

Análise Estatística Multivariada de Imagens Cerebrais de Controles e Pacientes com Alzheimer e Transtorno Obsessivo Compulsivo

Nelson A. O. Aguiar, Sérgio H. A. Oliveira e Carlos E. Thomaz

Departamento de Engenharia Elétrica, Centro Universitário da FEI, São Paulo, Brasil

***Abstract.** This paper presents a comparative study of MR brain images between controls and subjects previously diagnosed with Alzheimer, and Obsessive-compulsive disorder. Using these MR images, we investigate a multivariate statistical framework proposed recently which is composed of Principal Component Analysis (PCA) and Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA) methods. Our experimental results have shown that this multivariate framework extracts relevant changes between the groups. We discuss also the benefit of using multivariate statistical models in the medical field leading clinicians to an automated detection of abnormalities that may be beneficial for understanding such brain disorders.*

***Resumo.** Esse trabalho apresenta um estudo comparativo entre imagens cerebrais capturadas por meio de ressonância magnética de controles e pessoas diagnosticadas previamente com a doença de Alzheimer e Transtorno Obsessivo Compulsivo. Investiga-se a análise estatística multivariada formada pela composição das técnicas Principal Component Analysis (PCA) e Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA). Nos resultados obtidos com as análises realizadas, observou-se diferenças extremamente relevantes entre as imagens dos grupos estudados. Discute-se também a potencialidade da análise estatística multivariada e o possível benefício que um especialista da área médica desfrutaria com os resultados dessa análise, auxiliando-o em eventuais pesquisas e diagnósticos das doenças em questão.*

1. Introdução

Este trabalho analisa imagens de Ressonância Magnética (RM), sendo que esta técnica de neuroimagem permite avaliar a estrutura, a função cerebral e a ativação de certas áreas do cérebro. A análise realizada é feita estatisticamente, a fim de encontrar diferenças cerebrais entre grupos de pacientes diagnosticados com Alzheimer ou TOC e de pessoas sem a doença, denominadas controles. A técnica de análise estatística investigada é a análise multivariada, que é comumente empregada em análise de imagens em geral. Nesta análise compara-se todos os voxels simultaneamente, obtendo-se assim as diferenças que acontecem na imagem como um todo. Estuda-se basicamente duas técnicas de estatística multivariada: Principal Components Analysis (PCA) [14, 15] e Maximum uncertainty LDA (MLDA) [21]. O método multivariado investigado neste trabalho utiliza a combinação de ambas as técnicas estatísticas PCA+MLDA para a detecção de diferenças entre as imagens de RM. A principal diferença entre a análise multivariada proposta neste trabalho e a análise univariada comumente empregada pelos

especialistas da área médica [13] se dá pelo modo como é extraída a informação discriminante entre as amostras de dados. Em outras palavras, na análise univariada são comparados cada voxel individualmente, e na multivariada analisa-se o cérebro inteiro, ou seja, todos os voxels ao mesmo tempo. Nos últimos anos, algumas técnicas que utilizam a análise multivariada em neuroimagens vêm sendo proposta para análise de imagens médicas, assim como já acontecia e continua acontecendo com a análise univariada [1, 2, 6, 13, 22, 23]. A opção em investigar os métodos estatísticos multivariados apresentados neste artigo se deu pela crescente utilização desta metodologia em neuroimagens e, assim como a metodologia univariada, esta análise estatística pode também apresentar contribuições relevantes para a área médica.

Este artigo está dividido em 5 seções, como se segue. Na seção 2, descreve-se brevemente a Doença de Alzheimer e o Transtorno Obsessivo Compulsivo. Na seção 3, explica-se as técnicas de estatística multivariada PCA e MLDA e o método PCA+MLDA investigado neste trabalho. Na seção 4 relata-se os resultados obtidos nas análises realizadas com DA versus controle, e com TOC versus controle. Por fim, na seção 5, tem-se a conclusão deste trabalho e possibilidades de trabalhos futuros.

