

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**“Classificação de imagens de
ressonância magnética nas classes
Normal, Comprometimento Cognitivo
Leve e Alzheimer usando projeções PCA
e *Kernel* PCA, e máquinas de vetores
suporte”**

ALUNO: Marcelo Ruan Moura Araújo
ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo José Ferrari

São Carlos
Junho/2020

CAIXA POSTAL 676
FONE/FAX: (16) 3351-8233
13565-905 - SÃO CARLOS - SP
BRASIL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**CLASSIFICAÇÃO DE IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS CLASSES
NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO
LEVE E ALZHEIMER USANDO PROJEÇÕES
PCA E *KERNEL* PCA, E MÁQUINAS DE
VETORES SUPORTE**

MARCELO RUAN MOURA ARAÚJO

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO JOSÉ FERRARI

São Carlos – SP

Junho/2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**CLASSIFICAÇÃO DE IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS CLASSES
NORMAL, COMPROMETIMENTO COGNITIVO
LEVE E ALZHEIMER USANDO PROJEÇÕES
PCA E *KERNEL* PCA, E MÁQUINAS DE
VETORES SUORTE**

MARCELO RUAN MOURA ARAÚJO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação, área de concentração: Processamento de Imagens e Sinais

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Ferrari

São Carlos – SP

Junho/2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Marcelo Ruan Moura Araújo, realizada em 24/06/2020.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Ricardo José Ferrari (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Augusto Souza Fernandes (UFSCar)

Prof. Dr. Marcelo Zancheta do Nascimento (UFU)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação.

Dedico esta pesquisa aos meus pais, meus maiores e melhores orientadores na vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me guiar espiritualmente durante toda minha vida e me mostrar de maneira branda o caminho a seguir.

À minha família, por ter me dado suporte e amor na minha trajetória.

À UFSCar (Universidade Federal de São Carlos), que proporcionou estrutura e excelentes oportunidades na minha pós-graduação. O que me fez buscar, além das disciplinas, uma formação humanizada e crítica diante de tudo que aprendi.

Ao meu orientador Ricardo José Ferrari, por ter me acolhido em momento de grandes mudanças da minha vida e, através de suas orientações e exemplos, despertou um ainda maior entusiasmo pela ciência.

Aos amigos e membros BIPGroup (*Biomedical Image Processing Group*), que contribuíram no dia a dia no aprendizado das técnicas, como também dividiram momentos de descontração e companheirismo durante o desenvolvimento desta pesquisa.

À coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de Mestrado - Código de Financiamento 001.

É preciso que a leitura seja um ato de amor.

Paulo Freire

RESUMO

Diante do envelhecimento da população no Brasil e no mundo, com uma possível inversão da pirâmide etária, caminhando para um contingente cada vez maior de pessoas idosas (≥ 60 anos), projetado-se 1,4 bilhões, 16,4% da população mundial, e 42,5 milhões, 18,63% da população no Brasil, até 2030. Em frente a essa alteração, junto há uma estimativa de população mundial com síndromes demências (como a Doença de Alzheimer (DA)) de 150 milhões, com a DA correspondendo de 60 a 80% desses casos, e em consequência desses números, um custo estimado de 1 trilhão de dólares com projeção de duplicar até 2030. Adiciona-se ainda a problemática do tempo gasto e acuracidade dos especialistas para o diagnóstico, devido à forma de atuação diferenciar diante das pessoas afetadas e ao processo sintomático gradual. Esses sintomas incluem: dificuldade de se lembrar novas informações, complicação em resolver problemas e completar tarefas familiares em casa, confusão sobre o tempo ou lugar e problemas para interpretar os estímulos visuais. Sintomas que são reflexos de uma patologia característica que consiste na atrofia progressiva do cérebro, principalmente, nas estruturas corticais e subcorticais, incluindo seu biomarcador a região hipocampal. Uma forma de imageamento que apresenta alta qualidade na visualização das estruturas do cérebro é o imageamento por Ressonância Magnética (RM), podendo ser utilizada no diagnóstico da DA. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é aplicar um conjunto de técnicas algorítmicas que possam identificar, a partir das imagens de RM de cérebros, se um paciente é saudável, possui DA ou apresenta Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Com intuito de reduzir a computação e o volume de dados das imagens de RM, técnicas de extração de características foram empregadas. Projetando um conjunto de imagens de RM sobre as bases de projeções, sejam lineares relacionadas ao *Principal Component Analysis* (PCA) ou não lineares referentes ao *Kernel Principal Component Analysis*, e aplicando as informações extraídas sobre os modelos treinados com melhor desempenho diante das métricas estatísticas coletadas (precisão, acurácia balanceada, sensibilidade, especificidade e *Area Under the Curve* (AUC)). Criando assim, um sistema de diagnóstico assistido por computador para auxiliar o especialista na identificação desse transtorno neurocognitivo (DA), possibilitando um diagnóstico precoce para tomada de ações contra o avanço da doença.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, *Principal Component Analysis*, *Kernel Principal Component Analysis*, imagem de Ressonância Magnética, Máquinas de Vetores de Suporte.

ABSTRACT

Given the aging of the population in Brazil and the world, with a possible inversion of the age pyramid, moving towards an increasing number of older adults (≥ 60 years), projected 1.4 billion, 16.4% of the world population, and 42.5 million, 18.63% of the population in Brazil, by 2030. This transition and an estimated world population with dementia syndromes of 150 million – Alzheimer’s Disease (AD) corresponding from 60 to 80% of these cases – and as a result of these numbers, an estimated cost of 1 trillion U.S dollars with a projection to double by 2030. There is also the problem of time spent and the accuracy of specialists for the diagnosis, due to the way of differentiating before the affected people and the gradual symptomatic process. These symptoms include difficulty remembering new information, difficulty in solving problems, and completing familiar tasks at home, confusion about time or place, and problems in interpreting visual stimuli. Symptoms are reflections of a characteristic pathology that consists of progressive atrophy of the brain, mainly in the cortical and subcortical structures, including its biomarker and the hippocampal region. An imaging method that presents high quality in the visualization of brain structures is magnetic resonance imaging, which can be used in the diagnosis of AD. In this context, the objective of this work is to apply a set of algorithmic techniques that can identify, from the magnetic resonance images of brains, if a patient is healthy, has AD or has a mild cognitive impairment (MCI). In order to reduce the computation and the volume of data of the magnetic resonance images, techniques of extraction of characteristics were used. Projecting a set of magnetic resonance images on the bases, whether linear related to the Principal Component Analysis (PCA) or non-linear related to the Kernel PCA and applying to the models trained with better performance in face of the collected statistical metrics (precision, balanced accuracy, sensitivity, specificity and Area Under the Curve (AUC)), thus creating a computer-aided diagnostic system to assist the specialist in identifying this neurocognitive disorder (AD), enabling an early diagnosis to take action against the disease’s progress.

Keywords: Alzheimer disease, Principal Component Analysis, Kernel Principal Component Analysis, Magnetic Resonance Image, Support Vector Machine.

LISTA DE FIGURAS

3.1	Etapas do esquema geral proposto neste trabalho.	38
3.2	Estratificação da base de pacientes com DA por gênero e idade.	40
3.3	Estratificação da base de pacientes CN por gênero e idade.	40
3.4	Estratificação da base de pacientes com CCL por gênero e idade.	41
3.5	Etapas do pré-processamento para a base de imagens da ADNI.	42
3.6	Comparação da imagem original e corrigida de <i>bias field</i>	43
3.7	Superfície de um cérebro com malhas triangulares.	45
3.8	(a) Fatia do plano sagital do cérebro completo de uma imagem T1-w. (b) Fatia correspondente do plano sagital com extração do encéfalo.	45
3.9	Vista coronal de uma imagem de RM do encéfalo com identificação dos tecidos de SC, SB e LCR.	46
3.10	Abordagem utilizada para o PCA e KPCA.	47
3.11	Dados sobre o espaço euclidiano tridimensional.	48
3.12	Novo espaço depois da transformação ilustrada na Figura 3.11.	49
3.13	Propriedade do PCA para definição dos vetores ortogonais.	49
3.14	Amostras de RM da base de dados da ADNI.	50
3.15	<i>Eigenbrains</i> da Figura 3.14(b) projetadas sobre 16 vetores ortogonais.	51
3.16	Exemplo (com distribuição não linear) para ilustrar que o KPCA encontra uma projeção dos dados que são linearmente separáveis.	54
3.17	Ilustração das variáveis de folga ($\xi_i \geq 0$).	58
3.18	Exemplos de curvas ROC e suas correspondentes áreas.	62

4.1	Resultado da redução de ruído de uma imagem RM da base de dados ADNI; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.	65
4.2	Resultado da correção do <i>bias field</i> em uma imagem da base de dados da ADNI; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.	66
4.3	Histogramas em escala logarítmica; (a) da imagem de referência, (b) paciente saudável sem a padronização e (c) com padronização.	67
4.3	Resultado do correregistro com transformação afim com blocos de uma imagem da ADNI e da imagem da NAC; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.	69
4.4	Resultado da extração da informação encefálica de uma imagem de RM; (a) Imagem com a informação do crânio e (b) imagem após a remoção do crânio.	70
4.5	Fatia de uma imagem de RM, segmentada dos tecidos da SB, SC, e LCR e apenas SC.	70
4.6	Organização dos grupos de imagens em projetados sobre os <i>Eigenbrains</i> e os grupos com <i>Eigenbrains</i>	72
4.8	Resultados com maior acurácia balanceada média para CN vs. DA utilizando imagens do encéfalo.	78
4.7	Resultados com maior acurácia balanceada média para CN vs. DA utilizando imagens do encéfalo.	78
A.1	Ilustração de neurônio saudável (a) com os microtúbulos estáveis e neurônio doente (b) causado pela perda da ligação τ (tau) com desassociação dos microtúbulos e formação dos emaranhados neurofibrilares.	99
A.2	Visão coronal de pacientes com cérebro saudável (linha superior), CCL (linha central) e DA (linha inferior).	101
A.3	Representação gráfica da distribuição dos momentos magnéticos dos prótons de hidrogênio numa amostra qualquer de tecido (a) em condições usuais; e (b) sob ação do campo magnético \vec{B}_0	104
A.4	Produção de um SIL a partir da aplicação de um pulso de RF de 90°. O SIL apresenta variações positivas e negativas oscilando na frequência de Larmor, e decai com o tempo devido a posterior perda gradual de coerência de fase entre os momentos magnéticos no plano transversal.	105

A.5	Retorno gradual do componente de magnetização no eixo longitudinal (μ_Z) após a aplicação de um pulso de RF de 90° . O tempo $t = T1$ é o momento em que se tem $\mu_Z = 0,63\mu_Z^{(0)}$	105
A.6	Decaimento gradual do componente de magnetização no plano transversal (μ_{XY}) após a aplicação de um pulso de RF de 90° . O tempo $t = T2$ é o momento em que se tem $\mu_{XY} = 0,37\mu_{XY}^{(0)}$	106
A.7	Ressonância magnética <i>spin eco</i> ponderado em T2, ilustrando na imagem ampliada com a resolução de contraste obtida devido as diferenças de tempo T2 entre os tecidos envolvidos.	107
A.8	Representação gráfica de sequência de pulso <i>spin eco</i>	108
A.9	Relação entre (a) o espaço K e (b) a imagem de RM formada, em termos da TF. Os valores nas regiões centrais do espaço K correspondem às densidades de baixas frequências (intensidade constante ou pouco variante na imagem de RM), enquanto os valores mais distantes do centro representam as frequências mais altas (detalhes e bordas na imagem de RM).	110
A.10	Comparação visual entre as ponderações (a) T1-w, (b) T2-w, e (c) PD-w na imagem de um mesmo paciente.	111
A.11	Sistemas de coordenadas considerados no contexto do imageamento por RM: coordenadas (a) do mundo; (b) anatômicas; (c) da imagem.	114

LISTA DE TABELAS

2.1	Comparação dos resultados de classificação CN vs. DA com <i>Eigenbrain</i> linear (PCA).	35
2.2	Comparação dos resultados de classificação CCL vs. CN com <i>Eigenbrain</i> linear (PCA).	35
2.3	Comparação dos resultados de classificação CCL vs. DA com <i>Eigenbrain</i> linear (PCA).	35
2.4	Resultados da classificação para as diferentes classes e autores com KPCA. . .	35
3.1	Combinações de classificadores e transformações realizadas neste trabalho. . .	61
3.2	Métricas coletadas dos classificadores.	61
4.1	Dados clínicos e demográficos para imagens de CN, CCL e DA usadas neste trabalho.	71
4.2	Resultados com imagens da região da SC para CN vs. DA.	74
4.3	Resultados com imagens da região da SC para CCL vs. CN	75
4.4	Resultados com imagens da região da SC para CCL vs. DA.	76
4.5	Resultados com imagens da região do encéfalo para CN vs. DA.	79
4.6	Resultados com imagens da região do encéfalo para CN vs. CCL.	80
4.7	Resultados com imagens da região do encéfalo para CCL vs. DA.	81
A.1	Tabela de valores de referência de tempos de relaxação de tecidos de T1 e T2. . .	107
A.2	Tempos de repetição (TR) e de eco (TE) utilizados para se obter as ponderações T1-w, T2-w e PD-w na sequência <i>spin echo</i>	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNI *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

ALS *Alternating Least Squares*

AUC *Area Under Curve*

CAD *Computer-aided diagnosis*

CCL *Comprometimento Cognitivo Leve*

CCLP *Comprometimento Cognitivo Leve Precoce*

CCLT *Comprometimento Cognitivo Leve Tardio*

CLBP *Complete LBP*

CN *Cognitivamente Normal*

DA *Doença de Alzheimer*

DTI *Diffusion Tensor Imaging*

EB *Eigenbrain*

FDR *Fisher Discriminant Ratio*

FLAIR *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

FN *Falso Negativo*

FNN *Feed-Forward Neural Network*

FOV *Field Of View*

FP *Falso Positivo*

FWHM *Full Width at Half Maximum*

ITK *Insight Toolkit*

KFCV *K-Fold Cross-Validation*

KPCA *Kernel PCA*

LBP *Local Binary Pattern*

LCR *Líquido Cefalorraquidiano*

LDA *Linear Discriminate Analysis*

LONI *Laboratory of Neuro Imaging's*

NAC *Neuroimage Analysis Center*

NLM *Non Local Means*

OASIS *Open Access Series of Imaging Studies*

PCA *Principal Component Analysis*

PD-w *Proton Density-weighted*

PET *Positron Emission Tomography*

PSO *Particle Swarm Optimization*

QP *Quadratic Programming*

RF *Radiofrequência*

RM *Ressonância Magnética*

RNA *Redes Neurais Artificiais*

ROC *Receiver Operating Characteristics*

RSR *Relação sinal-ruído*

SB *Substância Branca*

SC *Substância Cinzenta*

SIL *Sinal de Indução Livre*

SPECT *Single-Photon Emission Computed*

SVD *Singular Value Decomposition*

SVM *Support Vector Machine*

SVM-DT *Support Vector Machine Decision Tree*

TE Tempo de Eco

TF Transformada de Fourier

TR Tempo de Repetição

VAF *Voxels as Features*

VN Verdadeiro Negativo

VP Verdadeiro Positivo

LISTA DE ALGORITMOS

3.1	Algoritmo PCA.	53
3.2	Algoritmo KPCA.	56

LISTA DE SÍMBOLOS

Γ_i	Matriz de imagens da região do encéfalo ou da SC
Ψ	Vetor de média de Γ_i
Φ_i	Imagens Γ_i normalizadas pelo vetor de média Ψ
A	Todos os <i>voxels</i> da imagem
\bar{A}	<i>Voxels</i> da região encefálica
N	Quantidade de imagens
C	Matriz de covariância do PCA de alta dimensão
L	Matriz de covariância do PCA de baixa dimensão
v_s	<i>Eigenbrains</i> PCA de u_s e Φ
u_s	Matriz de autovetores de L
λ	Vetor de autovalores
ω_j	Matriz de coeficientes (pesos) de Φ_i
$\hat{\Phi}_i$	Matriz de imagens da transformação inversa ω_j e v_s
φ	Função de mapeamento de espaço linear para um não-linear
C_φ	Matriz de covariância do KPCA de alta dimensão
$K_{i,j}$	<i>Kernel</i> não-linear
α	Equivalente aos autovetores do KPCA
w_i	<i>Eigenbrains</i> KPCA de α e Φ .
ξ	Variáveis de folga
δ	Multiplicadores de Lagrange
S	Conjunto de índices dos <i>support vectors</i>
y	Rótulos das classes para o classificador <i>Support Vector Machine</i>
b	Termo independente para o classificador <i>Support Vector Machine</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	21
1.1 Contextualização e Motivação	21
1.2 Objetivos	24
1.2.1 Objetivo geral	24
1.2.2 Objetivos específicos	24
1.3 Organização do texto	25
CAPÍTULO 2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1 Visão Geral	26
2.2 PCA	26
2.2.1 Trabalhos correlatos	27
2.2.1.1 <i>Classification of Alzheimer disease based on structural magnetic resonance imaging by kernel support vector machine decision tree</i>	27
2.2.1.2 <i>Detection of subjects and brain regions related to Alzheimer’s disease using 3D MRI scans based on eigenbrain and machine learning</i>	28
2.2.1.3 <i>Early diagnosis od Alzheimer’s disease based on partial least squares, principal componente analysis and support vector machine using segmented MRI images</i>	29
2.2.1.4 <i>Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer’s disease: a machine learning approach</i>	29

2.2.1.5	<i>Three-dimensional eigenbrain for the detection of subjects and brain regions related with Alzheimer's disease</i>	30
2.2.2	Considerações em relação aos estudos	31
2.3	<i>Kernel PCA</i>	32
2.3.1	Trabalhos correlatos	32
2.3.1.1	<i>Feature selection using kernel PCA for Alzheimer's disease detection with 3D MR images of brain</i>	32
2.3.1.2	<i>Alzheimer disease classification using KPCA, LDA, and multi-kernel learning SVM</i>	33
2.3.2	Considerações em relação aos estudos	33
2.4	Coletânea dos resultados	34
2.5	Considerações finais	35
 CAPÍTULO 3 – MATERIAIS E MÉTODOS		36
3.1	Visão Geral	36
3.2	Bases de imagens de RM	39
3.2.1	ADNI	39
3.2.2	<i>NAC Brain Atlas</i>	41
3.3	Pré-processamento	41
3.3.1	Redução de ruído	42
3.3.2	Correção de <i>bias field</i>	43
3.3.3	Padronização de histogramas	44
3.3.4	Corregistro das imagens	44
3.3.5	Segmentação do encéfalo	44
3.3.6	Segmentação dos tecidos do encéfalo	46
3.4	Técnicas de transformação linear e não-linear	47
3.4.1	PCA	48
3.4.1.1	Calculando PCA	51

3.4.2	<i>Kernel</i> PCA	53
3.4.2.1	Calculando KPCA	54
3.5	SVM	57
3.5.1	Perspectiva matemática do SVM	59
3.6	Análise dos resultados	60
3.7	Considerações finais	63
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO		64
4.1	Pré-processamento	64
4.1.1	Redução de ruído	64
4.1.2	Correção de <i>bias field</i>	66
4.1.3	Padronização de histogramas	67
4.1.4	Corregistro das imagens	68
4.1.5	Extração do encéfalo	69
4.1.6	Segmentação dos tecidos do encéfalo	70
4.2	Resultados da classificação e imagens usadas	71
4.2.1	Resultados da classificação utilizando a região da SC	72
4.2.2	Resultados da classificação utilizando a região do encéfalo	77
4.3	Discussão dos resultados	82
4.3.1	Escolha do classificador	82
4.3.2	Multi-rótulo	82
4.3.3	Substância branca	82
4.3.4	Achados	83
4.3.5	Contribuições da pesquisa	83
4.3.6	Comparação com trabalhos relacionados	84
4.3.7	Interpretação dos resultados destacados	85
4.4	Considerações finais	86

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES FINAIS	87
5.1 Conclusões	87
5.2 Principais contribuições	88
5.3 Sugestões para trabalhos futuros	88
5.4 Trabalho em preparação para publicação	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
APÊNDICE A – INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	97
A.1 Doença de Alzheimer	97
A.1.1 Possíveis causas	98
A.1.2 Diagnóstico	99
A.2 Imageamento por ressonância magnética	102
A.2.1 Ressonância Magnética Nuclear	103
A.2.2 Formação da Imagem	108
A.2.3 Características da imagem	110
A.2.3.1 Modalidade de ponderação	111
A.2.3.2 Resolução e dimensões	112
A.2.3.3 Sistemas de coordenadas	113
A.2.3.4 <i>Bias field</i>	114
A.2.3.5 Ruído	114
A.3 Considerações finais	115

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta o contexto ao qual esta pesquisa se insere, indicando o problema a ser investigado e a motivação para a sua solução, além do conteúdo introdutório dos próximos capítulos.

1.1 Contextualização e Motivação

O perfil demográfico e epidemiológico, constituído pelo envelhecimento populacional e o aumento das doenças crônico-degenerativas, vem passando por uma rápida transformação no Brasil e no mundo. Na década de 50, por exemplo, a população idosa do mundo (idade \geq 60 anos) representava 8% do perfil demográfico, isto é, cerca de 101,8 milhões de pessoas. Hoje esse número é estimado em 1,007 bilhões de pessoas, ou seja, 13,13% da população e a projeção para 2030 é que esse grupo represente um percentual de 16,4%, quer dizer, 1,4 bilhões de indivíduos (PopulationPyramid.net, 2019).

Em 1950, no Brasil, a população de idosos representava 4,9%, melhor dizendo, 2,6 milhões de cidadãos. Para 2030, as projeções indicam que essa população atingirá 18,62%, ou seja, 42,5 milhões de indivíduos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015). Com base nas projeções de crescimento da população idosa no Brasil e no mundo, surgem preocupações em relação às enfermidades neuropsíquicas de maior prevalência em idosos, como os quadros demenciais e conjuntamente os transtornos psiquiátricos (JAUL; BARRON, 2017).

Diante do crescimento de pessoas da terceira idade, pode-se caracterizar esses indivíduos em três grupos relacionados ao envelhecimento cerebral: Cognitivamente Normal (CN), Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e quadros demenciais (SANTOS; ANDRADE; BUENO, 2009).

No caso do envelhecimento normal (caso CN), o cérebro sofre alterações típicas e, conseqüentemente, ocorrem mudanças em funções cerebrais exercidas, porém, essas perdas, que acontecem pela atrofia normal do cérebro humano, tem caráter não-incapacitante (LOPES; LOPES; GALERA, 2005; MALLOY-DINIZ *et al.*, 2018; SANTOS; ANDRADE; BUENO, 2009).

No caso CCL, os prejuízos acontecem devido a uma maior perda de memória e perdas mnemônicas, entretanto, as demais funções cognitivas são preservadas, o que permite a manutenção das atividades diárias (PETERSEN *et al.*, 2001).

Já os casos demenciais são enquadrados em transtornos neurocognitivos e subdivididos em causas reversíveis e irreversíveis (American Psychiatric Association, 2014). A Doença de Alzheimer (DA) está situada no caso dos transtornos irreversíveis, por apresentar como característica um processo neurodegenerativo e um caráter incapacitante da execução das atividades diárias de um adulto (MIRANDA; FLAKS, 2016).

A quantidade de casos demenciais no mundo em 2019 foi de 50 milhões. Estima-se que até 2050 esse número irá crescer para 150 milhões, sendo que 60 a 80% desses casos correspondem a DA (Alzheimer's Disease International, 2019). Acredita-se que no Brasil, em 2019, o número de pessoas com demência seja de aproximadamente de 2 milhões, sendo que cerca de 40 a 60% desses casos correspondem a DA (Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2019). Dessa forma, ressalta-se a importância dos estudos realizados sobre essa doença, dadas as projeções de crescimento da população idosa e a predominância dos casos demenciais.

Outro fator alarmante dos quadros demenciais é o seu impacto econômico. Estima-se que o custo mundial da demência em 2019 foi de 1 trilhão de dólares americanos e que esse montante irá dobrar até 2030 (Alzheimer's Disease International, 2019) devido aos fatores incapacitantes da demência, fazendo com que o paciente necessite de assistência médica e cuidados diários (World Health Organization, 2004).

Diante de toda essa problemática, um dos principais objetivos da comunidade científica tem sido a busca por métodos de diagnóstico precoce, para que seja possível tomar ações para retardar a progressão dos quadros demências (World Health Organization, 2012). Uma das formas de diagnóstico da demência em vida é a análise da imagem de Ressonância Magnética (RM) do paciente. O imageamento por RM é uma técnica que produz imagens de alta qualidade das estruturas anatômicas do corpo humano, especialmente o cérebro, e, portanto, provê ricas informações para o diagnóstico clínico e para pesquisas científicas (SHAMONIN *et al.*, 2014).

Entretanto, imagens de RM são afetadas por certos artefatos, como ruído e *bias field*, sendo necessário a redução desses problemas para uma análise correta dessas imagens. Um tratamento

dessas imagens (pré-processamento) é um aspecto essencial para garantir que estruturas cerebrais estejam alinhadas, intensidades dos *voxels* estejam padronizadas e nenhum outro artefato que possa alterar os resultados das informações extraídas dessas imagens (MANJÓN, 2017).

Nas imagens de RM é possível analisar a atrofia de regiões como o córtex entorrinal e hipocampus, em casos de DA e CCL, comparando-os a casos CN (DU *et al.*, 2001). Além disso, apesar de haver alterações estruturais (atrofia) em várias regiões do cérebro, as regiões supracitadas são as que sofrem de atrofia severa e progressiva, se comparadas com o cérebro todo (BRAAK; BRAAK, 1991; RIDHA *et al.*, 2006). Consequentemente, também há perdas da Substância Cinzenta (SC) e Substância Branca (SB) (GUO *et al.*, 2010) e um aumento no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (onde concentra-se a proteína tau relacionada à DA (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002)) (BLENNOW; HAMPEL, 2003).

Em geral, a literatura apresenta duas abordagens principais para o diagnóstico de DA, CCL e CN, utilizando imagens de RM. A primeira considera biomarcadores, que servem para caracterizar alterações anatômicas em regiões específicas do cérebro, como realizado por Du *et al.* (2001) e Pennanen *et al.* (2004). A segunda considera a intensidade de cada *voxel* na imagem como uma característica (também denominado como *voxels as features* - VAF), conforme descrito em Gupta *et al.* (2019).

As abordagens acima citadas são, em geral, desenvolvidas para servirem como sistemas de diagnósticos assistidos por computador (*Computer-aided diagnosis (CAD) systems*), os quais ajudam na interpretação das imagens médicas, agindo como uma “segunda opinião” para a tomada de decisões do diagnóstico (AZEVEDO-MARQUES, 2001). Tais sistemas visam aumentar as chances de um possível diagnóstico precoce, permitindo, assim, um melhor prognóstico da doença e permitindo a aplicação de tratamentos que retardam a progressão da doença ou até mesmo fazer com que casos de CCL regressem para CN. Entretanto, a estratégia VAF apresenta uma problemática de alto volume de dados, pois, imagens de RM possuem, por exemplo, dimensão $256 \times 256 \times 256$ – o que representa 16.777.216 de *voxels* por imagem.

Com o intuito de reduzir o volume de dados da estratégia VAF, a literatura apresenta técnicas de extração de características das imagens de RM (ZHANG; WANG; DONG, 2014; ZHANG *et al.*, 2015; KHEDHER *et al.*, 2015; SALVATORE *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2016; SARWINDA; ARYMURTHY, 2013; ALAM; KWON; INITIATIVE, 2017) para a identificação de pacientes CN, CCL e DA em sistemas CAD. O objetivo dessas técnicas é transformar o conjunto original (de alta dimensão) de características, no nosso caso os *voxels* da imagem de RM, descrevendo-o em um conjunto de características de menor dimensão. Além disso, cada imagem de paciente transformada tem uma quantidade muito menor de características para se-

rem analisadas. Por exemplo, para um conjunto de 200 imagens RM de pacientes de tamanho $256 \times 256 \times 256$, depois da transformação, esse conjunto pode apresentar uma matriz de até 200×200 .

As técnicas de extração de características que serão usadas nesse trabalho são: *Principal Component Analysis* (PCA) e *Kernel Principal Component Analysis* (KPCA). Essas técnicas utilizam, respectivamente, projeções lineares e não lineares. Por gerar vetores de características de menor dimensão, a utilização dessas técnicas necessitam de um menor poder de processamento e, conseqüentemente, uma grade redução do volume de dados das imagens de RM. Nesses casos, é comum a utilização de métodos de aprendizagem de máquina para uma classificação supervisionada das transformações (FUNG; STOECKEL, 2007).

Nesse trabalho, para o aplicação dos métodos de extração de características e classificação serão utilizadas imagens de RM do cérebro inteiro e das regiões de SC. Para ambos os casos (cérebro inteiro e apenas regiões de SC), serão aplicadas técnicas de projeções lineares (PCA), conhecidas na literatura como *Eigenbrain* (EB), quando aplicadas a imagens de RM, e não-lineares (KPCA), para a extração de características que serão usadas como entradas de classificadores SVMs para a classificação entre CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Desenvolvimento de um sistema CAD para realizar a classificação de imagens de RM (utilizando a região do encéfalo e da SC) do cérebro humano nas classes CN, CCL e AD, usando transformações lineares (PCA), não-lineares (KPCA) e máquinas de vetores de suporte (*Support Vector Machine* - SVM).

1.2.2 Objetivos específicos

- Pré-processar as imagens utilizando técnicas de redução de ruído, correção de heterogeneidades de intensidade (*bias field*) e padronização de histogramas, usando uma imagem (padrão) como referência; as imagens também serão alinhadas espacialmente (operação de corregristo) com a mesma imagem de referência;
- Realizar a segmentação das substâncias cinzenta, branca e líquido cefalorraquidiano do cérebro;

- Investigar descritores do *Eigenspace* para representação de informações das imagens de região do encéfalo e da SC, criando bases de projeções fixas e separadas dos conjuntos de imagens para transformação;
- Transformar o conjunto de imagens da região do encéfalo e da SC, agrupadas em CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA, utilizando técnicas de extração de características com projeção linear (PCA) e não linear (KPCA);
- Estudo de algoritmos de máquinas de vetores de suporte (*Support Vector Machine* - SVM) para classificação das transformações das imagens da região do encéfalo e da SC.
- Comparar, usando métricas de acurácia balanceada, precisão, especificidade, sensibilidade e *Area Under Curve* (AUC) fornecida pela curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC), o desempenho da classificação das imagens da região do encéfalo e da SC com a técnica *Eigenbrain* (EB) 3D original e sua versão não linear KPCA.

1.3 Organização do texto

Este trabalho contém os seguintes capítulos e anexo:

- Capítulo 1: Aborda informações para contextualizar o leitor do problema que será investigado, dando o contexto e motivação da pesquisa;
- Capítulo 2: Expõe o estado da arte com diferentes técnicas e abordagens dentro da temática desta pesquisa;
- Capítulo 3: Introduz os conceitos das principais técnicas e métricas de avaliação utilizadas nesse trabalho;
- Capítulo 4: Disponibiliza os resultados em conjunto com a discussão dos mesmos;
- Capítulo 5: Apresenta as considerações finais acerca do trabalho realizado;
- Anexo A: Apresenta, a partir de materiais referendados, informações sobre a DA e a técnica de imageamento por RM.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo apresenta uma revisão sucinta das recentes técnicas, metodologias e resultados obtidos por diversos pesquisadores, a fim de contextualizar o estado da arte no tema desta pesquisa.

2.1 Visão Geral

Como esse trabalho envolve duas técnicas de transformação do espaço de atributos, uma com projeção linear (PCA) e outra não linear (KPCA), ambas aplicadas às imagens de RM no estudo da DA, essa revisão da literatura é organizada de maneira a apresentar, resumidamente, as principais pesquisas e resultados obtidos nessas áreas.

A produção científica relacionada às técnicas para detecção/classificação da DA, como também aquelas voltadas para doenças do cérebro, configura um cenário muito amplo e diverso e, portanto, neste capítulo o escopo foi limitado aos trabalhos que apresentam aplicações diretas dessas técnicas para a extração de características de imagens de RM.

2.2 PCA

O PCA é uma técnica de análise multivariada que pode ser usada para analisar inter-relações entre um grande número de dados e explicar essas variáveis em termos de suas dimensões inerentes (componentes) (JAMES *et al.*, 2013). O objetivo é encontrar um meio de condensar a informação contida nas diversas variáveis originais em um conjunto menor de variáveis (componentes), com uma perda mínima de informação. Tal técnica, quando aplicada a imagens de RM do cérebro, surge como uma alternativa à análise de *voxel-a-voxel* para classificação

das imagens, proporcionando uma análise de menor custo computacional, visto que o conjunto de variáveis resultantes dessa técnica é muito menor que aquele da análise de *voxels* (ABDI; WILLIAMS, 2010). Uma explicação completa da técnica está descrita na Sub-seção 3.4.1.

2.2.1 Trabalhos correlatos

A descrição dos trabalhos nas Sub-subseções seguintes estão organizadas cronologicamente e com os títulos dos trabalhos as nomeando.

2.2.1.1 *Classification of Alzheimer disease based on structural magnetic resonance imaging by kernel support vector machine decision tree*

Inspirado em Álvarez *et al.* (2009), Zhang, Wang e Dong (2014) propuseram um sistema de classificação de imagens de RM entre os grupos CN vs. CCL, CCL vs. DA, CN vs. DA e multi-rótulo. Para isso, utilizaram a base de imagens *Open Access Series of Imaging Studies*¹ (OASIS), que contém 178 pacientes: 97 de CN, 57 de CCL e 24 de DA. Essa seleção das imagens foi realizada usando os seguintes critérios: pacientes destros com idade igual ou superior 60 anos de idade². Para cada um desses pacientes foi coletado 3 ou 4 imagens de RM, que foram corrigidas dos artefatos do movimento craniano, causados durante a aquisição da imagem, e combinadas (essas 3 ou 4 RM de cada paciente) em uma imagem por paciente, com cada combinação corregistrada (espacialmente) no espaço de coordenadas de Talairach para o uso nas próximas fases do pré-processamento e no decorrer desse trabalho.

Na etapa seguinte foi realizado a suavização de ruído, padronização dos níveis de cinza e extração do encéfalo das imagens que foram corregistradas espacialmente. Além disso, foi realizada a segmentação das regiões de SB, SC, e do LCR dessas imagens. Em seguida, o conjunto de imagens SC foi redimensionado para $N'_x = 22$, $N'_y = 26$ e $N'_z = 22$. Finalmente, a técnica PCA foi aplicada ao conjunto de imagens de SC usando o método de decomposição *Singular Value Decomposition* (SVD), de modo a gerar a matriz de pesos. Dessa matriz, os autores empregaram apenas os 20 primeiros “componentes principais”. Adicionalmente, dois “componentes principais” foram extraídos das informações demográficas e exames clínicos (como o *Mini-Mental State Exam* - MMSE), utilizando a técnica *Alternating Least Squares* (ALS) ao invés da decomposição pelo SVD.

Esses 22 “componentes” foram utilizados como entrada para classificadores *Support Vector Machines Decision Tree* (SVM-DT) e sua versão alternativa usando o *kernel* RBF (kSVM-DT).

¹Disponível em <http://www.oasis-brains.org>.

²Os demais trabalhos desse conjunto de autores aplicaram o mesmo critério

A metodologia realiza a otimização dos parâmetros C e σ do SVM, usando a técnica heurística *Particle Swarm Optimization* (PSO) e, adicionalmente, ajusta também o peso ω e viés b pelo método de programação quadrática (*Quadratic Programming* – QP) para o caso do classificador kSVM-DT. Para validar o método proposto, os autores utilizaram a abordagem *K-fold Cross-Validation* (KFCV), com $K = 5$, de modo que, para cada rodada desta técnica, foram separados 4 *folds* para o treinamento e validação e o *fold* restante foi utilizado para teste.

Os melhores resultados para esse trabalho foram obtidos com o classificador kSVM-DT usando um *kernel* RBF, com os seguintes valores médios das métricas apuradas: 85% de acurácia, 80% de sensibilidade e 87% de especificidade para o caso CN vs. CCL; 96% de acurácia, 89% de sensibilidade e 98% de especificidade para o caso CN vs. DA; e 88% de acurácia, 73% de sensibilidade e 96% de especificidade para o caso CCL vs. DA. Em relação aos resultados de mult-rótulo obtiveram 74% e 80% de acurácia, respectivamente, com SVM-DT e kSVM-DT.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Resultados relativamente bons para a estratégia multi-rótulo; e 2) Combinar dados de exames clínicos às informações extraídas aumentaram a acurácia da classificação.

