

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FEI

Sergio Henry Alves de Oliveira

**ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA DE IMAGENS
CEREBRAIS DE CONTROLE E PACIENTES COM
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

São Bernardo do Campo

2008

Sergio Henry Alves de Oliveira

**ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA DE IMAGENS
CEREBRAIS DE CONTROLE E PACIENTES COM
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos E. Thomaz

São Bernardo do Campo

2008

Oliveira, Sergio Henry Alves de

Análise estatística multivariada de imagens cerebrais de controle e pacientes com transtorno-obsessivo-compulsivo / Sergio Henry Alves de Oliveira – São Bernardo do Campo, 2007.

134 f. : il.

Dissertação de Mestrado - Centro Universitário da FEI.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

1. Análise Estatística Multivariada.. 2. Análise Estatística Univariada. I. Thomaz, Carlos Eduardo, orient. II. Título

CDU 519.2



APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO ATA DA BANCA JULGADORA

PGE- 10

Centro Universitário da FEI

Programa de Mestrado de Engenharia Elétrica

Candidato: Sérgio Henry Alves de Oliveira

Matrícula: 1051200

Título do Trabalho: Análise Estatística Multivariada de Imagens Cerebrais de Controle e Pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

Área de Concentração: Inteligência Artificial Aplicada à Automação

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Data da realização da prova: 3 / abril / 2008

A Banca Julgadora abaixo-assinada, atribuiu ao candidato o seguinte:

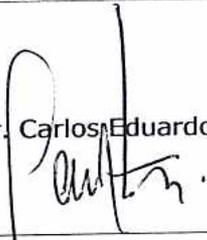
APROVADO

REPROVADO

São Bernardo do Campo, 03, 04, Jul.

MEMBROS DA BANCA JULGADORA

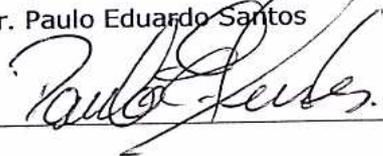
Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Ass.: 

Prof. Dr. Paulo Clemente Sallet

Ass.: 

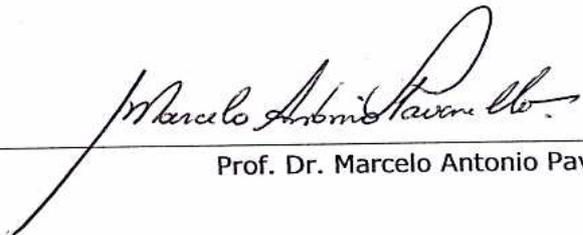
Prof. Dr. Paulo Eduardo Santos

Ass.: 

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

ENDOSSO DO ORIENTADOR APÓS A INCLUSÃO DAS
RECOMENDAÇÕES DA BANCA EXAMINADORA

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação


Prof. Dr. Marcelo Antonio Pavanello

Dedico esse trabalho à minha amada esposa Renata, minha linda São Bernardo Billie Holyday e minha família, com seu apoio, estímulo e motivação tão essenciais que me ajudaram a percorrer esse longo e árduo caminho do desenvolvimento à conclusão desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Sempre que determinamos alguns objetivos de vida, atraímos pessoas que passam a ter participação ativa e fundamental para realização destes. Neste sentido o curso de mestrado foi para mim um objetivo pessoal e profissional de profundo desenvolvimento intelectual, em que pude contar com pessoas maravilhosas que contribuíram para a realização deste sonho.

Primeiramente aos meus pais “*in memoriam*”, que mesmo não estando presentes sempre foram um estímulo para que eu desenvolvesse o academicismo, e nunca desistisse dos meus sonhos.

Ao grande amigo, professor e orientador **Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz** pelo suporte, conselhos e experiências fornecidos durante a realização deste trabalho.

Aos professores **Flávio Tonidandel, Paulo Eduardo Santos, e Reinaldo Bianchi** pelos valiosos ensinamentos transmitidos.

Aos amigos de classe **Edson Kitani** pela troca de experiências e conhecimentos, **Nelson Aguiar** companheiro de estudo e um grande amigo que pude contar durante toda essa jornada e às que virão. Aos demais colegas **Rodolfo, Luiz, Murilo, Julio, Marcel, Gerson e Leandro** pelo espírito de equipe e companheirismo.

À **Fundação Educacional Inaciana Pe. Sabóia de Medeiros** por financiar parcialmente este estudo. Aos grandes amigos da escola São Francisco de Bórgia: **Prof^a. Lúcia, Prof. Bueno** e ao meu amigo e coordenador **Prof. Roberto**, pelo grande apoio e compreensão em relação às minhas ausências.

Aos meus amigos da época de faculdade que sempre me apoiaram no sentido de nunca desistir deste sonho, entendendo as minhas ausências aos eventos sociais.

À minha maravilhosa esposa **Renata** e “filha” **Billie Holyday** além do grande suporte e compreensão pelas várias noites sem dormir e pela grande alegria que proporcionam aos dias de minha vida tornando qualquer desafio muito mais fácil de superar.

Agradeço também, com um carinho especial, o meu irmão **Joyce** e a minha irmã **Leci**, a quem tenho grande admiração e que sempre tiveram palavras de estímulos para que eu continuasse neste desafio e nunca desistisse.

Sou muito grato a todos!

“Qualquer coisa que você possa fazer ou sonhe poder fazer, comece. A ousadia possui gênio, poder e magia em seu interior”.

Goethe

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

H.Jackson Browm

“Grandes realizações não são feitas por impulso, mas por uma soma de pequenas realizações”.

Vicent Van Gogh

“A habilidade de perceber ou pensa diferente é mais importante do que a sabedoria adquirida”.

David Bohm.

RESUMO

Preocupações, dúvidas e comportamentos ritualizados são, com certeza, fenômenos necessários para a adaptação dos seres humanos e de diversas outras espécies. No momento em que estes fenômenos passam a ocorrer de maneira excessiva e disfuncional, poderemos estar diante de sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo ou, simplesmente, TOC. Esse transtorno neuropsiquiátrico crônico ocupa o quarto lugar entre os transtornos psiquiátricos mais comuns e acomete de 2% a 3% da população independentemente de sexo, raça, quociente de inteligência, estado civil, nível socioeconômico, religião ou nacionalidade. O TOC é um dos mais incapacitantes transtornos psiquiátricos e é classificado pela Organização Mundial de Saúde como uma das maiores causas de invalidez. Os sintomas de TOC em geral são indesejáveis e considerados como absurdos desprovidos de sentido pelo indivíduo em face aos seus referenciais de vida. Diversos estudos utilizando métodos de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética (RM), têm mostrado em pacientes com TOC perda da assimetria e diminuição ou expansão de certas estruturas cerebrais. Esse estudo investiga as diferenças estruturais cerebrais em imagens médicas de RM entre grupos de voluntários saudáveis e pacientes diagnosticados previamente com TOC através da abordagem estatística multivariada, proposta recentemente, formada pela composição das técnicas *Principal Component Analysis* (PCA) e *Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis* (MLDA). Em caráter comparativo utiliza-se o modelo estatístico mais comumente executado em problemas deste tipo: a análise univariada denominada *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Foi observado nos resultados experimentais de ambas as análises, a presença de anormalidades volumétricas cerebrais relevantes, ou seja, em áreas cerebrais onde realmente existem mais evidências sugestivas da fisiopatologia do TOC, tais como os gânglios da base, tálamo e putâmen. Apresenta-se também a potencialidade das abordagens estatísticas utilizadas e discute-se a possibilidade da utilização dessas ferramentas por especialistas da área médica como auxílio em eventuais pesquisas e diagnósticos do transtorno psiquiátrico em questão.

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

ABSTRACT

Concerns, doubts and behaviors ritualized are, definitely, necessary phenomena for the human beings adaptation and of other species. When these phenomena start to happen in excessive and dysfunctional way, it is possible that a human being is facing symptoms of the obsessive-compulsive disorder or, simply, OCD. This chronic psychiatric disorder occupies the fourth place among the more common psychiatric disorders and it attacks about 2% to 3% of the human population independently of sex, race, intelligence quotient, marital status, socioeconomic level, religion or nationality. The OCD is one of the most incapacitating of anxiety disorders, and has been rated as a leading cause of disability by the World Health Organization. The symptoms of TOC in general are undesirable and considered as absurdities without common sense by the subject in face to their life references. Several studies using methods of structural brain images, as the magnetic resonance imaging (MRI), have showed in patients with OCD loss of asymmetry and some decrease or expansion of certain brain structures. In this study, we investigate the structural brain differences between groups of healthy volunteers and patients previously diagnosed with OCD using MRI and a statistical multivariate approach, proposed recently, formed by the composition of the techniques Principal Component Analysis (PCA) and Maximum Lineal uncertainty Discriminant Analysis (MLDA). In order to compare our multivariate analysis, we have used a mass-univariate statistical method commonly applied in problems of brain images analysis, that is, the *Statistical Parametric Mapping* (SPM) approach. Our experimental results have indicated in both multivariate and univariate analyses the presence of relevant volumetric brain abnormalities where do exist suggestive evidences of the pathophysiology of OCD, such as the basal ganglia, thalamo, putamen. Also, we present and discuss the potentiality of using these statistical approaches to help specialists of the medical area in eventual researches and diagnoses of this psychiatric disorder.

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

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	CONCEITOS PRELIMINARES	22
2.1	ANATOMIA CEREBRAL.....	22
2.1.1	O Sistema Nervoso Humano	22
2.1.2	O Telencéfalo (Cérebro).....	24
2.1.3	O Diencefalo (Tálamo e Hipotálamo)	27
2.1.4	O Cerebelo.....	28
2.2	TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO (TOC).....	29
2.3	NEUROIMAGENS	31
2.3.1	RM- Ressonância Magnética	32
2.3.2	Equipamento de RM	34
3	METODOLOGIAS ESTATÍSTICAS	36
3.1	ANALISE ESTATÍSTICA UNIVARIADA	36
3.1.1	Modelo Linear.....	37
3.1.1.1	Modelo Linear de Duas Variáveis	37
3.1.1.2	Modelo Linear Geral	39
3.1.2	Testes de Significância	40
3.2	ANALISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA.....	44
3.2.1	Análise de Componentes Principais (PCA)	44
3.2.2	Análise de Discriminantes Lineares (LDA).....	47
3.2.2	A Metodologia PCA+MLDA	48
3.3	COMENTÁRIOS ADICIONAIS.....	52
4	EXPERIMENTOS.....	53
4.1	ESTATÍSTICA UNIVARIADA	55
4.1.1	Processamento das Imagens - Criação das imagens modelo	56
4.1.2	Pré-Processamento das Imagens	60

4.2	ESTATÍSTICA MULTIVARIADA	66
4.2.1	Normalização Espacial	66
4.2.2	Remoção do crânio e de artefatos não cerebrais das imagens normalizadas .	69
4.2.3	Transformação da imagem em vetores multidimensionais	72
4.3	COMENTÁRIOS ADICIONAIS	77
5	RESULTADOS	78
5.1	ABORDAGEM UNIVARIADA	78
5.1.1	Substância Cinzenta	78
5.1.2	Substância Branca	86
5.1.3	Líquido Céfal Raquidiano	105
5.2	ABORDAGEM MULTIVARIADA	110
5.2.1	Análise visual das diferenças estruturais das imagens	110
5.2.2	Análise de Desempenho da Classificação	119
5.3	COMENTÁRIOS ADICIONAIS	122
4	CONCLUSÃO	124
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126

LISTA DE FIGURAS

2.1: Organograma físico do sistema nervoso humano.....	22
2.2: Vista do corte sagital do encéfalo. Adaptado de:< http://www.afh.bio.br/img/Nervos36.jpg > ultimo acesso em: 19, nov. 2006.....	23
2.3: Vista do corte coronal do encéfalo, mostrando a substância cinzenta e a substância branca. Adaptado de < http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/sist_nervoso/cerebro_2.html > último acesso em: 15 set. 2006. ..	23
2.4: Visão convexa do córtex cerebral, com os quatro lobos cerebrais indicados e os principais sulcos delimitadores dos lobos. Adaptado de < http://www.geocities.com/epamjr/neuro/figura1.htm >ultimo acesso em: 30 jul. 2006.	24
2.5: Visão do Córtex Cerebral e suas funções, adaptado de: < http://www.afh.bio.br/img/cortex.gif > ultimo acesso em: 30, jul. 2006.	25
2.6: Corte longitudinal do encéfalo descrevendo os componentes dos gânglios basais, Adaptado de: BEAR, M.F., CONNORS, B.W. & PARADISO.	26
2.7: Descrição das áreas funcionais do cérebro, adaptado de: MCCRONE, JOHN; Como o Cérebro Funciona....	27
2.8: Visão do diencéfalo, Adaptado de: < http://www.monografias.com/trabajos15/Image2098.jpg > ultimo acesso em: 22 out. 2006	27
2.9: Visão interna do cerebelo. Adaptado de: www.corpohumano.hpg.ig.com.br/.../cerebelo.html ; ultimo acesso em: 21, set. 2006	29
2.10: Corte coronal do encéfalo mostrando estruturas cerebrais como os gânglios basais, Adaptado de: www.mayo.edu/fpd/home/intro.htm ; ultimo acesso em: 17 fev. 2008	31
2.11: Fundamentos físicos para a obtenção da imagem por ressonância magnética, Disponível em: < http://www.cerebromente.org.br/n13/tecnologia/ressonancia.htm > ultimo acesso em: 30, jul 2006	33
2.12: Tomógrafo de ressonância magnética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Disponível em: < http://www.fmrp.usp.br/ral > ultimo acesso em: 31 jul.2006.....	35
3.1: Gráfico com duas variáveis (Adaptado de Trochim, W. - 2000).....	37
3.2: Uma linha reta resumindo os dados das duas variáveis (Adaptado de Trochim, W. - 2000).	38
3.3: O modelo linear de duas variáveis: $y = b_0 + b_1x + e$ (Adaptado de Trochim, W. - 2000).....	38
3.4: Análise de componentes principais com os autovetores ϕ_1 e ϕ_2	46
3.5: Diagrama da Análise Multivariada PCA + MLDA (Adaptado de THOMAZ et. al., 2006) [58]	49
4.1: MRI Scanner - 1,5T modelo Gyroscan ACS, (Philips). Disponível em < http://www.osatek.net > ultimo acesso em: 05 ago. 2006.....	53
4.2: Imagens de RM normalizadas em T1 do ATLAS ICBM 452 T1. Disponível em < http://www.loni.ucla.edu/ICBM/Downloads/Downloads_452T1.shtml >último acesso em: 03 nov. de 2006	56
4.3: Transformações Lineares: A- Translação, B - Rotação, C - Zoom e D – Distorção Adaptado de http:// www.sbis.org.br /cbis/pdfs/Flavio%20Seixas%20-%20oCBIS2006v3.pdf último acesso em: 10 dez. de 2007	56

4.4: Normalização espacial da fase de criação gerada pelo SPM - Corte Axial, Coronal e Sagital.....	57
4.5: Corte Coronal, Sagital e Axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM as imagens de substância cinzenta..	58
4.6: Vista do Corte axial da imagem de RM suavizada de substância cinzenta	58
4.7: Fluxograma descrevendo as etapas da fase de criação de imagens modelos para o pré-processamento	59
4.8: Cortes axial, coronal e sagital de uma imagem de RM segmentada em substância cinzenta	60
4.9: Fluxograma descrevendo as etapas de segmentação e normalização 01/02 da fase de pré-processamento.. ..	61
4.10: Cortes axiais (segunda coluna da esquerda para a direita) da imagem normalizada segmentada em: substância cinzenta, substância branca e do líquido céfalo raquidiano.....	62
4.11: Cortes axial, coronal e sagital da imagem segmentada em substância cinzenta da figura 4.8 devidamente modulada branca..	63
4.12: Cortes axial, coronal e sagital suavizada da imagem modulada apresentada na figura 4.10.	64
4.13: Fluxograma descrevendo as etapas finais da segunda segmentação, modulação e suavização da fase de pré- processamento	65
4.14: Cortes axial, coronal e sagital suavizado da imagem modelo, para ser utilizada na normalização espacial. 67	
4.15: Cortes axial, coronal e sagital esquemático da imagem cerebral original (A), executando-se a fase de normalização espacial com a imagem somatória padrão (B) e finalmente a imagem resultante normalizada(C).....	68
4.16: Fases do processamento do BET: (A) imagem inicial normalizada; (B) histograma de intensidades da imagem estimado; (C) centro de gravidade encontrado e raio do centro do volume da esfera; (D) início do traçado do mosaico de superfície pelo centro de gravidade encontrado; (E) mosaico final traçado e ajustado ao formato do cérebro. Adaptado de S.M. SMITH. - <i>Brain Extration Tool</i> [45].	70
4.17: Cortes axial, coronal e sagital de uma neuroimagem do estudo normalizada (A) e após a remoção do crânio e artefatos não-cerebrais (B) com a utilização da ferramenta BET no software MRICro.....	71
4.18: Fluxograma descrevendo as etapas do Pré-processamento que antecedem a Análise Multivariada	71
4.19: Imagem média de todas as imagens cerebrais utilizadas.	73
4.20: Imagens dos 7 primeiros autovetores, da esquerda para direita com sua respectiva percentagem de variâncias entre as imagens analisadas.....	75
5.1: Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens de substância cinzenta para $p=0,001$	79
5.2: Corte axial, coronal e sagital ilustrando algumas diferenças estruturais estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de substância cinzenta entre os grupos de pacientes e controle para $p=0,001$	80
5.3a: Imagens do Atlas Interativo de Talarach definindo as regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Terceiro Ventrículo (área do tálamo) - (B), referente às respectivas coordenadas: (16, 16, 12) e (2, -10, 2).....	81
5.3b: Imagens do Atlas Interativo de Talarach definindo as regiões do Putâmem - (A) e do Fascículo Occipito Frontal (área do núcleo caudado) - (B), referente às respectivas coordenadas: (-24, 8, 4) e (16, 12, 16).	82

5.3c: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro do Cingulo - (A) e do Núcleo Caudado- (B), referente às respectivas coordenadas: (2, 6, 32) e (-12, 12, 6)	83
5.3d: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Hipotálamo - (B), referente às respectivas coordenadas: (-14, 6, 16) e (10, 6, -14).....	84
5.3e: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Lateral Posterior - (A) e do Giro do Cingulo - (B), referente às respectivas coordenadas: (12, -22, 14) e (-6, 16, 36).....	85
5.3f: Imagem do Atlas Interativo de Tailarach definindo a região do Giro Temporal superior - (A), referente à coordenada: (-32, 8, -28).....	86
5.4: Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens de substância branca para p=0,001.	88
5.5: Diferenças estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de substância branca entre os grupos de pacientes e controle para p=0,001	88
5.6a: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Globo Pálido Lateral - (A) e do Núcleo Lentiforme - (B), referente às respectivas coordenadas: (14, -4, 8) e (22, 0, -2).	89
5.6b: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Fascículo Occipital-Frontal - (B), referente às respectivas coordenadas: (-34, -30, 4) e (20, 30, 2).....	90
5.6c: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Fascículo Occipital-Frontal - (B), referente às respectivas coordenadas: (14, -32, 52) e (24, -8, 32).....	91
5.6d: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Fascículo Longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-18, -20, 46) e (-26, 24, 24).....	92
5.6e: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Tálamo - (A) e do Quarto Ventrículo - (B), referente às respectivas coordenadas: (10, -14, 4) e (-20, -50, -44)	93
5.6f: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Aqueduto do Mesencéfalo - (A) e do Giro Frontal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-6, -30, -30) e (-20, 48, -4).	94
5.6g: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro do Cingulo - (A) e do Fascículo Uncinado - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 34, 26) e (-36, 4, -16).....	95
5.6h: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Temporal inferior - (A) e do Cingulo - (B), referente às respectivas coordenadas: (-48, -30, -12) e (16, 40, 8)	96
5.6i: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Cingulo - (A) e do Fascículo Longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 10, 36) e (-38, 20, 18).	97
5.6j: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Clastrum - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 40, 16) e (-24, 20, 6).....	98
5.6k: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Frontal Médio - (A) e do Putâmem - (B), referente às respectivas coordenadas: (-24, 0, 40) e (26, -2, 18).....	99
5.6l: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Fascículo longitudinal Superior - (A) e do Núcleo Sub-Talâmico - (B), referente às respectivas coordenadas: (-40, -20, 28) e (8, -12, -4).....	100
5.6m: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Putâmem - (A) e do Fascículo longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (20, -8, 16) e (-40, -32, 30).....	101

5.6n: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Quarto Ventrículo - (A) e do Giro Orbital - (B) referente às respectivas coordenadas: (4, -36, -34) e (-14, 36, -12).	102
5.6o: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco caloso Marginal - (A) e do Globo Pálido lateral - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 36, 12) e (18, -4, 14).....	103
5.6p: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Cíngulo - (A) e do Fascículo Occipital Frontal - (B), referente às respectivas coordenadas: (-10, 22, 18) e (22, 26, 20).	104
5.7: Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens do líquido céfalo raquidiano para $p=0,001$	105
5.8: Diferenças estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de líquido céfalo raquidiano entre os grupos de pacientes e controle para $p=0,001$	106
5.9a: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Temporal Inferior - (A) e do Giro Frontal Médio - (B), referente às respectivas coordenadas: (70, -18, -44) e (-26, 10, 52).	107
5.9b: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Frontal Médio - (A) - A, e do Giro Temporal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-4, -2, 56) e (46, 24, -34).....	108
5.10: Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Aqueduto do Mesencéfalo - (A) e do Giro Frontal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-6, -30, -30) e (-20, 48, -4).	110
5.11: Distribuição Gaussiana da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes.	111
5.12: Corte coronal da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos do hiperplano paciente-controle pelo PCA+MLDA	112
5.13: Corte axial da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos pelo PCA+MLDA.	112
5.14: Corte sagital da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos pelo PCA+MLDA.	112
5.15: Corte coronal da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA	113
5.16: Corte axial da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA	113
5.17: Corte sagital da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA	113
5.18: Representação gráfica em destaque das imagens geradas das características mais discriminantes dos dois grupos de controle e pacientes. Sendo $M1 =$ Média Local de Pacientes, $M2 =$ Média Local Controle e $FD =$ Fronteira de Decisão.	114
5.19: Análise visual de cortes coronais, axiais e sagitais de 7 do grupo de 15 imagens de características discriminantes entre pacientes com TOC e controles classificados pelo PCA+MLDA.....	115
5.20: Corte coronal da imagem do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com a área do globo pálido (1) dos dois grupos em destaque	116

5.21: Corte axial da imagem do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com as regiões do Ventrículo Lateral (1), Núcleo Caudado (2), Putamen (3) e a área do Tálamo (4) dos dois grupos em destaque..	117
5.22: Corte sagital do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com as regiões do Giro do Cíngulo (1), Corpo Caloso (2) e Ventrículo Lateral (3) dos dois grupos em destaque..	118
5.23: Exemplo do método de validação cruzada Leave-one-out aplicado a um conjunto de N exemplos..	121
5.24: Exemplo da variação da fronteira de decisão investigando o desempenho de uma classificação através da análise ROC em conjunto com o método LOT..	121
5.25: Classificação dos resultados obtidos na análise PCA+MLDA em termos de VP, FP, FN e VN.....	122
5.26: Curva ROC para análise do desempenho da metodologia multivariada com detalhe da taxa de VN.....	123
5.27: Representação gráfica do custo computacional entre as metodologias Univariada (09:07:13) e Multivariada (03:08:29).....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Tabela com os conceitos de Hipótese nula H_0 e Hipótese alternativa H_1	42
Tabela 3.2 - Valores da tábua do teste <i>t de Student</i> [31]. (Adaptado de SIEGEL, 1981).	43
Tabela 5.1 - Resultados estatísticos relativos aos valores de <i>t de Student</i> que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças entre os grupos de pacientes e controle para imagens de substância cinzenta para $p=0,001$	79
Tabela 5.2 - Resultados Estatísticos relativos ao teste de <i>t de Student</i> que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças estruturais entre os grupos de pacientes e controle para imagens de substância branca para $p=0,001$	87
Tabela 5.3 - Resultados estatísticos relativos aos valores de <i>t de Student</i> que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças entre os grupos de pacientes e controle para imagens do líquido céfalo raquidiano para $p=0,001$	105

LISTA DE SÍMBOLOS

t	Teste de significância t .
ρ	Nível de significância ρ .
X_K^1	Média das amostras do grupo 1.
σk^1	Desvio padrão do grupo 1.
n_l	Quantidade de amostras do grupo 1.
H_o	Hipótese Nula.
H_l	Hipótese Alternativa.
K	Um determinado voxel da imagem.
N	Número de imagens cerebrais
N	Quantidade de variáveis de cada imagem
Σ	Matriz de covariância
W_{pca}	Base vetorial que maximiza a matriz de covariância.
ϕ	Autovetor.
λ	Autovalor.
S_b	Matriz de espalhamento entre as classes (inter-classes).
S_w	Matriz de espalhamento dentro de cada classe (intra-classes).
R	Razão de Fisher.
W_{lda}	Projeção ortonormal, da melhor separação linear entre os grupos de amostras.
Z_{pca}	Matriz de dados, com imagens representadas nos autovetores contidos na matriz W_{pca} .
Z_{lda}	Matriz de dados, com imagens representadas no autovetor de W_{lda} .
H	Matriz das imagens originais.
h	Média global da matriz H .
a_n	é o valor médio do voxel n .
Z	Matriz de imagens concatenadas com a média zero.
Z^T	Matriz transposta das imagens concatenadas
Φ	Matriz de autovetores
Λ	Matriz de autovalores

LISTA ABREVIATURAS

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

1 INTRODUÇÃO

Preocupações, dúvidas e comportamentos ritualizados são, com certeza, fenômenos necessários para a adaptação dos seres humanos e de diversas outras espécies. No momento em que estes fenômenos passam a ocorrer de maneira excessiva e disfuncional, poderemos estar diante de sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo ou simplesmente TOC. Esse transtorno neuropsiquiátrico crônico ocupa o quarto lugar entre os transtornos psiquiátricos mais comuns e acomete de 2% a 3% da população geral independentemente de sexo, raça, quociente de inteligência, estado civil, nível socioeconômico, religião ou nacionalidade [41]. É classificado pela Organização Mundial de Saúde entre as 10 condições médicas, de todas as especialidades, mais incapacitantes para os indivíduos atingidos [2].

Embora existam descrições deste transtorno desde o século dezoito, esta desordem cerebral ficou abandonada pelos profissionais de saúde mental e pelos meios de comunicação até recentemente, quando se acentuaram os estudos e pesquisas, principalmente nas áreas da neurociência e da psicofarmacologia, além de uma maior divulgação dos sintomas do TOC na rede social [3]. Exemplificando esse fato, temos que personalidades famosas no meio artístico, como o cantor Roberto Carlos e a atriz Luciana Vendramini, vieram a público falar abertamente do TOC e assumiram serem portadores desse transtorno. O filme “Melhor é Impossível”, vencedor de dois prêmios (Oscar), no qual o protagonista apresenta o transtorno, também teve sua importância para a divulgação deste transtorno de uma forma mais cômica. Já no filme “O Aviador” vencedor de cinco prêmios (Oscar), descrevendo a biografia do milionário texano Howard Hughes, que no início da meia-idade desenvolveu também sintomas do TOC, mostrou-se de uma forma mais real o absoluto sofrimento de seu portador, que o levaram à reclusão.

Devido à complexidade da sintomatologia do TOC associado às diversas patologias do espectro obsessivo compulsivo, a realização de um correto diagnóstico torna-se um dos aspectos mais relevantes na prática clínica. A partir das últimas décadas do século XX e até hoje, tem sido possível ampliar em muito as pesquisas sobre modelos neuroanatômicos em Psiquiatria através do uso de técnicas de neuroimagem. Com esses métodos, passou-se a delinear de forma mais detalhada os substratos cerebrais dos diferentes tipos de funções mentais em indivíduos saudáveis *in vivo*. Começaram, também, a emergir evidências neuroanatômicas mais precisas sobre as anormalidades cerebrais que podem estar presentes em grupos de pacientes portadores de transtornos psiquiátricos.

O uso da neuroimagem em psiquiatria pôde ser ampliado a partir da década de 1980, através de estudos usando a técnica de ressonância magnética (RM) do crânio. Os achados de neuroimagem por RM mais consistentes no TOC referem-se, em ordem decrescente de importância, a alterações nas regiões órbito-frontais, núcleos da base, giro do cíngulo, tálamo e córtex pré-frontal ventromedial. Portanto, tais investigações apontam quase que invariavelmente para alterações nas regiões que compõem o circuito pré-frontal-estriado-tálamo-cortical [3].

Em análises de neuroimagens por meio de RM estrutural, que é a base de estudo descrita nessa dissertação, ao se efetuar a comparação entre pacientes com transtornos psiquiátricos e voluntários saudáveis (grupo de controle), é possível mostrar alterações em determinados circuitos cerebrais. Para a caracterização dessas diferenças em estudos de RM estrutural, são necessárias técnicas de processamento de neuroimagens, as quais têm sido amplamente usadas em pesquisas psiquiátricas [29, 30, 33].

Nesse estudo, utilizando a morfometria baseada em voxel, serão comparados os resultados entre duas metodologias de análises estatísticas de neuroimagens: “Statistical Parametric Mapping” (SPM) [30] e a Análise Estatística Multivariada [34,35], sendo que ambas serão descritas mais detalhadamente nesta dissertação. O objetivo principal deste trabalho é investigar a utilização da análise de estatística multivariada, comparando com a metodologia do mapeamento estatístico univariado, para a caracterização das diferenças morfológicas entre imagens cerebrais de pacientes com TOC e as imagens de controle.

Este trabalho está organizado em seis capítulos. No próximo capítulo, capítulo 2, serão descritos alguns conceitos preliminares da anatomia cerebral e do TOC, visando a familiarização com a nomenclatura das estruturas cerebrais utilizadas neste trabalho e o transtorno neuropsiquiátrico em questão. Ainda nesse capítulo será feita uma introdução a neuroimagens por ressonância magnética estrutural e seus equipamentos. Logo em seguida, no capítulo 3, será feita uma descrição das metodologias estatísticas que serão investigadas neste trabalho. No capítulo 4, serão apresentados os experimentos realizados neste estudo que contemplam todas as etapas de análise dos dados das neuroimagens adquiridas por ressonância magnética. No capítulo 5, serão apresentados os resultados desses experimentos bem como uma análise comparativa dos mesmos. E, finalmente no capítulo 6 apresentam-se as conclusões deste trabalho assim como a descrição dos possíveis trabalhos futuros.

2 CONCEITOS PRELIMINARES

Neste capítulo, será descrito de modo sucinto a anatomia cerebral, englobando o sistema nervoso, o telencéfalo, diencefalo e o cerebelo, visando tornar mais familiares os termos neurológicos utilizados nessa dissertação, assim como serão abordadas as características e diagnóstico do transtorno neuropsiquiátrico chamado TOC. Apresenta-se também nesse capítulo uma visão introdutória de neuroimagens obtidas por RM e do equipamento de RM.

2.1 Anatomia Cerebral

2.1.1 O Sistema Nervoso Humano

O sistema nervoso humano pode ser dividido, basicamente, em duas partes principais: Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNC recebe, analisa e integra informações e é o local onde ocorre a tomada de decisões e o envio de ordens. O Sistema Nervoso Periférico carrega informações dos órgãos sensoriais para o SNC e deste último para os órgãos efetores (músculos e glândulas). A figura 2.1 ilustra um organograma físico da descrição do sistema nervoso humano.

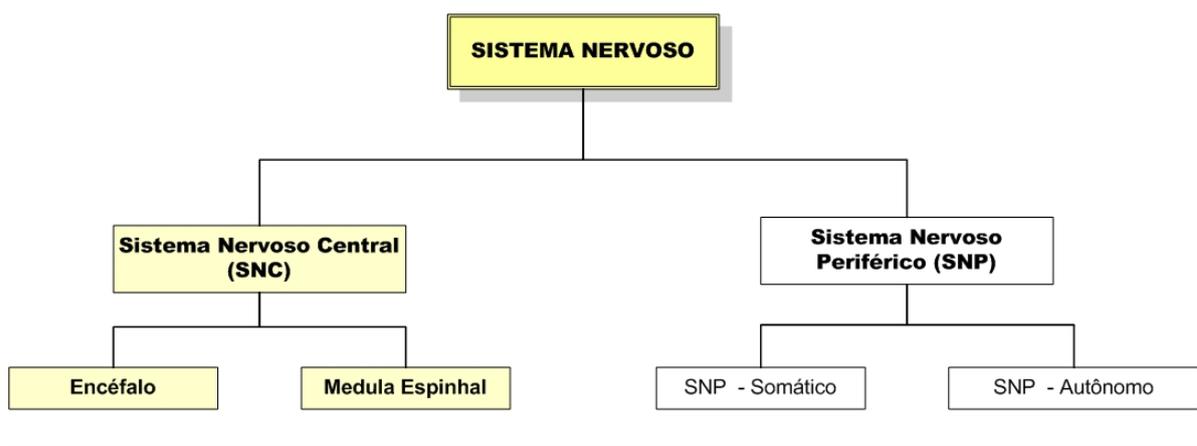


Figura 2.1: Organograma físico do sistema nervoso humano.

Pode-se dividir ainda o SNC em duas estruturas principais: o encéfalo e a medula espinhal. O encéfalo, base de estudo deste trabalho, corresponde ao telencéfalo (hemisférios cerebrais), diencefalo (tálamo e hipotálamo), cerebelo, e tronco encefálico, que se divide em:

bulbo, situado caudalmente; mesencéfalo, situado cranialmente; e ponte, situada entre ambos. A figura 2.2 apresenta uma ilustração de um encéfalo humano com suas subdivisões.

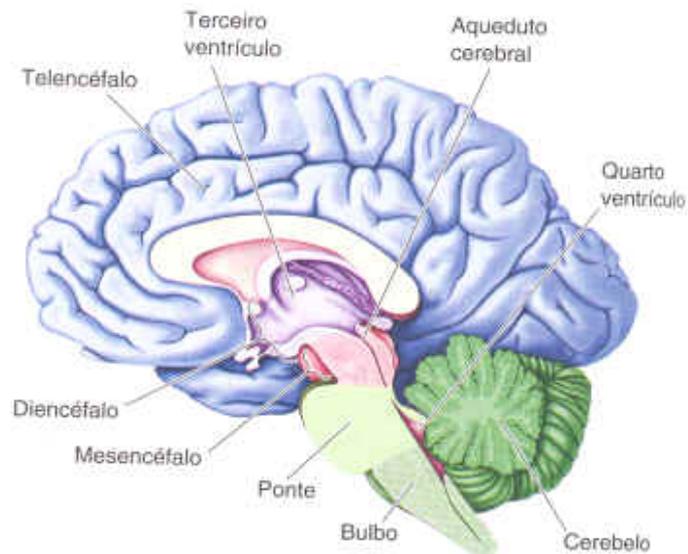


Figura 2.2: Vista do corte sagital do encéfalo. Adaptado de: <<http://www.afh.bio.br/img/Nervos36.jpg>> Último acesso em: 19, nov. 2006.

No SNC existem as chamadas substância cinzenta e substância branca. Com exceção do bulbo e da medula, a substância cinzenta ocorre mais externamente e é formada pelos corpos dos neurônios. A substância branca, por sua vez, ocorre mais internamente e forma-se pelos prolongamentos dos neurônios [3]. A figura 2.3 mostra um corte coronal do encéfalo e suas principais áreas.

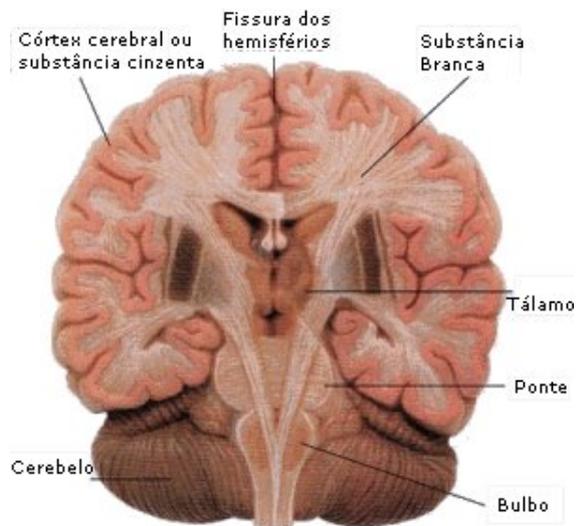


Figura 2.3: Vista do corte coronal do encéfalo, mostrando a substância cinzenta e a substância branca. Adaptado de <http://www.corpohumano.hpg.ig.com.br/sist_nervoso/cerebro/cerebro_2.html> Último acesso em: 15 set. 2006.

2.1.2 O Telencéfalo (Cérebro)

O encéfalo humano contém cerca de 35 bilhões de neurônios e pesa aproximadamente 1,4 kg [28]. O telencéfalo ou cérebro é dividido em dois hemisférios bastante desenvolvidos. Nestes, situam-se as sedes da memória e dos nervos sensitivos e motores. Entre os hemisférios, estão os ventrículos cerebrais (ventrículos laterais e terceiro ventrículo); existe ainda um quarto ventrículo, localizado mais abaixo, ao nível do tronco encefálico. Os ventrículos são reservatórios do líquido cefalorraquidiano, conhecido comumente como líquor, participando na nutrição, proteção e excreção do sistema nervoso [5, 7].

A palavra córtex vem do latim, e significa "casca". Isto porque o córtex é a camada mais externa do cérebro. A espessura do córtex cerebral varia de 2 a 6 mm. O lado esquerdo e direito do córtex cerebral são ligados por um feixe grosso de fibras nervosas chamado de corpo caloso. Os lobos são as principais divisões físicas do córtex cerebral. O lobo frontal é responsável pelo planejamento consciente e pelo controle motor. O lobo temporal tem centros importantes de memória e audição. O lobo parietal lida com os sentidos corporal e espacial e finalmente o lobo occipital direciona a visão [5, 7]. A figura 2.4 apresenta uma visão convexa do córtex cerebral, destacando os quatro lobos cerebrais e os principais sulcos delimitadores do cérebro.

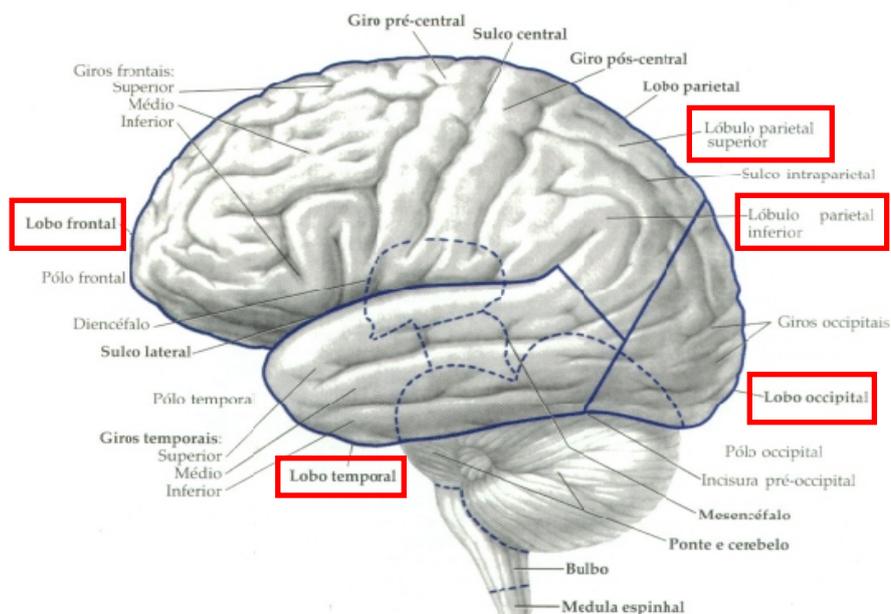


Figura 2.4: Visão convexa do córtex cerebral, com os quatro lobos cerebrais indicados e os principais sulcos delimitadores dos lobos. Adaptado de <<http://www.geocities.com/epamjr/neuro/figura1.htm>> Último acesso em: 30 jul. 2006.

O córtex cerebral está dividido em várias áreas funcionalmente distintas, sendo a maioria pertencente ao chamado neocórtex. Em seu desenvolvimento, o córtex ganha diversos sulcos a fim de permitir que o cérebro esteja suficientemente compacto para caber na caixa craniana, sendo que esta não acompanha o seu crescimento [5, 7]. Cada uma das áreas do córtex cerebral controla uma atividade específica. Por exemplo, o hipocampo, que é a região do córtex que está dobrada sobre si e possui apenas três camadas celulares e está localizado medialmente ao ventrículo lateral, desempenha um papel fundamental, mas ainda não esclarecido, na memória humana. Outro exemplo é o córtex olfativo que está localizado ventral e lateralmente ao hipocampo e apresenta duas ou três camadas celulares. Além destes é possível citar também o neocórtex que é o córtex mais complexo e separa-se do córtex olfativo mediante um sulco chamado fissura rinal, apresenta muitas camadas celulares e várias áreas sensoriais e motoras. As áreas motoras estão intimamente envolvidas com o controle do movimento voluntário [4, 5]. A figura 2.5 descreve um corte axial com uma visão do córtex cerebral, hipocampo, neocórtex, ventrículos e uma visão lateral do cérebro mostrando algumas áreas funcionais do cérebro.

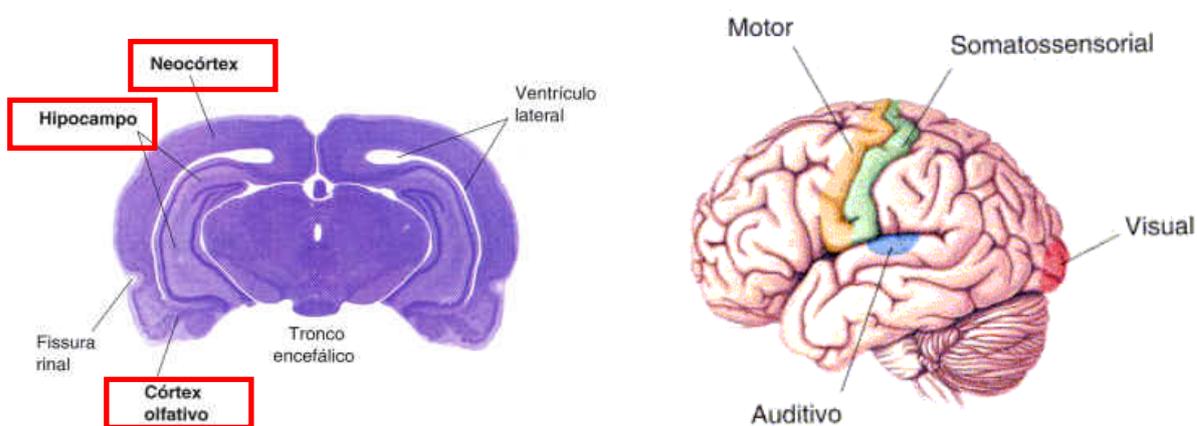


Figura 2.5: Visão do Córtex Cerebral e suas funções, adaptado de: <<http://www.afh.bio.br/img/cortex.gif>> Último acesso em: 30, jul. 2006.

A região superficial do telencéfalo, que acomoda bilhões de corpos celulares de neurônios (substância cinzenta), constitui o córtex cerebral, formado a partir da fusão das partes superficiais telencefálicas e diencefálicas. O córtex recobre um grande centro medular branco, formado por fibras axonais (substância branca). Em meio a este centro branco (nas profundezas do telencéfalo), há agrupamentos de corpos celulares neuronais que formam os núcleos (gânglios) da base ou núcleos basais - caudato, putamen, globo pálido e núcleo

subtalâmico, envolvidos em conjunto, no controle do movimento conforme mostrado na Figura 2.6 [4, 5].

