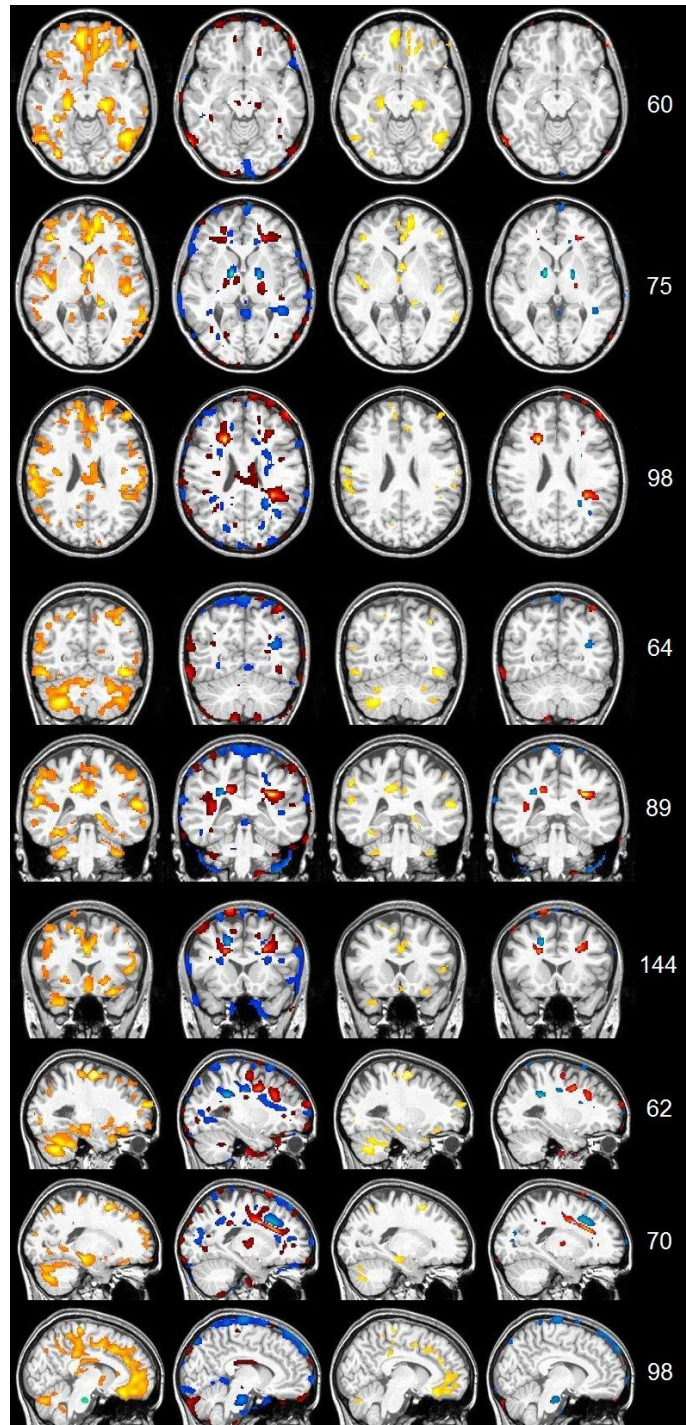


Figura 5.16: Nas colunas da esquerda para a direita são apresentados respectivamente alguns cortes com 5% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada e 1% das regiões mais discriminantes para as análises univariada e multivariada para a substância cinza da característica de obesidade.

Analisando a característica de hábito de fumar, nota-se pelos resultados da substância branca apresentados na Figura 5.7 que a maioria das regiões identificadas pelas análises estatísticas coincidem. Contudo, as regiões não coincidentes da análise multivariada concentram-se nas regiões mais externas da substância branca, enquanto que para a aná-

lise univariada estas regiões encontram-se mais no interior desta substância. Para a Figura 5.8, que apresenta os resultados para substância cinza, observa-se maior diferença entre os resultados das análises. Com o aumento de confiabilidade das regiões identificadas constatou-se maior diferenciação entre os resultados destes métodos. Nota-se também que na análise multivariada muitas diferenças são identificadas na região exterior do cortex cerebral, enquanto que para a análise univariada a maior quantidade das regiões identificadas faz parte das estruturas mais internas desta substância analisada. Constata-se para a análise multivariada que diminuindo a quantidade de voxels selecionados a maioria dos voxels pertencentes às regiões externas do cortex cerebral não é identificada, indicando assim que influências provenientes de variações dos tamanhos dos cérebros podem ser consideradas discriminantes. Por outro lado, na análise univariada uma quantidade maior de voxels (5%) continuou identificando regiões pertencentes às estruturas internas do cérebro.

Com relação às intensidades das escalas das cores de ambos os métodos, observa-se a diferença entre as regiões com maiores intensidades e a diferença da tonalidade da cor, indicando que houve uma inversão do grupo de referência, ou seja, para um método foram calculadas as diferenças dos fumantes com relação aos não fumantes e o outro método as diferenças dos não fumantes com relação aos fumantes.

Através dos resultados apresentados para a substância branca da característica de gênero na Figura 5.9, notou-se que diferentemente do que foi observado para as características de altura e hábito de fumar, houve um aumento da similaridade entre os resultados dos métodos estatísticos com a redução da confiabilidade das regiões identificadas, ou seja, com o aumento da quantidade de voxels selecionados. Observa-se também que na análise multivariada a maioria das regiões identificadas concentraram-se nas estruturas periféricas da substância branca, enquanto que para a análise univariada além das estruturas periféricas, estruturas centrais também foram identificadas na substância branca.

Já na análise da substância cinza da característica de gênero, cujos resultados são apresentados na Figura 5.10, constata-se que em ambas as análises, independentemente da quantidade de voxels, foi identificada a região superior do córtex cerebral sugerindo que existe uma diferença no tamanho e/ou forma do cérebro para esta característica. Con-

tudo, vale lembrar que a grande maioria dos homens são altos e a maioria das mulheres são baixas, e esta diferença pode estar associada à variação de altura, como já identificado na característica de altura. Outras regiões foram identificadas em ambas as análises e estão localizadas em regiões próximas aos sulcos cerebrais mais internos e nas regiões ventriculares. Nestas regiões mais próximas à substância branca, nota-se maior variação das intensidades de cores assim como uma similaridade menor entre os resultados dos métodos.

Na Figura 5.11, que apresenta os resultados para substância branca da característica de hipertensão, observa-se que tanto para os 5% como para os 1% dos maiores voxels analisados, as análises estatísticas apresentaram resultados bem diferentes, com pouquíssimas regiões em comum. A análise multivariada identificou principalmente as regiões das extremidades da substância branca nas regiões mais próximas à fronteira com a substância cinza, enquanto que a análise univariada identificou regiões mais centrais desta substância, principalmente no tronco cerebral e nos ventrículos. Nos resultados para a substância cinza desta característica apresentados na Figura 5.12, também nota-se diferenças entre os resultados de cada tipo de análise. Para a análise multivariada, as diferenças concentraram-se em algumas regiões da parte superior do córtex cerebral e em regiões dos sulcos cerebrais mais internos, próximas às fronteiras com a substância branca. Já para a análise univariada estas regiões concentram-se nas estruturas mais internas da substância cinza. Para ambas figuras, há diferença entre as tonalidades das regiões coincidentes indicando inversão do grupo de referência, como mencionado anteriormente para a característica de hábito de fumar.

Na Figura 5.13, que apresenta os resultados para substância branca da característica de idade, nota-se que em ambas as análises foram identificadas regiões consideráveis nas regiões dos ventrículos laterais, porém, com um volume maior para a análise univariada. Na análise multivariada muitas diferenças também foram destacadas nas extremidades da substância branca, diferenciando-se consideravelmente dos resultados obtidos pela análise univariada. Na Figura 5.14 que apresenta os resultados para a substância cinza, também observa-se que existem poucas regiões em comum para as análises univariada e multivariada, tanto para a análise de 5% quanto para a de 1% dos voxels mais significativos. Para a análise univariada, existe uma concentração maior das regiões identificadas em

estruturas mais centrais da substância cinza, enquanto que para a análise multivariada as regiões identificadas concentram-se mais nas periferias da substância cinza, nas regiões mais externas ao córtex cerebral e em regiões mais internas ao cérebro nos limiares com a substância branca. As diferenças de intensidade das cores entre estas figuras representa uma variação da escala de t-valores consideravelmente maior para a análise univariada.

Para os resultados da substância branca da característica de obesidade apresentados na Figura 5.15, constata-se que apesar de algumas regiões em comum, a maioria das regiões identificadas pelas análises univariada e multivariada não coincidem. Para a análise multivariada a maioria das regiões identificadas concentrou-se nas extremidades da substância branca, enquanto que para a análise univariada estas regiões concentraram-se nas estruturas mais internas desta substância. Para os resultados da substância cinza desta mesma característica apresentados na Figura 5.16, também observou-se grande diferença nas regiões identificadas por cada tipo de análise. Para a análise multivariada, notou-se que a maior parte das regiões identificadas encontra-se nas extremidades internas e externas da substância cinza, enquanto que para a análise univariada a maior parte destas regiões identificadas encontram-se nas estruturas centrais desta substância.

É importante lembrar que para este tipo de comparação baseada na intensidade dos voxels, as regiões identificadas como mais discriminantes não podem ser descritas como se apresentassem alargamento ou estreitamento estrutural. As regiões destacadas indicam que houve uma variação da escala de cinza das imagens RM considerável entre as amostras de cada grupo analisado. As diferenças de módulo dos t-valores representadas pelas tonalidades avermelhadas e azuladas, observadas nestas figuras, referem-se exclusivamente ao grupo de referência utilizado, conforme mencionado anteriormente.