2. A Doença de Alzheimer e o Transtorno Obsessivo Compulsivo

A doença de Alzheimer (DA) é considerada um dos principais transtornos psiquiátricos [8, 16] e o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) ocupa, segundo a Organização Mundial de Saúde [17], o quarto lugar entre os transtornos mais comuns.

DA é uma doença cerebral progressiva que gradualmente destrói a memória e a habilidade de aprender, raciocinar, fazer julgamentos, se comunicar e desempenhar atividades do dia a dia [3, 18]. A grande maioria das pessoas que possui a doença somente fica sabendo quando a mesma já está evoluída, pois geralmente a doença é diagnosticada tardiamente, principalmente em idosos. Essa doença atinge tanto homens quanto mulheres, de todas as raças e classes sociais, sendo conhecida como uma doença de envelhecimento, pois é mais comum em pessoas que atingem sessenta anos de vida ou mais [5, 8, 18].

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

3. Análise Multivariada

A análise multivariada é investigada no presente trabalho para comparar imagens inteiras entre os grupos estudados. Nos últimos anos, a utilização da análise multivariada em neuroimagens vêm sendo bastante estudada para análise de imagens médicas [6, 22, 23].

Existem várias maneiras de se realizar o pré-processamento das imagens a fim de investigá-las pela análise multivariada, porém, para este artigo o pré-processamento foi realizado em duas etapas. A primeira etapa se refere à criação das imagens de

referências, que conforme pode-se observar na Figura 1, o processamento inicia-se com as imagens originais sendo normalizadas espacialmente tendo como base a imagem de referência T1.img que fora criada no estudo Talairach [20], não havendo cortes, somente ajustes. Esta imagem é utilizada mundialmente como imagem de referência para normalização de imagens de ressonância magnética de desordens cerebrais. A normalização espacial ou alinhamento das imagens serve para garantir que um determinado voxel de uma imagem esteja idealmente na mesma posição (x, y, z) em todas as outras imagens [4]. Essa etapa foi realizada por meio da utilização do modelo computacional SPM2 [13].

Após a normalização, realiza-se a suavização, sendo que nesse passo utiliza-se um filtro Gaussiano isotrópico que varia de 4mm até 12mm. Essa variação do valor a ser utilizado pelo filtro Gaussiano é referente à quantidade de voxels vizinhos que serão considerados para análise, ou seja, a intensidade de cada voxel se dá pela média ponderada dos valores dos voxels vizinhos. Este processo tem como objetivo suavizar as bordas [13]. Nesse experimento o filtro Gaussiano isotrópico utilizado foi de 8mm, pois de acordo com testes realizados previamente [6], chegou-se a conclusão que, para este experimento em questão, 8mm seria o filtro mais adequado. A Figura 1 ilustra e resume, em forma de diagrama, esse processo.

As imagens resultantes da etapa de suavização são posteriormente utilizadas para os cálculos da média do cérebro inteiro, sendo que o resultado resultará na imagem de referência denominada aqui de IRef1.img.

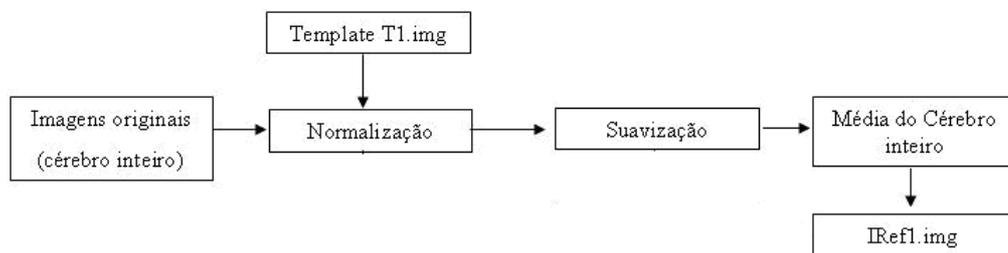


Figura 1. Etapa de criação da imagem de referência (Adaptado de [2]).

