

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

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

**“Detecção automática de alterações estruturais
hipocampais em imagens de ressonância magnética
para auxílio ao diagnóstico da doença de
Alzheimer”**

ALUNO: Katia Maria Poloni
ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo José Ferrari

São Carlos
Março/2018

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

**DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE ALTERAÇÕES
ESTRUTURAIS HIPOCAMPAIS EM IMAGENS
DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA
AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

KATIA MARIA POLONI

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO JOSÉ FERRARI

São Carlos – SP

Março/2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

**DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE ALTERAÇÕES
ESTRUTURAIS HIPOCAMPAIS EM IMAGENS
DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA
AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

KATIA MARIA POLONI

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

Março/2018



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Katia Maria Poloni, realizada em 29/03/2018:

Prof. Dr. Ricardo José Ferrari
UFSCar

Prof. Dr. Ricardo Cerri
UFSCar

Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques
USP

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ao) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

*Este trabalho é dedicado à todos que sempre estiveram ao meu lado, meus amigos e
minha família.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, eu agradeço a Deus por toda a proteção que existe ao meu redor.

Agradeço também aos meus pais, Rui e Nadir por terem me dado a vida, apoiando minhas escolhas e me ajudando na realização de todas as etapas e oportunidades que surgiram ao longo do meu caminho. À minhas irmãs, Nadia e Flavia, por toda a parceria de vida. Meu namorado e companheiro Jonas Felinto, por sempre estar do meu lado, por todo o amor, por toda a dedicação e bons momentos. Minha "filha" Duda, por me mostrar o quão especial um cachorro pode ser e o quanto ele pode mudar a vida de duas pessoas, além de agradecer à toda minha família.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo José Ferrari por todos os seus valiosos ensinamentos e conselhos dados com muita paciência e sabedoria, não só por estar sempre presente e disposto, mas principalmente por todas as discussões construtivas que ocorreram até o momento.

Agradeço também a todos meus amigos (do BIP-Group e da vida) que dividiram momentos de descontração, companheirismo e ajuda durante o desenvolvimento desta pesquisa. E por fim, à coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de Mestrado.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência na população mundial, representando cerca de 60% de todos os casos e afetando 20% da população com mais de 80 anos de idade. Ela é uma doença degenerativa irreversível que causa perda da função mental devido à deterioração do tecido cerebral. A DA pode afetar as pessoas de maneiras diferentes e seus sintomas tem desenvolvimento gradual. Os mais comuns incluem dificuldade de se lembrar de novas informações, dificuldade em resolver problemas e completar tarefas familiares em casa, confusão sobre tempo ou lugar e problemas para entender imagens visuais. Atualmente, o volume hipocampal representa um dos mais importantes, e comumente usado, biomarcador da DA. No entanto, apesar do seu uso clínico, alterações no volume hipocampal não estão envolvidas apenas na DA, mas também em outras demências e mesmo no processo de envelhecimento saudável. Nesse contexto, este trabalho de pesquisa tem como objetivo a criação de uma técnica computacional automática que seja capaz de detectar e classificar alterações estruturais em imagens de ressonância magnética (RM) que diferem da DA quando comparada à pacientes cognitivamente normais (CN). Para isso, um atlas probabilístico de pontos salientes 3D foi construído usando um conjunto de imagens cerebrais de pacientes saudáveis. Depois, pontos salientes 3D foram detectados em um conjunto de dados de treinamento composto por imagens cerebrais CN e com DA leve e usados para rotular cada ponto do atlas. Em seguida, os pontos salientes 3D detectados em cada imagem do conjunto de dados de treinamento foram "casados" com os pontos rotulados do atlas, e seus descritores foram usados para treinar dois classificadores: um K-NN e um SVM-RBF. Por último, para cada imagem do conjunto de dados de teste, pontos salientes 3D foram detectados e seus respectivos descritores foram "casados" com os descritores dos pontos do atlas e classificados usando os classificadores K-NN e SVM-RBF. Finalmente, cada imagem obteve um rótulo (CN/DA leve) de acordo com a contagem majoritária de classificação de cada ponto (CN/DA leve). A técnica foi testada em diferentes faixas etárias da base de dados ADNI (com um total de 551 imagens de RM) e os resultados foram avaliados usando curva ROC e validação cruzada com divisão em 10 partes. O valor de acurácia mais alto alcançado pela técnica foi de 85% (até 82,59% de sensibilidade e 88,50% de especificidade) para a faixa etária de 70-89 anos e a maior AUC foi de 0,9227.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, atlas probabilístico de pontos salientes, detecção de pontos salientes 3D, extração de características, alterações estruturais cerebrais.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in world population, accounting for around 60% of all dementia cases and affecting nearly 20% of the population above the age of 80 years. It is an irreversible degenerative disease that causes loss of mental function due to deterioration of brain tissue. This disease is able to develop itself in different ways and its symptoms usually show up gradually. The most common prognostics include the inability to mentally record new information, some degree of difficulty to solve simple problems and to complete familiar tasks at home, confusion about current time and place and trouble to understand visual images. Currently, hippocampus reduction is considered one of the most important, and commonly used AD biomarker. However, despite its clinical use, hippocampal volume reduction is involved not only in AD but also in other dementias and even in healthy aging. In this context, this research aims to create an automatic computational technique capable of detecting and classify structural changes in magnetic resonance (MR) images that differ from AD when compared to cognitively normal (CN) patients. For this, a probabilistic atlas of 3D salient points was built using a dataset of healthy brain images. 3D salient points were detected in the training dataset with CN and mild-AD brain images and used to label each atlas points. Then, the 3D salient points detected in each training dataset image were "matched" against the labeled points in the atlas, and their descriptors vectors were used to train two classifiers, K-NN and SVM-RBF. After that, 3D salient points were detected for each image from the test dataset, and its respective descriptor was used to find equivalent salient points in the atlas. Their descriptors were inserted and classified in K-NN and SVM-RBF classifiers. Finally, each image was labeled accordingly to the majority of points classified in the corresponding class. This technique was tested in different age groups of the ADNI database (with a total of 551 MR images) and the results were evaluated using ROC curve and 10-fold cross-validation. The highest accuracy value achieved by this technique was 85% (up to 82.59% sensitivity and 88.50% specificity) for the 70-89 age group and the highest AUC was 0.9227.

Keywords: Alzheimer's disease, probabilistic atlases of salient points, 3D salient points detection, feature extraction, structural brain changes.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Causas da morte dos neurônios. Extraído e editado de (BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009).	22
2.2	Diferenças entre um cérebro saudável e com a doença de Alzheimer. Extraído de (ALZHEIMER’S ASSOCIATION, 2017).	22
2.3	Prótons de hidrogênio sob ação de campo magnético externo. Extraído de (MAZZOLA, 2009).	24
2.4	Vetor magnetização resultante M_0 após cancelamento dos spins com movimento de precessão. Extraído de (MAZZOLA, 2009).	25
2.5	Obtenção da imagem de RM após a aplicação da transformada de <i>Fourier</i> bidimensional com o respectivo Espaço K. Extraído de (MAZZOLA, 2009).	28
4.1	Fluxograma global das principais etapas deste trabalho.	40
4.2	Evolução longitudinal da base de dados “ADNI”.	42
4.3	Sequência das etapas de pré-processamento aplicada às imagens de RM.	44
4.4	Imagem em 3D com a indicação de regiões anatômicas incluídas nas regiões de análise.	47
4.5	Geração do mapa de congruência de fase após a convolução de uma imagem com o banco de filtros log-Gabor.	50
4.6	Distribuição espacial das classes do histograma de descritor, para $\eta_r = 5$, $\eta_a = 12$ e $\eta_e = 1$ (caso 2D). Extraído e editado de Villa-Pinto (2016).	51
4.7	Etapas da criação do atlas probabilístico de pontos salientes 3D.	53
4.8	Extração e rotulação das características de treinamento.	55
4.9	Ilustração das variáveis de folga ($\xi_i \geq 0$). Os <i>support vectors</i> são representados por círculos. Extraído de Bishop (2006).	58