Em resumo, pode-se extrair como aspectos principais dos resultados dos 6 tipos de características analisadas que a análise univariada, de modo geral, detectou diferenças relacionadas às regiões centrais dos tipos de substâncias analisadas, enquanto que a análise multivariada identificou regiões associadas às regiões das extremidades da substância em questão. Na maioria dos resultados apresentados observou-se que a diferença entre os resultados destes métodos aumentou quando a quantidade de voxels selecionados redu-

ziu. Em outras palavras, as diferenças entre os resultados dos métodos tornaram-se mais evidentes com o aumento da confiabilidade das regiões identificadas como mais discriminantes.

Conforme visto anteriormente, o processo de suavização das imagens realizado no pré-processamento minimiza os ruídos do processo de aquisição das imagens, possíveis identificações de diferenças discriminantes provocadas pelo desalinhamento espacial e reduz o problema de múltiplas comparações minimizando as diferenças entre as imagens. No entanto, esta suavização também provoca uma leve alteração das regiões correspondentes ao tipo de substância cerebral principalmente em suas extremidades. Essa suavização pode influenciar os resultados, principalmente nestas regiões periféricas de cada substância, onde a variação de intensidade é maior.

Com a finalidade de destacar as diferenças quantitativas entre as escalas de t-valores dos resultados de cada método estatístico, a tabela da Figura 5.17 mostra os valores máximos e mínimos de cada uma das substâncias cerebrais analisadas. Através desta tabela, nota-se que as diferenças entre os valores máximo e mínimo de cada característica foram maiores para a análise univariada. Observa-se também que para a substância branca esta diferença de escala entre as análises é menor do que a observada para a substância cinza. As intensidades de cores apresentadas nas imagens anteriores variam com relação a escala de t-valores, onde as tonalidades mais claras correspondem aos maiores valores desta escala. Assim, uma determinada intensidade de vermelho, por exemplo, representa um t-valor que não é necessariamente o mesmo t-valor que o de outra imagem com a mesma tonalidade.

Escala de t-valores independente por tipo de análise, substância cerebral e característica								
	Análise Univariada				Análise Multivariada			
	Substância Branca		Substância Cinza		Substância Branca		Substância Cinza	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Altura	-4,918	4,279	-6,236	5,529	-6,487	2,494	-2,829	3,903
Hábito de fumar	-3,061	5,498	-4,143	3,202	-4,414	2,926	-3,740	1,659
Gênero	-6,299	5,372	-6,049	7,727	-3,652	5,165	-3,319	4,150
Hipertensão	-4,920	5,000	-5,878	4,615	-4,657	3,616	-3,453	2,332
Idade	-6,541	10,146	-8,819	14,408	-4,295	3,705	-7,146	3,765
Obesidade	-4,443	4,002	-3,503	5,439	-3,753	3,099	-2,597	2,989

Figura 5.17: Tabela com a variação da escala de t-valores independentes por tipo de análise estatística, substância cerebral e característica.

Para facilitar a comparação visual das diferenças encontradas entre os resultados univariados e multivariados, apresenta-se a seguir as figuras com as regiões identificadas exclusivamente pela análise univariada, multivariada e as regiões coincidentes em ambas análises. Nestas imagens são destacadas apenas as regiões identificadas com 1% dos maiores t-valores em módulo.

As Figuras 5.18 e 5.19 apresentam a comparação visual entre os resultados para a característica de altura das substâncias branca e cinza respectivamente. Pela Figura 5.18, nota-se as regiões identificadas pela análise univariada mais concentradas nas estruturas centrais da substância branca, e as identificadas pela análise multivariada mais concentradas nas extremidades das estruturas desta substância, com poucas regiões coincidentes. Já para a substância cinza, muitas regiões foram identificadas coincidentemente, principalmente na região superior do córtex cerebral. Observa-se também na Figura 5.19 que a análise multivariada identificou estruturas cerebrais nas regiões mais internas dos sulcos cerebrais, nas regiões das extremidades internas da substância cinza. Já a análise univariada apresenta uma diversidade maior entre as estruturas identificadas nas estruturas internas da substância cinza e também nas estruturas mais periféricas, próximas à substância branca.

Por se tratar de diferenças relacionadas à altura, as regiões identificadas na parte superior do cortex cerebral apresentam indícios de terem sido identificadas por variações de tamanho dos cérebros, conforme comentado anteriormente. Para a análise multivariada, grande parte das regiões identificadas estão associadas às extremidades da respectiva substância analisada, pois são regiões mais suscetíveis a alterações estruturais devido à variação de tamanho, e também são as regiões que sofrem mais alterações na etapa de suavização no pré-processamento.

Para as Figuras 5.20 e 5.21, que apresentam a comparação dos resultados das análises estatísticas para a característica de hábito de fumar das substâncias branca e cinza respectivamente, constata-se os mesmos padrões de identificação com relação às estruturas cerebrais observadas para a característica de altura. Em outras palavras, poucas regiões em comum entre os resultados obtidos, análises multivariadas com a maioria das regiões

identificadas nas periferias da substância cerebral correspondente e análises univariadas com a maioria das regiões identificadas nas estruturas internas da substância analisada.

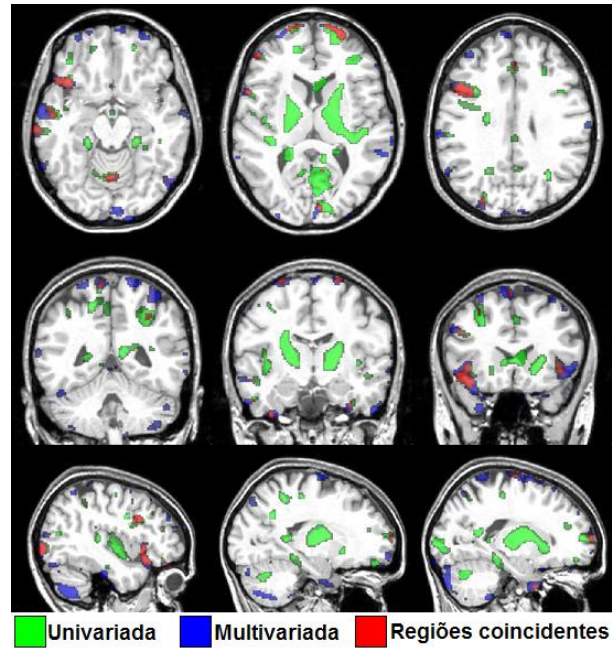


Figura 5.18: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de altura.

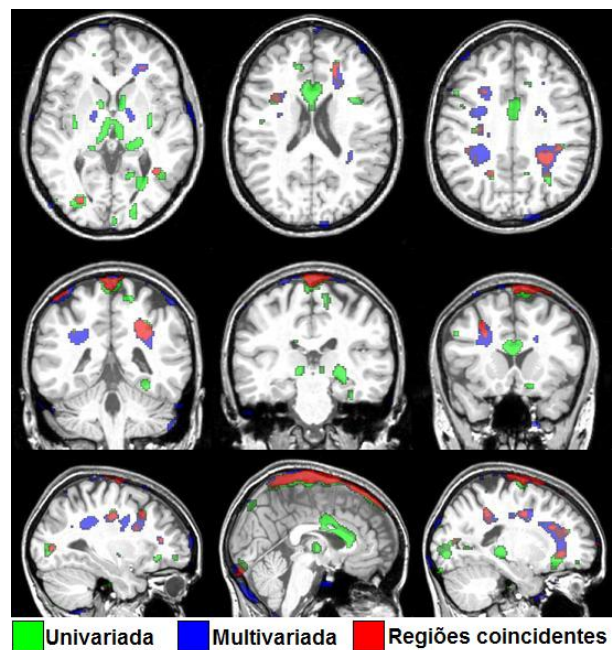


Figura 5.19: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de altura.

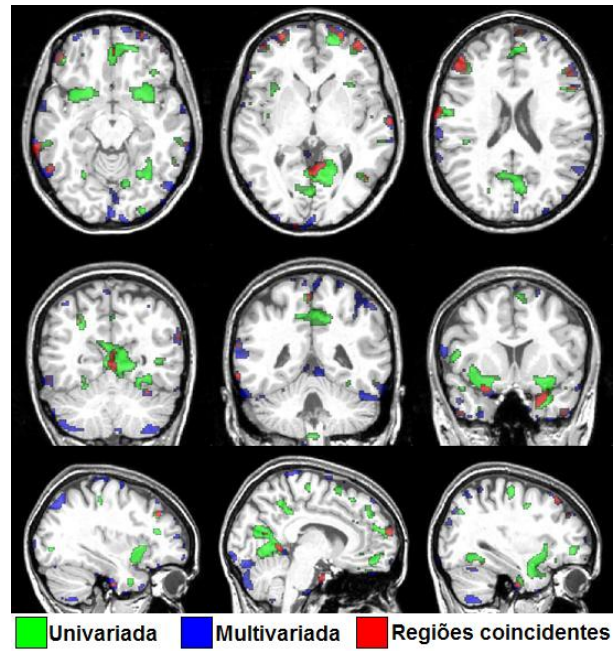


Figura 5.20: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de hábito de fumar.