Uma vez definida a imagem de referência, inicia-se a segunda etapa, onde normaliza-se as imagens originais com base na imagem IRef1.img. Este procedimento está ilustrado na Figura 2. Realizou-se a normalização com a mesma finalidade e necessidade de alinhar globalmente todas as imagens em relação à imagem modelo criada na etapa anterior. Após a normalização, retirou-se o crânio de cada imagem utilizando o software MRICro [19] com um limiar de operação igual a 0,40. Executa-se este procedimento para eliminar o que é considerado irrelevante para a análise em questão, fazendo com que a quantidade de ruído diminua, assim como a quantidade de voxels de cada imagem. Após esse pré-processamento das imagens realiza-se então a análise estatística multivariada propriamente dita.

Conforme mencionado anteriormente, neste estudo foram utilizados dois métodos estatísticos multivariados denominados Principal Component Analysis (PCA) [14, 15] e Maximum Uncertainty LDA (MLDA) [21], sendo este último uma variação do método estatístico Linear Discriminant Analysis (LDA) [11]. Ambos os métodos estudados

serão descritos a seguir, além do método estatístico PCA+MLDA adaptado neste trabalho para a análise das imagens médicas em questão.

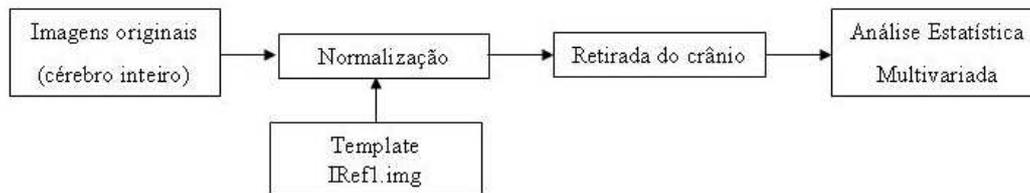


Figura 2. Pré-Processamento das imagens para a análise estatística multivariada (Adaptado de [2]).

3.1. PCA

A técnica estatística multivariada Principal Component Analysis (PCA) [14,15] é muito utilizada para redução de dimensionalidade da matriz original de dados. O objetivo do PCA é fundamentalmente encontrar uma base vetorial que represente a maior variância dos dados. Para tanto, faz-se necessário realizar uma transformação linear no grupo de amostras utilizado. Essa transformação linear que o PCA executa pode ser descrita da seguinte forma. Sejam N amostras onde cada amostra tem n características. Então, pode-se dizer que essas amostras são descritas originalmente pelos vetores ortogonais L_1, L_2, \dots, L_n . A idéia é aplicar uma transformação linear nessas amostras para descrever a quantidade N de amostras só que em uma nova base vetorial J_1, J_2, \dots, J_u , onde $u \leq n$. Esta base deve ser encontrada de tal modo que a variação entre as amostras seja maximizada, ou seja, a variação existente na direção vetorial J_1 é máxima e maior do que na direção J_2 , de tal forma que: $\text{Var}(J_1) \geq \text{Var}(J_2) \geq \dots \geq \text{Var}(J_u)$. Os vetores J_1, J_2, \dots, J_u que maximizam a variância das amostras recebem o nome de componentes principais [14].

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

As variações existentes entre as amostras, comentadas anteriormente, são encontradas por meio do cálculo da matriz de covariância Σ de todas as amostras, e a maximização dessas variações pelo PCA é calculada de acordo com a equação [14]:

$$W_{pca} = \arg \max_W |W^T \Sigma W|, \quad (1)$$

onde W_{pca} é a base vetorial que maximiza a decomposição espectral da matriz de covariância dos dados. De acordo com Fukunaga [14], a matriz W_{pca} é composta pelos autovetores de Σ , ordenados de forma decrescente pelos seus respectivos autovalores. Em outras palavras, representa-se a direção de máxima variância dos dados pelo primeiro autovetor φ_1 , a segunda direção de maior variância pelo segundo autovetor φ_2 , e assim por diante, onde $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_u$, para todos os pares de $(\varphi_1, \lambda_1), (\varphi_2, \lambda_2), \dots, (\varphi_u, \lambda_u)$ calculados.