4.10	Diagrama de blocos do método proposto.	62
4.11	Exemplos de curvas ROC e suas correspondentes áreas.	64
5.1	Resultado visual da redução de ruído de uma imagem de RM da base de dados ADNI; da coluna esquerda para a direita são apresentadas as vistas axial, sagital e coronal.	67
5.2	Resultado da correção do <i>bias field</i> em uma imagem da base de dados IXI, nas vistas axial, sagital e coronal.	68
5.3	Resultado do corregristo entre uma imagem da base de dados ADNI e a imagem de referência ilustrado pela técnica “tabuleiro de xadrez”, nas vistas axial, sagital e coronal.	69
5.4	Indicação do recorte das regiões dos hipocampus definidas por suas máscaras após dilatação.	70
5.5	Mapa de densidade do atlas probabilístico de pontos saliente 3D das regiões hipocampais com sobreposição a imagem de referência - eixos axial, coronal e sagital.	71
5.6	Histograma de distâncias entre descritores com localização máxima de 10%. . .	73
5.7	Gráfico indicando a contagem de casamentos entre os pontos salientes do atlas probabilístico e das imagens de RM das populações Normal e Alzheimer. . . .	73
5.8	Avaliação do parâmetro de rotulação do atlas (T_s) usando os classificadores (a) SVM e (b) K-NN.	75
5.9	Curvas ROC obtidas variando-se o parâmetro T . (a) Classificador SVM para a faixa etária de 80 a 89 anos e (b) classificador K-NN para a faixa etária de 70 a 79 anos.	78
5.10	Diagramas <i>Box-plot</i> dos valores de acurácia obtidos por faixa etária no processo de validação cruzada em 10 parte usando os classificadores (a) SVM e (b) K-NN.	79

LISTA DE TABELAS

2.1	TR e TE utilizados para produzir diferentes ponderações (MAZZOLA, 2009).	27
4.1	Principais características de aquisição das imagens de RM da base de dados “IXI”.	41
4.2	Estratificação das imagens por idade dos pacientes.	41
4.3	Principais informações disponibilizadas pela base de dados ADNI.	42
4.4	Estratificação etária das imagens da ADNI.	43
4.5	Matriz de Confusão.	63
5.1	Divisões etárias da bases de dados ADNI utilizadas nas etapas de treinamento e teste.	71
5.2	Escolha do parâmetro χ^2 por faixa etária.	74
5.3	Determinação do melhor parâmetro T_s por faixa etária.	75
5.4	Melhor escolha dos parâmetros c e γ para o classificador SVM-RBF.	76
5.5	Melhor escolha do parâmetro K para o classificador K-NN.	77
5.6	Valores de AUC, sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos para a classificação das imagens utilizando o classificador SVM.	78
5.7	Valores de AUC, sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos para a classificação das imagens utilizando o classificador KNN.	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AUC	Area Under Curve
AVR	Augmented Variance Ratio
BPD	Bipolar Disorder
CBVIR	Content Based Visual Information Retrieval
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLP	Comprometimento Cognitivo Leve Precoce
CCLT	Comprometimento Cognitivo Leve Tardio
CDR	Clinical Dementia Ratings
CE	Córtex Entorrinal
CHF	Circular Harmonic Functions
CN	Cognitivamente Normal
CSF	Líquido Cefalorraquidiano
DA	Doença de Alzheimer
DBM	Morfometria Baseada em Deformação
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FBM	Morfometria Baseada em Características
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery

FN	False Negative
FP	False Positive
GH	Guy's Hospital
HC	Hipocampo Central
HH	Hammersmith Hospital
IDA	Image & Data Archive
IOP	Institute of Psychiatry
IQR	Interquartile Range
ITK	Insight Toolkit
IXI	Information eXtraction from Images
K-NN	K-Nearest Neighbors
LONI	Laboratory of Neuro Imaging's
MMSE	Mini Mental State Examination
MSP	Plano Sagital Médio
N3	Nonparametric Nonunifor intensity Normalization
NAC	Neuroimage Analysis Center
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NLM	Nonlocal means
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBM	Morfometria Baseada em Patches
PC	Phase Congruency
PD	Proton Density
PPMI	Parkinson's Progression Markers Initiative
RBF	Radial Basis Function

RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
SIFT	Scalar Invariant Feature Transform
SNIPE	Scoring by Non-local Image Patch Estimator
SVM	Support Vector Machine
TE	Tempo de Echo
TN	True Negative
TP	True Positive
TR	Tempo de Repetição

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 Contexto e motivação	16
1.2 Objetivos	18
1.2.1 Objetivos Específicos	18
1.3 Organização do trabalho	19
CAPÍTULO 2 – INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	20
2.1 Doença de Alzheimer	20
2.1.1 Causas	21
2.1.2 Diagnóstico	23
2.2 Ressonância Magnética	23
2.2.1 Princípios Físicos	23
2.2.1.1 Ponderações das Imagens de RM	26
2.2.2 Formação da Imagem	27
2.2.2.1 Espaço K	28
2.2.3 Ruído	29
2.2.4 <i>Bias field</i>	29
2.3 Considerações finais	29
CAPÍTULO 3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	30
3.1 Visão Geral	30

3.2	Análises estruturais	30
3.2.1	Trabalhos Correlatos	31
3.3	Análises de assimetrias entre os hemisférios	35
3.3.1	Trabalhos Correlatos	35
3.4	Discussão	37
3.5	Considerações finais	38

CAPÍTULO 4 – MATERIAIS E MÉTODOS 39

4.1	Visão Geral	39
4.2	Base de Dados	40
4.2.1	NAC Brain Atlas	40
4.2.2	IXI	40
4.2.3	ADNI	41
4.3	Pré-processamento	43
4.3.1	Redução de ruído	44
4.3.2	Correção de <i>bias field</i>	45
4.3.3	Padronização de histogramas	45
4.3.4	Corregistro das imagens	45
4.3.5	Extração das regiões hipocampais	46
4.4	Pontos salientes 3D	47
4.4.1	Detecção	47
4.4.2	Descritores e casamento	51
4.5	Criação do atlas probabilístico de pontos salientes 3D	52
4.6	Rotulação dos pontos salientes médios do atlas probabilístico 3D	54
4.7	Extração das características de treinamento	55
4.8	Treinamento dos classificadores	56
4.8.1	Classificador SVM	56

4.8.2	Classificador K-NN	60
4.9	Análise dos resultados	61
4.9.1	Curva ROC	62
4.10	Considerações Finais	65
CAPÍTULO 5 – RESULTADOS E DISCUSSÕES		66
5.1	Pré-processamento	66
5.1.1	Redução de ruído	66
5.1.2	Correção de <i>bias field</i>	67
5.1.3	Corregistro das imagens	68
5.1.4	Extração das regiões hipocampais	69
5.2	Atlas probabilístico de pontos salientes 3D	70
5.3	Experimentos	71
5.3.1	Rotulação de pontos salientes médios do atlas probabilístico	72
5.3.2	Treinamento dos classificadores	75
5.3.2.1	Classificador SVM	76
5.3.2.2	Classificador K-NN	77
5.3.3	Classificação das Imagens	77
5.3.4	Discussão	80
5.4	Considerações Finais	82
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES FINAIS		83
6.1	Conclusões	83
6.2	Principais contribuições	84
6.3	Sugestões para trabalhos futuros	85
6.4	Trabalhos submetidos para publicação	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		86

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta o contexto no qual a pesquisa está inserida, indicando o problema a ser investigado e a motivação para resolvê-lo, além de servir como introdução ao conteúdo apresentado nos próximos capítulos.