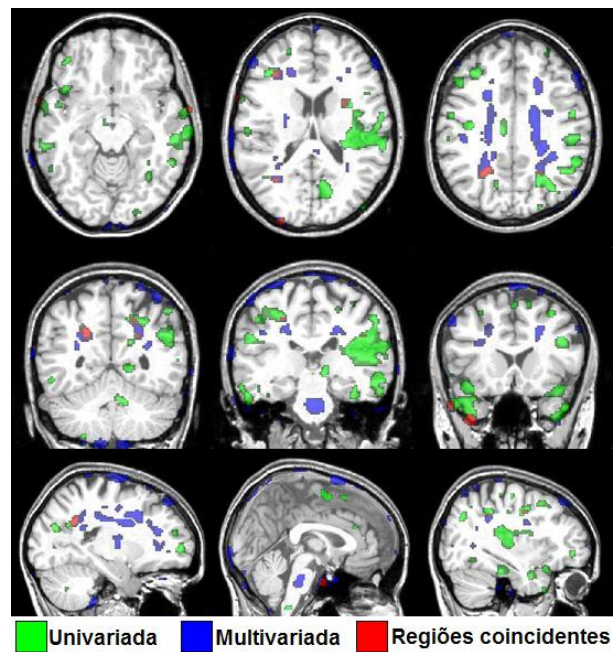


Figura 5.21: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de hábito de fumar.

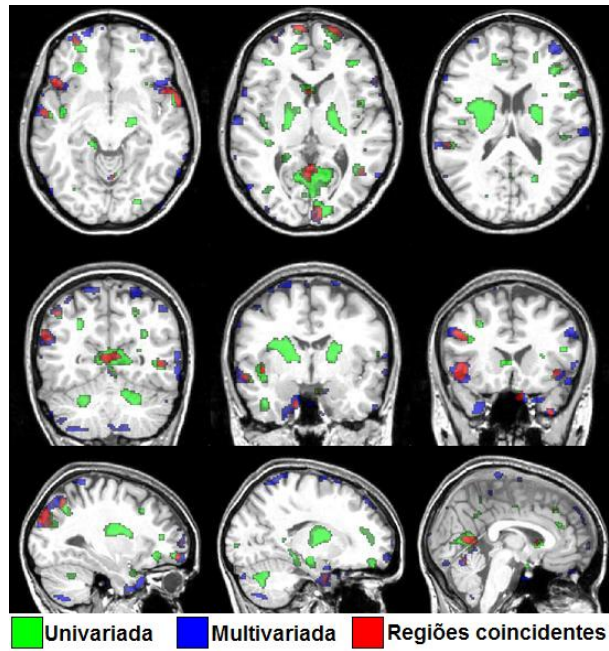


Figura 5.22: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de gênero.

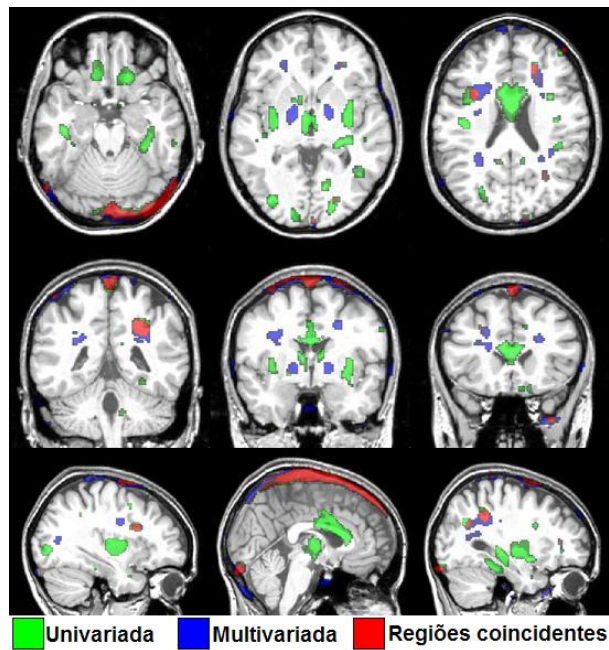


Figura 5.23: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de gênero.

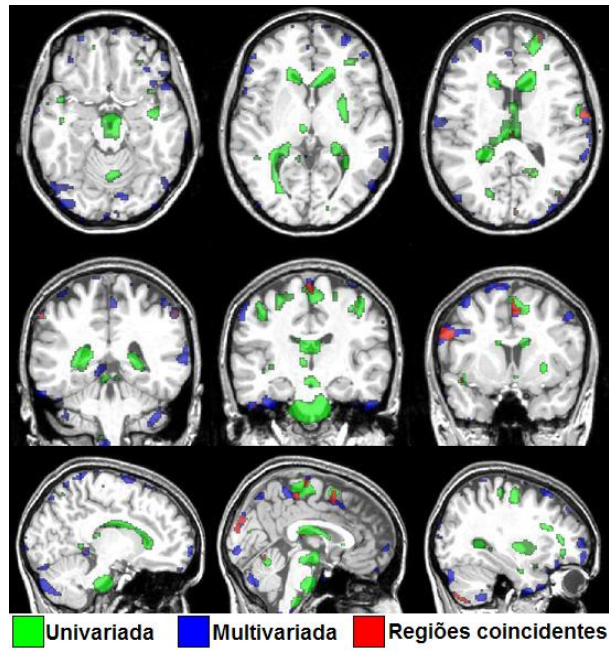


Figura 5.24: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de hipertensão.

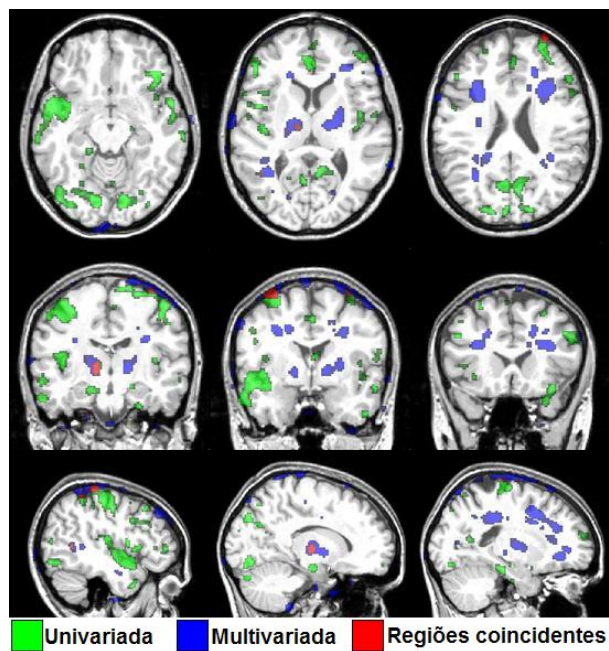


Figura 5.25: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de hipertensão.

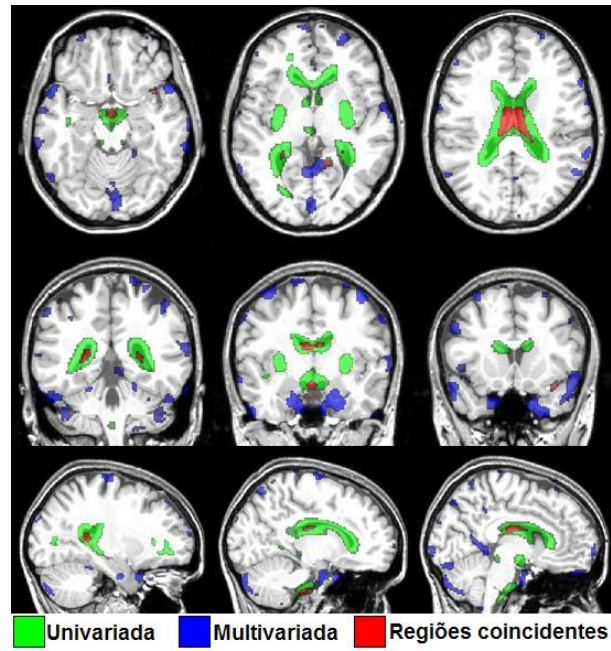


Figura 5.26: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de idade.

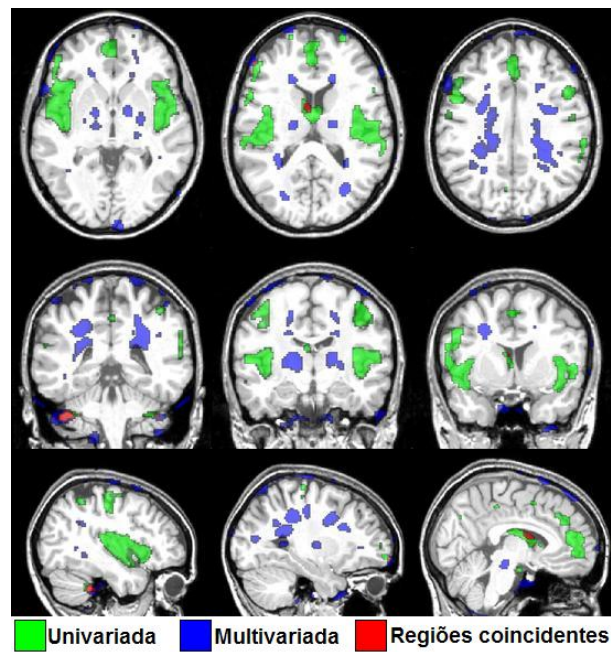


Figura 5.27: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de idade.