3.2. MLDA

O MLDA, ou Maximum Uncertainty LDA [21], é uma variação do método estatístico Linear Discriminant Analysis (LDA) [11] que tem como proposta separar as amostras de dados nos grupos correspondentes. Esta técnica tem o intuito de diminuir o espalhamento dentro de cada classe e aumentar a separação entre as classes analisadas. O LDA tem como objetivo encontrar uma base vetorial W_{lda} que maximiza a separação das amostras [11], ou seja,

$$W_{lda} = \arg \max_W \frac{|W^T S_b W|}{|W^T S_w W|}, \quad (2)$$

onde S_b é a matriz de espalhamento entre as classes (inter-classes) e S_w a matriz de espalhamento dentro de cada classe (intra-classes) que são descritas por:

$$S_b = \sum_{i=1}^c N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T \text{ e} \quad (3)$$

$$S_w = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad (4)$$

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

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c N_i \bar{x}_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} x_{i,j}. \quad (5)$$

Segundo Devijver e Kittler [10], essa nova base W_{lda} é dada pelos autovetores da matriz $S_w^{-1} S_b$. No entanto, quando trabalha-se com um número pequeno de amostras (ou imagens) em relação ao número de características (ou voxels), como é o caso de imagens médicas, a matriz é irregular ou instável matematicamente, impedindo que seja invertida. Esse problema é conhecido como o problema de número pequeno de amostras [14], ou small sample size problem, e é muito comum em análise de imagens médicas.

Existem algumas técnicas que resolvem o problema do número pequeno de amostras como, por exemplo, o método CLDA que foi criado por Chen [9], o DLDA criado por Yu e Yang [26], o YLDA que teve como criadores Yang e Yang [27] e o MLDA desenvolvido por Thomaz e Gillies [21]. Neste trabalho investiga-se o método MLDA, pois esse método tem algumas vantagens em relação aos outros como, por exemplo, o fato de que ele pode ser aplicado diretamente na matriz original de dados, pois matematicamente não necessita da utilização anterior de técnicas que reduzem a dimensionalidade, e tem custo computacional menor quando comparado aos métodos que trabalham somente com uma transformação linear. De acordo com experimentos e comparações entre os métodos realizados por Thomaz [21], o MLDA e o YLDA foram os métodos que obtiveram os melhores resultados, sendo que o MLDA trabalha somente com uma transformação linear e o YLDA trabalha com duas transformações lineares, tendo este que reduzir primeiro a dimensionalidade da matriz de dados para poder separar as amostras nos grupos.

Essencialmente, o MLDA troca a matriz S_w por outra matriz denominada S_w^* , que mantém os maiores autovalores, substituindo aqueles cujos valores são menores do que o autovalor médio de S_w . Essa substituição dos autovalores produz um aumento no espalhamento dos dados, mantendo as variações mais relevantes existentes nas amostras. Pode-se reescrever a equação de S_w da seguinte forma [21]:

$$S_w = \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad (6)$$

onde, lembrando, $x_{i,j}$ é a amostra j da classe i , S_i a matriz de covariância da classe i , N_i é o número de amostras da classe i e c é a quantidade de classes existentes. Então pode-se considerar a matriz S_w como uma matriz de covariância S_p multiplicada pela média ponderada de todas as amostras. A equação de S_p é dada por [21]:

$$S_p = \frac{1}{N - c} \sum_{i=1}^c (N_i - 1) S_i = \frac{(N_1 - 1) S_1 + (N_2 - 1) S_2 + \dots + (N_g - 1) S_c}{N - c}. \quad (7)$$

Então, a nova matriz que se deseja obter pode ser calculada conforme a equação [21]:

$$S_w^* = S_p^* (N - c) = (\Phi \Lambda^* \Phi^T) (N - c), \quad (8)$$

onde N é o número total de amostras, Φ é a matriz de autovetores de S_p , e Λ^* a nova matriz de autovalores de S_p , que se forma por meio da seguinte equação:

$$\Lambda^* = \text{diag}[\max(\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, \max(\lambda_n, \bar{\lambda})], \quad (9)$$