2.2.1.2 *Detection of subjects and brain regions related to Alzheimer’s disease using 3D MRI scans based on eigenbrain and machine learning*

No ano seguinte, os autores Zhang *et al.* (2015) deram continuidade ao trabalho, utilizando *Support Vector Machine* (SVM) e limitando suas análises ao caso CN vs. DA. Dessa vez, eles utilizaram um conjunto de fatias coronais de cada imagem de RM, selecionadas de acordo com a variância $> 0,5$, resultando em 10 fatias (60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 e 150). A técnica PCA foi aplicada a cada fatia correspondente de todos os sujeitos, resultando em uma matriz de pesos para cada fatia. Diante disso, selecionou-se, de acordo com a ordenação dos “componentes principais” pelo *p-value* do *Welch’s t-test* (WTT), o primeiro componente de cada matriz de pesos como características de entrada do classificador, o que resultou em 10 atributos para cada paciente.

Dos resultados alcançados, destaca-se aquele obtido com o uso do *kernel* polinomial do SVM, com o valor de acurácia de $92,36\% \pm 0,94$, sensibilidade de $83,48\% \pm 3,27$, especificidade de $94,90\% \pm 1,09$ e precisão de $82,28\% \pm 2,78$. Esses resultados foram obtidos com a metodologia KFCV, com $K = 10$ e repetindo-se 50 vezes. A cada etapa do *cross-validation* somaram-se os verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos da matriz confusão, sendo o desvio padrão das métricas calculadas entre todas as 50 repetições.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Alcançou valores altos da acurácia na clas-

sificação, com padrões próximos ou superiores do estado da arte; e 2) Com a essência bidimensional, não foi possível extrair as informações contidas através do eixo axial, sagital e coronal..

2.2.1.3 *Early diagnosis od Alzheimer's disease based on partial least squares, principal componente analysis and support vector machine using segmented MRI images*

Em outro artigo, os autores Khedher *et al.* (2015) propuseram uma nova abordagem para a classificação das imagens nos casos CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA usando imagens 3D de RM ponderadas em T1 da base ADNI com 818 pacientes, distribuídos em: 229 de CN, 401 de CCL e 188 de DA. Inicialmente essas imagens foram pré-processadas para a redução de ruído, correção de registro e normalização espacial. Além disso, os autores também efetuaram a segmentação dos tecidos SC, SB e LCR, sendo todos esses procedimentos realizados no *Statistical Parametric Mapping*³ (SPM). Em seguida, três abordagens foram usadas para os experimentos, sendo que a primeira usou apenas a SC, a segunda somente a SB e a terceira reunindo ambas. Posteriormente, os autores aplicaram as máscaras (vide Figura 3.10) da SC, SB e SC+SB, geradas a partir do conjunto das imagens de pacientes saudáveis, restringindo uso dos *voxels* da região segmentada com base nos pacientes CN. Logo após, empregaram, separadamente, as técnicas PCA e *Partial Least Squares* (PLS) para as três abordagens (SC, SB e SC+SB), utilizando apenas os 8 primeiros componentes principais como entrada dos SVMs, com *kernels* linear e RBF. Para todos os experimentos, os autores usaram o KFCV com o valor de $K = 10$.

Os melhores resultados do PCA foram obtidos com o SVM de *kernel* linear e para a combinação de tecidos SC + SB. Os valores obtidos foram 87,77% de acurácia, 89,96% de sensibilidade e 85,11% de especificidade para o caso CN vs. DA; 78,92% de acurácia, 80% de sensibilidade e 77,84% de especificidade para o caso CN vs. CCL; e 81,89% de acurácia, 84,86% de sensibilidade e 78,92% de especificidade para o caso CCL vs. DA.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Em apenas um resultado na classificação, comparando SB e SC, a utilização da SB foi melhor do que usando a SC; e 2) As modificações dos padrões de atrofia na classe CCL também ocorrem na SB.

2.2.1.4 *Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach*

Ainda em 2015, Salvatore *et al.* (2015) propuseram uma outra abordagem para identificar as diferenças entre os pacientes CN vs. DA, CCL convertidos (CCLc) em DA vs. CN e CCL

³Disponível em: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

não convertidos (CCLnc) em DA vs. CCLc. Esse trabalho utilizou também a base ADNI, com as imagens distribuídas em: 162 de CN, 134 de CCLnc, 76 de CCLc e 137 de DA. As imagens foram corrigidas no espaço de coordenadas MNI, removidas as informações do crânio e corrigidas das não-uniformidades dos padrões de cinza. Além disso, as regiões de SC e SB foram segmentadas desse conjunto de imagens. Cada tipo de imagem (região do encéfalo, SC e SB) foi suavizado por um *kernel* Gaussiano isotrópico com o termo *Full Width at Half Maximum* (FWHM) variado no intervalo de 2 até 12 mm³ (com incremento de 2 mm³).

A seguir, a técnica PCA foi aplicada para cada uma das imagens suavizadas. O propósito deste trabalho foi identificar o tipo de imagem (região do encéfalo, SC e SB), o valor da suavização e os componentes principais usados para os grupos binários supracitados, apresentando o menor erro de classificação e/ou maior acurácia balanceada.

Em contraste aos demais trabalhos, que ordenaram a matriz pesos do PCA considerando a ordem decrescente dos autovalores, este trabalho ordenou a matriz de pesos considerando a ordem em decrescente da razão dos discriminantes de Fisher (*Fisher Discriminant Ratio - FDR*). Diante disso, as matrizes de pesos usadas no classificador SVM com *kernel* linear foram aplicadas a KFCV aninhado, com $K = 20$, sendo 19 *folds* para treinamento e validação, e o restante para o teste. Os resultados obtidos com menor erro de classificação foram: 0,08 de erro de classificação, utilizando a região da SC, FWHM = 10 mm³ e 127 componentes principais, para o grupo CN vs. AD; 0,14 de erro de classificação, com a região da SC, FWHM = 6 e 67 componentes principais, para o grupo CCLc vs. CN; e 0,27 de erro de classificação, com a região da SC, FWHM = 2 e 34 componentes principais, para o grupo CCLnc vs. CCLc. Os resultados referentes a acurácia balanceada média foram, respectivamente: $0,76 \pm 0,11$, $0,72 \pm 0,12$ e $0,66 \pm 0,16$.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Essa abordagem impacta nas características de sensibilidade da DA, invés de especificidade; e 2) A região da SC atingiu valores erro de classificação menores que utilizando toda região do encéfalo e da SB.

2.2.1.5 *Three-dimensional eigenbrain for the detection of subjects and brain regions related with Alzheimer's disease*

No ano seguinte, os autores Zhang *et al.* (2016) continuaram o trabalho anterior usando a mesma base de imagens e etapa de pré-processamento, porém, não realizaram a segmentação e nem a seleção das fatias de RM. A diferença dessa abordagem, com os dois trabalhos publicados anteriormente, está na aplicação do PCA às imagens 3D de RM (região do encéfalo) e na classificação para o caso CN vs. DA. No processo de classificação, os autores optaram pelo

uso do classificador supervisionado *Feed-forward Neural Network* (FNN) e os SVMs com *kernels* polinomial, linear e RBF. Os melhores resultados foram obtidos com o *kernel* polinomial, com os valores de $92,81\% \pm 1,99$ de acurácia, $92,07 \pm 2,48$ de sensibilidade, $93,02 \pm 2,22$ de especificidade e $79,03 \pm 2,37$ de precisão.

As principais conclusões dos autores foram: 1) O algoritmo SVM obteve melhores resultados que o FNN; e 2) O SVM com *kernel* polinomial obteve melhores resultado do que o SVM linear e de *kernel* Gaussiano.

2.2.2 Considerações em relação aos estudos

Nesta seção, foram apresentadas algumas diferentes abordagens publicadas na literatura para classificação da DA utilizando projeções lineares. Essas abordagens incluem redimensionamento de imagens da SC (ZHANG; WANG; DONG, 2014), seleção de fatias coronais a partir de um limiar da variância (ZHANG *et al.*, 2015), segmentação da SC e SB para aplicação do PCA (KHEDHER *et al.*, 2015), ajuste de parâmetro de suavização de imagens de RM, SC e SB e aplicação de PCA nessas imagens para uma melhor desempenho na classificação (SALVATORE *et al.*, 2015) e aplicação do PCA sobre as imagens RM 3D do encéfalo (ZHANG *et al.*, 2016). Apesar das diferenças, observa-se que em todos os casos, os autores aplicaram técnicas de correção aos seus respectivos conjuntos de imagens. Esse é um aspecto do pré-processamento imprescindível para garantir que as estruturas cerebrais nas imagens dos pacientes estejam espacialmente alinhadas.

Quanto as limitações dos trabalhos analisados salienta-se as pesquisas de Zhang, Wang e Dong (2014), Zhang *et al.* (2015, 2016), apesar de apresentarem bons resultados, foram realizados com um desbalanceamento significativo entre as amostras das classes CN, CCL e DA, principalmente se compararmos a quantidade das amostras de pacientes saudáveis com as DA. Nesse caso, o número de amostras da classe CN é 4 vezes maior que o número de amostras da classe DA. Nos trabalhos de Zhang, Wang e Dong (2014), Khedher *et al.* (2015), observa-se que os autores não analisaram a variação das métricas (desvio padrão) como uma maneira de oferecer melhores estimativas dos resultados obtidos, impossibilitando identificar a variação dos resultados. Ainda sobre o trabalho de Khedher *et al.* (2015), os autores não informaram quais foram os parâmetros utilizados pelo classificador e se limitaram a usar apenas 8 (oito) vetores ortogonais, abrindo a discussão da adição de mais dimensões traria algum ganho de desempenho ao classificador. Já o trabalho de Salvatore *et al.* (2015), apesar da vigor científico aplicado, as acurácias balaceadas médias ficaram abaixo de todos os demais trabalhos. Além disso, os autores não identificaram com quantos “componentes principais” essas métricas foram

calculadas e também não apontaram as demais métricas estatísticas.

2.3 Kernel PCA

O método KPCA desenvolvido por Schölkopf, Smola e Müller (1997), uma extensão do PCA, propõe uma abordagem não linear para o uso do PCA. O KPCA, em sua essência, transforma um conjunto de dados com N amostras do espaço \mathbb{R}^L , para um espaço F^d de distribuição não-linear, onde $L < d$. Essa transformação modifica a distribuição de um conjunto de dados no espaço original usando um *kernel* com seu(s) respectivo(s) parâmetro(s). Uma explicação completa da técnica está descrita na Sub-seção 3.4.2.

2.3.1 Trabalhos correlatos

Na mesma forma da Sub-seção 2.2.1, a descrição dos trabalhos nas Sub-subseções seguintes estão organizadas cronologicamente e com os títulos dos trabalhos as nomeando.

2.3.1.1 *Feature selection using kernel PCA for Alzheimer's disease detection with 3D MR images of brain*

O trabalho desenvolvido por Sarwinda e Arymurthy (2013) utiliza a base de imagens de RM da ADNI com 296 pacientes distribuídos em 93 DA, 80 CCL e 96 ECS, sendo que essa seleção foi dada equalizando a quantidade de amostras por idade e sexo. Para o pré-processamento, os autores optaram por não fazê-lo, argumentando que isso poderia modificar padrões de textura da imagem. Antes de aplicar o PCA e o KPCA com *kernel* RBF, eles extraíram informações de textura das imagens de RM usando uma extensão da técnica *Local Binary Pattern* (LBP), nomeada *Complete Local Binary Pattern* (CLBP) (GUO; ZHANG; ZHANG, 2010).

A extração de textura utiliza três pares de valores de (P, R) diferentes: com os valores $(8, 1)$, $(16, 2)$ e com a combinação de ambos os pares. Esse procedimento resultou em 324 características extraídas, as quais foram utilizadas como entrada para o PCA e KPCA (com o *kernel* RBF). O classificador utilizado no trabalho foi o SVM, com *kernels* linear e RBF. Os resultados obtidos para os casos CN vs. DA e CCL vs. CN foram de 100% para as métricas de acurácia, sensibilidade e especificidade, ambos com KPCA, para todos os valores de P e R atribuídos e para os dois *kernel*s do SVM utilizados. Para o caso DA vs. CCL, também com KPCA, o melhor resultado obtido foi utilizando o classificador SVM com *kernel* RBF, com os valores de 79,77% de acurácia, 86,02% de sensibilidade e 68,75% de especificidade.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Os melhores resultados foram combinando os valores de P , R com (8, 1) e (16, 2); e 2) Em todos os casos CN vs. CCL e DA vs. CN com KPCA a acurácia foi 100%.

2.3.1.2 *Alzheimer disease classification using KPCA, LDA, and multi-kernel learning SVM*

Um outro trabalho, desenvolvido por Alam, Kwon e Initiative (2017), apresenta uma nova abordagem para classificação dos grupos CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA, em que a técnica *Linear Discriminant Analysis* (LDA) é aplicada sobre as bases de projeções das imagens RM encontradas pelo KPCA. Similarmente ao trabalho anterior, os autores utilizaram os seguintes grupos de imagens de RM da base ADNI: 89 amostras de DA, 102 de CN e 102 de CCL, distribuídos com idade entre 70 e 85 anos. As imagens foram pré-processadas para a redução de ruído, correção dos níveis de cinza e correção de registro. Na sequência, utilizou-se as projeções (*Eigenbrains*) da SC com *kernel* Gaussiano para aplicar o LDA. Então, usou essa resultante para a classificação das imagens de RM com um SVM de *kernel* Gaussiano, usando uma estratégia combinando diferentes *kernels*. Os resultados médios obtidos com a estratégia KFCV ($K = 10$ e 20 repetições) foram analisados usando as métricas acurácia, sensibilidade e especificidade. Esses resultados obtidos na classificação para CN vs. DA foi de $85,31 \pm 0,92$ de acurácia, $83,32 \pm 1,56$ de sensibilidade e $87,25 \pm 0,67$ de especificidade. Para o caso CCL vs. CN, os valores apresentados foram $75,18 \pm 0,94$ de acurácia, $72,57 \pm 1,19$ de sensibilidade e $77,18 \pm 1,18$ de especificidade. Finalmente, para o caso CCL vs. DA, os resultados foram $65,93 \pm 1,18$ de acurácia, $63,15 \pm 1,66$ de sensibilidade e $68,80 \pm 1,38$ de especificidade. Todos os resultados acima foram obtidos usando o classificador SVM com *kernel* RBF.

As principais conclusões dos autores foram: 1) Inserir dados dos exames clínicos (MMSE) aumentou o desempenho do classificador; e 2) O método proposto obteve melhor desempenho utilizando *MMSE score* do que o trabalho de Schmitter *et al.* (2015) para DA vs. CN e CCL vs. CN.

2.3.2 Considerações em relação aos estudos

Nesta seção foram apresentados alguns dos diferentes métodos propostos na literatura nos últimos anos para aplicação do KPCA, em imagens da região do encéfalo e da SC, para classificação entre os grupos CN vs. CCL, CCL vs. AD e CN vs. AD.

Essas abordagens incluem a aplicação da KPCA, com *kernel* Gaussiano, a partir das informações de textura extraídas (SARWINDA; ARYMURTHY, 2013) e a aplicação do KPCA,

também com *kernel* Gaussiano, usando suas projeções para aplicar outra técnica de redução da dimensionalidade (LDA) (ALAM; KWON; INITIATIVE, 2017). Observa-se que nenhum dos trabalhos encontrados aplicam diretamente o KPCA, aplicando a técnica e usando sua resultante (matriz de pesos) para a classificação, assim como, apenas utilizam o *kernel* Gaussiano do KPCA.

Essas similaridades apontadas não se referem aos problemas, apenas abordagens diferentes para o tema proposto desta pesquisa, porém, evidenciam que não foram explorados diferentes *kernels* (além do RBF) e que optaram por abordagens diferentes dos trabalhos discutidos na Subseção 2.2.2, que usaram a resultante do PCA para fazer a classificação. Isso indica que explorar diferentes *kernels* e usar suas resultantes para classificação, dentro do contexto apresentado, pode ser entendido como uma contribuição deste trabalho.

Sobre as particularidades, o trabalho desenvolvido por Sarwinda e Arymurthy (2013) não apresenta e nem discute pontos importantes. Por exemplo, os autores mencionam que as imagens não foram sujeitas a procedimentos de pré-processamento, e argumentam que a normalização das imagens poderia destruir as informações de textura. Entretanto, tomando como base os trabalhos descritos na Subseção 2.2.1 – que aplicaram procedimentos de pré-processamento das imagens de modo a remover aspectos indesejados das imagens e melhorar a qualidade da informação extraída para o PCA – salienta-se a necessidade de pré-processamento das imagens. Já as particularidades do trabalho de Alam, Kwon e Initiative (2017), referem-se as amostras que foram selecionadas sobre um intervalo de idade (entre 70 e 85 anos), o que faz com que o modelo possua um viés muito forte, com o seu desempenho degradado caso fosse aplicado a pacientes com idade fora desse intervalo.

Em ambos trabalhos descritos na Subseção 2.3.1, os autores não informaram qual foi o valor aplicado ao parâmetro do *kernel* (γ – vide Seção 3.5), tanto para o classificador SVM quanto para o KPCA, de modo que impedem a reprodutibilidade fidedigna dos experimentos.

2.4 Coletânea dos resultados

As Tabelas 2.1 a 2.4 apresentam uma coletânea dos principais resultados dos trabalhos descritos neste capítulo de revisão da bibliografia. As ocorrências indicadas com “x” representam as informações que não foram indicadas nos trabalhos citados.

Tabela 2.1: Comparação dos resultados de classificação CN vs. DA com *Eigenbrain* linear (PCA).

Autor	Acurácia %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	<i>Eigenbrains</i>
Zhang, Wang e Dong (2014)	96± x	89± x	98± x	x	20+2
Zhang <i>et al.</i> (2015)	92,36 ± 0,94	83,48 ± 3,27	94,90 ± 1,09	82,28 ± 2,78	x
Khedher <i>et al.</i> (2015)	87,77± x	89,96± x	85,11± x	x	8
Salvatore <i>et al.</i> (2015)	76±11	x	x	x	x
Zhang <i>et al.</i> (2016)	92,81 ± 1,99	92,07 ± 2,48	93,02 ± 2,22	79,03 ± 2,37	x

Tabela 2.2: Comparação dos resultados de classificação CCL vs. CN com *Eigenbrain* linear (PCA).

Autor	Acurácia %	Sensibilidade %	Especificidade %	<i>Eigenbrains</i>
Zhang, Wang e Dong (2014)	85± x	87± x	80± x	20+2
Khedher <i>et al.</i> (2015)	78,92± x	80± x	77,84± x	8

Tabela 2.3: Comparação dos resultados de classificação CCL vs. DA com *Eigenbrain* linear (PCA).

Autor	Acurácia %	Sensibilidade %	Especificidade %	<i>Eigenbrains</i>
Zhang, Wang e Dong (2014)	88± x	73± x	96± x	20+2
Khedher <i>et al.</i> (2015)	81,89± x	84,86± x	78,92± x	8

Tabela 2.4: Resultados da classificação para as diferentes classes e autores com KPCA.

Autor	Classificação	Acurácia %	Sensibilidade %	Especificidade %
Sarwinda e Arymurthy (2013)	CN vs. DA	100± x	100± x	100± x
	CCL vs. CN	100± x	100± x	100± x
	CCL vs. DA	79,77± x	86,02± x	68,75± x
Alam, Kwon e Initiative (2017)	CN vs. DA	85,31 ± 0,92	83,32 ± 1,56	87,25 ± 0,67
	CCL vs. CN	75,18 ± 0,94	72,57 ± 1,19	77,78 ± 1,18
	CCL vs. DA	65,93 ± 1,18	63,15 ± 1,66	68,80 ± 1,38

2.5 Considerações finais

Este capítulo apresentou a revisão do estado da arte de métodos baseados projeções lineares (PCA) e projeções não lineares (KPCA) desenvolvidos para a classificação da doença de Alzheimer usando imagens da região do encéfalo, da SC e da SB. Foram descritas as técnicas, formas de avaliação, bases de dados utilizadas e resultados obtidos por cada trabalho encontrado na literatura. Ao final de cada seção, uma breve discussão apontou algumas das limitações existentes nessas técnicas.

Capítulo 3

MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo descreve em detalhes as bases de dados utilizadas e os procedimentos realizados para o pré-processamento das imagens, bem como a fundamentação teórica das técnicas de projeções lineares, não lineares e o classificador utilizado no desenvolvimento do trabalho. Também são descritos os métodos utilizados para análise dos resultados.

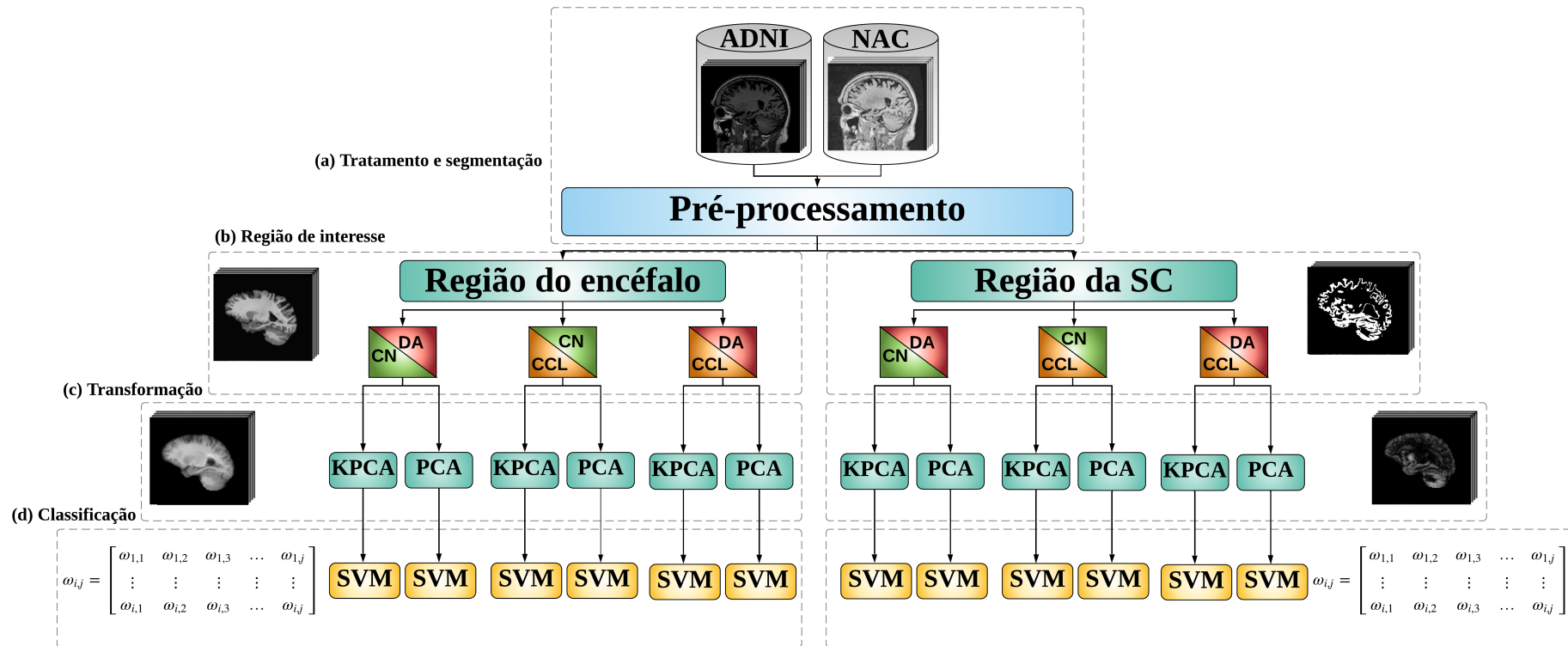
3.1 Visão Geral

A proposta deste trabalho de pesquisa constituiu no treinamento, validação e teste de transformações (com projeções lineares e não lineares) de imagens de RM como entradas de classificadores SVMs na identificação de pacientes com DA, CCL e CN. A aplicação prática foi agir como um sistema CAD, para o auxílio de especialistas no diagnóstico da DA, em que os modelos treinados funcionam como uma “segunda opinião”. Por exemplo, em caso de dúvida entre CCL ou DA, o especialista projeta a imagem de RM sobre os *Eigenbrains* e aplica ao respectivo modelo treinado (CCL vs. DA) – com a mesma função *kernel* e quantidade de componentes em que foi projetado – para que retorne que classe de paciente o modelo classifica. O diferencial da abordagem apresentada se dá pela capacidade de ter as projeções separadas dos conjuntos de imagens utilizadas para treinamento. Sendo assim, uma abordagem mais reprodutível que as abordagens até aqui exploradas, adicionalmente, explora diferentes funções *kernels* proporcionando uma maior abrangência de possibilidades de projeções não-lineares em relação aos trabalhos relacionados, considerando que esses exploraram apenas o *kernel* Gaussiano.

A Figura 3.1 representa esquematicamente a abordagem utilizada para a classificação das imagens de RM nas classes CN, CCL e DA. Os elementos apresentados nesse esquema são: (a) um banco de imagens pré-processadas, espacialmente alinhadas com a imagem de RM de referência; (b) divisão do processamento das imagens em: Região da SC e Região do encéfalo

com a criação de dois conjuntos de imagens para cada grupo (CN vs. DA, CCL vs. CN e CCL vs. DA), sendo um para o estabelecimento das projeções e o segundo projetado sobre esses *Eigenbrains*; (c) transformações (PCA e KPCA das imagens (do segundo conjunto); e (d) treinamento, validação e teste utilizando as matrizes de pesos de (c).

Figura 3.1: Etapas do esquema geral proposto neste trabalho.



3.2 Bases de imagens de RM

Neste trabalho foram utilizadas duas bases contendo imagens 3D de RM ponderadas em T1 (T1-w), de pacientes com CN, CCL e DA. Adicionalmente, uma segunda base forneceu uma imagem de referência para a padronização de todas as outras.

3.2.1 ADNI

O projeto *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)¹ é uma iniciativa com financiamento público-privado iniciada em 2004, que une pesquisadores que buscam maneiras de determinar a progressão da DA por meio da coleta, validação e organização de uma base de dados, a qual é composta por imagens de RM e de *Positron Emission Tomography* (PET), além de informações genéticas e bioquímicas, visando o desenvolvimento de biomarcadores clínicos para a detecção precoce da DA.

O projeto é dividido em quatro fases (ADNI 1, ADNI GO, ADNI 2 e ADNI 3) que podem ser acessados pelo *USC's Laboratory of Neuro Imaging's* (LONI)². A primeira fase (ADNI 1), criada na inauguração da iniciativa, contém dados de 400 voluntários com CCL, 200 com DA e 200 idosos com CN. Na segunda fase (ADNI GO), iniciada em 2009, adicionou-se à ADNI 1 outros 200 participantes com Comprometimento Cognitivo Leve Precoce (CCLP), de modo a examinar os biomarcadores em um estágio anterior. Já em 2011, na terceira fase do projeto (ADNI 2), adicionou-se à base de dados mais 150 pacientes com CN, 100 com CCLP, 150 com Comprometimento Cognitivo Leve Tardio (CCLT) e outros 150 pacientes com DA leve. Na etapa atual (ADNI 3), intenciona-se a inscrição de 133 casos de CN, 151 com CCLP e CCLT e 87 indivíduos com DA, somando 371 novos sujeitos até 2022 (WEINER *et al.*, 2013, 2017).

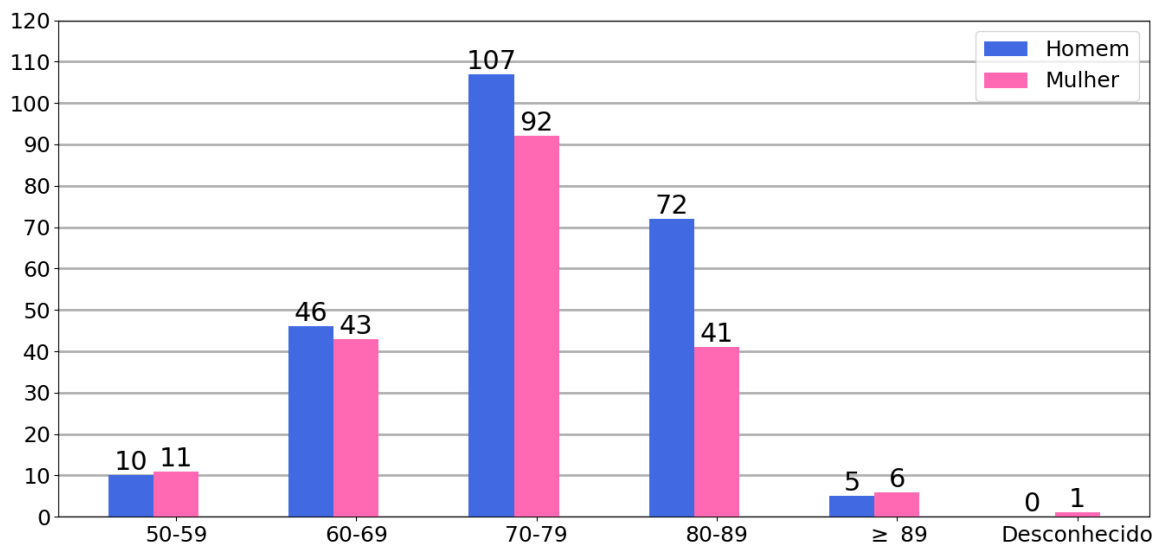
Atualmente, a base de dados ADNI possui informações de um total de 2392 pacientes. A base disponibiliza imagens nas seguintes modalidades: RM, RM funcional, PET e *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) com ponderações em T1-w, T2-w e PD. Além disso, as imagens são disponibilizadas com ou sem pré-processamento. O pré-processamento, neste caso, inclui correções de escala e heterogeneidade dos níveis de cinza. As imagens disponíveis foram adquiridas utilizando diferentes escâneres de 1,5T e 3T, das três principais fabricantes (Philips, General Electric e Siemens), portanto, as especificações das imagens (tamanho da matriz, resolução, etc.) são diversas e foram omitidas. Essas informações podem ser obtidas no endereço eletrônico supracitado. Considerando que o foco do projeto ADNI está na DA, os pacientes

¹Disponível em: <http://adni.loni.usc.edu/>

²Disponível em: <https://ida.loni.usc.edu/login.jsp?project=ADNI>

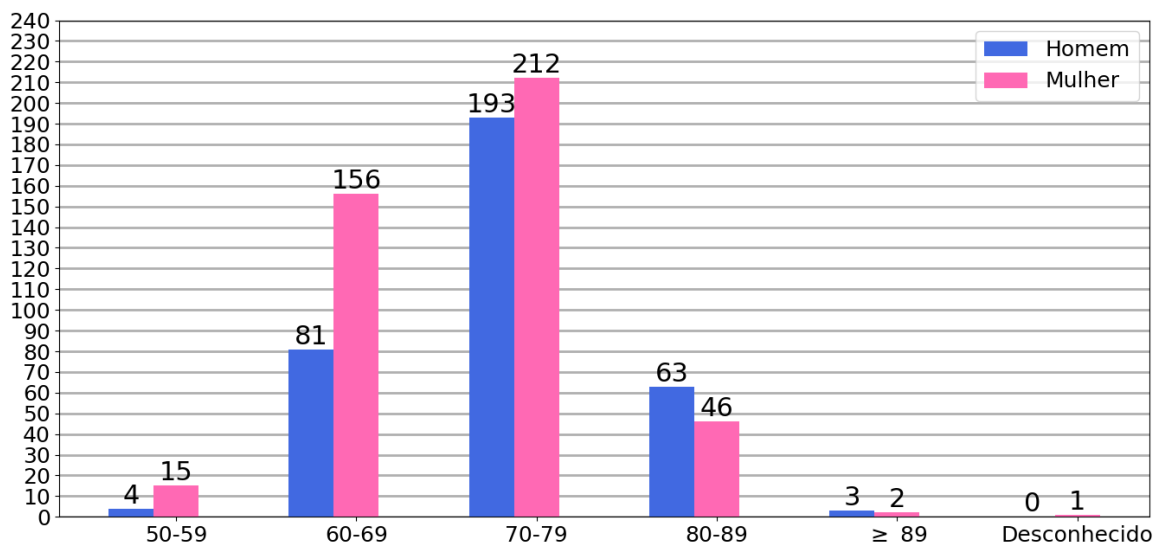
imageados são majoritariamente idosos, conforme pode-se observar no gráfico de distribuição de faixa etária e gênero nas Figuras 3.2, 3.3 e 3.4.

Figura 3.2: Estratificação da base de pacientes com DA por gênero e idade.

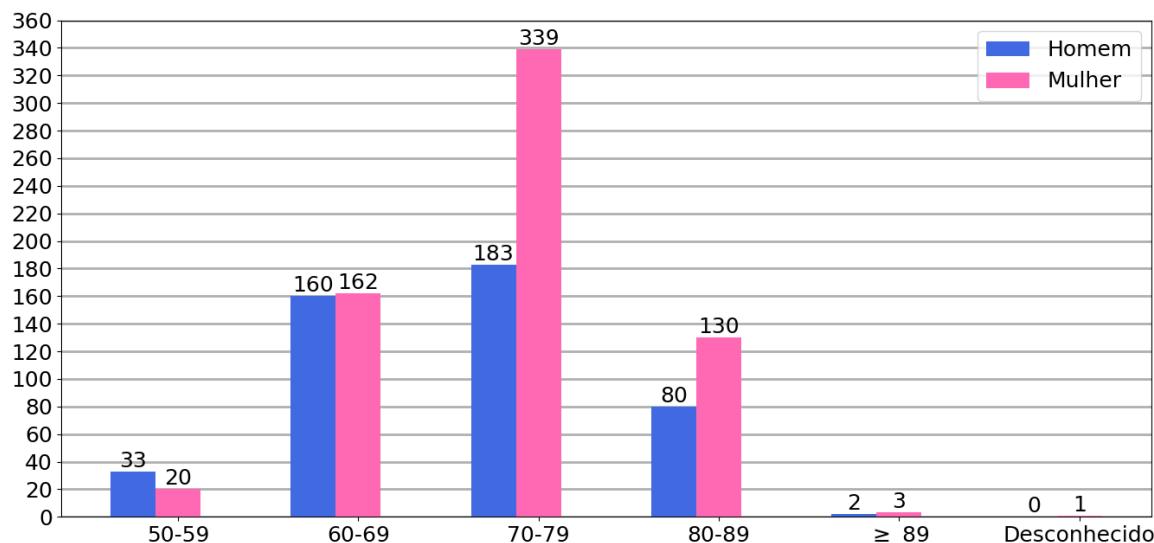


Fonte: (WEINER *et al.*, 2013, 2017).

Figura 3.3: Estratificação da base de pacientes CN por gênero e idade.



Fonte: (WEINER *et al.*, 2013, 2017).

Figura 3.4: Estratificação da base de pacientes com CCL por gênero e idade.

Fonte: (WEINER *et al.*, 2013, 2017).

3.2.2 NAC *Brain Atlas*

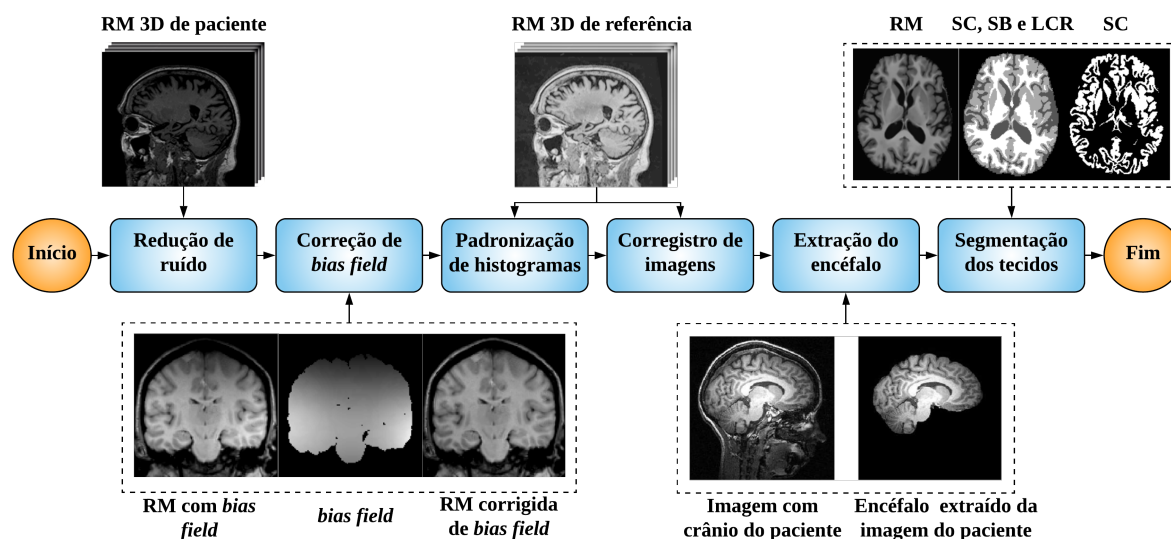
O *Neuroimage Analysis Center* (NAC) é uma base de imagens do centro de pesquisa associado ao *Surgical Planting Laboratory* e à Universidade *Harvard*. Essa base fornece, além de uma imagem de referência T1-w de resolução isotrópica de 1 mm e tamanho $256 \times 256 \times 256$ *voxels*, modelos geométricos (malhas) de estruturas cerebrais, rotulados por um especialista. Maior detalhamento sobre a base pode ser encontrado no endereço eletrônico da NAC³ e no trabalho de Halle *et al.* (2013). Nesta pesquisa, a imagem de referência dessa base foi utilizada como referência para o pré-processamento, permitindo padronizar as imagens da base de ADNI em vários aspectos.