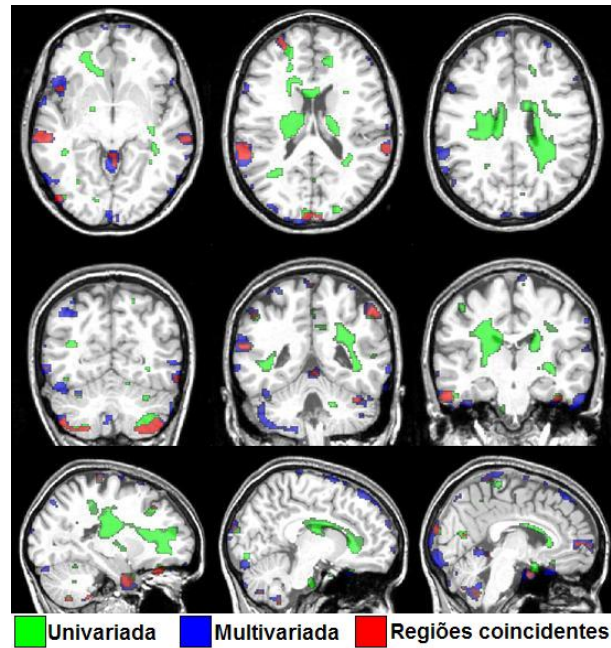


Figura 5.28: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância branca da característica de obesidade.

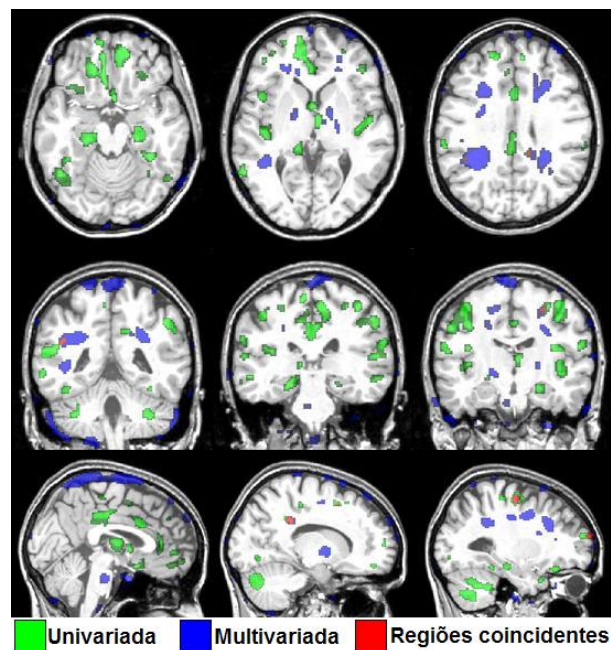


Figura 5.29: Comparação entre as regiões identificadas com 1% dos maiores voxels para substância cinza da característica de obesidade.

Na Figura 5.22, que apresenta a comparação entre os resultados das análises estatísticas para a substância branca da característica de gênero, observa-se maior ocorrência de regiões coincidentes do que para as características de altura e hábito de fumar. Para a substância cinza, nota-se pela Figura 5.23 que grande quantidade das regiões coincidem

principalmente na parte superior do cortex cerebral e na região inferior do lobo occipital.

Para a característica de hipertensão, uma quantidade muito pequena de regiões identificadas pela análise univariada coincidem com a multivariada, tanto para a substância branca, ilustrada pela Figura 5.24, como para a substância cinza, ilustrada pela Figura 5.25. Estas imagens apresentam regiões maiores identificadas pela análise univariada, no entanto a mesma quantidade de voxels foi identificada para ambos os métodos. Algumas destas regiões selecionadas pela análise multivariada não são apresentadas nestas figuras pois aparecem em cortes que não favorecem a visualização das estruturas cerebrais alteradas, ou acabam sendo apresentadas em cortes cujas regiões selecionadas não coincidem com estruturas cerebrais da imagem utilizada como referência. Estes resultados indicam que a análise multivariada tende a identificar estruturas cerebrais não-periféricas como discriminantes se as mesmas refletirem diferenças entre os grupos que são significantes estatisticamente. Caso contrário, devido à quantidade fixa de voxels selecionados para análise da informação discriminante, regiões periféricas da imagem começam a ser selecionadas destacando essencialmente artefatos dessa imagem devido à normalização não-rígida das amostras de RM investigadas. A quantidade de voxels discriminantes que não representam artefatos varia de acordo com a característica analisada.

Observando a Figura 5.26, que apresenta a comparação entre os resultados dos métodos estatísticos para a substância branca da característica de idade, nota-se que a maior parte das regiões coincidentes ocorre na região dos ventrículos laterais, onde se concentra a grande maioria dos voxels selecionados pela análise univariada. A análise multivariada além de identificar voxels na região dos ventrículos laterais também destaca algumas regiões periféricas da substância branca. Para a substância cinza desta mesma característica, ilustrada na Figura 5.27, uma quantidade muito pequena de regiões coincidentes entre os métodos estudados é observada. Para a análise univariada a maioria das regiões identificadas correspondem às estruturas internas da substância cinza, enquanto que para a análise multivariada as regiões identificadas encontram-se mais nas periferias da substância cinza, nos limiares com a substância branca.

De maneira semelhante, as Figuras 5.28 e 5.29, que apresentam respectivamente os

resultados para a substância branca e cinza da característica de obesidade, mostram poucas regiões coincidentes, principalmente para a substância branca. A análise univariada identifica regiões próximas aos ventrículos laterais para a substância branca e a análise multivariada regiões na parte superior do cortex cerebral para a substância cinza. Para estas regiões identificadas vale lembrar que a maioria dos obesos são idosos e hipertensos, o que pode justificar a quantidade de estruturas cerebrais identificadas coincidentemente para estas características.

Outro tipo de avaliação visual realizada foi a identificação das regiões exclusivamente discriminantes para cada característica. Como visto anteriormente na descrição dos dados utilizados, o fato da distribuição dos grupos de amostras não ser uniforme pode influenciar na identificação de regiões coincidentes. Por exemplo, para os indivíduos altos, onde a maioria é homem (89,29%), as regiões identificadas como discriminantes para a característica de altura podem, na verdade, serem decorrentes das diferenças relacionadas à característica de gênero. Assim, a identificação das regiões exclusivas pode evidenciar melhor as regiões discriminantes pertinentes. Para cada uma das características analisadas e para ambas as substâncias cerebrais, a Figura 5.31 apresenta as regiões exclusivas para 5% dos maiores t-valores e a Figura 5.32 as regiões exclusivas para 1% dos maiores t-valores, onde cada característica é representada por uma cor diferente.

Comparando a Figura 5.31, que apresenta as regiões exclusivas analisando 5% dos maiores t-valores em módulo, com a Figura 5.32, que mostra as regiões exclusivas para 1% dos maiores t-valores, nota-se que existe pouca diferença com relação ao tamanho das regiões identificadas exclusivamente para cada característica, com relação a cada análise estatística de cada substância cerebral. Em outras palavras, a quantidade de regiões exclusivas para a análise dos 5% maiores t-valores não reduziu proporcionalmente com a redução para a análise de 1% dos maiores t-valores, indicando que estas regiões exclusivas estão mais relacionadas aos maiores t-valores. No entanto, observa-se diferenças importantes entre a quantidade de estruturas e as próprias estruturas cerebrais destacadas como discriminantes pelos métodos univariado e multivariado. Estes resultados indicam claramente que a análise univariada identifica uma quantidade maior de regiões discriminantes. A análise multivariada por levar em conta a imagem como um todo acaba identificando

uma quantidade maior de regiões coincidentes em mais de uma característica. Para estes resultados, constata-se que as diferenças exclusivas indicadas pela análise multivariada indicaram maior quantidade de regiões discriminantes para a característica de idade, que também contém a melhor taxa de classificação, conforme Figura 5.3 anterior. Na verdade, segundo o modelo multivariado, pouca ou nenhuma estrutura cerebral pode ser considerada discriminante com relação às demais características de altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão e obesidade. Pelo fato do conjunto de amostras não apresentar uma distribuição homogênea das características permitindo analisar a influência exclusiva de cada uma destas, a única forma de afirmar que tal região é afetada por uma característica específica é através da identificação das regiões exclusivas.

Como a mesma quantidade de voxels foi selecionada para ambos os métodos estatísticos, o menor t-valor em módulo correspondente a estas regiões selecionadas foi identificado para cada análise possibilitando a comparação quantitativa entre estas, conforme ilustrado na Figura 5.30.

Maiores voxels ativos Valor-t correspondente	Substância Cinza				Substância Branca			
	5% (45132 voxels) t ≥ 1.9743		1% (9027 voxels) t ≥ 2.6056		5% (45132 voxels) t ≥ 1.9743		1% (9027 voxels) t ≥ 2.6056	
	Univariada	Multivariada	Univariada	Multivariada	Univariada	Multivariada	Univariada	Multivariada
Altura	1.7606	0.4477	2.8425	0.9940	1.6257	0.5465	2.5089	1.1535
Fumo	1.5116	0.3459	2.2345	0.7007	1.6254	0.4921	2.4756	1.0450
Gênero	1.9082	0.4798	3.0578	1.0558	1.7386	0.5938	2.7856	1.2430
Hipertensão	3.2304	0.4081	4.0652	0.8248	1.7881	0.5748	2.8306	1.1974
Idade	6.8520	0.7520	8.9637	1.5173	2.5169	0.7694	4.8495	1.5280
Obesidade	2.7249	0.3701	3.4782	0.7597	1.6850	0.5323	2.4472	1.1055

Figura 5.30: Tabela de comparação quantitativa entre os métodos. A tabela apresenta para cada característica, para cada substância cerebral e cada método estatístico o menor t-valor em módulo para 5% e 1% dos maiores t-valores selecionados. As quantidades de voxels equivalentes aos 5% e 1% são apresentadas. E, logo abaixo, o t-valor correspondente aos níveis de significância para 5% e 1% da tabela de *t de student* também são apresentados.