1.1 Contexto e motivação

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno cerebral irreversível e progressivo que destrói as células cerebrais, funções cognitivas e a capacidade de realizar tarefas simples; devido à perda de memória, raciocínio e outras funções (ADNI, 2017). Geralmente esta doença possui um desenvolvimento lento e piora gradualmente à medida que a função cerebral diminui e as células morrem (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017). Infelizmente, a DA ainda não tem cura e o seu diagnóstico tardio pode levar a morte.

Biologicamente, a DA é causada por uma combinação de fatores genéticos e comportamentais que estão relacionados à idade e causam alterações estruturais no cérebro, além de afetar funções cognitivas, que são decorrentes de perdas neuronais (que causam atrofia), inflamações e produção de radicais livres (NIH, 2017). Embora o envelhecimento saudável também envolva múltiplas mudanças estruturais que podem afetar a cognição (FJELL et al., 2014; GUO et al., 2014), essas mudanças geralmente são mais frequentes e severas em doenças neurodegenerativas.

Em geral na DA, a região dos hipocampos, que é uma estrutura cerebral essencial na formação de memórias, é uma das primeiras estruturas a ser danificada. Posteriormente, outras partes do cérebro também são afetadas e começam a diminuir à medida que mais neurônios morrem. Na fase final da doença, o dano é generalizado e o tecido cerebral encolhe significativamente

(ABBOTT, 2011; CHAN, 2017).

Apesar de décadas de pesquisas, ainda não existe um teste definitivo para diagnosticar a DA. O diagnóstico definitivo desta doença só pode ser feito após a morte do paciente e requer confirmação histopatológica da presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares (VEMURI; JACK, 2010).

Uma avaliação cuidadosa das imagens de Ressonância Magnética (RM), em conjunto com entrevista clínica com o paciente e alguém próximo dele que possa corroborar a perda de memória, são os principais passos para estabelecer se as mudanças físicas e cognitivas fazem parte de um processo de envelhecimento saudável, indicativo de diminuição cognitiva ou DA. A eliminação de outras possíveis causas de perda de memória também é parte essencial do diagnóstico dessa doença.

Devido às suas propriedades de alta resolução espacial e ao excelente contraste entre os tecidos moles, as imagens anatômicas de RM são rotineiramente usadas na prática clínica para diagnosticar pacientes com distúrbios cognitivos (NARAYANAN; MURRAY, 2016). Elas também são capazes de fornecer informações sobre a forma e a estrutura dos órgãos, permitindo, assim, a detecção de alterações induzidas pela DA no cérebro (LUO; TANG, 2017) e determinação do estágio e intensidade da DA (VEMURI; JACK, 2010).

Para o diagnóstico da DA na prática clínica, determinadas estruturas do cérebro são analisadas ao longo de uma série de imagens de RM de forma visual, com a medição do grau de atrofia no lobo temporal (SCHELTENS et al., 1992; DUARA et al., 2008), ou através de marcações manuais, para medir alterações no volume e forma de estruturas do lobo temporal médio (SCHELTENS et al., 2006; CUINGNET et al., 2011). Como complemento, existem também medições volumétricas semiautomáticas ou automáticas, além de técnicas que utilizam morfometria baseada em voxel¹ e medições automáticas obtidas de uma série de imagens de RM para a construção de um modelo em que novos pacientes poderão ser comparados (VEMURI; JACK, 2010).

As taxas de atrofia do hipocampo e do cérebro inteiro foram reconhecidas como dois marcadores essenciais na medição da progressão da DA (FRISONI et al., 2010), sendo as taxas do hipocampo consideradas como um marcador mais específico da DA. As reduções no volume do hipocampo, por exemplo, parecem corresponder ao início do declínio da memória.

Embora a medida da redução do volume de hipocampo ao longo do tempo seja ainda am-

¹Voxel-Based Morphometry: Técnica de análise de neuroimagem que utiliza estatísticas para identificar diferenças na anatomia do cérebro entre grupos de indivíduos, que por sua vez podem ser usadas para inferir a presença de atrofia ou, menos comum, a expansão do tecido em indivíduos com doença (WHITWELL, 2009).

plamente utilizada no diagnóstico de DA, ela não é uma medida muito específica, ou seja, ela pode estar relacionada a outras demências, como a demência vascular (DOLEK et al., 2012), ou mesmo ser parte do envelhecimento saudável (ABBOTT, 2011; LEON et al., 1989a; FJELL et al., 2014). Portanto, somente a medição volumétrica dos hipocampos pode não ser a maneira mais eficaz de prever a progressão da DA.

Devanand et al. (2012) sugerem que a natureza da degeneração dos hipocampos e das estruturas circundantes, como o córtex entorrinal e o giro para hipocampal, é diferente na DA quando comparada a outras demências e envelhecimento saudável. Os resultados são ainda corroborados pelo trabalho de Eskildsen et al. (2015) que também investigaram alterações estruturais do cérebro na região do hipocampo de três populações: cognitivamente normal, DA e comprometimento cognitivo leve.

Uma tarefa crítica na pesquisa da DA é observar e compreender a progressão desta doença durante um período prolongado e encontrar tendências em seu desenvolvimento antes que os sintomas clínicos se manifestem.

1.2 **Objetivos**

Com base no que foi exposto, o principal objetivo deste trabalho de pesquisa foi desenvolver uma técnica computacional automática capaz de detectar alterações estruturais hipocampais em imagens de RM e usá-las como forma de classificar a imagem como sendo de um paciente cognitivamente normal (CN) ou com a doença de Alzheimer (estágio leve).

1.2.1 **Objetivos Específicos**

Adicionalmente, os seguintes objetivos específicos foram estabelecidos para possibilitar o desenvolvimento desta pesquisa:

- Seleção das bases de dados com imagens de RM de pacientes normais (sem patologia) e com a doença de Alzheimer leve. A base de dados ADNI² foi selecionada por possuir pacientes normais e DA leve e a base do projeto Brain Development³ devido ao grande número de imagens normais.
- Pré-processamento das imagens utilizando técnicas de redução de ruído, correção de heterogeneidades de intensidade (*bias field*), padronização de histogramas, usando uma ima-

²<http://adni.loni.usc.edu/>

³<http://brain-development.org/>

gem padrão como referência (*template*) e orientação, além do corregristo das imagens com a mesma imagem padrão.

- Criação de um atlas probabilístico de pontos salientes da região do hipocampo de pacientes normais, de uma metodologia para a rotulação dos pontos salientes do atlas probabilístico e uso na captura por mudanças estruturais das regiões do hipocampo causadas pela doença de Alzheimer e que diferem do envelhecimento saudável.
- Classificação dos descritores de pontos salientes detectados em uma imagem RM utilizando K-NN e SVM-RBF e utilização de seus rótulos para decidir se a imagem é um caso de DA leve ou CN.
- Avaliação da efetividade do método proposto através de análises estatísticas obtidas das classificações das imagens em CN ou DA leve.