3.3 Pré-processamento

A tarefa de pré-processar as imagens de RM surge da necessidade de recuperar a qualidade das imagens que foram degradadas durante o processo de aquisição. Tais degradações envolvem aspectos como o ruído e o *bias field*, inerentes ao processo de aquisição das imagens (SONG; ZHENG; HE, 2017). O pré-processamento também permite a padronização dos tons de cinza e o alinhamento espacial das imagens a partir de uma imagem de referência. A Figura 3.5 representa o esquema utilizado para pré-processar as imagens da ADNI. Cada bloco dessa figura terá uma subseção (abaixo) dedicada aos detalhes das abordagens empregadas.

³Disponível em: <http://projects.iw.harvard.edu/nac>

Figura 3.5: Etapas do pré-processamento para a base de imagens da ADNI.



3.3.1 Redução de ruído

As imagens de RM possuem um ruído predominante causado por flutuações térmicas, que acontecem devido ao próprio corpo do paciente dentro do escâner e que pode interferir negativamente nos demais estágios de processamento. Esse ruído é descrito pela distribuição de Rician (GUDBJARTSSON; PATZ, 1995), contendo uma distribuição contínua de valores positivos (JUNTU *et al.*, 2005), e que se aproxima da distribuição Gaussiana quando a relação sinal-ruído é elevada (FERREIRA, 2013).

Para atenuar o ruído das imagens, neste trabalho utilizou-se o método *Non-Local Means* (NLM) (BUADES; COLL; MOREL, 2005). O método NLM baseia-se no fato de que uma imagem possui pequenas regiões (*patches*) que se repetem na imagem e, conseqüentemente, a técnica busca determinar a intensidade correta dos *voxels* de uma imagem usando a soma ponderada dos *voxels* centrais de *patches* similares, dentro de uma janela de busca na imagem. Em outras palavras, o filtro não analisa somente a vizinhança local de um dado *voxel* (*Non-Local*), mas sim todas as regiões similares àquela vizinhança dentro da imagem (ou região da imagem). Dessa forma, o algoritmo consegue reduzir o ruído de uma imagem minimizando a perda de informações estruturais, e suavizando pequenas variações nos níveis de cinza de maneira adaptativa, com o foco na suavização em regiões que não possuem bordas.

A implementação do NLM utilizada neste trabalho está disponível na ferramenta de processamento de imagens médicas EZMINC⁴. Os parâmetros (Tamanho do patche, Tamanho da janela e σ) utilizados seguem o padrão da ferramenta, os quais são: Tamanho do *patche* = 3,

⁴Disponível em: <https://github.com/BIC-MNI/EZmincs>

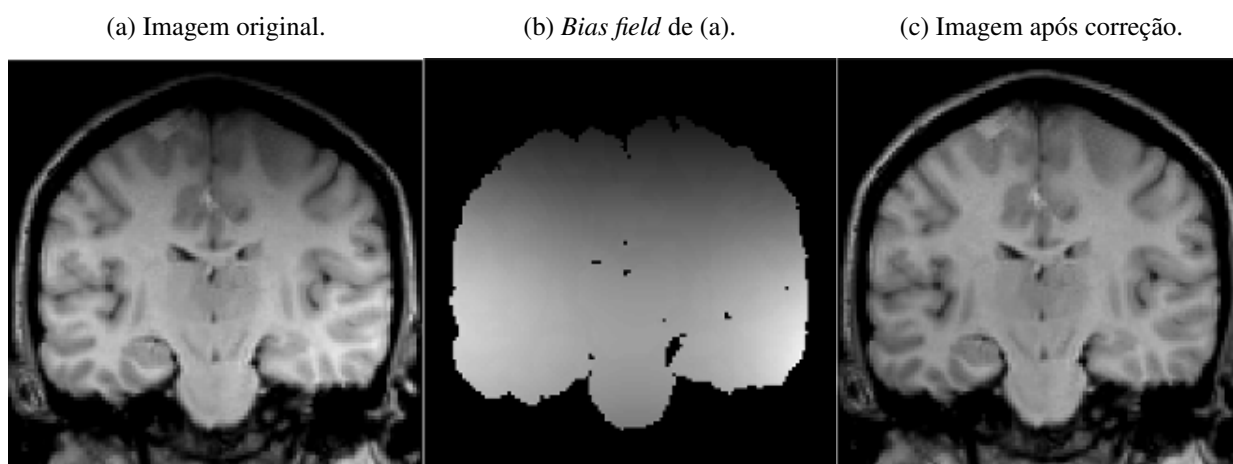
Tamanho da janela = 3 e com σ calculado a partir do percentual de ruído Gaussiano.

3.3.2 Correção de *bias field*

Posteriormente à redução de ruído, as imagens também são afetadas pelo efeito *bias field*, uma degradação da imagem devido à heterogeneidade na sensibilidade das bobinas de radio-frequência do escâner, variações no campo magnético estático, entre outros. Uma abordagem para correção do *bias field* é a proposta pelo método N4-ITK (TUSTISON *et al.*, 2010), disponível na *Insight Toolkit* (ITK), que introduz uma melhoria ao *Non-parametric Non-uniform Intensity Normalization* (N3) (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998) com o uso de um algoritmo de aproximação *B-Spline*, além de um esquema de otimização hierárquico modificado. Os dois métodos, N3 e N4-ITK, assumem que o *bias field* é um sinal multiplicativo que suaviza o sinal originalmente emitido pelo tecido do paciente em uma determinada localidade durante o processo de formação da imagem de RM.

O efeito visual do *bias field* está ilustrado na Figura 3.6, em que é possível observar que na imagem original, Figura 3.6(a), falta homogeneidade dos níveis de cinza, principalmente na parte superior central da imagem. Após a estimação do *bias field*, Figura 3.6(b), e aplicação do algoritmo N4-ITK, observa-se na imagem resultante, Figura 3.6(c), uma maior uniformidade nos níveis de cinza dentro dos mesmos tecidos.

Figura 3.6: Comparação da imagem original e corrigida de *bias field*.



Fonte: (VOVK; PERCUS; LIKAR, 2007).

A implementação do algoritmo N4-ITK utilizada neste trabalho, para correção de *bias field*, foi obtida da biblioteca ITK⁵. O parâmetro Fator de acolhimento = 4 desse algoritmo foi mantido com valor padrão.

⁵Disponível em: <http://www.itk.org/>

3.3.3 Padronização de histogramas

As bases de dados (NAC e ADNI) e equipamentos de RM possuem diferentes padrões de intensidade de cinza, o que reflete em uma distribuição não padronizada dos níveis de cinza para um mesmo tecido em imagens T1-w de pacientes distintos. Para minimizar esse problema, foi escolhida uma imagem da base de dados NAC (Subseção 3.2.2) para ser usada como referência e, a partir dela, todas as imagens foram processadas usando o algoritmo proposto por Nyúl, Udupa e Zhang (2000), para a padronização da distribuição dos níveis de cinza. Essa padronização foi realizada com os parâmetros padrões de Níveis do histograma = 128, que define o número de *bins* usadas ao criar os histogramas da imagem fixa da NAC e da ADNI, e de Número de *matches* = 2, que controla o número de valores quantis a serem correspondidos entre imagem referência e as demais.

3.3.4 Corregistro das imagens

Um dos fatores necessários para garantir que não haja viés nos resultados das análises populacionais, é o alinhamento (corregistro) das imagens, garantindo que elas tenham a mesma orientação, origem, dimensão e resolução. O alinhamento das imagens foi realizado usando uma técnica de corregistro de imagens para estimar uma transformação (T), que mapeia uma imagem fixa em uma imagem móvel. Após a aplicação da transformada inversa de T à imagem móvel, esta se torna alinhada à imagem de referência (NAZIB; FOOKES; PERRIN, 2018).

As imagens da base de dados ADNI (Subseção 3.2.1), CN, DA e CCL, foram aplicadas ao corregistro apenas com transformação afim (rotação, translação, escala e cisalhamento), disponível na ferramenta *Nifty Reg*⁶, considerando as imagens dessa base como imagens móveis e a imagem da NAC como referência. Para aplicação dessa ferramenta foi inicializado os parâmetros pv , porcentagem de blocos a serem usados no esquema de otimização, e pi , porcentagem de blocos a serem considerados *inlier* no esquema de otimização, com o valor de 25%.

3.3.5 Segmentação do encéfalo

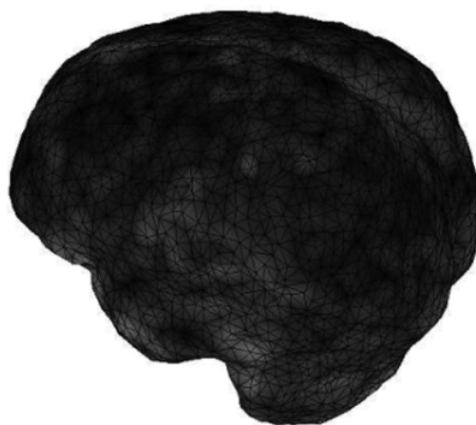
A segmentação do encéfalo (Figura 3.8) permite eliminar das análises informações desnecessárias e, por consequência, melhorar o poder das análises e reduzir o tempo computacional. Neste trabalho, a extração da massa encefálica foi realizada usando o método (ROBEX) proposto por Iglesias *et al.* (2011), que combina um modelo generativo e um discriminativo. O

⁶Disponível em: <http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>

modelo discriminativo utiliza um classificador *Random Forest* para detectar bordas do cérebro, e o generativo assume que a superfície do cérebro é uma malha triangular na qual as coordenadas (x, y, z) de referência seguem uma distribuição Gaussiana.

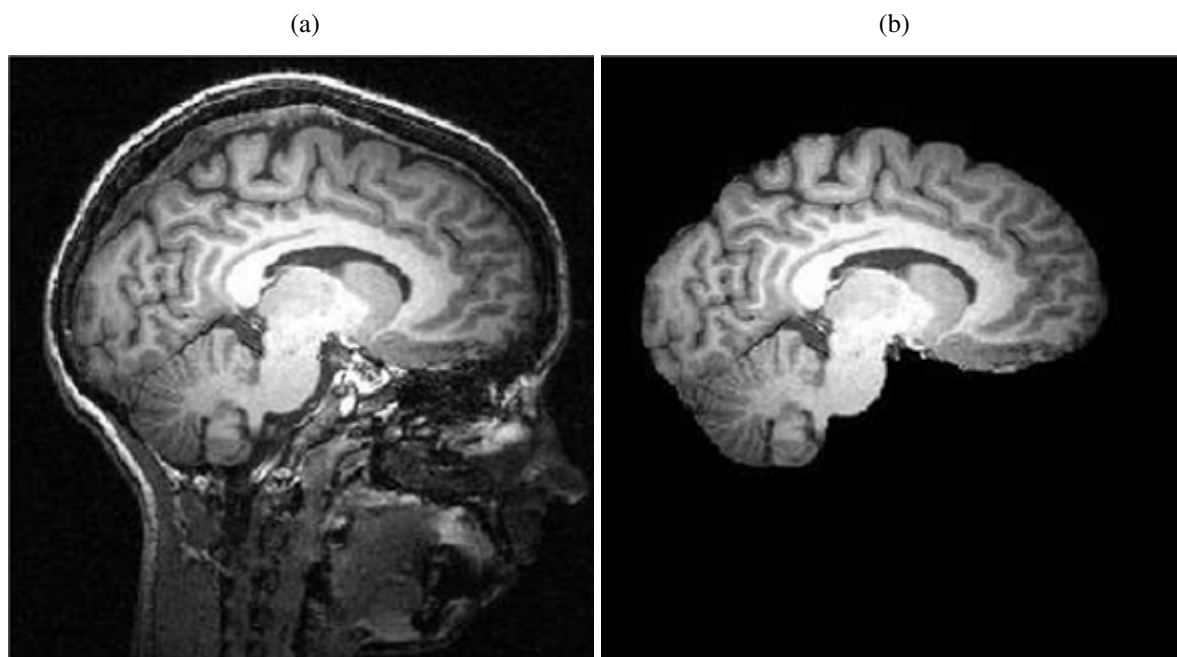
A Figura 3.7 contém a ilustração de uma coleção de triângulos conectados por arestas e vértices (malha triangular) capazes de estruturar a superfície de um cérebro com precisão (OLIVEIRA, 2012).

Figura 3.7: Superfície de um cérebro com malhas triangulares.



Adaptado de Iglesias *et al.* (2011).

Figura 3.8: (a) Fatia do plano sagital do cérebro completo de uma imagem T1-w. (b) Fatia correspondente do plano sagital com extração do encéfalo.



Adaptado de Iglesias *et al.* (2011).

O ROBEX visa uma remoção robusta das informações do crânio nos conjuntos de imagens

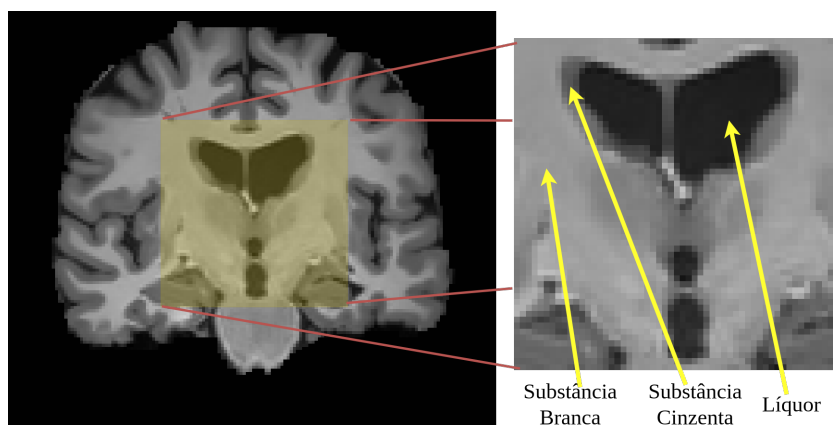
de RM T1-w sem iniciação prévia dos parâmetros. Ele encaixa uma malha triangular, restrita por o *shape* do modelo, à saída probabilística de um classificador supervisionado de bordas do cérebro. Como o *shape* do modelo não pode acomodar perfeitamente casos não vistos, uma pequena deformação é subsequentemente aplicada a cda nova amostra. A deformação é otimizada usando *graph cuts* (NeuroImaging Tools & Resources Collaboratory, 2020).

3.3.6 Segmentação dos tecidos do encéfalo

Cada tecido do cérebro apresenta um tempo de relaxação para as imagens de RM (T1-w, T2-w e PD), que resultam em intensidades de cinza diferentes para a substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (LCR), que podem ser observadas na Figura 3.9. A técnica de segmentação utilizada nesta pesquisa foi a proposta por Zhang, Brady e Smith (2001), e utiliza um modelo *Hidden Markov Random Field* (HMRF). Nesse modelo, as informações espaciais para os tecidos da imagem de RM são codificadas através de restrições contextuais de *voxels* vizinhos e, conseqüentemente, espera-se que os *voxels* vizinhos façam parte do mesmo tecido (SC, SB e LCR). Em conjunto com HMRF, os autores utilizam o algoritmo *Expectation-Maximization* (HMRF-EM) para estimar os parâmetros do modelo, proporcionando um *framework* de segmentação mais robusto. A implementação do algoritmo HMRF-EM, utilizada neste trabalho para a segmentação dos tecidos, está presente no software FAST⁷.

Para inicialização os parâmetros do algoritmo *Expectation-Maximization* os autores aplicaram o método para encontrar limiares baseado em medidas discriminantes proposto por Otsu (1979). A idéia básica é encontrar limites que maximizem as variações interclasses (SC, SB e LCR), minimizando também as variações intraclasses.

Figura 3.9: Vista coronal de uma imagem de RM do encéfalo com identificação dos tecidos de SC, SB e LCR.



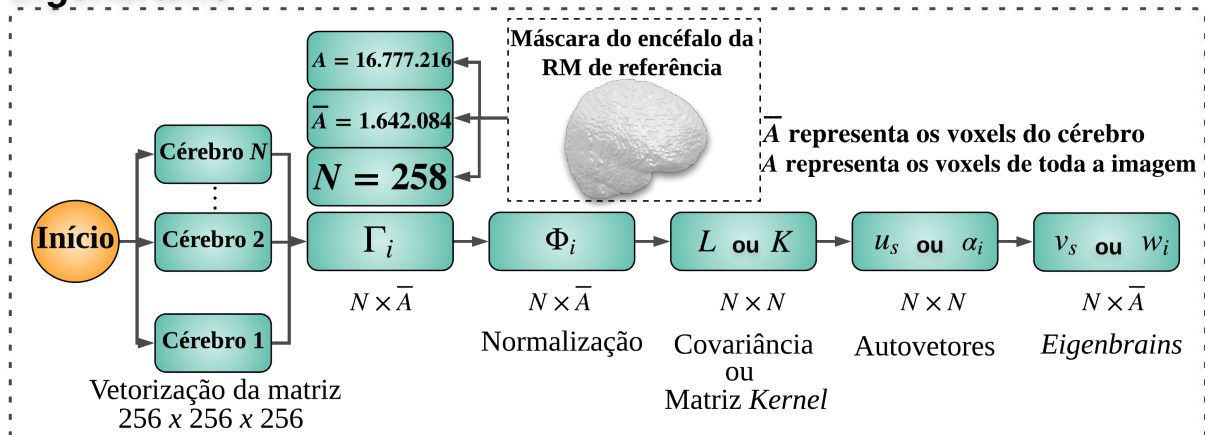
⁷Disponível em: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FAST>

3.4 Técnicas de transformação linear e não-linear

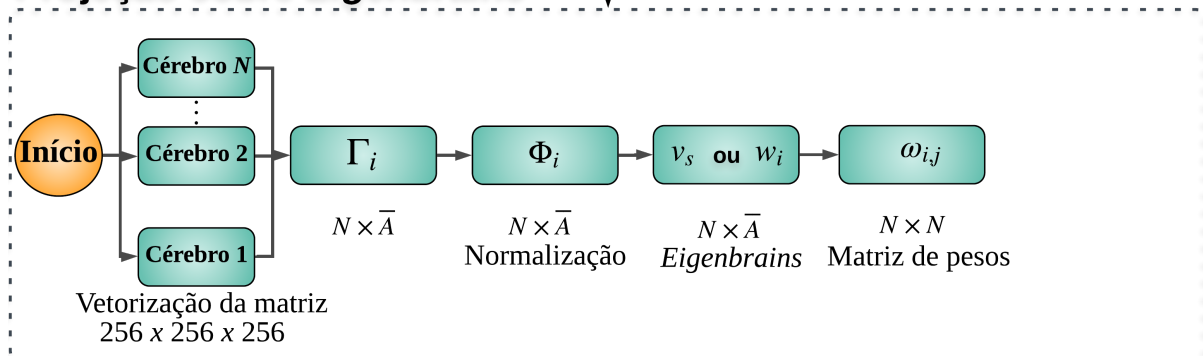
Nas subseções a seguir serão descritas a técnica PCA e a sua correspondente versão não-linear (*Kernel PCA*). Para o entendimento da abordagem utilizada neste trabalho, é necessário visualizar o fluxograma ilustrado na Figura 3.1, no qual cada retângulo formado por dois triângulos retângulos, que representam as classes das imagens (DA, CCL e CN). Para cada um desses, separamos três conjuntos (CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA) com 129 amostras de pacientes de cada classe, para criação dos *Eigenbrains* (fossem para PCA ou diferentes *kernels* do KPCA). Separamos outros três conjuntos (CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA) de mesmo tamanho, porém, utilizando imagens de outros pacientes, projetamos cada conjunto ao seu respectivo grupo binário pertencente e realizamos a redução de dimensionalidade para que seja usado como entrada do classificador. Esse procedimento está ilustrado na Figura 3.10. Mais detalhes dessa técnica estão descritos nas Subseções seguintes.

Figura 3.10: Abordagem utilizada para o PCA e KPCA.

Eigenbrains



Projeção sobre *Eigenbrains*

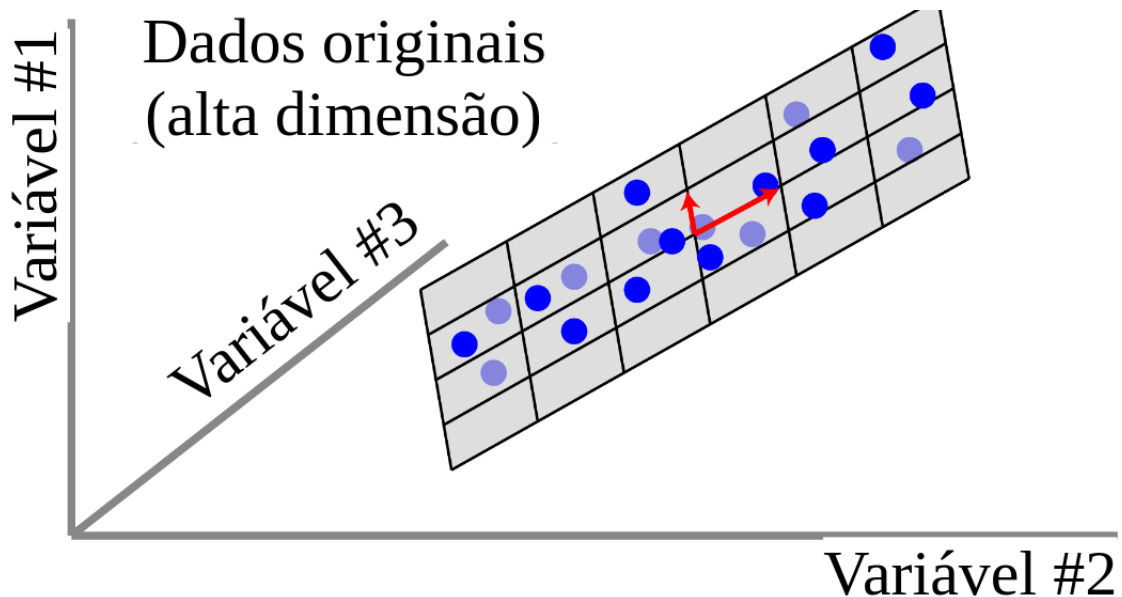


3.4.1 PCA

O PCA é uma das técnicas mais conhecidas para a redução de dimensionalidade (JOLLIFFE; CADIMA, 2016). Tal técnica propõe encontrar o melhor subespaço único (no sentido do erro quadrático mínimo) de um conjunto de dados, para uma determinada dimensão e sem perda de generalidade (SORZANO; VARGAS; MONTANO, 2014). Para melhor entendimento dessa técnica, um exemplo simples é apresentado na Figura 3.11, no qual é possível observar a distribuição dos dados e a principal ideia do PCA. Supondo que temos amostras de dados quaisquer sobre um gráfico euclidiano de três dimensões e que, nessa situação, o PCA tenta encontrar os componentes que capturam a variação máxima dessas amostras. Para esse exemplo, cada ponto azul representa uma amostra (ou instância) e cada variável reflete uma característica.

Nesse caso, o PCA encontrou um par de vetores ortogonais (setas vermelhas), em que o vetor ortogonal, representado pela seta mais longa, corresponde ao primeiro componente da transformação, pois, é a direção em que a variância dos dados projetados é máxima e a flecha menor corresponde ao vetor ortogonal que será o segundo componente, uma vez que detém a segunda maior variação da distribuição dos dados (ABDI; WILLIAMS, 2010).

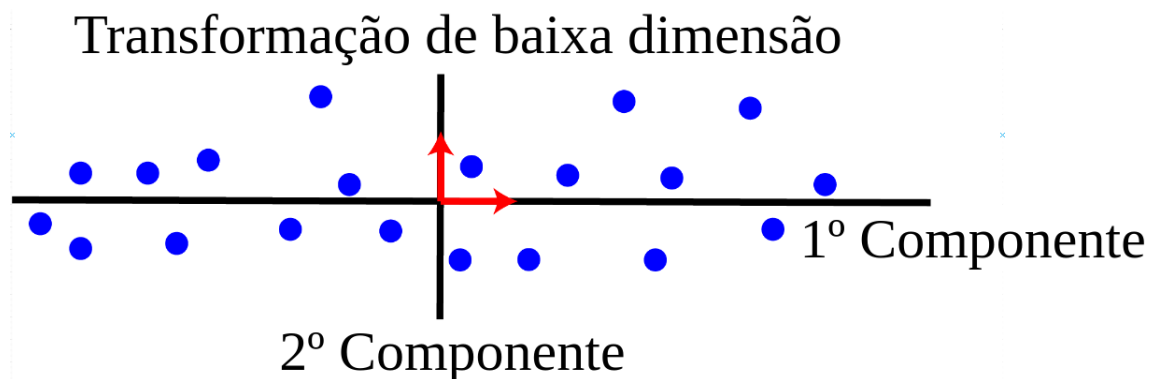
Figura 3.11: Dados sobre o espaço euclidiano tridimensional.



Adaptado de Williams (2016).

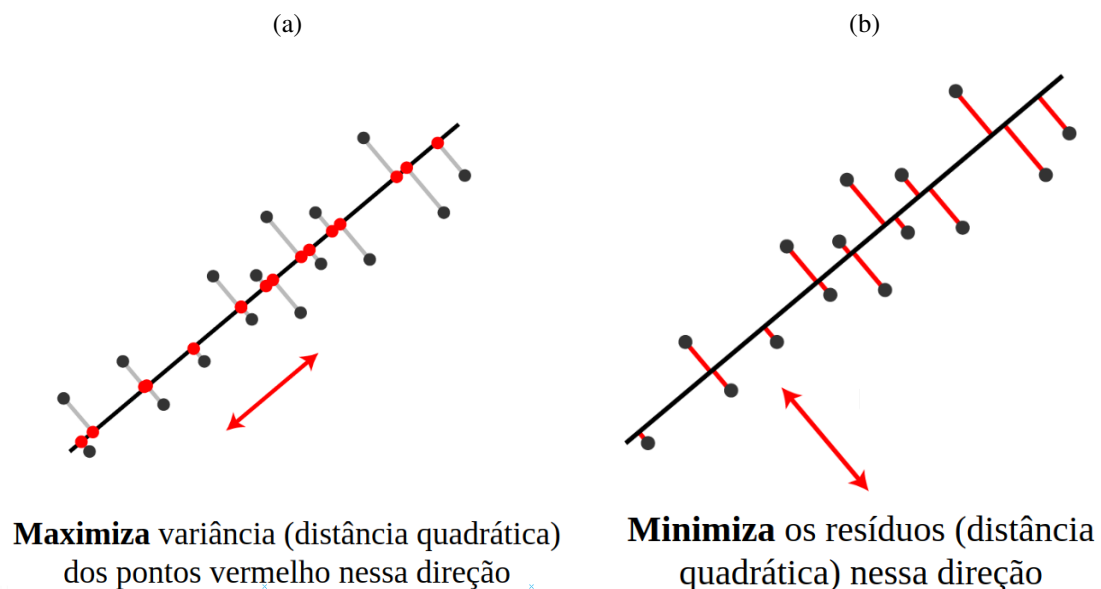
A Figura 3.12 ilustra os novos eixos de coordenadas da transformação. Os vetores ortogonais são encontrados maximizando a variância dos dados (Figura 3.13(a)), enquanto que minimiza a distância da projeção no sentido de mínimos quadrados (Figura 3.13(b)).

Figura 3.12: Novo espaço depois da transformação ilustrada na Figura 3.11.



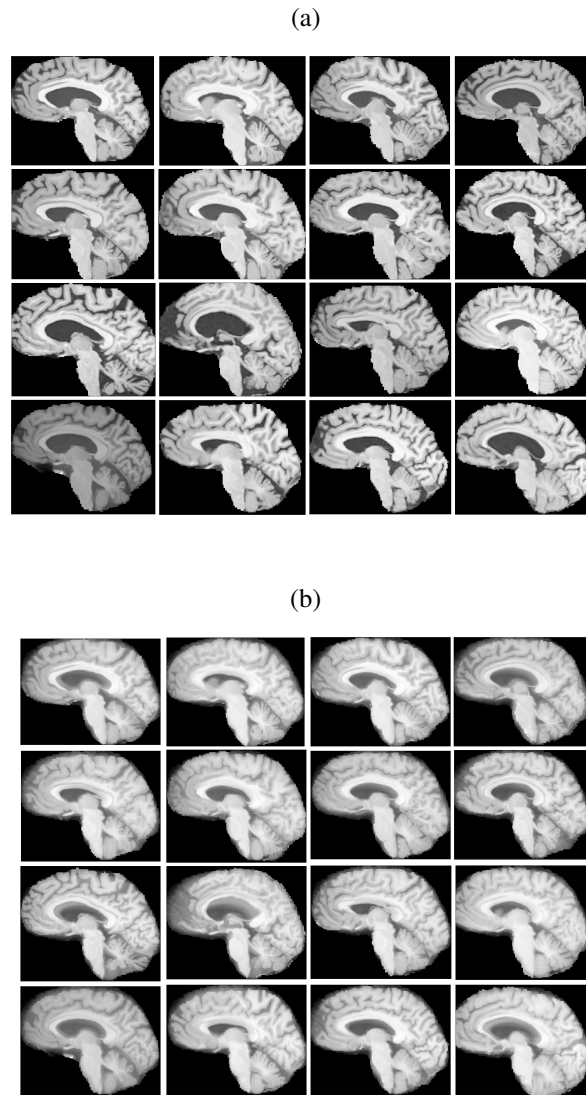
Adaptado de Williams (2016).

Figura 3.13: Propriedade do PCA para definição dos vetores ortogonais.

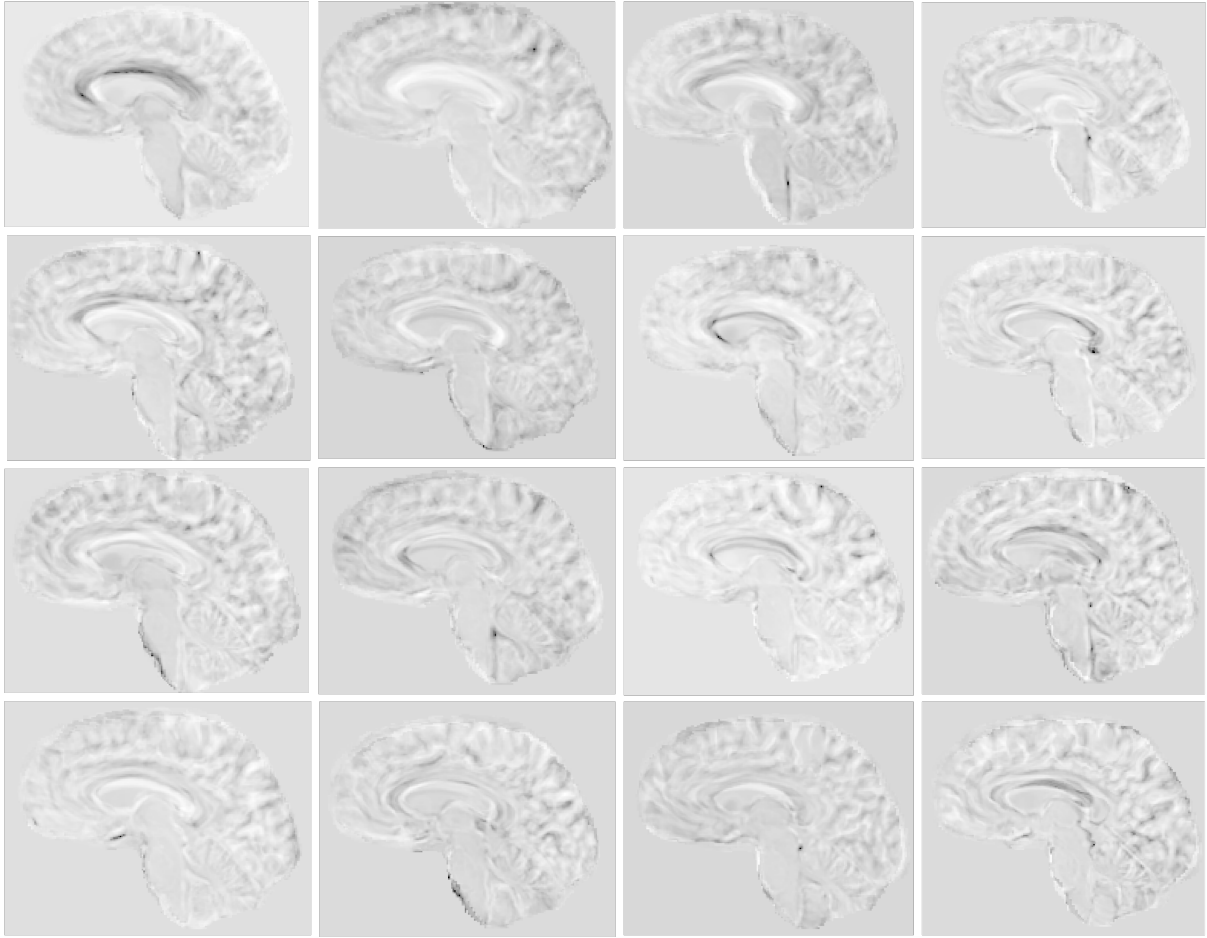


Adaptado de Williams (2016).

O *eigenbrain* proposto por Álvarez *et al.* (2009) – inspirado no artigo de Turk e Pentland (1991) – usa a mesma ideia do PCA, alterando apenas a forma de composição da matriz de entrada para o PCA que, nesse caso, está organizada com dimensões dadas por amostras \times *voxels*, de modo que a quantidade de vetores ortogonais possíveis é limitado pelo número de amostras. A Figura 3.14(a) apresenta um conjunto de 16 amostras do mesmo slice (na visão sagital), sendo o tamanho e resolução da imagem de RM os mesmos da referência da NAC (Subseção 3.2.2), com 1 amostra para cada sujeito da base de imagens de RM da ADNI. A Figura 3.14(b) ilustra o mesmo grupo de imagens após a subtração da média encontrada do agrupamento original, ou seja, as imagens normalizadas.

Figura 3.14: Amostras de RM da base de dados da ADNI.

No *eigenbrain*, a representação tridimensional ($256 \times 256 \times 256$) de cada imagem do conjunto de RM normalizadas é alterada para um vetor de $1 \times 16.777.216$ e os vetores são empilhados de maneira a formar uma matriz de tamanho $16 \times 1.642.084$, selecionando os *voxels* da região do encéfalo. Na sequência, a técnica PCA é aplicada, por meio do cálculo da matriz de covariância de baixa dimensionalidade (Sub-subseção 3.4.1.1) e da busca pelos vetores ortogonais (*eigenvectors*) que maximizam a variância e minimizam a distância de projeção para o conjunto de imagens. Nesse exemplo, o número de componentes resultantes será 16, que é o número total de RM do conjunto original. O procedimento completo para o *eigenbrain* será explanado na Subseção 3.4.1.1.

Figura 3.15: *Eigenbrains* da Figura 3.14(b) projetadas sobre 16 vetores ortogonais.