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

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \lambda_i. \quad (10)$$

Segundo Thomaz e Gillies [21], com a matriz S_w^* calculada, substitui-se S_w da equação (2) por S_w^* e assim tem-se a equação a seguir que maximiza o critério de Fisher para problemas de números pequenos de amostras:

$$W_{mlda} = \arg \max \left| \frac{W^T S_b W}{W^T S_w^* W} \right|. \quad (11)$$

3.1. Modelo PCA+MLDA

Conforme mencionado anteriormente, o método utilizado neste trabalho é uma combinação das técnicas de análise multivariada PCA e MLDA. Poderia-se investigar as diferenças entre grupos de imagens de controles e pacientes utilizando-se somente o MLDA, pois o mesmo tem a função de separar os grupos de amostras, conforme descrito na sub-seção anterior. Porém, a sua aplicação diretamente nas imagens médicas impõe a necessidade de se ter recursos computacionais (memória) elevados, limitando a aplicação genérica do método. Assim, na Figura 3, ilustra-se o arcabouço multivariado PCA+MLDA estudado. Pode-se verificar que existe primeiramente a etapa de

preparação das imagens na forma matricial, logo após é aplicado a técnica PCA para encontrar a base vetorial de maior variância e também para reduzir a dimensão da matriz de imagens, e finalmente calcula-se o MLDA para encontrar a base vetorial que melhor separe os grupos.

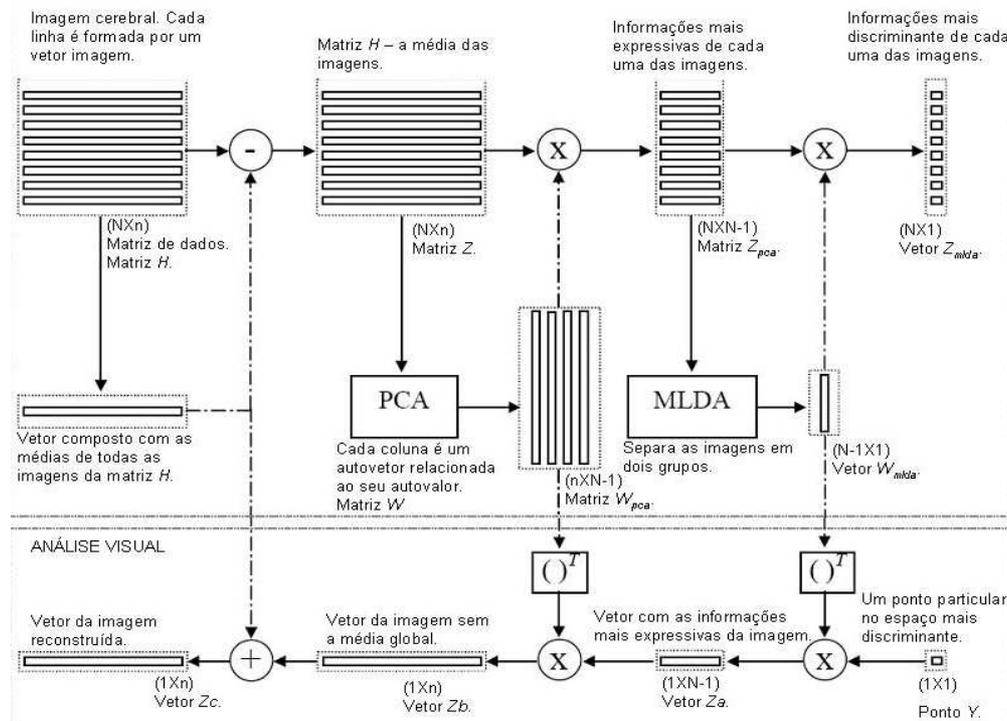


Figura 3. Processo da análise multivariada (Adaptado de [2, 24]).

Após a projeção das imagens no hiperplano MLDA, é possível reconstruir as informações mais discriminantes conforme a etapa ‘Análise Visual’ ilustrada na Figura 3. Detalhando este processo, inicia-se escolhendo um ponto (Y) no espaço de característica discriminante, multiplica-se esse ponto pelo vetor transposto do MLDA e obtém um novo vetor (Z_a) que terá as informações mais expressivas da imagem. Continuando o processo, multiplica-se Z_a pela matriz transposta do PCA e obtém-se um vetor (Z_b) da imagem sem a média global. Então acrescenta-se a média global no vetor Z_b , e obtém-se o vetor da imagem reconstruída (Z_c).