Assim, como para a análise univariada um teste de hipóteses pode ser usado para identificar as variações mais discriminantes a partir de um determinado nível de certeza esperado, onde as variáveis mais discriminantes são identificadas pelos t-valores superiores a determinados valores da tabela de *t de student*, o valor inferior das regiões encontradas podem fornecer uma base de comparação de qual seria a confiabilidade das regiões identificadas para a análise univariada. Para isso, a tabela apresenta os t-valores correspondentes aos 95% e 99% de certeza esperada para o conjunto de amostras ana-

lisado. Estes valores foram obtidos através do software “R” mencionado anteriormente (<http://www.r-project.org/>).

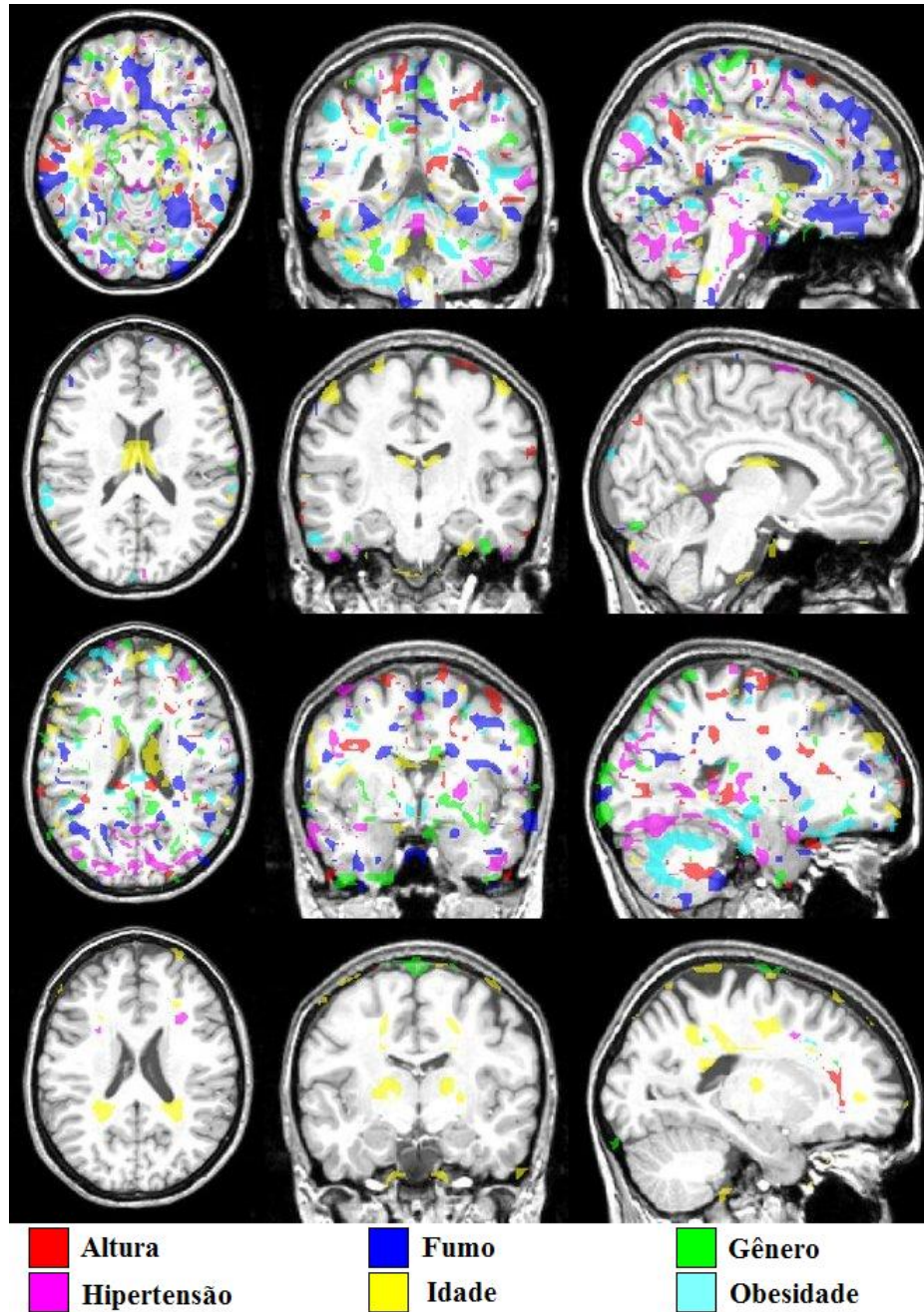


Figura 5.31: A primeira e a terceira linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise univariada para a substância branca e cinza, respectivamente. A segunda e a quarta linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise multivariada para as substâncias branca e cinza, respectivamente. Estas regiões identificadas foram obtidas na análise dos 5% maiores t-valores em módulo da imagem.

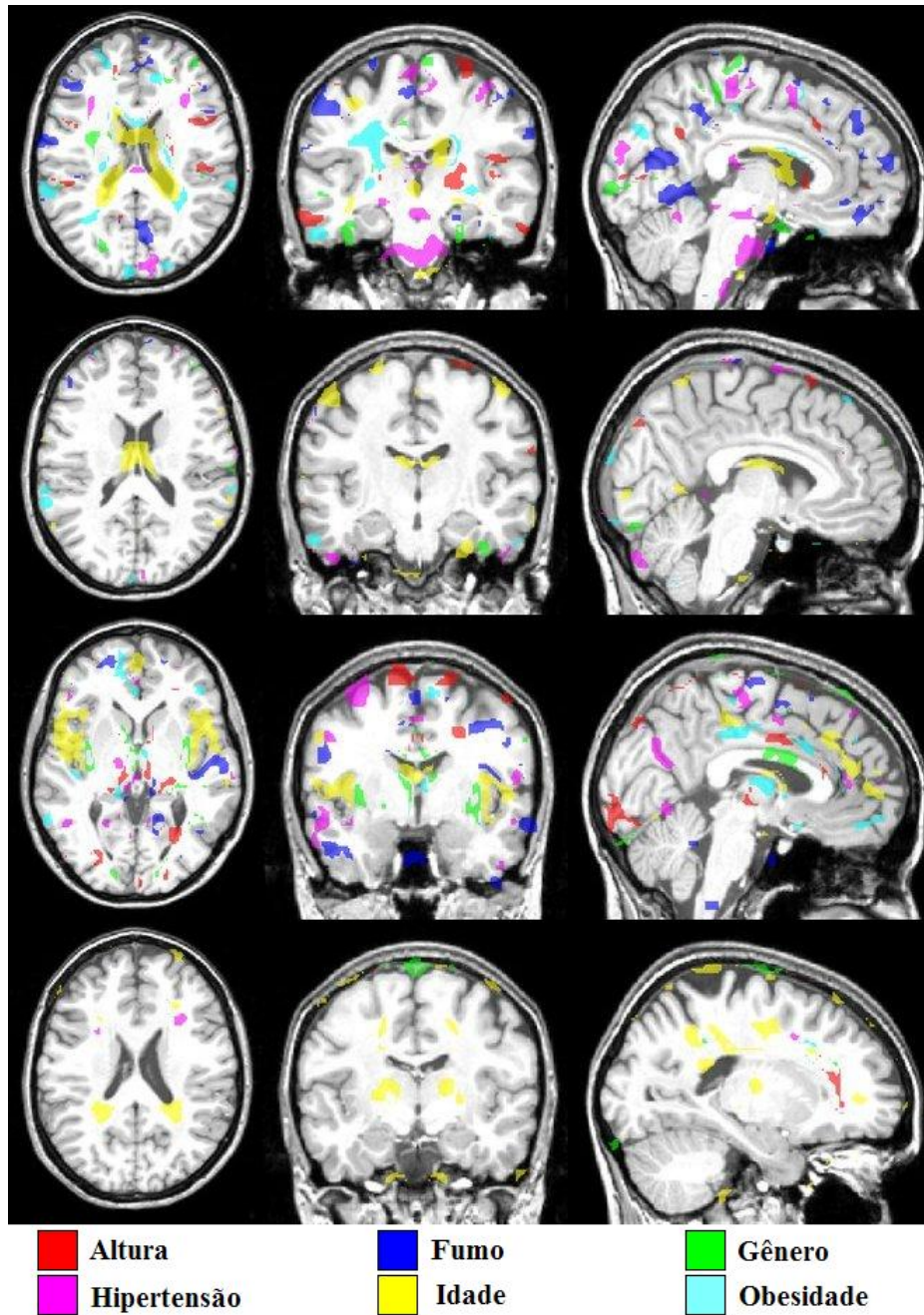


Figura 5.32: A primeira e a terceira linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise univariada para a substância branca e cinza, respectivamente. A segunda e a quarta linha representam as diferenças exclusivas identificadas pela análise multivariada para as substâncias branca e cinza, respectivamente. Estas regiões identificadas foram obtidas na análise dos 1% maiores t-valores em módulo da imagem.