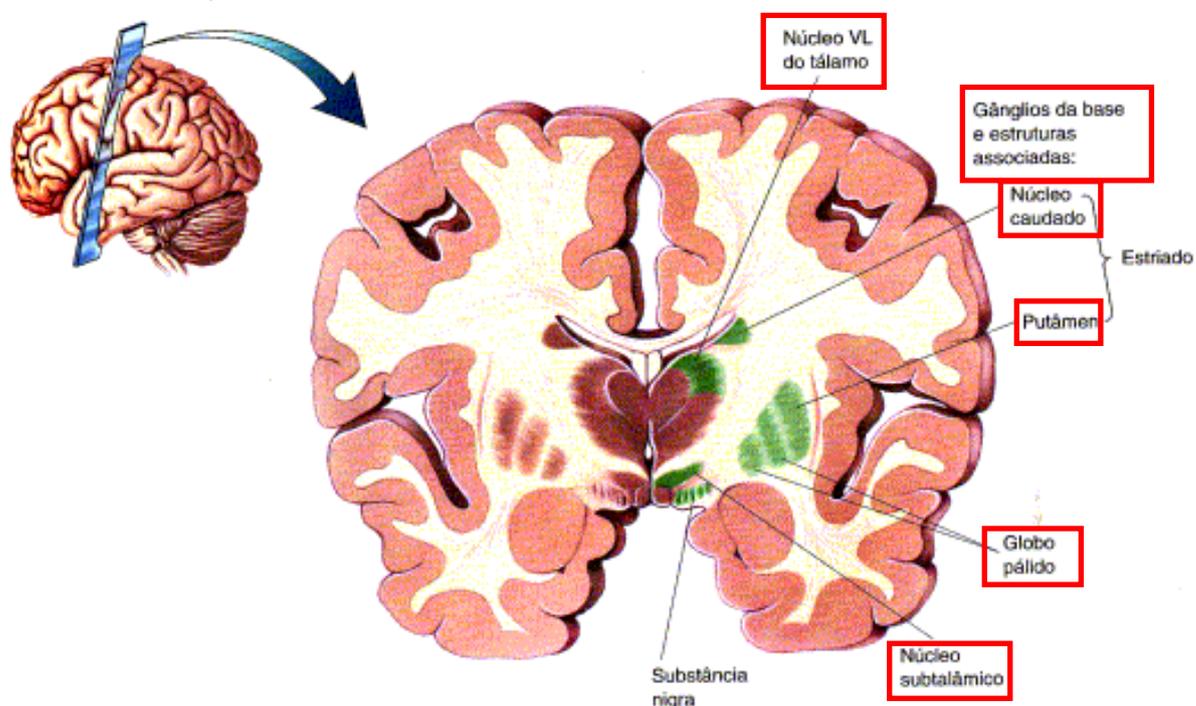


Figura 2.6 – Corte longitudinal do encéfalo descrevendo os componentes dos gânglios basais, Adaptado de: BEAR, M.F., CONNORS, B.W. & PARADISO [4].

Algumas das estruturas mais específicas das áreas dos gânglios basais relacionadas aos movimentos são: o núcleo caudato e o putâmen que, em conjunto, controlam os movimentos intencionais grosseiros do corpo (isso ocorre a nível inconsciente e consciente) além de auxiliar no controle global dos movimentos do corpo. Já o globo pálido, destacado na figura 2.6, provavelmente controla a posição das principais partes do corpo quando uma pessoa inicia um movimento complexo, por exemplo, se uma pessoa deseja executar uma função precisa com uma de suas mãos, deve primeiro colocar seu corpo numa posição apropriada e, então, contrair a musculatura do braço [4, 5,7]. Há também os núcleos subtalâmicos que antigamente eram relacionados primordialmente à execução motora, porém hoje são relacionados também a aspectos mais sofisticados do comportamento, como o comando e o planejamento motor complexo e seqüencial, aprendizagem, direcionamento cognitivo e motivacional [22]. A Figura 2.7 ilustra algumas áreas funcionais do cérebro como planejamento e comando motor, memória funcional espacial, visão e outras [5].

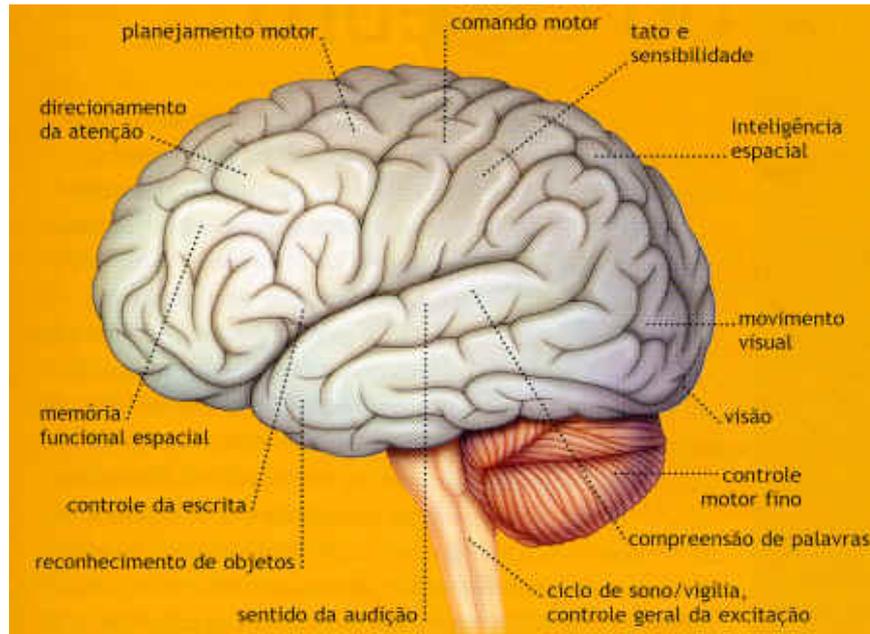


Figura 2.7 – Descrição das áreas funcionais do cérebro, adaptado de: MCCRONE, JOHN; Como o Cérebro Funciona [5].

2.1.3 O Diencefalo (Tálamo e Hipotálamo)

Todas as mensagens sensoriais, com exceção das provenientes dos receptores do olfato, passam pelo tálamo antes de atingir o córtex cerebral. Esta é uma região de substância cinzenta localizada entre o tronco encefálico e o cérebro. A figura 2.8 descreve uma visão do diencefalo e suas divisões.

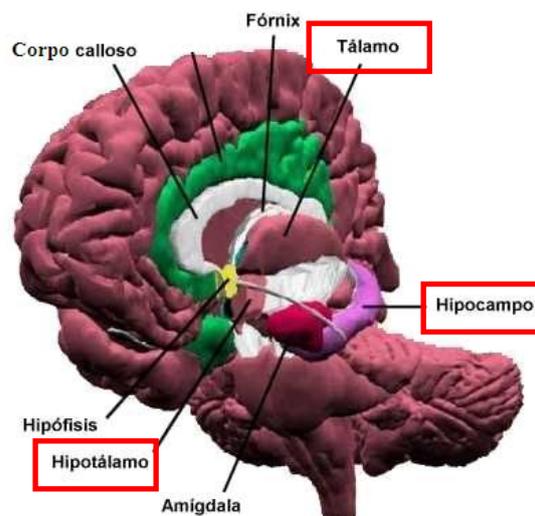


Figura 2.8 – Visão do diencefalo, Adaptado de: <<http://www.monografias.com/trabajos15/inteligencia-emocional/Image2098.jpg>> Último acesso em: 22 out. 2006.

O tálamo atua como estação retransmissora de impulsos nervosos para o córtex cerebral e é responsável pela condução dos impulsos às regiões apropriadas do cérebro onde eles devem ser processados. O tálamo também está relacionado com alterações no comportamento emocional que decorrem, não só da própria atividade, mas também de conexões com outras estruturas do sistema límbico, que é um grupo de estruturas que inclui hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo, os corpos mamilares e o giro do cíngulo. O hipocampo também é importante para a memória e o aprendizado que regula as emoções.

O hipotálamo, também constituído por substância cinzenta, é o principal centro integrador das atividades dos órgãos viscerais, sendo um dos principais responsáveis pela homeostase corporal que é o processo de regulação pelo qual um organismo mantém constante seu equilíbrio, como por exemplo, o equilíbrio de temperatura corporal e de pressão arterial. Ele faz ligação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino, atuando na ativação de diversas glândulas endócrinas. É o hipotálamo que controla a temperatura corporal, regula o apetite, o balanço de água no corpo e o sono, e está envolvido na emoção e no comportamento sexual. Tem amplas conexões com as demais áreas do prosencéfalo e com o mesencéfalo. É aceito que o hipotálamo desempenha, na verdade, um papel significativo nas emoções. Especificamente, as partes laterais parecem envolvidas com o prazer e a raiva, enquanto que a porção mediana parece mais ligada à aversão, ao desprazer e à tendência ao riso incontrolável. De um modo geral, contudo, a participação do hipotálamo é menor na criação do que na expressão dos estados emocionais [4, 5].

2.1.4 O Cerebelo

A palavra cerebelo vem do latim e significa “pequeno cérebro”. O cerebelo fica localizado ao lado do tronco encefálico. É parecido com o córtex cerebral em alguns aspectos: o cerebelo é dividido em hemisférios e tem um córtex que recobre estes hemisférios. Porém, ao contrário dos hemisférios cerebrais, o lado esquerdo do cerebelo está relacionado com os movimentos também do lado esquerdo do corpo, enquanto o lado direito, com os movimentos também do lado direito do corpo. Sua localização é primariamente um centro para o controle dos movimentos iniciados pelo córtex motor, além disso, o cerebelo possui extensivas conexões com o cérebro e a medula espinhal [4, 5, 7].

O cerebelo recebe informações do córtex motor, dos gânglios basais e de todos os estímulos enviados aos músculos. A partir das informações do córtex motor sobre os movimentos musculares que pretende executar e de informações proprioceptivas que recebe

diretamente do corpo (articulações, músculos, áreas de pressão do corpo, aparelho vestibular e olhos), avalia o movimento realmente executado. Após a comparação entre desempenho e aquilo que se teve em vista realizar, estímulos corretivos são enviados de volta ao córtex para que o desempenho real seja igual ao pretendido. Dessa forma, o cerebelo relaciona-se com os ajustes dos movimentos, equilíbrio, postura e tônus muscular que é o estado de excitabilidade do sistema nervoso que controla ou influencia os músculos esqueléticos [3, 4, 7]. A figura 2.9 descreve uma visão interna e em corte do cerebelo.

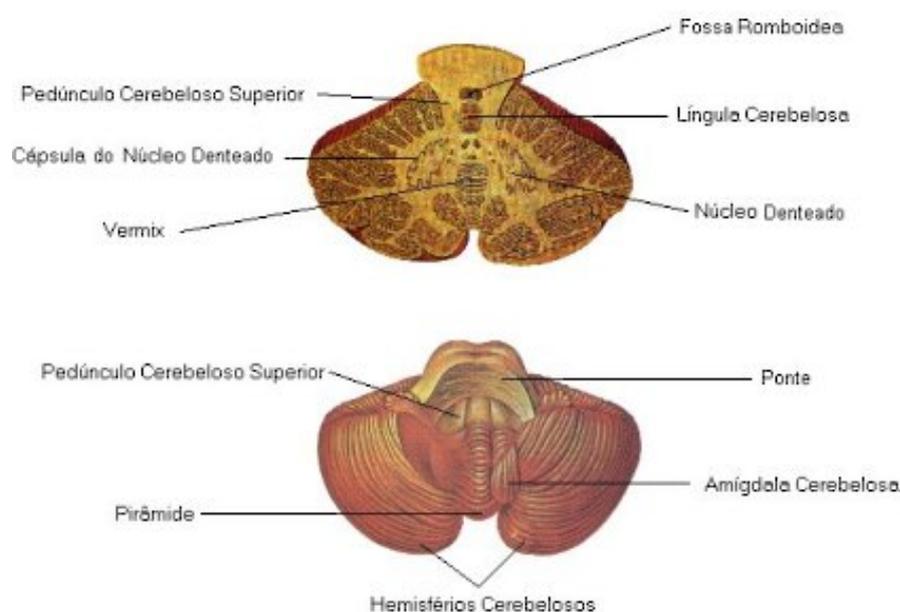


Figura 2.9 – Visão interna do cerebelo. Adaptado de: www.corpohumano.hpg.ig.com.br/.../cerebelo.html ; Último acesso em: 21, set. 2006.

2.2 O Transtorno Obsessivo Compulsivo

O Transtorno Obsessivo Compulsivo ou TOC é um transtorno mental descrito pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV) [1] como um dos chamados transtornos de ansiedade. Manifesta-se sob a forma de alterações do comportamento (rituais ou compulsões e repetições), dos pensamentos (obsessões como dúvidas e preocupações excessivas) e das emoções (medo, desconforto, aflição, culpa e depressão) [1]. Tem como principal característica a presença de obsessões: pensamentos, imagens ou impulsos que invadem a mente e que são acompanhados de ansiedade ou desconforto, e das compulsões ou rituais: comportamentos ou atos mentais voluntários e repetitivos realizados para reduzir a aflição que acompanha as obsessões. Dentre as obsessões mais comuns, por exemplo, estão as preocupações excessivas com

limpeza (obsessão) que é seguida do ato de lavar/limpar repetidamente (compulsão). Outro exemplo são as dúvidas (obsessão), que são seguidas de verificações (compulsão).

Os critérios do DSM-IV para o TOC estão divididos em basicamente duas síndromes que são as obsessões e compulsões. As obsessões estão definidas por 4 (quatro) critérios [1]. O primeiro critério corresponde aos pensamentos periódicos e persistentes, impulsos, ou imagens vivenciadas em algum momento durante o distúrbio como intrusivos e impróprios, além de causar grande ansiedade e angústia. O segundo critério é que esses pensamentos, impulsos ou imagens não são simplesmente preocupações sobre problemas da vida real. O terceiro critério é aquele que a pessoa tenta suprimir ou ignorar tais pensamentos, impulsos, imagens ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação. O quarto critério para obsessão definido pelo DSM-IV é aquele que a pessoa reconhece que os pensamentos obsessivos, impulsos, ou imagens são produtos de sua própria mente. As compulsões, por sua vez, estão definidas pelo DSM-IV por 2 (dois) critérios [1]. O primeiro critério é aquele em que a pessoa sente-se compelida a executar comportamentos repetitivos (por exemplo, lavar as mãos, colocar objetos em ordem, conferir alguma coisa) ou atos mentais (por exemplo, rezar, contar, repetir palavras silenciosamente) em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser aplicadas rigidamente. O segundo critério são atos comportamentais ou mentais que são focados em prevenir/reduzir angústia ou prevenir algum evento/situação de temor. Entretanto, estes comportamentos ou atos mentais não estão conectados de um modo realístico com o que é desejado para neutralizar ou prevenir.

Em algum ponto durante o curso do transtorno, a pessoa reconhece que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais. Este fato segundo os critérios do DSM-IV não se aplica às crianças [1]. Obsessões ou compulsões, estas que causam notável angústia, são consumidoras de tempo (mais de 1 hora por dia) ou interferem substancialmente com a rotina normal da pessoa, seja ela profissional ou acadêmica e nas atividades sociais habituais ou em relacionamentos.

Historicamente, os gânglios basais foram considerados como um regulador e modulador de atividades motoras [15,16] em relação à doença de Parkinson e Huntington, entre outros. Atualmente, a região dos gânglios basais também é estudada como uma área que participa no regulamento de emoções e comportamentos de condições psiquiátricas [17] como o TOC. O TOC apresenta uma vasta gama de sintomas refletidos em um panorama clínico bastante grande [18]. Estes sintomas parecem estar anatômica e funcionalmente distribuídos ao longo de muitas regiões cerebrais, constituindo uma quantidade contínua representada, por exemplo, por modelos neuro-anatômicos. [19,20]. No entanto, estudos baseados em

neuroimagens [21] evidenciam correlações neurais entre os sintomas de TOC e lesões nos gânglios basais, mostrado na figura 2.10.

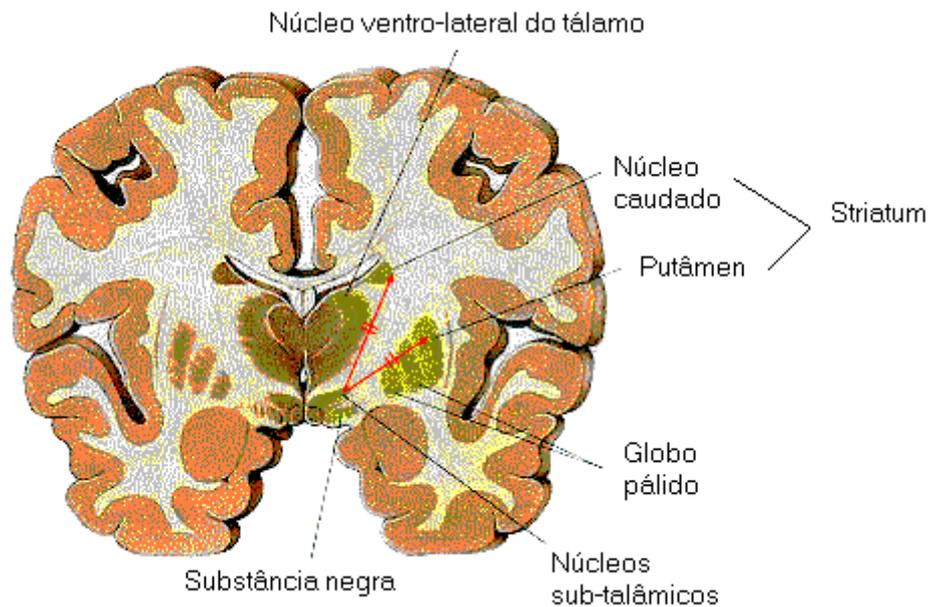


Figura 2.10 – Corte coronal do encéfalo mostrando estruturas dos gânglios basais, Adaptado de: www.mayo.edu/fpd/home/intro.htm; Último acesso em: 17 fev. 2008.

2.3 Neuroimagens

Pelo fato das funções cerebrais em seres humanos terem sido inicialmente estudadas tomando como base medidas e observações em animais, a sua extensão aos seres humanos foi impedida devido ao uso de ferramentas invasivas [11]. Como consequência, durante muito tempo, estudos de processos cognitivos limitaram-se à observação de grupos de indivíduos que haviam sofrido algum tipo de lesão cerebral. Entretanto, a grande maioria dessas lesões não era normalmente restrita a uma estrutura anatômica singular, e sua extensão compromete regiões vizinhas, impedindo conclusões definitivas. Atualmente, com o aparecimento de técnicas não-invasivas, pelo avanço das imagens médicas por tomografia computadorizada (TC) e por ressonância magnética (RM), tornou-se possível precisar a extensão da lesão do ponto de vista anatômico. Todavia, até recentemente, o estudo das funções cerebrais não era conclusivo tão somente através da análise estrutural. Surgiram, então, as neuroimagens funcionais. Dentre as principais podemos citar a tomografia por emissão de pósitrons (PET), a magnetoencefalografia (MEG) e a imagem funcional por ressonância magnética (fMRI) [11]. Neste trabalho, trata-se em mais detalhes de um tipo específico de neuroimagem: a imagem

por ressonância magnética estrutural ou simplesmente RM. Nas subseções seguintes apresenta-se uma introdução de neuroimagens e equipamentos de ressonância magnética estrutural.

2.3.1 RM – Ressonância Magnética

Gerar a imagem de um tecido significa, essencialmente, mapear alguma característica física de diferentes porções dele. Por sua vez, qualquer imagem digital é formada por um número finito de elementos, onde cada elemento é denominado pixel (corresponde a um elemento único da imagem e geralmente denota um ponto da tela do computador). Assim, podemos representá-las por matrizes, em que o número de linhas e de colunas indica o tamanho da imagem. No caso de uma representação volumétrica, em três dimensões, os elementos fundamentais constituintes da imagem são denominados voxel [9, 10].

Cada um dos pixels da imagem tem associado um valor, que traduz a intensidade luminosa daquele ponto. O contraste de uma imagem refere-se à representação gráfica de diferentes regiões apresentadas por diferentes intensidades [11]. Uma fotografia em tons de cinza apresenta características únicas, distinguindo regiões de alta luminosidade, com pontos mais próximos ao branco, das de pouca luminosidade, caracterizadas por pontos mais próximos do preto. Qualquer outra situação de luminosidade intermediária é representada por pixels em tons de cinza. Esse é também o caso da grande maioria das imagens médicas. É possível definir, com base em características físicas específicas de um determinado tecido, se ele pertence a uma região de alto contraste (próximo ao branco) ou de baixo contraste (próximo ao preto) [10].

A idéia de se utilizar a ressonância magnética na formação de imagens, constituindo o que hoje é conhecido como RM, foi primeiramente proposta pelo químico americano Paul Christian Lauterbur, em 1973 [10]. Poucos anos antes de Lauterbur, Damadian [9] observara que tecidos tumorais exibem características de tempos de relaxação mais longos que tecidos normais, propondo a utilização da RM na detecção de câncer. Tinha início a geração de imagens por ressonância magnética.

A técnica de ressonância magnética fundamenta-se em três etapas: alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência. O alinhamento se refere à propriedade magnética de núcleos de alguns átomos, que tendem a se orientar de modo paralelo a um campo magnético exemplificado como uma bússola em relação ao campo magnético da terra. Por razões físicas e principalmente pela abundância, o núcleo de hidrogênio (próton) é o elemento utilizado para

produzir imagens de seres biológicos. De modo que, para que esses átomos sejam orientados numa certa direção, é necessário um intenso campo magnético, cerca de 1,5 Tesla (30 mil vezes mais intenso que o campo magnético da terra). Na etapa de excitação, sabe-se que cada núcleo de hidrogênio vibra em uma determinada frequência proporcional ao campo magnético em que está localizado. A figura 2.10 ilustra essas etapas para a obtenção da imagem por ressonância magnética. Assim, em 1,5 Teslas, o hidrogênio tem frequência conhecida de 63,8 MHz, o aparelho emite então uma onda eletromagnética nessa mesma frequência. Existe uma transferência de energia da onda emitida pelo equipamento para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância. A etapa de detecção de radiofrequência é aquela em que os núcleos de hidrogênio que receberam a energia transferida tornaram-se instáveis. Ao retornar ao estado habitual, eles emitem ondas eletromagnéticas na mesma frequência de 63,8 MHz. Então finalmente o equipamento detecta essas ondas e determina a posição no espaço e a intensidade da energia. Essa intensidade é mostrada como um *highlight* na imagem, sendo utilizada a nomenclatura de intensidade de sinal [23].

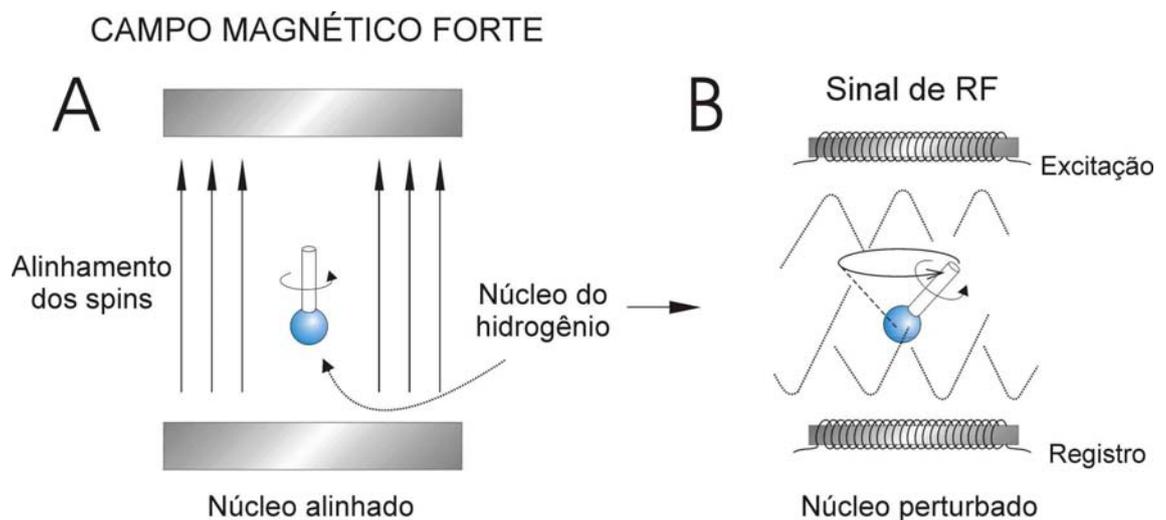


Figura 2.10: Fundamentos físicos para a obtenção da imagem por ressonância magnética, Disponível em: <<http://www.cerebromente.org.br/n13/tecnologia/ressonancia.htm>> Último acesso em: 30, jul 2006.

O núcleo atômico, tendo absorvido energia pelas ondas de rádio aplicadas externamente, libera esta energia como um sinal ao retornar ao seu estado de menor energia. A taxa com a qual um núcleo volta ao seu estado de energia mais baixa é chamada de relaxação e é inicialmente descrita por sua constante de tempo T. Há dois tipos de relaxação de importância em RM: relaxação “spin-lattice” (rotação-quadratura) ou T1 e relaxação “spin-spin” (rotação-rotação) ou T2. Para um átomo em particular, esses tempos de relaxação variam de composto para composto [9, 10, 11]. Por exemplo, o hidrogênio tem um tempo de

relaxação muito mais curto em lipídios (ou gorduras) do que na água. Tempos de relaxação podem também variar de acordo com a condição local do tecido, tais como, água no fluido cerebrospinal e água no parênquima cerebral. Note que como os tempos de relaxação são influenciados pelas condições locais do tecido, ao enfatizar um tempo de relaxação na imagem pode-se tanto discriminar entre tecidos normais de várias composições, como também limitar alterações estruturais do tecido causadas por processos patológicos. Por exemplo, a diferença entre substâncias branca e cinzenta é melhor visualizada por imagens que enfatizam T1, enquanto o fluido cerebrospinal é bastante visível em imagens que enfatizam T2. Imagens podem ser geradas para visualizar tanto a distribuição de um tempo específico de relaxação quanto à concentração real de um núcleo atômico em particular. Em RM melhores contrastes são obtidos para as imagens representando tecidos com tempo de relaxação diferente do que diferentes concentrações de prótons.

No cérebro, o núcleo do átomo de hidrogênio da água é a principal fonte de sinal na RM. A leitura do sinal em momentos distintos permite visualizar diferencialmente substância cinzenta de substância branca e de fluido cerebrospinal. Ossos densos, que contém pouca água, são invisíveis em tais imagens [10].

A RM vem então se tornando uma das mais eficientes técnicas de imagem, devido a sua excelente resolução espacial e capacidade de mapear detalhes de contraste em diferentes tecidos do corpo humano. Além de ser uma ferramenta clínica poderosíssima, ainda tem causado um grande impacto na pesquisa básica [9, 10]. Além disso, as imagens de RM têm maior capacidade de mostrar diferentes estruturas no cérebro e têm facilidade em mostrar mínimas alterações na maioria das doenças. As alterações morfológicas são mais facilmente avaliadas do que em imagens de tomografia computadorizada, bem como há maior sensibilidade para doenças desmielinizantes e processos infiltrativos. É também possível avaliar estruturas como hipocampos, núcleos da base e cerebelo (o qual é de difícil avaliação na tomografia computadorizada) – em alguns casos necessários para pesquisa de transtornos mentais [10,23].

2.3.2 Equipamento de RM

Vários processos são desencadeados para a geração dessas imagens sendo necessário o envolvimento de diversos dispositivos. É possível, esquematicamente, dividir a aparelhagem necessária em quatro partes principais: bobina geradora do campo homogêneo, bobinas de gradiente de campo, transmissores e receptores de ondas de radiofrequência, e um sistema

computacional para a geração e processamento das imagens [11]. Um tomógrafo hospitalar típico para a geração de imagens por ressonância magnética nuclear é apresentado na figura 2.11.



Figura 2.11: Tomógrafo de ressonância magnética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. , Disponível em: < <http://www.fmrp.usp.br/ral> > Último acesso em: 31 jul.2006.

Uma das maiores vantagens de exames de RM sobre outras modalidades de imagem médica está relacionada à segurança. Ao contrário do contato com radiação ionizante, como raios-X, poucos são os indícios de que a exposição de seres humanos a campos magnéticos, mesmo intensos, traga prejuízos ao organismo. Mesmo assim, vários cuidados e precauções devem ser tomados antes da realização de um exame de RM. O paciente que é submetido à técnica está exposto a três formas de radiação: o campo magnético estático, os gradientes de campo magnético e os pulsos de rádio frequência [8].

No próximo capítulo, capítulo 3, será feita uma descrição das metodologias estatísticas que serão investigadas neste trabalho.

3 METODOLOGIAS ESTATÍSTICAS

Em qualquer decisão a ser tomada, sempre é levado em conta um grande número de fatores. Obviamente nem todos estes fatores pesam da mesma maneira na hora de uma escolha. Às vezes, por ser tomada uma decisão usando a intuição, não são identificados de maneira sistemática estes fatores. Ou seja, não identificamos quais as variáveis que afetaram a nossa decisão [65].

O que modernamente se conhece como Ciência Estatística, ou simplesmente Estatística, é um conjunto de técnicas e métodos de pesquisa que envolve o planejamento do experimento a ser realizado, a coleta qualificada dos dados, a inferência, o processamento, a análise e a disseminação das informações. O desenvolvimento e o aperfeiçoamento de técnicas estatísticas de obtenção e análise de informações permitem o controle e o estudo adequado de fenômenos, fatos, eventos e ocorrências em diversas áreas do conhecimento. Podemos dizer então que a estatística tem por objetivo fornecer métodos e técnicas para lidarmos, racionalmente, com situações sujeitas a incertezas [65].

Nesta seção será feita uma descrição das metodologias estatísticas que foram investigadas neste trabalho. Essas metodologias, que serão explicadas mais detalhadamente a seguir, são basicamente as análises estatísticas univariada e multivariada.

3.1 Análise Estatística Univariada

A universalidade das explicações científicas implica em um tipo de padronização metodológica, ou seja, uma avaliação estatística dessas variáveis, para reduzi-las, explorá-las e finalmente inferir sobre seu comportamento. A metodologia estatística univariada procura fazer inferências sobre a realidade reduzindo o número de variáveis e trabalhando com cada uma de maneira isolada [31,65].

Essa análise estatística engloba diversas técnicas, tais como: o teste *t* de *Student*, a regressão linear, a correlação linear, entre outros [30]. No estudo em questão foi utilizado o programa de computador *Statistical Parametric Mapping* (SPM2) [30], utilizando a análise estatística univariada. Esse software vem sendo difundido nas análises cerebrais utilizando a técnica estatística univariada que verifica cada voxel das neuroimagens de modo individual e ainda compara a média do voxel de um grupo com a média do outro grupo de imagens, possibilitando assim a identificação de diferenças entre os grupos de estudo [30]. As técnicas investigadas são baseadas em modelos lineares, então somente serão encontradas as

diferenças entre os grupos que forem linearmente separáveis. A seguir, serão descritas brevemente o Modelo Linear Geral e o teste de significância t que compreende conceitos como o nível de significância p e a hipótese nula, que foram as técnicas univariadas utilizadas neste trabalho [31].

3.1.1 Modelo Linear

O Modelo Linear Geral (MLG) é responsável pela maioria das análises estatísticas que são usadas em pesquisa aplicada e social. É a base para o teste t de Student, análise de variância (ANOVA), covariância (ANCOVA), regressão, e muitos dos métodos multivariados inclusive análise fatorial, de agrupamento, escalonamento multidimensional, função discriminante, correlação canônica, e outros [66].

3.1.1.1 Modelo Linear de Duas Variáveis

Para uma melhor compreensão do MLG será descrito o caso de duas variáveis conforme mostrado na figura 3.1. Estas podem ser duas variáveis contínuas quaisquer, que no exemplo abaixo serão analisadas como dados iniciais (eixo x) e dados finais (eixo y) de um indivíduo. O padrão mostra claramente uma relação positiva porque, em geral, os indivíduos com valores de dados iniciais mais altos também têm seus dados finais altos, e vice-versa [67].

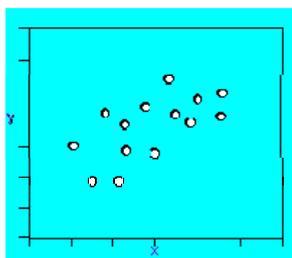


Figura 3.1 – Gráfico com duas variáveis (Adaptado de Trochim, W. - 2000).

A meta em nossa análise de dados é resumir ou descrever o que está acontecendo nos dados das duas variáveis delineados na figura 3.1. Como seria possível resumir melhor estes dados? A figura 3.2 mostra que uma linha reta traçada através da "nuvem" de pontos de dados descreveria o padrão efetivo no gráfico de duas variáveis. Embora a linha não descreva nenhum ponto específico perfeitamente (porque nenhum ponto cai precisamente na linha), ela

descreve o padrão com precisão nos dados. Quando é ajustada uma reta para os dados, está sendo usado o que chamamos de modelo linear. O termo "linear" recorre ao fato que nós estamos ajustando uma reta. O termo "modelo" recorre à equação que resume a reta ajustada. Uma reta como a mostrada na Figura 3.2 é chamada freqüentemente de reta de regressão e a análise que a produz é chamada freqüentemente de análise de regressão [67].

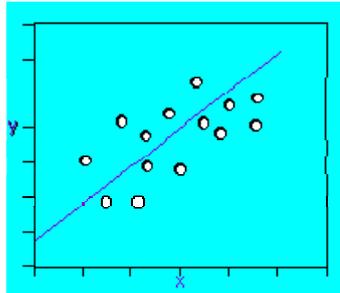


Figura 3.2. Uma linha reta resumindo os dados das duas variáveis (Adaptado de Trochim, W. - 2000).

Abaixo é mostrada a equação que é chamada de equação geral da reta:

$$y = b_0 + b_1x, \quad \text{Equação 3. 1}$$

onde:

- y é o resultado, ou seja, a variável do eixo y ;
- x é o dado inicial, ou seja, a variável do eixo x ;
- b_0 é o valor de y quando $x=0$;
- b_1 é a inclinação da reta.

A inclinação da reta é a mudança no resultado dadas as unidades iniciais. Como mencionado acima, esta equação não se ajusta à "nuvem" de pontos da figura 3.1 perfeitamente. Se o fizesse, todo ponto cairia na linha. Será preciso um componente a mais para descrever o modo que esta linha é ajustada ao gráfico das duas variáveis [67].

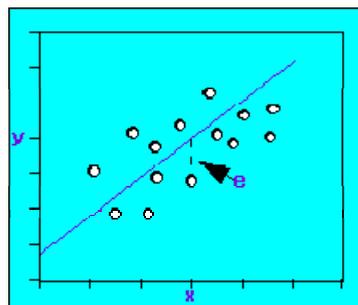


Figura 3.3. O modelo linear de duas variáveis: $y = b_0 + b_1x + e$ (Adaptado de Trochim, W. - 2000).

A figura 3.3 mostra a equação para o modelo linear de duas variáveis. O componente que foi acrescentado a equação é um termo de erro, e que descreve a distância vertical da reta para cada ponto. Este termo é chamado "erro" porque é o grau de quanto a reta está erroneamente descrevendo cada ponto. Quando nós ajustamos o modelo linear de duas variáveis a nossos dados, nós temos dados de x e y para cada item de nosso estudo. Nós introduzimos estes pares de valores e calculamos os valores de b_0 e b_1 e conseqüentemente estimamos a reta que melhor descreve a distribuição linear bi-variável [67], conforme mostrado anteriormente pela figura 3.2.

Pode-se pensar na reta de regressão linear de duas variáveis como qualquer outra estatística descritiva. Ela está simplesmente descrevendo a relação entre duas variáveis como uma média que descreve a tendência central de uma única variável. E, da mesma maneira que a média não representa todo valor com precisão em uma distribuição, a reta de regressão não representa todo valor com precisão na distribuição de duas variáveis. Estas metodologias são utilizadas porque elas mostram os padrões gerais em nossos dados e nos permitem descrever estes padrões de modos mais concisos em que é permitido mostrando uma distribuição inteira [67].

3.1.1.2 Modelo Linear Geral

Dada esta breve introdução ao caso de duas variáveis, é possível estender esse modelo para seu caso geral. Essencialmente o MLG pode ser descrito de forma análoga ao modelo de duas variáveis mostrado anteriormente como uma equação na figura 3.3. Mas a grande diferença é que cada um dos quatro termos, no MLG, pode representar um conjunto de variáveis, não somente um único [67, 68,69]. Assim, o modelo linear geral pode ser escrito como mostrado na equação 3.2 a seguir:

$$y = b_0 + bx + e, \quad \text{Equação 3. 2}$$

onde:

- y é um conjunto de variáveis de resultado;
- x é um conjunto de variáveis iniciais ou covariâncias;
- b_0 é o conjunto de valores de cada y quando cada $x = 0$;
- b é um conjunto de coeficientes, um cada para cada x.

É possível vermos que este modelo nos permite incluir uma quantidade enorme de informação. Se o estudo tiver variáveis múltiplas de resultado, podemos incluí-los como um conjunto de valores de y . Se tivermos dados iniciais múltiplos, nós podemos os incluir como um conjunto de valores de x . Para cada valor de x nós calculamos um valor de b que representa uma relação de (x,y) . As estimativas destes valores de b , e a prova estatística destas estimativas, é o que nos permite testar hipóteses de pesquisa específicas sobre relações entre variáveis ou diferenças entre grupos [67, 68, 69].

O MLG nos permite resumir uma grande variedade de resultados de pesquisa. O problema principal para quem usa o MLG é especificar o modelo que resume melhor os dados para um estudo. Sendo assim o MLG é uma das ferramentas mais importantes na análise estatística de dados [67].

Nos experimentos descritos nesse estudo, o modelo linear pôde ser utilizado comparando grupos de imagens, independentemente da diferença de quantidade de amostras para cada grupo, ou seja, a análise feita comparando um voxel do primeiro grupo inteiro, com o mesmo voxel do segundo grupo inteiro. Cada grupo de amostras deste estudo é formado respectivamente por 18 neuroimagens de pacientes e 14 neuroimagens de controles. A meta da utilização do MLG é identificar as diferenças em cada voxel entre os dois grupos, então para isso utilizaram-se os testes de significância descritos a seguir.

3.1.2 Testes de Significância

A metodologia estatística univariada realizada pelo método SPM estuda individualmente cada voxel e verifica a significância das diferenças entre os grupos de neuroimagens de pacientes e controle para cada voxel analisado.

Como exemplo para o estudo em questão, sejam μ_v^{toc} e μ_v^c as médias dos grupos de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo e controles respectivamente, e σ_v^{toc} e σ_v^c os desvios padrões de cada grupo, onde v representa um determinado voxel da imagem. O desvio padrão ponderado σ_v de todas as amostras pode ser definido pela equação 3.3 abaixo [31]:

$$\sigma_v = \sqrt{\frac{(n_{toc} - 1)(\sigma_v^{toc})^2 + (n_c - 1)(\sigma_v^c)^2}{n_{toc} + n_c - 2}}, \quad \text{Equação 3. 3}$$

onde n_{toc} e n_c representam o número de amostras de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo e de controles, respectivamente.

O grau de liberdade (gl) deste tipo de análise estatística é dado pelo número de grupos existentes na análise subtraído da quantidade de amostras. Neste estudo o grau de liberdade encontrado foi igual a 30, pois:

$$gl = (18+14) - 2 \Rightarrow 30$$

(18 neuroimagens de pacientes + 14 neuroimagens de controles) – 2 grupos

É possível quantificarmos se um determinado voxel é significativamente diferente entre os dois grupos de interesse [31], utilizando-se a equação 3.4 abaixo [31]:

$$t_v = \frac{\mu_v^{toc} - \mu_v^c}{\sigma_v \sqrt{\frac{1}{n_c} + \frac{1}{n_{toc}}}}. \quad \text{Equação 3. 4}$$

Para verificar se as diferenças entre os voxels das amostras t_v são estatisticamente relevantes, compara-se esse valor para um dado nível de significância com a tábua de valores da distribuição t de *Student*. O nível de significância ρ serve para afirmar o nível de certeza que o resultado de t_v oferece. Quanto menor o valor de ρ , mais confiável será o valor de t_v , embora não haja nenhuma regra para determinar o valor ótimo de ρ . Por exemplo, visando obtermos a porcentagem de 99,9% de certeza que as diferenças encontradas não são devidas ao acaso ou ruído, escolhemos o nível de significância bilateral $\rho = 0,001$ para os experimentos de metodologia univariada que são descritos no próximo capítulo.

Além da distribuição t de *Student* e o nível de significância ρ , utiliza-se também o conceito de hipótese nula [31] para comparação dos resultados obtidos, e assim ser possível a aceitação ou rejeição estatística do resultado. Para que um resultado obtido seja válido, temos de efetuar a prova que a hipótese nula (H_0) está errada e a hipótese alternativa (H_1) está correta. H_0 ocorre quando não existem diferenças entre as amostras dos dois grupos analisados e é formulada usualmente com o propósito de ser rejeitada. Se for rejeitada pode-se aceitar a hipótese alternativa (H_1). A hipótese alternativa é a definição operacional da hipótese de pesquisa do pesquisador. A hipótese de pesquisa é a predição deduzida da teoria que está sendo comprovada. Porém neste teste de hipóteses, dois tipos de erros podem ser cometidos ao formularmos uma decisão sobre H_0 . O primeiro, chamado de erro de tipo I, consiste em rejeitar H_0 quando ela é verdadeira. O segundo, erro de tipo II, consiste em aceitar H_0 quando ela é falsa [31].

H_0 : Grupo de pacientes = Grupo de controle ou H_0 : Grupo de pacientes – Grupo de controle = 0

H_1 : Grupo de pacientes \neq Grupo de controle ou H_1 : Grupo de pacientes – Grupo de controle \neq 0

Tabela 3.1 – Tabela com os conceitos de Hipótese nula H_0 e Hipótese alternativa H_1 .

Com base nos valores de ρ e de gl, e utilizando-se o conceito de hipótese nula, verifica-se então se o valor de t de *Student* é estatisticamente relevante, por meio da comparação deste valor para um dado nível de significância, com a tábua de valores da distribuição t [31]. O exemplo abaixo mostra com valores hipotéticos esse cálculo.

Exemplo 3.1: Comparar o voxel de número 7 entre as imagens de dois grupos (A e B), sendo que o grupo A é composto por 17 imagens e o grupo B é composto por 13 imagens. O nível de certeza esperado é de 98%, ou seja, $\rho = 0,02$. Assim, dados $\mu_v^A = 0,7$; $\mu_v^B = 0,4$; $\sigma_7^A = 0,35$; $\sigma_7^B = 0,25$; $n_A=17$; $n_B=13$, tem-se para o desvio padrão ponderado, descrito anteriormente na equação 3.3, o valor:

$$\sigma_7 = \sqrt{\frac{(17-1)(0,35)^2 + (13-1)(0,25)^2}{17+13-2}} = \sqrt{\frac{2,71}{28}} = 0,311.$$

Calcula-se então, utilizando a equação 3.4, o quão diferente esse voxel 7 é entre os dois grupos analisados, ou seja,

$$t_7 = \frac{0,7 - 0,4}{0,311 \sqrt{\frac{1}{17} + \frac{1}{13}}} = 2,618.$$

Com o grau de liberdade igual a 28, pois $[(n_A + n_B) - 2] = 28$, compara-se o valor de 2,618 com o valor existente na tabela de t de *Student* para $\rho=0,02$, conforme ilustrado na tabela 3.2. Como o valor obtido é maior do que o mostrado na tabela ($2,618 > 2,467$), pode-se dizer que a diferença encontrada em relação à média dos grupos do determinado voxel analisado (voxel nº 7) é estatisticamente relevante. Em outras palavras, a diferença encontrada deve ser considerada relevante na análise das amostras do exemplo em questão.

Tábua do teste <i>t</i>						
<i>Graus de Liberdade (gl)</i>	Nível de significância para prova bilateral					
	0,200	0,100	0,050	0,020	0,010	0,001
1	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	1,886	2,920	4,303	6,695	9,925	3,598
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	2,494	2,797	3,745
25	1,315	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	1,315	1,706	2,056	2,474	2,779	3,707
27	1,314	1,703	2,052	2,473	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

Tabela 3.2 – Valores da tábua do teste *t de Student* [31]. (Adaptado de SIEGEL, 1981).

3.2 Análise Estatística Multivariada

Neste estudo, o uso da análise multivariada visa à comparação de todos os voxels das neuroimagens de RM entre 2 grupos simultaneamente. Foram utilizadas duas metodologias estatísticas multivariadas denominadas: *Principal Component Analysis* (PCA) que é a análise de componentes principais e a *Linear Discriminant Analysis* (LDA) que é a análise de discriminantes lineares. A metodologia utilizada neste estudo é uma combinação dessas duas técnicas de análise multivariada.