1.3 Organização do trabalho

Este trabalho é composto por seis capítulos, incluindo este primeiro. No segundo capítulo são abordadas as informações complementares a respeito do tema da pesquisa, incluindo características do imageamento por RM e da DA. No terceiro capítulo encontra-se a revisão bibliográfica relacionando as diferentes abordagens e técnicas utilizadas. O quarto capítulo apresenta os materiais e métodos utilizados e desenvolvidos nesta pesquisa, abordando todas as técnicas desenvolvidas dentro do que foi proposto. No quinto capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos e, por fim, no último e sexto capítulo são expostas as conclusões, ideias para trabalhos futuros e a produção científica realizada no período de desenvolvimento do projeto.

Capítulo 2

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

2.1 Doença de Alzheimer

A DA é uma doença crônica não transmissível, neurodegenerativa e progressiva do sistema nervoso que consiste na causa mais comum de demência na população mundial acima de 65 anos, além de corresponder a 60-80% de todos os casos de demência (BARNES; YAFFE, 2011). O termo demência refere-se a um grupo de sintomas caracterizados por um declínio progressivo das funções intelectuais, severo o bastante para interferir com as atividades sociais e do cotidiano, que pode ser causada por diversas doenças do sistema nervoso, como infartos, derrames, doença de *Parkinson*, DA, entre outros (ALZHEIMER MED, 2017).

O crescente envelhecimento da população tem alarmado os órgãos de saúde. No Brasil, a população idosa chega aos 15 milhões, sendo que 1,2 milhões já foram acometidos pela DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017). E no mundo o crescimento da incidência da doença na população idosa quase dobra a cada 20 anos, o que implica que em 2050 a população com DA será de 115,4 milhões; pois as pessoas com faixa etária de maior risco representarão 22% da população (ADI, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a população mundial com Alzheimer aproxima-se dos 35 milhões e a estimativa é que, com o envelhecimento da população, o número deva saltar para 65,7 milhões até 2030 (INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, 2017). Dada a gravidade do cenário, a OMS incluiu a DA como um dos maiores problemas mundiais de saúde.

É importante observar que embora a DA seja mais frequentemente associada à idade, ela não é uma consequência do envelhecimento (INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, 2017), pois existem muitos idosos que não a desenvolvem. Além disso, estatísticas indicam que cinco por cento das pessoas portadoras de Alzheimer tiveram o início da doença em idade precoce, entre 40 ou 50 anos (INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, 2017).

2.1.1 Causas

A ciência ainda não tem conhecimento completo sobre as causas da DA. É sabido apenas que ela se desenvolve a partir de uma série de eventos que ocorrem no interior do cérebro e que quanto maior a idade do indivíduo, maior o risco de desenvolver a doença (ALZHEIMER MED, 2017).

Danos cerebrais causados pela formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares no cérebro parecem ser determinantes para o comprometimento cognitivo na DA (DEKOSKY; SCHEFF, 1990; TERRY et al., 1991). As placas senis são aglomeração de fragmentos proteicos beta amiloide, os quais têm um efeito tóxico sobre os neurônios e podem levar ao bloqueio da conexão sináptica. Já os emaranhados neurofibrilares são decorrentes de uma mutação que ocorre na proteína tau, que é responsável pela estabilização dos microtúbulos neuronais, os quais possibilitam o transporte de nutrientes e outros elementos essenciais entre essas células. O aparecimento das placas e emaranhados acaba levando os neurônios a perderem gradativamente a capacidade de interagir uns com os outros e, conseqüentemente, levando-os à morte (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002).

Como ilustra a Figura 2.1, dentro dos microtúbulos de um neurônio saudável encontra-se a ligação da proteína tau (que os estabiliza). Porém, em um neurônio doente um defeito nos microtúbulos causado pelo aparecimento dos emaranhados neurofibrilares ocorre e faz com que a ligação tau seja perdida, causando assim, a desassociação dos microtúbulos (BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009).

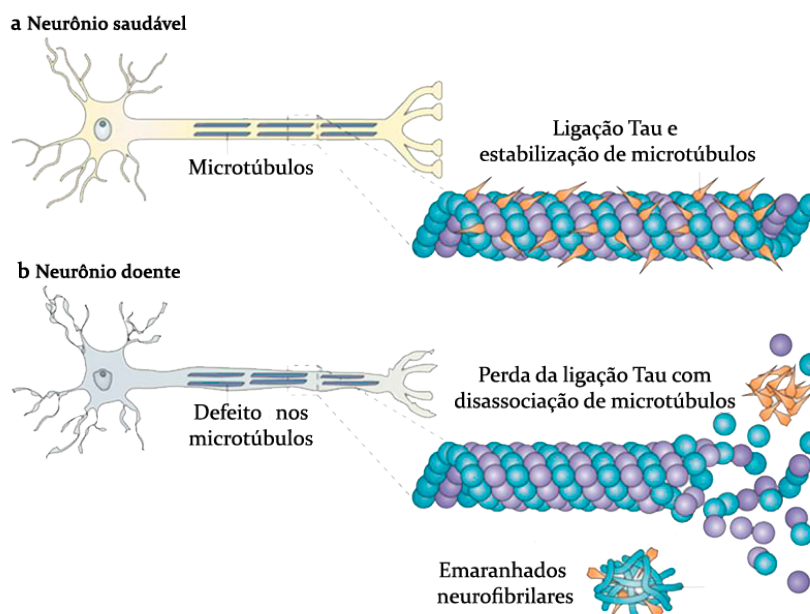


Figura 2.1: Causas da morte dos neurônios. Extraído e editado de (BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009).

As perdas neuronais e sinápticas causadas pelo aparecimento das placas senis e emaranhados neurofibrilares no cérebro podem levar à atrofia cerebral, a qual pode estar intimamente associada ao declínio cognitivo (VEMURI; JACK, 2010) e causar uma assimetria no cérebro humano (IEN; SERENA, 2014).

A Figura 2.2 mostra as principais diferenças encontradas em um cérebro com DA (estágio avançado) e um cérebro saudável. A atrofia cerebral faz com que ocorra um encolhimento de córtex, danificando principalmente regiões envolvidas em pensamentos em lembranças. Esse encolhimento afeta mais gravemente os hipocampus (circulados em branco), que são regiões responsáveis pelo armazenamento de novas lembranças, e causa um aumento nos ventrículos (circulados em preto).

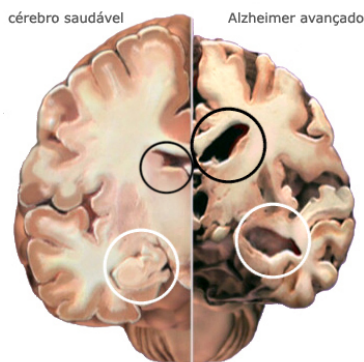


Figura 2.2: Diferenças entre um cérebro saudável e com a doença de Alzheimer. Extraído de (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017).

2.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da DA é uma tarefa complexa realizada a partir de exames clínicos, neurológicos e psiquiátricos. Os testes neurológicos podem ajudar a obter sinais de distúrbios da memória e os estudos laboratoriais, como exames de tireoide e vitamina B_{12} , a identificar as causas secundárias da demência e distúrbios comuns em idosos (SCHELTENS et al., 2006).