Esta tabela mostra a nítida diferença entre os t-valores das regiões selecionadas como mais discriminantes para as análises estatísticas, tanto para as análises entre substâncias branca e cinza como para as análises dos 5% e 1% maiores t-valores em módulo. Nota-se claramente que a análise multivariada, em todos os casos, apresentou valores inferiores aos obtidos pela análise univariada. Como quanto maior o t-valor de corte da região

selecionada, maior a relevância estatística que esta região representa, se for definido um mesmo t-valor para ambos os métodos estudados, uma quantidade bem menor de regiões seria identificada para a análise multivariada. Comparando os resultados com os t-valores da tabela de *t de student* correspondentes aos 5% e 1% de significância estatística, os resultados da análise univariada ficaram relativamente próximos e em alguns casos até acima destes, indicando que uma quantidade aproximada, ou superior aos 5% e 1% dos voxels das imagens seriam selecionadas. Portanto, deve-se tomar cuidado ao se utilizar o modelo univariado para extração de informações discriminantes em imagens RM, pois como apresentado de forma teórica anteriormente e constatado nos resultados deste trabalho, devido ao problema de múltiplas comparações a quantidade de variáveis que podem ser identificadas erroneamente torna-se significativamente grande para a interpretação dos resultados. A diferença entre os resultados de cada método evidencia a importância dos espalhamentos das amostras serem levados em consideração, o que não é feito na análise univariada. Com a análise multilinear dos dados pôde-se constatar a maior dispersão das regiões destacadas pela análise univariada, quando analisadas através das regiões exclusivas de cada característica. Assim, regiões destacadas pela análise univariada podem não representar diferenças discriminantes entre os grupos, mas sim artefatos provenientes do próprio método estatístico que admite uma taxa de erro relativamente alta e não leva em conta as demais variáveis. Por estes motivos, acredita-se que a análise multivariada é mais adequada que a univariada para extração de informações discriminantes em imagens RM do cérebro humano, pois analisa o cérebro como um todo e está baseada na construção de um classificador que permite julgar se os grupos de amostras a serem avaliados podem ser separados linearmente com altas taxas de acerto.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho foram realizadas comparações visuais e quantitativas entre os resultados das extrações das diferenças mais discriminantes pelos modelos estatísticos univariado e multivariado. A extração multilinear destas informações foram realizadas para um mesmo conjunto de imagens RM do cérebro humano, com relação às características de altura, hábito de fumar, gênero, hipertensão, idade e obesidade. Inicialmente, o conjunto de amostras foi submetido a um pré-processamento, onde as imagens normalizadas foram segmentadas e suavizadas para serem analisadas com relação às intensidades dos voxels. Como visto aqui e em outros trabalhos da literatura, a normalização espacial das imagens é fundamental para reduzir ao máximo as diferenças entre as imagens sem alterá-las, e a segmentação, além de eliminar as regiões não-cerebrais, separou somente as estruturas de interesse para a análise. A suavização das imagens, normalmente utilizada em análises massivamente univariadas para minimizar os problemas de múltiplas comparações reduzindo as diferenças entre as imagens, altera a análise das estruturas cerebrais baseadas na intensidade dos voxels, principalmente onde as diferenças entre as intensidades dos voxels vizinhos são maiores, ou seja, nas extremidades de cada substância cerebral.

Para a análise multivariada, foram calculadas as taxas de classificação para cada um dos hiperplanos gerados. Estes resultados foram apresentados tanto para cada característica, como também independentemente por grupo destas características, e para cada substância cerebral. Para as taxas de classificação independente por grupo de características, observou-se na análise da substância branca que as características de gênero e idade apresentaram taxas de classificação mais equilibradas, de modo que a taxa de classificação geral destas características não superestimasse a classificação de nenhum dos grupos, como

observou-se na substância cinza para o grupo de magros. A similaridade entre os resultados das características de altura e gênero também destacam a importância de um cuidado na análise dos resultados devido a distribuição dos dados, pois como neste caso, onde a maior parte dos homens são altos (89,29%) e das mulheres são baixas (77,65%), as diferenças destacadas por uma destas características pode refletir, na verdade, diferenças referentes a outra característica.

De modo geral, observou-se que a característica de idade foi a que apresentou maior taxa de classificação (superior a 85%) e com menores diferenças entre as taxas de classificação de cada grupo, e as características de obesidade e hábito de fumar apresentaram as menores taxas de classificação (aproximadamente 70%). Dessa forma, a característica de idade conferiu maior confiabilidade para as regiões selecionadas linearmente como mais discriminantes pelos classificadores.

Na análise visual dos resultados, constatou-se novamente a influência da distribuição dos dados pela semelhança entre os resultados das características de altura e gênero. Para estas características, evidenciou-se as diferenças, principalmente, na parte superior do cortex cerebral, apresentando indícios de terem sido identificadas por variações de tamanho e/ou forma do cérebro, possivelmente causada pela variação de altura.

Como aspectos gerais das comparações visuais realizadas, pôde-se extrair pelas diferenças principais dos resultados dos 6 tipos de características analisadas, que a análise univariada detectou diferenças relacionadas às regiões centrais dos tipos de substâncias analisadas, enquanto que a análise multivariada identificou regiões associadas às regiões das extremidades da substância em questão. Com o aumento da confiabilidade das regiões identificadas, ou seja, com a redução da quantidade de voxels selecionados, as diferenças entre os resultados dos métodos se tornaram mais evidentes para a maioria dos casos.

A suavização das imagens realizada na etapa de pré-processamento está mais relacionada às limitações do modelo univariado, pois reduz a diferença entre as intensidades de um voxel com seus vizinhos, minimizando as diferenças de intensidade em uma análise voxel-a-voxel. Isso faz com que se diminua a taxa de erro tipo I. No entanto, para uma

análise que investiga todos os voxels simultaneamente, esta suavização acaba não influenciando muito em regiões onde existem realmente uma variação da intensidade dos voxels. Assim, a análise multivariada identificou a maior parte das diferenças discriminantes nas regiões associadas às extremidades da respectiva substância analisada, pois são regiões onde existem, de modo geral, uma maior variação de intensidade de uma imagem para outra.

Em alguns resultados, como evidenciado para a característica de hipertensão, onde a análise multivariada aparenta destacar uma menor quantidade de regiões que a univariada, apesar da mesma quantidade de voxels ser selecionada, a análise multivariada começa identificar regiões externas às estruturas cerebrais destacando essencialmente artefatos dessas imagens. Isso ocorre pelo fato de uma quantidade fixa de voxels ser selecionada, fazendo com que a análise multivariada destaque além das diferenças realmente significantes estatisticamente nas estruturas da substância de interesse, artefatos em regiões periféricas da imagem.

Constatou-se pela análise das diferenças exclusivas de cada característica que as regiões selecionadas representavam as diferenças mais discriminantes, pois reduzindo a quantidade de voxels selecionados de 5% para 1%, as regiões exclusivas permaneceram praticamente as mesmas para todas as características na análise multivariada, e reduziram, porém, não proporcionalmente na análise univariada. Através da extração das regiões exclusivas também observou-se que a análise univariada identificou uma quantidade considerável de regiões para todas as características, enquanto que a análise multivariada identifica poucas diferenças exclusivas, por levar em conta o cérebro como um todo e conseqüentemente identificar mais regiões coincidentes. Para as diferenças obtidas pelo modelo multivariado somente a característica de idade, que foi a que obteve melhor taxa de classificação, apresenta uma quantidade considerável de regiões exclusivas. Para a comparação de uma quantidade fixa de voxels, somente uma investigação de múltiplas características, como esta análise multilinear, permite identificar a diferença entre os espalhamentos dos voxels mais discriminantes em cada tipo de análise.

Para o tipo de análise baseada na intensidade dos voxels, observa-se uma limitação da

técnica ao impossibilitar a associação das diferenças mais discriminantes encontradas com o tipo de variação anatômica desta região, como alargamento ou estreitamento. Este tipo de morfometria permite apenas identificar que houve uma variação na escala de cinza em determinada região, para o grupo de imagens investigado.

Observou-se que a quantidade de regiões identificadas pela análise univariada foi aproximadamente igual ou inferior a quantidade de voxels que seriam selecionados pelos níveis de significância de 1% e 5%, indicando que praticamente todas as regiões destacadas seriam selecionadas com estas tolerâncias pelo teste *t*. Constatou-se que a quantidade fixa de voxels selecionados nos experimentos não subestimou a taxa de significância como, por exemplo, a de um teste *t*. Contudo, para a análise multivariada, percebe-se que para algumas características artefatos começaram a ser destacados dentre a quantidade de voxels selecionados.

Conforme mencionado no início deste trabalho, um dos problemas iniciais observados na análise das regiões de interesse em imagens do cérebro humano se deve ao fato de que a análise de regiões de interesse do cérebro pode não destacar alterações ocasionadas em outras regiões cerebrais. Por isso, fez-se necessária a análise do cérebro como um todo. No entanto, o modelo univariado nada mais faz do que realizar uma investigação das regiões de interesse, porém, abrangendo todas as regiões do cérebro, como se cada região de interesse correspondesse a um único voxel. Como o cérebro está delimitado por um volume fixo do crânio, a expansão ou contração de alguma estrutura cerebral pode ocasionar a alteração de outra estrutura, de modo que seja fundamental uma análise onde todos os voxels sejam analisados simultaneamente levando em consideração a sua correlação.

Portanto, o modelo univariado que vem sendo utilizado em muitos trabalhos para extração de informações em imagens RM deve ter os resultados investigados cuidadosamente, pois uma quantidade significativa de regiões podem ser identificadas erroneamente, simplesmente pelo problema existente no modelo estatístico utilizado, que é agravado pela alta dimensionalidade das imagens que vem aumentando com o avanço da tecnologia. Por outro lado, o modelo multivariado que considera o espalhamento das amostras e baseia-se na construção de um hiperplano para separação das amostras que melhor discriminem

os grupos investigados, permite avaliar através da taxa de classificação deste hiperplano se as informações extraídas como mais discriminantes separam linearmente os grupos de amostras com altas taxas de acerto. Por estes motivos, acredita-se que a análise multivariada é mais adequada que a univariada para extração de informações discriminantes em imagens RM do cérebro humano.