3.2.1 Análise de Componentes Principais (PCA)

A técnica de Análise de Componentes Principais ou *Principal Component Analysis* (PCA) [40] é utilizada quando se deseja explicar a matriz de variâncias e covariâncias de um conjunto de variáveis através de poucas combinações lineares destas variáveis, cujos objetivos gerais são a redução da dimensionalidade dos dados e sua interpretação. Essa análise permite que as informações significativas contidas, no caso, em um conjunto de imagens, sejam representadas em um espaço de menores dimensões. A extração destas características é possibilitada pela determinação das direções no espaço original de modos de variação dos dados nas quais as amostras exibem maior variância. Os dados são então projetados nesse subespaço de menor dimensão, produzindo a redução dimensional desejada. Em problemas onde o número de amostras é bem maior que o número de variáveis, o número de componentes é sempre igual ao número de variáveis. No entanto algumas poucas componentes principais são responsáveis por grande parte da explicação da variância total do conjunto de variáveis.

A análise de componentes principais é, portanto, uma técnica de transformação de variáveis. Se cada variável medida pode ser considerada como um eixo de variabilidade, estando usualmente correlacionada com outras variáveis, esta análise transforma os dados de tal modo a descrever a mesma variabilidade total existente, com o mesmo número de eixos originais, porém não mais correlacionados entre si. Graficamente pode ser descrita como a rotação de pontos existentes num espaço multidimensional originando eixos, ou componentes principais, que se dispostos num espaço bi-dimensional representem visualmente variabilidade suficiente para indicar algum padrão a ser interpretado [54].

A análise de componentes principais inicia-se com o cálculo dos autovalores e correspondentes autovetores de uma matriz de variâncias-covariâncias ou de correlações entre

variáveis. O primeiro autovalor a ser determinado corresponderá à maior porcentagem da variabilidade total presente e assim sucessivamente. Geralmente os dois ou três primeiros autovetores encontrados explicarão a maior parte da variabilidade presente [40,52].

A principal idéia desta transformação linear pode ser descrita da seguinte forma: seja A uma matriz de dimensões $n \times n$, os autovalores de A são definidos como as raízes da seguinte equação:

$$\det(A - \lambda I) = |A - \lambda I| = 0, \quad \text{Equação 3.5}$$

sendo I a matriz identidade $n \times n$. Essa equação é chamada de equação característica, têm n raízes e λ é um autovalor de A . Então existe um vetor x conforme mostrado na equação 3.6:

$$Ax = \lambda x. \quad \text{Equação 3.6}$$

O vetor x é chamado de autovetor de A associado com o autovalor λ . Ordinariamente, conforme mostrado na equação 3.7, o vetor x é normalizado para o comprimento de valor 1.

$$x^T x = 1. \quad \text{Equação 3.7}$$

Seja Σ uma matriz de covariância $n \times n$. Existe então uma matriz ortogonal Φ cujas colunas são os autovetores de Σ e uma matriz diagonal Λ cujos elementos diagonais são autovalores de Σ , conforme descrito na equação 3.8:

$$\Phi^T \Sigma \Phi = \Lambda. \quad \text{Equação 3.8}$$

Em outras palavras, a transformação linear dada por Φ diagonaliza Σ no novo sistema de coordenadas criando um conjunto de novas variáveis, que não são correlacionadas conforme mostrada na equação 3.9 a seguir:

$$y = \Phi x.$$

Equação 3.9

Esta transformação linear encontra essencialmente as componentes principais da estrutura de covariância das variáveis originais. Então devemos calcular a matriz de covariância S dos dados, conforme a equação 3.10 abaixo:

$$\Sigma \equiv S = \frac{1}{(N-1)_x} \sum_{j=1}^{N_j} (x_j - \bar{x}_j)(x_j - \bar{x}_j)^T, \quad \text{Equação 3.10}$$

onde x_j é a amostra da classe j , N_j é o número de amostras da classe j , \bar{x}_j a média da classe j .

Em termos geométricos, o primeiro autovalor representa o eixo principal de maior comprimento; o segundo autovalor, um segundo vetor em comprimento, situado em posição ortogonal em relação ao primeiro e assim sucessivamente [40,55]. A figura 3.4 ilustra um conjunto de pontos em que é possível visualizar dois autovetores principais, onde $\lambda_1 > \lambda_2$.

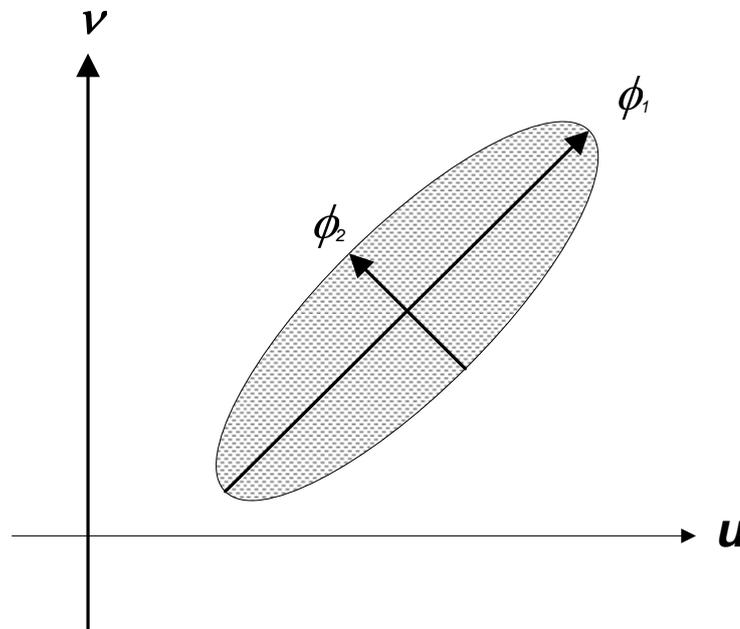


Figura 3.4 – Análise de componentes principais com os autovetores ϕ_1 e ϕ_2 .

A seguir, será apresentada a técnica de análise de discriminantes lineares (LDA) que é a base do método MLDA utilizado neste estudo.

3.2.2 Análise de Discriminantes Lineares (LDA)

A metodologia multivariada PCA apresentada na seção anterior, mostra-se adequada quando se deseja apenas uma redução efetiva da dimensionalidade dos dados. Porém, a direção definida pelos autovetores não necessariamente indica a melhor direção para classificação dos dados, não conseguindo assim separar as imagens nos grupos correspondentes.

Foi proposto por Ronald A. Fisher uma metodologia estatística que melhor discriminasse as amostras diminuindo o espalhamento dentro de cada classe e aumentando a separação entre as classes analisadas, sendo chamada *Linear Discriminant Analysis* (LDA) ou Análise de Discriminantes Lineares [70].

Na metodologia LDA, antes dos dados serem analisados, estes têm de estar separados em classes. O LDA trabalha com dois tipos de entradas, sendo uma a matriz S_b de espalhamento entre as classes (inter-classes), e a outra a matriz S_w de espalhamento dentro de cada classe (intra-classes). O modo para se calcular a separação das classes é por meio da razão dos determinantes de S_b e S_w , de acordo com a equação 3.11 abaixo:

$$R = \frac{\det(S_b)}{\det(S_w)} = \frac{|S_b|}{|S_w|}, \quad \text{Equação 3.11}$$

sendo:

$$S_b = \sum_{i=1}^c N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T, \quad \text{Equação 3.12}$$

$$S_w = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad \text{Equação 3.13}$$

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

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c N_i \bar{x}_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} x_{i,j}, \quad \text{Equação 3.14}$$

onde N é o número total de amostras.

Então, de acordo com a equação 3.11, quanto maior o valor de R , melhor será a separação das classes, ou seja, o LDA procura maximizar o espalhamento calculado por S_b e

minimizar o espalhamento descrito por S_w . A maximização da equação do critério de Fisher pode ser descrita como:

$$Y_{LDA} = \arg \max_W \left| \frac{W^T S_b W}{W^T S_w W} \right|, \quad \text{Equação 3.15}$$

onde Y_{LDA} é uma projeção ortonormal, correspondente à melhor separação linear entre os grupos de amostras. Essa nova base Y_{LDA} é dada pelos autovetores da matriz $S_w^{-1} S_b$ [59].

Embora a metodologia LDA tenha a função de separar os grupos de amostras, conforme descrito acima, o fato do número de amostras ser muito menor do que o número de variáveis impede a aplicação direta desta metodologia no estudo em questão, devido à conhecida instabilidade na determinação da inversa da matriz S_w [55]. Na seção subsequente será apresentada a metodologia utilizada nesse estudo visando analisar as amostras de dois grupos distintos corrigindo essa instabilidade supracitada.

3.2.3 A Metodologia PCA+MLDA

A metodologia utilizada neste estudo combina as técnicas de análise multivariada PCA e MLDA. É possível investigar as diferenças entre grupos de imagens de controles e pacientes utilizando-se somente a metodologia LDA, pois a mesma, conforme explicado anteriormente tem a função de separar os grupos de amostras. Entretanto existe o impedimento de sua aplicação nas amostras analisadas neste estudo, pois as mesmas correspondem a imagens cerebrais tridimensionais de ressonância magnética que, por sua vez, contém um número de amostras muito menor do que o número de variáveis. Esta situação é chamada de *Small Sample Size Problem* (SSS) ou Problema de Número Pequeno de Amostras [40].

Existem várias técnicas estatísticas que podem resolver o problema de SSS, como por exemplo, o método *Constrained Linear Discriminant Analysis* (CLDA) [62], a metodologia *Direct Linear Discriminant Analysis* (DLDA) [63], o *Yang's Method* (YLDA) [64] e finalmente a metodologia *Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis* (MLDA) [57]. Será investigada a metodologia MLDA, neste estudo em questão, que é uma regularização do LDA pelo princípio da máxima entropia. No MLDA prevalecem algumas vantagens em relação às outras metodologias como, por exemplo, a possibilidade de ser aplicada diretamente na matriz original de dados, utilizando todos os autovetores, expandindo o espalhamento dos dados e demandando um custo computacional menor.

A metodologia MLDA separa as imagens em grupos correspondentes, corrige a problemática de inversão da matriz S_w [56, 57] e embora proponha uma solução matemática para o problema de número pequeno de amostras a sua aplicação direta nas imagens de ressonância magnética impõe a necessidade de se ter recursos computacionais elevados, limitando a aplicação genérica do método.

Deste modo, conforme mostrado na figura 3.5, temos a ilustração esquemática do sistema multivariado PCA+MLDA adotado. É possível verificar que existe inicialmente uma etapa de tratamento das imagens na forma matricial, a qual, para o estudo em questão, será explicada em maiores detalhes no capítulo seguinte de experimentos. Em seguida aplica-se a técnica PCA visando encontrar a base vetorial de maior variância e também reduzir a dimensionalidade da matriz de imagens, e finalmente é aplicado o MLDA visando encontrar a base vetorial que melhor separe os grupos de imagens.

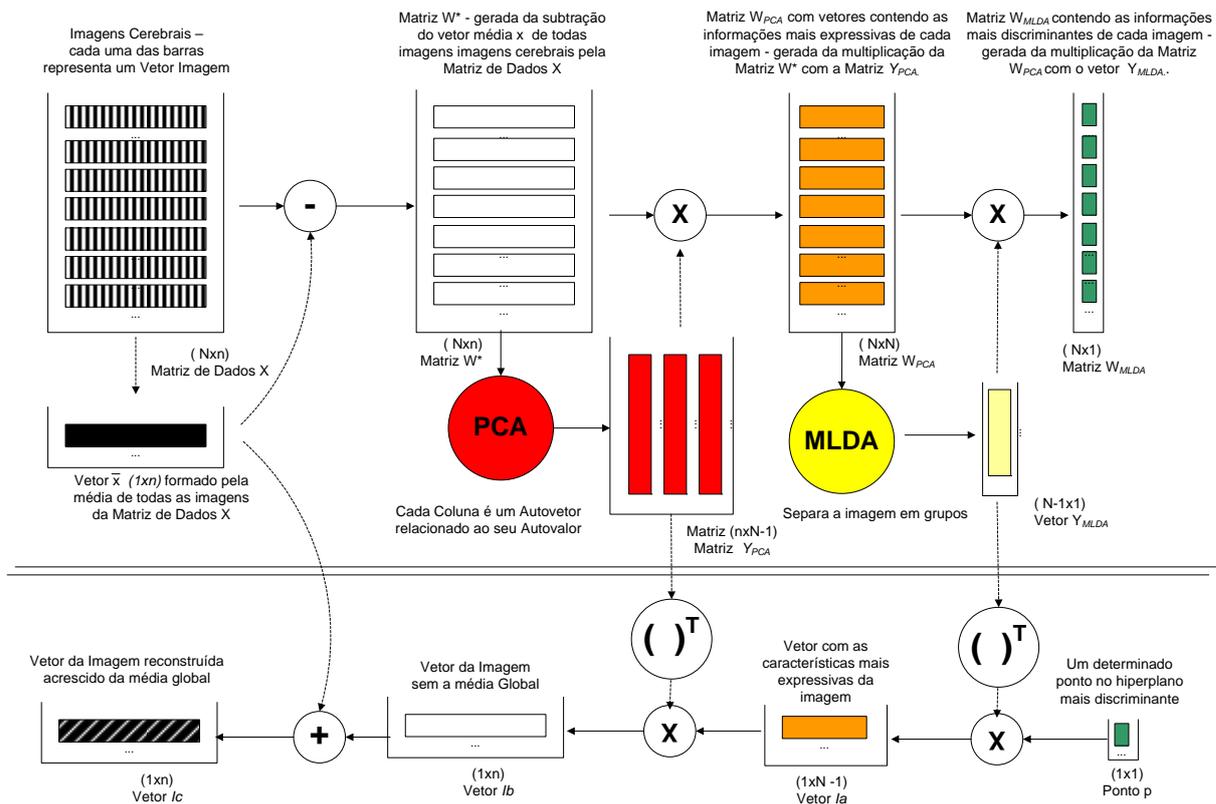


Figura 3.5 – Diagrama da Análise Multivariada PCA + MLDA (Adaptado de THOMAZ et. al., 2006) [58].

Detalhando-se mais um pouco o cálculo da matriz de autovetores PCA, teremos uma base vetorial com no máximo $N-1$ vetores linearmente independentes, ou seja, só existirá $N-1$ autovetores [40]. Como em nosso estudo a quantidade de imagens é menor do que a

quantidade de características, podemos dizer então que um autovetor consegue representar mais de um voxel de imagem simultaneamente.

Após o cálculo dos autovetores e autovalores, projeta-se, conforme ilustrado na figura 3.5, a matriz W^* na base de autovetores construída pelo PCA, isto é:

$$W_{pca} = W^* Y_{pca} \quad \text{Equação 3.16}$$

sendo W_{pca} a nova matriz de dados onde as imagens estarão representadas nos autovetores contidos na matriz Y_{pca} . Nessa etapa, ocorre a redução de dimensionalidade efetuada pelo PCA, onde a base vetorial utilizada Y_{pca} contém somente as informações mais expressivas de cada imagem em relação à matriz W^* [65].

Logo em seguida é utilizada a metodologia MLDA para separar as imagens em dois grupos distintos. O método MLDA [57] efetua a troca da matriz S_w por outra matriz denominada $*S_w$, que mantém os maiores autovalores, substituindo aqueles cujos valores são menores do que o autovalor médio de S_w . Essa substituição gera um aumento no espalhamento dos dados, mantendo as variações mais relevantes existentes nas amostras. Conforme mostrado na equação 3.17, é possível reescrever a equação de S_w da seguinte forma [57]:

$$S_w = \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad \text{Equação 3.17}$$

onde $x_{i,j}$ é a amostra j da classe i , S_i a matriz de covariância da classe i , N_i é o número de amostras da classe i e c é a quantidade de classes existentes. Considera-se então a matriz S_w como uma matriz de covariância S_p , mostrada na equação 3.18, que representa a média ponderada de todas as amostras [57].

$$S_p = \frac{1}{N - c} \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \frac{(N_1 - 1) S_1 + (N_2 - 1) S_2 + \dots + (N_i - 1) S_c}{N - c}. \quad \text{Equação 3.18}$$

Então a nova matriz que se deseja obter, $*S_w$, é calculada conforme a equação 3.19 a seguir [57]:

$$*S_w = S_p(N - c) = (\Phi \Lambda^* \Phi^T)(N - c), \quad \text{Equação 3.19}$$

sendo N o número total de amostras, c o número de classes utilizado no estudo, Φ os autovetores da matriz S_p e Λ^* a nova matriz de autovalores de S_p , que se forma de acordo com os maiores autovalores de S_p . O cálculo da nova matriz Λ^* é descrito na equação 3.20, tendo como função preservar os autovalores que são maiores que o autovetor médio $\bar{\lambda}$, ou seja,

$$\Lambda^* = \text{diag} \left[\max (\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, \max (\lambda_n, \bar{\lambda}) \right], \quad \text{Equação 3.20}$$

onde λ_n são os autovalores de 1 até n , e $\bar{\lambda}$ o autovalor médio que é dado pela seguinte equação:

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \lambda_i. \quad \text{Equação 3.21}$$

Com a matriz $*S_w$ calculada, pode-se substituir S_w , da Equação 3.15 por $*S_w$, e assim tem-se a equação a seguir que maximiza o critério de Fisher [57]:

$$Y_{mlda} = \arg \max \left| \frac{W_T S_b W}{W_T * S_w W} \right|. \quad \text{Equação 3.22}$$

Após essa substituição, calcula-se o vetor que encontra a separação entre os grupos [57], conforme descrito anteriormente na seção 3.2.2.

3.3 Comentários Adicionais

Neste capítulo foram descritas as metodologias de análise estatística univariada e multivariada investigadas neste estudo. Para a análise univariada apresentou-se o Modelo Linear Geral com uma breve introdução e exemplificando o caso de duas variáveis para finalmente estender para o caso generalizado. Foram mostrados também os testes de significância, graus de liberdade, testes estatísticos a serem utilizados que é a base teórica para a investigação univariada realizada com as imagens médicas. Para a estatística multivariada, também foram descritas as metodologias PCA, LDA e MLDA, sendo que esta última prevê uma solução para o problema enfrentado pelo LDA quando o número de amostras é bem menor que o número de variáveis e, assim, tornou-se possível calcular e separar as imagens na análise multivariada. Por conta do custo computacional, a utilização do PCA ocorre antes da metodologia MLDA, pois essa última análise demanda para esse trabalho muito mais processamento e memória. De modo que o PCA reduz a dimensão das imagens e então facilita o cálculo do MLDA com um custo computacional bem menor [55].

No próximo capítulo, capítulo 4, serão descritos os experimentos referentes à análise de imagens médicas de RM magnética utilizando as metodologias estatísticas univariada [SPM] e multivariada, descrevendo cada etapa de ambas às abordagens.

4 EXPERIMENTOS

A análise dos dados das neuroimagens adquiridas por ressonância magnética envolve várias etapas que podem ser divididas basicamente em: processamento espacial, estimativa de parâmetros do modelo estatístico a ser usado e finalmente inferências sobre os parâmetros estimados com a estatística apropriada. Cada uma dessas etapas será explicada no decorrer deste capítulo.

Para os experimentos foram utilizadas neuroimagens de RM estrutural, pertencentes a um grupo de 18 pacientes com diagnóstico provável de TOC composto por 9 homens e 9 mulheres. A triagem para a inclusão desses pacientes seguiu os critérios do DSM-IV da *American Psychiatric Association* [1] com base nas informações coletadas através da *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID – I/P)* [25]. Foram utilizados, também, neuroimagens de RM de um grupo controle de 14 voluntários normais e saudáveis, composto por 6 homens e 8 mulheres. Esse grupo foi selecionado pelo mesmo critério de entrevista clínica estruturada (SCID-I/P) usada nos pacientes com TOC. Essas neuroimagens de RM estrutural foram adquiridas na Divisão de Diagnóstico por imagens do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP, utilizando-se para tal um equipamento de Ressonância Magnética - Philips Gyroscan S15-ACS MRI Scanner (*Philips Medical Systems Eindhoven, Netherlands*) de 1,5 Tesla semelhante ao mostrado na figura 4.1.



Figura 4.1: MRI Scanner - 1,5T modelo Gyroscan ACS, (Philips). Disponível em <http://www.osatek.net> último acesso em: 05 ago. 2006.

As neuroimagens de RM foram adquiridas originalmente de uma seqüência de imagens 2D conforme o padrão *Digital Imaging Communications in Medicine* (DICOM). O padrão DICOM originou-se da necessidade em desenvolver meios padronizados pelos quais usuários de equipamentos de imagens médicas digitais (tais como, imagens de ressonância magnética, medicina nuclear e ultra-som) poderiam exibir interfaces ou outros dispositivos para essas máquinas. *The American College of Radiology* (ACR) e *The National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) formaram um comitê associado em 1983. A missão deste grupo, *ACR-NEMA Digital Imaging and Communications Standards Committee*, foi encontrar ou desenvolver uma interface entre equipamentos de imagens e equipamentos computadorizados que o usuário desejasse conectar. Além de especificações à conexão de hardware, o padrão foi desenvolvido para incluir um dicionário dos elementos de dados necessários para exibir imagem própria e interpretação [46].

As neuroimagens após sua aquisição pelo equipamento de Ressonância Magnética foram processadas utilizando-se para tal um software de processamento de imagens chamado ANALYZE™, desenvolvido pela Clínica Mayo- USA - *Biomedical Imaging Resource* – BIR [24]. O software Analyze provê de forma direta, automática e bastante clara, o suporte na leitura de imagens médicas computadorizadas e também em formatos específicos como o padrão DICOM para imagens radiológicas e outros, através da exportação de dados de imagem em vários formatos.

As imagens do estudo em questão, exportadas pelo software Analyze são compostas por dois arquivos eletrônicos que têm o mesmo nome, distintos entre si apenas por suas extensões “img” para o arquivo de imagem e “hdr” para o arquivo de cabeçalho. O arquivo de extensão “img” contém os números que compõem a informação na imagem, enquanto que o arquivo “hdr” é representado como uma estrutura de linguagem “C”, contendo detalhes, tais como o volume representado por cada número na imagem (tamanho do voxel) e o número de pixels no plano X, Y e Z. A resolução espacial alcançada para as imagens desse estudo pelo software Analyze foi de 0,94mm x 1,20mm e 0,94mm, com um volume de voxels de 1,06 mm³, sem intervalos entre os cortes.

A seguir será apresentada, para os grupos de pacientes e de controle, a descrição dos experimentos propriamente dita, utilizando primeiramente a abordagem de estatística univariada e logo após a abordagem de estatística multivariada. O objetivo de ambas as tecnologias visa à identificação das diferenças estruturais entre as neuroimagens do grupo de controle e do grupo de pacientes.

4.1 ESTATÍSTICA UNIVARIADA

Nesta abordagem de processamento de imagens, será utilizada uma metodologia de análise estatística de imagens denominada Morfometria Baseada em Voxel (MBV) [47].

Um dos mais consagrados métodos utilizados nesta abordagem de análise de estatística univariada é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM) [30], que funciona sobre a base do programa MATLAB. O método SPM, descrito no capítulo 3, é uma metodologia amplamente difundida na área de computação em imagens médicas para fins de comparação de diferenças estruturais entre grupos de pacientes e controle.

Como o SPM foi desenvolvido para estudos de PET cerebral e visando a adaptação aos nossos estudos de RM estrutural, deverá ser feita algumas alterações de parâmetros iniciais. Inicialmente serão efetuadas as transformações das imagens da convenção radiológica (o lado direito da imagem corresponde ao hemisfério cerebral esquerdo, e vice-versa) para a convenção neurológica (o lado direito da imagem correspondendo ao hemisfério cerebral direito).

Há casos em que diferenças estruturais não se relacionam diretamente com os volumes da substância cinzenta ou branca, e estas podem ser erroneamente interpretadas como diferenças volumétricas resultantes da normalização espacial. Um exemplo desse caso é quando as dimensões de ventrículos diferem significativamente entre dois ou mais grupos experimentais. Se os ventrículos de um grupo de experimentos foram expandidos durante a normalização, as substâncias cinzentas e brancas ao redor podem também ter sido expandidas. Como resultado pode aparecer diferenças estruturais pertencentes ao volume ventricular em um estudo de MBV em volumes de substância cinzenta. Usamos então a metodologia do MBV otimizada, para se realizar o processamento das imagens dos pacientes e dos controles, visando minimizar a potencial fonte de erros supracitada, que tem como efeito reduzir as interpretações errôneas das diferenças significantes relativas à metodologia MBV convencional [48].

Procederemos então através da metodologia MBV otimizada, à criação das imagens modelo para efetuarmos os tratamentos das imagens e posterior análise estatística de suas diferenças estruturais. No processo de criação destas imagens modelo serão utilizadas as imagens dos 18 pacientes com TOC e dos 14 controles descritos anteriormente.

4.1.1 Processamento das Imagens - Criação das imagens modelo

Como primeira etapa será efetuada a normalização espacial das imagens originais em relação à imagem média de ressonância estrutural T1. Essa imagem modelo T1, integrante padrão do método SPM, é uma imagem em formato Analyze que foi construída pelas médias de intensidades e de posicionamentos espaciais de imagens de cérebros adultos normais derivados do espaço descrito pelo Atlas de Talairach e Tournoux (1988) [26, 32]. A figura 4.2 descreve essas imagens de ressonância magnética tipo T1, em cortes coronal, axial e sagital.

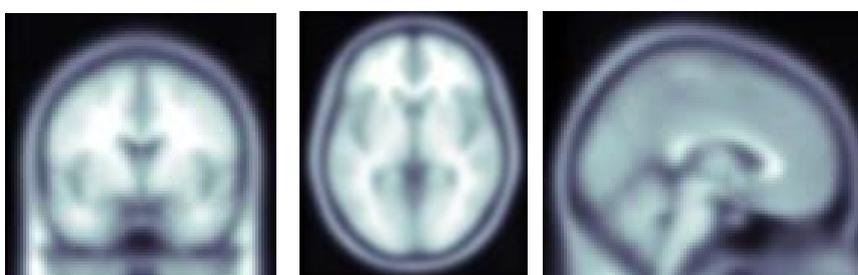


Figura 4.2: Imagens de RM normalizadas em T1 do ATLAS ICBM 452 T1. Disponível em <http://www.loni.ucla.edu/ICBM/Downloads/Downloads_452T1.shtml> último acesso em: 03 nov. de 2006.

Essa normalização tem como objetivo reduzir as variações indesejáveis entre os voxels, induzidas por movimento ou diferenças entre suas formas, haja vista que essa análise assume que os dados de um voxel particular derivam da mesma posição do cérebro em comparação com o modelo T1. Violações dessa assunção introduzirão erros nos valores dos voxels que podem ou não disfarçar diferenças de grande interesse na análise das neuroimagens. A normalização espacial foi obtida em uma única etapa, que consiste nas transformações lineares de translação, rotação, zoom e distorção, mostrados na figura 4.3, utilizando-se 12 parâmetros lineares para mapear as imagens de RM ao modelo T1. Essas imagens serão interpoladas tri-linearmente para um voxel de volume final de $1,06\text{m}^3$ ($0,94\text{mm} \times 1,20\text{mm} \times 0,94\text{mm}$).

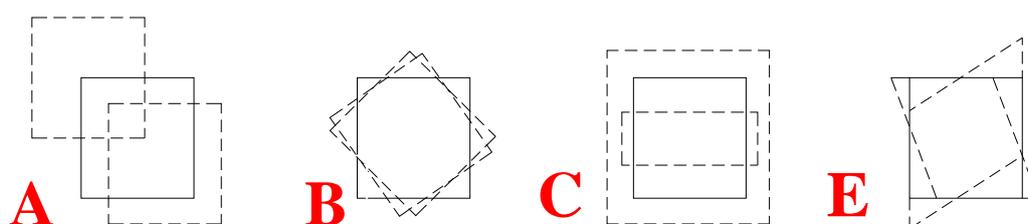


Figura 4.3: Transformações Lineares: A- Translação, B - Rotação, C - Zoom e D – Distorção Adaptado de <http://www.sbis.org.br/cbis/pdfs/Flavio%20Seixas%20-%20oCBIS2006v3.pdf>. último acesso em: 10 dez. de 2007.

A figura 4.4 mostra então um exemplo da normalização espacial aplicadas a uma das neuroimagens originais efetuada pela metodologia SPM.

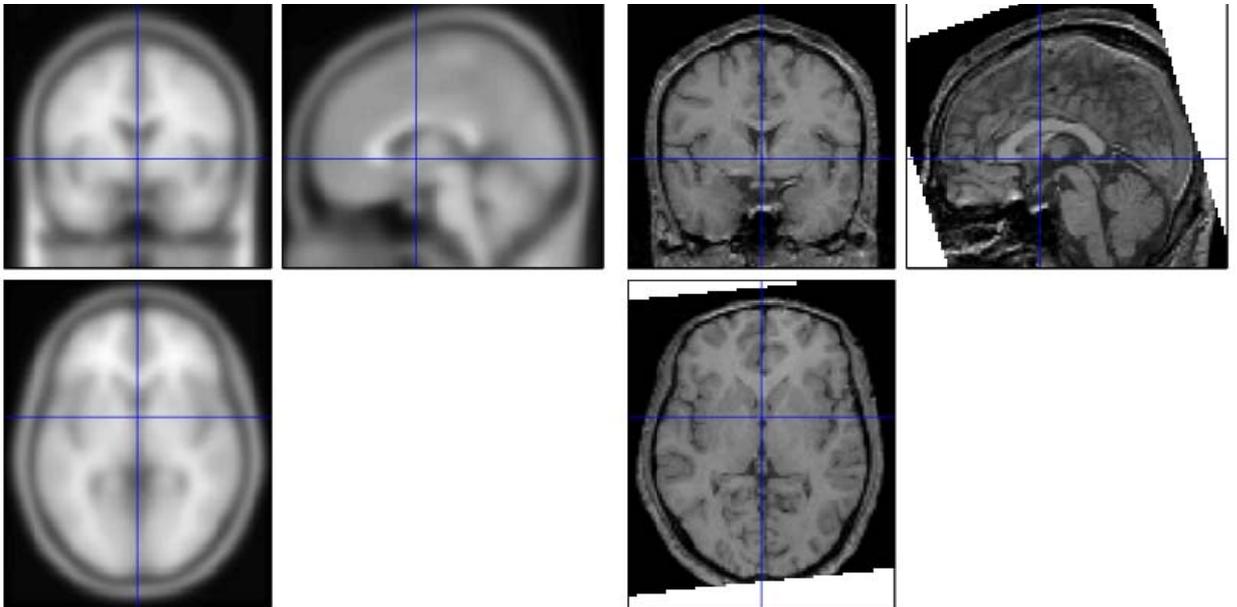


Figura 4.4: Normalização espacial da fase de criação do modelo gerada pelo SPM - Corte Axial, Coronal e Sagital.

A próxima fase da criação das imagens modelo é a segmentação das imagens normalizadas, que visa a extração, em arquivos separados, de imagens de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano. A figura 4.5 mostra essa segmentação também efetuada pela metodologia SPM, que temos em cada processamento de imagem. O processo de segmentação extrai o tecido extra-cerebral e corrige a não uniformidade de intensidade das imagens.

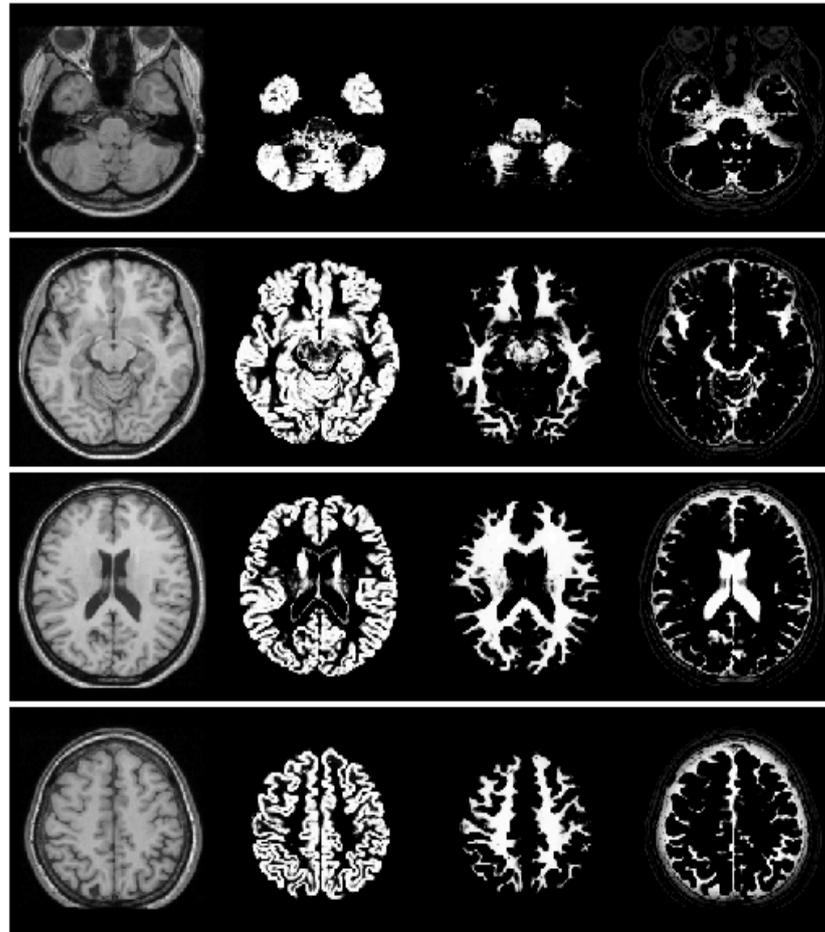


Figura 4.5: Segmentação da fase de criação do modelo – da esquerda para a direita, cortes axiais de imagem de RM, substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano.

Após obtermos as imagens segmentadas, a fim de se reduzir os ruídos em todas as imagens e conexão de descontinuidades apresentadas, serão aplicados filtros de suavização nas imagens de substância cinzenta, substância branca e do líquido céfalo raquidiano. Para esta etapa de suavização foi utilizado o critério para a definição da largura da curva *Full Width Half Maximum* (FWHM) de 8 mm. A figura 4.6 exemplifica uma vista axial de uma imagem de RM de substância cinzenta suavizada.



Figura 4.6 – Vista do Corte axial da imagem de RM suavizada de substância cinzenta.

Tendo finalizada a suavização de todas as imagens segmentadas, serão construídos modelos de cada uma das substâncias que se deseja comparar, ou seja, será feita uma somatória de todas as imagens de cada grupo. Para a somatória das imagens segmentadas do grupo de pacientes e controle referentes à substância cinzenta, à substância branca e ao líquido céfalo raquidiano, será construída então uma imagem modelo para cada substância. Em seguida será gerada uma imagem modelo geral (Brainmask.img) que engloba as 3 imagens somatórias das imagens dos arquivos construídas anteriormente. Essa imagem será suavizada e será utilizada na fase de processamento para definição de parâmetros da primeira normalização espacial juntamente com as outras imagens modelo média de substância cinzenta, substância branca e o líquido céfalo raquidiano.

Será gerada, por fim, uma nova imagem modelo T1, com a somatória das imagens geradas na fase de normalização, antes de se efetuar a fase de segmentação mantendo sempre a ordem de seleção de imagens, sendo em primeiro lugar o grupo de pacientes e depois o grupo de controle. Esta imagem modelo (T1-new.img) será utilizada na fase de pré-processamento descrita a seguir. A figura 4.7 ilustra resumidamente o fluxograma das etapas da fase de criação de imagens modelos para o pré-processamento das imagens.

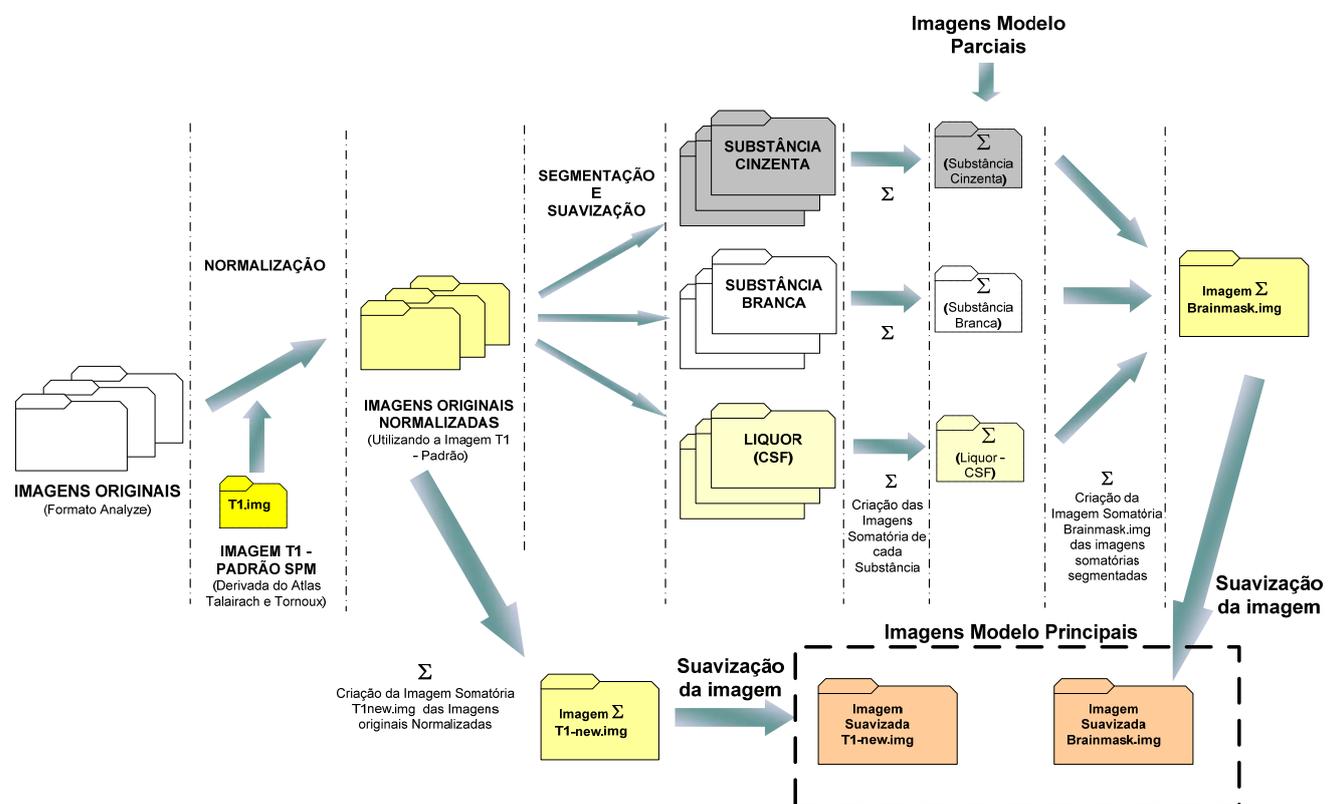


Figura 4.7 – Fluxograma descrevendo as etapas da fase de criação de imagens modelos para o pré-processamento.

4.1.2 Pré-Processamento das Imagens

O primeiro processamento desta fase é a segmentação das imagens originais a fim de se obter separadamente as imagens de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo raquidiano, utilizando-se para esse procedimento o novo modelo de imagem T1 gerada anteriormente (T1-new.img). Esse processo de segmentação consiste na utilização do algoritmo que determina a transformação linear que melhor ajusta a imagem modelo com a imagem a ser segmentada.

Pelo fato da imagem não estar normalizada espacialmente, essa fase demanda um tempo de processamento bastante extenso. A figura 4.8 mostra os cortes axial, sagital e coronal de uma imagem utilizada nesse trabalho devidamente segmentada em substância cinzenta sem normalização espacial.



Figura 4.8 – Cortes axial, coronal e sagital de uma imagem de RM segmentada em substância cinzenta.

Após a segmentação de todas as imagens originais será efetuada a normalização espacial das imagens, fase esta que chamamos de Normalização 01, na qual são definidos os parâmetros para os quais as imagens serão alinhadas, utilizando para este fim a imagem modelo geral criada (Brainmask.img) e também as imagens modelo somatórias de substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo-raquidiano. Posteriormente inicia-se a fase de alinhamento das imagens chamada de Normalização 02, que consiste na utilização dos dados

dos parâmetros individuais de substância cinzenta, substância branca e do líquido céfalo raquidiano, gerados na fase da normalização-01, aplicando-os então nas imagens originais do grupo de pacientes e do grupo de controle. A figura 4.9 apresenta um fluxograma que mostra esquematicamente as fases acima descritas.

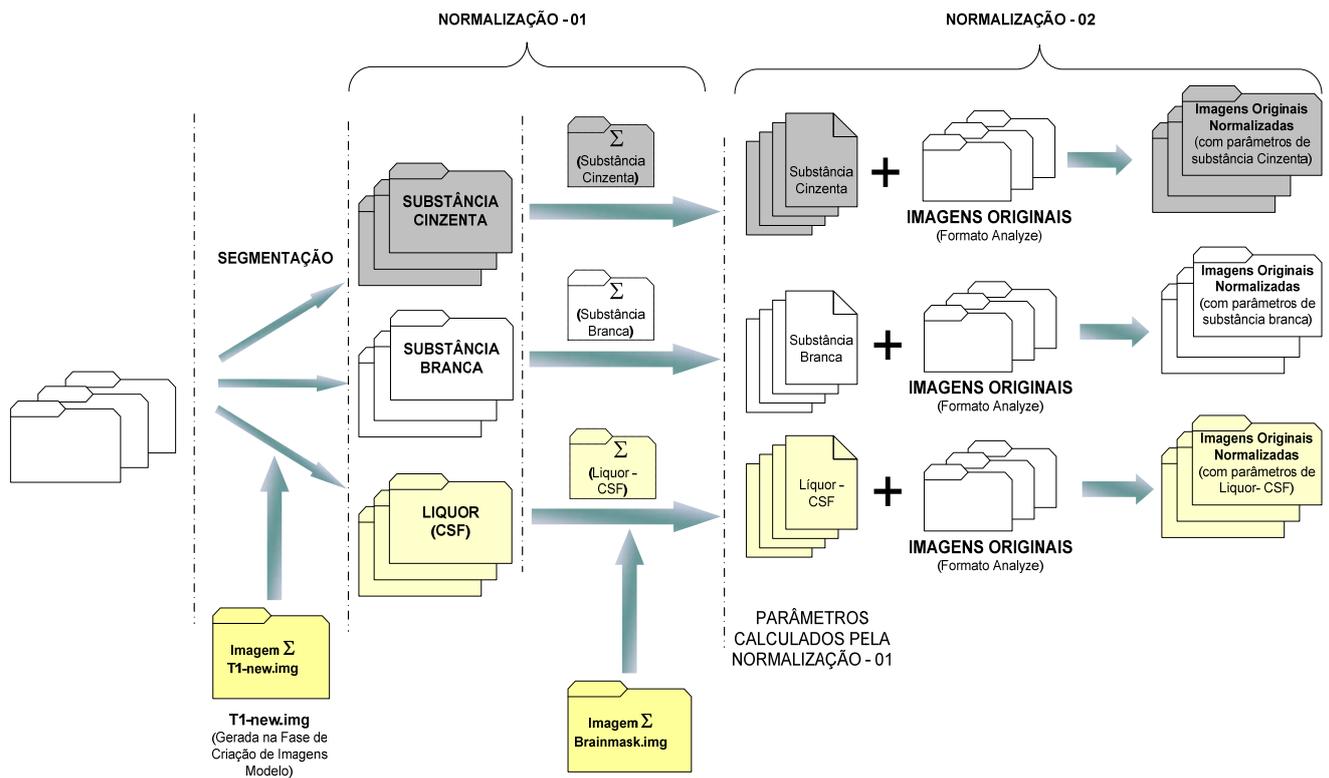


Figura 4.9 – Fluxograma descrevendo as etapas de segmentação e normalização 01/02 da fase de pré-processamento.