O desenvolvimento da DA afeta a parte do cérebro responsável pelo aprendizado e memória, como o esquecimento de palavras e nomes ou alguma localização familiar (JOHNS HOPKINS MEDICINE, 2017). Portanto, o primeiro sinal de alerta mais comum é a mudança na memória de curto prazo que pode interferir significativamente na vida diária. Quanto mais avançado o estágio de desenvolvimento da DA, mais os sintomas se agravam, resultando no surgimento de desorientação espacial, mudanças comportamentais e de humor, confusão sobre acontecimentos, tempo e lugar, suspeitas sobre familiares e amigos, além de dificuldade em se comunicar, engolir e andar (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017).

De acordo com Alzheimer's Association (2017), existem 10 sinais e sintomas precoces da doença que são: (1) perda de memória cotidiana; (2) dificuldade com planejamento ou resolução de problemas; (3) dificuldade em realizar tarefas familiares em casa, trabalho ou lazer; (4) confusão com tempo ou lugar (como perder controle de datas, estações e passagem do tempo); (5) dificuldade em entender imagens visuais e relações espaciais devido ao início de problemas de visão; (6) esquecimento de palavras ao falar ou escrever; (7) esquecimento do local das coisas e perda da capacidade de refazer passos; (8) julgamento pobre ou diminuído; (9) saída do trabalho ou eliminar-se de atividades sociais; (10) alterações de humor e personalidade (tornar-se confuso, desconfiado, deprimido, amedrontado) (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017).

2.2 Ressonância Magnética

O imageamento por RM é um método de diagnóstico de doenças por imagem utilizado rotineiramente na prática clínica. A RM é uma técnica não invasiva e não ionizante, capaz de diferenciar tecidos e fornecer informações sobre a forma e estrutura dos órgãos, através da imagem anatômica, e funções cerebrais, através da imagem funcional (GOSSUIN et al., 2010).

2.2.1 Princípios Físicos

As propriedades da RM têm origem na interação entre um átomo e um campo magnético externo. Mais precisamente, é um fenômeno em que partículas que contêm momento angular

e magnético são capazes de produzir um movimento de precessão quando submetidas à uma campo magnético. Por possuir apenas um próton em seu núcleo (possui momento angular e magnético) e ser o átomo mais abundante do corpo humano, o átomo de hidrogênio é a principal escolha para a análise por ressonância magnética nuclear (MAZZOLA, 2009).

De maneira resumida, uma imagem de RM é produzida quando os átomos de hidrogênio do tecido humano são submetidos a um forte campo magnético (B_0) (provindo do *scanner*) e se orientam na direção do campo (paralela ou antiparalelamente), mantendo o equilíbrio. Um segundo campo (B_1), posicionado perpendicularmente ao primeiro e com oscilação provinda do envio de um impulso de radiofrequência (RF), é inserido, fazendo com que os átomos de hidrogênio deixem de se alinhar à B_0 , criando assim o fenômeno da ressonância. Depois, o segundo campo (B_1) é removido (deixando de atuar no sistema) e os átomos voltam a se alinhar com o primeiro campo (B_0). Porém, ao retornar para as suas posições, eles geram ondas magnéticas, as quais variam de acordo com a intensidade do campo ao qual estão sujeitos. Tais ondas são captadas e analisadas e a partir delas são obtidas informações que correspondem à vizinhança de cada átomo. Finalmente, essas informações são utilizadas para a formação da imagem final (BLOCH, 1946; HANSON, 2009; HAGE; IWASAKI, 2009; MAZZOLA, 2009). Uma explicação mais detalhada das etapas descritas é dada a seguir.

Quando um próton (ou um conjunto de prótons) de hidrogênio é submetido à ação de um campo magnético externo ele possui orientação aleatória e não produz momento magnético. Ou seja, seus pequenos vetores de momento magnético apontam em todas as direções e se cancelam, sem que nenhum momento magnético seja produzido (PYKETT et al., 1982). Porém, quando submetido à um forte campo magnético, eles se orientarão (alinhamentos paralelo ou antiparalelo) na direção do campo aplicado, podendo ter maior ou menor estado energia, como indicado na Figura 2.3.

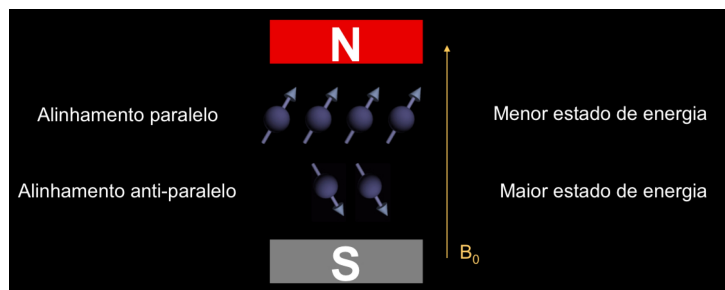


Figura 2.3: Prótons de hidrogênio sob ação de campo magnético externo. Extraído de (MAZZOLA, 2009).

Para que o próton de hidrogênio consiga se alinhar com o campo magnético, ocorre o movimento de precessão, que é um fenômeno caracterizado como um movimento de rotação (*spin*)

em formato cônico em torno do próprio eixo e restrito a átomos com núcleos que contenham um número ímpar de prótons e/ou nêutrons. Quando o campo magnético for aplicado ao próton, ele passará a se movimentar em torno da direção do campo. Esse comportamento é descrito como precessão de Larmor:

$$\omega = \gamma B_0, \quad (2.1)$$

em que o próton de hidrogênio irá realizar um movimento de precessão a uma frequência ω , proporcional ao campo magnético externo B_0 e com uma razão giromagnética γ (valor constante e único para cada elemento químico) (MAZZOLA, 2009).

O movimento de precessão também causa a produção de ondas magnéticas pelos átomos. A produção dessas ondas podem ser explicadas utilizando um espaço de coordenadas (x, y e z), em que o eixo z corresponde ao eixo longitudinal e representa a direção de aplicação do campo magnético principal (B_0) e o plano xy , corresponde ao eixo transversal. Sendo assim, se os átomos de hidrogênio forem submetidos à ação de um campo magnético externo forte, eles produzirão o efeito de precessão e alinhar-se-ão à mesma direção do campo magnético principal (B_0) (paralelo ao eixo z). Porém uma quantidade menor irá se alinhar antiparalelamente e uma quantidade maior irá se alinhar paralelamente, fazendo com que os opostos se cancelem e reste somente os spins paralelos excedentes. Esses spins excedentes irão compor um componente de magnetização resultante M_0 (alinhado ao eixo longitudinal como mostrado na Figura 2.4).

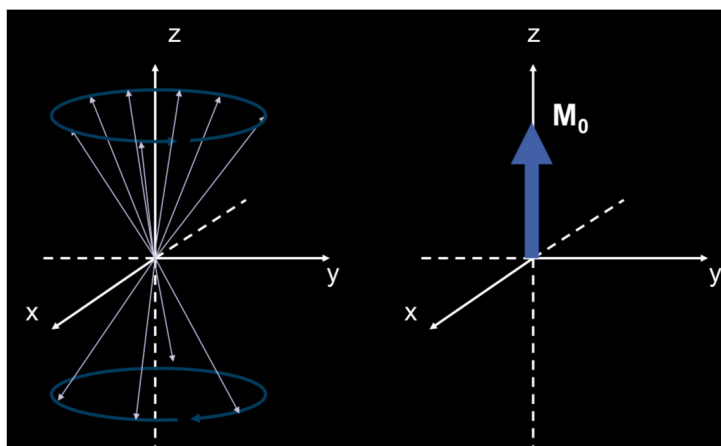


Figura 2.4: Vetor magnetização resultante M_0 após cancelamento dos spins com movimento de precessão. Extraído de (MAZZOLA, 2009).