3.4.1.1 Calculando PCA

Para calcular os *eigenbrains*, foi usado um grupo de N imagens cerebrais. Em seguida, transformaram-se as imagens (matrizes 3D) em vetores de linhas unidimensionais do tamanho $1 \times \bar{A}$, com \bar{A} elementos (*voxels* do cérebro ilustrado na Figura 3.10). Logo após, conforme exigido pela técnica PCA, normalizaram-se as imagens vetoriais deslocando-as para que tenham média zero como:

$$\Phi_i = \Gamma_i - \Psi, \quad (3.1)$$

sendo Γ_i a i -ésima imagem em forma de vetor linha e

$$\Psi = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Gamma_i, \quad (3.2)$$

a imagem média obtida a partir das N imagens dos cérebros (Γ_i). As imagens normalizadas dos cérebros em forma de vetor, formando o conjunto de *eigenbrains* $\Delta = \{\Phi_i\}_{i=1}^N$, são organizadas

na forma da matriz $D = [\Phi_1, \Phi_2, \dots, \Phi_N]$ de tamanho $N \times \bar{A}$.

Visto que para encontrar os autovalores λ_s e os autovetores \mathbf{v}_s , utilizando a matriz de covariância

$$\mathbf{C} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Phi_i^T \Phi_i = \mathbf{D}^T \mathbf{D}, \quad (3.3)$$

implica em solucionar

$$\mathbf{C} \mathbf{v}_s = \mathbf{D}^T \mathbf{D} \mathbf{v}_s = \lambda_s \mathbf{v}_s, \quad (3.4)$$

esse processo se torna proibitivo devido às dimensões ($\bar{A} \times \bar{A}$ elementos) da matriz \mathbf{C} , uma vez que \bar{A} é, em geral, muito maior que N .

Para superar esse problema, em vez de resolver a Equação 3.4, é possível substituir a matriz de covariância \mathbf{C} pela matriz

$$\mathbf{L} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Phi_i \Phi_i^T = \mathbf{D} \mathbf{D}^T, \quad (3.5)$$

com dimensões, $N \times N$, muito menores que a da matriz \mathbf{C} , uma vez que as soluções dos problemas de autovalores são equivalentes, como indicados abaixo.

Os autovetores \mathbf{u}_s da matriz \mathbf{L} podem ser encontrados solucionando-se

$$\mathbf{L} \mathbf{u}_s = \mathbf{D}^T \mathbf{D} \mathbf{u}_s = \lambda_s \mathbf{u}_s, \quad (3.6)$$

o que é equivalente a

$$\begin{aligned} \mathbf{D}^T \mathbf{D} \mathbf{D} \mathbf{u}_s &= \lambda_s \mathbf{D} \mathbf{u}_s, \\ \mathbf{C} \mathbf{D} \mathbf{u}_s &= \lambda_s \mathbf{D} \mathbf{u}_s, \\ \mathbf{C} \mathbf{v}_s &= \lambda_s \mathbf{v}_s, \end{aligned} \quad (3.7)$$

em que $\mathbf{v}_s = \mathbf{D} \mathbf{u}_s$. Portanto, as matrizes \mathbf{C} e \mathbf{L} têm os mesmos autovalores λ_s e seus autovetores são relacionados por $\mathbf{v}_s = \mathbf{D} \mathbf{u}_s$. Os autovalores/vetores da matriz $\mathbf{L} = \mathbf{D} \mathbf{D}^T$ representam os enésimos maiores autovalores/vetores da matriz $\mathbf{C} = \mathbf{D}^T \mathbf{D}$, com os demais autovetores associados com autovalores de valor zero (TURK; PENTLAND, 1991).

Usando essa correspondência entre as matrizes \mathbf{C} e \mathbf{L} , como descrito acima, todos os cálculos são bastante reduzidos, ou seja, são modificados da ordem de número de *voxels* da imagem, $\mathcal{O}(M^3)$, à ordem do número de imagens do conjunto normalizado, $\mathcal{O}(N)$.

Depois de normalizar os autovetores \mathbf{v}_s para ter uma norma unitária, ou seja, $\|\mathbf{v}_s\| = 1$, mantêm-se os melhores autovetores J ($J \leq N$, correspondente aos J maiores autovalores) para representar as imagens. Portanto, usando todas as bases J , cada imagem do cérebro do conjunto

de *eigenbrain* Δ pode ser representada por uma combinação linear dos melhores autovetores como:

$$\widehat{\Phi}_i = \sum_{j=1}^N \omega_j \mathbf{v}_j, \quad (3.8)$$

em que o conjunto de pesos, $\omega_j = \Phi_i \mathbf{v}_j^T$, e os autovetores, \mathbf{v}_j , são referentes aos *eigenbrains*. Por isso, o objetivo com o reconhecimento de padrões é que cada imagem normalizada Φ_i , em forma de vetor, possa ser representada nessa base j por um vetor $\Omega = [\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_j]$. Um pseudocódigo do PCA está exposto no Algoritmo 3.1.

Algoritmo 3.1 Algoritmo PCA.

Entrada: NAC \\\ Máscara de imagem de referência da NAC

Entrada: Γ [NAC == 1] \\\ Conjunto de imagens para gerar bases de projeções

\\ Entrada limita-se na região do encéfalo

Ψ = Média(Γ) \\\ Calcular o vetor média

Para i até(n_imagens): \\\ 258 imagens por diretório

$$\Phi_i = \Gamma_i - \Psi$$

fimPara

L = Cov(Φ) \\\ Calcular a matriz de covariância de baixa dimensionalidade

\mathbf{u} , λ = EigenDecomposition(**L**) \\\ Decomposição da matriz **L** em autovetores **\mathbf{u}** e autovalores λ

Eigenbrains = $\Phi \cdot \mathbf{u}$ \\\ Bases de projeções de Φ

Entrada: Γ' [NAC == 1] \\\ Conjunto de imagens para projetar sobre Φ'

\\ Entrada limita-se na região do encéfalo

Para i até(n_imagens): \\\ 258 imagens por diretório

$$\Phi'_i = \Gamma'_i - \Psi \\\ \text{Centralizar pela média de } \Phi$$

fimPara

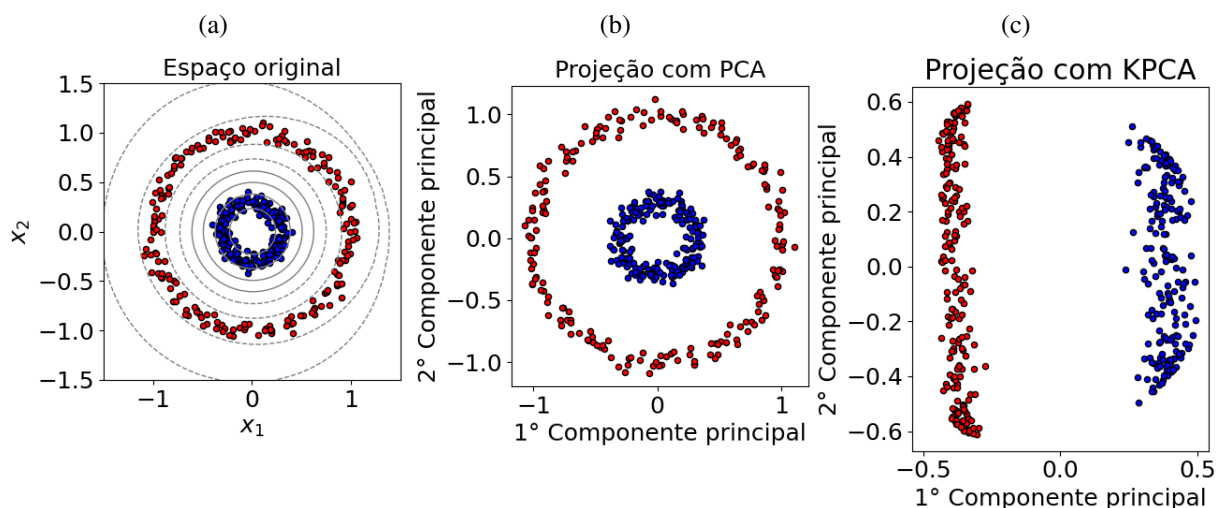
ω = $\Phi' \cdot \text{Eigenbrains}^T$ \\\ Matriz de pesos (Entrada do SVM)

3.4.2 Kernel PCA

O *Kernel PCA* é uma generalização do PCA, uma técnica de projeção não linear e de redução de dimensionalidade que provou ser uma poderosa etapa que precede a classificação. Estudada intensivamente nos últimos anos no campo de aprendizagem de máquina, o KPCA obteve sucesso em muitas de suas aplicações (NG; JORDAN; WEISS, 2002). Técnicas de transformação de característica, como o KPCA, descobrem um novo espaço de característica, normalmente com menor dimensão, por meio de um mapeamento e mantendo o máximo de informações possível no conjunto de dados original (SCHÖLKOPF *et al.*, 2002).

Na Figura 3.16(a) está ilustrado um exemplo em que os dados de duas classes distintas, azuis e vermelhas, não são linearmente separáveis no espaço original. Esses dados são representados por vetores de características na forma $X = (x_1, x_2)$, isto é, $N_{características} = 2$. Ao aplicar PCA sobre esses dados (Figura 3.16(b)), observa-se que os dados dessa transformação continuam não linearmente separáveis. Ao empregar o KPCA sobre o mesmo conjunto de dados (Figura 3.16(c)), usando um *kernel* Gaussiano com $\gamma = \frac{1}{N_{características} \times \text{var}(X)}$, percebe-se que essa transformação proporciona uma separação linear das classes (azuis e vermelhas) no espaço transformado. Esse exemplo demonstra que o mapeamento dos dados originais, proporcionado pelo KPCA, possibilita uma separação linear no novo espaço de característica.

Figura 3.16: Exemplo (com distribuição não linear) para ilustrar que o KPCA encontra uma projeção dos dados que são linearmente separáveis.



3.4.2.1 Calculando KPCA

Na análise dos *eigenbrains*, ambas técnicas (PCA e KPCA), compartilham a tarefa de extrair características relevantes das imagens do cérebro. Contudo, enquanto o PCA extrai característica realizando projeções ortogonais, KPCA utiliza uma função *kernel* $\varphi(\cdot)$ para mapear implicitamente uma imagem de um espaço de entrada (espaço de imagem $\mathbf{R}^{\bar{A}}$) para um espaço de característica de alta dimensão (espaço *kernel* \mathbf{F}), possivelmente não-linear, como:

$$\varphi : \mathbf{R}^{\bar{A}} \rightarrow \mathbf{F}, \quad (3.9)$$

e então executar KPCA nas imagens Φ_i (SCHÖLKOPF; SMOLA; MÜLLER, 1997; SCHÖLKOPF *et al.*, 2002).

Para evitar cálculos explícitos no espaço do *kernel*, uma matriz \mathbf{K} de tamanho $N \times N$ é

definida (matriz de *Gram*), cujos elementos, $\mathbf{K}_{i,j}$ são determinados como:

$$\mathbf{K}_{i,j} = \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_i) \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_j)^T = k(\boldsymbol{\Phi}_i, \boldsymbol{\Phi}_j), \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (3.10)$$

onde $k(\cdot, \cdot)$ é uma função *kernel* que permite computar produtos internos, denotados por $\langle \cdot, \cdot \rangle$ em F (SCHÖLKOPF; SMOLA; MÜLLER, 1997; SCHÖLKOPF *et al.*, 2002).

Para obter os autovalores nesse novo espaço de característica, a matriz de covariância é definida como:

$$\mathbf{C}_\varphi = \frac{1}{N_e} \sum_{n=1}^{N_e} \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_n) \boldsymbol{\varphi}^T(\boldsymbol{\Phi}_n) = \mathbf{D}_\varphi^T \mathbf{D}_\varphi, \quad (3.11)$$

em que $\mathbf{D}_\varphi = [\boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_1) \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_2) \dots \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_N)]$ possui dimensões $\bar{A} \times \bar{A}$.

Similarmente ao PCA, para encontrar os autovalores λ_i e os autovetores \mathbf{w}_i da matriz \mathbf{C}_φ , tem que solucionar o problema dos autovalores:

$$\mathbf{C}_\varphi \mathbf{w}_i = \lambda_i \mathbf{w}_i. \quad (3.12)$$

Substituindo \mathbf{C}_φ da equação acima pela que foi definida na Equação 3.11 e rearranjando os termos têm-se:

$$\begin{aligned} \mathbf{w}_i &= \sum_{n=1}^N \left\{ \frac{\boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_n)^T \mathbf{w}_i}{\lambda_i N} \right\} \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_n) \\ &= \sum_{n=1}^N \alpha_{i,n} \boldsymbol{\varphi}(\boldsymbol{\Phi}_n) = \mathbf{D}_\varphi \boldsymbol{\alpha}_i, \end{aligned} \quad (3.13)$$

em que $\boldsymbol{\alpha}_i = [\alpha_{i,1}, \alpha_{i,2}, \dots, \alpha_{i,N}]^T$. Entretanto, como $\boldsymbol{\varphi}(\cdot)$ é uma função *kernel* predeterminada, encontrar os autovetores \mathbf{w}_i é equivalente a encontrar os coeficientes $\alpha_{i,N}$.

Para calcular os coeficientes $\alpha_{i,N}$, o problema dos autovalores da Equação 3.12 é projetado sobre cada linha da matriz \mathbf{D}_φ , resultando em:

$$\langle \boldsymbol{\varphi}_k(\boldsymbol{\Phi}_n), \mathbf{C}_\varphi \mathbf{w}_i \rangle = \lambda_i \langle \boldsymbol{\varphi}_k(\boldsymbol{\Phi}_n), \mathbf{w}_i \rangle, \quad k = 1, \dots, N. \quad (3.14)$$

Agora, substituindo a Equação 3.13 na Equação 3.14 e usando a definição da matriz de *Gram* \mathbf{K} , pode ser demonstrado que α_i é encontrado solucionando o seguinte problema de autovalores:

$$\frac{1}{N} \mathbf{K} \boldsymbol{\alpha}_i = \lambda_i \boldsymbol{\alpha}_i. \quad (3.15)$$

Depois de solucionar a equação acima, os autovetores \mathbf{w}_i da matriz \mathbf{C}_φ precisam ser normalizados no espaço de características, o que é feito impondo-se a seguinte condição $\langle \mathbf{w}_i^k, \mathbf{w}_i^k \rangle =$

$1 \forall k = 1, \dots, p$, sendo p o liminar de componentes cujos autovalores λ_i são diferentes de zero, tem-se:

$$\begin{aligned} 1 &= \sum_{i,j=1}^N \alpha_i^k \alpha_j^k \langle \varphi_i(\Phi_i), \varphi_j(\Phi_j) \rangle \\ &= \sum_{i,j=1}^N \alpha_i^k \alpha_j^k \mathbf{K}_{i,j} = \langle \alpha^k, k\alpha^k \rangle = \lambda_k. \end{aligned}$$

Sobre o propósito da extração dos componentes principais, computa-se sobre as projeções dos autovetores \mathbf{w}^k em \mathbf{F} ($k = 1, \dots, p$). Seja Φ uma imagem de entrada, com uma imagem no espaço de características $\varphi(\Phi)$ em \mathbf{F} , então:

$$\langle \mathbf{w}^k, \varphi(\Phi) \rangle = \sum_{i=1}^N \alpha_i^k \langle \varphi(\Phi), \varphi(\Phi) \rangle \quad (3.16)$$

são os componentes principais, (ou características) não-lineares correspondentes a φ .

Ademais, ressalta-se que os *kernels* utilizados nesta pesquisa, seja para KPCA ou SVM, estão expostos na Seção 3.6 e os parâmetros desses *kernels* para o KPCA foram: $\gamma = \frac{1}{A - \text{var}(\Phi)}$, $b = 1$ e $d = 1$. Um pseudocódigo do KPCA está exposto no Algoritmo 3.2.

Algoritmo 3.2 Algoritmo KPCA.

Entrada: NAC \\\ Máscara de imagem de referência da NAC

Entrada: Γ [NAC == 1] \\\ Conjunto de imagens para gerar bases de projeções

\\\ Entrada limita-se na região do encéfalo

Ψ = Média(Γ) \\\ Calcular o vetor média

Para i até(n_imagens): \\\ 258 imagens por diretório

$$\Phi_i = \Gamma_i - \Psi$$

fimPara

Função_Kernel = “Nome_da_Função”

\mathbf{K} = KernelPCA(Φ_i, Φ_h , Função_Kernel) \\\ Calcular uma matriz de função Kernel

α, λ = EigenDecomposition(**\mathbf{K}**) \\\ Decomposição da matriz **\mathbf{L}** em autovetores α e autovalores λ

Eigenbrains = $\alpha \cdot \Phi$ \\\ Bases de projeções de Φ

Entrada: Γ' [NAC == 1] \\\ Conjunto de imagens para projetar sobre Φ'

Para i até(n_imagens): \\\ 258 imagens por diretório

$$\Phi'_i = \Gamma'_i - \Psi \\\ \text{Centralizar pela média de } \Phi$$

fimPara

ω = $\Phi' \cdot \mathbf{Eigenbrains}^T$ \\\ Matriz de pesos (Entrada do SVM)

3.5 SVM

O classificador SVM constitui-se em uma técnica fundamentada na teoria do aprendizado estatístico, que tem sido utilizada com sucesso em diversos problemas de aprendizado supervisionado. A teoria do aprendizado estatístico desenvolvida por Vladimir *et al.* (1998) estabelece um conjunto de princípios que devem ser seguidos para a obtenção de classificadores com uma boa generalização, que é determinada pela capacidade de prever corretamente a classe de novos dados do mesmo domínio em que aconteceu o aprendizado.

Objetiva-se então, mapear de maneira implícita os dados de treinamento de seu espaço de entrada para um espaço de maior dimensão (espaço de características), de tal maneira que os dados possam ser linearmente separáveis por um hiperplano, mesmo quando não forem linearmente separáveis no espaço original (WEBB, 2003). Entretanto, visto que podem existir infinitos hiperplanos de separação das classes, o SVM, com um processo de otimização, busca pelo hiperplano com a maior distância geométrica ou maior margem de separação dos dados, sendo assim denominado por hiperplano ótimo (ZHENG; XUE, 2009).

Os SVMs, lineares ou não lineares, são capazes de lidar com problemas linearmente separáveis e não linearmente separáveis. Além da própria natureza do problema, não linearidades podem ocorrer devido a *outliers*, ruídos, rótulos errados e sobreposição entre as classes.

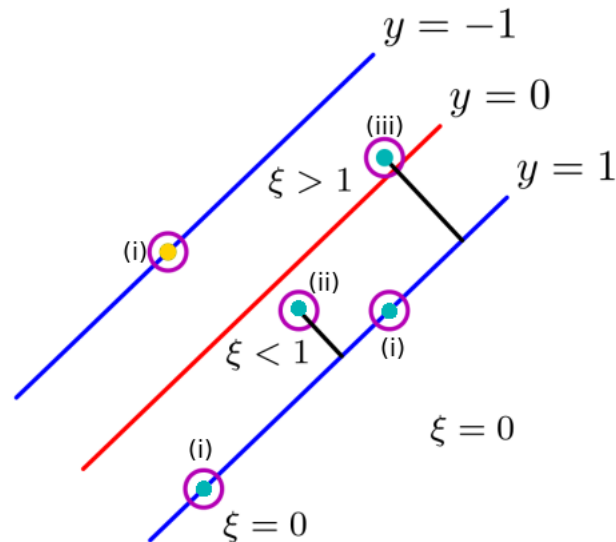
A formulação do SVM permite ainda a flexibilização da margem, podendo ser controlada de maneira a permitir que amostras localizadas entre as margens do hiperplano sejam penalizadas com menor (margem suave) ou maior (margem rígida) intensidade. Essa margem, define-se como a distância geométrica entre o limite de decisão (hiperplano) e qualquer uma das amostras do treinamento (BISHOP, 2006).

A margem rígida, geralmente, é usada para dados sem a presença de ruído ou sem sobreposição de classes, já a margem suave é utilizada para dados ruidosos ou contendo erros nos rótulos (ZHENG; XUE, 2009). A flexibilidade da margem é aplicada através de variáveis de folga (ξ), possibilitando a existência de amostras dentro da margem e alguns erros de classificação.

Para essas variáveis supracitadas ($\xi_i \geq 0$), que são atribuídas para cada uma das amostras de treinamento $i = 1, 2, \dots, N$, realiza-se a verificação das condições: (i) se $\xi_i = 1$, o exemplar está sobre ou ao lado correto da margem; (ii) se $0 < \xi_i \leq 1$, a amostra está localizada na parte interna da margem, mas ao lado do limite de decisão; e (iii) se $\xi_i > 1$, a unidade amostral localiza-se ao lado errado do limite de decisão, sendo classificada erroneamente (BISHOP, 2006). As amostras nas condições (i) e (ii), consideradas as mais informativas dos dados de treinamento,

são chamadas de *support vectors* (LORENA; CARVALHO, 2007). A Figura 3.17 ilustra as condições das variáveis de folga.

Figura 3.17: Ilustração das variáveis de folga ($\xi_i \geq 0$).



Adaptada de Bishop (2006).

Com a possibilidade de flexibilização da margem de decisão, objetiva-se então maximizá-la, ou seja, encontrar o hiperplano ótimo, enquanto as amostras (iii) sejam penalizadas. Para cumprir isso, introduz-se o parâmetro C (de penalização), que realiza o controle entre os erros das variáveis de folga (de treinamento) e a generalização do classificador (margem) (BISHOP, 2006). Os comportamentos perante a intensidade das variáveis de folga ocorrem diferentes para a margem rígida e suave. Na margem rígida a influência desta intensidade é minimizada pela escolha de um parâmetro C próximo ou igual a zero. Na margem suave a influência da intensidade das variáveis de folga é maximizada pela escolha de um parâmetro $C > 0$. Embora se permita a existência de sobreposição de classes na margem suave, esta estrutura é sensível aos ruídos dos dados, pois, a penalidade pelos erros de classificação aumenta linearmente com ξ_i .

Quanto maior (valor) for o parâmetro C , geralmente, menor será o erro de treinamento final. Entretanto, quando o valor do parâmetro C assumir valor muito alto, o modelo gerado pelo classificador pode perder sua generalização, uma vez que ele irá se superajustar as amostras do treinamento, incluindo erros e ruídos presentes no conjunto de dados. Para mais, um valor de C grande prolonga o tempo necessário para o treinamento (CRISTIANINI; SHAWE-TAYLOR *et al.*, 2000).

3.5.1 Perspectiva matemática do SVM

Assumindo que $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ seja o conjunto de dados de treinamento de um suposto problema com duas classes e linearmente separável, a função de decisão para o SVM linear é dada pela Equação:

$$D(\mathbf{x}) = \sum_{i \in S} \delta_i y_i x_i^T \mathbf{x} + b, \quad (3.17)$$

onde S é o conjunto de índices dos *support vectors*, δ representa os multiplicadores de Lagrange⁸, y_i é o rótulo da i -ésima amostra e b é o termo independente.

Ademais de dados linearmente separáveis, onde o SVM linear é eficaz na classificação com e sem a presença de ruídos, o SVM não linear lida com dados que não são linearmente separáveis. Objetiva-se com SVM não linear mapear os dados de treinamento do seu espaço original para um espaço de maior dimensão, denominado de espaço de características ($\{g(\mathbf{x}) : \mathbf{x} \in \mathbf{X}\}$), usando uma função não-linear $g(\cdot)$. Partindo dessa descrição, a função de decisão do SVM não-linear é dada por:

$$D(x) = \sum_{i \in S} \delta_i y_i g(x_i)^T g(x) + b, \quad (3.18)$$

de modo que os valores x_i e x da Equação 3.17 são substituídas por $g(x_i)$ e $g(x)$. Nesse caso, o produto interno $(g(x_i)^T \cdot g(x))$ pode ser representado por uma matriz *kernel*. O *kernel* pode ser definido como o produto interno entre essas variáveis (no espaço de características) desde que esteja satisfazendo as condições do teorema de Mercer (ABE, 2005). Esse teorema, expressa que os *kernels* devem ser matrizes positivas semidefinidas, ou seja, $k_{ij} = (\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$, $\forall i, j = 1, 2, \dots, N$, deve ter (autovalores) $\lambda_i > 0$.

Uma função *kernel* apropriada possibilita que seja encontrado um hiperplano com margem máxima no novo espaço e que isso crie uma borda de decisão não-linear no espaço de entrada (LORENA; CARVALHO, 2007; SCHÖLKOPF *et al.*, 2002; ZHENG; XUE, 2009). Os *kernels* utilizados neste trabalho foram:

- Polinomial: $\mathbf{K}(x_i, x_h) = (\gamma(x_i^T, x_h) + b)^d$;
- Função de base radial (RBF): $\mathbf{K}(x_i, x_h) = \exp\{-\gamma \|x_i - x_h\|^2\}$;
- Sigmoides: $\mathbf{K}(x_i, x_h) = \tanh(\gamma(x_i, x_h) + b)$;
- Cossenoidal⁹: $\mathbf{K}(x_i, x_h) = \frac{x_i x_h^T}{\|x_i\| \cdot \|x_h\|}$.

⁸No SVM, esses multiplicadores são usados para solucionar problemas de otimização.

⁹Usando apenas para KPCA.

Nos *kernels* polinomial, RBF e sigmoide, o parâmetro γ define a influência das amostras de treinamento na criação do hiperplano. Quando esse parâmetro é muito grande, o classificador irá superajustar-se ao conjunto de dados de treinamento, causando *overfitting*¹⁰, e se for muito pequeno, o modelo será muito limitado para capturar a complexidade dos dados (CRISTIANINI; SHAWE-TAYLOR *et al.*, 2000). O parâmetro restante d , disponível apenas no *kernel* polinomial, corresponde ao grau do polinômio.

Além dessa versatilidade de trabalhar com dados linearmente e não linearmente separáveis supramencionados, o SVM apresenta vantagens sobre classificadores convencionais, principalmente, em relação a sua habilidade em solucionar problemas de classificação com poucas amostras e conseguir uma boa generalização em espaços de alta dimensão, proporcionado pela maximização da margem (ABE, 2005). Embora nesta seção o SVM tenha sido descrito considerando o problema de classificação binária, existem abordagens que lidam com mais de duas classes (*multiclass SVM*), como *one-vs-one* e *one-vs-all* (VLADIMIR *et al.*, 1998).

3.6 Análise dos resultados

Para avaliar o desempenho do classificador SVM, foram realizados experimentos utilizando as matrizes de pesos geradas da aplicação do PCA e KPCA (com diferentes *kernels*) às imagens de RM do cérebro completo e da região da SC, com as abordagens binárias: CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA. Para cada tipo de imagem (cérebro completo e SC) e abordagem binária CN vs. DA, foi explorado nos experimentos as combinações dos classificadores e transformações ilustrados na Tabela 3.1. Em suma, 20 combinações usando as imagens do cérebro completo para as classes CN vs. DA e outras 20 combinações para as imagens das regiões de SC nas classes CN vs. DA. Para as abordagens CCL vs. CN e CCL vs. DA, seja cérebro completo ou apenas SC, apenas não foi explorado o SVM com *kernel* linear (primeira linha da Tabela 3.1), pela razão do processo de ajuste de hiperparâmetro, proporcionado pelo *grid search*, não convergir, em alguns casos, para encontrar o melhor valor para ser atribuído C .

¹⁰Apresenta ótima performance para os dados de treinamento, mas não para as amostras de teste. Esse fenômeno ocorre porque o modelo está “memorizando” as amostras de treino e não consegue generalizá-las para o teste (GÉRON, 2019).

Tabela 3.1: Combinações de classificadores e transformações realizadas neste trabalho.

Classificador	Tranformação(-kernel)				
	PCA	KPCA-RBF	KPCA-Sigmoide	KPCA-Polinomial	KPCA-Cossenoidal
SVM					
Linear	✓	✓	✓	✓	✓
RBF	✓	✓	✓	✓	✓
Sigmoide	✓	✓	✓	✓	✓
Polinomial	✓	✓	✓	✓	✓

A cada um dos experimentos descritos, foi atribuído os seguintes valores para os parâmetros γ , b e d do SVM: $\gamma = \frac{1}{N_{PCs} - var(\omega_{PCs})}$, $b = 0$ e $d = 1$, onde ω_{PCs} é a matriz de pesos referente a quantidade de componentes de N_{PCs} . Enquanto que, para o parâmetro de penalidade C foi atribuído uma função para gerar 200 números aleatórios de uma distribuição normal no intervalo de 0,01 até 100 para cada um dos experimentos, com objetivo de encontrar o valor que proporcionasse a melhor acurácia balanceada através de uma busca exaustiva com KFCV, com $K = 10$, desses valores gerados. Essa abordagem de busca exaustiva foi realizada de maneira crescente para os PCs (componentes principais), ou seja, realizou-se essa busca exaustiva utilizando o primeiro PC, em seguida acrescentou-se o segundo PC, e assim sucessivamente. A quantidade de componentes explorados para CN vs. DA foi de N e para as demais abordagens (CCL vs. CN e CCL vs. DA) percorreu-se 150 PCs, visto que a maioria dos experimentos CN vs. DA (vide Tabela 4.2 e 4.5), com melhor performance (maior acurácia balanceada média), não ultrapassaram 150 PCs percorridos. Para cada um desses procedimentos separou-se 80% das amostras para o treinamento, 10% para validação e 10% para teste. Para a análise dos resultados foram utilizados o valor médio e o desvio padrão das métricas indicadas na Tabela 3.2, com a contagem de Verdadeiros Positivos (VP), Verdadeiros Negativos (VN), Falsos Negativos (FN) e Falsos Positivos (FP).

Tabela 3.2: Métricas coletadas dos classificadores.

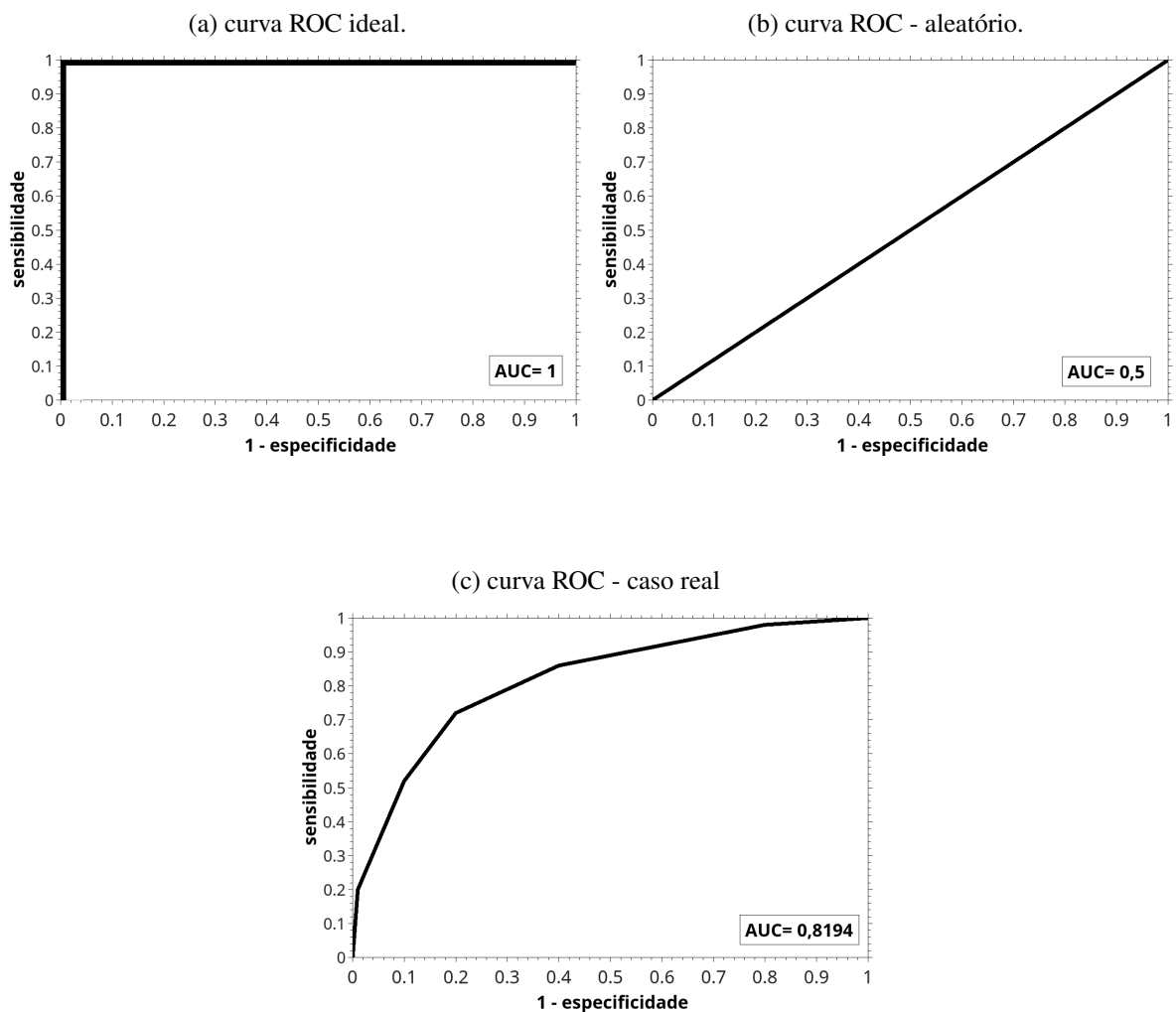
Métrica	Fórmula
Acurácia balanceada	(Sensibilidade+Especificidade)/2
Sensibilidade	VP/(FN+VP)
Especificidade	VN/(FP+VN)
Precisão	VP/(FP+VP)

Em adição às métricas citadas, foi utilizada também a área sob a curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC), ou simplesmente AUC, por ser uma métrica útil para medir o desem-

penho global de classificadores. A curva ROC é um gráfico de duas dimensões com eixos cartesianos (x,y); em que os valores de sensibilidade se encontram no eixo y e os valores 1-especificidade no eixo x .

Embora existam diferentes maneira de se calcular a AUC, a mais comum é via soma das áreas dos $k - 1$ trapézios que a dividem, sendo k pontos de operação (VP_i, FP_i) com $i = 1, \dots, k$ (SONKA, 2000). A Figura 3.18 contém a ilustração de alguns exemplos de curvas ROC e suas respectivas AUCs. Nesses casos, observa-se que, em uma situação ideal (Figura 3.18(a)), a área será igual a 1, indicando a maior capacidade de discriminação possível. Em uma situação aleatória (Figura 3.18(b)), a área terá valor muito próximo de 0,5. Ademais, na Figura 3.18(c) é apresentado um exemplo de uma situação real, em que o valor da área é 0,8194 (POLONI, 2018). Em suma, essa métrica indica a capacidade de um modelo em distinguir as classes. Neste caso, quanto mais próxima de 1 tivermos o valor da área, maior será a capacidade do modelo em distinguir entre CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA.

Figura 3.18: Exemplos de curvas ROC e suas correspondentes áreas.



Fonte: (POLONI, 2018).

3.7 Considerações finais

Esse capítulo apresentou os materiais e métodos que foram utilizados no desenvolvimento desta pesquisa, explanando as etapas de pré-processamento, as técnicas de projeções (PCA e KPCA), o classificador SVM e as métricas de avaliação dos resultados. No capítulo seguinte serão apresentados os resultados obtidos durante o desenvolvimento da pesquisa.

Capítulo 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo apresenta e discute os resultados obtidos nesta pesquisa, como o pré-processamento das imagens e a classificação das imagens de RM das populações CN, CCL e DA.

4.1 Pré-processamento

As imagens de RM utilizadas nesta pesquisa foram pré-processadas para a redução de ruído, correção do *bias field*, padronização dos níveis de cinza, alinhamento espacial (corregistro com transformação afim), extração da região encefálica e segmentação dos tecidos de SC, SB e LCR. Embora cada uma das imagens tenha passado por uma inspeção visual após a remoção de ruído, nenhuma análise quantitativa mais profunda foi realizada, visto que tal procedimento foge do escopo desta pesquisa. Nas subseções a seguir serão apresentados alguns exemplos de imagens resultantes desta etapa.