Ainda na fase de pré-processamento, após o término da fase de normalização-02, ou seja, as imagens originais já estão devidamente alinhadas espacialmente com base nos parâmetros das substâncias cinzenta, branca e do líquido céfalo raquidiano, será então efetuada uma segunda segmentação das imagens originais em imagens de substância cinzenta, branca e de líquido céfalo raquidiano. Essa fase de processamento se deve a possibilidade de existir áreas que não são substância cinzenta em neuroimagens segmentadas para substância cinzenta, áreas que não pertencem à substância branca em neuroimagens segmentadas em substância branca e áreas que não são líquido céfalo raquidiano em neuroimagens de líquido céfalo raquidiano. A figura 4.10 ilustra essa segunda segmentação de uma imagem original normalizada pelos parâmetros de substância cinzenta. O processamento desta fase de

segmentação, embora efetue o mesmo procedimento da primeira segmentação feita no início do pré-processamento, demanda menos tempo, pois as imagens, nesta fase, já estavam espacialmente normalizadas.

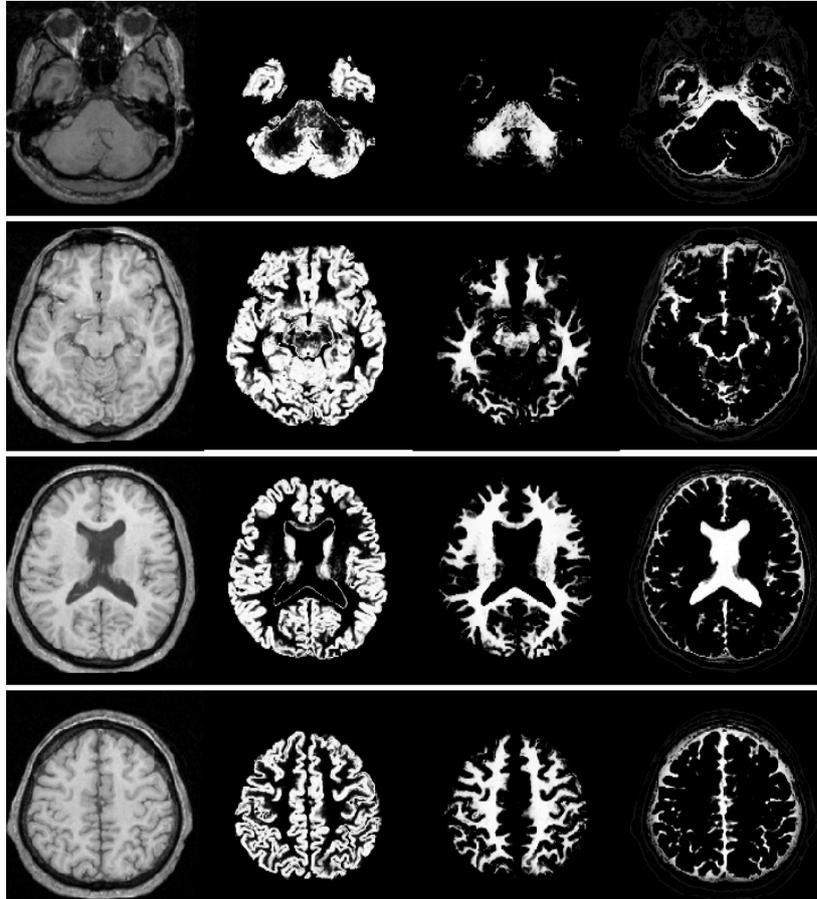


Figura 4.10 – Cortes axiais (segunda coluna da esquerda para a direita) da imagem normalizada segmentada em: substância cinzenta, substância branca e do líquido céfalo raquidiano.

Os resultados da segunda segmentação, exemplificados na fig. 4.10 a partir da segunda coluna, da esquerda para direita, respectivamente em imagens de substância cinzenta, branca e líquido céfalo raquidiano, serão utilizados para a próxima fase do pré-processamento, denominada modulação. Esta fase é incorporada na MBV otimizada para compensar o efeito da normalização espacial pelo determinante Jacobiano, excluindo-se as imagens que não se referem aos parâmetros das imagens originais normalizadas. Explicando melhor, as imagens de substância branca e do líquido céfalo raquidiano, geradas da segmentação das imagens originais normalizadas com os parâmetros retirados das imagens de substância cinzenta, serão descartadas, e assim respectivamente para cada segmentação.

A fase de modulação é um processamento que pode ser usado para compensar o efeito devido a diferenças volumétricas passíveis de serem introduzidas nas imagens resultantes da normalização espacial prévia. Por exemplo, se um objeto do lobo temporal tem metade do volume da imagem modelo, então o volume deste objeto poderá ser dobrado. Como resultado, esse objeto será composto do dobro de voxels depois da normalização espacial e conseqüentemente a informação sobre o volume absoluto desta região será perdido. No estudo em questão, cujo objetivo é identificar as diferenças regionais no volume de uma substância particular (cinzenta, branca ou líquido), é fundamental que as informações sobre esses volumes absolutos sejam preservadas.

A modulação caracteriza-se pela aplicação do determinante Jacobiano que multiplica os valores dos voxels da substância (cinzenta, branca ou o líquido) pelo volume antes e depois da normalização espacial. Por exemplo, se uma normalização espacial resulta na duplicação do volume de um objeto do lobo temporal, então a correção reduzirá pela metade a intensidade do sinal desta região. Isto assegura que o montante total de substancia cinzenta no objeto do lobo temporal seja o mesmo antes e depois da normalização espacial [48]. A figura 4.11 apresenta uma imagem da substância cinzenta modulada. Essa é a mesma imagem mostrada na figura 4.8 após os pré-processamentos descritos acima.

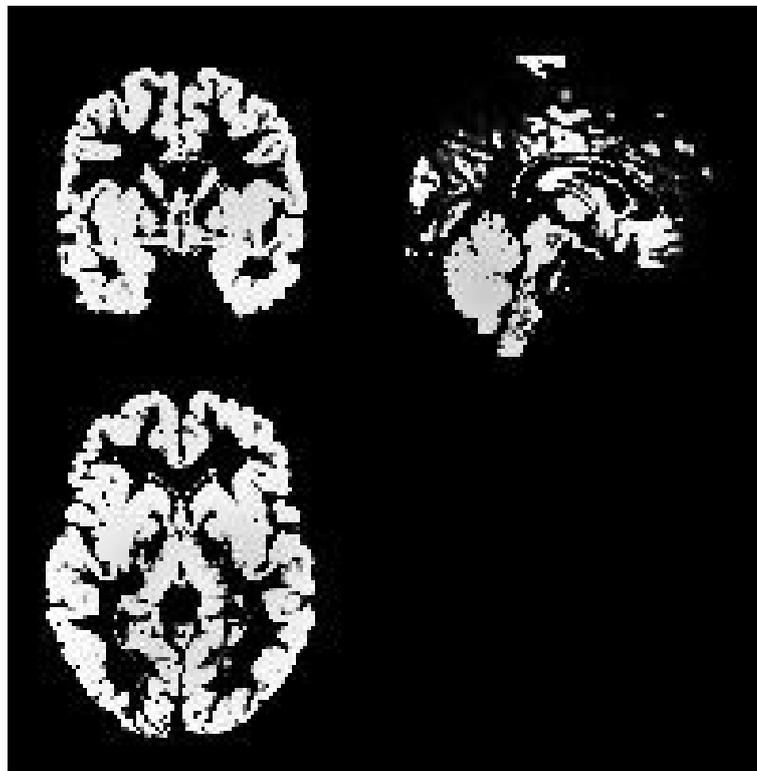


Figura 4.11 – Cortes axial, coronal e sagital da imagem segmentada em substância cinzenta da figura 4.8 devidamente modulada.

Finalizando a etapa de pré-processamento das imagens, suavizam-se todas as imagens usando um filtro gaussiano isotrópico para redução de ruídos nas imagens finais, conforme mostrado na figura 4.12.

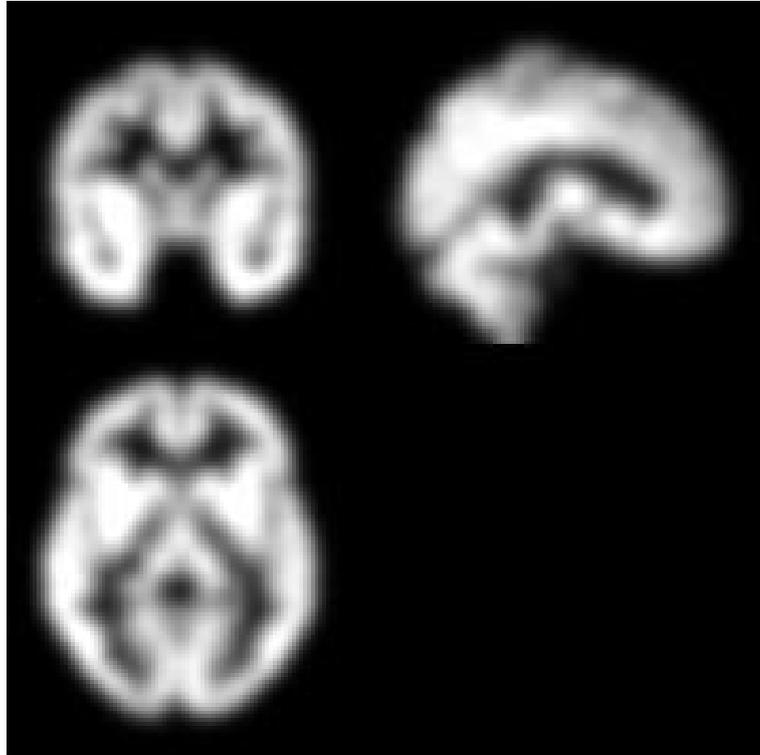


Figura 4.12 – Cortes axial, coronal e sagital suavizada da imagem modulada apresentada na figura 4.10.

No fluxograma da figura 4.13 são mostradas esquematicamente as fases acima descritas para a finalização do pré-processamento antes da análise estatística dos resultados.

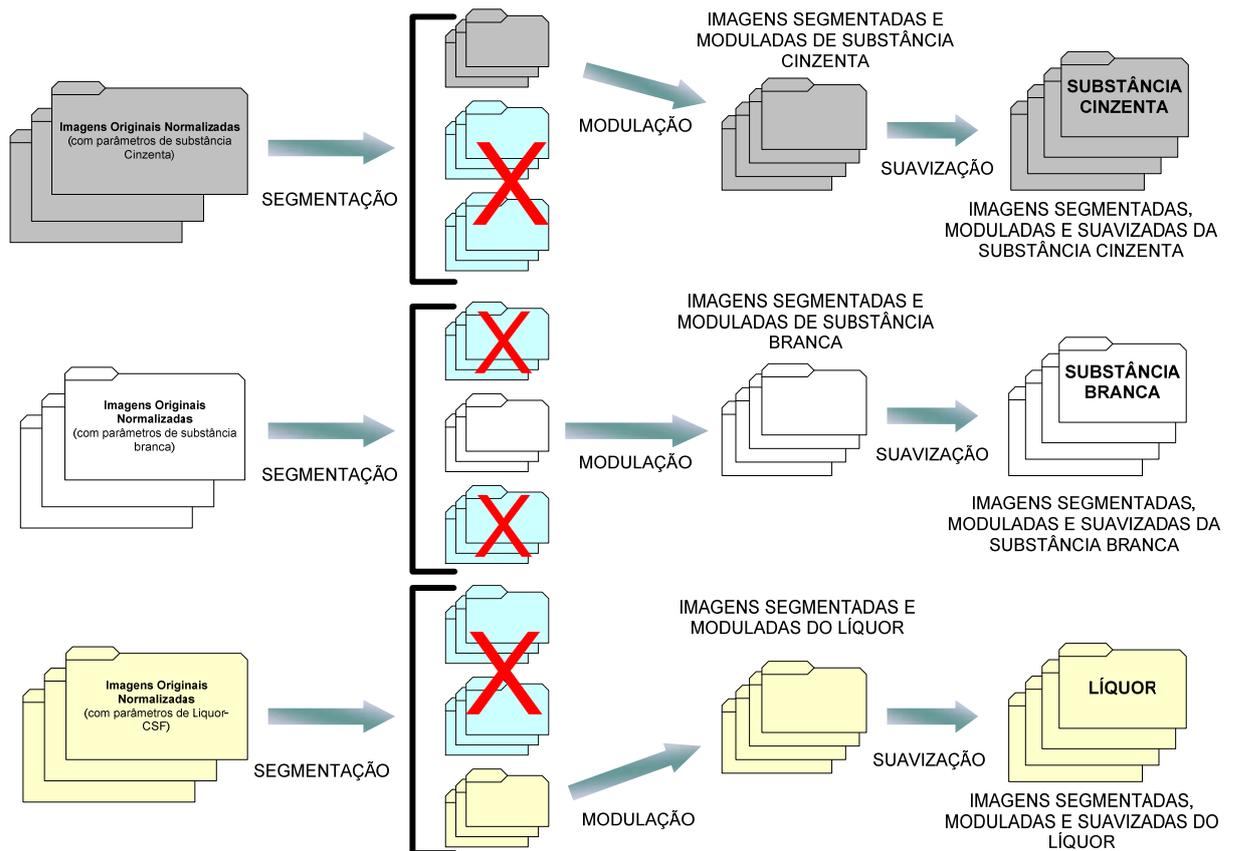


Figura 4.13 – Fluxograma descrevendo as etapas finais da segunda segmentação, modulação e suavização da fase de pré-processamento.

Conforme descrito anteriormente, para efetuar-se a análise univariada após o pré-processamento das imagens, utilizou-se o mapeamento estatístico paramétrico *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Utilizou-se, também, o teste *t de Student* descrita no capítulo 3 desta dissertação para classificar as diferenças estruturais existentes entre os grupos avaliados, que neste caso são os grupos de pacientes com TOC e controle.

A seguir, serão descritos os procedimentos experimentais para a análise das diferenças cerebrais estruturais entre o grupo de pacientes e de controle utilizando a abordagem de estatística multivariada.

4.2 ESTATÍSTICA MULTIVARIADA

Para comparar e mostrar a efetividade da abordagem multivariada, foram utilizadas as mesmas neuroimagens de RM estrutural analisadas no experimento anterior pelo SPM, ou seja, pertencentes ao grupo de 18 pacientes com diagnóstico provável de TOC composto por 9 homens e 9 mulheres e também as neuroimagens de RM do grupo controle de 14 voluntários normais e saudáveis, composto por 6 homens e 8 mulheres.

Analogamente, esses experimentos também começam com uma série de transformações espaciais. Após esses tratamentos nas imagens será detalhado o conjunto de transformações seguintes que consistem na utilização das metodologias PCA e MLDA descritas no capítulo 3.

4.2.1 Normalização Espacial

A etapa de normalização das imagens foi feita diretamente com as imagens originais utilizando-se como padrão a imagem modelo gerada nos experimentos univariados. Essa imagem (brainmask.img), ilustrada na figura 4.14, engloba as 3 imagens médias das imagens segmentadas de substância cinzenta, substância branca e do líquido céfalo raquidiano do conjunto de imagens de RM estrutural do grupo de pacientes e do grupo de controle.

Foi utilizado novamente para a normalização das imagens cerebrais de RM o software SPM. Em outras palavras, exceto pela utilização da imagem modelo brainmask.img, esta etapa é idêntica à normalização espacial realizada na fase de criação das imagens modelo no pré-processamento univariado.

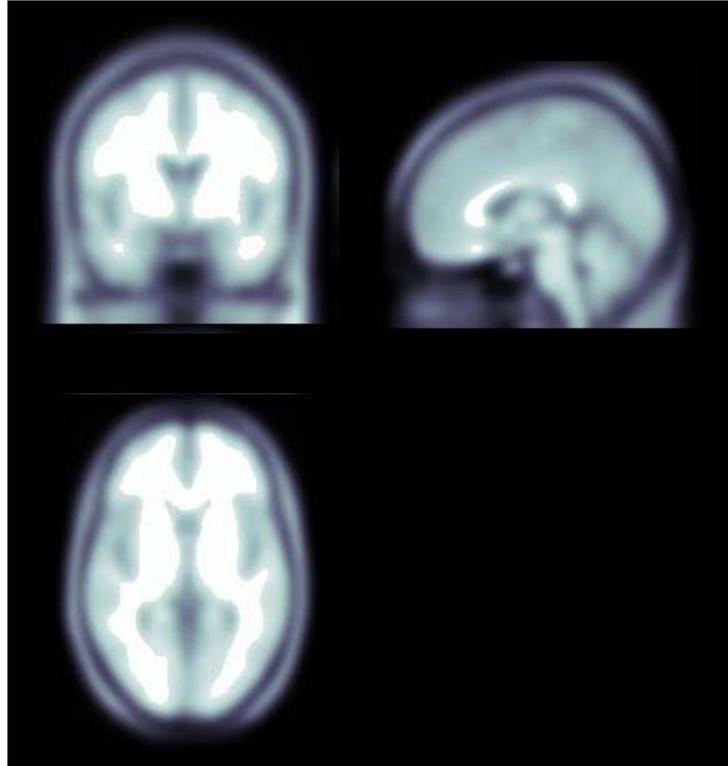


Figura 4.14 – Cortes axial, coronal e sagital suavizado da imagem modelo, para ser utilizada na normalização espacial.

A normalização espacial é também uma etapa muito importante no processamento multivariado dos dados das imagens cerebrais de RM e tem como meta essencial reduzir a variabilidade devido ao tamanho, posição, orientação e diferenças no formato das imagens cerebrais. Na figura 4.15 é possível identificar essas variações exemplificadas em uma imagem de RM estrutural antes e depois de efetuada a normalização espacial.

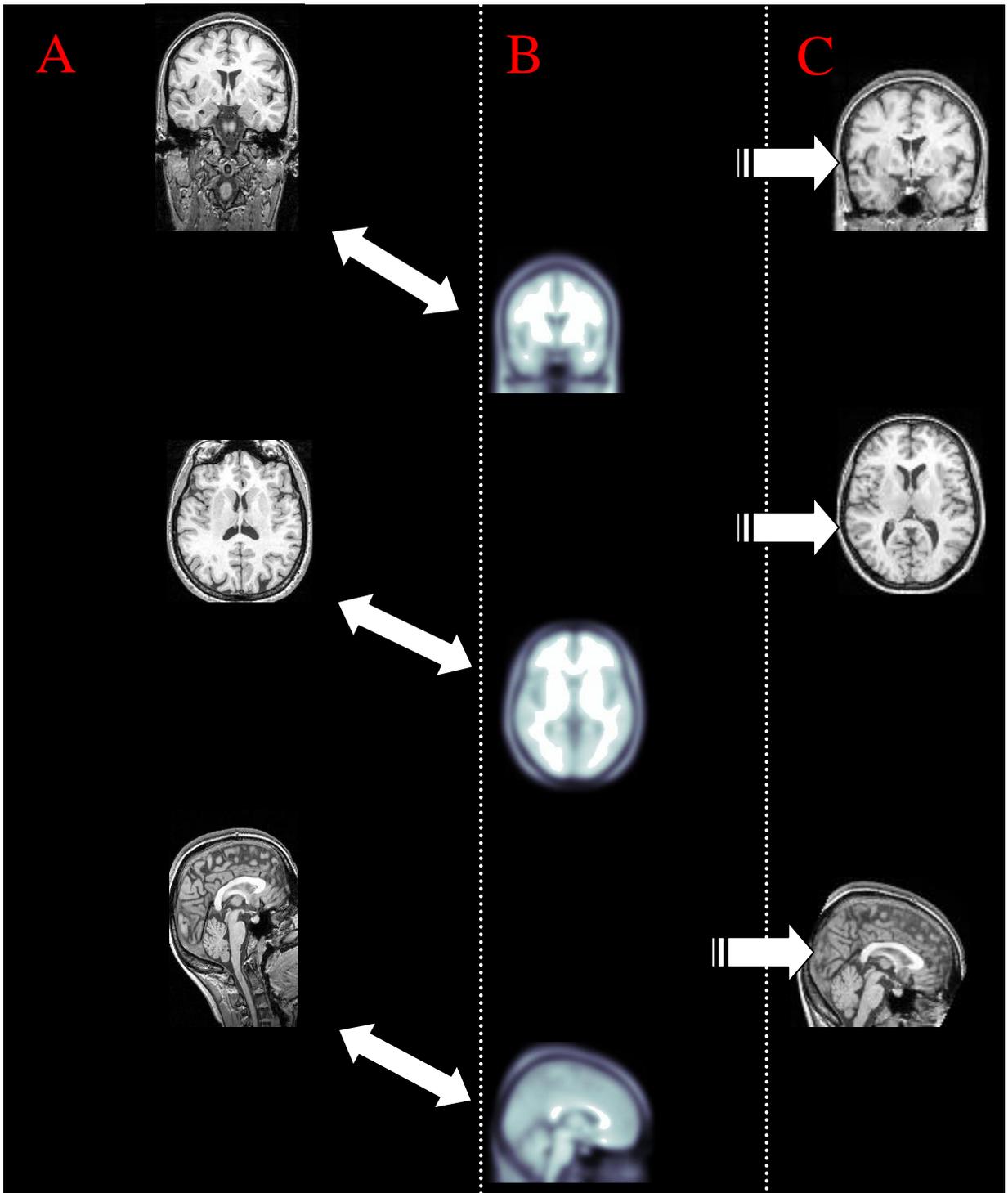


Figura 4.15 – Cortes axial, coronal e sagital esquemático da imagem cerebral original (A), executando-se a fase de normalização espacial com a imagem somatória padrão (B) e finalmente a imagem resultante normalizada (C).

4.2.2 Remoção do crânio e de artefatos não cerebrais das imagens normalizadas

Após a normalização espacial das imagens, para não incorrerem em nenhum ruído gerado por artefatos indesejáveis nas imagens, será necessária a retirada do crânio de todas as imagens. Para tal utilizou-se o software MRICro¹, que permite a visualização e tratamento de imagens médicas tais como imagens de RM estrutural.

A remoção do crânio e de artefatos não cerebrais da imagem de RM fora executada através da ferramenta de extração de Steve Smith - BET (*Brain Extraction Tool*) [45], que apaga todo tecido não cerebral da imagem num determinado limiar de intensidade fracionário entre 0 e 1. É um método automatizado, robusto e preciso para a segmentação de imagens cerebrais de RM que utiliza um modelo de deformação linear que evolui para ajustar a superfície do cérebro através da aplicação de um modelo de forças localmente adaptáveis. O método é muito rápido e requer nenhum outro pré-processamento antes de ser aplicado [45].

Como primeiro passo, um histograma de intensidade é processado para achar um valor de intensidade superior e inferior para a imagem e um limiar preliminar de tecidos cerebrais e tecidos não cerebrais. O centro de gravidade da imagem da cabeça é encontrado assim como o tamanho preliminar do crânio na imagem. Então é traçado inicialmente um mosaico de uma esfera gerado inicialmente com um icosaedro e interativamente subdividindo cada triângulo do icosaedro em 4 triângulos menores, ajustando-se a distância de cada vértice do centro do cérebro para formar uma superfície esférica. Cada vértice tem 5 ou seis vizinhos adjacentes de acordo com sua posição relativa ao icosaedro original. O mosaico de superfície esférica é então centralizado inicialmente no centro de gravidade, com seu conjunto de raios ajustado para a metade do raio do crânio/cabeça calculado, e este raio é intencionalmente pequeno. Em geral têm se um melhor resultado quando permitimos à superfície crescer gradativamente de modo bem espaçado e suave para um valor estimado ótimo, ao invés de fixarmos o tamanho inicial deste mosaico para ser igual ou maior que o tamanho de cérebro calculado. Se uma solução de imagem apropriadamente clara não é atingida, então este processo é repetido automaticamente com uma restrição de suavidade mais alta [45]. A figura 4.16 a seguir descreve cada fase de processamento da extração do crânio pelo software MRICro.

1 - MRICro - versão 1.40 desenvolvido por Chris Rorden, cujo download está disponível livremente na Internet no endereço: <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>

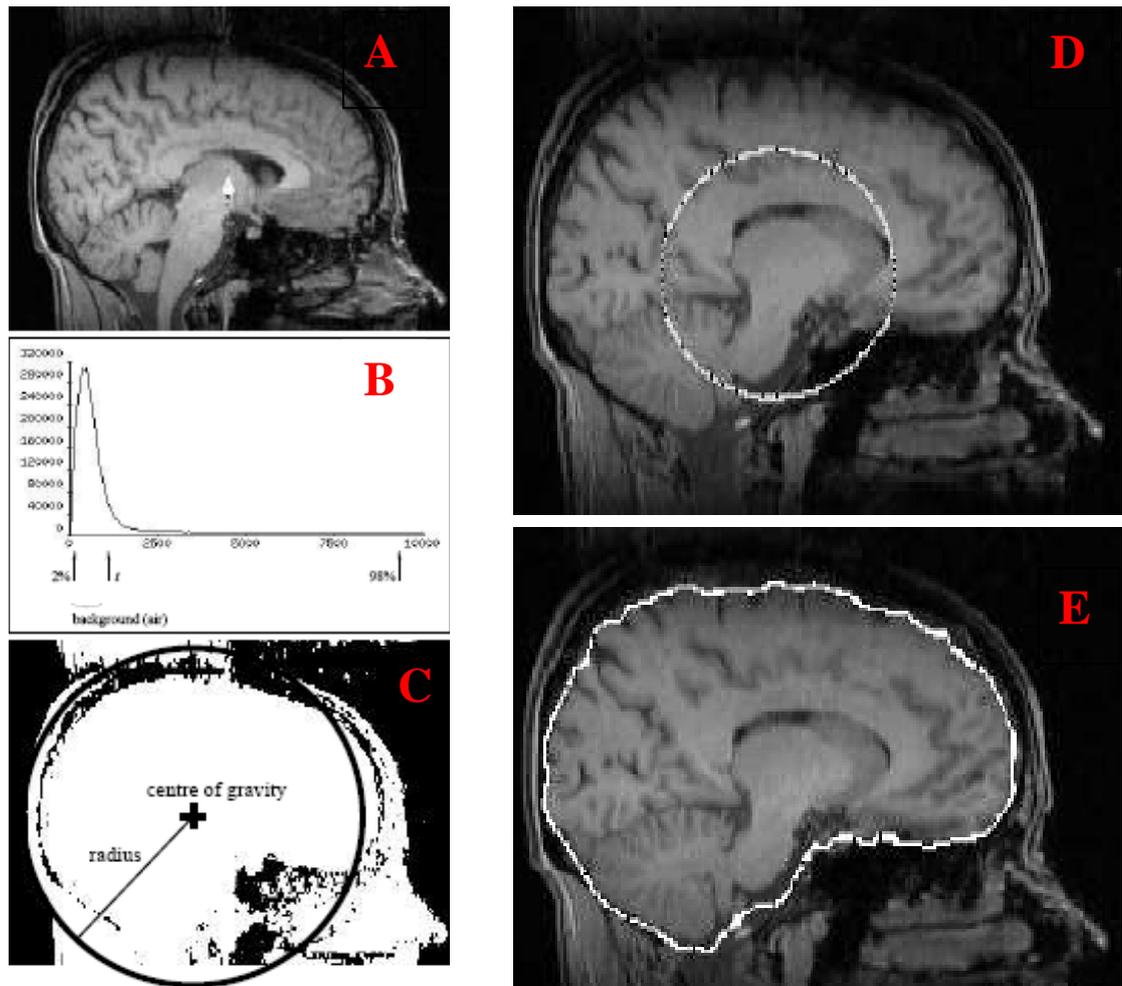


Figura 4.16 – Fases do processamento do BET: (A) imagem inicial normalizada; (B) histograma de intensidades da imagem estimado; (C) centro de gravidade encontrado e raio do centro do volume da esfera; (D) início do traçado do mosaico de superfície pelo centro de gravidade encontrado; (E) mosaico final traçado e ajustado ao formato do cérebro. Adaptado de S.M. SMITH. - *Brain Extration Tool* [45].

Há muitas aplicações relacionadas a análises de imagens cerebrais as quais podem requerer ou beneficiarem-se da habilidade de segmentar com precisão as imagens cerebrais de tecidos não-cerebrais. Por exemplo, as imagens cerebrais com alta resolução de RM freqüentemente contêm uma quantia considerável de tecidos não cerebrais como: globos oculares, pele, gordura, músculo, etc. Logo, a robustez da análise a ser efetuada nas imagens é consideravelmente melhorada se estes artefatos não-cerebrais que fazem parte da imagem puderem ser automaticamente removidos antes de ser iniciada a análise das imagens. A figura 4.17 ilustra uma imagem utilizada no experimento após a normalização espacial e da remoção do crânio e artefatos não cerebrais, a figura 4.18 ilustra o fluxograma com essas etapas que antecedem a análise multivariada das imagens.

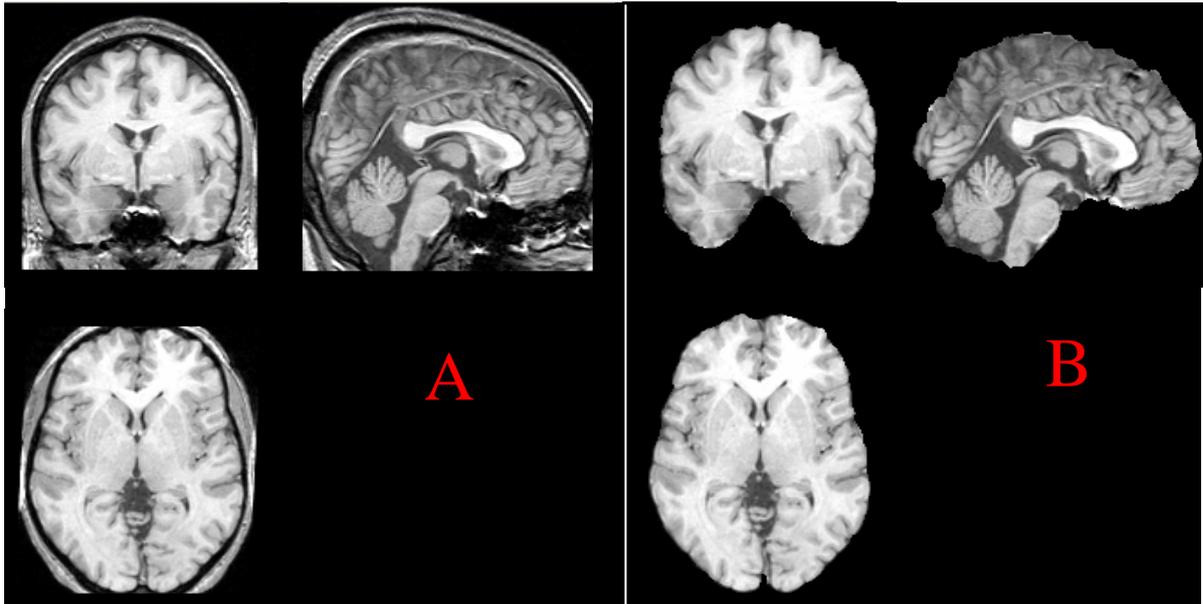


Figura 4.17 – Cortes axial, coronal e sagital de uma neuroimagem do estudo normalizada (A) e após a remoção do crânio e artefatos não-cerebrais (B) com a utilização da ferramenta BET no software MRICro.

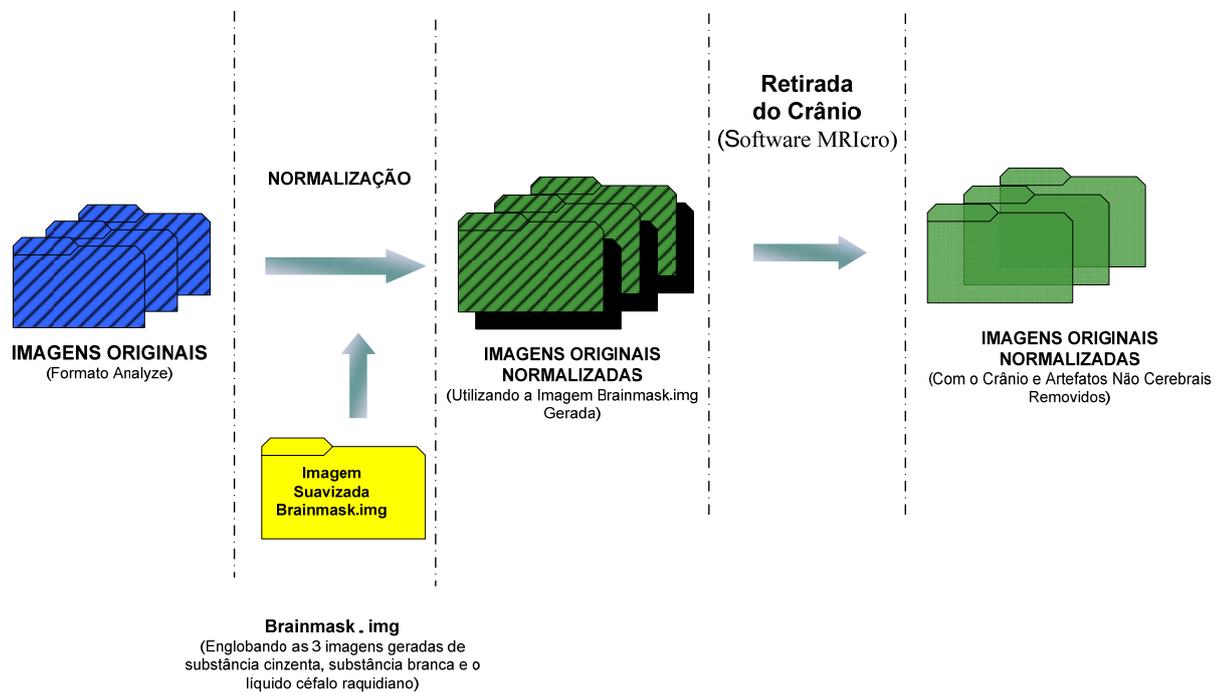


Figura 4.18 – Fluxograma descrevendo as etapas do Pré-processamento que antecedem a Análise Multivariada.

4.2.3 Transformação da imagem em vetores multidimensionais

Após a fase de pré-processamento das 32 neuroimagens utilizadas nesses experimentos, essas imagens foram transformadas em vetores multidimensionais, formando assim uma matriz de dados. As imagens originais tinham a dimensão de 256 x 144 x 256 voxels, e após a fase de pré-processamento das imagens, a dimensão de cada imagem foi reduzida para 91 x 109 x 91. Então as imagens com a nova dimensão são concatenadas formando-se um vetor linha de 902629 colunas. Assim teremos 32 linhas com 902629 colunas cada, sendo que cada linha representa uma imagem cerebral e cada coluna representa um voxel dessa imagem. Conforme descreve a equação 4.1 abaixo, a matriz X contém todas as imagens concatenadas:

$$X = \begin{bmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \cdots & a_{1,902629} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \cdots & a_{2,902629} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{32,1} & a_{32,2} & \cdots & a_{32,902629} \end{bmatrix}_{32 \times 902629} \quad \text{Equação 4.1}$$

Depois das imagens terem sido concatenadas na forma de matriz multidimensional, é criada então a matriz de transformação do PCA. Para isto, foi feito inicialmente o cálculo da média global \bar{x} , que é a média de todas as imagens cerebrais do estudo, conforme mostrado na equação 4.2 abaixo:

$$\bar{x} = [\bar{a}_1 \quad \bar{a}_2 \quad \bar{a}_3 \quad \bar{a}_{902629}]. \quad \text{Equação 4.2}$$

O símbolo \bar{a}_n é o valor médio do voxel n, onde n varia de 1 até 902629, e é calculado conforme mostrado na equação 4.3.

$$\bar{a}_n = \frac{1}{32} \sum_{i=1}^{32} a_{i,n}. \quad \text{Equação 4.3}$$

Nesse cálculo do vetor médio \bar{x} , foi obtido um único vetor com todas as características comuns das 32 imagens. A figura 4.19 ilustra a imagem média de todas essas 32 imagens cerebrais utilizadas nos experimentos em questão.

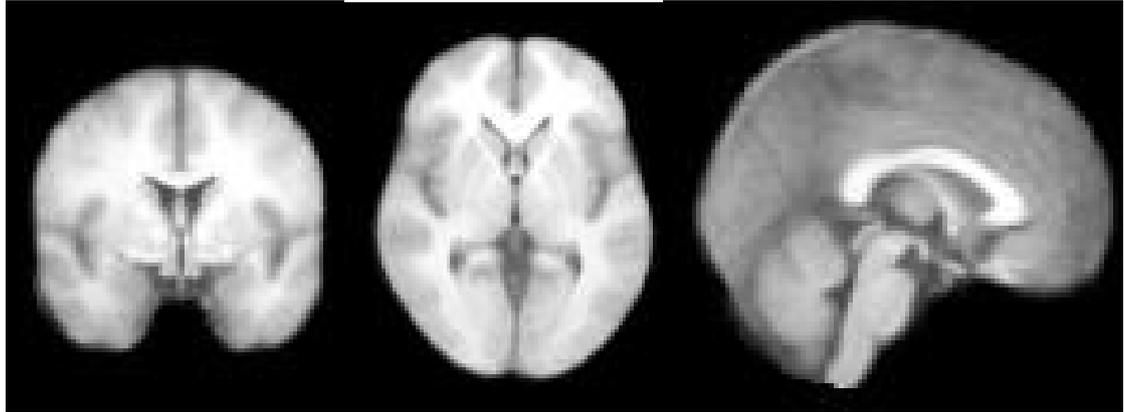


Figura 4.19 – Imagem média de todas as imagens cerebrais utilizadas.

Após o cálculo acima, subtraímos o valor de cada um dos vetores pertencentes à matriz X do vetor médio \bar{x} encontrado, formando-se assim uma nova matriz que foi chamada de W , conforme mostrado pela equação 4.4 abaixo:

$$W = \begin{bmatrix} a_{1,1} - \bar{a}_1 & a_{1,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{1,902629} - \bar{a}_{902629} \\ a_{2,1} - \bar{a}_1 & a_{2,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{2,902629} - \bar{a}_{902629} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{32,1} - \bar{a}_1 & a_{32,2} - \bar{a}_2 & \dots & a_{32,902629} - \bar{a}_{902629} \end{bmatrix}_{32 \times 902629} \quad \text{Equação 4.4}$$

Quando a média global é subtraída de cada uma das imagens originais, preservam-se somente as características particulares de cada imagem, ou seja, somente as informações de grande relevância para análise das variações entre cada imagem.

Depois de calculada a matriz W , para verificarmos como estas características variam, calcula-se então a matriz de covariância descrita na equação 4.5 [40].

$$C = W^T W \quad \text{Equação 4.5}$$

A dimensão da matriz C será, no nosso problema, 902629×902629 , pois a matriz W^T tem dimensão de 902629×32 e a matriz W tem dimensão de 32×902629 . Como

teremos um grande número de variáveis e conseqüentemente o custo computacional torna-se muito alto para o cálculo desta matriz de covariância, utilizou-se então um artifício matemático que consiste em invertermos a ordem das matrizes para: $C' = WW^T$, o que mudaria a dimensão para 32 x 32 e possibilitando assim o cálculo da matriz de covariância dos dados por meios computacionais disponíveis [40]. Seja, então:

$$WW^T v_i = \lambda_i v_i \quad \text{Equação 4.6}$$

Encontra-se assim v_i e λ_i que são os autovetores e os autovalores respectivamente, correspondentes a matriz C' . Multiplicando-se então ambos os lados da Equação 4.6 por W^T [40], teremos:

$$W^T W (W^T v_i) = \lambda_i (W^T v_i) \quad \text{Equação 4.7}$$

Podemos dizer que $\varphi'_i = (W^T v_i)$ é o autovetor de $C = W^T W$ com autovalor λ_i . Assim, compõe-se a matriz Y_{pca} de transformação do PCA descrita na equação 4.8 abaixo [40].

$$Y_{pca} = [\varphi_1 \quad \dots \quad \varphi_{31}] = \begin{bmatrix} \varphi_{1,1} & \varphi_{1,2} & \dots & \varphi_{1,31} \\ \varphi_{2,1} & \varphi_{2,2} & \dots & \varphi_{2,31} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \varphi_{902629,1} & \varphi_{902629,2} & \dots & \varphi_{902629,31} \end{bmatrix}_{902629 \times 31} \quad \begin{array}{l} \text{Equação} \\ 4.8 \end{array}$$

Os caracteres φ_i são os vetores φ'_i , com módulo 1, ou seja: $\varphi_i = \frac{\varphi'_i}{\sqrt{(N-1) \times \lambda_i}}$,

onde N é o número total de imagens, ou seja, $N=32$ [40].

Cada autovetor φ_i carrega consigo uma ou mais características cerebrais principais das imagens analisadas conforme podemos verificar nas imagens em cortes coronal, axial e sagital dos 7 (sete) primeiros autovetores na figura 4.20. Após o cálculo da matriz Y_{pca} , as imagens originais podem ser projetadas em um novo espaço de dimensão menor. Esse novo espaço é formado pelas componentes principais extraídas do conjunto de imagens. A transformação PCA é aplicada em relação a matriz W , ou seja:

$$W_{pca} = WY_{pca} \quad \text{Equação 4.9}$$

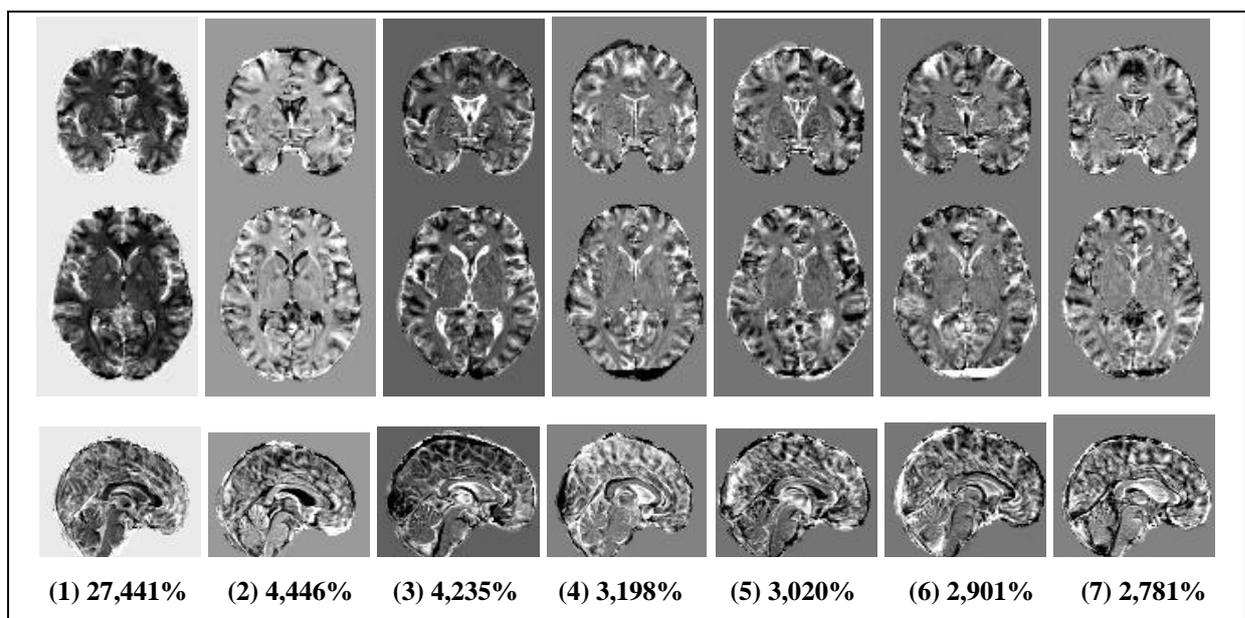


Figura 4.20 – Imagens dos 7 primeiros autovetores, da esquerda para direita com sua respectiva percentagem de variâncias entre as imagens analisadas.