4. Resultados

Nesta seção são apresentados os resultados das análises realizadas entre controles e pacientes com TOC, e controles e pacientes com DA. As imagens cerebrais que foram utilizadas para ilustrar os resultados estão em três cortes padrão, sendo estes os cortes axial, sagital e transaxial

4.1. Banco de Imagens

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

A base de dados de DA é composta por 28 imagens de RM, sendo 14 controles e 14 pacientes. No experimento relacionado ao TOC, o banco de imagens utilizado é

composto por 32 imagens de ressonância magnética sendo 14 controles e 18 pacientes com diagnóstico de TOC. Todas as imagens foram adquiridas usando o equipamento 1.5T Philips Gyroscan S15-ACS (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands), incluindo uma série contínua de 1.2mm de imagens coronais do cérebro inteiro, usando seqüências rápidas de T1-weighted (TE = 9ms, TR = 30ms, ângulo 30°, campo de visão = 240mm, e uma matriz de 256 x 256). Todas as imagens foram revisadas por um neuro-radiologista de RM. A permissão ética para este estudo foi concedida pelo Comitê de Éticas do Hospital Clínico, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

4.2. Resultados

Na análise multivariada, foram obtidas imagens de duas formas, com e sem a utilização de linhas de contornos. As linhas de contornos auxiliam na visualização para comparar as diferenças encontradas entre os modelos estatísticos de controles e pacientes. A Figura 4 ilustra, a esquerda, esses modelos de controles e pacientes com DA, sendo que as regiões onde foram encontradas diferenças são: (1) o córtex cerebral e sulco central, (2) hipocampo, (3) ventrículo, e (4) corpo caloso e giro do cíngulo. Nas regiões onde existem diferenças entre os grupos, nota-se visualmente que ocorreu redução de substâncias cinza e branca no grupo de pacientes. Todas as áreas nas quais foram encontradas diferenças cerebrais entre os grupos analisados são plausíveis e são comumente identificadas em estudos de imagens da doença de Alzheimer [6, 12].

Os resultados obtidos entre pacientes com TOC e controles podem ser visualizados também na Figura 4 a direita, sendo que as regiões onde foram encontradas diferenças são: a região do globo pálido (5), o ventrículo lateral (6), o núcleo caudado (7), putamen (8) e na área do tálamo (9); também são apresentadas diferenças na região do giro do cíngulo (10), no corpo caloso (11). Essas são áreas onde comumente ocorrem alterações cerebrais quando a pessoa desenvolve TOC [7, 25].