6.1 Trabalhos futuros

Baseado nas limitações das técnicas utilizadas, algumas sugestões de estudos futuros são propostas com intenção de melhorar a confiabilidade dos resultados em extração de informações discriminantes.

Uma das grandes dificuldades encontradas para a análise das imagens 3D se deve a questão de como se realiza uma comparação de imagens que tenham sido adquiridas por equipamentos distintos com variação da escala de intensidades das imagens, diferenças espaciais entre os volumes cerebrais e os diferentes tamanhos de cérebros de cada indivíduo. Neste trabalho, observou-se que a comparação baseada na intensidades dos voxels é completamente dependente de uma normalização adequada da escala de intensidades e de transformações espaciais que devem minimizar ao máximo as diferenças entre as imagens, porém, sem distorcer-las a ponto de provocar alterações nas estruturas cerebrais. Além disso, a extração de diferenças baseada na intensidade dos voxels não permite identificar o tipo de deformação, como expansão ou compressão das estruturas cerebrais. Assim, sugere-se que este tipo de extração de informações seja baseada em modelos deformáveis, como a morfometria baseada em deformação ou baseada em tensores [53, 7, 6, 11].

Com o avanço da tecnologia, vem sendo possível produzir imagens RM com resoluções cada vez maiores, alcançando maior detalhamento nos resultados das análises realizadas [14]. No entanto, a suavização realizada no pré-processamento das imagens é um processo que acaba distorcendo os dados reais, reduzindo a precisão fornecida pelos equipamentos de RM e provocando alterações principalmente em análises baseadas nas intensidades dos voxels. Para isso, sugere-se realizar a análise das imagens sem a etapa de suavização. Caso seja necessário algum tipo de tratamento para remoção de ruídos provenientes do

processo de aquisição das imagens, outras técnicas como, por exemplo, análise de Fourier com remoção das frequências mais altas podem ser utilizadas.

Ainda procurando melhorar os problemas relacionados a perda de precisão das imagens, foi visto que alguns métodos estão baseados na comparação com imagens de Atlas de referência [52, 16, 49]. No entanto, trabalhos recentes estão sendo realizados com uma quantidade maior de imagens do que as que foram utilizadas para a construção de certas imagens utilizadas amplamente como referência [25]. Estas imagens utilizadas como referência, por terem sido geradas com a resolução existente na época que foram criadas, acabam apresentando resoluções menores que a de imagens utilizadas em alguns trabalhos atuais. Assim, para técnicas que utilizam imagens de referência como, por exemplo, para normalização espacial, acaba-se perdendo precisão nos dados investigados por utilizar imagens com menor quantidade de informações e menor generalização devido a quantidade inferior de imagens utilizadas. Para isso, sugere-se uma atualização constante das imagens utilizadas como referência, a fim de aumentar a precisão destas imagens e a confiabilidade na definição das estruturas anatômicas cerebrais baseadas em um universo maior de imagens.

Quanto à melhoria para extração multilinear de informações, sugere-se a utilização de um conjunto de imagens mais homogêneo possível, de modo que cada característica investigada não tivesse uma grande quantidade de amostras de um grupo de outra característica, como, por exemplo, as características de altura e gênero investigadas neste trabalho. Para a extração de informações exclusivas de cada característica a influência de regiões coincidentes seria menor.

Como estudo sobre as discussões entre as análises globais e locais do cérebro, ou seja, as análises das regiões de interesse ou do cérebro como um todo, sugere-se a realização de um experimento que compare os resultados de uma análise do cérebro como um todo com os resultados de uma análise de várias regiões independentes, análoga às regiões de interesse. Estas regiões de interesse podem ser definidas, por exemplo, como uma grade 3D com várias regiões com dimensões iguais, de forma que reunindo todas as regiões tem-se uma análise de todas as regiões cerebrais. Assim, reunindo estas regiões de interesse,

uma investigação das regiões identificadas através de uma análise multivariada poderia ser realizada para comparar os resultados identificados por uma análise global e outra que analise o cérebro como um todo através de regiões de interesse. Isso possibilitaria investigar as possíveis diferenças referentes à correlação das variáveis das amostras. Contudo, esse estudo só faz sentido se for realizado por uma análise multivariada, pois em uma análise univariada os resultados seriam os mesmos.

Outra sugestão é o estudo da viabilidade da definição de uma quantidade de informações discriminantes que pudessem ser definidas através da taxa de classificação obtida em uma análise multivariada. Por exemplo, usar a taxa de classificação do hiperplano para indicar se alguma região cerebral pode ser destacada como diferença significativa. Isso possibilitaria a definição de uma quantidade de voxels que poderiam ser matematicamente indicados como diferenças estatisticamente relevantes tendo como base um índice de classificação das amostras, possibilitando também indicar se existe ou não alguma diferença que possa realmente discriminar os grupos.

Referências Bibliográficas

- [1] ABESO. Abeso - associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. <http://www.abeso.org.br/index.htm>, 7 2008. acessado em 15/07/2008.
- [2] N. A. O. Aguiar. Comparação entre as análises estatísticas univariada e multivariada no diagnóstico da doença cerebral de alzheimer. Dissertação de mestrado, Centro Universitário da FEI, 2007.
- [3] N. A. O. Aguiar, S. H. A. Oliveira, and C. E. Thomaz. Análise estatística multivariada de imagens cerebrais de controles e pacientes com alzheimer e transtorno obsessivo compulsivo. In Sociedade Brasileira de Computacao, editor, *VIII Workshop de Informática Médica*, volume WIM08, pages 41–50. Anais do XXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Computacao, Jul 2008.
- [4] E. J. Amaro and H. Yamashita. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Brasileira de Psiquiatria*, 23:2–3, May 2001.
- [5] P. R. Arantes, E. Amaro Junior, J. C. Bittencourt, and A. C. A. Magalhães. *Atlas de Ressonância Magnética do Crânio*. edusp, 2007.
- [6] J. Ashburner and K. J. Friston. Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage*, 11:805–821, 6 2000.
- [7] J. Ashburner, C. Hutton, R. Frackowiak, I. Johnsrude, C. Price, and K. Friston. Identifying global anatomical differences: Deformation-based morphometry. *Human Brain Mapping*, 6(5-6):348–357, Dec 1998.
- [8] M. Brett. The mni brain and the talairach atlas. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>, Oct 2006. acessado em 09/03/2009.
- [9] G. F. Bussato. *Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos*, volume 6 of *Fisiopatologia clínica*. Atheneu, 2006.
- [10] R. Casanova, R. Srikanth, A. Baer, P. J. Laurienti, J. H. Burdette, S. Hayasaka, L. Flowers, F. Wood, and J. A. Maldjian. Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *NeuroImage*, 34(1):137–143, Jan 2007.
- [11] M. C. Chiang, A. L. Reiss, M. A. Eckert, R. A. Dutton, A. D. Lee, Y. Alaghband, U. Bellugi, A. Galaburda, J. Korenberg, D.L. Mills, A.W. Toga, and P.M. Thompson. Tensor-based morphometry of the corpus callosum in williams syndrome. *11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, 11th OHBM, June 2005.

- [12] A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, and G. Marchal. Automated multi-modality image registration based on information theory. *Information Processing in Medical Imaging*, pages 263–274, 1995.
- [13] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno. Cortical surface-based analysis. i. segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2):179–94, February 1999.
- [14] C. L. Degen, M. Poggio, H. J. Mamin, C. T. Rettner, and D. Rugar. Nanoscale magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, pages 1–5, Jan 2009.
- [15] Y. Fan, H. Rao, H. Hurt, J. Giannetta, M. Korczykowski, D. Shera, B. B. Avants, J. C. Gee, J. Wang, and D. Shen. Multivariate examination of brain abnormality using both structural and functional mri. *NeuroImage*, 36(4):1189–1199, July 2007.
- [16] C. Fennema-Notestine, I. B. Ozyurt, C. P. Clark, S. Morris, A. Bischoff-Grethe, M. W. Bondi, T. L. Jernigan, B. Fischl, F. Segonne, D. W. Shattuck, R. M. Leahy, D. E. Rex, A. W. Toga, K. H. Zou, the Morphometry BIRN, and G. G. Brown. Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: Effects of diagnosis, bias correction, and slice location. *Human Brain Mapping*, Vol 27, Issue 2:99–113, Jun 2005.
- [17] R. A. Fisher. The use of multiple measures in taxonomic problems. *Annals of Eugenics*, 7:179–188, 1936.
- [18] K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, and W. Penny. *Statistical Parametric Mapping - The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- [19] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. B. Poline, C. Frith, and R. S. J. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2:189–210, 1995.
- [20] K.J. Friston. Introduction: Experimental design and statistical parametric mapping. In R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors, *Human Brain Function*. Academic Press, 2nd edition, 2003.
- [21] K. Fukunaga. *Introduction to Statistical Pattern Recognition*. Academic Press, 2 edition, 1990.
- [22] G. A. Giraldi, P. S. Rodrigues, E. C. Kitani, J. R. Sato, and C. E. Thomaz. Statistical learning approaches for discriminant features selection. *Journal of the Brazilian Computer Society*, 14:7–22, 2008.
- [23] L. H. Girardi, A. Cargnelutti Filho, and L. Storck. Erro tipo i e poder de cinco testes de comparação múltipla de médias. *Rev. Bras. Biom.*, 27(1):23–36, 2009.
- [24] P. Golland, W. E. L. Grimson, M. E. Shenton, and R. Kikinis. Detection and analysis of statistical differences in anatomical shape. *Medical Image Analysis*, 9(1):69–86, Feb 2005.