Obtém-se, assim, uma matriz de dimensão 32 x 31, restando apenas as características principais das amostras. Como a quantidade de autovetores está limitada ao número de amostras -1 nos casos em que o número de voxels é maior que o número de imagens, consta no problema somente 31 componentes principais com autovalores não nulos [40]. Embora a técnica PCA reduza a dimensionalidade e encontre os autovetores onde existem as maiores variâncias, essa técnica não separa as imagens em classes bem definidas, de modo que após

esse processamento foi aplicada então a técnica MLDA [34]. A aplicação do MLDA é descrita pela equação 4.10 abaixo sendo Y_{mlda} a matriz de transformação correspondente:

$$W_{mlda} = WY_{pca} Y_{mlda} = W_{pca} Y_{mlda} \quad \text{Equação 4.10}$$

Após a projeção das imagens no hiperplano MLDA encontrado, pode-se reconstruir as informações mais discriminantes entre os grupos de imagens. Para a reconstrução destes pontos multidimensionais do espaço discriminante em uma imagem no espaço original, é necessária a multiplicação de um ponto particular p no espaço mais discriminante pela matriz transposta do MLDA, ou seja,

$$I_A = pY_{mlda}^T \quad \text{Equação 4.11}$$

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

$$I_B = I_A Y_{pca}^T \quad \text{Equação 4.12}$$

O vetor I_B é obtido como um segundo passo na reconstrução da imagem original correspondente com características discriminantes bem definidas pelo autovetor. Como terceiro e último passo somamos a média global das imagens para reconstrução da imagem conforme descrito pela equação 4.13 abaixo descrita.

$$I_C = I_B + \bar{x} \quad \text{Equação 4.12}$$

Nesse experimento foram reconstruídas 15 neuroimagens onde serão analisadas detalhadamente no capítulo 5 à seguir, referente aos resultados.

4.3 COMENTÁRIOS ADICIONAIS

É importante mencionar que a análise multivariada exige muito mais memória do computador para processamento, enquanto a análise univariada consome mais tempo de processamento. Essas diferenças computacionais ocorrem porque para a análise univariada cada voxel da imagem é analisado separadamente, demandando mais tempo, porém pouca memória, enquanto na metodologia multivariada a análise ocorre no cérebro inteiro com todos os voxels juntos, o que exige mais memória, entretanto demandando menos tempo de processamento.

No próximo capítulo serão apresentados os resultados desses experimentos bem como uma análise comparativa dos mesmos.

5 RESULTADOS

Neste capítulo serão analisados e comparados os resultados das abordagens estatísticas univariada e multivariada, entre os grupos de imagens de pacientes com TOC e controle. Estas análises e comparações resultarão na geração de modelos estatísticos que mostrarão a localização espacial dos grupos de voxels que sejam significativamente diferentes entre os grupos supracitados.

5.1 ABORDAGEM UNIVARIADA

Após os experimentos de análise univariada descritos no capítulo anterior, foram gerados então os resultados estatísticos das diferenças estruturais entre os grupos para cada segmento de substância cinzenta, branca e do líquido céfalo raquidiano. Os resultados foram obtidos utilizando-se o nível de significância estatístico $\rho = 0.001$.

Nessa metodologia de análise estatística, para os resultados referentes à substância cinzenta e branca serão visualizadas as diferenças estruturais de algumas regiões do cérebro nas quais houve redução de suas dimensões no paciente em relação ao controle. Serão visualizados também os locais onde os sulcos que contém o líquido céfalo raquidiano aumentaram de dimensão nos pacientes em relação aos cérebros de controle.

5.1.1 Substância Cinzenta

Para os resultados obtidos nas análises das imagens de substância cinzenta encontramos as principais diferenças estatísticas nas regiões do núcleo caudado, tálamo, putâmem, giro do cíngulo, giro frontal médio e giro frontal inferior. A tabela 5.1 apresenta os valores de t de *Student* calculados e as coordenadas x, y e z definindo a localização no cérebro, segundo o Atlas de Talarach [32], das maiores diferenças estruturais encontradas. As figuras 5.1 e 5.2 mostram respectivamente as diferenças mais significativas encontradas nos resultados estatísticos do cérebro inteiro e uma vista coronal, sagital e axial das diferenças estruturais entre os grupos de imagens para um determinado corte do cérebro.

Substância Cinzenta			
"t de Student"	x,y,z {mm}		
4.75	16	16	12
3.73	2	-10	2
3.71	-24	8	4
3.68	16	12	16
3.66	2	6	32
3.56	-12	12	6
3.54	-14	6	16
3.48	10	6	-14
3.43	12	-22	14
3.42	-6	16	36
3.42	-32	8	-28

Tabela 5.1 – Resultados estatísticos relativos aos valores de t de *Student* que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças entre os grupos de pacientes e controle para imagens de substância cinzenta para $p=0,001$.

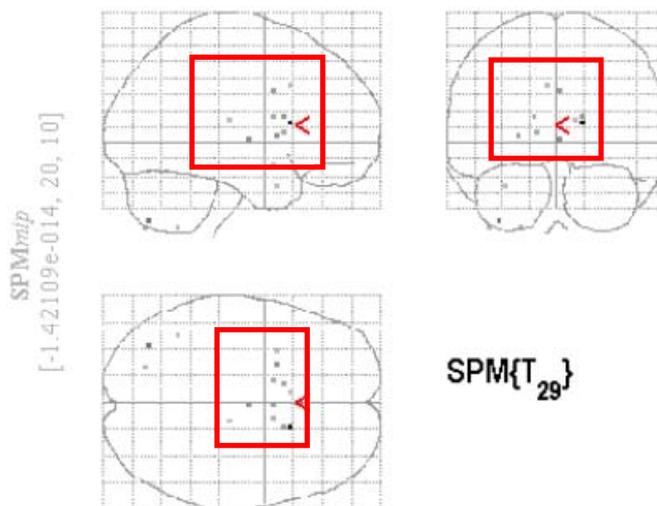


Figura 5.1 – Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens de substância cinzenta para $p=0,001$.

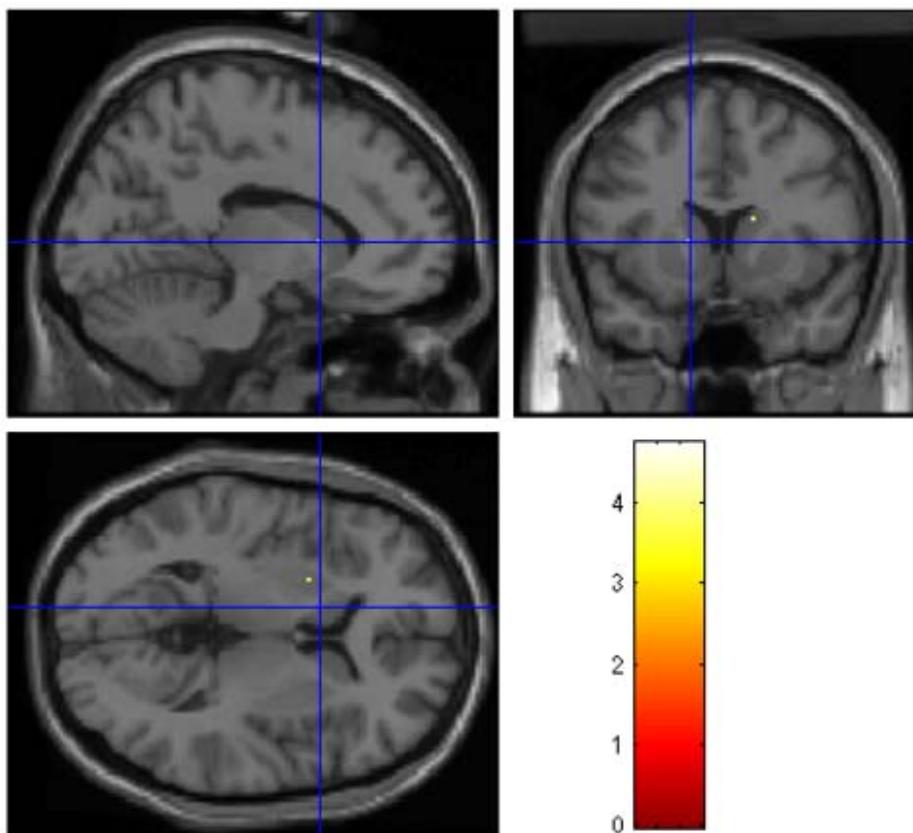


Figura 5.2 – Corte axial, coronal e sagital ilustrando algumas diferenças estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de substância cinzenta entre os grupos de pacientes e controle para $p=0,001$.

Para identificação das regiões apresentadas como estatisticamente relevantes, foi inserida as coordenadas descritas na tabela 5.1 no Atlas Interativo de Talarach¹. A seqüência de figuras 5.3 a seguir mostra a identificação das áreas através dessas coordenadas.

¹ Disponível livremente no site http://www.neurovia.umn.edu/webservice/tal_atlas.html último acesso 10 dez. 2007.

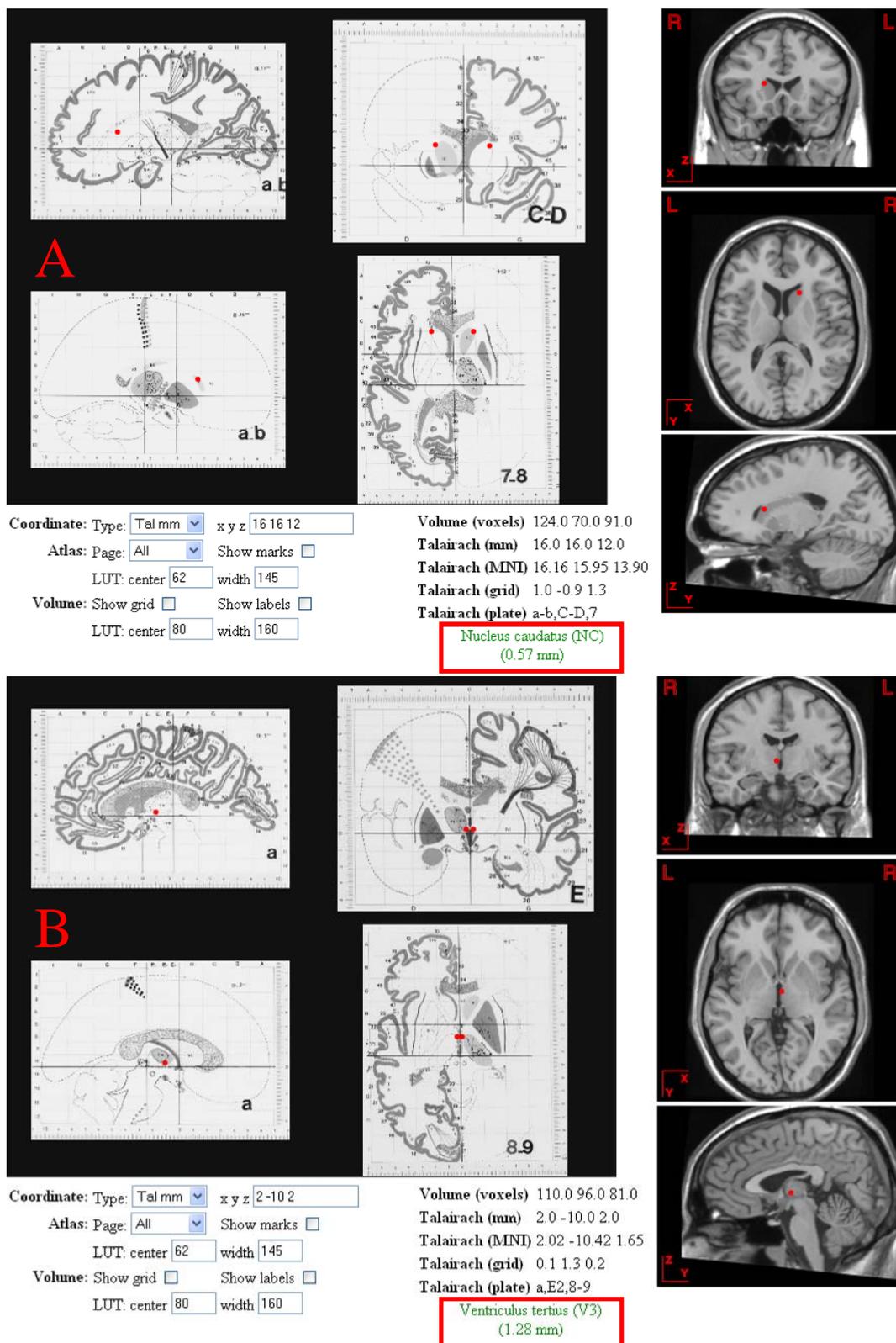


Figura 5.3a - Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo as regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Terceiro Ventrículo (área do tálamo) - (B), referente às respectivas coordenadas: (16, 16, 12) e (2, -10, 2).

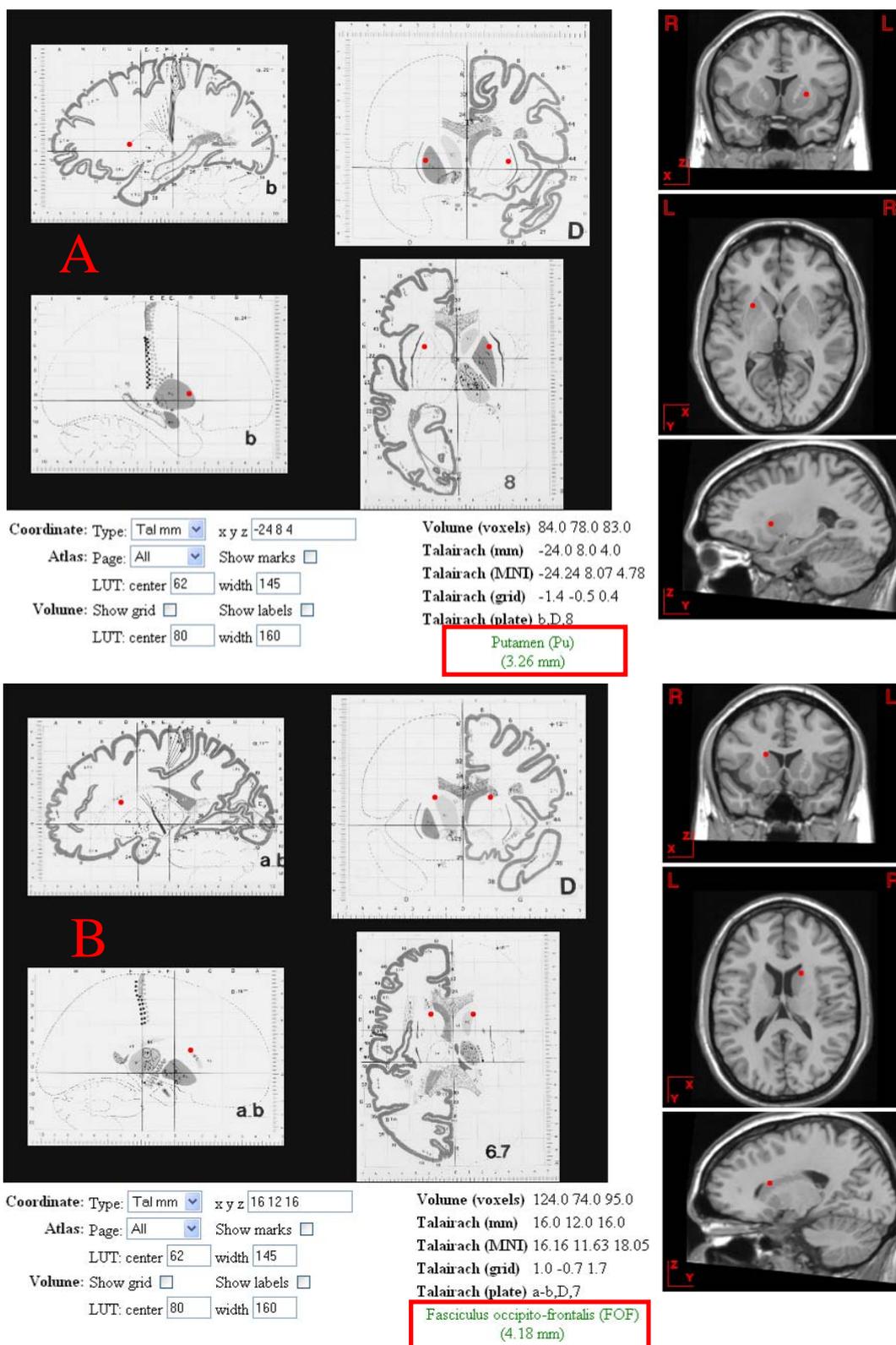


Figura 5.3b - Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo as regiões do Putâmem - (A) e do Fascículo Occipito Frontal (área do núcleo caudado) - (B), referente às respectivas coordenadas: (-24, 8, 4) e (16, 12, 16).

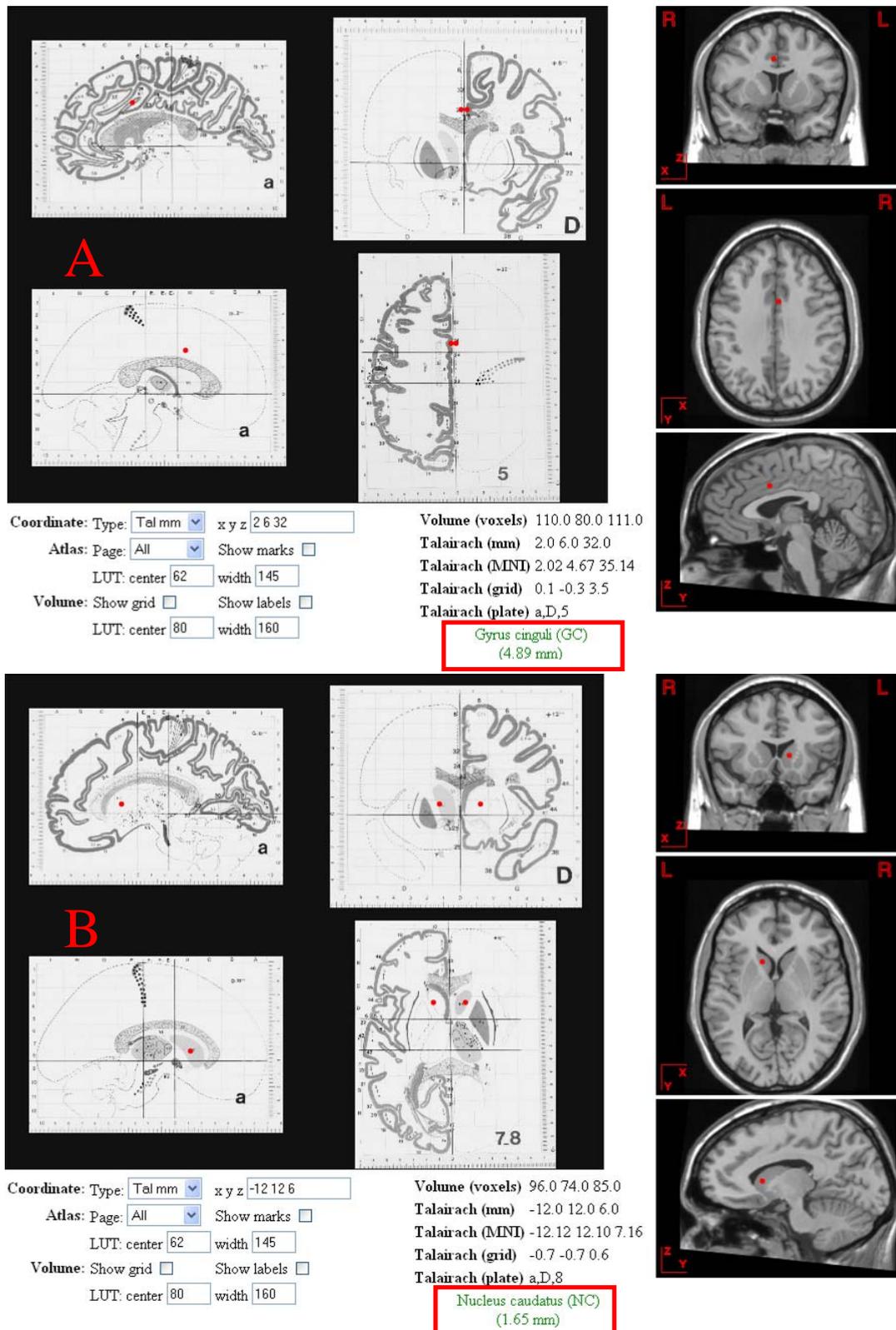


Figura 5.3c - Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro do Cingulo - (A) e do Núcleo Caudado- (B), referente às respectivas coordenadas: (2, 6, 32) e (-12, 12, 6).

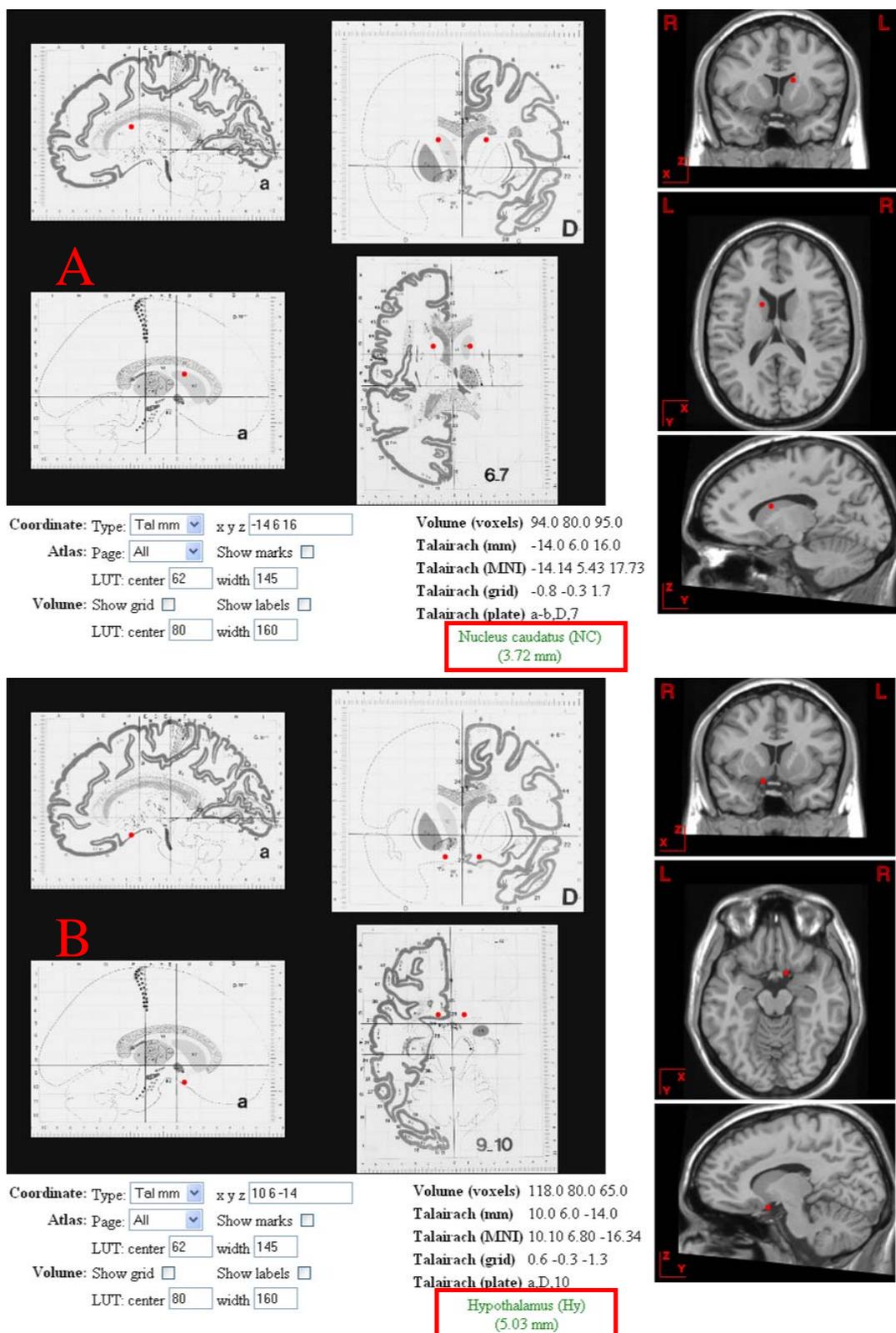


Figura 5.3d - Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Hipotálamo - (B), referente às respectivas coordenadas: (-14, 6, 16) e (10, 6, -14).

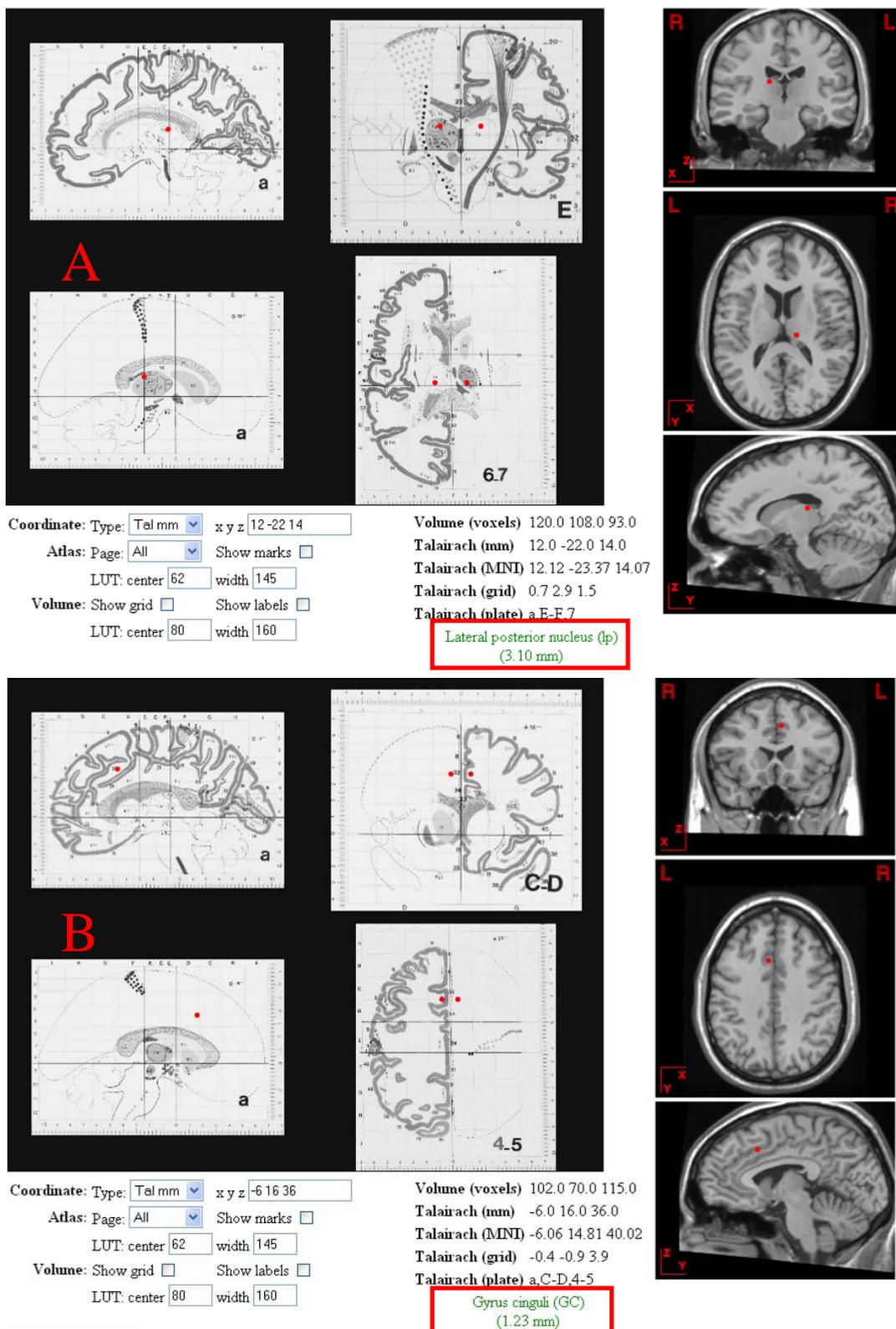


Figura 5.3e - Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Lateral Posterior - (A) e do Giro do Cíngulo - (B), referente às respectivas coordenadas: (12, -22, 14) e (-6, 16, 36).

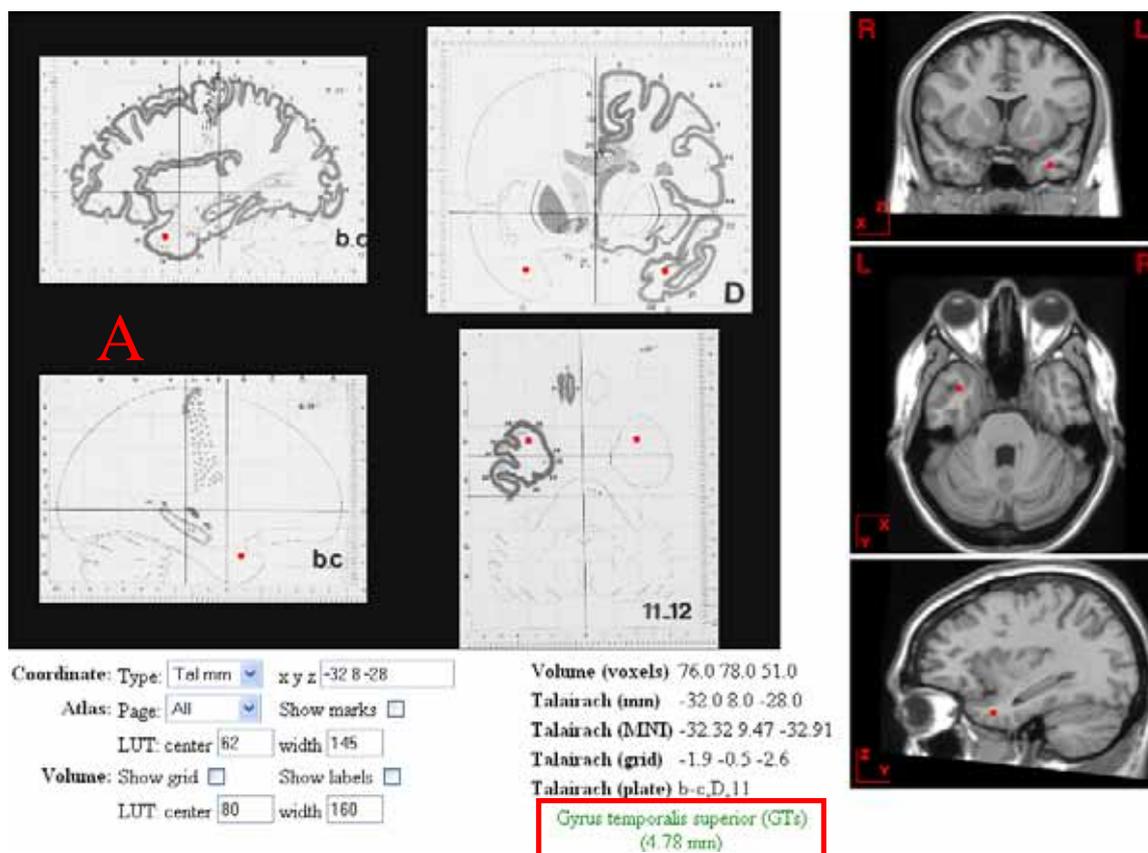


Figura 5.3f– Imagem do Atlas Interativo de Tailarach definindo a região do Giro Temporal superior - (A), referente à coordenada: (-32, 8, -28).

5.1.2 Substância Branca

Analogamente aos resultados anteriores, para as análises das imagens de substância branca encontramos as principais diferenças estatísticas nas regiões do: tálamo, putâmem, globo pálido, núcleo caudado, aqueduto do mesencéfalo, fascículo occipito-frontal, sulco caloso marginal, fascículo longitudinal superior, terceiro e quarto ventrículo, giro frontal superior, giro do cíngulo, fascículo uncinado, giro temporal inferior, cíngulo, claustro, giro frontal médio, núcleo sub-talâmico, giro orbital, globo pálido lateral. A tabela 5.2 apresenta os valores de *t* de *Student* calculados e as coordenadas x, y e z definindo a localização no cérebro, segundo o atlas de Tailarach [32], das maiores diferenças estruturais encontradas, e as figuras 5.4 e 5.5 demonstram respectivamente as diferenças mais significativas encontradas nos resultados estatísticos no cérebro inteiro e uma vista coronal, sagital e axial das diferenças estruturais entre os grupos de imagens para um determinado corte do cérebro.

Substância Branca			
"t de Student"	x,y,z {mm}		
4.85	14	-4	8
4.22	22	0	-2
4.07	-34	-30	4
3.92	20	30	-2
3.91	14	-32	52
3.89	24	-8	32
3.82	-18	-20	46
3.80	-26	24	24
3.78	10	-14	4
3.77	-20	-50	-44
3.75	-6	-30	-30
3.73	-20	48	-4
3.69	18	34	26
3.68	-36	4	-16
3.66	-48	-30	-12
3.65	16	40	8
3.64	18	10	36
3.60	-38	20	18
3.60	18	40	16
3.54	-24	20	6
3.53	-24	0	40
3.53	26	-2	18
3.52	-40	-20	28
3.52	8	-12	-4
3.52	20	-8	16
3.44	-40	-32	30
3.44	4	-36	-34
3.43	-14	36	-12
3.43	18	36	12
3.43	18	-4	14
3.42	-10	22	18
3.41	22	26	20

Tabela 5.2 – Resultados Estatísticos relativos ao t de *Student* que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças entre os grupos de pacientes e controle para imagens de substância branca para $p=0,001$.

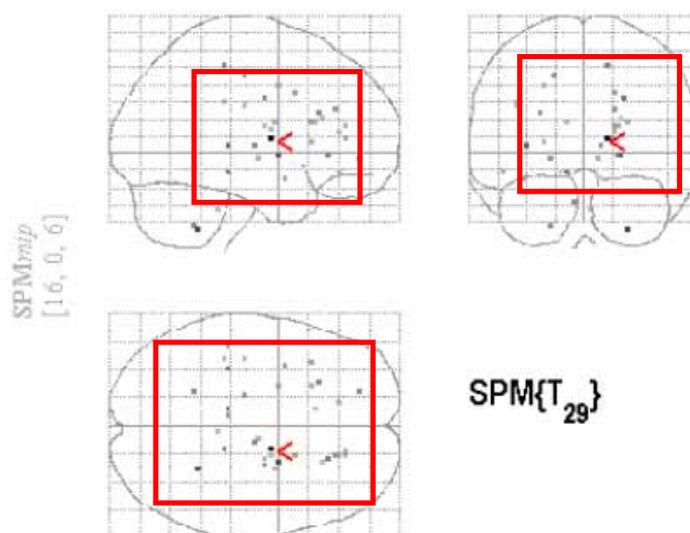


Figura 5.4 – Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens de substância branca para $p=0,001$.

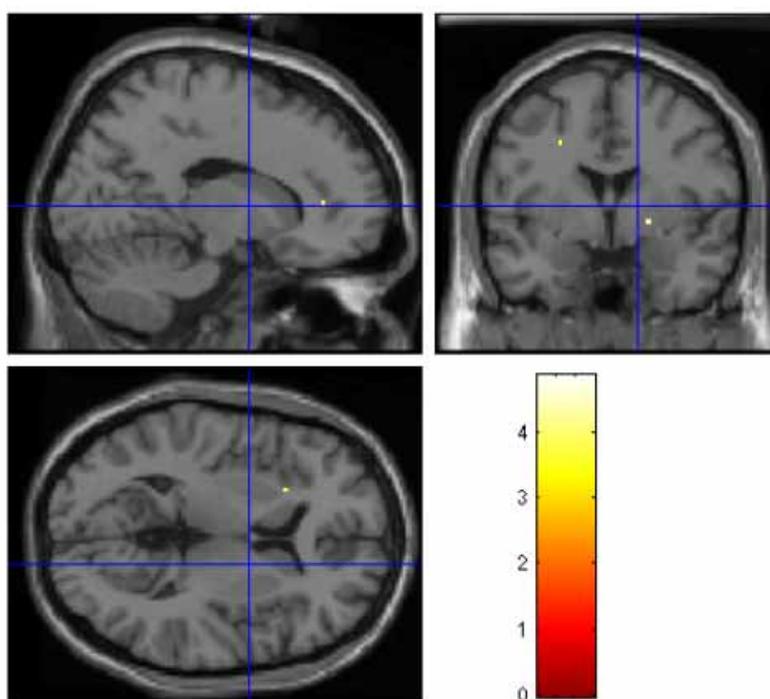


Figura 5.5 – Diferenças estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de substância branca entre os grupos de pacientes e controle para $p=0,001$.

De maneira similar, para identificação das regiões apresentadas como estatisticamente relevantes foi inserido no Atlas Interativo de Talarach as coordenadas descritas na tabela 5.2, conforme demonstrado na série de imagens das figuras 5.6.

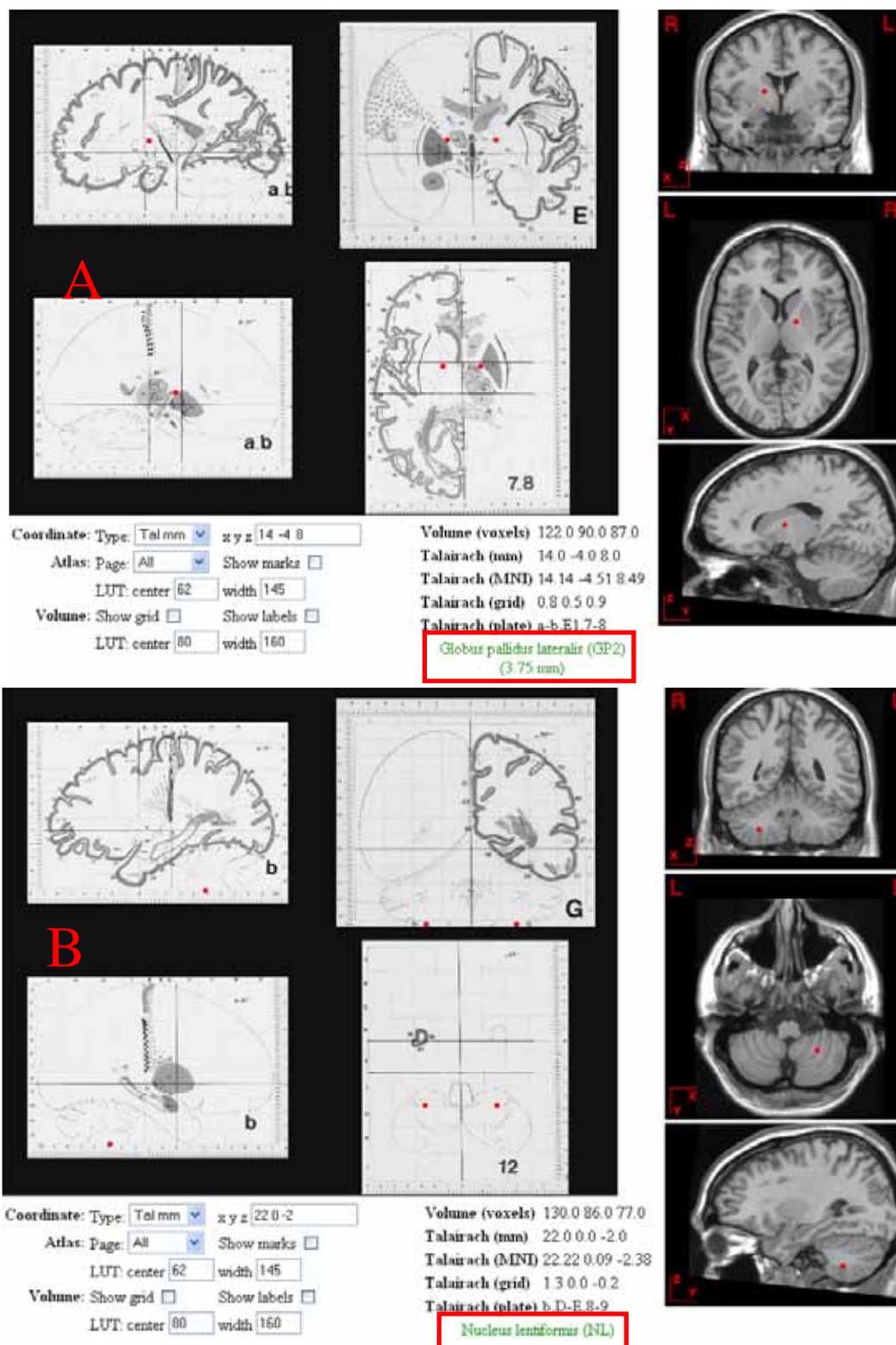


Figura 5.6a– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Globo Pálido Lateral - (A) e do Núcleo Lentiforme - (B), referente às respectivas coordenadas: (14, -4, 8) e (22, 0, -2).

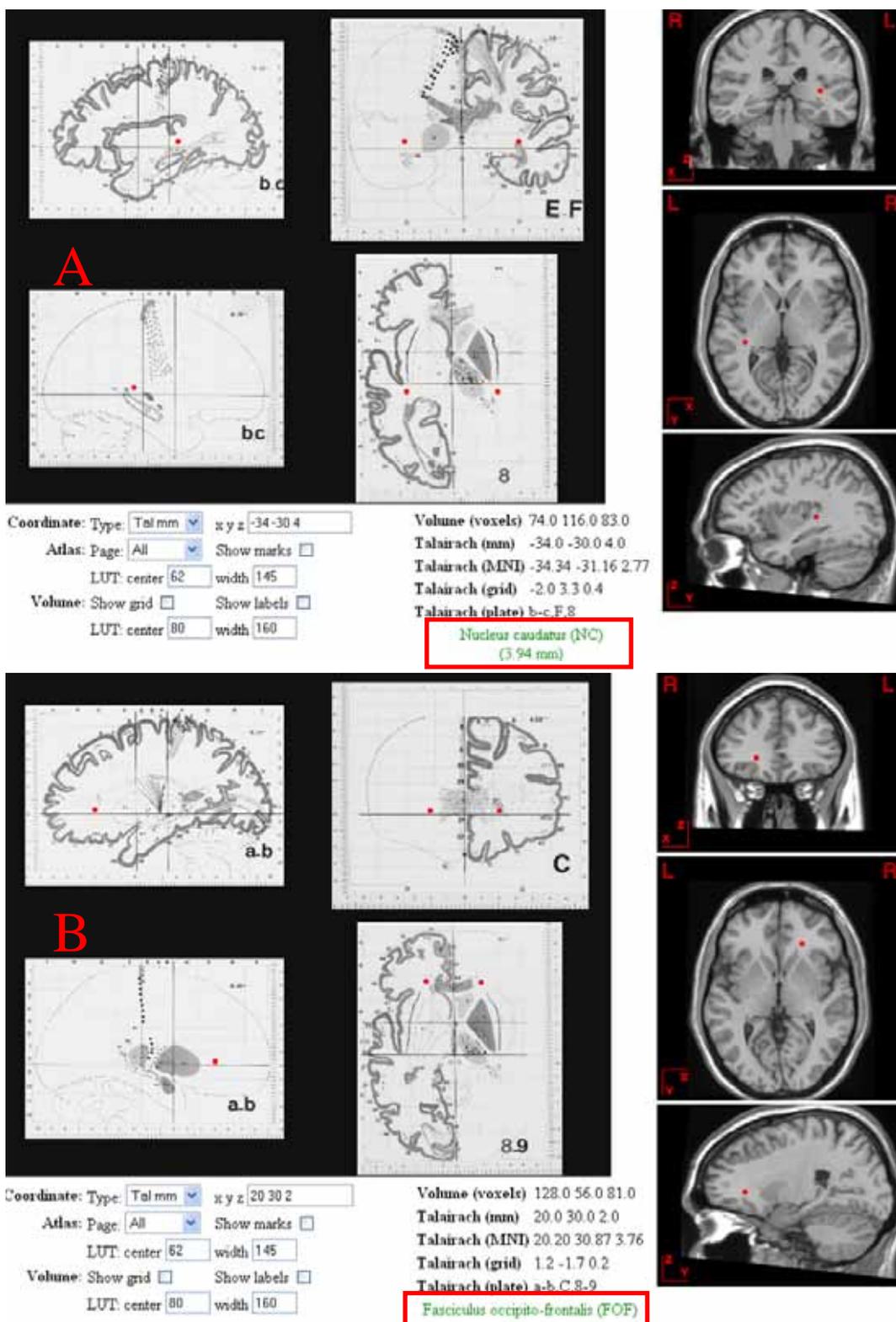


Figura 5.6b– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Núcleo Caudado - (A) e do Fascículo Occipital-Frontal - (B), referente às respectivas coordenadas: (-34, -30, 4) e (20, 30, 2).