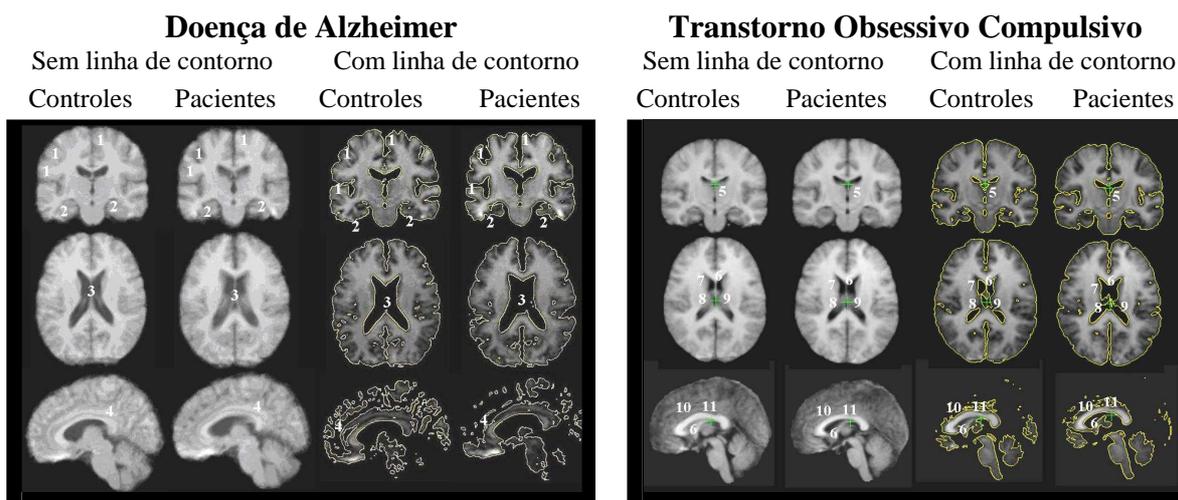


Figura 4. Resultados da análise multivariada com e sem linha de contorno: (esquerda) controles versus pacientes com DA; (direita) controles versus pacientes com TOC.

5. Conclusão e Trabalhos Futuros

Neste trabalho investigou-se técnicas de análise estatística multivariada, sendo aplicada para comparação entre controles e pacientes com TOC ou DA. Neste tipo de análise, verifica-se o cérebro inteiro, visualizando na mesma imagem todas as substâncias cerebrais e as alterações de redução ou expansão cerebrais existentes entre os grupos. Conforme os resultados apresentados nesse artigo, pode-se observar que em ambas as análises foram encontradas áreas onde realmente ocorrem alterações cerebrais causadas pelo TOC ou pela DA. Por exemplo, as alterações cerebrais visualizadas nos pacientes com DA, foram no hipocampo, ventrículo, corpo caloso, córtex cerebral e giro do cíngulo. Já as diferenças encontradas entre controles e pacientes com TOC foram no globo pálido, ventrículo lateral, núcleo caudado, putamen, corpo caloso, giro do cíngulo e na área do tálamo. Esses resultados podem ser utilizados pelos médicos especialistas para auxiliá-los em uma análise das doenças em questão, assim como já acontece com resultados obtidos por meio do modelo estatístico univariado Statistical Parametric Mapping (SPM).

Como trabalhos futuros pretende-se investigar um modo que quantifique as diferenças encontradas entre os cérebros dos controles e pacientes, assim como apresentar essas mudanças de forma ordenada, ou seja, deseja-se saber quais alterações ocorrem primeiramente no cérebro de um paciente com DA ou com TOC. Descobrir um modo de ordenar essas mudanças, será possível começar a entender se uma região foi afetada por causa de alguma doença ou se foi meramente uma reação a uma área vizinha que sofreu alterações. Ainda como trabalho futuro, deseja-se estudar, por meio da análise multivariada, o modo de indicar estatisticamente alterações cerebrais entre os grupos, por meio de diferenças morfométricas das imagens ao invés de intensidade de voxel.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer fortemente o Professor Dr. Geraldo Busatto Filho, do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por disponibilizar as imagens médicas que foram utilizadas neste trabalho. Além disso, os autores agradecem o apoio financeiro da FAPESP por meio do projeto 2005/02899-4.

Referências

- [1] N.A. Aguiar, S.H.A. Oliveira, F.L.S. Duran, G. Busatto Filho, C.E. Thomaz. Análise de imagens cerebrais utilizando o método MBV-Otimizado. *Relatório Técnico 01/2007, Departamento de Engenharia Elétrica da FEI, São Bernardo do Campo, SP; 2007.*
- [2] N.A. Aguiar. Comparação entre as análises estatísticas univariada e multivariada no diagnóstico da doença cerebral de Alzheimer. 2007. 150 f. *Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Departamento de Engenharia Elétrica, Centro Universitário da FEI, São Bernardo, Outubro de 2007.*
- [3] O.P. Almeida and E.I. Crocco, “Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer”, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2000, v.58, p. 292-299.
- [4] J. Ashburne, K. Friston, W. Penny, S. Kiebel, A. Holmes, J.B. Poline, F. Kherif, D. Glaser, A. Mechelli, R. Turner, C. Price, K. Worsley, M. Brett, T. Nichols, L. Harrison. *Human Brain Function*. 2ª ed., 2003.
- [5] G. Busatto Filho. *Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos*. SP: Atheneu, 2007.