Quando a componente de magnetização (M_0) estiver alinhado ao campo magnético principal (B_0), o plano está em coerência de fase, ou seja, não ocorrerão alterações no fluxo magnético. Sendo assim, para perturbar o alinhamento dos átomos com o campo magnético, faz-se necessária a aplicação de um pulso de RF (campo magnético B_1) de curta duração, perpendicular à B_0 e em fase com a precessão (frequência de Larmor). Esse pulso irá transferir a energia

para o vetor de magnetização M_0 , desviando-o do alinhamento em uma determinada angulação (α) ou jogando-o para o plano transversal ($\alpha = 90^\circ$). Dessa forma, os átomos passarão a fazer o movimento de precessão na direção de B_1 (e no plano transversal (x, y)) até que B_1 deixe de atuar no sistema e os átomos retornem ao seu estado original de alinhamento com o eixo z . Esse movimento de retorno é comumente chamado de relaxação (MAZZOLA, 2009). Durante a relaxação, os átomos perdem energia ao emitir sinal de RF por meio de ondas magnéticas. Esse sinal é captado, processado e usado para obter a imagem de RM em três dimensões (BUSHBERG, 2002).

2.2.1.1 Ponderações das Imagens de RM

A ponderação de uma imagem de RM corresponde ao tipo de informação que determina a magnitude do sinal adquirido pelo *scanner* e, conseqüentemente, a intensidade de nível de cinza atribuída a cada ponto da imagem (VILLA-PINTO, 2016). O valor de intensidade de cinza de cada ponto da imagem é representado por um voxel que irá variar de acordo com a densidade de prótons (*proton density* - PD) de cada tipo de tecido, quanto maior a densidade de prótons em uma área, mais intensa vai ser a resposta do sinal de RF daquela região (HANSON, 2009).

O contraste das imagens de RM depende ainda de dois outros parâmetros específicos de cada tecido: T1 e T2, que são constantes de tempo criadas durante os processos de relaxação. A primeira propicia às imagens um melhor delineamento da anatomia do paciente e está relacionada ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal, já a segunda fornece maior contraste à lesões cerebrais na imagem e está relacionada à redução da magnetização para o plano transversal.

O tempo necessário para a magnetização no plano longitudinal recuperar 63% de seu valor inicial é chamado de T1:

$$M_z = M_L = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T1}}), \quad (2.2)$$

em que M_z é a magnetização do eixo z , M_L é a magnetização longitudinal, M_0 é a magnetização inicial, t é o tempo e T1 é a constante de relaxação longitudinal. E o tempo necessário para a magnetização no plano transversal recuperar 37% de seu valor inicial é chamado de T2:

$$M_{xy} = M_T = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T2}}), \quad (2.3)$$

em que M_{xy} é a magnetização no plano xy , M_T é a magnetização transversal, M_0 é a magnetização inicial, t é o tempo e T2 é o tempo de relaxação transversal. As duas constantes são utilizadas para gerar imagens com contraste entre os tecidos, pois os tecidos do corpo possuem

tempos de relaxação (T1 e T2) distintos, como a substância branca com 790ms em T1 e 90 ms em T2 e a substância cinzenta com 920 ms em T1 e 100 ms em T2 (MAZZOLA, 2009).

Existem também dois tempos que são obtidos da emissão de um pulso RF por B_1 , os quais, quando ajustados podem gerar contraste entre os tecidos, são eles TR e TE. O primeiro é o tempo de repetição (TR) e o segundo é o tempo de *echo* (TE), que está entre a aplicação do pulso RF e a medição da resposta dos átomos. A Tabela 2.1 mostra quais ponderações podem ser obtidas através dos ajustes de TE e TR.

Ponderação	TR	TE
T1	Curto (<500 ms)	Curto(<30 ms)
T2	Longo(>1550 ms)	Longo(>90 ms)
PD	Longo(>1550 ms)	Curto(<30 ms)

Tabela 2.1: TR e TE utilizados para produzir diferentes ponderações (MAZZOLA, 2009).

Outra ponderação comumente utilizada em aplicações clínicas é a *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), usada para atenuar os efeitos de fluidos na imagem final (OKUDA et al., 1999).

2.2.2 Formação da Imagem

A imagem resultante obtida, pode ser vista como uma pilha composta por várias imagens bidimensionais. Para mapear uma imagem, são feitos cortes em todo o corpo, cada corte é identificado e, em cada um deles, é realizado o mapeamento espacial de cada ponto da imagem e sua respectiva intensidade (MAZZOLA, 2009).

A partir de cada corte, é utilizada a codificação do sinal através do gradiente de campo magnético, pois quando os prótons de hidrogênio são submetidos a um pulso de RF e retornam o sinal para a bobina, o sinal contém informações de todo o tecido e não da localização específica. Com a utilização de gradientes, é possível variar linearmente a intensidade do campo magnético em uma dada direção, o novo campo pode ser calculado por:

$$B_z(z) = B_0 + z \cdot G_z, \quad (2.4)$$

em que G_z corresponde à intensidade do gradiente e $B_z(z)$ ao novo valor do campo magnético em um posição z . A criação do novo campo $B_z(z)$ vai fazer com que a frequência de precessão se altere e consequentemente a resposta dada à bobina após a aplicação de um pulso de RF tenha uma frequência diferente e assim possibilite a obtenção da localização espacial da resposta. Ou

seja, cada posição do tecido na direção da aplicação do gradiente passa a ser identificável graças à sua frequência de precessão característica.

A localização de cada elemento (voxel) em um determinado plano de corte é realizada por outros dois gradientes, que codificam a fase e a frequência do sinal, respectivamente. No momento que o gradiente de codificação de fase é acionado, os spins alteram sua fase de maneira proporcional à sua localização, assim um dos eixos é mapeado com a fase. Em seguida, o gradiente de codificação de frequência é utilizado no outro eixo perpendicular, deixando-o mapeado também. Esses elementos são então organizados em uma matriz para posterior processamento (MAZZOLA, 2009).

2.2.2.1 Espaço K

Para melhor compreensão do processo de aquisição das imagens foi criado o espaço abstrato K. Visualizando-o como uma matriz em tons de cinza, em que cada ponto corresponde a intensidade do sinal e posição no tempo, que representa a amplitude do sinal recebido naquele instante pela bobina (MAZZOLA, 2009). Os eixos (x, y) representam o gradiente de codificação de frequência e de fase, respectivamente. Cada linha do espaço K é preenchida com um eco quantificado por uma amplitude diferente do gradiente de fase; não existe correlação entre um ponto no espaço K e um ponto na imagem de RM, cada ponto guarda informações de todo o corte. As linhas centrais estão relacionadas ao contraste da imagem e a periferia à resolução espacial.

Para efetivar a obtenção da imagem e determinar as posições de cada ponto, é utilizada a transformada de *Fourier* bidimensional (BRACEWELL; BRACEWELL, 1986), sendo que cada matriz do espaço K passará pela transformada de *Fourier* e a imagem final de cada plano será gerada, como mostra a Figura 2.5.