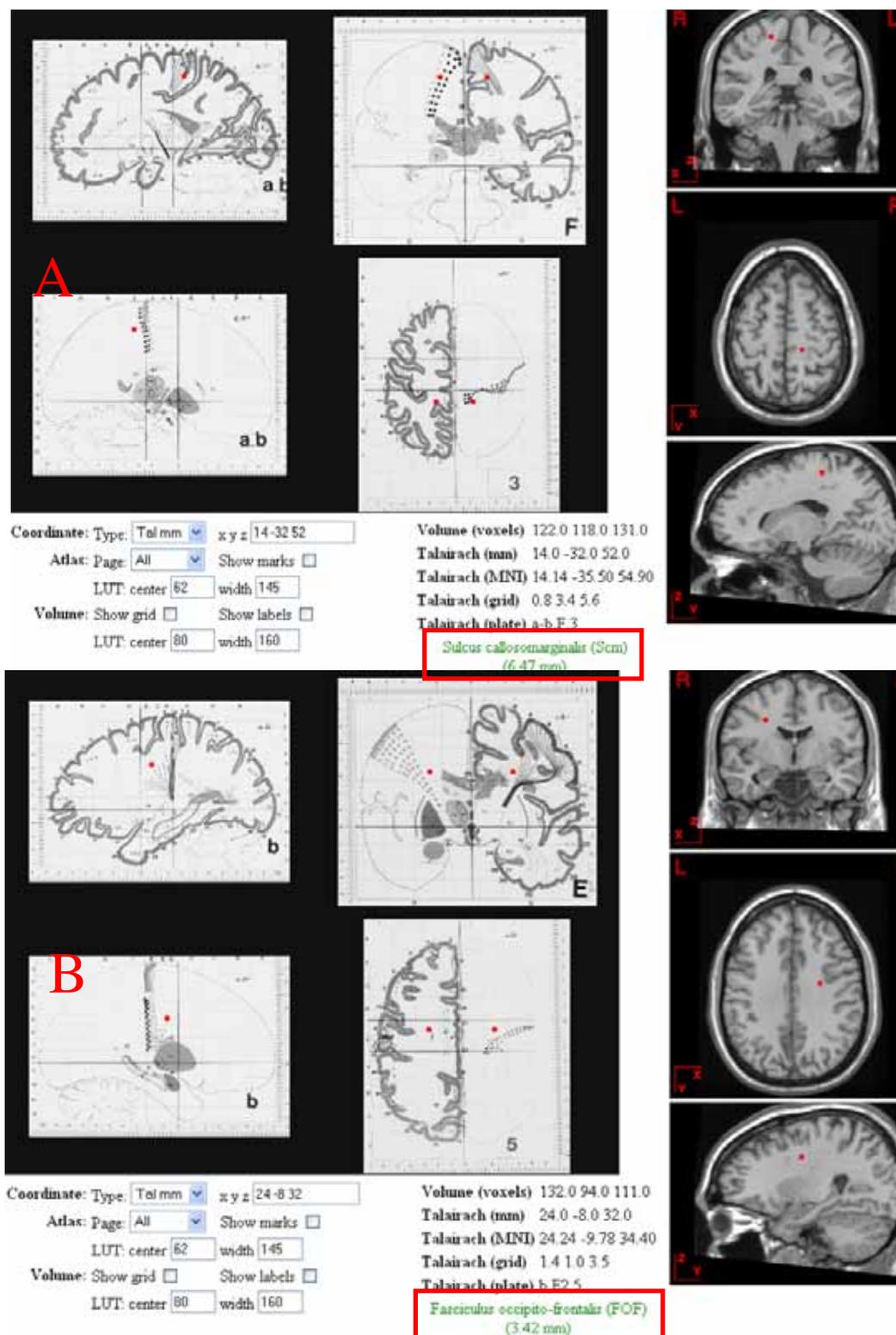


Figura 5.6c– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Fascículo Occipital-Frontal - (B), referente às respectivas coordenadas: (14, -32, 52) e (24, -8, 32).

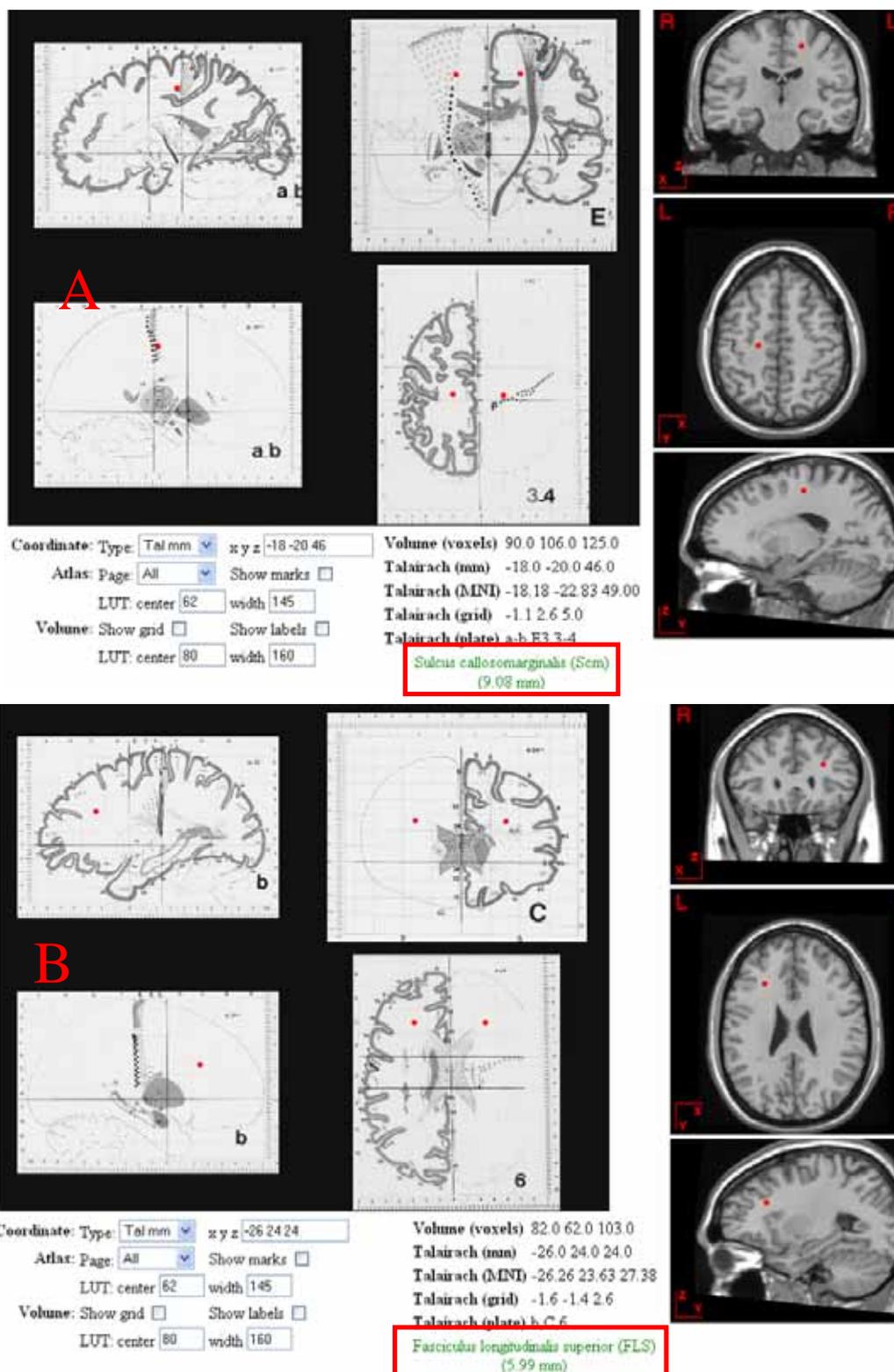


Figura 5.6d– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Fascículo Longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-18, -20, 46) e (-26, 24, 24).

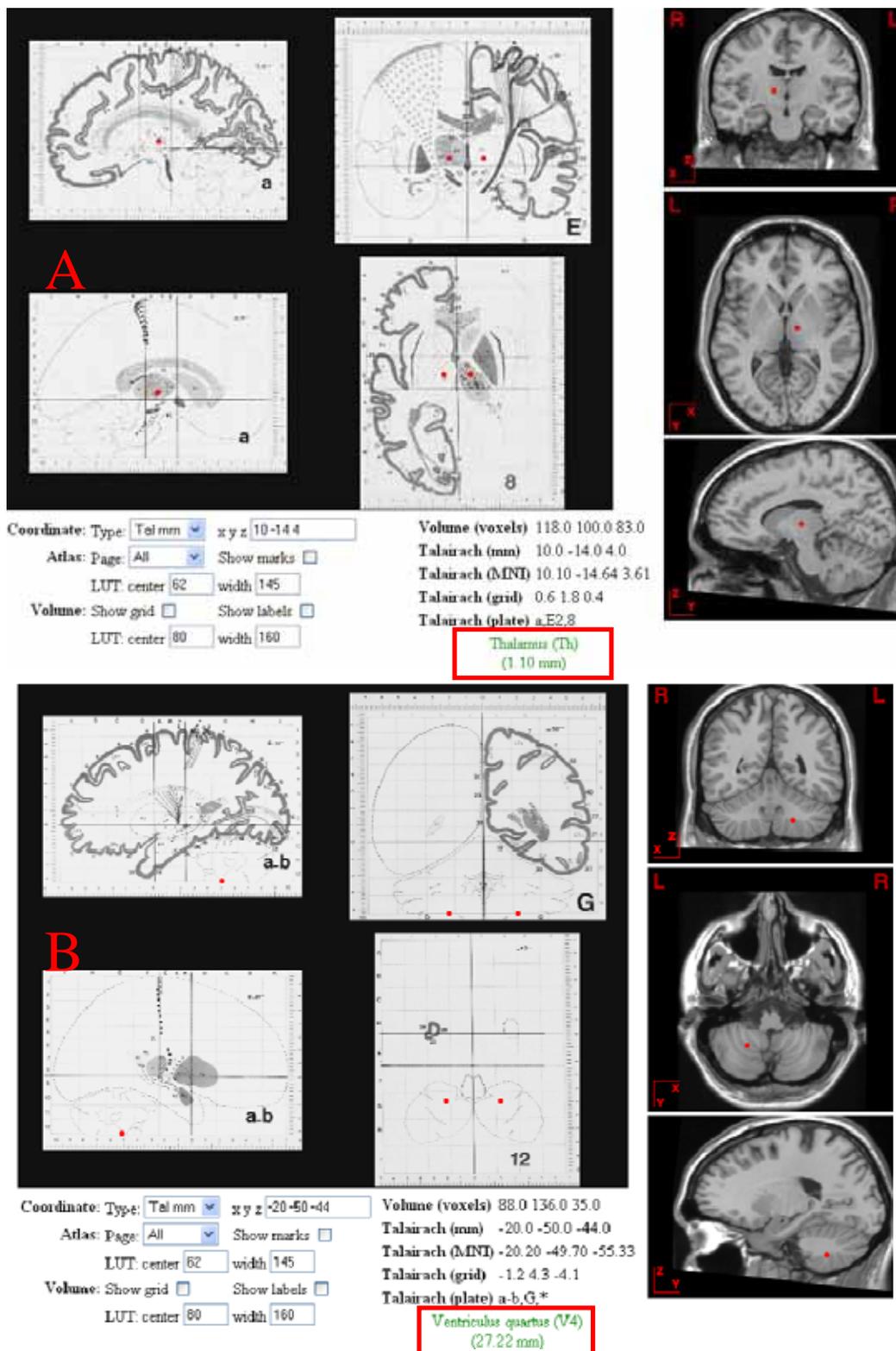


Figura 5.6e– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Tálamo - (A) e do Quarto Ventrículo - (B), referente às respectivas coordenadas: (10, -14, 4) e (-20, -50, -44).

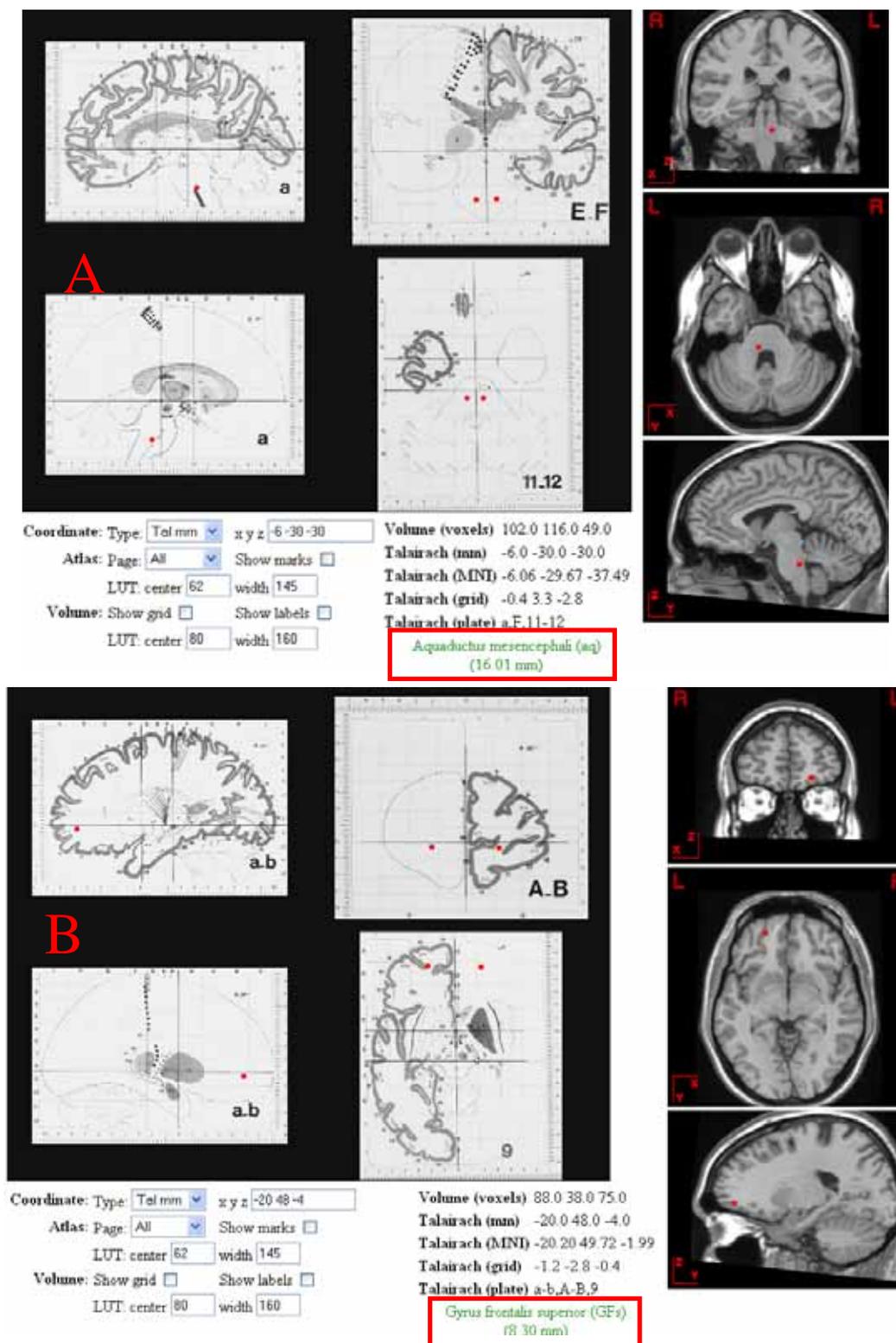


Figura 5.6f– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Aqueduto do Mesencéfalo - (A) e do Giro Frontal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-6, -30, -30) e (-20, 48, -4).

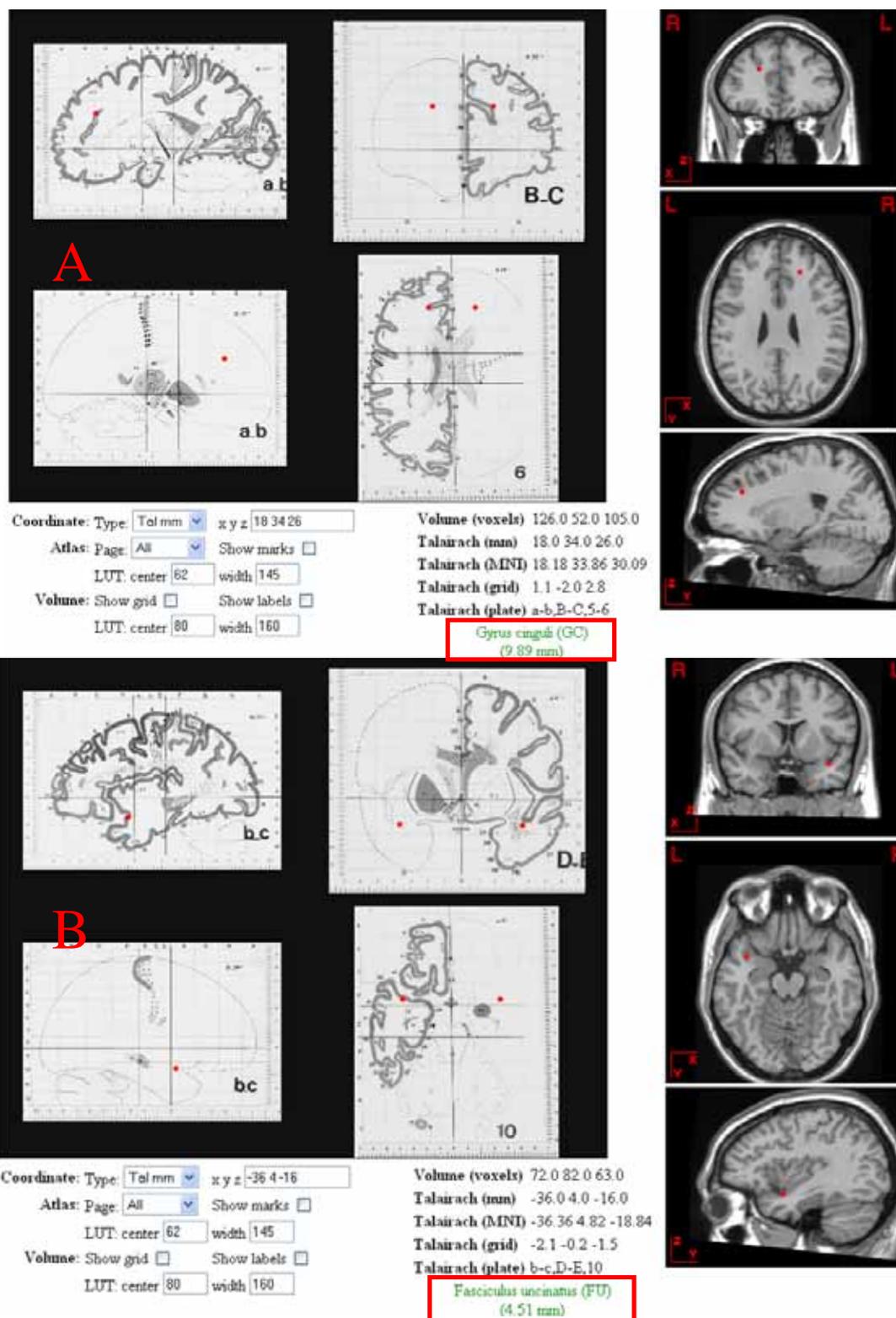


Figura 5.6g– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro do Cíngulo - (A) e do Fascículo Uncinado - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 34, 26) e (-36, 4, -16).

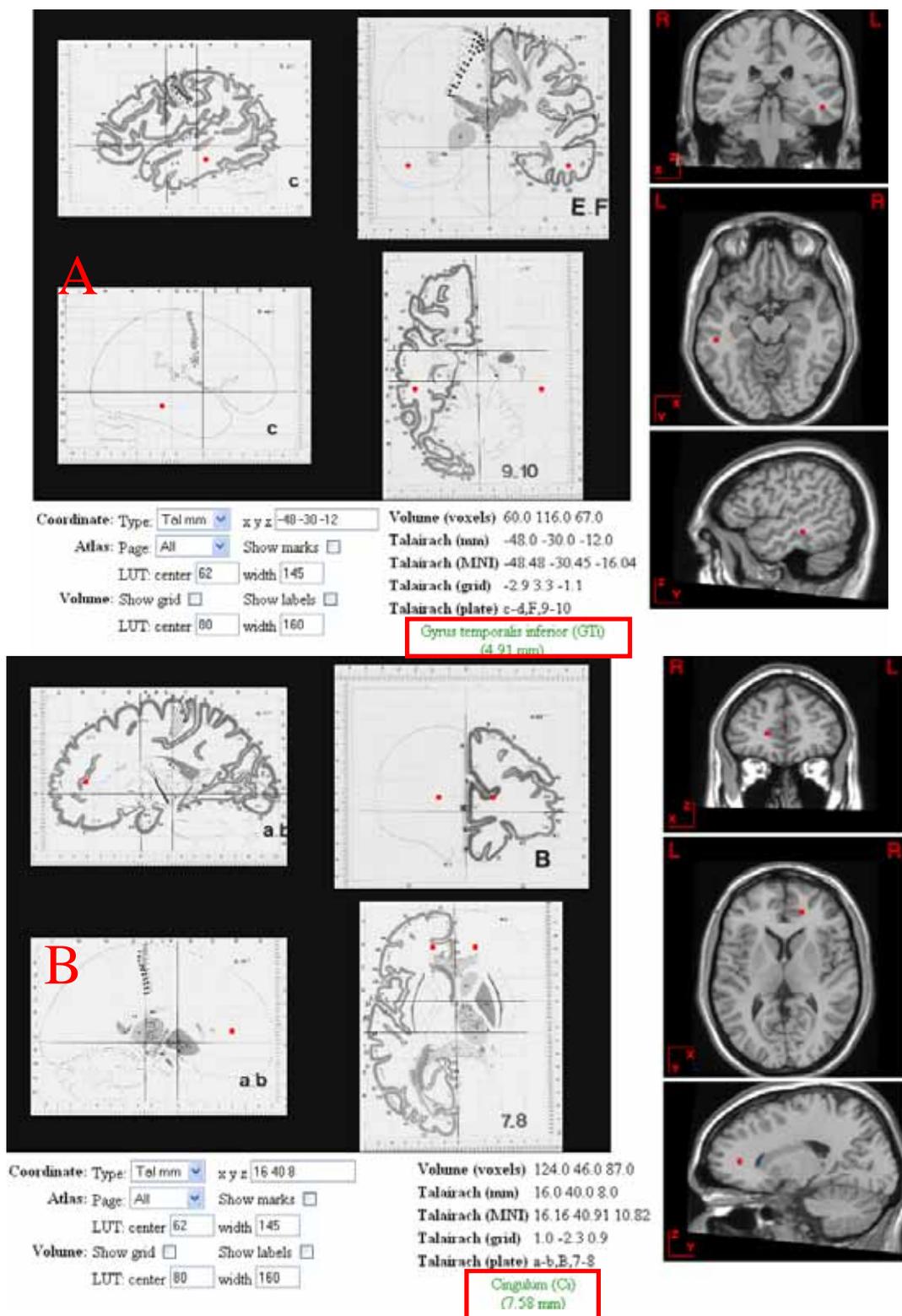


Figura 5.6h– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Temporal inferior - (A) e do Cíngulo - (B), referente ás respectivas coordenadas: (-48, -30, -12) e (16, 40, 8).

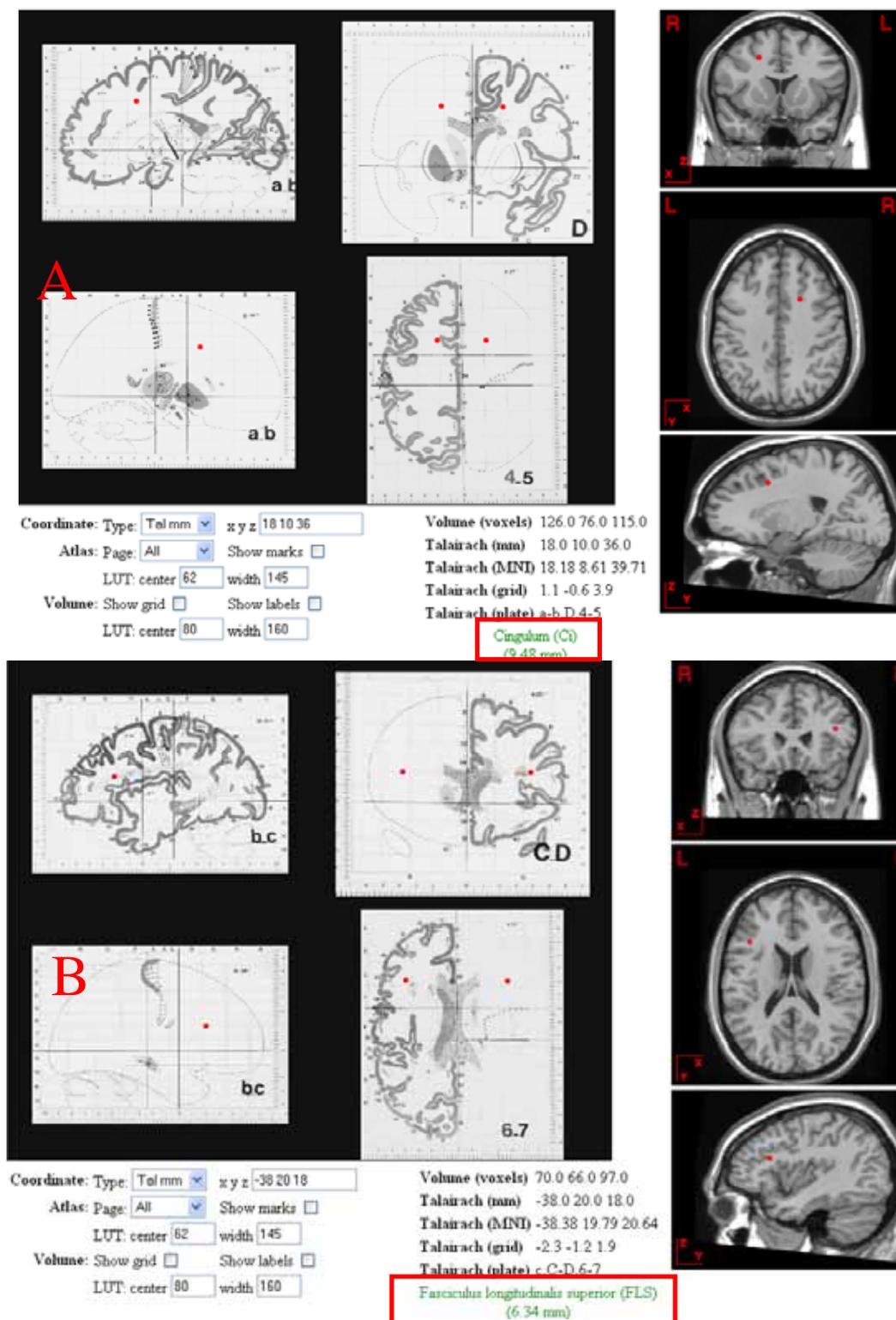


Figura 5.6i– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Cíngulo - (A) e do Fascículo Longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 10, 36) e (-38, 20, 18).

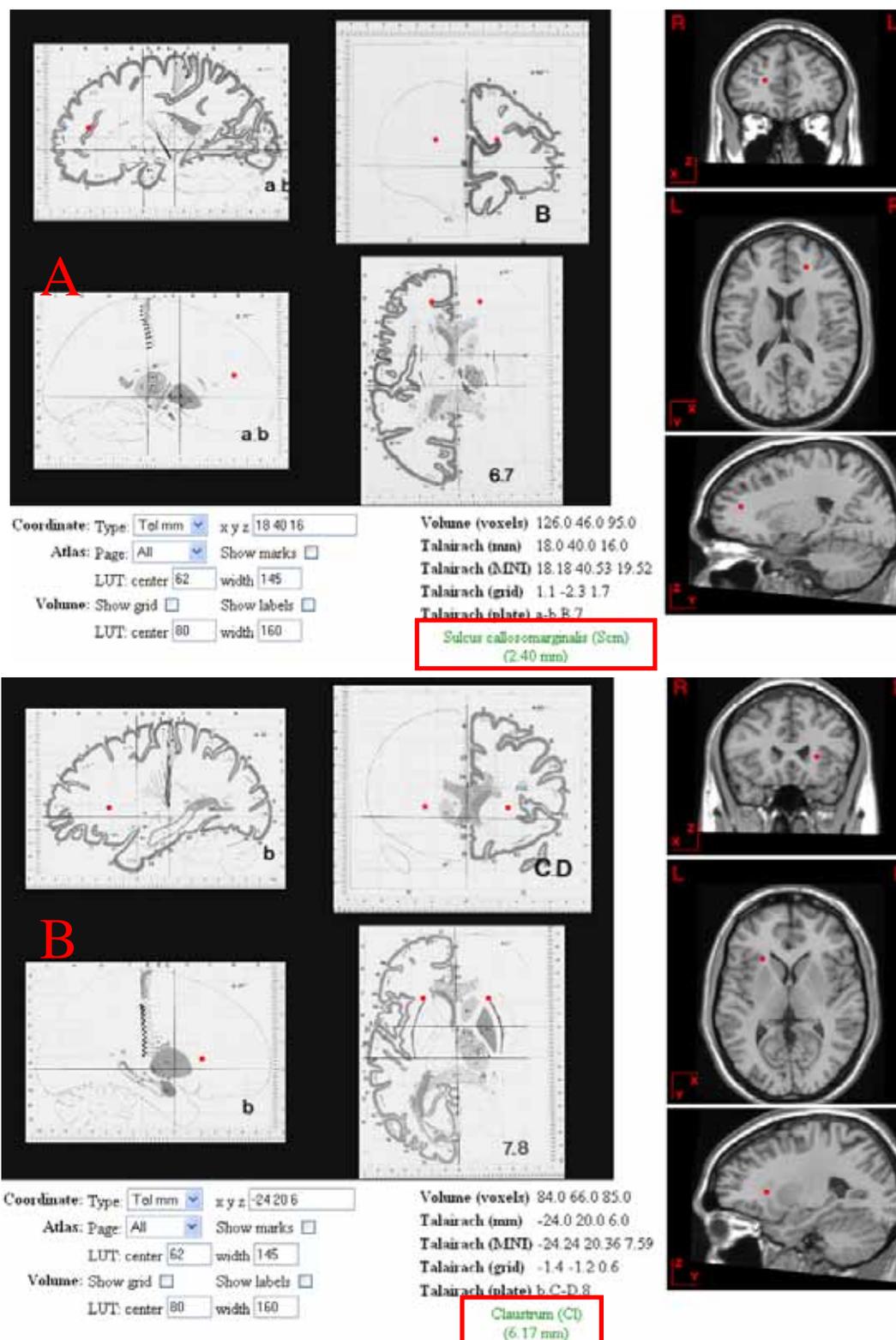


Figura 5.6j– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco Caloso Marginal - (A) e do Claustrum - (B), referente às respectivas coordenadas: (18, 40, 16) e (-24, 20, 6).

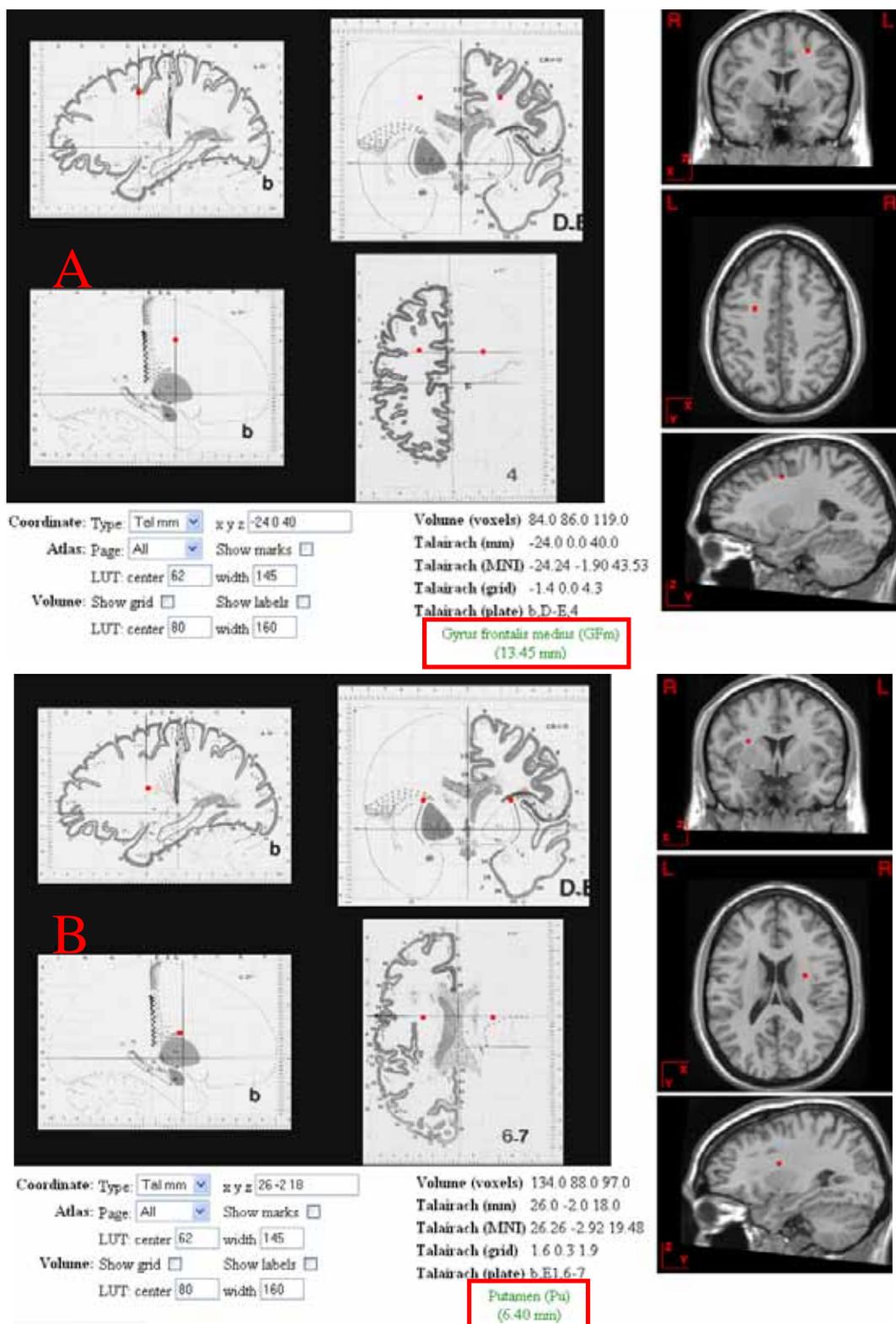


Figura 5.6k– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Frontal Médio - (A) e do Putâmem - (B), referente às respectivas coordenadas: (-24, 0, 40) e (26, -2, 18).

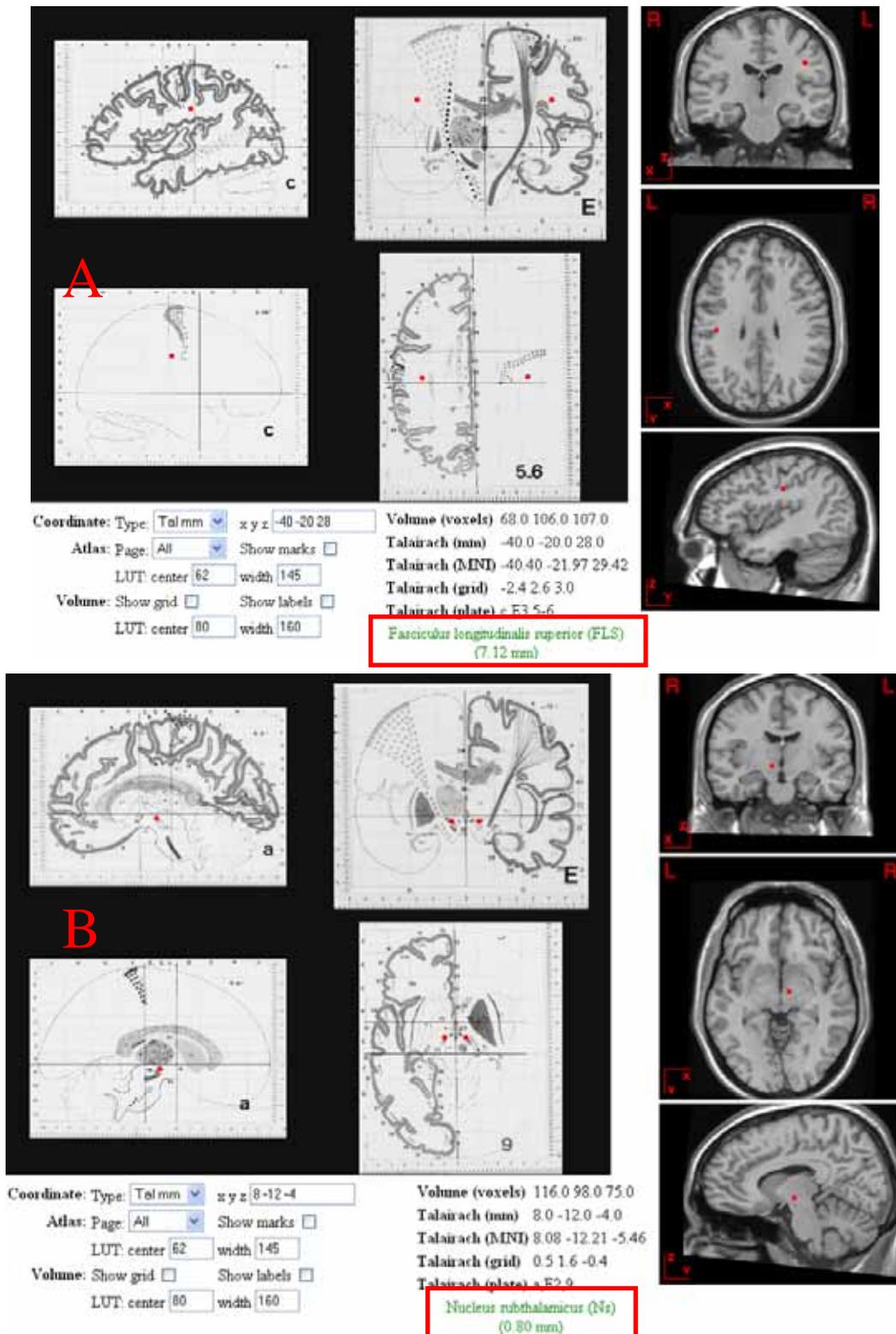


Figura 5.6I– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Fascículo longitudinal Superior - (A) e do Núcleo Sub-Talâmico - (B), referente ás respectivas coordenadas: (-40, -20, 28) e (8, -12, -4).

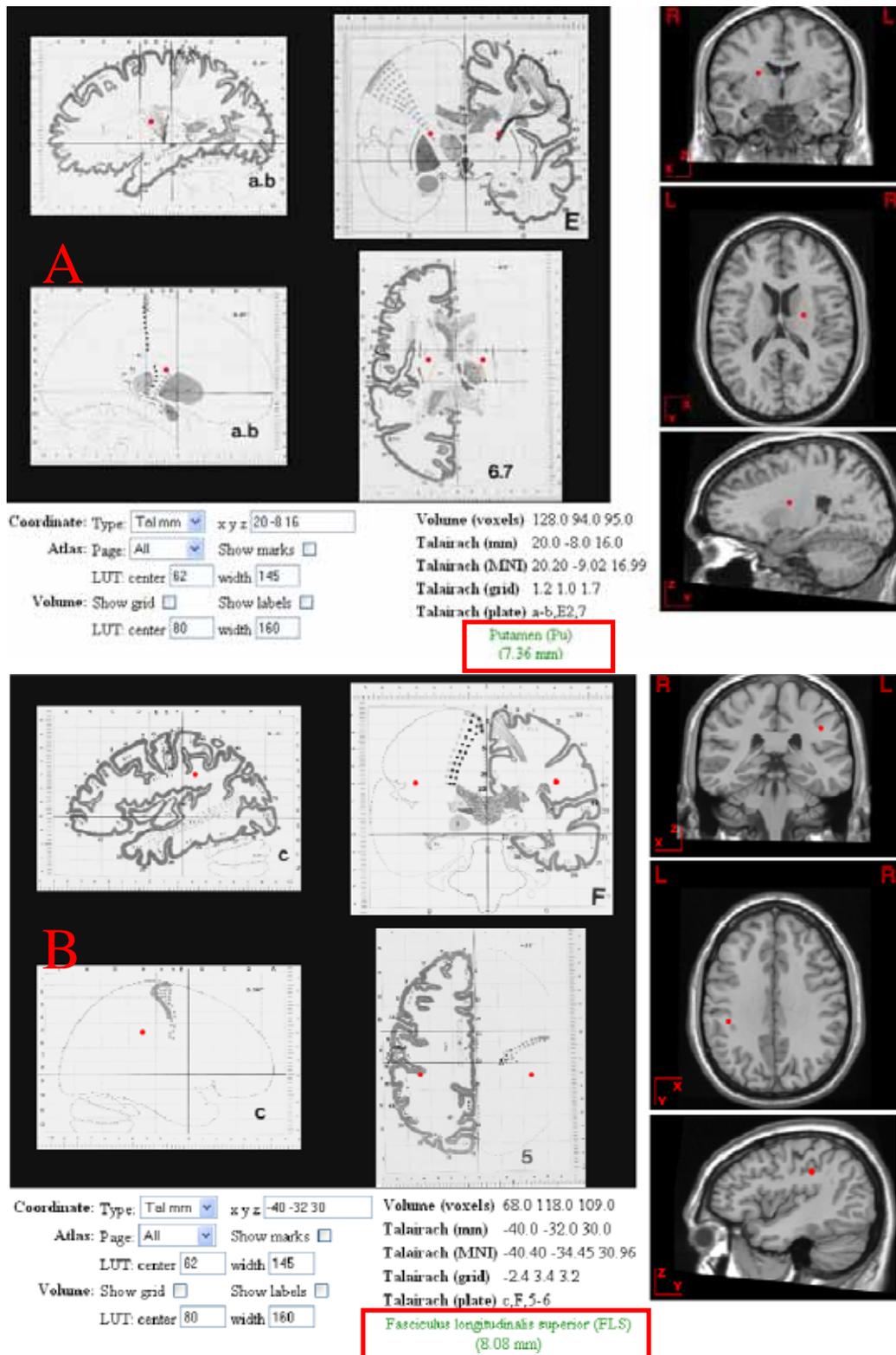


Figura 5.6m– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Putâmem - (A) e do Fascículo longitudinal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (20, -8, 16) e (-40, -32, 30).