- [6] G. Busatto Filho, G.E.J. Garrido, O.P. Almeida, C.C. Castro, C.H.P. Camargo, C.G. Cid, C.A. Buchpiguel, S. Furie, C.M. Bottino. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, pp. 221 – 231, 2003.
- [7] G. Busatto Filho, D.R. Zamignan, C.A. Buchpiguel, G.E. Garrido, M.F. Glabus and E.T. Rocha, "A voxel based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT)", *Psychiatry Res.*, v. 99, p. 15-27, 2000
- [8] V.P. Caovilla, P.R. Canineu. *Você não está Sozinho*. SP: ABRAZ, 2002.
- [9] L. Chen, H. Liao, M. Ko, J. Lin, G. Yu. A new LDA-based face recognition system which can solve the small sample size problem. *Pattern Recognition*, 33 (10), pp. 1713-1726, 2000.
- [10] P.A. Devijver, J. Kittler. *Pattern Classification: A Statistical Approach*. Prentice-Hall, 1982.
- [11] R.A. Fisher. The use of multiple measurements in taxonomic problems, *Annals of Eugenics* 7, 179-188, 1936.
- [12] P.A. Freeborough, N.C. Fox, Modeling brain deformations in Alzheimer disease by fluid registration of serial MR images, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22 (1998) 838–843.
- [13] K. Friston, A.P. Holmes, K. Worsley, J.B. Poline, C.D. Frith, R.S.J. Frackowiak. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp.* V.2, p.189 – 210, 1995.
- [14] K. Fukunaga. *Introduction to statistical pattern recognition*. 2nd ed. Boston: Academic Press, 1990.
- [15] R.A. Johnson, D.W. Wichern. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. 4^a ed. Prentice Hall, 1982.
- [16] C.H. Kawas, "Early Alzheimer's Disease", *The New England Journal of Medicine*, 2003, v. 349, n. 11, p. 1056-1063.
- [17] Organização Mundial de Saúde, Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10, pp. 140-143, Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1993.
- [18] R.C. Petersen. *Guia da Clínica Mayo sobre o Mal de Alzheimer*. RJ: Anima, 2006.
- [19] C. Rorden, M. Brett. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, v. 12, p. 191-200, 2000.
- [20] J. Talairach, P. Tournoux. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: *Thieme Medical Publishers Inc*, 1998.
- [21] C. E. Thomaz, E. C. Kitani and D. F. Gillies. A Maximum Uncertainty LDA-based approach for Limited Sample Size problems - with application to Face Recognition, *Journal of the Brazilian Computer Society*, vol. 12, no. 2, pp. 7-18, September 2006.
- [22] C. E. Thomaz, F. L. S. Duran, G. F. Busatto, D. F. Gillies and D. Rueckert. Multivariate Statistical Differences of MRI samples of the Human Brain, *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol. 29, no. 2-3, pp. 95-106, November 2007.
- [23] C. E. Thomaz, J. P. Boardman, S. Counsell, D.L.G. Hill, J. V. Hajnal, A. D. Edwards, M. A. Rutherford, D. F. Gillies and D. Rueckert. A Multivariate Statistical Analysis of the Developing Human Brain in Preterm Infants, *Image and Vision Computing*, vol. 25, no. 6, pp. 981-994, June 2007.
- [24] C. E. Thomaz, N. A. O. Aguiar, S. H. A. Oliveira, F. L. S. Duran, G. F. Busatto, D. F. Gillies and D. Rueckert. 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.
- [25] A.A. Valente Jr., E.C. Miguel, C.C. Castro, E. Amaro Jr., F.L.S. Duran, C.A. Buchpiguel, X. Chitnis, P.K. McGuire, and G.F. Busatto, "Regional Gray Matter Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder: A Voxel-Based Morphometry Study", *Biol Psychiatry*, v. 58, p. 479-487, 2005.
- [26] J. Yang, J. Yang. 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.
- [27] J. Yang, J. Yang. Why can LDA be performed in PCA transformed space?. *Pattern Recognition*, vol. 36, pp. 563-566, 2003.