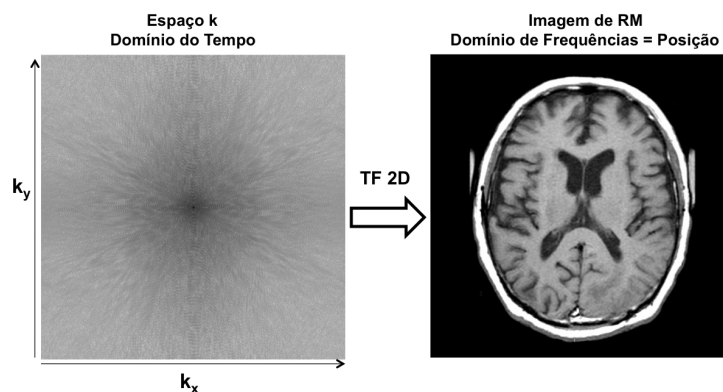


Figura 2.5: Obtenção da imagem de RM após a aplicação da transformada de *Fourier* bidimensional com o respectivo Espaço K. Extraído de (MAZZOLA, 2009).

2.2.3 Ruído

As imagens de RM são predominantemente contaminadas por um ruído gerado principalmente por flutuações térmicas que ocorrem devido ao próprio corpo do paciente dentro do *scanner*. Tal ruído é descrito pela distribuição de Rice (GUDBJARTSSON; PATZ, 1995), uma distribuição contínua para valores positivos (SIJBERS et al., 1998), a qual se aproxima de uma distribuição gaussiana se a relação sinal ruído for elevada (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).

2.2.4 *Bias field*

O fenômeno *bias field* é causado pelas heterogeneidades que ocorrem no campo magnético e fazem com que a intensidade do sinal de RM seja raramente uniforme. 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 (GISPERT et al., 2004; JUNTU et al., 2005; VILLA-PINTO, 2016).

2.3 Considerações finais

Este capítulo apresentou as informações complementares necessárias para o entendimento desta proposta de pesquisa, como informações básicas sobre as causas e diagnóstico da DA e também informações necessárias para o entendimento do processo de formação das imagens de RM. No capítulo seguinte serão apresentados alguns trabalhos propostos na literatura para a detecção de alterações estruturais cerebrais em imagens de RM que servem como auxílio na detecção e classificação da doença de Alzheimer.

Capítulo 3

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo descreve alguns dos trabalhos propostos na literatura para a detecção de alterações estruturais cerebrais em imagens de RM que servem como auxílio na detecção e classificação da doença de Alzheimer.

3.1 Visão Geral

As principais técnicas utilizadas para a detecção de alterações estruturais cerebrais em imagens de RM e que possuem como objetivo o auxílio na detecção e classificação da doença de Alzheimer são expostas neste capítulo. Foram estudadas tanto técnicas que abordam análises estruturais via extração de características quanto aquelas baseadas na análise de assimetrias entre os hemisférios cerebrais, visto que ambas informações são usadas para o diagnóstico e acompanhamento da doença de Alzheimer (TOGA; THOMPSON, 2003).

3.2 Análises estruturais

A atrofia estrutural é parte integrante do processo fisiopatológico da DA. Ela é causada pela lesão neuronal e neuro degeneração progressiva do cérebro e tem sido considerada como um importante biomarcador da doença. Por causa de seu importante papel em relação à memória e comportamento, a análise de alterações dos hipocampos (BALL et al., 1985) tem sido motivo principal de vários estudos, visando a determinação de um biomarcador para a DA. Em geral, os trabalhos extraem características dos hipocampos para que possam ser usadas no diagnóstico da DA (CUINGNET et al., 2011; GERARDIN et al., 2009; GUTMAN et al., 2009), pois a redução acelerada do volume hipocampal leva a um declínio de memória (LEON et al., 1989b), que é um sintoma comum da doença de Alzheimer. No entanto, a redução do volume dos hipocampos

pode estar relacionada não só a DA, mas também a outros tipos de demência, como a vascular (GAINOTTI et al., 2004), ou mesmo à idade avançada (DRISCOLL et al., 2003) do paciente. Portanto, é importante enfatizar que a medida de volume dos hipocampos é uma característica limitada para a predição da DA (CHUPIN et al., 2009). Evidências sugerem que a degeneração de outras regiões circundantes ao hipocampo, como o córtex entorrinal e giro para hipocampal, também apresentam diferenças significativas entre pacientes normais e com Alzheimer, além de diferir de outras demências (DEVANAND et al., 2012). Outros estudos voltados para o diagnóstico do Alzheimer argumentam que a quantidade de líquido cefalorraquidiano (CSF), encontrado na região hipocampal, também pode ser usada como um biomarcador para a doença (SHAW et al., 2009), pois quando há a redução do volume da região, o CSF se expande.

3.2.1 Trabalhos Correlatos

Em 2012, Coupé et al. (2012b) propuseram a criação de uma abordagem para detectar a doença de Alzheimer com base nas atrofia encontradas no hipocampo central (HC) e córtex entorrinal (CE). Eles criaram um método chamado SNIPE (*Scoring by Non-local Image Patch Estimator*) que simultaneamente segmenta e classifica as estruturas anatômicas com base em alterações estruturais causadas pela DA. Para validação dessa técnica, os autores utilizaram a base de dados ADNI com 60 pacientes CN e 60 com DA, ambos com faixa etária entre $\approx 69 - 80$ anos, e validação cruzada de LOO (*Leave-one-out*). Todas as imagens foram pré-processadas utilizando correção de *bias field*, correção de registro e normalização da intensidade dos níveis de cinza. O desenvolvimento do método SNIPE foi baseado na técnica de redução de ruído *Nonlocal means* (NLM) (BUADES; COLL; MOREL, 2005).

No NLM, o ruído das imagens é reduzido com base na análise de similaridade entre *patches*, atribuindo uma ponderação $w(x_i, x_j)$ entre 0 e 1 para os voxels na imagem cujos *patches* (Ω_j) são similares ao *patch* do voxel x_i sendo analisado (Ω_i). Após a obtenção da ponderação, cada voxel central do *patch* (Ω_i) em análise recebe uma nova intensidade obtida dos valores médios das ponderações e da intensidade dos voxels vizinhos:

$$\hat{u}(x_i) = \frac{\sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j) u(x_j)}{\sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j)}. \quad (3.1)$$