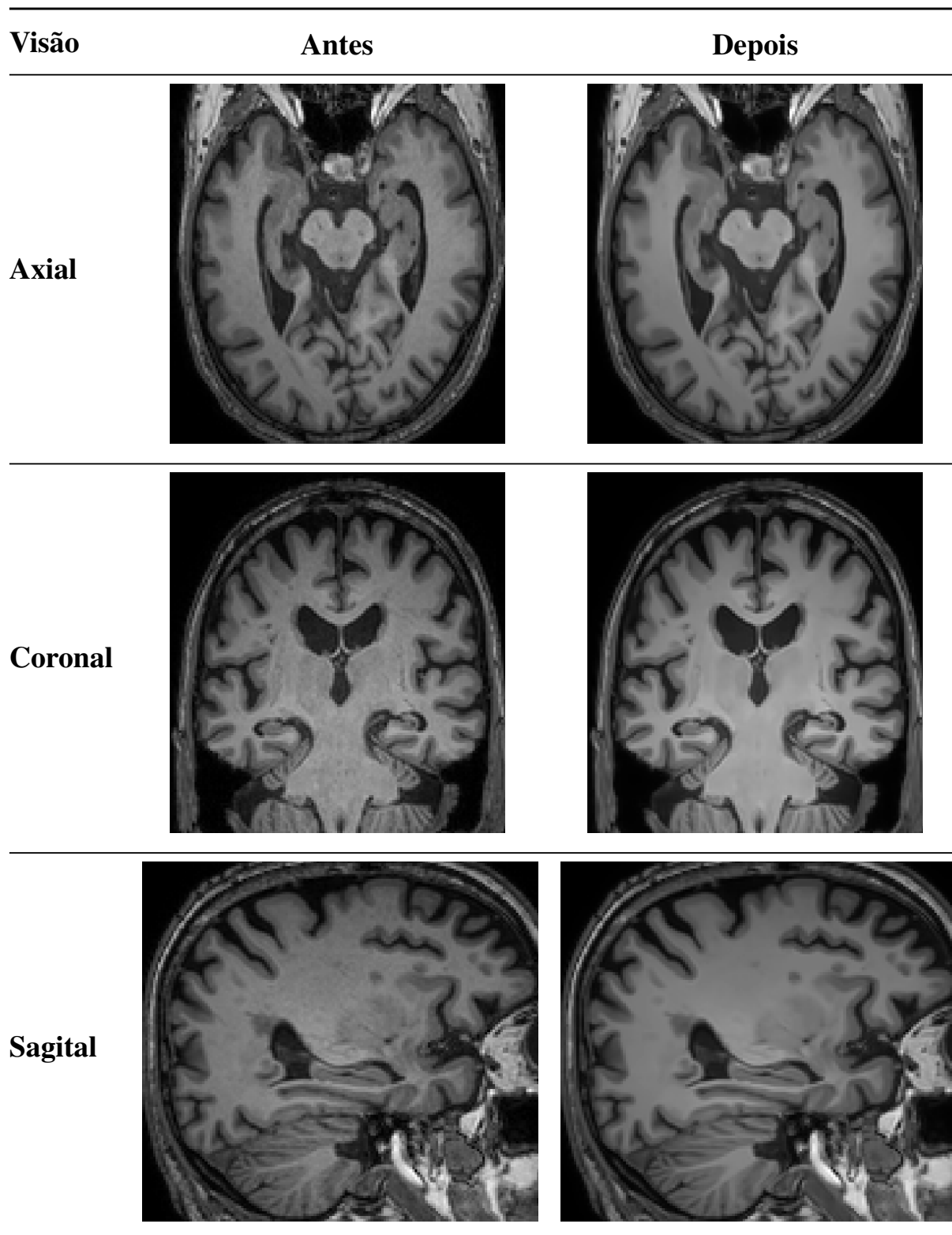
4.1.1 Redução de ruído

Na Figura 4.1 é apresentado um slice de RM (com a presença de ruído na visão axial, coronal e sagital) de um paciente da base de dados da ADNI (primeira coluna) e o resultado obtido da redução de ruído pelo algoritmo NLM (BUADES; COLL; MOREL, 2005) (segunda coluna). Na comparação, antes e depois da redução de ruído, nota-se que o algoritmo NLM foi capaz de reduzir o ruído (com aspecto visual de chuvisco) sem causar perdas significativas de informações e detalhes estruturais da imagem. Cabe ressaltar que nenhuma avaliação quantitativa foi realizada para medir o sucesso do método NLM. Entretanto, foi possível observar uma redução grande no ruído na maioria das imagens visualmente avaliadas.

Nessa avaliação visual do antes e depois os parâmetros Tamanho do *patche*, Tamanho da

janela e com σ , aparentemente, foram adequados para redução do ruído presente dessa e todo o conjunto de imagens da ADNI.

Figura 4.1: Resultado da redução de ruído de uma imagem RM da base de dados ADNI; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.

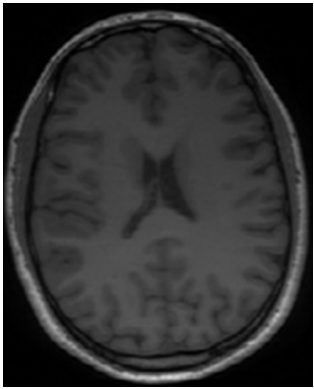
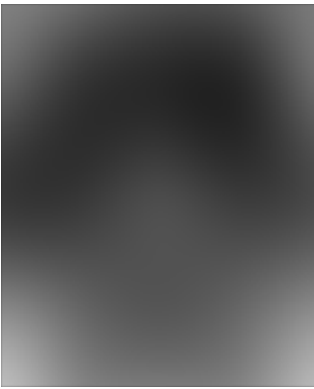
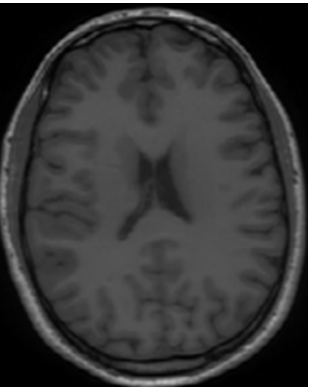
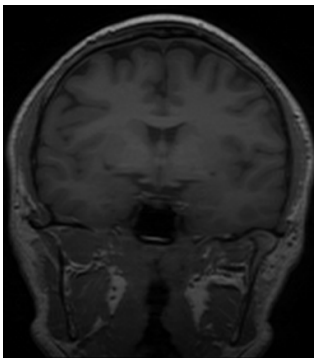
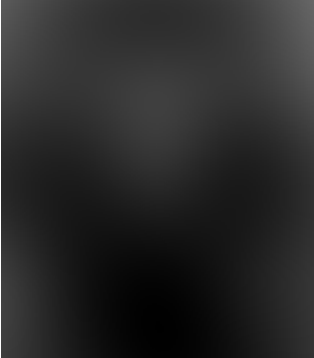
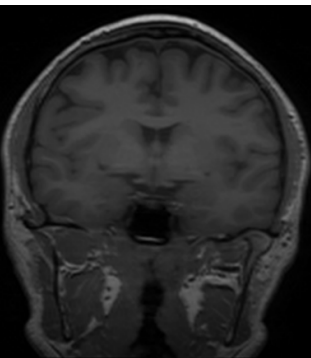


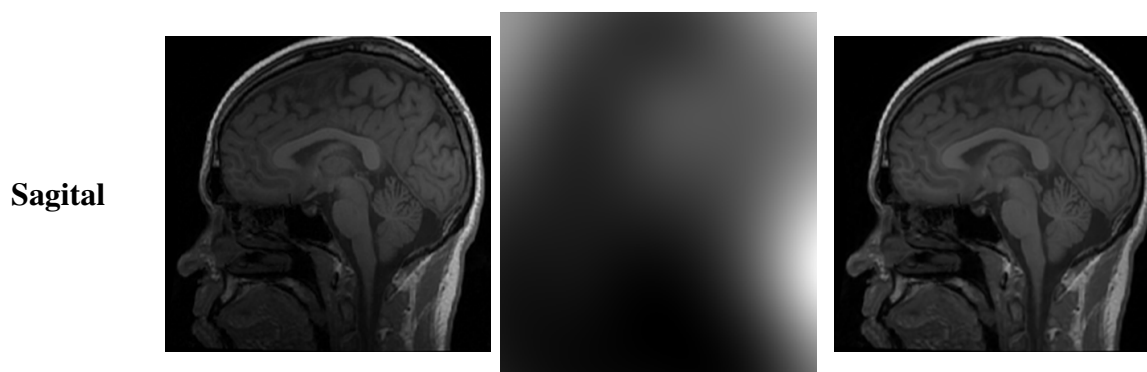
4.1.2 Correção de *bias field*

Assim como na correção do ruído das imagens, nenhuma análise quantitativa foi realizada para medir a correção do *bias field* obtido pela técnica N4-ITK (TUSTISON *et al.*, 2010). Entretanto, o sucesso da correção pode ser visualmente observado em algumas imagens em que o efeito era mais evidente. Na Figura 4.2 é exibido uma imagem de RM da base de dados da ADNI afetada pelo *bias field* (coluna “Original”), o respectivo *bias field* estimado (coluna “*bias field*”) e a restauração (coluna “Restaurada”). É possível verificar visualmente, com o parâmetro padrão atribuído, a correção do aspecto sombreado na imagem, especificamente, na área inferior esquerda das imagens sagitais.

Nessa inspeção visual da imagem da coluna “Original” e da coluna “Restaurada” o parâmetro o Fator de acolhimento atribuído, aparentemente, foi apropriado para redução do aspecto sombreado presente nessa e nas demais imagens do conjunto da ADNI.

Figura 4.2: Resultado da correção do *bias field* em uma imagem da base de dados da ADNI; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.

Visão	Original	<i>bias field</i>	Restaurada
Axial			
Coronal			

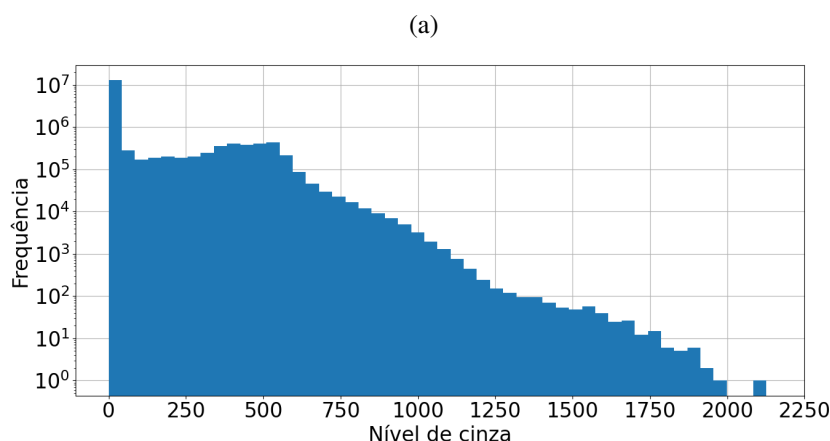


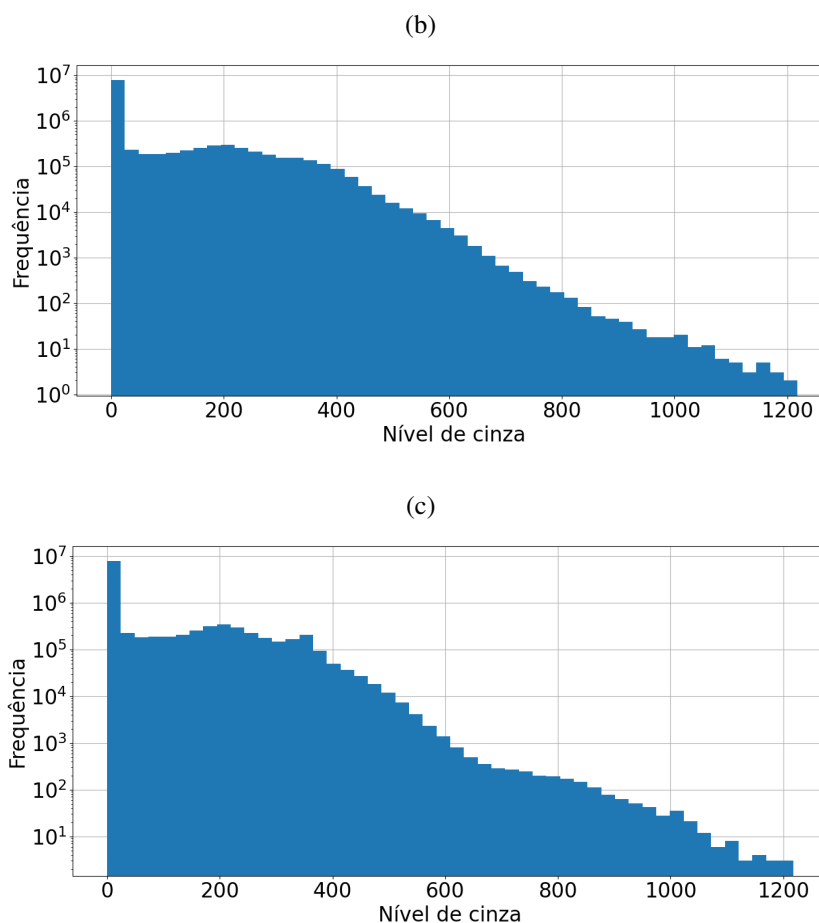
4.1.3 Padronização de histogramas

Na Figura 4.3 são apresentados três histogramas em escala logarítmica para um efeito visual melhor de suas formas, sendo (a) relacionado a imagem de referência da NAC, (b) relacionado a um paciente da base da ADNI e (c) relacionado a (b) depois da padronização de histogramas com (a). Visualmente, a aparência (forma) do histograma (c) assemelha-se à (a), principalmente, na metade do gráfico (depois de 1000 em (a) e 600 em (c)). Essa tarefa é necessária devido às imagens de RM da base de dados da ADNI serem provindas de diferentes escâneres, com distintos padrões, possibilitando assim, que os níveis de cinza se assemelhem com a imagem de referência da NAC.

Nessa análise visual do histograma dada pelas Figuras 4.3(a), 4.3(b) e 4.3(c) o histograma da imagem resultante, com os parâmetros Níveis do histograma e Número de *matches* atribuídos, foram adequados para que a forma do histograma se assemelhem da imagem da referência, consequentemente, cada valor de *voxel* seja aproximado da imagem referência.

Figura 4.3: Histogramas em escala logarítmica; (a) da imagem de referência, (b) paciente saudável sem a padronização e (c) com padronização.




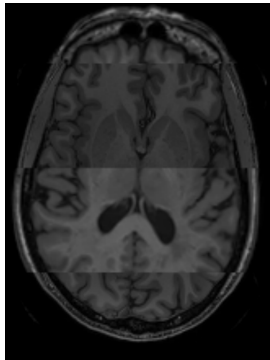
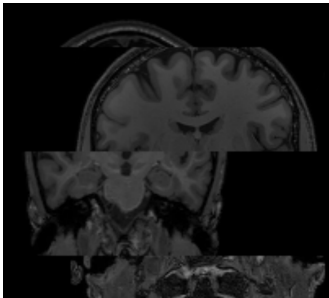
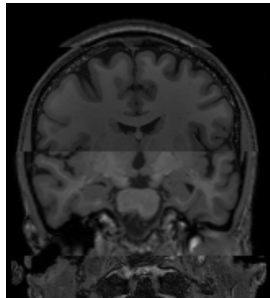
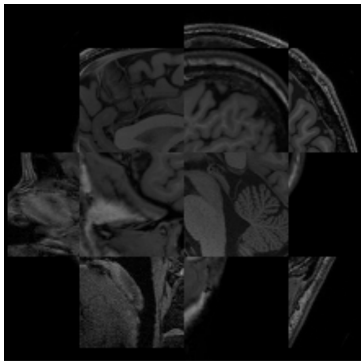
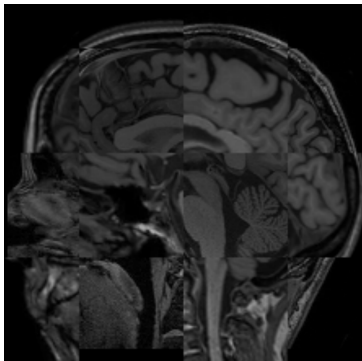


4.1.4 Corregistro das imagens

Na Figura 4.3, o resultado do alinhamento espacial (corregistro com transformação afim), realizado pela ferramenta *Nifty Reg* em uma imagem de RM (vistas axial, sagital e coronal), pode ser qualitativamente analisado pela visualização do efeito “tabuleiro de xadrez”, formado pela composição de partes (“blocos”) oriundos, consecutivamente, da imagem de referência e de uma imagem da ADNI, antes e depois do alinhamento entre elas. Percebe-se, nesta figura, que o corregistro afim (coluna “Transformação afim”) proporcionou uma grande melhoria no alinhamento entre as imagens (coluna “Original”), mesmo que (realizando) transformações que são apenas globais. Esse alinhamento é essencial para garantir que as estruturas de todas as imagens sejam equivalentes espacialmente e que tenha a mesma resolução.

Nessa avaliação visual, do efeito alinhamento de duas imagens distintas em uma única, os valores dos parâmetros p_v e p_i atribuídos foram apropriados, dado o posicionamento ajustado e contínuo das estruturas das imagens de RM.

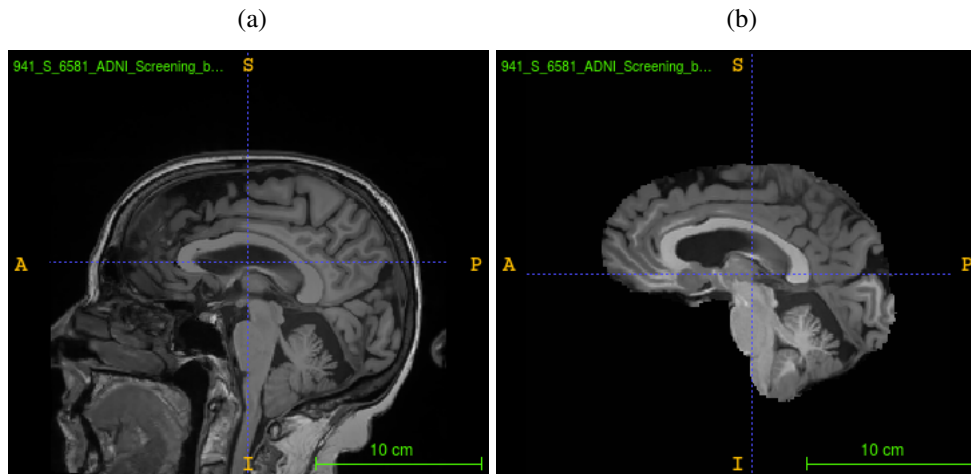
Figura 4.3: Resultado do corregristo com transformação afim com blocos de uma imagem da ADNI e da imagem da NAC; de cima para baixo são apresentadas a vista axial, coronal e sagital.

Visão	Original	Transformação afim
Axial		
Coronal		
Sagital		

4.1.5 Extração do encéfalo

Na Figura 4.4 é apresentada uma fatia (vista sagital) de uma imagem de RM da ADNI antes (Figura 4.4(a)) e após (Figura 4.4(b)) a remoção do crânio. Essa tarefa foi realizada pela ferramenta ROBEX, desenvolvida por Iglesias *et al.* (2011). Visualmente, os resultados mostram uma remoção completa das informações do crânio. Essa tarefa proporciona uma redução na informação necessária para a caracterização de um paciente como CN, CCL ou DA, visto que, somente os *voxels* da região encefálicas são essenciais para a análise.

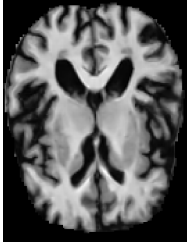


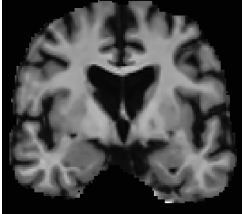


Figura 4.4: Resultado da extração da informação encefálica de uma imagem de RM; (a) Imagem com a informação do crânio e (b) imagem após a remoção do crânio.

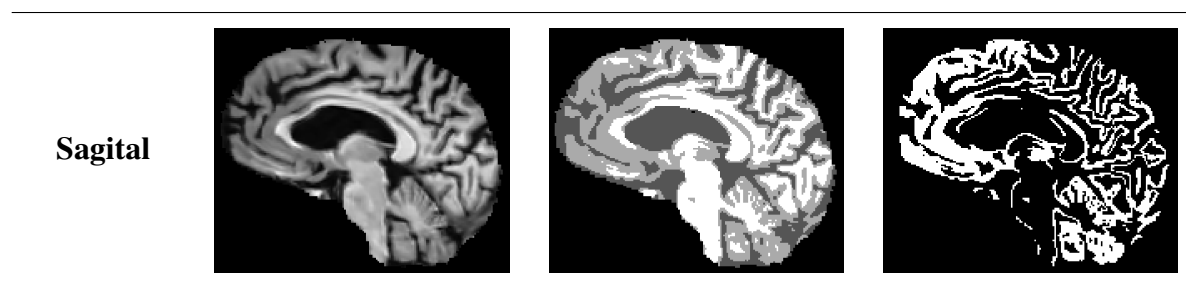


4.1.6 Segmentação dos tecidos do encéfalo

Na Figura 4.5 é exibida uma fatia de uma imagem de RM (coluna “Original”), e essa mesma fatia com tons de cinza fixos para os tecidos SC (cinza claro), SB (branco) e LCR (cinza escuro) (Coluna “SC, SB e LCR”) e imagem contendo apenas o tecido SC na terceira coluna. Como a DA apresenta perda significativa na substância cinzenta (e na substância branca, porém, não será explorado neste trabalho), tanto quanto no encéfalo completo, as imagens de RM do encéfalo completo e com o tecido da SC serão usadas como entrada para as técnicas PCA e KPCA. As características extraídas a partir desses algoritmos serão usadas para classificação e os resultados serão apresentados na seção seguinte.

Figura 4.5: Fatia de uma imagem de RM, segmentada dos tecidos da SB, SC, e LCR e apenas SC.

Visão	Original	SC, SB e LCR	SC
Axial			
Coronal			



4.2 Resultados da classificação e imagens usadas

As subseções a seguir apresentam e discutem os resultados obtidos para as métricas estatísticas do classificador nas classes CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA., utilizando as imagens pré-processadas do encéfalo todo e da região da SC.

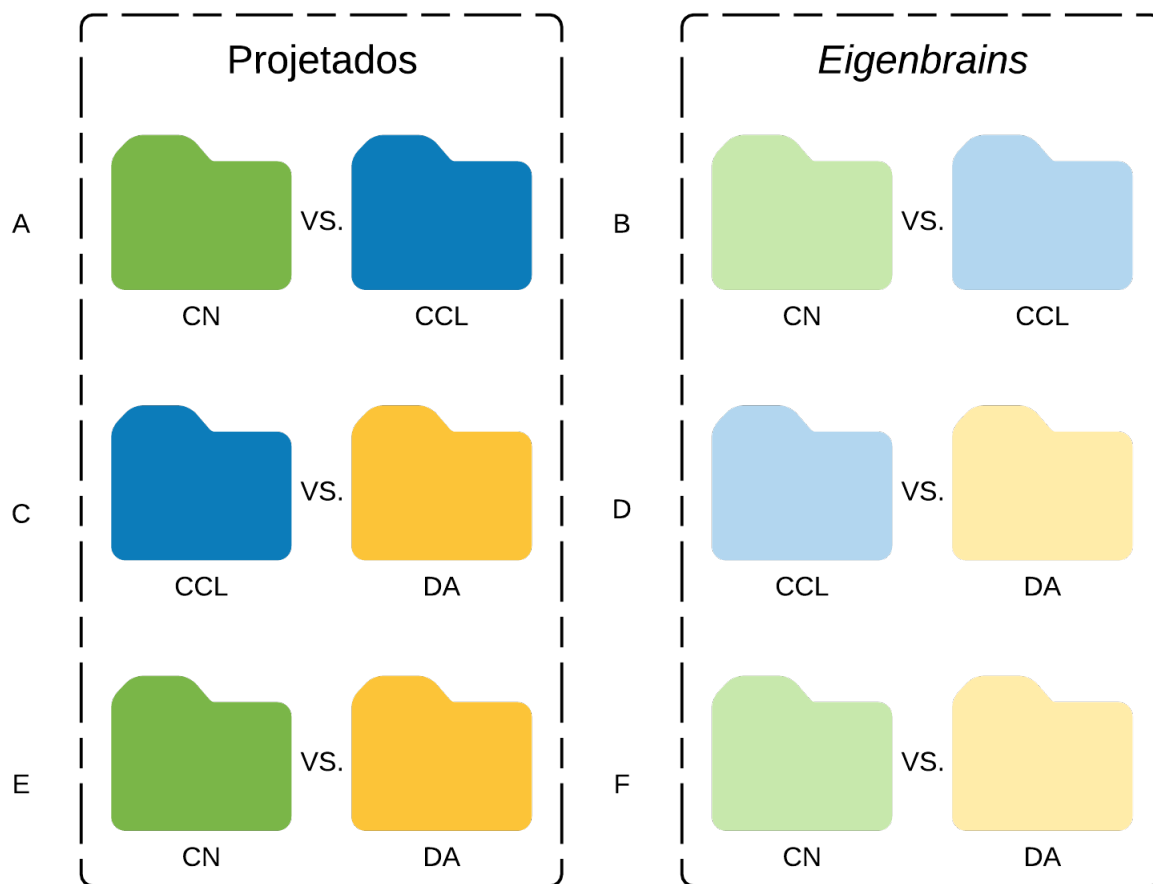
As informações adicionais das imagens selecionadas para os experimentos e dados dos exames clínicos (MMSE *score*) estão apresentadas na Tabela 4.1, onde μ representa a média e σ o desvio padrão das respectivas células, enquanto que os valores entre colchetes representam o menor e maior valor de cada célula. As amostras de imagens da SC são dos mesmos pacientes, apenas com a segmentação supracitada.

Tabela 4.1: Dados clínicos e demográficos para imagens de CN, CCL e DA usadas neste trabalho.

Grupo	Pacientes	Idade ($\mu \pm \sigma$) [extensão]	Sexo (M/F)	MMSE <i>score</i> ($\mu \pm \sigma$) [extensão]
CN	258	73,7 \pm 6,5 [58-90]	140/118	23,2 \pm 2,1 [18-26]
CCL	258	74,7 \pm 8,0 [54-97]	164/94	26,8 \pm 1,9 [25-30]
DA	258	75,4 \pm 8,1 [55-91]	112/142	28,8 \pm 1,2 [25-30]

Diante dessa tabela apresentada, essas imagens foram divididas aleatoriamente em seis grupos, tanto para o encéfalo todo quanto para a SC. Na Figura 4.6 está uma ilustração de como foram organizadas essas divisões. Cada cor (em forma de *folder*) tem 129 amostras de suas respectivas classes, por exemplo, as imagens do grupo A foram projetadas sobre as imagens (*Eigenbrains*) do grupo B para a extração da matriz de pesos de A, sendo o conjunto de imagens CN de A reutilizados no grupo E e o conjunto de imagens CCL de A reutilizados no grupo C, e assim sucessivamente, para cada conjunto de imagens (*folder*) que tem a mesma cor.

Figura 4.6: Organização dos grupos de imagens em projetados sobre os *Eigenbrains* e os grupos com *Eigenbrains*.



As duas próximas subseções apresentam os valores com maior acurácia balanceada, entre os PCs, com imagens da SC (Subseção 4.2.1) e do encéfalo todo (Subseção 4.2.2).

4.2.1 Resultados da classificação utilizando a região da SC

As Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4 apresentam os resultados com os maiores valores de acurácia balanceada obtidos de acordo com a quantidade de *Eigenbrains*, utilizando as imagens da SC. A primeira e a segunda coluna destas tabelas indicam, respectivamente, o tipo de técnica de extração de característica e o *kernel* SVM utilizado. Nas demais colunas são apresentadas, nesta sequência, a acurácia balanceada, sensibilidade, especificidade, precisão, quantidade de *Eigenbrains* utilizados, variância acumulada explicada (relacionada a quantidade de *Eigenbrains* utilizados) e a AUC. Todos os resultados apresentados são valores médios com os respectivos desvios padrões.

Na Tabela 4.2 expõem-se os resultados de CN vs. DA. Os valores (nas linhas) em negrito representam valores com acurácia balanceada maiores ou iguais a 80%, sendo esses valores,

junto às demais métricas, resultados refletindo um panorama bom de classificação. Destes resultados, destaca-se aquele usando a técnica KPCA + RBF com SVM polinomial que, usando 54 *Eigenbrains* representando 25,38% de variância acumulada, resultou em $82,46 \pm 6,78$ de acurácia balanceada, $80,32 \pm 11,03$ de sensibilidade, $84,61 \pm 11,40$ de especificidade, $85,16 \pm 9,80$ de precisão e $0,878 \pm 0,080$ de AUC. Também salienta-se o caso com KPCA + Cossenoidal com SVM sigmoide que, usando 86 *Eigenbrains* representando 44,66% de variância acumulada, resultou em $82,43 \pm 6,04$ de acurácia balanceada, $81,92 \pm 10,67$ de sensibilidade, $82,94 \pm 10,19$ de especificidade, $83,52 \pm 7,77$ de precisão e $0,873 \pm 0,069$ de AUC.

Na Tabela 4.3 são apresentados os resultados da classificação CCL vs. CN. O único valor destacado em negrito nesta tabela representa a situação em que a acurácia balanceada foi maior que 70%, sendo que esse valor, junto com as demais métricas, refletem um panorama razoável de classificação. Esse resultado evidenciado foi obtido para a técnica KPCA + Cossenoidal com SVM polinomial que, usando 30 *Eigenbrains* representando 20,74% da variância acumulada, resultou em $70,03 \pm 11,48$ de acurácia balanceada, $73,58 \pm 13,95$ de sensibilidade, $66,47 \pm 21,49$ de especificidade, $70,90 \pm 13,83$ de precisão e $0,727 \pm 0,133$ de AUC.

Na Tabela 4.4 são apresentados os resultados da classificação CCL vs. DA. Não há valor destacado porque os valores de acurácia balanceada obtidos ficaram abaixo de 70%. Entretanto, o resultado que mais se aproxima de 70% de acurácia balanceada foi usando a técnica KPCA + Sigmoide com SVM com *kernel* RBF que, usando 123 *Eigenbrains* representando 51,62% de variância acumulada, resultou em $68,20 \pm 10,25$ de acurácia balanceada, $61,34 \pm 21,49$ de sensibilidade, $70,44 \pm 18,32$ de especificidade, $69,77 \pm 11,33$ de precisão e $0,646 \pm 0,089$ de AUC.

Tabela 4.2: Resultados com imagens da região da SC para CN vs. DA.

Extração de característica (+ kernel)	kernel SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	N° PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	Linear	80,16 ± 7,57	79,61 ± 10,40	80,70 ± 12,46	81,57 ± 9,28	50	29,93	0,856 ± 0,087
	RBF	77,78 ± 10,33	77,17 ± 14,92	78,39 ± 10,68	77,89 ± 10,06	46	28,29	0,770 ± 0,127
	Sigmoide	82,11 ± 7,68	79,61 ± 11,72	84,61 ± 11,40	84,71 ± 9,35	57	32,73	0,858 ± 0,082
	Polinomial	81,69 ± 7,54	81,08 ± 11,04	82,30 ± 13,78	83,67 ± 10,81	65	35,87	0,887 ± 0,071
KPCA + RBF	Linear	80,54 ± 7,77	79,61 ± 11,48	81,47 ± 10,36	81,65 ± 9,07	50	23,79	0,862 ± 0,092
	RBF	78,65 ± 10,46	78,91 ± 13,79	78,39 ± 14,03	79,19 ± 10,61	49	23,40	0,834 ± 0,113
	Sigmoide	81,31 ± 5,91	81,15 ± 9,56	81,47 ± 10,36	82,30 ± 8,89	53	24,98	0,844 ± 0,101
	Polinomial	82,46 ± 6,78	80,32 ± 11,03	84,61 ± 11,40	85,16 ± 9,80	54	25,38	0,878 ± 0,080
KPCA + Sigmoide	Linear	74,71 ± 4,83	74,29 ± 14,24	75,12 ± 14,23	76,92 ± 9,68	78	54,28	0,790 ± 0,072
	RBF	79,48 ± 8,27	82,11 ± 13,28	76,85 ± 16,43	80,05 ± 11,66	126	71,20	0,863 ± 0,091
	Sigmoide	75,54 ± 8,34	78,20 ± 12,27	72,88 ± 17,25	76,35 ± 12,20	125	70,89	0,788 ± 0,092
	Polinomial	79,42 ± 7,11	79,67 ± 9,87	79,16 ± 12,36	80,52 ± 10,21	128	71,50	0,856 ± 0,104
KPCA + Polinomial	Linear	79,07 ± 7,83	79,67 ± 10,07	78,46 ± 13,67	79,98 ± 10,36	51	40,82	0,860 ± 0,085
	RBF	78,65 ± 9,32	78,84 ± 11,38	78,46 ± 11,30	78,79 ± 10,50	47	58,14	0,824 ± 0,111
	Sigmoide	80,54 ± 4,24	81,92 ± 12,22	79,16 ± 10,26	80,70 ± 6,90	146	57,79	0,820 ± 0,073
	Polinomial	81,76 ± 7,86	81,98 ± 9,45	81,53 ± 12,49	82,75 ± 10,74	55	58,48	0,877 ± 0,086
KPCA + Cossenoidal	Linear	80,19 ± 7,81	81,21 ± 11,23	79,16 ± 14,55	81,35 ± 11,27	120	57,24	0,874 ± 0,078
	RBF	79,42 ± 8,09	80,44 ± 12,24	78,39 ± 16,73	81,04 ± 11,76	121	57,59	0,865 ± 0,090
	Sigmoide	82,43 ± 6,04	81,92 ± 10,67	82,94 ± 10,19	83,52 ± 7,77	86	44,66	0,873 ± 0,069
	Polinomial	81,37 ± 6,79	77,37 ± 12,26	85,38 ± 11,64	85,37 ± 9,86	58	33,44	0,882 ± 0,062

Tabela 4.3: Resultados com imagens da região da SC para CCL vs. CN

Extração de característica (+ kernel)	kernel SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	N° PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	RBF	68,33 ± 10,73	71,85 ± 16,61	64,80 ± 20,76	69,29 ± 12,10	39	25,13	0,71 ± 0,127
	Sigmoide	67,5 ± 11,5	68,2 ± 9,4	66,79 ± 20,78	70,32 ± 14,90	9	9,83	0,726 ± 0,124
	Polinomial	69,48 ± 11,71	70,51 ± 12,36	68,46 ± 18,80	71,31 ± 13,46	11	11,19	0,707 ± 0,132
KPCA + RBF	RBF	67,66 ± 10,66	72,82 ± 15,17	62,5 ± 19,99	67,80 ± 11,60	38	18,96	0,691 ± 0,13
	Sigmoide	69,19 ± 8,37	68,14 ± 12,82	70,25 ± 17,40	72,07 ± 11,31	32	16,49	0,731 ± 0,128
	Polinomial	69,13 ± 11,05	68,97 ± 12,89	68,29 ± 17,25	71,05 ± 12,30	10	6,68	0,726 ± 0,138
KPCA + Sigmoide	RBF	66,85 ± 11,14	72,11 ± 17,22	61,02 ± 14,69	65,65 ± 9,46	25	27,08	0,693 ± 0,151
	Sigmoide	68,17 ± 9,89	71,41 ± 14,09	64,93 ± 18,56	69,04 ± 11,45	37	34,22	0,723 ± 0,128
	Polinomial	69,58 ± 11,03	75,12 ± 11,97	64,03 ± 19,34	69,34 ± 12,04	35	33,11	0,707 ± 0,139
KPCA + Polinomial	RBF	67,56 ± 10,91	70,32 ± 16,43	64,80 ± 19,89	68,78 ± 12,63	39	25,60	0,702 ± 0,130
	Sigmoide	66,50 ± 6,54	66,60 ± 13,93	66,41 ± 13,80	67,52 ± 7,43	31	21,60	0,695 ± 0,116
	Polinomial	68,71 ± 11,45	69,74 ± 11,16	67,69 ± 19,22	70,72 ± 13,61	11	11,19	0,713 ± 0,138
KPCA + Cossenoidal	RBF	66,18 ± 10,43	66,73 ± 14,89	65,64 ± 18,11	67,70 ± 11,10	23	17,29	0,693 ± 0,135
	Sigmoide	68,17 ± 9,59	70,57 ± 10,10	65,76 ± 17,28	68,91 ± 11,41	32	21,69	0,716 ± 0,137
	Polinomial	70,03 ± 11,48	73,58 ± 13,95	66,47 ± 21,49	70,90 ± 13,83	30	20,74	0,727 ± 0,133

Tabela 4.4: Resultados com imagens da região da SC para CCL vs. DA.