- [25] C. D. Good, I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. A. Henson, K. J. Friston, and R. S. J. Frackowiak. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, (14):21–36, May 2001.
- [26] T. A. Gould. How mri works. <http://www.howstuffworks.com/mri.htm>, maio 2008. acessado em 03/05/2008.
- [27] E. A. Graner. *Estatística*. Ed. Companhia Melhoramentos de São Paulo, Melhoramentos, São Paulo, 1966.
- [28] H. K. Hahn and H. Peitgen. The skull stripping problem in mri solved by a single 3d watershed transform. In *MICCAI '00: Proceedings of the Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 134–143, London, UK, 2000. Springer-Verlag.
- [29] G. Huang and A. T. Paes. Por dentro da estatística - posso usar o teste t de student quando preciso comparar três ou mais grupos? *einstein: Educação Continuada em Saúde*, 7(2 Pt 2):63–64, 2009.
- [30] D. P. Huttenlocher, G. A. Klanderman, and W. A. Rucklidge. Comparing images using the hausdorff distance. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 15(9):850–863, Sep 1993.
- [31] P. Jaccard. The distribution of the flora in the alpine zone. *New Phytologist*, 11(2):37–50, Feb 1912.
- [32] A. K. Jain and B. Chandrasekaran. Dimensionality and sample size considerations in pattern recognition practice. In P. R. Krishnaiah and L. N. Kanal, editors, *Handbook of Statistics*, volume 2, pages 835–855, The Netherlands, North-Holland, 1982. Eds. Amsterdam.
- [33] Y. Kawasaki, M. Suzuki, F. Kherif, T. Takahashi, S. Zhou, K. Nakamura, M. Matsui, T. Sumiyoshi, H. Seto, and M. Kurachi. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *NeuroImage*, 34(1):235–242, Jan 2007.
- [34] E. C. Kitani. Análise de discriminantes lineares para modelagem e reconstrução de imagens de faces. Dissertação de mestrado, Centro Universitário da FEI, SBC - SP, Mar 2007.
- [35] C. Laule, P. Kozlowski, E. Leung, D. K.B. Li, A. L. MacKay, and G.R. W. Moore. Myelin water imaging of multiple sclerosis at 7 t: Correlations with histopathology. *NeuroImage*, 40:1575–1580, may 2008.
- [36] R. D. Leão, J. R Sato, and C. E. Thomaz. Comparação entre as análises estatísticas univariada e multivariada para extração de informação discriminante em imagens de ressonância magnética do cérebro humano. Relatório técnico, FEI, Departamento de Engenharia Elétrica, São Bernardo do Campo, SP, Brasil, Maio 2009.
- [37] N. Lepore, C. Brun, Y. Chou, M. Chiang, R. A. Dutton, K. M. Hayashi, E. Luders, O. L. Lopez, H. J. Aizenstein, A. W. Toga, J. T. Becker, and P. M. Thompson. Generalized tensor-based morphometry of hiv/aids using multivariate statistics on

- deformation tensors. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(1):129–141, Jan 2008.
- [38] A. S. Lukic, M. N. Wernick, and S. C. Strother. An evaluation of methods for detecting brain activations from functional neuroimages. *Artificial Intelligence in Medicine*, 25(1):69–88, 2002.
- [39] J. Maintz and M. Viergever. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36, Mar 1998.
- [40] G. F. Mason, K. L. Behar, J. H. Krystal, and D. L. Rothman. Aplicações da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(Supl I):6–10, Maio 2001.
- [41] Members and collaborators of the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. Spm - statistical parametric mapping. <http://www.fl.ion.ucl.ac.uk/spm/>, Feb 2009. acessado em 09/03/2009.
- [42] J. Mourão-Miranda, A. L. W. Bokde, C. Born, H. Hampel, and M. Stetter. Classifying brain states and determining the discriminating activation patterns: Support vector machine on functional mri data. *NeuroImage*, 28(4):980–995, Dec 2005.
- [43] S. H. A. Oliveira. Análise estatística multivariada de imagens cerebrais de controle e pacientes com transtorno obsessivo compulsivo. Dissertação de mestrado, Centro Universitário da FEI, 2008.
- [44] M. G. Otaduy and C. C. Leite. Princípios físicos da ressonância magnética (rm). Depto. de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP, 2004.
- [45] H. Pilcher. Mri machine tracks brain's metabolism. <http://news.nature.com//news/2004/040920/040920-4.html>, September 2004. acessado em 29/09/2009.
- [46] E. T. Rocha, T. C. T. F. Alves, G. E. J. Garrido, C. A. Buchpiguel, R. Nitrini, and G. Bussato Filho. Novas técnicas de neuroimagem em psiquiatria: qual o potencial de aplicações na prática clínica? *Rev. Bras. Biom.*, 23(Supl I):58–60, 2001.
- [47] D. Rueckert. Image registration toolkit. <http://www.doc.ic.ac.uk/~dr/software/>, Jan 2008. acessado em 29/01/2008.
- [48] J. R. Sato, J. Mourão-Miranda, M. G. M. Martin, E. Amaro Jr., P. A. Morettin, and M. J. Brammer. The impact of functional connectivity changes on support vector machines mapping of fmri data. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1):94–104, Julho 2008.
- [49] F. Ségonne, A. M. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H. K. Hahn, and B. Fischl. A hybrid approach to the skull stripping problem in mri. *NeuroImage*, 22:1060–1075, July 2004.
- [50] D. W. Shattuck, S. R. Sandor-Leahy, K. A. Schaper, D. A. Rottenberg, and R. M. Leahy. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage*, 13:856–876, May 2001.

- [51] S. Siegel. *Estatística não-paramétrica para as Ciências do Comportamento*. McGraw-Hill Ltda, São Paulo, 1975.
- [52] S. M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17:143–155, Nov 2002.
- [53] M. Sonka and J. M. Fitzpatrick. *Handbook of Medical Imaging*, volume Volume 2. Medical Image Processing and Analysis. SPIE, 2000.
- [54] J. Talairach and P. Tournoux. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Thieme, New York, 1988.
- [55] C. E. Thomaz. *Maximum Entropy Covariance Estimate for Statistical Pattern Recognition*. Tese de doutorado, Imperial College London, 2004.
- [56] C. E. Thomaz. Visão computacional lecture 8a - lda and svm. Slide da disciplina de Tópicos Especiais de Aprendizagem do curso de Mestrado de IAAA da FEI, Nov 2007.
- [57] C. E. Thomaz, J. Boardman, S. Counsell, D. L. G. Hill, J. V. Hajnal, D. Edwards, M. A. Rutherford, D. F. Gillies, and D. Rueckert. A multivariate statistical analysis of the developing human brain in preterm infants. *Image and Vision Computing*, 25(6):981–994, Jun 2007.
- [58] C. E. Thomaz, F. L. S. Duran, G. F. Busatto, D. F. Gillies, and D. Rueckert. Multivariate statistical differences of mri samples of the human brain. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 29(2-3):95–106, Nov 2007.
- [59] C. E. Thomaz and D. F. Gillies. A maximum uncertainty lda-based approach for limited sample size problems — with application to face recognition. In *SIBGRAPI '05: Proceedings of the XVIII Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing*, pages 89–96, Washington, DC, USA, 2005. IEEE Computer Society.
- [60] C. E. Thomaz, R. D. Leão, J. R. Sato, and G. Busatto Filho. *Extracting discriminant information from neuroimages: a multivariate computational framework to analyze the whole human brain*, page 29 pp. Handbook of Neuropsychiatric Research, Nova Science, New York, accepted in October 2009. (no prelo).
- [61] W. M. K. Trochim. *The Research Methods Knowledge Base*. Atomic Dog Publishing, Cincinnati, OH, 2001.
- [62] V. N. Vapnik. *The nature of statistical learning theory*. Springer-Verlag New York, Inc., New York, NY, USA, 1995.
- [63] Z. Wang, A. R. Childress, J. Wang, and J. A. Detre. Support vector machine learning-based fmri data group analysis. *NeuroImage*, 36(4):1139–1151, July 2007.
- [64] B. D. Ward. Intracranial segmentation. Technical report, Biophysics Research Institute - Medical College of Wisconsin, 1999.
- [65] S. K. Warfield, K. H. Zou, and W. M. Wells. Simultaneous truth and performance level estimation (staple): an algorithm for the validation of image segmentation. *Medical Imaging*, 23(7):903–921, July 2004.

- [66] A. M. Winkler. Neuroimagem funcional por ressonância magnética - uma visão geral. Laboratório de Imagem e Instrumentação Eletrônica CPGEI/UTFPR, maio 2006.
- [67] U. Yoon, J. Lee, K. Im, Y. Shin, B. H. Cho, I. Y. Kim, J. S. Kwon, and S. I. Kim. Pattern classification using principal components of cortical thickness and its discriminative pattern in schizophrenia. *NeuroImage*, 34(4):1405–1415, Feb 2007.
- [68] K. H. Zou, S. K. Warfield, A. Bharatha, C. M. C. Tempany, M. R. Kaus, S. J. Haker, W. M. Wells, F. A. Jolesz, and R. Kikinis. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol*, 11(2):178–189, Feb 2004.
- [69] K. H. Zou, W. M. Wells, R. Kikinis, and S. K. Warfield. Three validation metrics for automated probabilistic image segmentation of brain tumours. *Statistics in medicine*, 23(8):1259–1282, 2004.