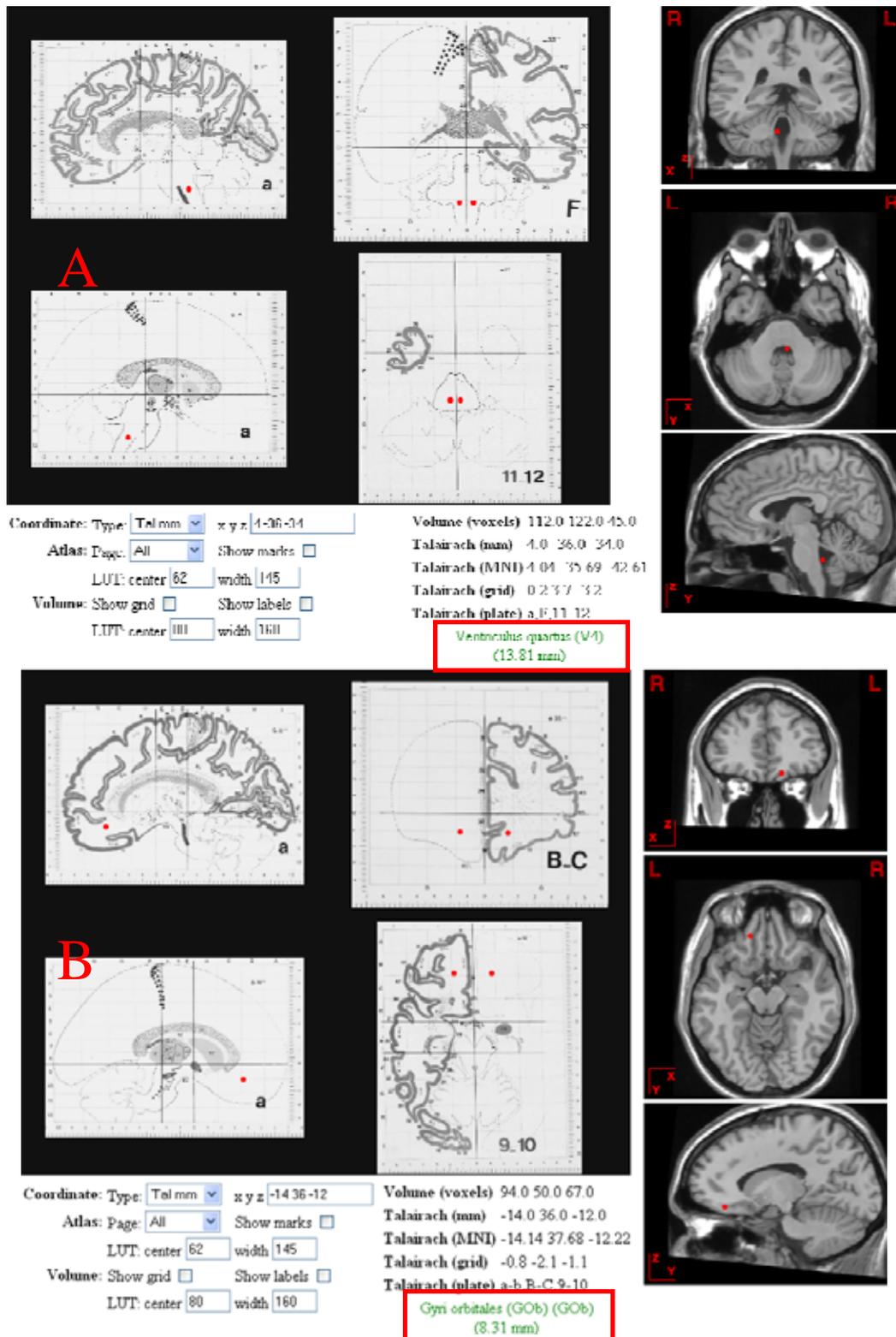


Figura 5.6n– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Quarto Ventrículo - (A) e do Giro Orbital - (B) referente ás respectivas coordenadas: (4, -36, -34) e (-14, 36, -12).

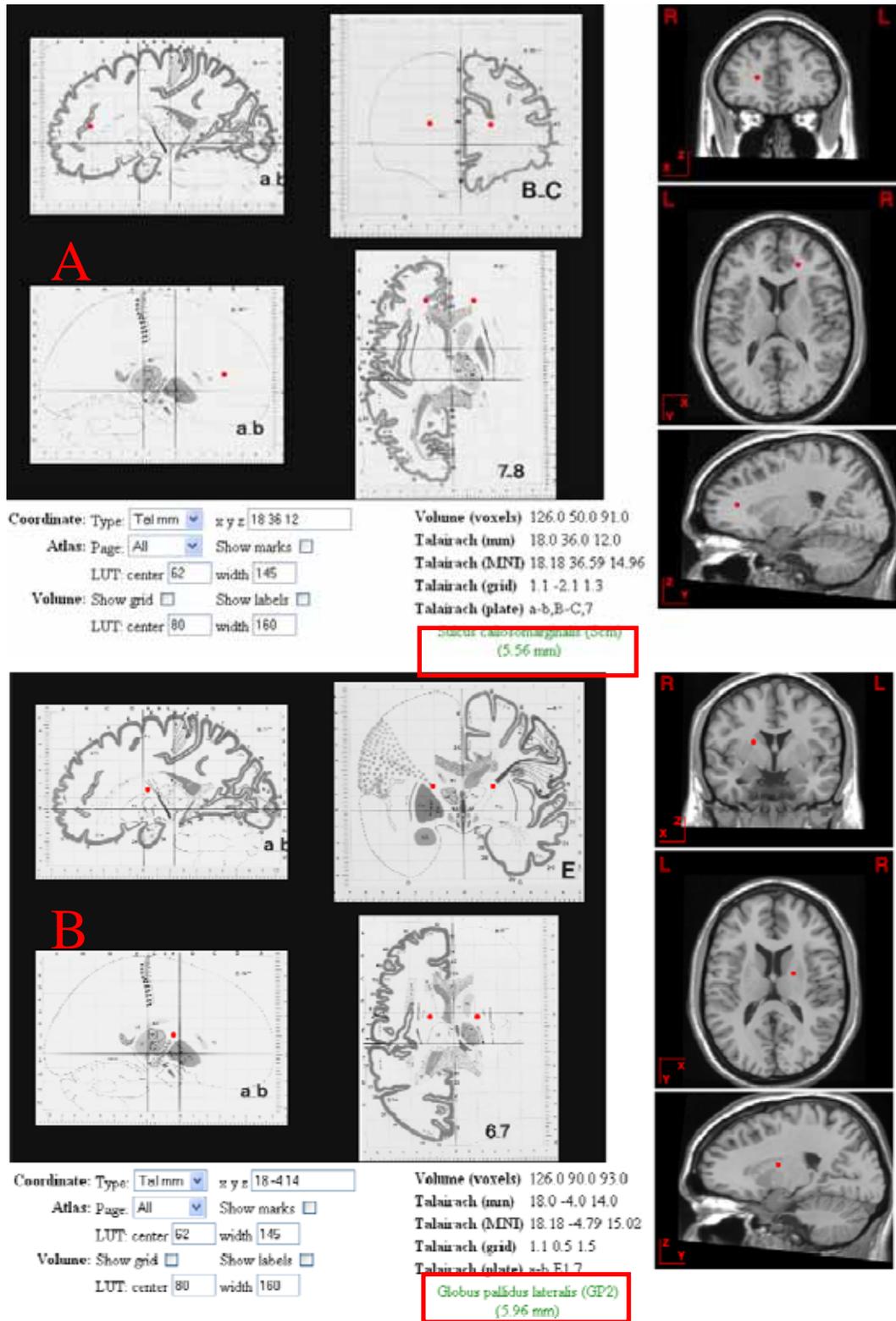


Figura 5.6o– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Sulco caloso Marginal - (A)e do Globo Pálido lateral - (B), referente ás respectivas coordenadas: (18, 36, 12) e (18, -4, 14).

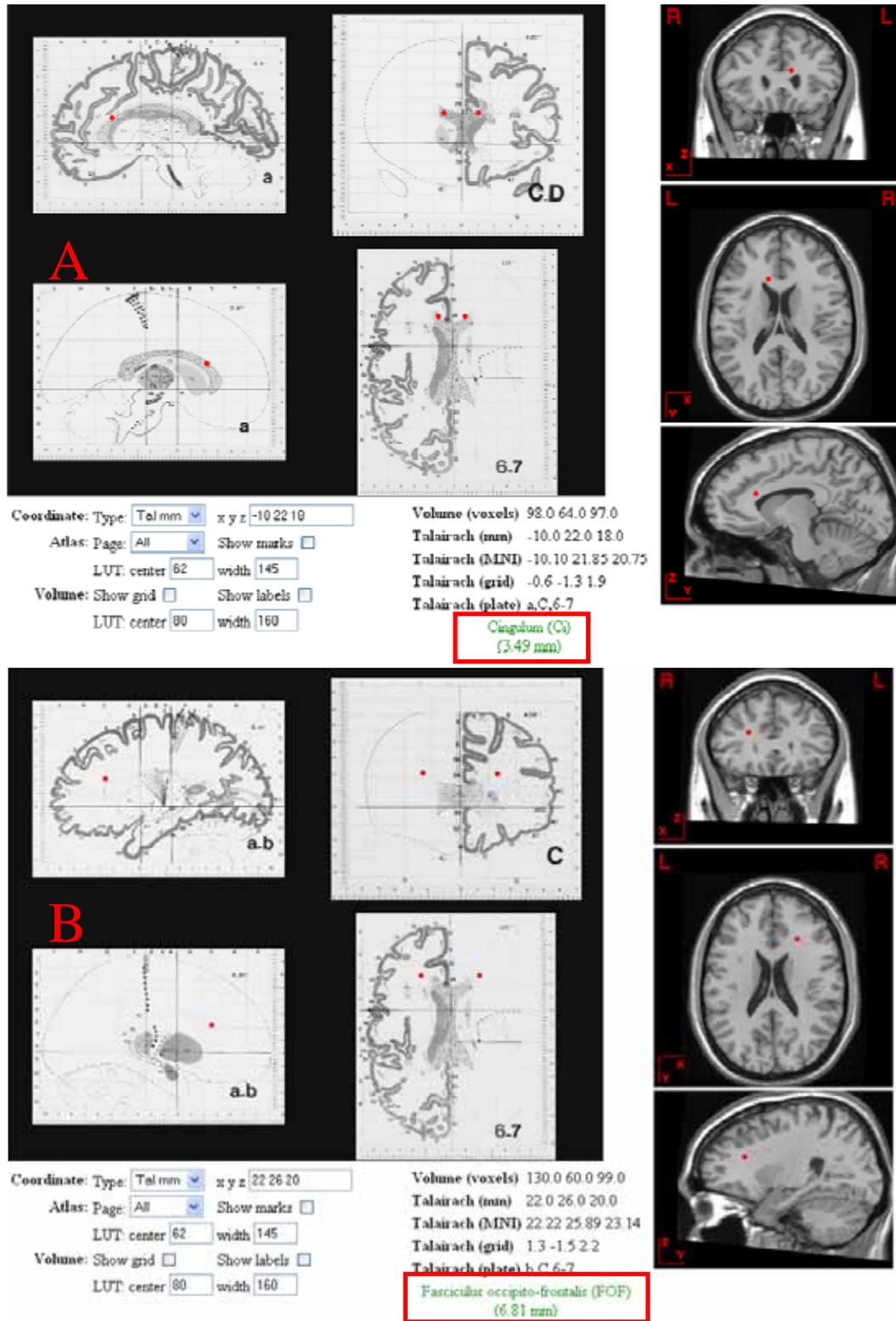


Figura 5.6p– Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Cíngulo - (A) e do Fascículo Occipital Frontal - (B), referente ás respectivas coordenadas: (-10, 22, 18) e (22, 26, 20).

5.1.3 Líquido Céfaló Raquidiano

Finalmente, para os resultados das análises estatísticas obtidos para as imagens segmentadas em líquido céfaló raquidiano encontramos um número bem menor de diferenças significativas comparadas às imagens segmentadas de substância cinzenta e branca. Estas diferenças estão localizadas nas regiões do giro temporal inferior, giro frontal médio e giro temporal superior. Analogamente aos outros segmentos a tabela 5.3 apresenta os valores de *t* de *Student* calculados e as coordenadas *x*, *y* e *z*. As figuras 5.7 e 5.8 apresentam respectivamente as diferenças mais significativas encontradas no cérebro inteiro e uma vista coronal, sagital e axial das diferenças entre os grupos de imagens para um determinado corte do cérebro.

Líquido Céfaló Raquidiano			
" <i>t</i> de <i>Student</i> "	<i>x,y,z</i> {mm}		
3.95	70	-18	-44
3.52	-26	10	52
3.48	-4	-2	56
3.44	46	24	-34

Tabela 5.3 – Resultados estatísticos relativos aos valores de *t* de *Student* que descrevem as coordenadas das regiões de diferenças entre os grupos de pacientes e controle para imagens do líquido céfaló raquidiano para $p=0,001$.

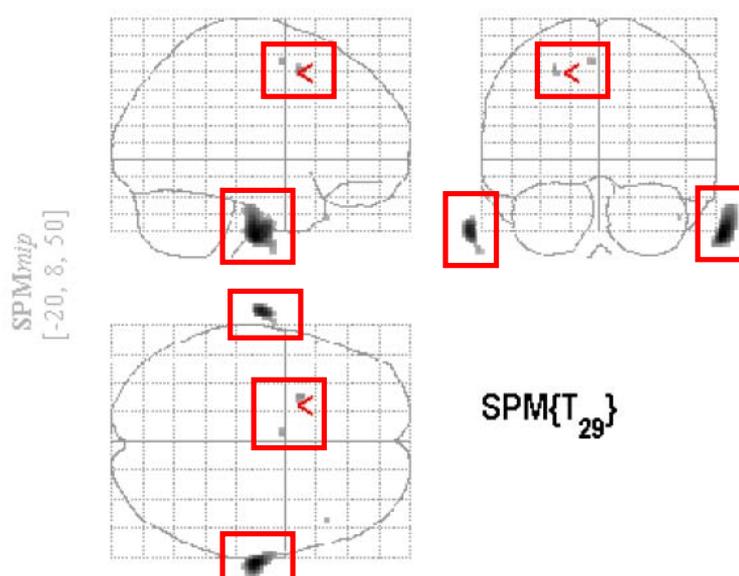


Figura 5.7 – Corte coronal, sagital e axial destacando as diferenças estatísticas mais significativas encontradas pelo SPM nas imagens do líquido céfaló raquidiano para $p=0,001$.

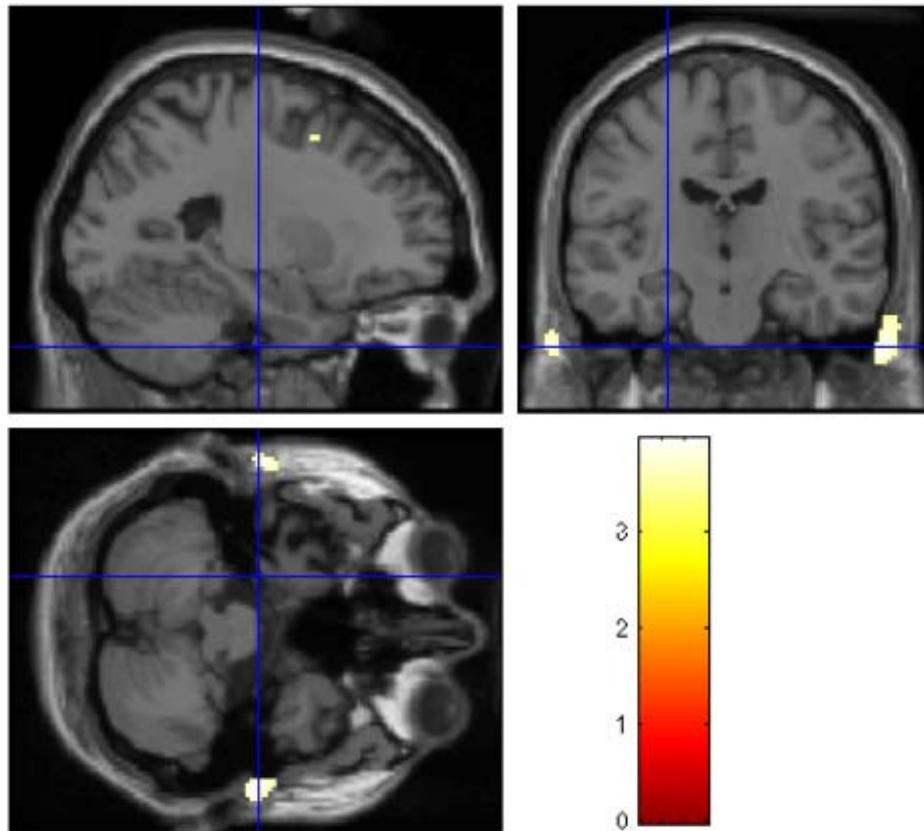


Figura 5.8 – Diferenças estatísticas obtidas como resultado do processamento de imagens segmentadas de líquido céfalo raquidiano entre os grupos de pacientes e controle para $p=0,001$.

Também para esse grupo de imagens segmentadas, visando a identificação das regiões apresentadas como estatisticamente relevantes foi utilizado novamente o Atlas Interativo de Tailarach. As imagens ilustradas na seqüência de figuras 5.9 mostram as regiões identificadas por essas coordenadas.

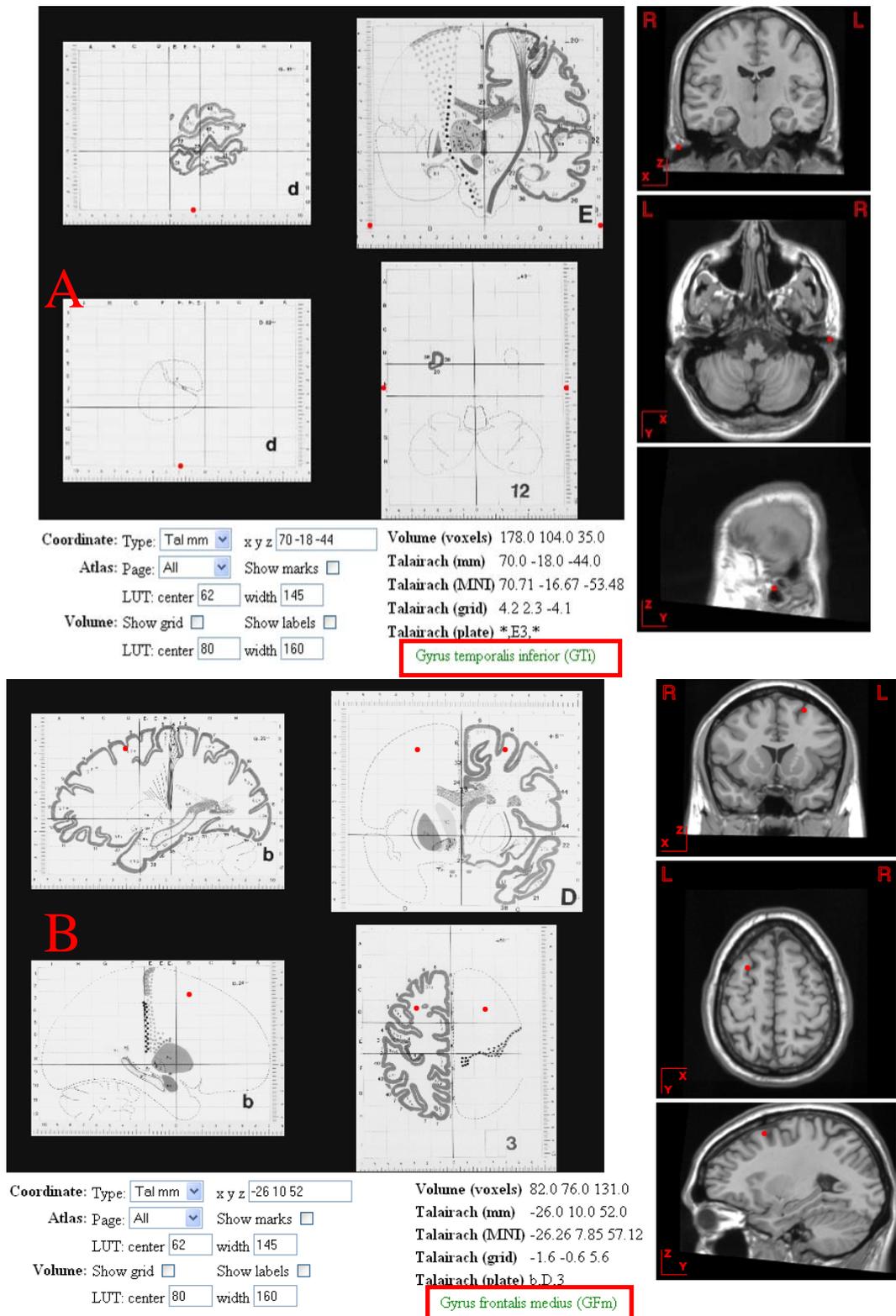


Figura 5.9a – Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Temporal Inferior - (A) e do Giro Frontal Médio - (B), referente às respectivas coordenadas: (70, -18, -44) e (-26, 10, 52).

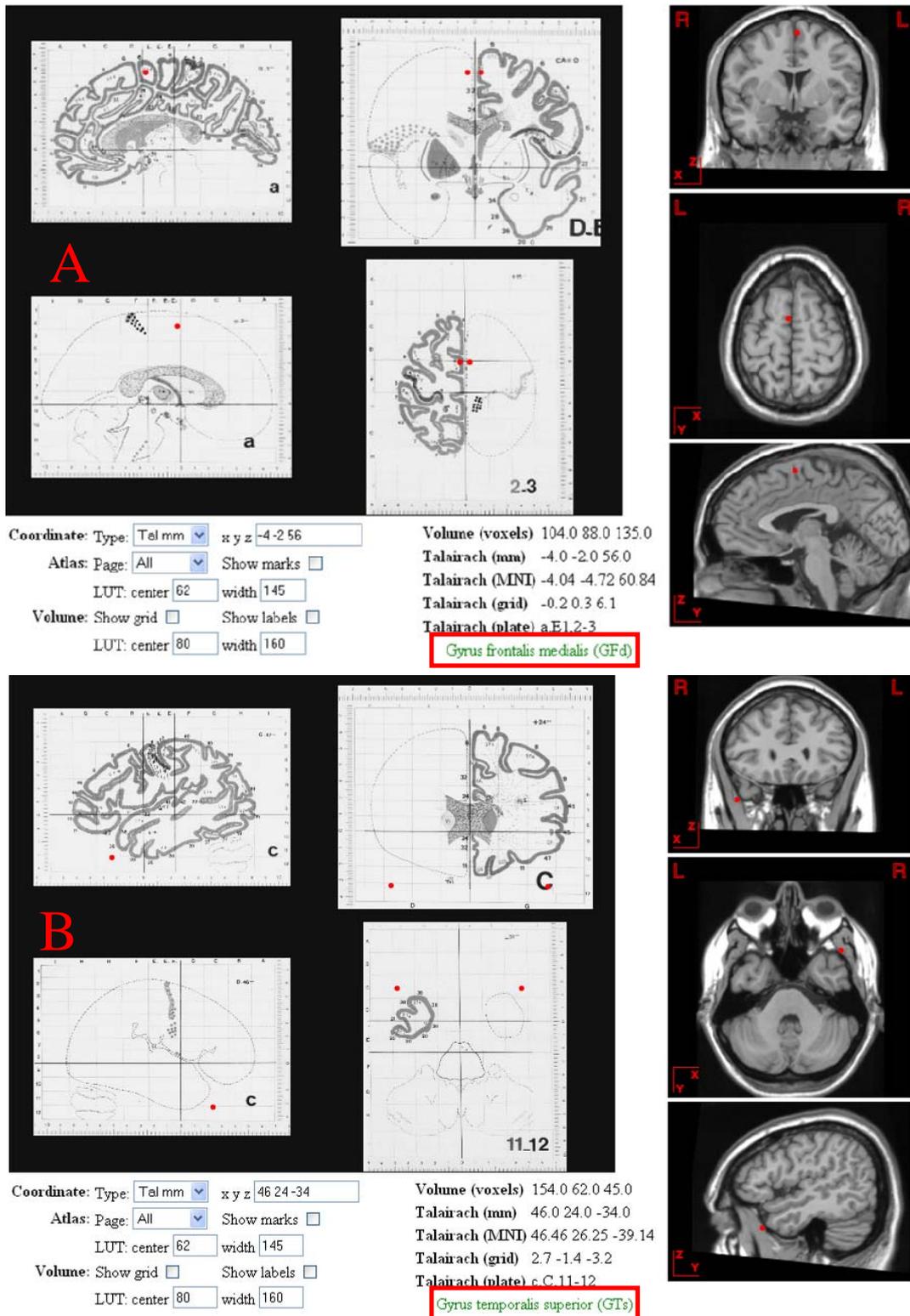


Figura 5.9b – Imagens do Atlas Interativo de Tailarach definindo a regiões do Giro Frontal Médio - (A) - A, e do Giro Temporal Superior - (B), referente às respectivas coordenadas: (-4, -2, 56) e (46, 24, -34).

Conclui-se, portanto, que no conjunto de experimentos utilizados para identificar as diferenças relevantes estruturais nas neuroimagens de ressonância magnética de pacientes com TOC em relação ao grupo de controle, identificamos uma grande quantidade destas diferenças estatísticas nas imagens de substância branca (32 regiões), um número um pouco menor de diferenças estatísticas, porém também relevantes nas imagens de substância cinzenta (11 regiões), e finalmente uma quantidade bem inferior de diferenças encontradas nas imagens do líquido céfalo raquidiano (4 regiões). Estas últimas diferenças são bastante ruidosas, pois ficam em uma região visualmente fora da área cerebral, entre o crânio e a massa encefálica. Acreditamos que estes pontos são falsos positivos evidenciados pelo mapeamento estatístico SPM ou simplesmente resultados de comparações múltiplas em um modelo univariado que analisa 902.629 variáveis separadamente. É importante frisar que o líquido céfalo raquidiano ocupa basicamente o espaço subaracnóideo e as cavidades ventriculares e também que suas principais funções estão relacionadas à proteção mecânica do sistema nervoso e proteção biológica, tais como distribuição de elementos de defesa como leucócitos e anticorpos. Não existindo diretamente conexão quanto às diferenças estruturais do espaço que ocupa com o diagnóstico de diferenças estruturais do TOC [49].

5.2 ABORDAGEM MULTIVARIADA

Conforme descrito no capítulo anterior, após as transformações das imagens, foi executada a análise multivariada dos dados que consistiu na utilização da metodologia PCA para reduzir a dimensionalidade das imagens RM e da utilização da metodologia MLDA para separar as amostras em um hiperplano discriminante.

5.2.1 Análise visual das diferenças estruturais das imagens

As figuras 5.10 e 5.11 representam respectivamente a separação das amostras em grupos classificados de pacientes e controle obtidos pela abordagem multivariada assim como a distribuição gaussiana dessa classificação.

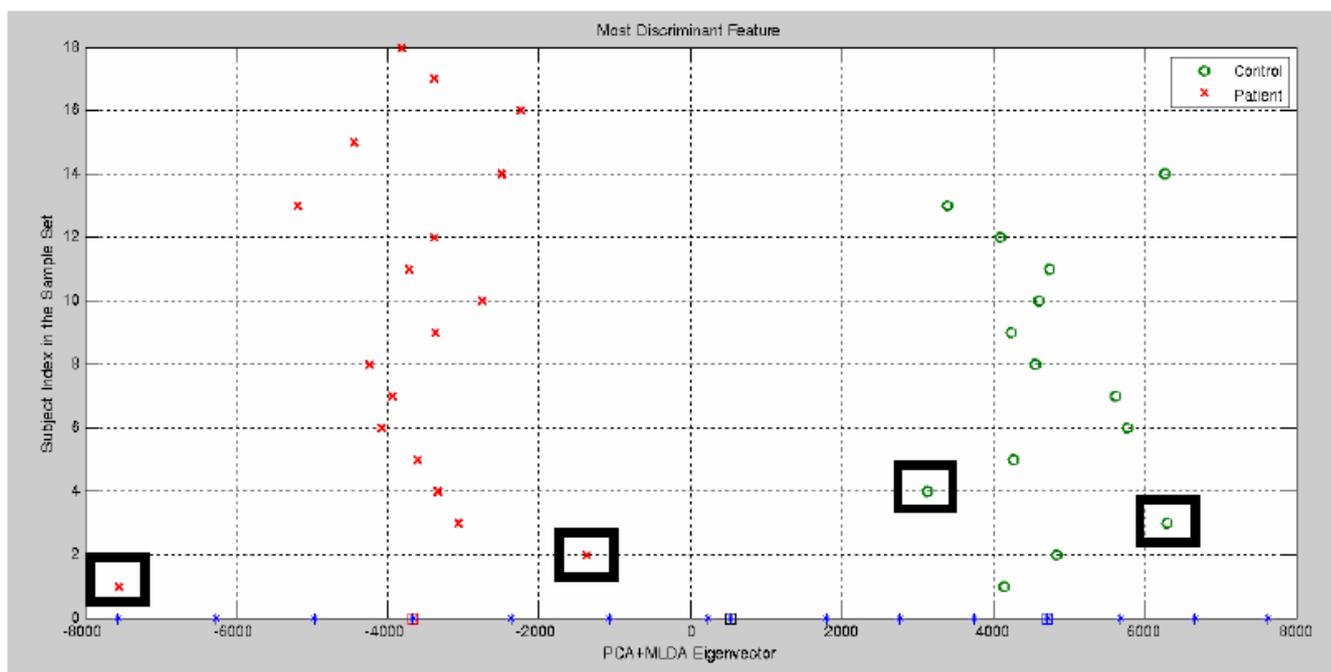


Figura 5.10 – Representação gráfica da classificação das imagens do grupo de pacientes “X”, controle “O” com destaque em retângulos pretos, das imagens classificadas como estatisticamente mais e menos discriminantes entre os grupos de pacientes e controle respectivamente da esquerda para direita..

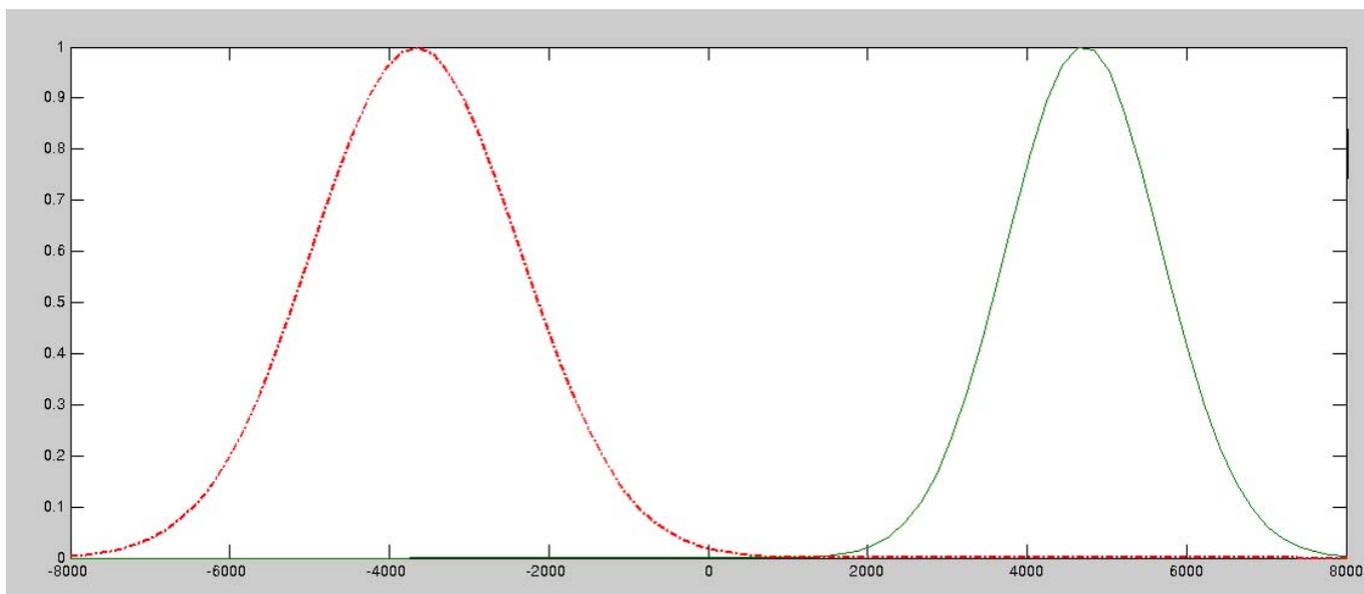


Figura 5.11 – Distribuição Gaussiana da classificação das imagens em dois grupos, controles e pacientes.

Analisando o grupo de controle pelo gráfico da figura 5.10, podemos visualizar em destaque que existem imagens com características discriminantes pertencentes ao grupo de controles que estão localizadas entre os limites de maior e de menor discriminância, respectivamente nas coordenadas (6300, 3) e (3100, 4). De forma análoga, também em destaque no mesmo gráfico da figura 5.10, pode-se identificar a distribuição e classificação das imagens com características discriminantes pertencentes ao grupo de pacientes, que estão distribuídos entre os limites de maior e de menor discriminância, com coordenadas (-7510,1), e (-1400, 2). Assim iremos analisar a seguir as imagens cerebrais de RM que se encontram classificadas como estatisticamente mais discriminantes, separando a imagem 3 do grupo de controle e a imagem 1 do grupo de pacientes. Essas imagens devidamente classificadas pela análise multivariada são mostradas em cortes coronais (figura 5.12), axiais (figura 5.13) e sagitais (figura 5.14) a seguir.

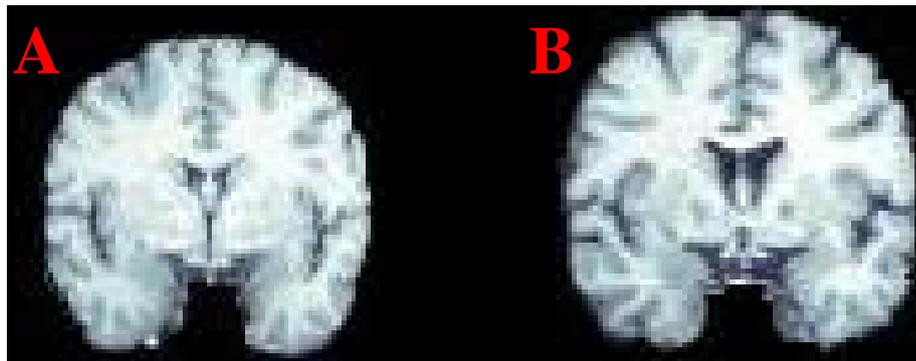


Figura 5.12 – Corte coronal da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos do hiperplano paciente-controle pelo PCA+MLDA.

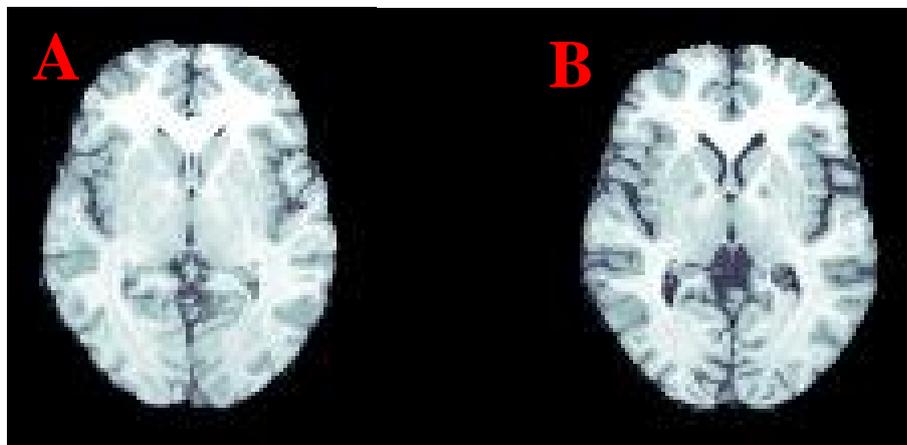


Figura 5.13 – Corte axial da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos pelo PCA+MLDA.

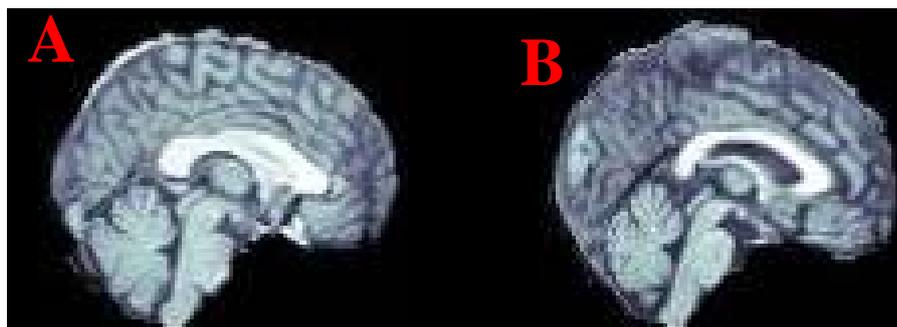


Figura 5.14 – Corte sagital da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas nos extremos pelo PCA+MLDA.

Nessa série de imagens é possível notar claramente as diferenças estruturais entre os grupos de controle e pacientes mais extremos em relação as suas características mais discriminantes, evidenciando-se assim a classificação das imagens através das intensidades dos voxels de cada grupo.

Na série de imagens a seguir (5.15 a 5.17) foram analisadas, em cortes coronais axiais e sagitais, as imagens cerebrais de RM próximas à fronteira de decisão do classificador multivariado, localizada no eixo 0 do gráfico, ilustrado na figura 5.10, ou seja, a imagem 4 do grupo de controle e a imagem 2 do grupo de pacientes classificadas pela análise multivariada.

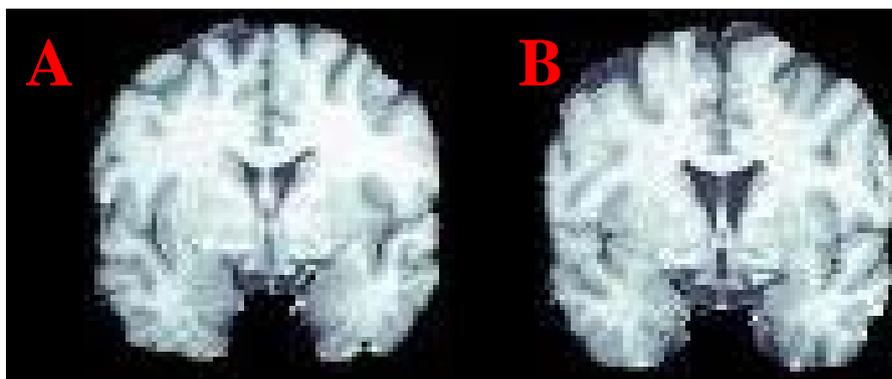


Figura 5.15 – Corte coronal da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA.

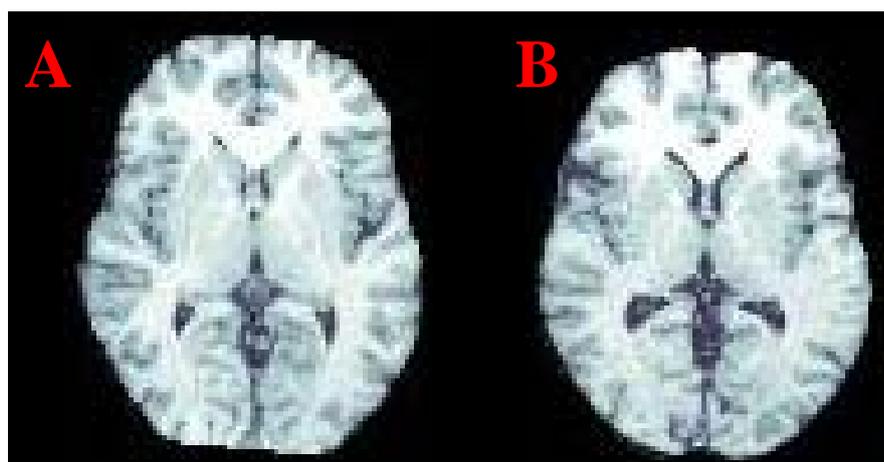


Figura 5.16 – Corte axial da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA.

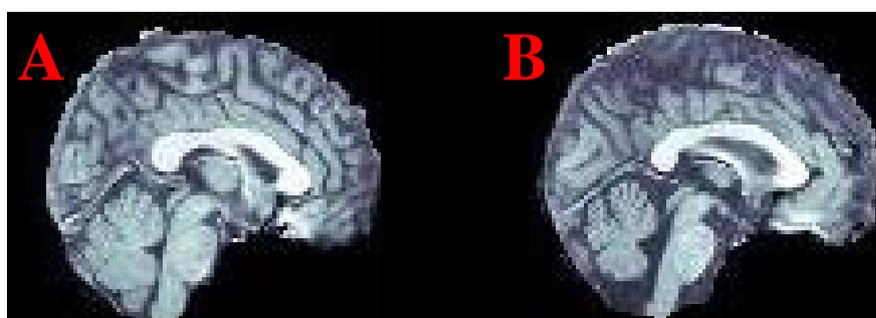


Figura 5.17 – Corte sagital da imagem do grupo de controle (A) e da imagem do grupo de pacientes (B) classificadas como as mais próximas entre os grupos pelo PCA+MLDA.

Já nessa série de imagens nota-se que, para esse par de amostras, as diferenças são mais sutis em relação às características mais discriminantes identificadas pelo PCA + MLDA, embora seja possível visualmente verificar algumas diferenças estruturais nas imagens, na região do tálamo, núcleo caudado e corpo caloso.

Com o intuito de analisar as diferenças estatisticamente consistentes entre os grupos, foram geradas 15 imagens correspondentes aos pontos no hiperplano discriminante, conforme mostrados na figura 5.18. Esses pontos em destaque correspondem a uma navegação pelo hiperplano no espaço do grupo de imagens, sendo uma imagem central como fronteira de decisão (FD) entre os grupos e 7 imagens para cada grupo, consistindo em uma média local (M), 3 imagens de desvio padrão para esquerda (-3sd, -2sd e -1sd) e 3 imagens de desvio padrão para a direita (+3sd, +2sd e +1sd).

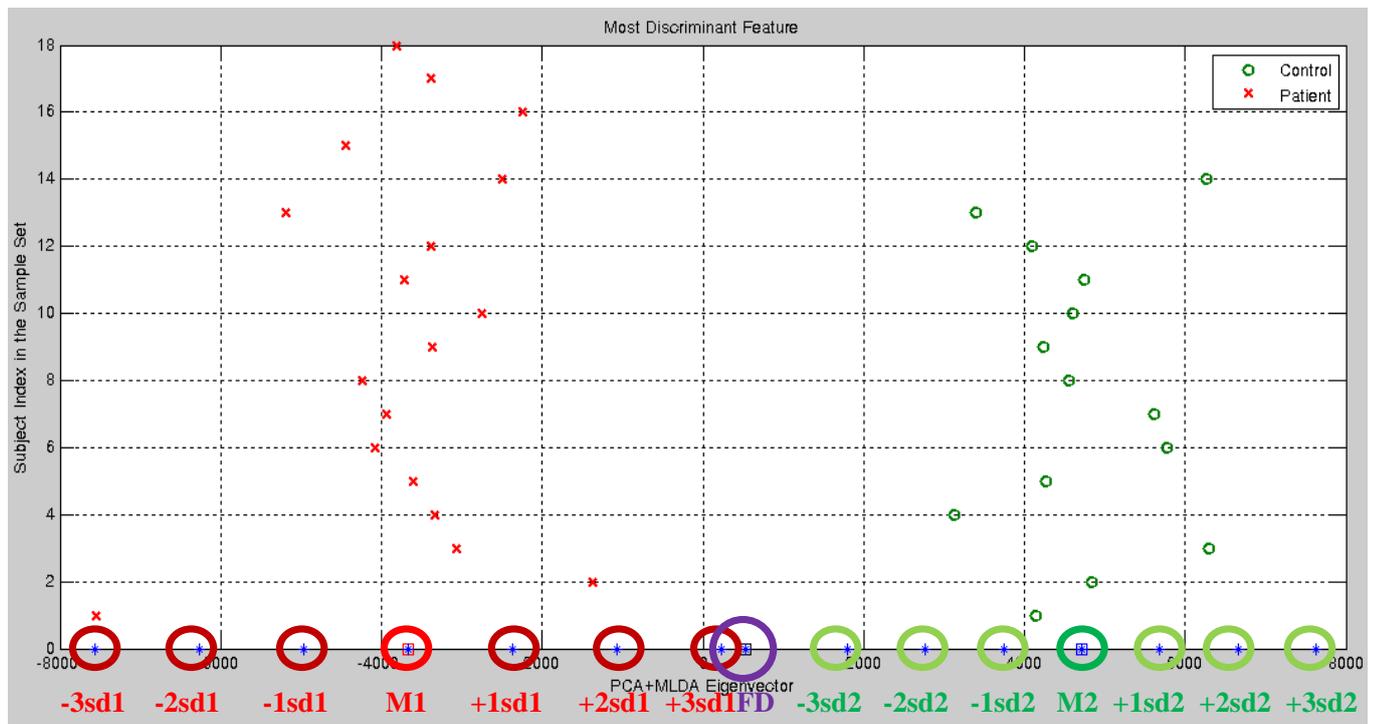


Figura 5.18 – Representação gráfica em destaque das imagens geradas das características mais discriminantes dos dois grupos de controle e pacientes. Sendo M1 = Média Local de Pacientes, M2 = Média Local Controle e FD = Fronteira de Decisão.