Extração de característica (+ kernel)	kernel SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	Nº PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	RBF	66,37 ± 7,59	62,94 ± 17,93	69,80 ± 14,28	68,43 ± 8,75	129	58,97	0,694 ± 0,093
	Sigmoide	65,32 ± 4,56	67,05 ± 11,71	63,58 ± 14,94	66,01 ± 6,63	91	45,37	0,662 ± 0,059
	Polinomial	63,42 ± 11,71	64,03 ± 16,23	62,82 ± 17,73	65,28 ± 15,50	22	17,25	0,666 ± 0,134
KPCA + RBF	RBF	65,89 ± 9,44	61,34 ± 21,49	70,44 ± 18,32	69,77 ± 11,33	123	51,62	0,646 ± 0,089
	Sigmoide	63,42 ± 8,03	62,37 ± 14,03	64,48 ± 17,12	65,66 ± 10,91	67	30,28	0,686 ± 0,107
	Polinomial	65,06 ± 8	62,56 ± 14,73	67,56 ± 12,61	66,67 ± 10,29	20	11,24	0,654 ± 0,099
KPCA + Sigmoide	RBF	68,20 ± 10,25	66,53 ± 14,37	69,87 ± 16,18	71,06 ± 15,10	49	40,66	0,713 ± 0,132
	Sigmoide	61,41 ± 5,43	57,05 ± 14,24	65,76 ± 18,23	69,99 ± 12,98	68	49,45	0,66 ± 0,093
	Polinomial	62,72 ± 9,31	61,02 ± 12,12	64,42 ± 19,40	66,16 ± 14,91	20	23,36	0,677 ± 0,138
KPCA + Polinomial	RBF	66,37 ± 8,15	64,48 ± 19,03	68,26 ± 15,46	67,98 ± 8,94	132	60,02	0,681 ± 0,1
	Sigmoide	63,46 ± 7,85	64,93 ± 11,97	61,98 ± 16,70	65,23 ± 13,71	21	16,75	0,66 ± 0,112
	Polinomial	64,45 ± 8,08	60,70 ± 17,50	68,20 ± 11,64	65,41 ± 7,95	131	59,67	0,676 ± 0,059
KPCA + Cossenoidal	RBF	67,01 ± 9,73	63,52 ± 17,61	70,51 ± 12,83	69,85 ± 14,08	23	17,10	0,733 ± 0,14
	Sigmoide	63,42 ± 11,44	61,60 ± 11,17	65,25 ± 17,82	65,88 ± 15,76	26	18,11	0,671 ± 0,156
	Polinomial	67,40 ± 11,50	65,70 ± 13,22	69,10 ± 17,76	69,84 ± 15,96	21	16,07	0,701 ± 0,126

4.2.2 Resultados da classificação utilizando a região do encéfalo

As Tabelas 4.5, 4.6 e 4.7 apresentam os resultados obtidos do processamento das imagens do encéfalo. A forma de organização e exposição dos resultados segue o mesmo padrão de informações como exposto nas tabelas da seção anterior.

A Tabela 4.5 apresenta os resultados do processamento das imagens do encéfalo para o caso CN vs. DA. Destes resultados, destacam-se os seis com maior acurácia balanceada, evidenciados nas Figuras 4.7 e 4.8 para uma melhor leitura. Nesta figura, o eixo x compreende o tipo extração de característica com o *kernel* utilizado, assim como o *kernel* do SVM, enquanto o eixo y corresponde aos percentuais das métricas estatísticas com o traço que representa o desvio padrão, sendo acima deste traço o valor respectivo com o desvio padrão.

A Tabela 4.6 apresenta os resultados para o caso CCL vs. CN. Destes resultados, apontam-se os três com maior acurácia balanceada média (com valores razoáveis), obtidos com a técnica KPCA + Polinomial com SVM de *kernel* sigmoide, que são: (a) $72,85 \pm 17,71$ de acurácia balanceada, $72,12 \pm 15,41$ de sensibilidade, $73,59 \pm 15,74$ de especificidade, $75,37 \pm 10,39$ de precisão e $0,74 \pm 0,12$ de AUC, obtidos com 13 *Eigenbrains* representando 44,75% da variância acumulada; (b) KPCA + Cossenoidal com SVM de *kernel* RBF nos valores de $73,17 \pm 9,12$ de acurácia balanceada, $75,26 \pm 19,94$ de sensibilidade, $71,29 \pm 13,78$ de especificidade, $73,53 \pm 9,16$ de precisão e $0,74 \pm 0,13$ de AUC, obtidos com 21 *Eigenbrains* representado 32,19% da variância acumulada; e (c) KPCA + Cossenoidal com SVM de *kernel* polinomial nos valores de $71,99 \pm 8,53$ de acurácia balanceada, $70,45 \pm 19,27$ de sensibilidade, $73,53 \pm 16,48$ de especificidade, $75,28 \pm 11,82$ de precisão e $0,74 \pm 0,12$ de AUC, obtidos com 13 *Eigenbrains* representando 25,94% da variância acumulada explicada.

A Tabela 4.7 apresenta os resultados do processamento das imagens do encéfalo para o caso CCL vs. DA. Similarmente a tabela relacionada aos resultados do processamento da região da SC, todos os valores de acurácia balanceada estão abaixo de 70% de acurácia balanceada. Contudo, os resultados que se aproximaram de 70%, foram: KPCA + RBF com SVM de *kernel* sigmoide nos valores de $67,05 \pm 9,59$ de acurácia balanceada, $61,15 \pm 16,72$ de sensibilidade, $72,95 \pm 14,19$ de especificidade, $70,29 \pm 10,55$ de precisão e $0,71 \pm 0,07$ de AUC, obtidos com 19 *Eigenbrains* representando 31,42% da variância acumulada e, por fim, KPCA + Cossenoidal com SVM com *kernel* RBF nos valores de $67,34 \pm 10,15$ de acurácia balanceada, $67,18 \pm 14,97$ de sensibilidade, $67,50 \pm 17,72$ de especificidade, $69,82 \pm 14,26$ de precisão e $0,70 \pm 0,13$ de AUC, obtidos com 34 *Eigenbrains* representando 39,02% da variância acumulada.

Figura 4.8: Resultados com maior acurácia balanceada média para CN vs. DA utilizando imagens do encéfalo.

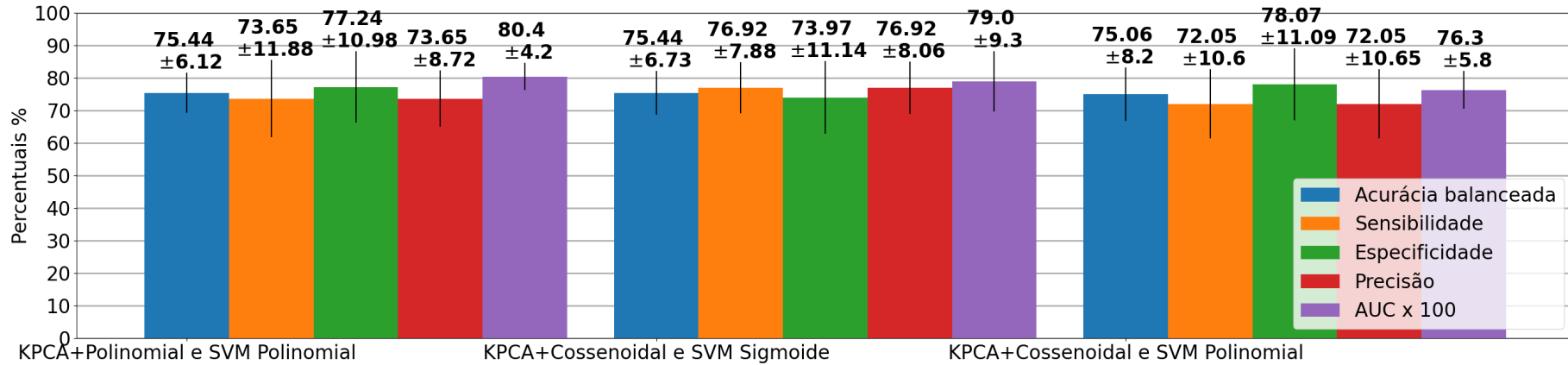


Figura 4.7: Resultados com maior acurácia balanceada média para CN vs. DA utilizando imagens do encéfalo.

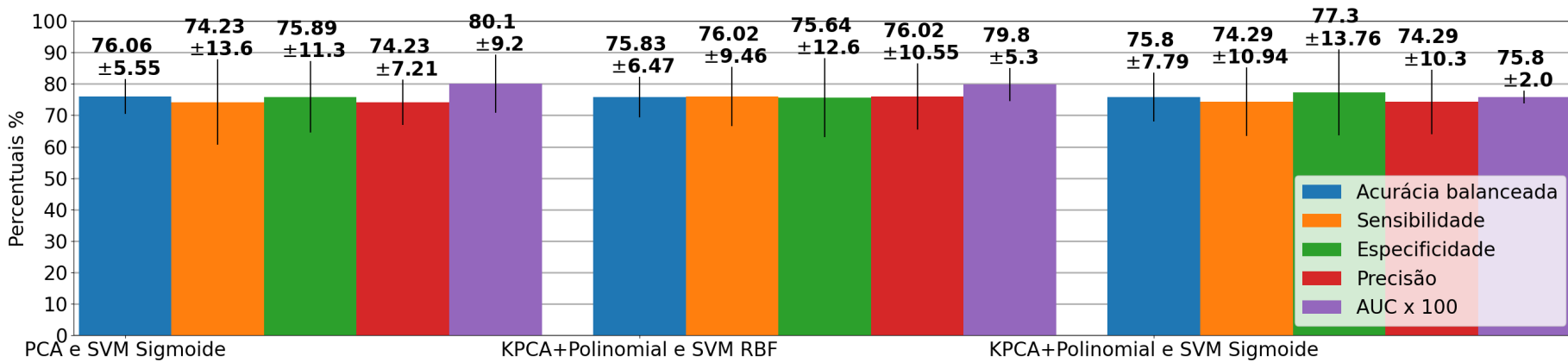


Tabela 4.5: Resultados com imagens da região do encéfalo para CN vs. DA.

Extração de característica (+ kernel)	kernel SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	Nº PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	Linear	73,97 ± 7,97	70,89 ± 20,34	75,89 ± 15,30	76,12 ± 8,98	31	55,65	0,794 ± 0,088
	RBF	72,33 ± 8,04	76,47 ± 11,27	68,20 ± 13,95	71,52 ± 9,89	89	74,27	0,734 ± 0,143
	Sigmoide	75,06 ± 5,55	74,23 ± 13,60	75,89 ± 11,30	76,35 ± 7,21	55	64,59	0,801 ± 0,092
	Polinomial	73,87 ± 9,36	72,56 ± 12,57	75,19 ± 18,13	76,56 ± 12,15	92	75,01	0,747 ± 0,117
KPCA + RBF	Linear	73,01 ± 9,11	75,32 ± 14,57	70,75 ± 11,42	72,40 ± 9,54	29	38,47	0,753 ± 0,070
	RBF	72,76 ± 4,31	73,52 ± 7,33	71,41 ± 9,58	72,50 ± 6,13	62	52,24	0,768 ± 0,054
	Sigmoide	72,17 ± 11,44	71,85 ± 11,37	72,50 ± 17,23	73,53 ± 12,90	67	54,10	0,759 ± 0,067
	Polinomial	72,91 ± 8,46	73,58 ± 16,91	72,24 ± 6,96	72,07 ± 6,25	28	37,99	0,758 ± 0,077
KPCA + Sigmoide	Linear	72,05 ± 10,21	68,58 ± 14,32	75,51 ± 12,53	74,14 ± 12,26	35	73,99	0,762 ± 0,105
	RBF	71,25 ± 8,34	68,58 ± 14,80	73,91 ± 13,47	73,17 ± 9,64	43	78,89	0,733 ± 0,111
	Sigmoide	69,13 ± 6,05	66,08 ± 9,51	72,17 ± 11,64	71,43 ± 8,90	12	50,12	0,652 ± 0,109
	Polinomial	71,31 ± 10,73	66,08 ± 10,22	76,53 ± 17,66	75,70 ± 13,86	38	75,96	0,723 ± 0,104
KPCA + Polinomial	Linear	74,96 ± 6,92	72,92 ± 9,96	77,24 ± 10,98	76,82 ± 9,75	58	65,55	0,792 ± 0,052
	RBF	75,83 ± 6,47	76,02 ± 9,46	75,64 ± 12,60	76,90 ± 10,55	59	65,87	0,798 ± 0,053
	Sigmoide	75,80 ± 7,79	74,29 ± 10,94	77,30 ± 13,76	77,76 ± 10,30	162	88,92	0,758 ± 0,092
	Polinomial	75,44 ± 6,12	73,65 ± 11,88	77,24 ± 10,98	77,23 ± 8,72	56	65,55	0,804 ± 0,042
KPCA + Cossenoidal	Linear	74,87 ± 7,78	74,35 ± 8,73	75,38 ± 11,45	75,72 ± 10,06	27	36,78	0,775 ± 0,082
	RBF	74,93 ± 6,43	74,42 ± 10,68	75,44 ± 12,61	76,42 ± 10,84	27	36,78	0,793 ± 0,075
	Sigmoide	75,44 ± 6,73	76,92 ± 7,88	73,97 ± 11,14	75,11 ± 8,06	28	37,37	0,790 ± 0,093
	Polinomial	75,06 ± 8,2	72,05 ± 10,60	78,07 ± 11,09	77,27 ± 10,65	58	51,30	0,763 ± 0,058

Tabela 4.6: Resultados com imagens da região do encéfalo para CN vs. CCL.

Extração de característica (+ <i>kernel</i>)	<i>kernel</i> SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	Nº PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	RBF	69,32 ± 9,57	71,41 ± 17,12	67,24 ± 17,49	71,35 ± 13,48	20	50,25	0,71 ± 0,13
	Sigmoide	70,42 ± 8,80	64,42 ± 18,47	76,41 ± 14,50	75,19 ± 11,43	8	41,45	0,73 ± 0,11
	Polinomial	70,38 ± 10,85	68,14 ± 18,17	72,63 ± 13,50	72,01 ± 11,07	10	43,43	0,71 ± 0,13
KPCA + RBF	RBF	71,54 ± 5,78	71,28 ± 17,94	71,79 ± 10,63	73,03 ± 6,47	12	28,90	0,73 ± 0,07
	Sigmoide	68,56 ± 6,79	65,19 ± 17,84	71,92 ± 13,38	71,06 ± 8,98	11	28,15	0,71 ± 0,10
	Polinomial	71,22 ± 6,99	71,99 ± 18,16	70,45 ± 16,74	73,30 ± 9,60	18	32,76	0,73 ± 0,11
KPCA + Sigmoide	RBF	65,29 ± 8,09	62,63 ± 15,48	67,95 ± 13,09	66,85 ± 8,38	20	60,32	0,66 ± 0,11
	Sigmoide	68,11 ± 8,17	69,92 ± 15,23	66,60 ± 13,20	68,69 ± 8,71	42	79,03	0,72 ± 0,11
	Polinomial	71,19 ± 7,44	69,55 ± 15,92	72,82 ± 10,85	75,68 ± 7,40	50	83,08	0,72 ± 0,10
KPCA + Polinomial	RBF	68,56 ± 10,29	70,64 ± 18,69	66,47 ± 18,86	71,05 ± 13,93	20	49,32	0,71 ± 0,13
	Sigmoide	72,85 ± 7,71	72,12 ± 15,41	73,59 ± 15,74	75,37 ± 10,39	13	44,75	0,74 ± 0,12
	Polinomial	70,38 ± 10,85	68,14 ± 18,17	72,63 ± 13,50	72,01 ± 11,07	10	42,24	0,73 ± 0,11
KPCA + Cossenoidal	RBF	73,17 ± 9,12	75,26 ± 19,94	71,09 ± 13,78	73,53 ± 9,16	21	32,19	0,74 ± 0,13
	Sigmoide	69,07 ± 12,22	70,58 ± 14,85	67,56 ± 17,69	69,80 ± 15,23	69	54,38	0,71 ± 0,13
	Polinomial	71,99 ± 8,53	70,45 ± 19,27	73,53 ± 16,48	75,28 ± 11,82	13	25,94	0,74 ± 0,12

Tabela 4.7: Resultados com imagens da região do encéfalo para CCL vs. DA.

Extração de característica (+ <i>kernel</i>)	<i>kernel</i> SVM	Acurácia balanceada %	Sensibilidade %	Especificidade %	Precisão %	Nº PCs	Var. acumulada %	AUC
PCA	RBF	64,17 ± 9,76	61,54 ± 18,76	66,79 ± 20,83	66,93 ± 12,86	98	74,65	0,63 ± 0,09
	Sigmoide	65,61 ± 7,07	64,62 ± 14,65	66,60 ± 13,94	66,91 ± 9,54	77	69,04	0,69 ± 0,08
	Polinomial	65,42 ± 8,29	65,04 ± 15,00	65,19 ± 17,51	68,29 ± 13,55	31	52,98	0,71 ± 0,07
KPCA + RBF	RBF	63,53 ± 8,22	63,40 ± 14,38	63,65 ± 12,24	63,80 ± 7,60	51	76,05	0,67 ± 0,11
	Sigmoide	67,05 ± 9,59	61,15 ± 16,72	72,95 ± 14,19	70,29 ± 10,55	19	31,42	0,71 ± 0,07
	Polinomial	63,94 ± 10,51	60,38 ± 19,04	67,50 ± 11,68	64,52 ± 12,75	10	52,61	0,64 ± 0,11
KPCA + Sigmoide	RBF	64,10 ± 10,06	62,24 ± 18,29	65,96 ± 13,27	64,71 ± 11,51	53	79,64	0,66 ± 0,07
	Sigmoide	57,63 ± 8,56	57,88 ± 13,62	57,37 ± 15,04	57,78 ± 8,15	68	85,67	0,57 ± 0,09
	Polinomial	62,40 ± 7,29	68,01 ± 14,27	56,79 ± 19,03	62,28 ± 8,33	68	85,67	0,58 ± 0,09
KPCA + Polinomial	RBF	65,53 ± 4,25	69,55 ± 16,62	57,50 ± 16,73	63,06 ± 5,61	31	52,98	0,65 ± 0,07
	Sigmoide	66,12 ± 6,56	67,82 ± 13,03	64,42 ± 11,32	65,89 ± 6,18	125	80,87	0,67 ± 0,09
	Polinomial	63,97 ± 7,07	68,14 ± 15,84	59,81 ± 20,43	65,20 ± 9,65	120	79,79	0,68 ± 0,08
KPCA + Cossenoidal	RBF	67,34 ± 10,15	67,18 ± 14,97	67,50 ± 17,72	69,82 ± 14,26	34	39,02	0,70 ± 0,13
	Sigmoide	64,58 ± 10,31	64,87 ± 15,00	64,29 ± 16,66	65,92 ± 10,95	28	35,86	0,68 ± 0,12
	Polinomial	64,13 ± 6,14	63,27 ± 7,74	65,00 ± 16,18	66,43 ± 10,73	85	59,39	0,72 ± 0,07

4.3 Discussão dos resultados

Esta seção apresentará uma análise e discussão comparativa dos resultados para CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA, utilizando imagens das regiões da SC e do encéfalo, junto aos demais trabalhos levantados no Capítulo 2.

4.3.1 Escolha do classificador

Os resultados apresentados com o SVM são comparáveis e por muitas vezes superiores aos obtidos por outros algoritmos de aprendizado, como as Redes Neurais Artificiais (RNAs) (HAYKIN; NETWORK, 2004; BRAGA, 2000). Perante os trabalhos selecionados (Capítulo 2), mesmo com as críticas expostas, o trabalho do Zhang *et al.* (2016) o SVM resultou em um desempenho melhor do que RNA. Diante dessas evidências e com os altos valores das métricas estatísticas, o SVM demonstrou-se um algoritmo eficiente para os solucionar os problemas de classificação binária do trabalho desenvolvido.

4.3.2 Multi-rótulo

Mesmo sendo possível uma estratégia multi-rótulo (*one-vs-all* ou *one-vs-one*), diante da leitura dos trabalhos relacionados (Capítulo 2) apenas o artigo de Zhang, Wang e Dong (2014) propôs essa abordagem. Considerando que os valores das acurácias médias apresentadas, 74% e 80%, respectivamente, foram inferiores aos valores de acurácias médias nas demais abordagens binárias. Adicionalmente a essa problemática, há uma inerente dificuldade da classe CCL em distinguir-se da classe CN e DA – devido a pertencer a uma classe intermediária. Dessa forma, optou-se por uma estratégia de classificação binária com a intenção de um melhor desempenho.

4.3.3 Substância branca

Outro fator, que faz parte da discussão, refere-se a possibilidade do uso da região da SB sobre a metodologia desse trabalho. Considerando que a região da SB também pode ser usada para o propósito deste trabalho, devido as perdas características da DA, diante da leitura dos trabalhos relacionados (Capítulo 2), apenas o trabalho desenvolvido por Khedher *et al.* (2015), enquanto que os trabalhos de Salvatore *et al.* (2015), Alam, Kwon e Initiative (2017), Zhang, Wang e Dong (2014) utilizaram a região da SC em suas metodologias, sendo os trabalhos que usaram a região da SC obtiveram um desempenho melhor em comparação ao qual utilizou

região da SB. Sendo assim, optou-se por utilizar a região da SC com a intenção de um melhor desempenho na classificação.

4.3.4 Achados

Este trabalho contribuiu para a exploração da aplicação direta da técnica KPCA para a classificação de imagens de RM do cérebro (na região do encéfalo e da SC), para os casos CN, CCL e DA. Mesmo que no levantamento bibliográfico tenha sido encontrado dois trabalhos próximos a este, tais trabalhos, não aplicaram diretamente ao conjunto de imagens ou não utilizaram o resultante dessa técnica (KPCA) de extração de característica (matriz de pesos) para a classificação. Em suma, o trabalho de Sarwinda e Arymurthy (2013) extraiu textura das imagens de RM para aplicar o KPCA, enquanto o trabalho de Alam, Kwon e Initiative (2017) aplicou LDA sobre as bases de projeções do KPCA. Além disso, tais trabalhos apenas utilizaram o *kernel* Gaussiano (RBF), enquanto este trabalho aplicou quatro diferentes funções *kernels*, além do próprio PCA, e utilizou as resultantes dessas técnicas de extração de características e seus rótulos para o procedimento de classificação.

Uma outra preocupação, foi identificar que, para os materiais e métodos empregados, o percentual de variância explicada acumulada é um índice imediato de qualidade de ajuste dos dados relacionado a técnica de transformação aplicada, como foi dito por Lorenzo-Seva (2013). Utilizar um alto percentual de variância explicada acumulada, necessariamente, não garante o melhor desempenho do classificador. Nas classificações CN vs. DA realizadas, nas quais exploramos todos os 258 PCs, ou seja, 100% da variância acumulada explicada de cada transformação, nenhum dos resultados destacados (com maior acurácia balanceada média) foi utilizando todos os 258 PCs. Nesses procedimentos de classificações, em sua maioria, obtiveram a maior acurácia balanceada média utilizando abaixo de 150 PCs.

4.3.5 Contribuições da pesquisa

Na realização desta pesquisa, prezamos por seguir as melhores práticas de como elaborar métodos de classificação de imagens. Primeiro, a seleção das amostras foi realizada de maneira aleatória com o critério do balanceamento das classes entre os grupos (como explicado na Seção 3.4 e ilustrado na Figura 4.6). Segundo, não foi usado nenhum critério de exclusão de idade, além do que o protocolo da ADNI já realiza, nem tão pouco a inclusão de amostras de pacientes apenas destros. Em contraste, todos os trabalhos em que o Zhang *et al.* (2016), Zhang, Wang e Dong (2014), Zhang *et al.* (2015) (autores com trabalhos similares ao desenvolvido nesta

pesquisa), usaram critérios exclusão de idade e de pacientes destros. Em outro trabalho, o de Alam, Kwon e Initiative (2017), os autores selecionam um intervalo de idade (de 70 até 85) como critério de inclusão dos dados.

Apresentar uma distribuição aleatória e mais inclusiva, indica estar mais próximo da diversidade de amostras encontradas na prática clínica. Entretanto, o problema enfrentado dessa seleção inclusiva de amostras foi um percentual de desvio padrão maior do que nos trabalhos relacionados. Possivelmente, amostras de pacientes com idade menor que 60 anos com Alzheimer – identificados como saudáveis (falso negativo) – e pacientes mais velhos (cerca de 90 anos) saudáveis – identificados como Alzheimer (falso positivo) – foram classificados erroneamente em maior número. No primeiro caso, a atrofia e a perda de massa cinzenta da doença não são severas (ainda) e no segundo caso há atrofia e perda da massa cinzenta resultante do envelhecimento cognitivo natural. Em ambos os casos, a interpretação dos casos é bastante dificultada.

Outro aspecto positivo desta pesquisa é o fato da proposta do uso do KPCA ter apresentado ótimos resultados de Acurácia Balanceada, valores entre de 70 e 82%.

4.3.6 Comparação com trabalhos relacionados

Diante dos resultados sumarizados nas tabelas apresentadas na Seção 2.4, cabe uma ressalva quando comparados aos resultados das tabelas apresentadas na Subseção 4.2.2 e 4.2.1. Os trabalhos do Zhang e seus colegas (ZHANG *et al.*, 2016; ZHANG; WANG; DONG, 2014; ZHANG *et al.*, 2015) utilizaram um banco de imagens diferente, o qual não apresentava protocolos bem estabelecidos como o da ADNI. Além disso, essa base possui limitações quanto à quantidade de amostras, conforme discutidos na discussão realizada na Subseção 2.2.2.

Embora o trabalho de Khedher *et al.* (2015), que também utilizou a técnica PCA e imagens da ADNI, ter obtido valores maiores na classificação das imagens que o deste estudo, o nosso método foi aplicado a uma quantidade muito maior de imagens e utilizou um grupo diferente de imagens para a obtenção das bases de projeções, evitando, assim, um possível viés em relação ao uso das mesmas imagens para a obtenção dos *Eigenbrains* e para a obtenção dos pesos determinados pelas projeções.

Em relação ao trabalho de Salvatore *et al.* (2015), que também utilizou PCA e imagens da ADNI, foi possível comparar apenas o resultado da classificação CN vs. DA, pelo fato das duas demais classificações (CCLc vs. CN e CCLnc vs. CCLc) apresentarem objetivos diferentes aos desta pesquisa. A acurácia balanceada média apresentada por esses autores para CN vs. DA foi

de $76\% \pm 11$, que está abaixo de vários dos resultados obtidos neste estudo, incluindo todos os resultados utilizando PCA e imagens da SC expostos na Tabela 4.2.

Para o KPCA, ambos os trabalhos publicados na literatura (SARWINDA; ARYMURTHY, 2013; ALAM; KWON; INITIATIVE, 2017) utilizaram a base da ADNI, porém, ao contrário dos trabalhos similares que aplicaram PCA diretamente às imagens e utilizaram a redução de dimensionalidade dos vetores de atributos para classificação, os trabalhos que aplicaram KPCA optaram por caminhos metodológicos distintos.

O trabalho de Sarwinda e Arymurthy (2013) não pré-processou o conjunto de imagens utilizado, contrariando os demais trabalhos relacionados. Esses autores justificam essa decisão com o argumento de que pré-processar as imagens de RM destruiria as informações de textura. Essa abordagem levanta a possibilidade da interferência do *bias field* e ruído nas características extraídas das imagens, podendo, inclusive alterar os resultados obtidos no trabalho.

Já no trabalho desenvolvido por Alam, Kwon e Initiative (2017), os autores não apresentam uma justificativa para a seleção das amostras apenas na faixa etária de 70 a 85 anos. Embora esse procedimento possa ter sido usado visando a faixa etária com maior número de imagens, esse fato limita os resultados apenas para esse pequeno intervalo. Mesmo assim, a acurácia balanceada média obtida para o caso CCL vs. DA usando o nosso método, KPCA e imagens da SC, foi superior aos trabalhos desses autores.

Apesar dos esforços, o desempenho dos resultados (Tabelas 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 e 4.7) ficaram abaixo da maioria dos trabalhos relacionados (Tabelas 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4), exceto o de Alam, Kwon e Initiative (2017).

4.3.7 Interpretação dos resultados destacados

No aspecto relativo ao tipo de região (encéfalo ou SC) para os resultados CN vs. DA apresentados nas Tabelas 4.5 e 4.2, quase todas as métricas estatísticas apontam que o desempenho dos classificadores foi melhor quando as imagens da região da SC foram utilizadas. Dos resultados apresentados nessas tabelas, ressaltam-se os dois com maior acurácia balanceada média, que são: o KPCA+RBF com SVM de *kernel* polinomial e o KPCA+Cossenoidal com SVM de *kernel* sigmoide, ambos utilizando imagens da região da SC. Esse fato indica que o uso da região SC para a extração de características para a classificação CN vs. DA foi um fator relevante nesta pesquisa.

Para os resultados CCL vs. CN, Tabela 4.3 utilizando imagens da região da SC e Tabela 4.6 para as imagens da região do encéfalo, a maioria das métricas estatísticas indicam que o

desempenho do classificador foi melhor utilizando as imagens da região toda do encéfalo. Dos resultados apresentados nas tabelas, evidenciam-se os três com maior acurácia balanceada média, que foram: o KPCA+Cossenoidal com SVM de *kernel* RBF, o KPCA+Polinomial e SVM de *kernel* sigmoide e o KPCA+Cossenoidal com SVM de *kernel* polinomial. Esses resultados indicam que as informações extraídas da região do encéfalo expressam maior diferenciação entre as classes CCL e CN que as extraídas da SC.

Para os resultados CCL vs. DA, Tabela 4.4 utilizando imagens da região da SC e Tabela 4.7 para as imagens da região do encéfalo, os resultados obtidos foram pouco expressivos, o que ilustra a grande dificuldade da discriminação entre essas classes.

Outro fator importante, contido na coluna de variância acumulada explicada das tabelas, em relação da quantidade de *Eigenbrains* destas tabelas foi que, geralmente, os resultados apontaram pouca informação (variância acumulada explicada) contida nas matrizes de peso para alcançar o maior valor de acurácia balanceada (relacionada a quantidade *Eigenbrains*) de cada resultado. Especificamente, com exceção do resultado KPCA+Polinomial com SVM de *kernel* sigmoide utilizando imagens da região do encéfalo para o caso CN vs. DA com 88,92% de variância acumulada explicada, os demais resultados destacados apresentaram valores abaixo de 66% de variância acumulada explicada. Essa informação indica que, na maioria dos casos, não é necessário utilizar toda informação expressada nas matrizes de peso para obter a melhor acurácia balanceada média.

4.4 Considerações finais

Este capítulo apresentou e discutiu os resultados obtidos utilizando a abordagem proposta e desenvolvida durante este trabalho de Mestrado. Foram apresentados os resultados das etapas de pré-processamento das imagens e resultados da classificação utilizando imagens de RM e SC para as classes CN vs. DA, CCL vs. DA e CCL vs. CN. Os experimentos mostram que: (i) os melhores resultados obtidos foram para o caso CN vs. DA e usando imagens da SC; (ii) os melhores resultados para o caso CCL vs. CN foram alcançados usando a imagem completa do encéfalo; e (iii) os resultados para o caso CCL vs. DA não foram satisfatórios em nenhum experimento executado. No capítulo seguinte serão apresentadas as conclusões finais deste trabalho.

Capítulo 5

CONCLUSÕES FINAIS

Este capítulo sumariza as conclusões finais deste trabalho, enumerando as principais contribuições e ideias para trabalhos futuros e indicando os trabalhos submetidos para publicação.

5.1 Conclusões

Este trabalho propôs e desenvolveu uma abordagem utilizando extração de características para diferentes funções *kernels* do KPCA com o objetivo da classificação das imagens nas classes CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA. A motivação para a elaboração deste trabalho surgiu a partir da crescente demanda por técnicas de abordagens computacionais automáticas que proporcionassem maior agilidade e confiabilidade na tarefa de analisar imagens de exames, objetivando o diagnóstico de doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, em que, em geral, a atrofia cerebral e a perda de massa cinzenta são importantes biomarcadores dessas doenças. O desenvolvimento de métodos automáticos é de grande importância devido às limitações existentes para a análise puramente visual e do aumento significativo do número de imagens volumétricas que necessitam ser analisadas pelos especialistas.

A abordagem proposta para alcançar esse objetivo envolveu o desenvolvimento de técnicas de projeções lineares e não lineares e classificadores SVM aplicados para a classificação binária de imagens de RM (da região do encéfalo e da SC) nos seguintes casos: CN vs. CCL, CCL vs. DA e CN vs. DA. As bases de projeções foram criadas a partir de um primeiro conjunto aleatório de imagens pré-processadas, sendo estas submetidas a distintas funções *kernels*. Um segundo conjunto de imagens foi criado, via seleção aleatória, sem repetição e sobreposição, com o conjunto anterior e as imagens foram projetadas nas bases de projeções criadas anteriormente e, após a redução de dimensionalidade, os pesos das projeções compuseram os atributos

de entrada para os classificadores SVM. Os classificadores SVMs também foram aplicados com diferentes *kernels* sobre as matrizes de peso geradas dos KPCA e PCA. A avaliação dos resultados se deu via validação cruzada com várias métricas estatísticas sendo calculadas para avaliar o desempenho de classificação.

Os resultados obtidos demonstram que a abordagem adotada foi capaz de distinguir muito bem os casos CN vs. DA, com altos valores das métricas estatísticas apuradas para diferentes *kernels*, com os maiores valores de classificação ($82,46 \pm 6,78$ de acurácia balanceada, $80,32 \pm 11,03$ de sensibilidade, $84,61 \pm 11,40$ de especificidade, $85,16 \pm 9,80$ de precisão e $0,878 \pm 0,080$ de AUC) alcançados utilizando imagens da região da SC com KPCA + RBF e SVM de *kernel* polinomial. Os resultados também apontam que a abordagem foi capaz de distinguir razoavelmente bem os casos CCL vs. CN, com os maiores valores de classificação ($73,17 \pm 9,12$ de acurácia balanceada, $75,26 \pm 19,94$ de sensibilidade, $71,29 \pm 13,78$ de especificidade, $73,53 \pm 9,16$ de precisão e $0,74 \pm 0,13$ de AUC) obtidos utilizando imagens da região completa do encéfalo com KPCA + Cossenoidal e SVM de *kernel* RBF. Finalmente, para o caso CCL vs. DA, o método desenvolvido não obteve resultados satisfatórios de classificação.

5.2 Principais contribuições

As principais contribuições deste trabalho foram:

- Aplicação e avaliação das técnicas de projeção PCA e KPCA, com diferentes *kernels*, aplicadas para a extração de características de imagens de RM - regiões de substância cinzenta e do encéfalo todo;
- Estudo sobre o desempenho de classificadores SVMs usando diferentes combinações de técnicas de extração de características, avaliadas usando a informação da variância acumulada.

5.3 Sugestões para trabalhos futuros

Com base no que foi desenvolvido neste trabalho, como trabalho futuro seria interessante avaliar a metodologia investigada neste estudo usando também as regiões de substância branca das imagens de RM.

5.4 Trabalho em preparação para publicação

O seguinte trabalho está em fase final de escrita para ser submetido para uma conferência da área:

- ARAÚJO, M. R. M. FERRARI, R. J. “Assessment of PCA and kernel PCA projections for the classification of 3-D MR images in Alzheimer’s disease”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, H.; WILLIAMS, L. J. Principal Component Analysis. *Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics*, v. 2, n. 4, p. 433–459, 2010.

ABE, S. *Support vector machines for pattern classification*. London, UK: Springer, 2005. (Advances in Computer Vision and Pattern Recognition, v. 2).

ALAM, S.; KWON, G.-R.; INITIATIVE, A. D. N. Alzheimer disease classification using KPCA, LDA, and multi-kernel learning SVM. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, Wiley Online Library, v. 27, n. 2, p. 133–143, 2017.

ÁLVAREZ, I.; GÓRRIZ, J. M.; RAMÍREZ, J.; SALAS-GONZALEZ, D.; LÓPEZ, M.; PUNTONET, C.; SEGOVIA, F. Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machines. *Electronics Letters*, v. 45, n. 7, p. 342–343, 2009.

Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*. London, United Kingdom, 2019.

American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Fifth. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Artmed Editora, 2014.

Associação Brasileira de Alzheimer. *Fatores de risco*. Agosto 2019. Disponível em: <<http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/fatores-de-risco/>>. Acessado em 23 de Agosto de 2019.

Associação Brasileira de Alzheimer. *O que é Alzheimer?* Agosto 2019. Disponível em: <<http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>>. Acessado em 23 de Agosto de 2019.

AZEVEDO-MARQUES, P. M. de. Computer-aided diagnosis in radiology. *Radiologia Brasileira*, v. 34, n. 5, p. 285–293, 2001.

BARNES, D. E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 10, n. 9, p. 819–828, 2011.

BERNSTEIN, M. A.; KING, K. F.; ZHOU, X. J. *Handbook of MRI pulse sequences*. First. Massachusetts, USA: Elsevier, 2004.

BISHOP, C. M. *Pattern recognition and machine learning*. London, UK: Springer, 2006.

BLENNOW, K.; HAMPEL, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, v. 2, n. 10, p. 605 – 613, 2003.

- BLOCH, F.; HANSEN, W.; PACKARD, M. Physics nobel price 1952. *Phys. Rev*, v. 69, p. 127, 1946.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain pathology*, Wiley Online Library, v. 1, n. 3, p. 213–216, 1991.
- BRAGA, A. d. P. *Redes neurais artificiais: teoria e aplicações*. First. Rio de Janeiro, Brazil: Livros Técnicos e Científicos, 2000.
- BROWN, M. A.; SEMELKA, R. C. *MRI: basic principles and applications*. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2011.
- BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M.-Y. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nature reviews Drug discovery*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 10, p. 783, 2009.
- BUADES, A.; COLL, B.; MOREL, J.-M. A non-local algorithm for image denoising. In: IEEE. *2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'05)*. San Diego, CA, USA, 2005. v. 2, p. 60–65.
- BUSHBERG, J. T.; BOONE, J. M. *The essential physics of medical imaging*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- CRISTIANINI, N.; SHAW-TAYLOR, J. *et al. An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods*. Cambridge, UK: Cambridge university press, 2000.
- DAMASCENO, B. P. Envelhecimento cerebral: o problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, SciELO Brasil, 1999.
- DU, A.; SCHUFF, N.; AMEND, D.; LAAKSO, M.; HSU, Y.; JAGUST, W.; YAFFE, K.; KRAMER, J.; REED, B.; NORMAN, D. *et al.* Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 71, n. 4, p. 441–447, 2001.
- FERREIRA, S. I. C. *Relaxometria no estudo da doença de Parkinson*. Tese (Doutorado) — Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2013.
- FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; FORLENZA, O.; DIASTOSTA, E.; SILVA, A. B. da; JUNIOR, E. H.; MAGALDI, R. M. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia*, Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento, v. 5, n. 1, p. 5–10, 2011.
- FUNG, G.; STOECKEL, J. SVM feature selection for classification of SPECT images of Alzheimer's disease using spatial information. *Knowledge and Information Systems*, v. 11, n. 2, p. 243–258, 2007.
- GÉRON, A. *Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems*. Champaign, USA: O'Reilly Media, 2019.
- GIANNAKOPOULOS, P.; KOVARI, E.; HERRMANN, F. R.; HOF, P. R.; BOURAS, C. Interhemispheric distribution of Alzheimer disease and vascular pathology in brain aging. *Stroke*, Am Heart Assoc, v. 40, n. 3, p. 983–986, 2009.

GISPERT, J. D.; REIG, S.; PASCAU, J.; VAQUERO, J. J.; GARCÍA-BARRENO, P.; DESCO, M. Method for bias field correction of brain T1-weighted magnetic resonance images minimizing segmentation error. *Human brain mapping*, Wiley Online Library, v. 22, n. 2, p. 133–144, 2004.

GOSSUIN, Y.; HOCQ, A.; GILLIS, P.; VUONG, Q. L. Physics of magnetic resonance imaging: from spin to pixel. *Journal of Physics D: Applied Physics*, IOP Publishing, v. 43, n. 21, p. 213001, 2010.

GUDBJARTSSON, H.; PATZ, S. The Rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic resonance in medicine*, v. 34, n. 6, p. 910–914, 1995.

GUO, X.; WANG, Z.; LI, K.; LI, Z.; QI, Z.; JIN, Z.; YAO, L.; CHEN, K. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer’s disease. *Neuroscience Letters*, v. 468, n. 2, p. 146 – 150, 2010. ISSN 0304-3940.

GUO, Z.; ZHANG, L.; ZHANG, D. A completed modeling of local binary pattern operator for texture classification. *IEEE transactions on image processing*, v. 19, n. 6, p. 1657–1663, 2010.

GUPTA, Y.; LEE, K. H.; CHOI, K. Y.; LEE, J. J.; KIM, B. C.; KWON, G. R.; DEMENTIA, N. R. C. for; INITIATIVE, A. D. N. Early diagnosis of Alzheimer’s disease using combined features from voxel-based morphometry and cortical, subcortical, and hippocampus regions of MRI T1 brain images. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 14, n. 10, p. e0222446, 2019.

HALLE, M.; TALOS, I.; JAKAB, M.; MAKRIS, N.; MEIER, D.; WALD, L.; FISCHL, B.; KIKINIS, R. Multi-modality mri-based atlas of the brain. *SPL, Boston, MA*, 2013.

HAYKIN, S.; NETWORK, N. A comprehensive foundation. *Neural networks*, v. 2, n. 2004, p. 41, 2004.

IGLESIAS, J. E.; LIU, C.-Y.; THOMPSON, P. M.; TU, Z. Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 30, n. 9, p. 1617–1634, 2011.

Instituto Alzheimer Brasil. *Diagóstico de Demência e Doença de Alzheimer – Novos critérios*. Agosto 2019. Disponível em: <http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/demencias-detalhes-Instituto_Alzheimer_Brasil/36/diagnostico_de_demencia_e_doenca_de_alzheimer_-_novos_criterios>. Acessado em 28 de Agosto de 2019.

Instituto Alzheimer Brasil. *Fatores de risco e de proteção*. Agosto 2019. Disponível em: <http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/demencias-detalhes-Instituto_Alzheimer_Brasil/34/fatores_de_risco_e_de_protecao>. Acessado em 23 de Agosto de 2019.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação*. Julho 2015. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acessado em 22 de Junho de 2018.

JAMES, G.; WITTEN, D.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. *An introduction to statistical learning*. London, UK: Springer, 2013.

- JAUL, E.; BARRON, J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Frontiers in public health*, v. 5, p. 335, 2017.
- JOLLIFFE, I. T.; CADIMA, J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society Publishing, v. 374, n. 2065, p. 20150202, 2016.
- JUNTU, J.; SIJBERS, J.; DYCK, D. V.; GIELEN, J. Bias field correction for MRI images. In: *Computer Recognition Systems*. Berlin, GER: Springer, 2005. p. 543–551.
- KHEDHER, L.; RAMÍREZ, J.; GÓRRIZ, J. M.; BRAHIM, A.; SEGOVIA, F.; INITIATIVE, A. s D. N. *et al.* Early diagnosis of Alzheimer’s disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing*, Elsevier, v. 151, p. 139–150, 2015.
- KINDLMANN, G. L. An self-contained explanation of image orientation and the ”measurement frame“, with connections to the nrrd format (version 0.5). 2010.
- LEDIG, C.; SCHUH, A.; GUERRERO, R.; HECKEMANN, R. A.; RUECKERT, D. Structural brain imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 11258, 2018.
- LOPES, E. J.; LOPES, R. F. F.; GALERA, C. A. Memória de trabalho viso-espacial em crianças de 7 a 12 anos. *Estudos de Psicologia*, v. 10, n. 2, p. 207–214, 2005.
- LORENA, A. C.; CARVALHO, A. C. de. Uma introdução às support vector machines. *Revista de Informática Teórica e Aplicada*, v. 14, n. 2, p. 43–67, 2007.
- LORENZO-SEVA, U. How to report the percentage of explained common variance in exploratory factor analysis. *Tarragona, Italy: Department of Psychology*, 2013.
- MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; MATTOS, P.; ABREU, N. *Avaliação Neuropsicológica-2*. Second. Porto Alegre, RS: Artmed Editora, 2018.
- MANJÓN, J. V. MRI Preprocessing. In: MARTÍ-BONMATÍ, L.; ALBERICH-BAYARRI, A. (Ed.). *Imaging Biomarkers: Development and Clinical Integration*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 53–63.
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009.
- MIRANDA, R. D.; FLAKS, M. K. *Demência senil: entenda quais tipos de demência podem afetar os idosos*. Novembro 2016. Disponível em: <<http://bit.ly/2DzGkxF/>>. Acessado em 31 de Agosto de 2019.
- MORISHIMA-KAWASHIMA, M.; IHARA, Y. Alzheimer’s disease: β -amyloid protein and tau. *Journal of neuroscience research*, Wiley Online Library, v. 70, n. 3, p. 392–401, 2002.
- NAZIB, A.; FOOKES, C.; PERRIN, D. A comparative analysis of registration tools: Traditional vs deep learning approach on high resolution tissue cleared data. *arXiv preprint arXiv:1810.08315*, 2018.

NeuroImaging Tools & Resources Collaboratory. *Robust Brain Extraction (ROBEX)*. Junho 2020. Disponível em: <<https://www.nitrc.org/projects/robex/>> . Acessado em 08 de Julho de 2020.

NG, A. Y.; JORDAN, M. I.; WEISS, Y. On spectral clustering: Analysis and an algorithm. In: MIT PRESS. *Advances in neural information processing systems*. Vancouver, Canada, 2002. p. 849–856.

NYÚL, L. G.; UDUPA, J. K.; ZHANG, X. New variants of a method of MRI scale standardization. *IEEE transactions on medical imaging*, Citeseer, v. 19, n. 2, p. 143–150, 2000.

OLIVEIRA, J. P. P. N. de. *Método Iterativo para Geração de Malhas Triangulares com Distribuição Uniforme*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012.

OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, IEEE, v. 9, n. 1, p. 62–66, 1979.

PENNANEN, C.; KIVIPELTO, M.; TUOMAINEN, S.; HARTIKAINEN, P.; HÄNNINEN, T.; LAAKSO, M. P.; HALLIKAINEN, M.; VANHANEN, M.; NISSINEN, A.; HELKALA, E.-L. *et al.* Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, v. 25, n. 3, p. 303–310, 2004.

PETERSEN, R. C.; DOODY, R.; KURZ, A.; MOHS, R. C.; MORRIS, J. C.; RABINS, P. V.; RITCHIE, K.; ROSSOR, M.; THAL, L.; WINBLAD, B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, v. 58, n. 12, p. 1985–1992, 2001.

POLONI, K. M. *Detecção automática de alterações estruturais hipocampais em imagens de ressonância magnética para auxílio ao diagnóstico da doença de Alzheimer*. Dissertação (Mestrado) — UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, Março 2018.

PopulationPyramid.net. *Population Pyramids of the World from 1950 to 2100*. July 2019. Disponível em: <<https://www.populationpyramid.net/>>. Acessado em 31 de Julho de 2019.

RIDHA, B. H.; BARNES, J.; BARTLETT, J. W.; GODBOLT, A.; PEPPLER, T.; ROSSOR, M. N.; FOX, N. C. Tracking atrophy progression in familial alzheimer's disease: a serial mri study. *The Lancet Neurology*, Elsevier, v. 5, n. 10, p. 828–834, 2006.

SALVATORE, C.; CERASA, A.; BATTISTA, P.; GILARDI, M. C.; QUATTRONE, A.; CASTIGLIONI, I. Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of alzheimer's disease: a machine learning approach. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers, v. 9, p. 307, 2015.

SANTOS, F. H. dos; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. Envelhecimento: um processo multifatorial. *Psicologia em estudo*, v. 14, n. 1, p. 3–10, 2009.

SARWINDA, D.; ARYMURTHY, A. M. Feature selection using kernel PCA for Alzheimer's disease detection with 3D MR Images of brain. In: *2013 International Conference on Advanced Computer Science and Information Systems (ICACSIS)*. Bali, IDN: IEEE, 2013. p. 329–333.

SCHMITTER, D.; ROCHE, A.; MARÉCHAL, B.; RIBES, D.; ABDULKADIR, A.; BACHCUADRA, M.; DADUCCI, A.; GRANZIERA, C.; KLÖPPEL, S.; MAEDER, P. *et al.* An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, Elsevier, v. 7, p. 7–17, 2015.

SCHÖLKOPF, B.; SMOLA, A.; MÜLLER, K.-R. Kernel Principal Component Analysis. In: SPRINGER. *International conference on artificial neural networks*. a, 1997. p. 583–588.

SCHÖLKOPF, B.; SMOLA, A. J.; BACH, F. *et al.* *Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. First. Cambridge, USA: MIT press, 2002.

SHAMONIN, D. P.; BRON, E. E.; LELIEVELDT, B. P.; SMITS, M.; KLEIN, S.; STARING, M. Fast parallel image registration on CPU and GPU for diagnostic classification of Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroinformatics*, v. 7, p. 50, 2014.

SLED, J. G.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.

SlicerWiki. *Coordinate systems*. Junho 2014. Disponível em: <https://www.slicer.org/w/index.php/Coordinate_systems/>. Acessado em 08 de Maio de 2020.

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. *Em Dia Mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença*. Setembro 2019. Disponível em: <<https://bit.ly/2yZgnby/>>. Acessado 13 de Abril de 2020.

SONG, S.; ZHENG, Y.; HE, Y. A review of Methods for Bias Correction in Medical Images. *Biomedical Engineering Review*, v. 1, n. 1, 2017.

SONKA, J. M. F. M. *"Handbook of Medical Imaging, Volume 2. Medical Image Processing and Analysis*. 1. ed. Bellingham, USA: SPIE–The International Society for Optical Engineering, 2000. (SPIE Press Monograph Vol. PM80).

SORZANO, C. O. S.; VARGAS, J.; MONTANO, A. P. A survey of dimensionality reduction techniques. *arXiv e-prints*, p. arXiv:1403.2877, March 2014.

THOMPSON, P. M.; HAYASHI, K. M.; ZUBICARAY, G. D.; JANKE, A. L.; ROSE, S. E.; SEMPLE, J.; HERMAN, D.; HONG, M. S.; DITTMER, S. S.; DODDRELL, D. M. *et al.* Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 23, n. 3, p. 994–1005, 2003.

THOMPSON, P. M.; MEGA, M. S.; WOODS, R. P.; ZOUMALAN, C. I.; LINDSHIELD, C. J.; BLANTON, R. E.; MOUSSAI, J.; HOLMES, C. J.; CUMMINGS, J. L.; TOGA, A. W. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cerebral Cortex*, Oxford University Press, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2001.

TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 4, n. 1, p. 37, 2003.

TURK, M.; PENTLAND, A. Eigenfaces for recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 3, n. 1, p. 71–86, 1991.

TUSTISON, N. J.; AVANTS, B. B.; COOK, P. A.; ZHENG, Y.; EGAN, A.; YUSHKEVICH, P. A.; GEE, J. C. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 29, n. 6, p. 1310, 2010.

VEMURI, P.; JACK, C. R. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, BioMed Central, v. 2, n. 4, p. 23, 2010.

VILLA-PINTO, C. H. *Construção e aplicação de atlas de pontos salientes 3D na inicialização de modelos geométricos deformáveis em imagens de ressonância magnética*. Dissertação (Mestrado), 2016.

VLADIMIR, N. V. *et al.* Statistical learning theory. *Xu JH and Zhang XG. translation. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2004*, 1998.

VOVK, U.; PERNUS, F.; LIKAR, B. A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 26, p. 405–421, 2007.

WEBB, A. R. *Statistical pattern recognition*. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2003.

WEINER, M. W.; VEITCH, D. P.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; CAIRNS, N. J.; GREEN, R. C.; HARVEY, D.; JACK, C. R.; JAGUST, W.; LIU, E. *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, n. 5, p. e111–e194, 2013.

WEINER, M. W.; VEITCH, D. P.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; CAIRNS, N. J.; GREEN, R. C.; HARVEY, D.; JR, C. R. J.; JAGUST, W.; MORRIS, J. C. *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement. *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 5, p. 561–571, 2017.

WILLIAMS, A. *Everything you did and didn't know about PCA*. March 2016. Disponível em: <<http://alexwilliams.info/itsneuronalblog/2016/03/27/pca/>>. Acessado em 01 de Agosto de 2019.

World Health Organization. *The global burden of disease: 2004*. Geneva, Switzerland, 2004.

World Health Organization. *Dementia: A public health priority*. Geneva, Switzerland, 2012.

ZHANG, Y.; BRADY, M.; SMITH, S. Segmentation of brain MR images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 20, n. 1, p. 45–57, 2001.

ZHANG, Y.; DONG, Z.; PHILLIPS, P.; WANG, S.; JI, G.; YANG, J.; YUAN, T.-F. Detection of subjects and brain regions related to Alzheimer's disease using 3D MRI scans based on eigenbrain and machine learning. *Frontiers in computational neuroscience*, Frontiers, v. 9, p. 66, 2015.

ZHANG, Y.; WANG, S.; PHILLIPS, P.; YANG, J.; YUAN, T.-F. Three-dimensional eigenbrain for the detection of subjects and brain regions related with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 50, n. 4, p. 1163–1179, 2016.

ZHANG, Y.-D.; WANG, S.; DONG, Z. Classification of Alzheimer disease based on structural magnetic resonance imaging by kernel support vector machine decision tree. *Progress In Electromagnetics Research*, v. 144, p. 171–184, 2014.

ZHENG, N.; XUE, J. *Statistical learning and pattern analysis for image and video processing*. London, UK: Springer Science & Business Media, 2009.

Apendice A

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Este capítulo apresenta algumas informações complementares relevantes para o entendimento desta pesquisa. Nele, é apresentada uma descrição dos aspectos fundamentais da doença de Alzheimer e também uma explicação resumida do processo de formação e aquisição das imagens de ressonância magnética.

A.1 Doença de Alzheimer

A DA está caracterizada no quadro demencial como Transtorno Neurocognitivo pela *American Psychiatric Association (2014)* e é também considerada uma doença crônica não transmissível, neurodegenerativa e progressiva do sistema nervoso. Ela consiste na causa mais comum de demência na população mundial acima de 65 anos e corresponde a cerca de 60 a 80% de todos os casos demenciais¹ (BARNES; YAFFE, 2011). O termo demência refere-se, geralmente, às perdas de funções cognitivas, sendo elas: memória, orientação, atenção e linguagem, causadas pela morte de células cerebrais, de maneira a interferir no funcionamento ocupacional e social do indivíduo e, conseqüentemente, em uma possível perda de sua autonomia (Associação Brasileira de Alzheimer, 2019b).

A DA é uma enfermidade sem cura que se agrava ao passar do tempo, apesar do tratamento. Quando diagnosticada no início, é possível retardar seu avanço e ter um maior controle sobre os sintomas, garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente (normalmente idoso) e à família (Associação Brasileira de Alzheimer, 2019b). É importante salientar que embora a DA seja mais constantemente associada ao envelhecimento, ela não é uma consequência da idade (Associação Brasileira de Alzheimer, 2019a). Além disso, estatísticas indicam que 5% das

¹Informações sobre casos no Brasil e no mundo, gastos e projeções estão descritas no Capítulo 1.

peessoas portadoras de Alzheimer tiveram o início da doença em idade precoce, ou seja, entre 40 a 50 anos (Instituto Alzheimer Brasil, 2019b). Portanto, apesar de estar fortemente associada à terceira idade, tal doença também está presente na faixa etária anterior.

O nome dessa doença refere-se ao médico Alois Alzheimer pelo estudo realizado em 1906 com uma mulher de 51 anos que desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação e distúrbio de linguagem (com dificuldade de compreender e se expressar), tornando-se incapaz de cuidar de si própria. Após o falecimento da paciente, aos 55 anos, o médico examinou o seu cérebro e descreveu as alterações que hoje são conhecidas como as características da doença. Desde então, foram realizadas inúmeras pesquisas sobre as origens da doença, mesmo assim ainda não se sabe a(s) sua(s) causa(s), mas alterações cerebrais estruturais são conhecidas como algumas de suas características (Associação Brasileira de Alzheimer, 2019b).

A.1.1 Possíveis causas

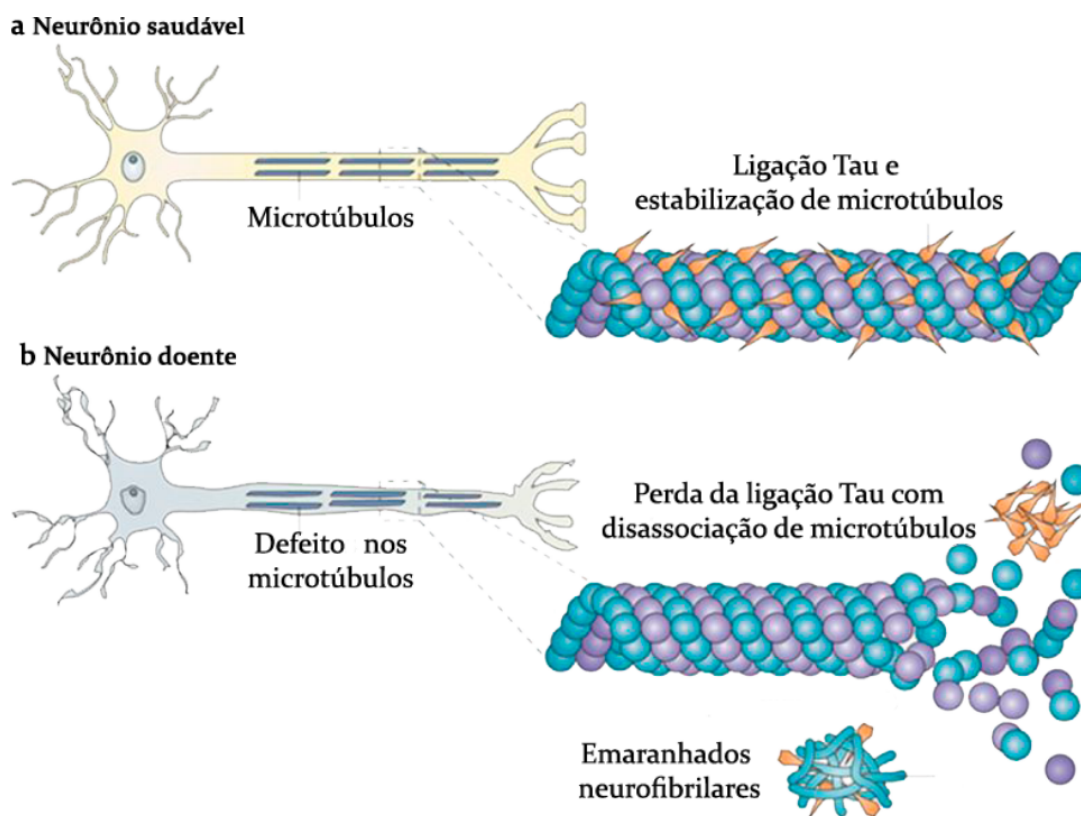
A ciência ainda desconhece as causas da DA. Entretanto, têm-se alguns fatores de risco para o seu desenvolvimento. Esses fatores de riscos sugerem um aumento da possibilidade de contrair a condição ou doença, mas não uma certeza que ocorra, pois, ela pode se desenvolver com ou sem fatores de risco. Esses fatores que predisõem o indivíduo, podem ser: modificáveis, como o traumatismo cranioencefálico, nível educacional e hábitos de vida; e não modificáveis, como idade, genética, hereditariedade e o gênero feminino (Instituto Alzheimer Brasil, 2019b).

Em termos biológicos, sabe-se que o Alzheimer é causado por danos cerebrais, incluindo a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares no cérebro. Os fragmentos proteicos β -amiloide (βA) aglomeram-se nas placas senis, apresentando efeito tóxico sobre os neurônios quando se formam e podem levar ao bloqueio da conexão sináptica. Os emaranhados neurofibrilares são alterações que ocorrem pela perda da ligação da proteína τ (tau), que é responsável por estabilizar os microtúbulos neuronais para o transporte dos nutrientes e outros elementos essenciais para o funcionamento dessas células. O aparecimento desses fenômenos (placas senis e emaranhados neurofibrilares) acaba levando os neurônios a perderem gradativamente a capacidade de interação entre si (sinapse) e, conseqüentemente, a morrerem (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002).

Essa descrição está ilustrada na Figura A.1, sendo apresentado na parte superior um neurônio saudável, em que está presente a ligação da proteína τ e, conseqüentemente, a estabilização dos microtúbulos. Em contrapartida, na parte inferior da figura o neurônio doente tem a perda da ligação τ . Portanto, acontece a desassociação dos microtúbulos com a construção dos ema-

ranhados neurofibrilares (BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009).

Figura A.1: Ilustração de neurônio saudável (a) com os microtúbulos estáveis e neurônio doente (b) causado pela perda da ligação τ (tau) com desassociação dos microtúbulos e formação dos emaranhados neurofibrilares.



Adaptado de Brunden, Trojanowski e Lee (2009).

Tal acontecimento resulta em perdas sinápticas, levando a uma atrofia cerebral, que está diretamente associada ao declínio cognitivo (VEMURI; JACK, 2010). Segundo Toga e Thompson (2003), a doença progride assimetricamente nos dois hemisférios do cérebro tendo uma enorme perda da substância cinzenta, prejudicando a memorização e linguagem, afetando posteriormente a elaboração de pensamentos e emoções e, por fim, as atividades motoras (THOMPSON *et al.*, 2001, 2003). O processo de perda acontece em ambos hemisférios cerebrais, no entanto, o hemisfério esquerdo é afetado antes e com maior intensidade, enquanto que o hemisfério direito segue o mesmo padrão de perda, aproximadamente, dois anos depois (GIANNAKOPOULOS *et al.*, 2009).

A.1.2 Diagnóstico

Os sintomas iniciais da DA podem ser frequentemente confundidos com o processo de envelhecimento cognitivo normal. Embora exista um protocolo para os critérios neuropsicológicos,

patológicos e de neuroimagem para a distinção entre cognitivamente saudável e o patológico, o diagnóstico dos pacientes com CCL ainda apresenta desafios na diferenciação com casos demenciais (DAMASCENO, 1999).

Os critérios de diagnósticos adotados no Ministério da Saúde brasileiro surgem a partir do artigo publicado por Frota *et al.* (2011). Tal protocolo, exposto no artigo, foi planejado a partir de experiências internacionais descritas nesse trabalho. Os critérios aceitam outras formas do surgimento da demência que não sejam apenas sintomas da perda de memória, assim como outras funções do pensamento: raciocínio lógico, linguagem, habilidades viso-espaciais, planejamento, julgamento, pois, há outras formas de demência além da DA. Adicionalmente, foram estabelecidos critérios particulares para o diagnóstico e tratamento da Demência Vascular, pela alta ocorrência na população brasileira (FROTA *et al.*, 2011).

Dentro dessa caracterização do diagnóstico da DA, podemos considerar três níveis para identificação da patologia (FROTA *et al.*, 2011):

1. DA provável: quadros de um início insidioso (meses ou anos) da doença, observação de uma piora cognitiva e *deficit* cognitivo inicial da linguagem, viso-espacial e das funções cognitivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas). Para complementar o diagnóstico de DA provável, foram incluídos exames de neuroimagem, como tomografia ou RM do crânio a fim de excluir outras possibilidades de doenças ou condições;
2. DA possível: enquadrado nos critérios clínicos para a demência, porém, apresenta adversidades. Iniciando por um curso atípico, tendo um início abrupto e padrão de evolução diferente do usual, sendo lentamente progressivo. O conjunto sintomático apresenta evidência de outras etiologias como: (doença) cerebrovascular concomitante, outra doença neurológica, comorbidade não-neurológica e uso de medicação de efeito cognitivo;
3. DA definitiva: *post mortem*, quando é feito exame do tecido cerebral por autópsia.

Complementarmente ao diagnóstico de DA, novos critérios foram formalizados para outras duas fases, antes do diagnóstico de demência presente, na tentativa de identificar a DA mais cedo. São elas: fases pré-clínica e de CCL (FROTA *et al.*, 2011).

A fase pré-clínica é o estágio inicial da doença, sem presença de sintomas (fase assintomática), podendo iniciar na terceira ou quarta década de vida. Para essa fase foram incorporados os biomarcadores para o diagnóstico. Tais biomarcadores, em geral, são estruturas que indicam o estado normal ou a doença, nesse caso, do cérebro, através da análise do LCR e de marcadores



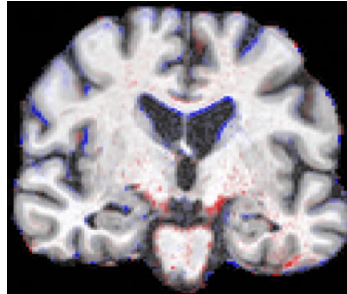
da proteína βA . Apesar de não estar validado para prática clínica diária, uso de biomarcador é uma promissora estratégia para o diagnóstico precoce da DA (FROTA *et al.*, 2011).

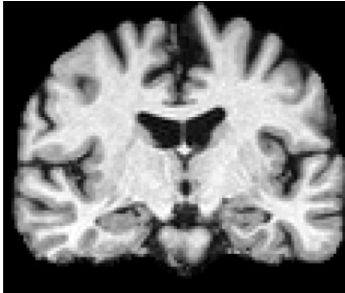
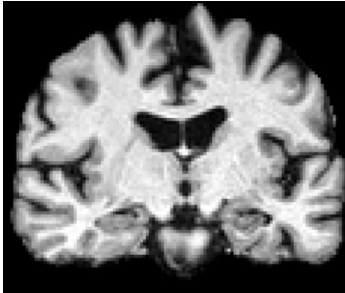
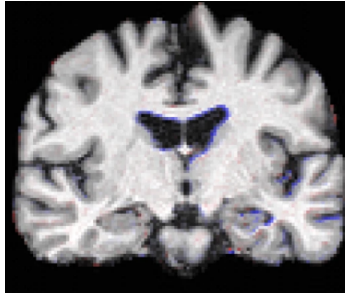


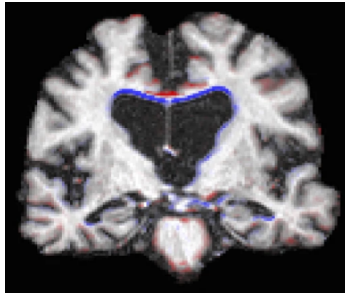
Para a fase CCL o diagnóstico também é clínico. O CCL pode ser um precursor da doença (primeiros sinais), aumentando em até 15 vezes a chance de vir a desenvolver a DA, mesmo que a convergência para DA não aconteça em todos os pacientes. Para este diagnóstico, o paciente pode apresentar alterações em uma ou mais funções cognitivas, manifestando dificuldades leves ou apenas demorando mais para executar tarefas complexas que desempenhava bem antes, como, por exemplo, administrar suas contas ou preparar uma refeição. Porém, ele ainda deve ser capaz de manter sua autonomia e independência para realizar as suas atividades cotidianas. No CCL, a pessoa ainda não preenche os critérios para demência (FROTA *et al.*, 2011).

Na prática, as etapas do diagnósticos são: (a) entrevista com paciente e acompanhante; (b) breve avaliação do estado mental do paciente pelo especialista; e (c) exames neuropsicológicos. Além disso, o especialista solicita exames de sangue, urina e de neuroimagem para descartar possibilidades de outras doenças ou condições (Instituto Alzheimer Brasil, 2019a).

Para visualizar essas alterações (de atrofia) no cérebro, a Figura A.2 contém imagens da visão coronal de diferentes pacientes que apresentam as mudanças anatômicas, no intervalo de dois anos, entre pacientes normal, CCL e DA. É possível observar que as diferenças (azul: perda de volume/atrofia, vermelho: alteração de volume positiva) são visualmente sutis, mas o aumento da atrofia nos ventrículos (centro inferior das imagens) é aparente na imagem da coluna direita (LEDIG *et al.*, 2018). Com isso, ressalta-se a importância do uso da imagem de RM para diagnóstico preciso das demências. Para um melhor entendimento do seu funcionamento, a Seção A.2 irá explicar a física aplicada na aquisições da imagens.

Figura A.2: Visão coronal de pacientes com cérebro saudável (linha superior), CCL (linha central) e DA (linha inferior).

Classe	Imagem base	2 anos depois	Diferença da Imagem
CN			

Classe	Imagem base	2 anos depois	Diferença da Imagem
CCL			
DA			

Adaptado de Ledig *et al.* (2018).

A.2 Imageamento por ressonância magnética

O método de imageamento por ressonância magnética proporciona um diagnóstico não invasivo e não ionizante por imagem, que possibilita a exploração de aspectos anatômicos e funcionais em diferentes partes do corpo humano, sendo extensivamente utilizado em hospitais. Foi desenvolvido a partir da observação do fenômeno da ressonância magnética nuclear de 1940, publicado pelos autores Bloch, Hansen e Packard (1946), embora a técnica e equipamentos de imageamento que permitiram as primeiras imagens médicas tenham ocorrido décadas adiante. Desde então, o método original passou por diversas evoluções, possuindo um tempo de aquisição de imagem por volta de cem vezes menor e atingindo resolução espacial em escala inferior a milímetros. Além disso, possibilitou a inauguração de um novo campo de pesquisa com o desenvolvimento da RM funcional, que possibilita a exploração das atividades cerebrais envolvidas nas funções de memória, linguagem, controle da motricidade, entre outros (MAZZOLA, 2009).

Os processos por trás da formação e aquisição de uma imagem de RM compreendem diversas áreas de estudo, como mecânica quântica, eletromagnetismo, transformações matemáticas e processamento de sinais. As subseções a seguir visam explicar tal processo de forma simples e sucinta a partir dos trabalhos publicados por Mazzola (2009), Bushberg e Boone (2011) e Gossuin *et al.* (2010).

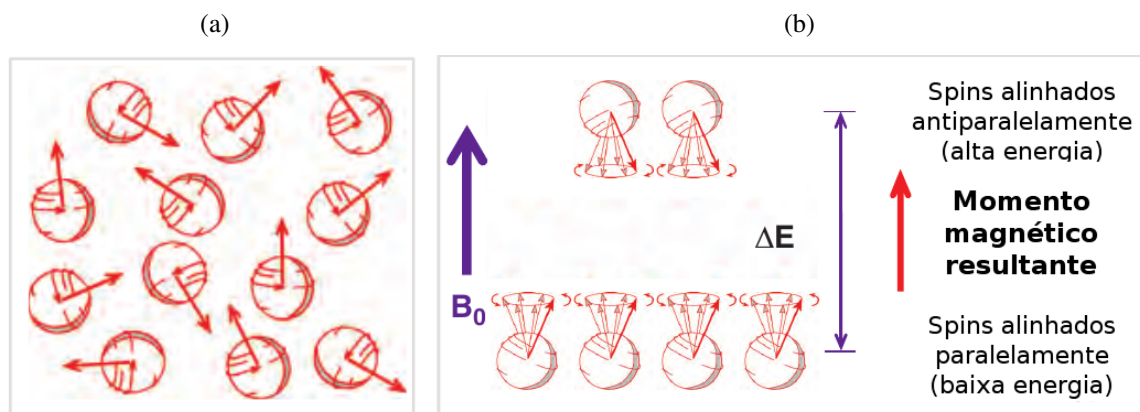
A.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Para a mecânica quântica, os núcleos dos átomos possuem uma propriedade de *spin* \vec{I} , em que relacionam uma medida do momento angular \vec{J} diretamente proporcional à \vec{I} e uma medida de momento magnético $\vec{\mu}$ diretamente proporcional à \vec{J} , que serão não nulas para núcleos que apresentem determinadas características de composição (quantidade ímpar de prótons, por exemplo). Em uma analogia simplificada, podemos compreender tais propriedades imaginando os núcleos como se fossem pequenos ímãs que giram em torno de si mesmos e que são espacialmente orientados em uma determinada direção.

No contexto da RM, especificamente, o que mais nos interessa são os fenômenos quânticos relacionados ao núcleo do átomo de hidrogênio (composto por 1 próton), considerando que é o elemento mais abundante no corpo humano, uma vez que o corpo apresenta um percentual entre 70 a 75% de água (com fórmula química H₂O). O átomo de hidrogênio possui, ainda, alta sensibilidade ao fenômeno de RM nuclear. Em uma amostra qualquer de tecido humano, perante a incidência de um fraco campo magnético terrestre e em condições normais de temperatura, os momentos magnéticos dos prótons de hidrogênio difundem-se de maneira indefinida pelas infinitas orientações espaciais, de forma que a magnetização resultante nesta amostra é, praticamente, nula (Figura A.3 (a)).