A seguir na figura 5.19 são ilustrados em cortes coronais, axiais e sagitais de 7 imagens do grupo de 15, da esquerda para a direita, das características discriminantes entre as imagens cerebrais do grupo de pacientes e do grupo de controle, respectivamente.

Para uma visualização mais detalhada, na figura 5.20 a seguir, são ilustradas em cortes coronais as imagens com dois detalhes ampliados da região do hipocampo identificando diferenças estruturais entre os grupos de pacientes (A) e de controle (B) identificadas no hiperplano como as imagens com características mais discriminantes do grupo de controle (+3sd2) e a do grupo de pacientes (-3sd1). Nesta figura é possível visualizar uma redução nas dimensões da região do globo pálido na imagem do grupo de pacientes (A) em relação à imagem do grupo de controle (B). Para ressaltar as bordas e diferenças estruturais encontradas foram utilizadas linhas de contorno ou *isolines*¹.

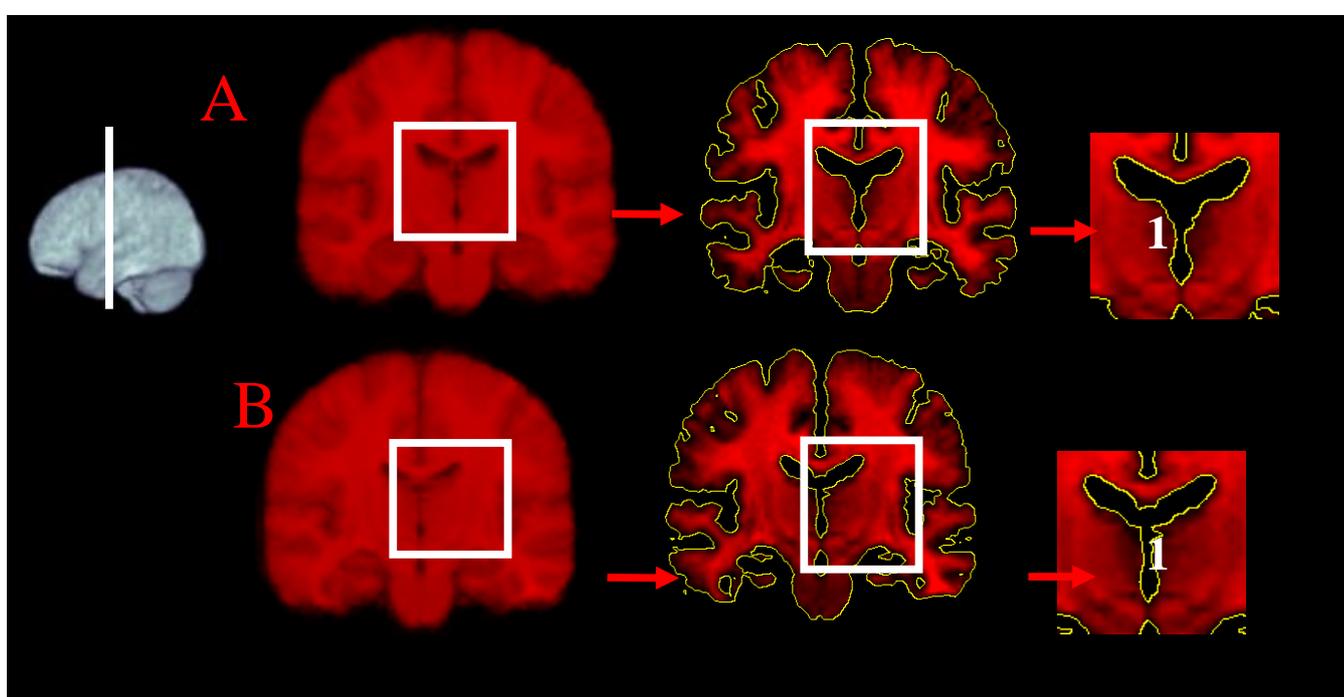


Figura 5.20 – Corte coronal da imagem do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com a área do globo pálido (1) dos dois grupos em destaque.

¹ Linhas traçadas pela variação dos níveis de cinza que contornam a imagem.

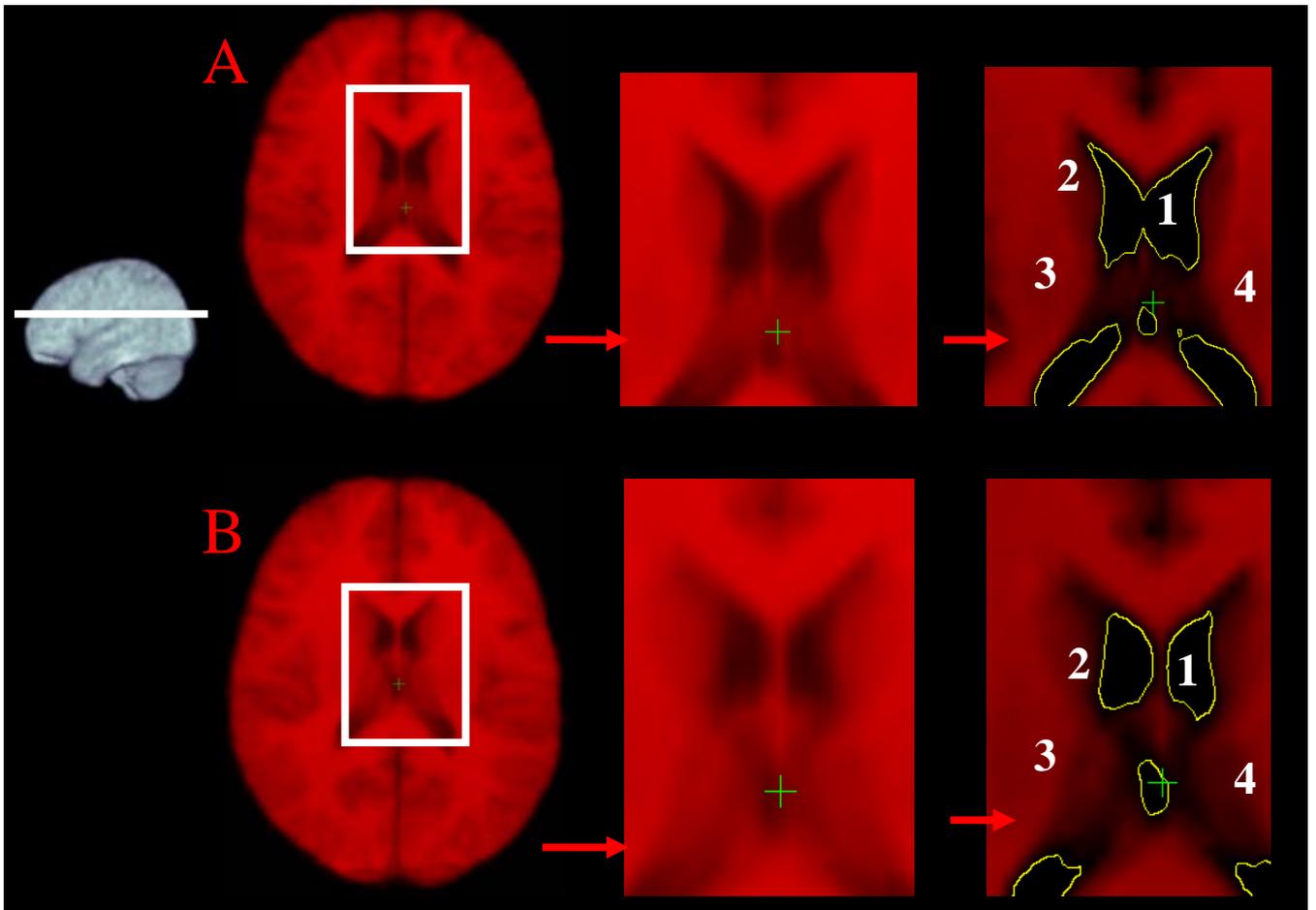


Figura 5.21 – Corte axial da imagem do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com as regiões do Ventrículo Lateral (1), Núcleo Caudado (2), Putamen (3) e a área do Tálamo (4) dos dois grupos em destaque.

Na figura 5.21 acima são ilustradas em cortes axiais de modo análogo, as imagens cerebrais dos grupos de pacientes (A) e controle (B) com detalhes ampliados de algumas regiões cerebrais. Nesta figura é possível notar claramente pelas *isolines* o alargamento da região (1) referente ao ventrículo lateral em relação à imagem B (grupo de controle) e também diferenças estruturais nas regiões do núcleo caudado (2), putamen (3) e na área do tálamo (4).

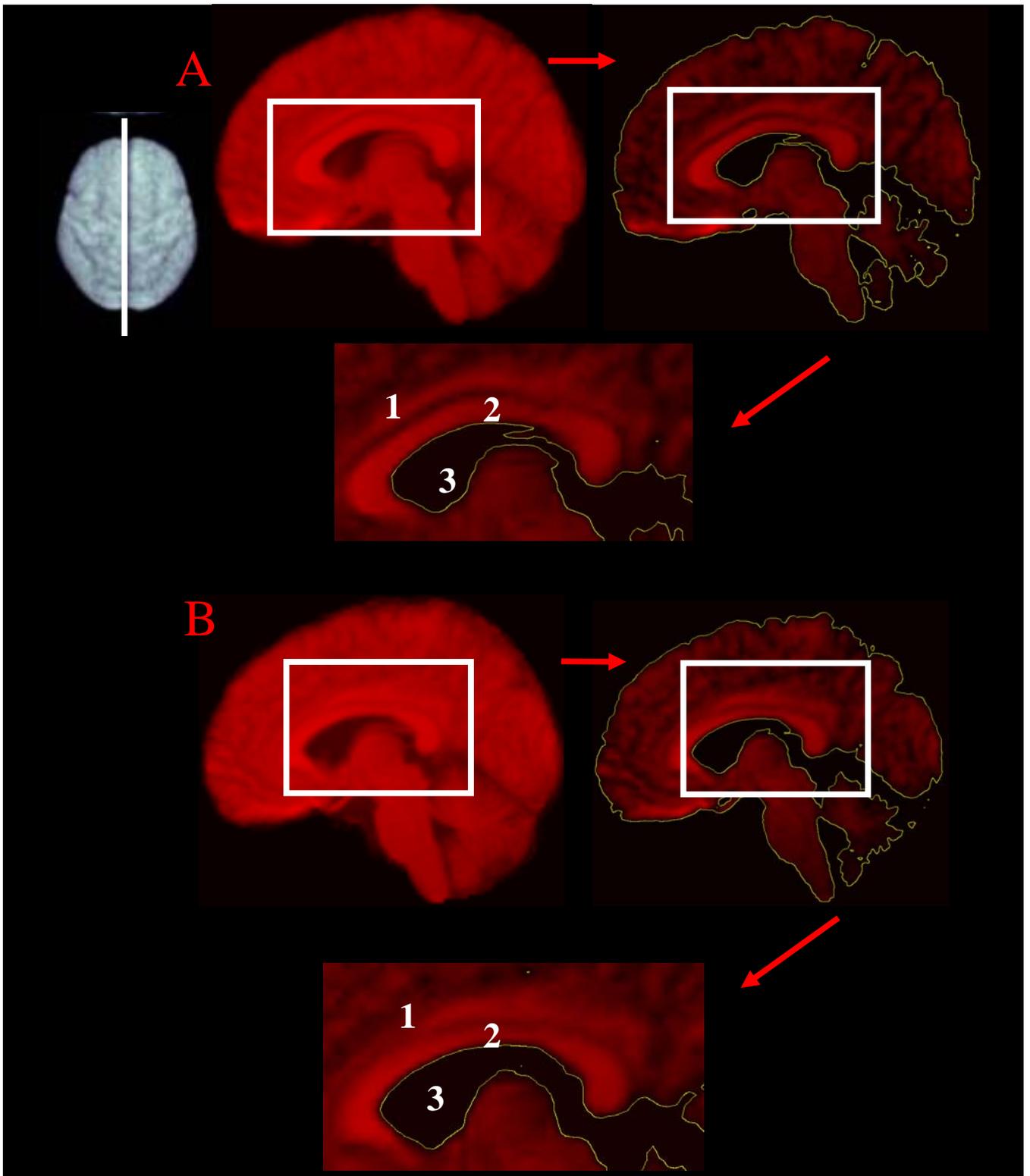


Figura 5.22 – Corte sagital do grupo de pacientes (A) e da imagem do grupo de controle (B) com as regiões do Giro do Cíngulo (1), Corpo Caloso (2) e Ventrículo Lateral (3) dos dois grupos em destaque.

Finalmente na figura 5.22 são ilustradas agora em cortes sagitais as imagens cerebrais dos dois grupos, ambas com detalhes ampliados de algumas regiões cerebrais cujas diferenças estruturais entre as figuras A e B podem ser visualizadas claramente, tais como: na região do Giro do Cíngulo (1), que na figura A, relativa ao grupo de pacientes, podemos notar um estreitamento de sua área em relação a figura B, referente ao grupo de controle, assim como diferenças dimensionais no Corpo Caloso (2) e no Ventrículo Lateral (3) em destaque com linha de contorno e *isolines*,

5.2.2 Análise de Desempenho da Classificação

No contexto de análise de desempenho de classificação pela metodologia multivariada, é bastante útil distinguir entre as diferentes categorias de análise de problemas de imagens qual se aplica ao estudo. No estudo em questão, quando se deseja detectar a presença ou ausência de uma anormalidade em uma imagem, os seguintes termos são comumente usados: Verdadeiro Positivo (VP), Falso Positivo (FP), Verdadeiro negativo (VN) e Falso Negativo (FN) são comumente usados. Nestes termos, o “Positivo” ou “Negativo”, referem-se à decisão feita pelo algoritmo de detecção. Os termos, “Verdadeiro” e “Falso” referem-se a como a decisão do algoritmo concorda com a atual situação clínica.

Então o termo “Verdadeiro Positivo” (VP) indica que o algoritmo de detecção corretamente decidiu que uma anormalidade existe. Logo o termo “Falso Positivo” (FP) indica que o algoritmo de detecção erroneamente decidiu que uma anormalidade existe. O termo “Verdadeiro Negativo” (VN) indica que o algoritmo de detecção corretamente decidiu que nenhuma anormalidade existe. Enquanto o termo “Falso Negativo” (FN) indica que o algoritmo de detecção erroneamente decidiu que nenhuma anormalidade existe. Obviamente, os melhores testes são aqueles que apresentam poucos resultados falso-positivos e falso-negativos.

Para medir e especificar problemas no desempenho do diagnóstico utilizado na medicina existe uma poderosa ferramenta estatística conhecida como análise ROC - *Receiver Operating Characteristic* [50,51]. Esta análise, por meio de uma metodologia gráfica simples e robusta, permite estudar a variação da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte.

Em um teste de diagnóstico médico, a sensibilidade refere-se à quão frequentemente foi reportado pelo algoritmo de detecção/classificação que uma anormalidade existe quando ela de fato existe. Em outras palavras esta métrica representa a fração de anormalidades existentes que corretamente são identificadas/classificadas como tal, conforme mostrada na equação 5.1.

$$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Equação 5.1}$$

A especificidade por sua vez refere-se à quão freqüentemente foi reportado pelo algoritmo de detecção/classificação que uma anormalidade não existe quando ela de fato não existe. Em outras palavras é a fração de casos de anormalidade reportados como casos de anormalidade conforme mostrada na equação 5.2.

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{Equação 5.2}$$

Deve-se avaliar cuidadosamente a importância relativa da sensibilidade e especificidade do teste para se estabelecer o ponto de transição diagnóstica mais adequada. A estratégia geral adotada para isso foi a seguinte:

- Se a principal preocupação é evitar o resultado falso-positivo (por exemplo, o resultado do teste pode indicar uma cirurgia arriscada para o paciente), então o ponto de corte deve objetivar o máximo de especificidade.
- Se a preocupação maior é evitar o resultado falso-negativo (por exemplo, o resultado do teste em um suspeito de AIDS), então o ponto de corte deve objetivar o máximo de sensibilidade, [51].

Utilizou-se para essa análise de desempenho, em conjunto com a análise ROC, o método de validação cruzada chamado *Leave-one-out* (LOT) que consiste num processo freqüentemente usado em amostras pequenas. Para uma amostra de tamanho N, o modelo é induzido a partir de N-1 exemplos e testado no exemplo excluído. Este processo é repetido N vezes conforme exemplificado na figura 5.23. O erro é a soma dos erros em cada teste dividido por N [40], e método LOT é o menos tendencioso na avaliação do erro, mas também computacionalmente dispendioso. Os resultados de classificação encontrados pela metodologia multivariada PCA + MLDA estão ilustrados na figura 5.23.

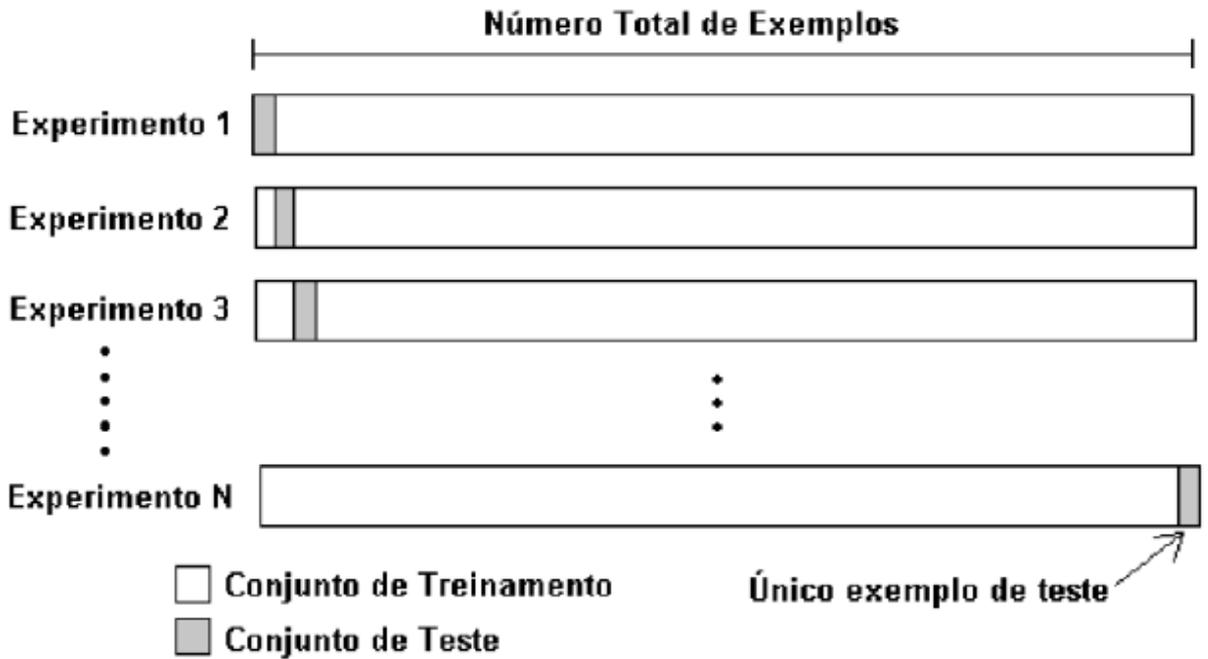


Figura 5.23 – Exemplo do método de validação cruzada *Leave-one-out* aplicado a um conjunto de N exemplos.

Com a metodologia de validação cruzada *Leave-one-out*, testou-se cada uma das 32 neuroimagens estudadas, variando-se a fronteira de decisão para cada um dos experimentos conforme exemplificada na figura 5.24.

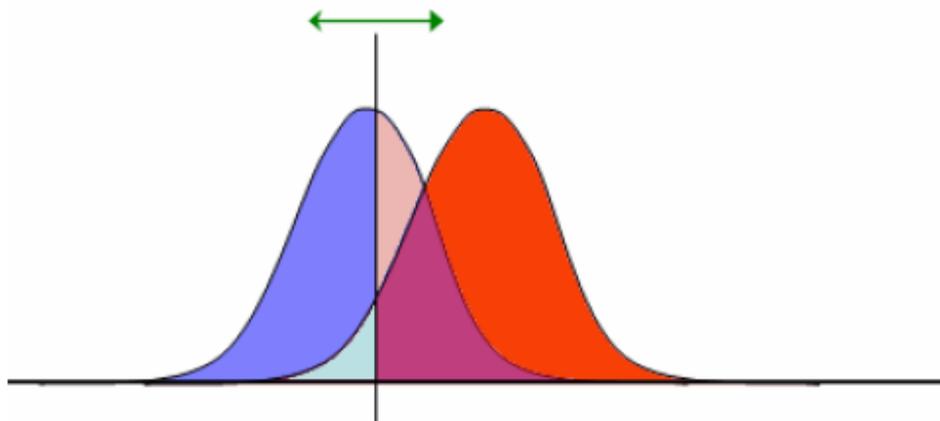


Figura 5.24 – Exemplo da variação da fronteira de decisão investigando o desempenho de uma classificação através da análise ROC em conjunto com o método LOT.

Os resultados de classificação encontrados pela metodologia multivariada PCA + MLDA estão ilustrados na figura 5.25.

Algoritmo Metodologia Multivariada

		Algoritmo Metodologia Multivariada	
		Anormalidade Presente	Anormalidade Não Presente
Análise Médica	Anormalidade Presente	VP 93,436%	FN 6,564%
	Anormalidade Não Presente	FP 14,685%	VN 85,315%

Figura 5.25 – Classificação dos resultados obtidos na análise PCA+MLDA em termos de VP, FP, FN e VN.

A análise ROC, em conjunto com o método LOT conforme mencionado anteriormente, é a melhor maneira de estabelecer o ponto de corte, otimizando a sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico, Sendo necessário selecionar vários pontos ou níveis de alteração do teste e determinar a sensibilidade e especificidade em cada ponto. É então construído um gráfico da sensibilidade em função da proporção dos resultados FP. O teste ideal é aquele que alcança a extremidade mais superior e esquerda do gráfico. Uma das vantagens deste método é que as curvas de diferentes testes diagnósticos podem ser comparadas, ou seja, quanto melhor o teste, mais perto estará sua curva do canto superior esquerdo do gráfico [50, 51].

Para mostrar os espaços de possibilidades existentes entre a sensibilidade e a especificidade da metodologia apresentada, temos o gráfico da curva ROC encontrado em conjunto com o método de validação cruzada *Leave-one-out*, ilustrado na figura 5.26. Neste gráfico podemos medir de uma forma mais clara o desempenho da metodologia multivariada, sendo que em destaque está a porcentagem de verdadeiros negativos (VN).

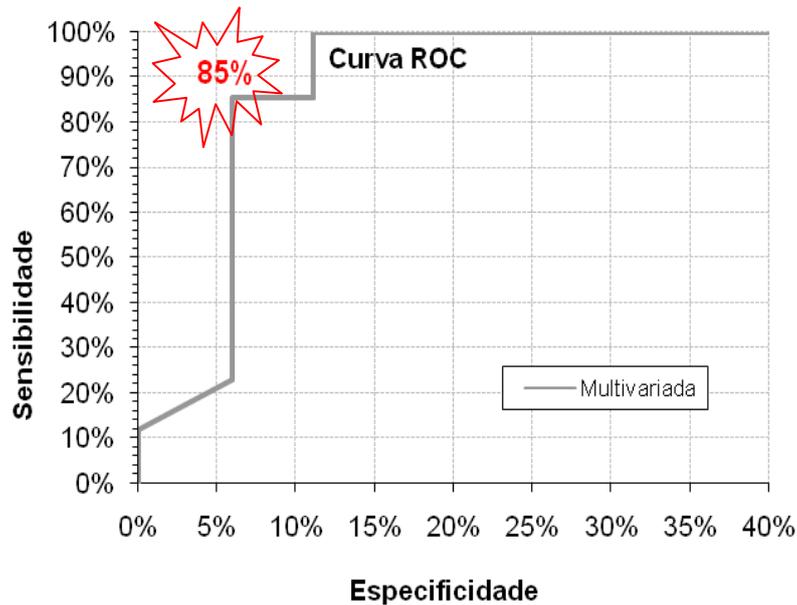


Figura 5.26 – Curva ROC para análise do desempenho da metodologia multivariada com detalhe da taxa de VN.

5.2.3 Comentários adicionais

Foi verificado nos experimentos descritos neste capítulo, que para a metodologia univariada existe uma série de procedimentos de pré-processamento, tais como segmentação, suavização, modulação, que não são empregados nos experimentos para a metodologia multivariada. E, nessa última também, é realizado um procedimento único de remoção do crânio de todas as imagens utilizando-se um software específico para esse fim (MRÍcro – versão 1.40).

Essas diferenças no pré-processamento se dão pela característica principal da metodologia univariada em analisar cada substância cerebral separadamente, e por causa dessa segmentação faz-se necessário outros procedimentos tais como a suavização das bordas para melhorar a comparação da intensidade de cada voxel visando encontrar as diferenças estruturais cerebrais entre os grupos. Entretanto para a análise multivariada, na identificação das diferenças estruturais cerebrais não se faz necessário um pré-processamento visando tratar cada substância cerebral separadamente como descrito para a análise univariada, uma vez que a análise é feita de uma forma global com as imagens originais normalizadas sendo somente necessária a retirada do crânio e artefatos não cerebrais para estas imagens.

Com relação ao custo computacional, a análise multivariada exige um grande valor de memória RAM do computador enquanto a análise univariada demanda mais tempo de processamento. Essa diferença computacional ocorre porque, conforme explicado anteriormente, na metodologia univariada

cada voxel é analisado separadamente, exigindo muito mais tempo de processamento porém menos memória RAM, enquanto na análise multivariada, em que o cérebro é analisado de uma forma global, ou seja, todos os voxels simultaneamente, exige-se mais memória RAM porém menos tempo de processamento.

A diferença destacada acima está ilustrada a seguir no gráfico da figura 5.25, onde é possível verificar que na análise univariada o tempo de processamento foi de aproximadamente 9 horas e 07 minutos e 13 segundos, contemplando neste custo computacional a fase de criação dos modelos, pré-processamento das imagens e análise estatística univariada. Para a análise multivariada o tempo total de processamento equivalente foi de aproximadamente 3 horas 08 minutos e 29 segundos, onde neste tempo realizou-se a criação de uma imagem modelo única, a normalização das imagens, a extração do crânio e finalmente a análise estatística. Os experimentos foram realizados e mensurados em relação ao seu custo computacional no computador Dell Precision PWS 390 64 bits, com processador Intel Core 2 1.86GHz, com 2 GB de memória Ram além de 148 GB de Hard Disk, Sistema operacional Windows XP Professional com Service Pack 2.

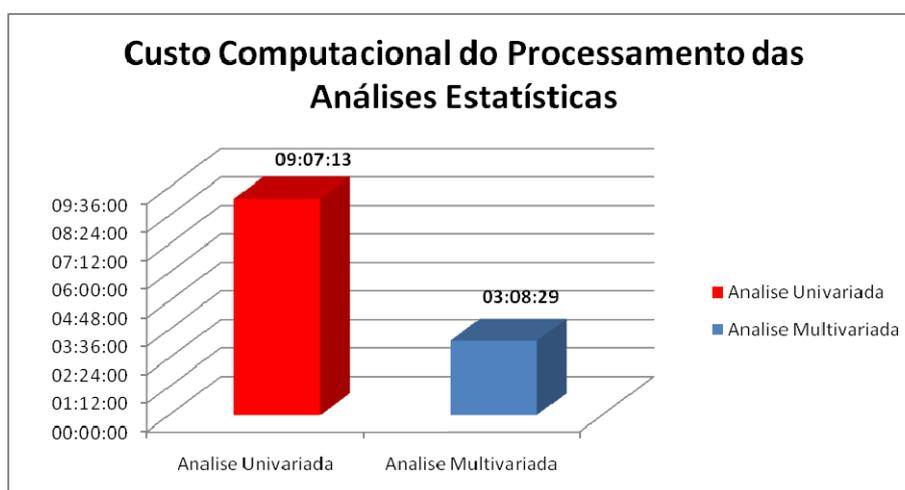


Figura 5.25 – Representação gráfica do custo computacional entre as metodologias Univariada (09:07:13) e Multivariada (03:08:29).

Com relação aos resultados das imagens apresentados, evidenciou-se o potencial analítico da metodologia de análise univariada por meio de mapas estatísticos (SPM) em identificar diferenças significantes das regiões e estruturas cerebrais relacionadas com o transtorno neuropsiquiátrico crônico em questão. Entretanto, pelo fato das diferenças estruturais encontradas serem caracterizadas por comparações voxel-a-voxel, as mesmas são pontuais dificultando-se assim uma análise mais apurada entre as regiões

cerebrais para evidenciar diferenças globais das amostras. Em relação a análise multivariada, nos resultados apresentados foi possível a verificação das modificações cerebrais de forma global, assim mostrando as alterações que ocorrem nas estruturas correlacionadas e permitindo encontrar novas áreas de alterações cerebrais.

No próximo capítulo será apresentado a conclusão deste trabalho e também uma previsão para trabalhos futuros nessa área de atuação.

6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho foi apresentado o transtorno médico neuropsiquiátrico crônico chamado transtorno obsessivo compulsivo com suas principais características e regiões cerebrais onde existem evidências fisiopatológicas. Evidenciou-se também que esse transtorno neuropsiquiátrico por sua prevalência e tendência à cronicidade, assim como pela incapacitação causada, é hoje considerado um dos transtornos médicos mais relevantes em termos de saúde pública.

Foram então investigadas as técnicas de análise de diferenças estruturais existentes entre os grupos de neuroimagens de pacientes diagnosticados com TOC e voluntários saudáveis por meio das abordagens estatísticas univariada e multivariada.

Para a análise univariada utilizou-se a metodologia de morfometria baseada em voxel otimizada com o pacote SPM2. Nesta análise utilizando-se das várias técnicas estatísticas tais como modelo linear geral, o teste de distribuição de probabilidade *t* de *Student*, nível de significância p de 0,001, (99,9 %) objetivou-se a normalização das neuroimagens em um espaço anatômico padronizado. Esta normalização possibilitou a comparação estatística de cada voxel das neuroimagens de pacientes com TOC e controles e, com isso, foram identificadas diferenças em regiões previstas *a priori* como relevantes para o TOC. Entretanto, pelo fato dessas diferenças serem caracterizadas por comparações voxel-a-voxel, e como o cérebro é composto por várias estruturas que se inter-relacionam, a identificação destas tornou-se restritiva para uma análise de causa e efeito de uma possível redução ou expansão de estruturas cerebrais dos grupos em estudo. Além disso, não foi possível por meio dessa análise verificar se as regiões vizinhas a essas áreas identificadas também sofreram alterações ou não. Isso se deve ao fato de que nessa análise univariada, as estruturas cerebrais como a substância cinzenta, substância branca e o líquido céfalo raquidiano são analisadas separadamente.

Para a análise utilizando a abordagem estatística multivariada, que visa a comparação de todos os voxels simultaneamente, foram combinadas as metodologias PCA e MLDA. Foi observado que o PCA além de encontrar a máxima variância entre os grupos de neuroimagens executa a redução de dimensionalidade da matriz de imagens trabalhadas. Ainda na abordagem multivariada foi utilizada a metodologia MLDA para encontrar a melhor base vetorial que separa as imagens entre os grupos e resolver o problema de instabilidade, existente na metodologia LDA padrão, na determinação da inversa da matriz de covariância

quando a quantidade de amostras analisadas é menor do que o número de variáveis. De modo que a metodologia MLDA além de separar as imagens entre os grupos estudados, permitiu também a extração das informações mais discriminantes, possibilitando assim a obtenção de importantes informações sobre anormalidades cerebrais que ocorrem entre as amostras de controles e de pacientes.

Para a visualização das diferenças entre os grupos, foram reconstruídas 15 imagens que não faziam parte do conjunto de neuroimagens originais e que correspondem a uma navegação pelo hiperplano discriminante extraído pela metodologia MLDA.

Como principal diferença da abordagem multivariada em relação à análise univariada, destaca-se a análise de todos os voxels das neuroimagens cerebrais simultaneamente, além da possibilidade de se visualizar dinamicamente as alterações nas áreas cerebrais. Essa visualização permite uma análise global das estruturas cerebrais destas neuroimagens, ou seja, a verificação se ocorreu entre os grupos de neuroimagens de pacientes com TOC e controles analisados, redução ou expansão de suas estruturas cerebrais ou mesmo em áreas vizinhas.

Outra importante diferença verificada entre as metodologias de análise estatística estudadas neste trabalho foi o tempo despendido e recursos computacionais necessários para o processamento dos experimentos e resultados. Utilizando a mesma plataforma de trabalho verificou-se que a análise multivariada exige mais memória RAM do computador enquanto a análise univariada demanda mais tempo de processamento.

Conclui-se então que, com base nos resultados experimentais gerados nesse trabalho, a análise multivariada mostrou um excelente desempenho na detecção de anormalidades relevantes na estrutura cerebral entre grupo de pacientes com TOC e controle, sendo assim uma potencial ferramenta na identificação de diferenças estruturais em neuroimagens de RM .

Como trabalhos futuros, deseja-se identificar as áreas com anormalidades estruturais em neuroimagens de grupos de pacientes diagnosticados com TOC e controles saudáveis destacadas pelo hiperplano discriminante calculado pela metodologia PCA+MLDA. Além disso, novos vetores de características das imagens podem ser analisados por essa metodologia de estatística multivariada, tais como as deformações volumétricas de cada voxel da imagem ou a análise por *ROI's* (regiões de interesses) quantificando-se as alterações de volumes das estruturas cerebrais.

REFERÊNCIAS

- [1] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994.
- [2] Organização Mundial de Saúde; Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10, pags.140-143, Editora Artes Médicas; Porto Alegre,1993.
- [3] LACERDA AL, DALGALARRONDO P, CAMARGO E E. Achados de neuroimagem no transtorno obsessivo Compulsivo, Rev Bras Psiquiatr 2001;23(Supl I):24-7.
- [4] CONNORS, B. W. BEAR, M. F. & PARADISO, M. A.; Desvendando o Sistema Nervoso, Editora Artmed; Porto Alegre, 2002.
- [5] MCCRONE, JOHN; Como o Cérebro Funciona, Editora Publifolha; 2002.
- [6] SOBOTTA, J; PUTZ, R. (ed.); PABST, R. (ed.). Sobotta: atlas de anatomia humana. 22. ed., rev. e atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- [7] GUIA DE REFERÊNCIA, O Sistema Nervoso Central/Cérebro, Disponível em:<<http://www.guia.heu.nom.br/cerebro.htm>>. Acesso em: 30, jul 2006
- [8] OGAWA S., LEE TM., KAY AR., et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 94:68-78.
- [9] DAMADIAN, R. (1971). Tumor detection by nuclear magnetic resonance imaging. Science, 171, 1151-1153.
- [10] EDELSTEIN, W., HUTCHISON, J., JOHNSON, G. & REDPATH, T.(1980). Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging, Physics in Medicine and Biology, 25, 751-756.
- [11] PANEOCCI, H., DONOSO, J.P., TANNUS, A., BECKMANN, N., BONAGAMBA, T. J. (1985). Tomografia por ressonância magnética nuclear: novas imagens do corpo. Ciência Hoje, 4, 46- 56.

- [12] LACERDA AL, DALGALARRONDO P, CAETANO D, CAMARGO EE, ETCHEBEHERE EC, SOARES JC. Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Res.*, v.123, p. 125-34,2003.
- [13] RASMUSSEN SA, EISEN, JL: The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(April suppl):4-10
- [13] MURRAY CJL, LOPEZ AD: *The Global Burden of Disease*. Boston, Harvard University Press, 1996
- [14] PAULS DL, ALSOBROOK JP II, GOODMAN W, RASMUSSEN S, LECKMAN JF: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84
- [15] RAPOPORT JL, WISE SP: Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:380-384
- [16] ITARD, JMG. Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Arc Gen Med* 1825;8:385-407.
- [17] SAINT-CYR JA, TAYLOR AE, NICHOLSON K. Behavior and the basal ganglia. *Behav Neuro Moment Dis* 1995;65:1-28.
- [18] YARYURA-TOBIAS JA, GRUNES MS, TODARO J, MCKAY D, NEZIROGLU F, STOCKMAN R. Nosological insertion of Axis I disorders in the etiology of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Dis* 2000;14:19-30.
- [19] ALEXANDER GE, CRUTCHER MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neuroscien* 1990;13:266-71.
- [20] AAKERLUND L, HEMMINGSEN R. Neural networks as models of psychopathology. *Biol Psychiatr* 1998;43:471-82.
- [21] RAUCH SL, DOUGHERTY DD, SHIN LM, ALPERTNM, MANZO P, LEAHY L, FICHMAN AJ, JENIKE MA, BAER L. Neural correlates of factoranalyzed ocd symptom dimensions: A PET study. *CNS Spectrums* 1998; 3:37-43.

- [22] MELLO LEAM, VILLARES J, Neuroanatomy of the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20:691-704.
- [23] AMARO E Jr, YAMASHITA H. Aspectos Básicos de Tomografia computadorizada e Ressonância Magnética, *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(Supl I):2-3.
- [24] [<http://www.mayo.edu/bir/PDF/ANALYZE75.pdf> descrição de Mayo/Analyze de formato de arquivo].
- [25] FIRST, MICHAEL B., SPITZER, ROBERT L, GIBBON MIRIAM, and WILLIAMS, JANET B.W.: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.
- [26] INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR BRAIN MAPPING – (ICBM): iometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.
- [28] DEKABAN, A.S. SADOWSKY, D. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights, *Ann. Neurology*, 4:345-356, 1978.
- [29] GOOD, CD. JOHNSRUDE IS, ASHBURNER J, HENSON RNA, FRISTO KJ, FRACKWIAK RSJ. A voxel-Based Morphometry Study of ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*, v.14, p-21-36, 2001.
- [30] FRISTON, K.; HOLMES, A. P.; WORSLEY, K.; POLINE, J. B.; FRITH, C. D.;FRACKOWIAK, R. S. J. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp.* V.2, p.189 – 210, 1995.
- [31] SIEGEL, S. Estatística Não-Paramétrica para as ciências do comportamento, São Paulo McGraw-Hill do Brasil, 1975.
- [32] TALAIRACH, J.; TORNOUX, P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1998.

- [33] BUSATTO, G. F., ZAMIGNAN DR, BUCHPIGUEL CA, GARRIDO GE, GLABUS MF, ROCHA ET et al. A voxel based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res.*, v. 99, p. 15-27,2000.
- [34] THOMAZ, C. E.; KITANI, E. C.; GILLIES, D. F. A Maximum Uncertainty LDA-based approach for Limited Sample Size problems - with application to Face Recognition. Extended version of the SIBGRAPI'05, paper, Journal of Brazilian Computer Society (JBACS), vol. 12. no. 2, pp. 7-18, September 2006.
- [35] THOMAZ, C. E.; AGUIAR, N. O.; OLIVEIRA, S. H. A.; DURAM, F. L. S.; BUSATTO, G. S.; DUNCAN, F. G.; RUECKERT D. Extracting Discriminative Information from Medical Images: A Multivariate Linear Approach. In proceedings of SIBGRAPI'06, IEEE CS Press, pp. 113-120, Manaus, Amazonas, Brazil, October 2006.
- [36] BAXTER L., SCHWARTZ J, MAZZIOTA J., PHELPS ME., PAHL JJ., GUZE BH et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry*, v.145, p.1560-3, 1988.
- [37] BREITER HC., RAUCH SL., KWONG KK., BAKER JR., WEISSKOFF RM., KENNEDY DN., et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, v.53, p.595-606, 1996.
- [38] KIM JJ., LEE MC., KIM J., KIM IY., HAN MH et al Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder statistics parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br. J. Psychiatry*, v. 179, p. 330-4, 2001.
- [39] PUJOL J., SORIANO-MAS C., ALONSO P., CARDONER N., MENCHON JM., DEUS J., et al Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 61, p.720-730, 2004.
- [40] K. FUKUNAGA, Introduction to Statistical Pattern Recognition, 2nd ed. Academic Press. 1990.
- [41] BUSATTO, G. F., Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos/Geraldo Busato Filho. – São Paulo:Editora Atheneu, 2006.- Série fisiopatologia clínica; editor Maurício Rocha e Silva)

- [42] BAXTER BS, HITCHNER LE, MAGUIRE JR, GQ. A standard format for digital image exchange. American Institute of Physicists in Medicine (AAPM) Report Number 10. New York: AAPM, 1982.
- [43] Z.LAO, D. SHEN, Z. XUE, B. KARACALI, S. RESNIK, C. DAVATZICOS. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformation and machine learning methods, *Neuroimage*, vol. 21, pp.46-57, 2004
- [44] P.GOLLAND, W. GRIMSON, M. SHENTON, R.KIKINIS. Small Sample Size Learning for shape analysis of Anatomical Structures, In Proc. MICCAI, PP.72-82, 2000..
- [45] S.M. SMITH. “Brain Extration Tool” FMRIB (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain) “ technical Report TR00SMS2b paper accepted for publication in Human Brain Mapping) .
- [46] National Electrical Manufacturers Association - DICOM Standards Committee: Digital Imaging and Communications in Medicine - Standard , DICOM PS 3.1 2007 - Introduction and Overview ,Rosslyn, Virginia –USA.
- [47] ASHBURNER J, FRISTON, KJ; Voxel-Based Morphometry – The Methods. *Neuroimage*, v. 14, p.805-821, 1999..
- [48] GOOD CD, JOHNSRUDE I, ASHBURNER J, HENSON RNA, FRISTON, KJ, FRACKOWIAK RSJ. A voxel-based morphometry study of ageing in 465 normal adult humans brains. *Neuroimage* 2001, 14: 21 -36.
- [49] BUSATTO F. G; Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos/Geraldo Busatto Filho. São Paulo : Editora Atheneu, 2006.
- [50] HANLEY J.A., MCNEIL B.J. (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1):29–36, April 1982.
- [51] SWETS, J. A., ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques. *Invest Radiol*, 4:109–121, 1979.

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

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

[54] JOHNSON, R. A; WICHERN, D. W. Applied multivariate statistical analysis. 2. nd. ed Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice –Hall, c1988. 607 p.

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

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

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

[58] FAWCETT, T. (2005). An introduction to roc analysis. Pattern Recognition Letters, pages 861 874..

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

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

- [61] KITANI, E. C.; THOMAZ, C. E.; Análise de Discriminantes Lineares para Modelagem e Reconstrução de Imagens de Face. ENIA, VI Encontro Nacional de Inteligência Artificial, p. 962-971, Rio de Janeiro Brasil, Julho 2007.
- [62] CHEN, L.; LIAO, H.; KO, M.; LIN, J.; YU, G.; A new LDA-based face recognition system which can solve the small sample size problem. *Pattern Recognition*, 33 (10), pp. 1713- 1726, 2000.
- [65] SWETS, D.; WENG, J. Using discriminant eigenfeatures for image retrieval. *IEEE PAMI* v.18, n. 8, p. 831-836, August 1996.
- [63] YANG, J.; YANG, J.; Optimal FLD algorithm for facial feature extraction. *SPIE Proceedings of the Intelligent Robots and Computer Vision XX: Algorithms, Techniques, and Active Vision*, vol. 4572, pp. 438-444, 2001.
- [64] YANG, J.; YANG, J.; Why can LDA be performed in PCA transformed space?. *Pattern Recognition*, vol. 36, pp. 563-566, 2003.
- [65] MOITA NETO, J. M. & MOITA, G. C. 1998. Uma introdução à análise exploratória de dados multivariados. *Química Nova*, 21(4): 467-469.
- [66] Neter, Kutner, Nachtsheim e Wasserman (1996) *Applied Linear Statistical Models*, IRWIN.
- [67] Trochim, W. (2000). *The Research Methods Knowledge Base*, 2nd Edition. Atomic Dog Publishing, Cincinnati, OH.
- [68] DRAPER, N.R. e SMITH, H. (1966). *Applied regression analysis*. New York: John Wiley.
- [69] OSUMA, R. G., *Linear discriminant analysis*. Lecture Notes 10. Texas A&M University, Texas, 2004b, disponível em www.courses-cs.tamu.edu/rgutier/cs790-w02, ultimo acesso em 23/12/2007.