Portanto, o passo inicial de um escâner de RM é submeter o paciente à ação de um forte campo magnético externo \vec{B}_0 (comumente 1,5 T ou 3 T) com a intenção de que os momentos magnéticos dos prótons de hidrogênio presentes em seus tecidos passem a se alinhar, paralelamente ou antiparalelamente, em orientação a esse campo. O eixo longitudinal indica a direção no qual o campo magnético é aplicado, enquanto que o plano transversal está na direção perpendicular a ele. Pela combinação do *spin* com o alinhamento forçado, todo momento magnético acaba ganhando um movimento de precessão em torno do eixo longitudinal, com frequência angular dada por $\omega_0 = \gamma B_0$, tratando-se γ como a constante giromagnética do hidrogênio. Essa frequência de precessão denomina-se frequência de Larmor (Figura A.3(b)).

Figura A.3: Representação gráfica da distribuição dos momentos magnéticos dos prótons de hidrogênio numa amostra qualquer de tecido (a) em condições usuais; e (b) sob ação do campo magnético \vec{B}_0 .

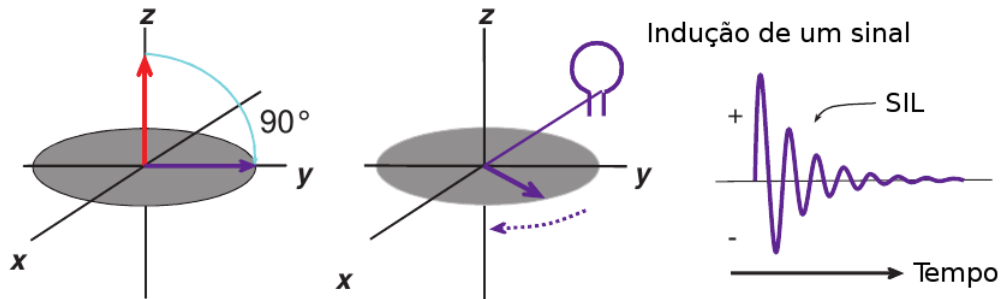


Adaptado de Bushberg e Boone (2011).

A princípio, há uma falta de coerência na fase entre os momentos magnéticos dos prótons, não existindo, portanto, um componente de magnetização no plano transversal. Por consequência, não há como uma bobina em uma posição perpendicular a esse plano detectar qualquer sinal, sabido que não existe variação no fluxo magnético para induzir uma corrente elétrica.

À vista disso, aplica-se no escâner um outro campo magnético, \vec{B}_1 , perpendicularmente posicionado de \vec{B}_0 , que possui curta duração (pulso) e está em fase com a frequência de Larmor. O campo magnético \vec{B}_1 é um pulso de radiofrequência (RF) e tem como efeito imediato de sua aplicação o fenômeno de ressonância, causando a reorientação dos vetores de magnetização dos prótons de hidrogênio, afastando-os do alinhamento com \vec{B}_0 por um ângulo de desvio θ (habitualmente igual a 90° ou 180°). Esse desvio faz com que os núcleos realizem um movimento de precessão em fase no plano transversal, provocando assim uma tensão elétrica na bobina do escâner e fazendo surgir nela um Sinal de Indução Livre (SIL). Suspenso o pulso de RF, decorre o processo de relaxação, quando os vetores começam a se realinhar com \vec{B}_0 e o SIL gradualmente decai (Figura A.4).

Figura A.4: Produção de um SIL a partir da aplicação de um pulso de RF de 90°. O SIL apresenta variações positivas e negativas oscilando na frequência de Larmor, e decai com o tempo devido a posterior perda gradual de coerência de fase entre os momentos magnéticos no plano transversal.



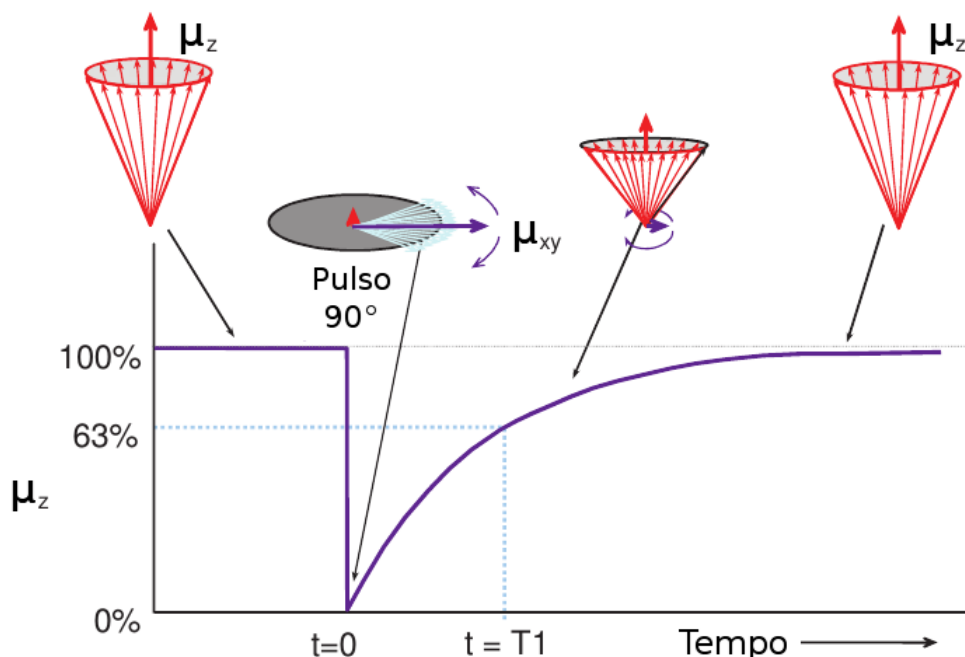
Adaptado de Bushberg e Boone (2011).

Durante essa relaxação, duas constantes de tempo de grande importância para RM atuam, T1 e T2. A constante T1 está relacionada ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal (Z) após um pulso de RF com $\theta = 90^\circ$. Esse retorno é descrito por:

$$\mu_Z(t) = \mu_Z^{(0)} \left(1 - \exp^{-t/T1} \right), \quad (\text{A.1})$$

onde $\mu_Z(t)$ representa a magnetização do eixo longitudinal no tempo t e $\mu_Z^{(0)}$ que corresponde a magnetização inicial nesse eixo. Na prática, a constante T1 representa o tempo necessário para que $\mu_Z(t)$ atinja o percentual de 63% do seu valor inicial (Figura A.5).

Figura A.5: Retorno gradual do componente de magnetização no eixo longitudinal (μ_Z) após a aplicação de um pulso de RF de 90°. O tempo $t = T1$ é o momento em que se tem $\mu_Z = 0,63\mu_Z^{(0)}$.



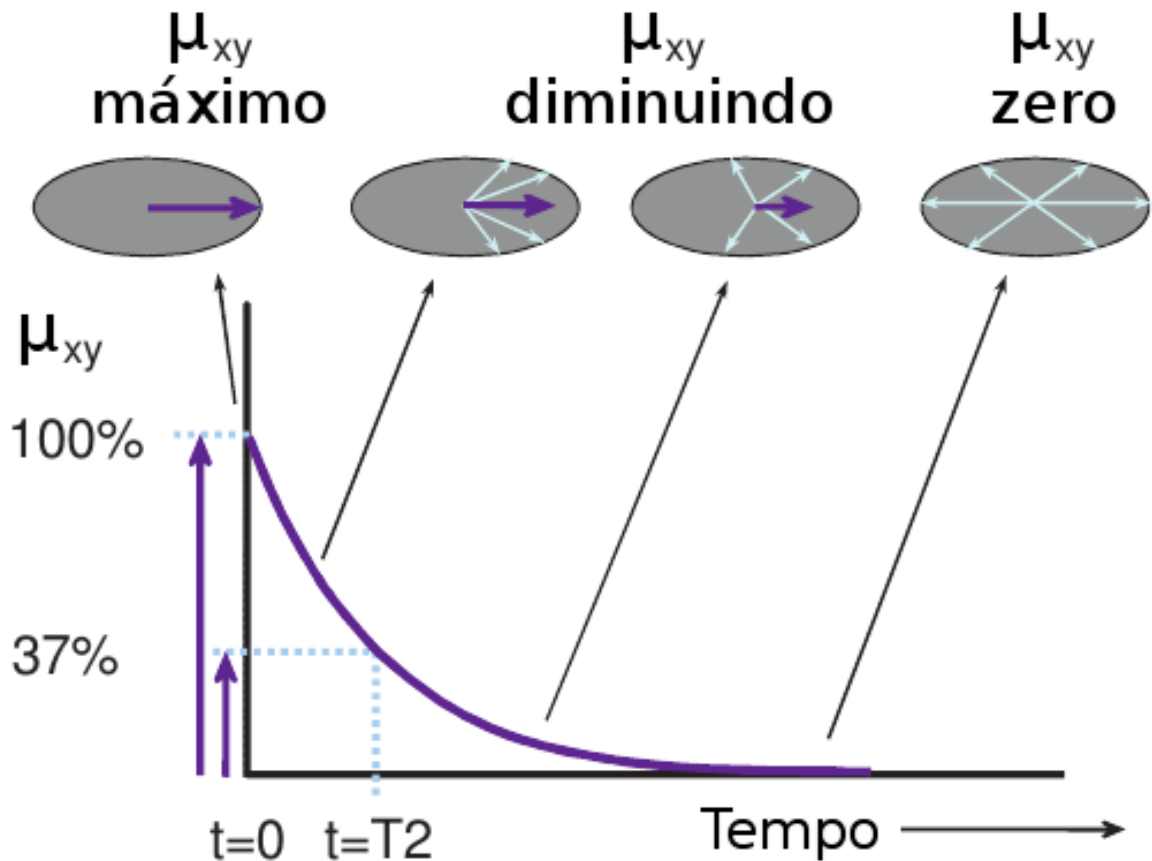
Adaptado de Bushberg e Boone (2011).

A constante T2 está relacionada ao tempo de decaimento da magnetização no transversal (XY) após um pulso de RF de 90°. Esse decaimento é descrito por:

$$\mu_{XY}(t) = \mu_{XY}^{(0)} \exp^{-t/T2}, \quad (\text{A.2})$$

em que $\mu_{XY}(t)$ representa a magnetização no plano transversal no tempo t e $\mu_{XY}^{(0)}$ corresponde a magnetização inicial nesse plano. Na prática, a constante T2 representa o tempo necessário para que $\mu_{XY}(t)$ atinja o percentual de 37% do seu valor inicial (Figura A.6).

Figura A.6: Decaimento gradual do componente de magnetização no plano transversal (μ_{XY}) após a aplicação de um pulso de RF de 90°. O tempo $t = T2$ é o momento em que se tem $\mu_{XY} = 0,37\mu_{XY}^{(0)}$.



Adaptado de Bushberg e Boone (2011).

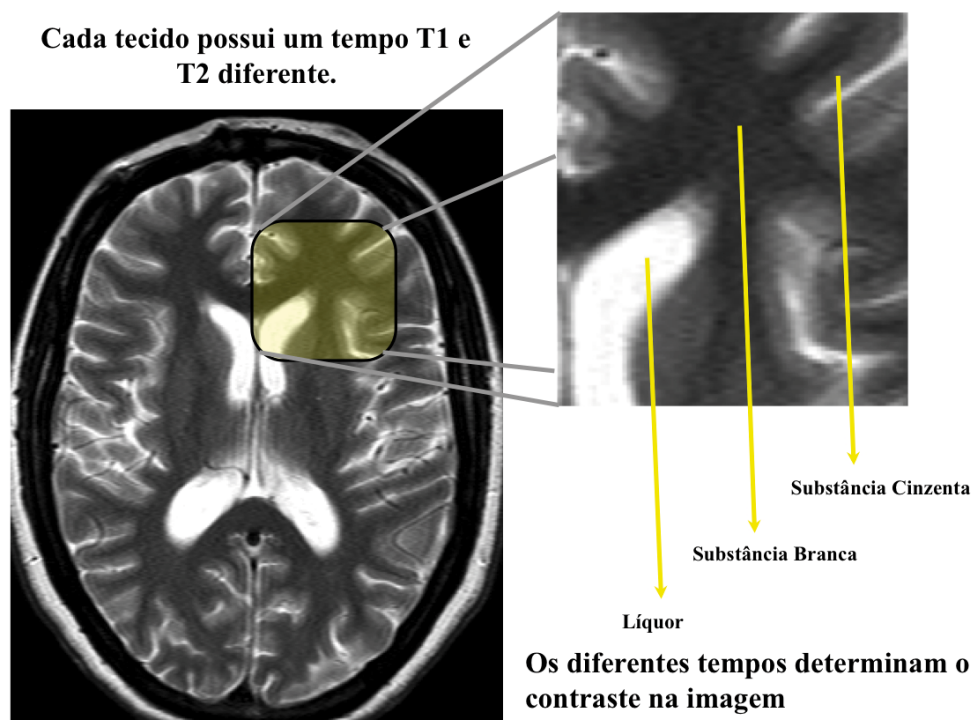
Cada tecido do corpo humano possui tempos de relaxação diferentes, sendo esse fator importante para identificar diferentes estruturas em uma observação para contraste. A Tabela A.1 contém alguns valores de referência T1 e T2 em um campo magnético de 1,5 T. A Figura A.7 apresenta uma RM na visão axial, na qual é possível identificar diferentes tecidos pelo gradiente.

Tabela A.1: Tabela de valores de referência de tempos de relaxação de tecidos de T1 e T2.

Tecido	T1(ms)	T2(ms)
Substância branca	790	90
Substância cinzenta	920	100
Líquido céfalo-raquidiano (líquor)	4000	2000
Sangue (arterial)	1200	50
Parênquima hepático	490	40
Miorcárdio	870	60
Músculo	870	50
Lipídios (gordura)	260	80

Fonte: (BERNSTEIN; KING; ZHOU, 2004)

Figura A.7: Ressonância magnética *spin eco* ponderado em T2, ilustrando na imagem ampliada com a resolução de contraste obtida devido as diferenças de tempo T2 entre os tecidos envolvidos.



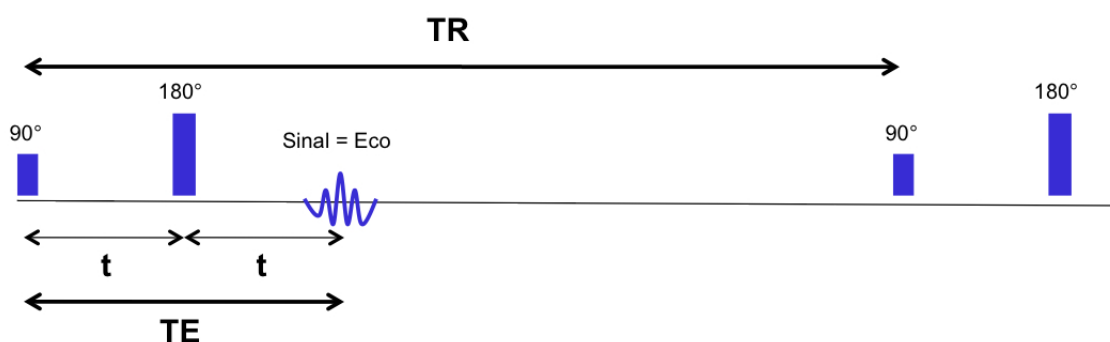
Fonte: (MAZZOLA, 2009).

Um outro aspecto importante do imageamento por RM, refere-se à coleta do sinal que irá formar a imagem, que é o fenômeno da formação de ecos. Esse fenômeno expressa que, com a aplicação de dois pulsos de RF separados por um intervalo de tempo Δt , irá surgir na bobina o sinal decorrente do primeiro pulso (o SIL) e um segundo sinal, que é um eco do

primeiro, aparecendo depois de um tempo $2\Delta t$, apresentando alinhamento das fases temporárias dos momentos magnéticos, sendo coletado para formação da imagem.

A partir disso, pode-se introduzir o conceito de famílias de sequências de pulso, as quais influenciam diretamente certas características da imagem. Um exemplo é a família de sequências *spin echo*, caracterizada pela aplicação de um pulso de RF de 90° , seguido por um pulso de RF de 180° . A relação que determina a ponderação de níveis de cinza que essa imagem terá se dá pelo tempo de eco (TE) – sequência de pulso com o primeiro pulso de 90° e o segundo de 180° – e o tempo de repetição (TR) – tempo entre sucessivos ciclos de pulso – sendo ilustrado na Figura A.8.

Figura A.8: Representação gráfica de sequência de pulso *spin echo*.



Fonte: (MAZZOLA, 2009).

Diversas outras sequências de pulso existem e possuem características e vantagens próprias em determinadas aplicações, mas tais detalhes vão além do escopo deste trabalho de Mestrado.

A.2.2 Formação da Imagem

Para que o sinal obtido na bobina do escâner de RM tenha serventia para a formação de uma imagem, necessita-se realizar a sua codificação espacial, permitindo a seleção de cortes transversais (fatias) específicos do volume imageado e a localização espacial dos pontos presentes em uma mesma fatia. Isso possibilita associar a cada ponto um valor de intensidade de sinal que leva, na imagem posteriormente formada, à atribuição de um tom em uma escala de cinza. Nos anos de 1970, desenvolveu-se um método baseado em gradientes de campo magnético com esse objetivo. A ideia compreendeu-se em fazer com que a magnitude do campo magnético variasse de maneira linear ao longo de um dado eixo, de maneira que certas propriedades dos momentos magnéticos em diferentes pontos do campo passassem a ser distintivas e, com isso, conseguir localizar tais pontos em função da fatia selecionada, da frequência e da fase do sinal detectado.

A título de exemplo, para realizar a seleção de uma fatia, varia-se o campo \vec{B}_0 ao longo da posição no eixo longitudinal (z) utilizando um gradiente G_z :

$$B_z(z) = B_0 + zG_z. \quad (\text{A.3})$$

Feito isso, a frequência de Larmor dos prótons passa a depender linearmente de z , e dessa maneira, é possível excitar prótons de forma seletiva pela aplicação de um pulso de RF com a exata frequência correspondente à frequência de Larmor dos prótons localizados na fatia desejada, incrementando ou decrementando a frequência do pulso para selecionar outras fatias do mesmo volume.

Para a localização espacial dos prótons de uma mesma fatia, são feitas as codificações do sinal em termos de frequência e fase. A codificação de frequência é adquirida aplicando um gradiente na direção do eixo X (G_X) durante a aquisição do sinal, também alterando a frequência de precessão dos prótons de acordo com suas posições ao longo desse eixo. A codificação de fase é realizada pela aplicação de um pulso de gradiente ao longo do eixo Y (G_Y) antes da aquisição do sinal, fazendo assim com que os sinais obtidos dos prótons em diferentes posições ao longo desse eixo apresentem diferentes fases.

A partir dessas codificações, pode-se definir o conceito de espaço K , que pode ser entendido como um mapa bidimensional $S(k_x, k_y)$ da distribuição das frequências contidas nos sinais fornecidos pelo volume amostrado (paciente). Como o escâner de RM realiza a detecção dos sinais em quadratura (isto é, com um par de bobinas sensíveis ao fluxo magnético em direções ortogonais), cada amostra de $S(k_x, k_y)$ é um número complexo. Os eixos de coordenadas desse espaço (k_X e k_Y) são estabelecidos, respectivamente, pelos gradientes de codificação de frequência e de codificação de fase. Percebe-se assim, que a informação contida no espaço K consiste na Transformada de Fourier (TF) da distribuição espacial do sinal $I_C(x, y)$, que corresponde à imagem complexa de uma fatia do volume amostrado. Por consequência, utiliza-se a transformada 2D inversa de Fourier sobre o espaço K para obter $I_C(x, y)$:

$$\begin{aligned} I_C &= TF^{-1} [S(k_x, k_y)] \\ &= \frac{1}{NM} \sum_{k_x=0}^{N-1} \sum_{k_y=0}^{M-1} S(k_x, k_y) \exp \left[j2\pi \left(\frac{k_x x}{N} + \frac{k_y y}{M} \right) \right], \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

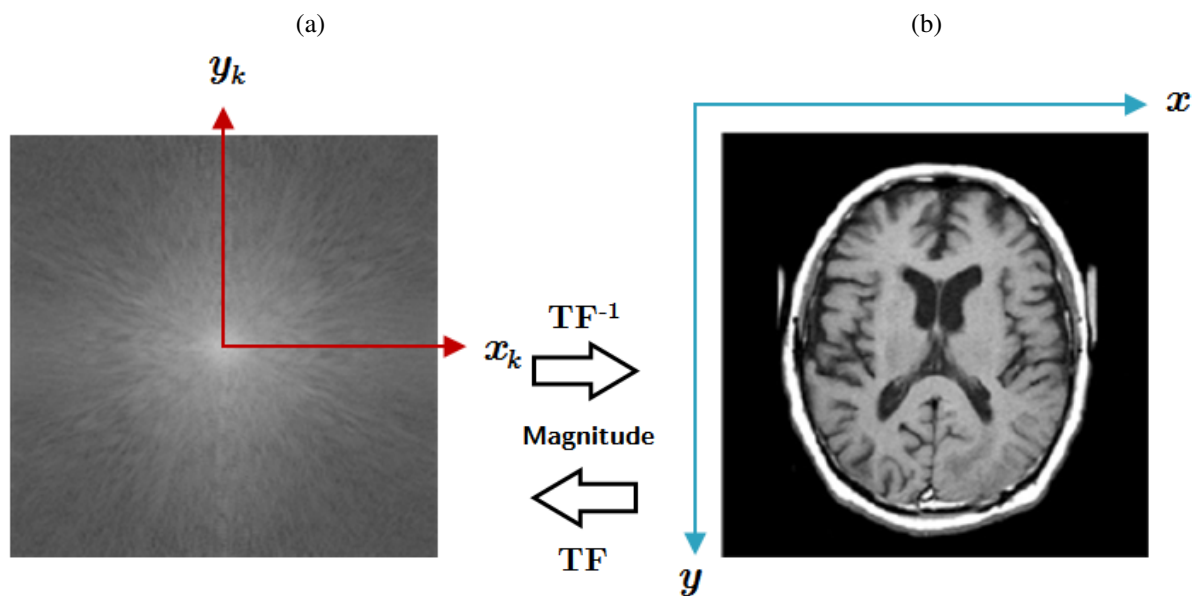
sendo N e M as quantidades de codificações de frequência e fase, respectivamente, e $j = \sqrt{-1}$. Por fim, a imagem final (imagem de magnitude) é adquirida calculando-se o módulo dos coefi-

cientes real e imaginário de $I_C(x, y)$:

$$I(x, y) = \sqrt{\text{real}^2 [I_C(x, y)] + \text{imaginário}^2 [I_C(x, y)]}. \quad (\text{A.5})$$

Na Figura A.9, a relação entre os dados no espaço K e a imagem de RM correspondente, em termos da TF, é ilustrada.

Figura A.9: Relação entre (a) o espaço K e (b) a imagem de RM formada, em termos da TF. Os valores nas regiões centrais do espaço K correspondem às densidades de baixas frequências (intensidade constante ou pouco variante na imagem de RM), enquanto os valores mais distantes do centro representam as frequências mais altas (detalhes e bordas na imagem de RM).



Adaptada de Mazzola (2009).

Repetindo o mesmo procedimento para todos os cortes transversais (z) selecionados, adquire-se uma sequência de imagens 2D representando diferentes fatias do volume imageado. A partir do empilhamento dessas fatias, o resultado da aquisição pode ser considerado uma imagem 3D, isto é, uma matriz de *voxels*. Alternativamente, seria possível tratar cada fatia como uma imagem independente no momento do processamento (especialmente se existir um grande espaçamento entre as fatias impedindo que a imagem seja tratada como um volume contínuo), mas não é dessa maneira que as imagens de RM são interpretadas e processadas neste trabalho. Por isso, o termo “imagem 3D de RM” foi empregado ao longo deste texto.

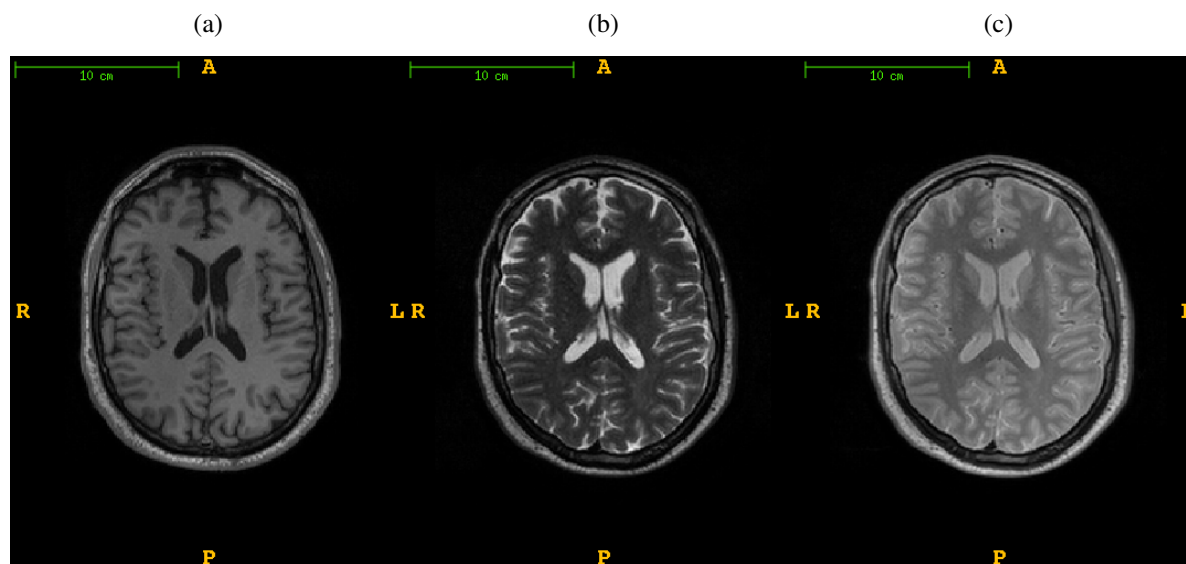
A.2.3 Características da imagem

A seguir são apresentadas algumas características fundamentais das imagens de RM, cujo entendimento se faz importante no contexto deste trabalho.

A.2.3.1 Modalidade de ponderação

A ponderação de uma imagem de RM diz respeito ao tipo de informação que determina a magnitude do sinal adquirido pelo escâner e, conseqüentemente, a intensidade de nível de cinza atribuída a cada ponto da imagem. Diversas ponderações existem atualmente, cada uma com características que as tornam mais ou menos vantajosas, dependendo da aplicação. Por exemplo, a ponderação T1-w (T1-weighted), que resulta em uma distribuição dos níveis de cinza de maneira proporcional ao valor da constante T1 de cada tecido, propicia às imagens um melhor delineamento da anatomia do paciente. Por outro lado, imagens em T2-w (distribuição dos níveis de cinza em função do valor da constante T2) possuem importante aplicação no diagnóstico da esclerose múltipla, uma vez que tal ponderação fornece maior contraste às lesões cerebrais na imagem. Outras ponderações comumente utilizadas em aplicações clínicas incluem *Proton Density-weighted* (PD-w) e *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR). Na Figura A.10, são comparadas as diferenças visuais entre as ponderações T1-w, T2-w e PD-w na imagem de um mesmo paciente.

Figura A.10: Comparação visual entre as ponderações (a) T1-w, (b) T2-w, e (c) PD-w na imagem de um mesmo paciente.



Fonte:(VILLA-PINTO, 2016).

Conforme já mencionado, a ponderação de uma imagem de RM é controlada pelo Tempo de Repetição (TR) e pelo Tempo de Eco (TE) da sequência de pulso utilizada na aquisição. No caso da sequência *spin echo*, temos a relação apresentada na Tabela A.2.

Tabela A.2: Tempos de repetição (TR) e de eco (TE) utilizados para se obter as ponderações T1-w, T2-w e PD-w na sequência *spin echo*.

Ponderação	TR(ms)	TE(ms)
T1-w	Curto(<500)	Curto(<30)
T2-w	Longo(>1500)	Longo(>90)
PD-w	Longo(>1500)	Longo(<30)

Fonte: (MAZZOLA, 2009).

A.2.3.2 Resolução e dimensões

A resolução espacial é uma característica diretamente relacionada ao grau de nitidez de uma imagem. Nas imagens 3D de RM, ela é determinada basicamente pelo tamanho dos *voxels*. Esse tamanho, por sua vez, depende de quatro outros fatores: das dimensões da matriz imagem, do tamanho do campo de visão (*Field Of View* - FOV), da espessura de volume representado em cada fatia e do espaçamento entre fatias (BROWN; SEMELKA, 2011).

As dimensões da matriz imagem são dadas conforme o número de passos de codificação de frequência (eixo X) e de fase (eixo Y) e pelo número de fatias adquiridas (eixo Z). Desse modo, se todas as outras grandezas que se mantiverem constantes, o aumento desses valores resulta em melhora na resolução da imagem. No entanto, aumentar tais valores também significa aumentar o tempo de aquisição da imagem, algo que pode não ser viável devido ao desconforto que seria causado ao paciente e ao atraso que isso acarretaria aos diagnósticos. Imagens de RM do cérebro, tipicamente usadas em diagnósticos clínicos, muitas vezes não ultrapassam o tamanho 256 em nenhum dos eixos, e também é bastante comum que tenham um tamanho reduzido em algum eixo específico apenas para fins de agilizar a aquisição.

O FOV é a medida da área do mundo real que está representada em cada fatia 2D da imagem 3D de RM. Dividindo o FOV pelo tamanho total da fatia, obtemos o tamanho dos voxels nos eixos X e Y . Por isso, aumentar o FOV em qualquer direção (mantendo as demais grandezas constantes) aumenta também o tamanho dos voxels na imagem final, conseqüentemente, causando piora na resolução espacial. Por outro lado, FOVs menores produzem imagens com melhor resolução, mas que só conseguem representar regiões mais localizadas da anatomia do paciente.

A espessura de volume representado em cada fatia vai depender do gradiente G_z usado para seleção dos cortes transversais. Quanto maior for a precisão que tal gradiente proporciona na seleção de um corte localizado, menor tende a ser a espessura das fatias e o tamanho dos *voxels*

no eixo Z . Além disso, os escâneres também estabelecem um espaçamento entre fatias vizinhas; algo que acaba conduzindo ao aumento do tamanho dos *voxels* devido à limitação no número de fatias adquiridas. Teoricamente, quanto menor a espessura e o espaçamento entre fatias, melhor será a resolução; mas o que acontece na prática é que a redução excessiva desses valores resulta em interferências entre os sinais provenientes de diferentes fatias (fenômeno denominado *cross-talking*), conseqüentemente diminuindo a relação sinal-ruído da imagem adquirida.

Mesmo quando uma imagem de RM tem resolução razoável, a discretização espacial realizada no momento da aquisição pode fazer com que um único *voxel* contenha informações vindas de dois ou mais tecidos diferentes. Esse fenômeno é chamado de efeito de volume parcial, que é considerado um problema especialmente para os algoritmos de segmentação de imagens baseados em classificação *voxel a voxel*.

Uma imagem de RM é denominada isotrópica quando o tamanho dos *voxels*, decorrente das características mencionadas no parágrafo anterior, é idêntico nas direções dos três eixos (por exemplo, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$). Quando existem diferenças em pelo menos uma das direções, a imagem é dita anisotrópica.

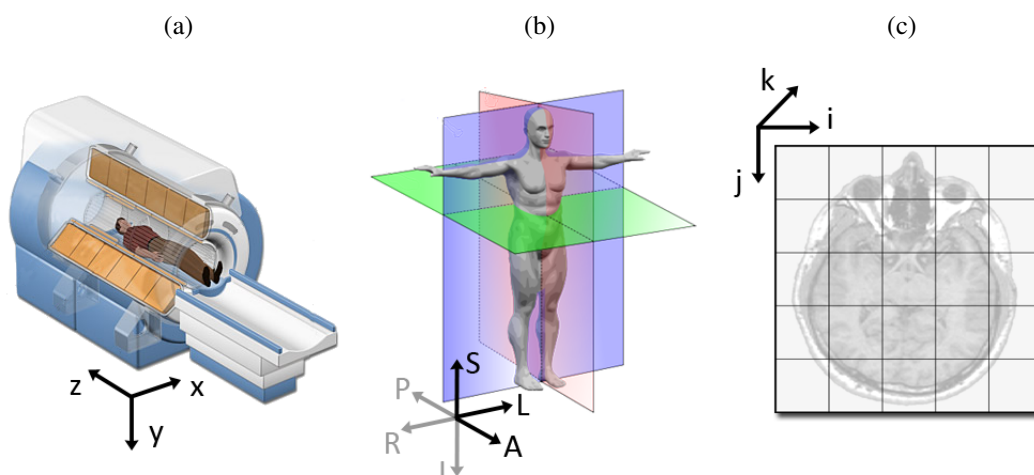
A.2.3.3 Sistemas de coordenadas

De acordo com o trabalho de Kindlmann (2010), três sistemas de coordenadas são considerados quando se trabalha com aquisição e processamento de imagens médicas (Figura A.11): (a) coordenadas do mundo (Figura A.11(a)), (b) coordenadas anatômicas (Figura A.11 (b)) e (c) coordenadas da imagem (Figura A.11(c)). O sistema de coordenadas do mundo é basicamente um sistema cartesiano 3D único, usado como referência para o posicionamento de um modelo (por exemplo, o paciente no escâner). O sistema de coordenadas anatômicas, por sua vez, é referente ao paciente e é composto por três planos ortogonais que descrevem seu posicionamento:

- O plano axial, que separa a parte superior do corpo (cabeça) da parte inferior (pés);
- O plano coronal, que separa a parte anterior (frente) da parte posterior (costas);
- O plano sagital, que separa o lado esquerdo do lado direito.

Dessa forma, uma base é definida a partir dos vetores representando eixos esquerda-direita, anterior-posterior e superior-inferior. A orientação de uma imagem 3D de RM pode então ser representada por um código de três letras denominado *RAI code*, pelo qual cada letra corresponde (na língua inglesa) a um sentido relativo a esses eixos. Esse código é utilizado por softwares médicos para fins de visualização na tela do computador. Por exemplo, o código AIL

Figura A.11: Sistemas de coordenadas considerados no contexto do imageamento por RM: coordenadas (a) do mundo; (b) anatômicas; (c) da imagem.



Fonte: (SlicerWiki, 2014).

significa que o eixo X corresponde à direção anterior-posterior, o eixo Y corresponde à direção inferior-superior e o eixo Z corresponde à direção esquerda-direita (*Left-right*).

Por fim, o sistema de coordenadas da imagem descreve como a imagem foi adquirida em relação à anatomia do paciente. Pode ser visto como uma matriz 3D de pontos (*voxels*), na qual cada elemento em (i, j, k) representa uma amostra da anatomia do paciente em determinada localização. Além das intensidades de cada *voxel*, o sistema de coordenadas da imagem compreende também as informações de origem (posição do primeiro voxel, $(0, 0, 0)$, no sistema de coordenadas anatômicas) e a medida de espaçamento entre *voxels* relativa a cada eixo.

A.2.3.4 *Bias field*

O fenômeno *bias field* acontece devido às heterogeneidades que ocorrem no campo magnético e fazem com que a intensidade do sinal de RM seja desuniforme. Ele pode ser causado pela forma de resposta da bobina receptora e até pela própria anatomia do corpo do paciente. Ao final, são geradas imagens corrompidas por um sinal de baixa frequência que degrada bordas e altera as distribuições de intensidade dos tecidos, conforme a localização espacial (JUNTU *et al.*, 2005; GISPert *et al.*, 2004; VILLA-PINTO, 2016).

A.2.3.5 Ruído

Imagens de RM são afetadas predominantemente por ruído, em principal, por flutuações térmicas, fenômeno que ocorre pelo simples fato do corpo do paciente estar dentro do escâner. O ruído de flutuações térmicas foi descrito pela distribuição de Rice por Gudbjartsson e Patz

(1995), que é a distribuição contínua de valores positivos (JUNTU *et al.*, 2005), se aproximando de uma distribuição Gaussiana, quando a Relação Sinal-ruído (RSR) for aumentada (FERREIRA, 2013). Por essa razão, a modelagem do ruído por uma distribuição gaussiana é, em geral, uma aproximação suficientemente precisa em aplicações práticas envolvendo imagens de RM (VILLA-PINTO, 2016).

A.3 Considerações finais

Este anexo apresentou, de maneira complementar, as informações necessárias para o entendimento desta pesquisa. O processo de formação da imagem de RM, bem como as características tipicamente existentes em tais imagens em decorrência desse processo, foram abordados de maneira resumida e sem grande preocupação com rigor matemático ou físico. Também foram descritas as informações mais básicas relativas aos sintomas, às causas e ao diagnóstico da DA, que é um exemplo de doença neurológica, cujo diagnóstico espera-se conseguir facilitar utilizando as técnicas computacionais desenvolvidas neste trabalho.