Utilizando a mesma ideia da técnica NLM, Coupé et al. (2012b) obtiveram uma segmentação aproximada de estruturas anatômicas usando a média dos rótulos (ao invés das intensidades). Para isso, uma base de 20 imagens (10 DA e 10 CN) com o HC e CE já segmentados manualmente por um especialista foi utilizada como referência para a segmentação de cada

nova imagem de acordo com a fórmula:

$$v(x_i) = \frac{\sum_{s=1}^{20} \sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j) l(x_{sj})}{\sum_{s=1}^{20} \sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j)}, \quad (3.2)$$

em que $l(x_{sj})$ corresponde ao rótulo da estrutura (0 fundo, 1 estrutura). O HC e CE foram segmentados separadamente, portanto para cada nova imagem e cada estrutura, a similaridade entre *os patches* de todas as imagens de base de referência ($\sum_{s=1}^{20}$) foi verificada e utilizando somente os *patches* similares ($j \in \Omega$) verificou-se se correspondia a uma estrutura (HC ou CE) ou fundo na base rotulada ($l(x_{sj})$). Da mesma maneira que o NLM, o voxel central daquele *patch* (Ω_i) foi atualizado. Para a obtenção da estrutura segmentada o valor $v(x_i) \geq 0,5$ foi utilizado com limiar. Posteriormente, a partir de cada estrutura segmentada, os autores classificaram as estruturas em CN ou DA mediante a:

$$g(x_i) = \frac{\sum_{s=1}^{20} \sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j) p_s}{\sum_{s=1}^{20} \sum_{j \in \Omega} w(x_i, x_j)}, \quad (3.3)$$

em que p_s corresponde à classe da imagem (1: CN e -1:DA). Nesse caso, para cada nova imagem, foi verificada a similaridade entre *os patches* com todas as imagens de base de referência e verificou-se se a imagem correspondia à CN ou DA na base rotulada. Novamente, cada voxel central daquele *patch* (Ω) recebeu um valor de $g(x_i)$. No fim, cada estrutura segmentada recebeu o valor médio de $g(x_i)$ de seus voxels (em que seria provável DA se $\bar{g} < 1$ e CN se $\bar{g} > 1$). A partir dessa sequência de etapas, a técnica SNIPE forneceu os volumes do HC e do CE (etapa de segmentação) e o valor médio de \bar{g} (que daria o rótulo de cada um). Os autores usaram tais características e informações etárias como entrada para uma função discriminante quadrática e obtiveram 92% de acurácia, 88% de sensibilidade e 92% especificidade para a classificação de CN vs DA. Três observações feitas pelos autores são: (i) as características provindas do HC tiveram maior taxa de acerto que do CE, (ii) características de classificação (valor médio de \bar{g}) foram melhores que métricas volumétricas, e (iii) a utilização da idade como característica aumentou a acurácia.

Dando sequência ao trabalho, no mesmo ano os autores Coupé et al. (2012a) analisaram a capacidade da técnica SNIPE (COUPÉ et al., 2012b) para prever DA utilizando as métricas de segmentação e classificação do CE e HC na base de dados ADNI completa (834 pacientes); contendo 231 pacientes CN, 198 com DA e 405 com comprometimento cognitivo leve (CCL), em que 167 são progressivos (pCCL) e 238 estáveis (sCCL), todos com faixa etária de ≈ 60 -80 anos. Todas as imagens foram preprocessadas utilizando correção de ruído e *bias field*, correção afim, normalização de intensidades, extração do encéfalo, segmentação e classificação do HC e CE utilizando SNIPE. Os autores usaram as características obtidas pelo SNIPE (volume e \bar{g} dos HC e CE) em conjunto com as informações etárias de cada imagem como entrada para

uma função discriminante linear e obtiveram 91% de acurácia na classificação de DA vs CN; 88% para pCCL vs CN e 74% para pCCL vs DA, utilizando validação cruzada repetida¹ com divisão em 20 partes (95% para treino e 5% para teste). As observações dos autores para este experimento foram as mesmas que no trabalho anterior (COUPÉ et al., 2012b).

Alguns anos depois, Eskildsen et al. (2015) realizaram um estudo com o objetivo de prever DA em pacientes com CCL a partir da classificação de características de extraídas dos HC, CE e espessura do córtex, utilizando um classificador discriminante linear. Os autores utilizaram imagens de RM de 817 pacientes da base de dados ADNI, sendo 198 pacientes com DA, 231 com CN e 388 com CCL, todos com faixa etária de \approx 60-80 anos. As imagens foram pre-processadas utilizando correção de ruído, remoção de *bias field*, correção afim, normalização da intensidade dos níveis de cinza e extração do encéfalo. Para extrair as características dos HC e CE, os autores utilizaram a SNIPE e, para obter a espessura do córtex, eles utilizaram a técnica *Fast Accurate Cortex Extraction* (ESKILDSSEN; OSTERGAARD, 2006), que faz a extração dos limites corticais via contornos ativos, e geraram um mapa estatístico que contém as diferenças entre as espessuras corticais de uma população. A partir deste mapa as características corticais foram calculadas e o algoritmo MIFS (*Mutual Information Feature Selection*) (BATTITI, 1994) foi utilizado para selecionar as características mais discriminantes. Todas as características (volume e \bar{g} dos HC e EC, obtidos da SNIPE, características corticais e informações etárias) foram usadas como entrada para uma função discriminante linear, tendo o classificador obtido 72% de acurácia para a classificação de DA vs CCL. Uma observação feita pelos autores é que as características provindas da SNIPE produzem maior acurácia que as corticais.

Chen et al. (2014) propuseram a detecção de alterações estruturais cerebrais via extração e análise de características locais obtidas das imagens de RM utilizando a técnica *Scalar Invariant Feature Transform* (SIFT). Os autores utilizaram imagens de pacientes com as doenças de Alzheimer, *Parkinson* e transtorno bipolar (*Bipolar Disorder* - BPD) obtidas das seguintes bases de dados: a OASIS, com subgrupos AD-86, contendo 86 (66 CN e 20 com a DA) imagens de pacientes entre 60-80 anos de idade e AD-126, contendo 126 (98 CN e 28 com a DA) imagens de pacientes com idade entre 60-96 anos, a *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) (MAREK et al., 2011), com subgrupos PPMI-15, contendo 15 (6 CN e 9 com Parkinson) imagens de indivíduos com idade entre 42-66 anos e PPMI-37, contendo 37 (21 CN e 18 com a DP) imagens de pacientes com idade entre 35-78 anos e uma terceira base de imagens contendo 23 (9 CN e 14 com BPD) imagens de pacientes com transtorno bipolar, com idade entre 20-34 anos. O método proposto iniciou-se pela detecção de pontos salientes e extração de 133 características usando a técnica SIFT 2D, aplicada fatia-a-fatia para os planos sagital,

¹Repete o processo 100 vezes para reduzir a variância entre os resultados.

coronal e axial das imagens volumétricas. Depois, regiões de 20×20 pixels nas fatias foram processadas isoladamente para a extração dos pontos salientes e a seguir os respectivos descritores foram avaliados por um critério de similaridade em relação aos demais pontos dentro de cada classe, CN e patológico. Nesta avaliação, foi realizada uma contagem dos pontos similares com base na distância entre seus descritores, a qual foi utilizada para o cálculo da probabilidade de cada ponto pertencer a uma das duas classes previamente mencionadas. Pontos com valores de probabilidade próximos de 50% foram rotulados como pontos de ruído. Um classificador *Support Vector Machine* (SVM) foi utilizado para classificar cada um dos pontos previamente rotulados. Finalmente, a imagem foi classificada como CN ou patológica com base na maioria dos rótulos dos pontos. Para a análise dos resultados, os autores utilizaram validação cruzada LOO e os resultados obtidos foram: 80% e 74% de acurácia, respectivamente, para as bases de dados AD-86 e AD-126; 80% para a PPMI-15 e 68% para a PPMI-37 e 57% para a BPD. Uma observação importante feita pelos próprios autores é que o valor de 80% de acurácia obtido para a base AD-86 pode ser explicado pelo fato desta base possuir cérebros de indivíduos mais jovens e, portanto, mais fáceis de classificar, uma vez que as alterações estruturais que ocorrem com a idade são menores. No caso da PPMI-15, a explicação dá-se pela diferença etária de 6 anos (em média) entre os pacientes do grupo normal e *Parkinson*. O baixo valor de acurácia para a PPMI-37 pode ser explicado pela grande variabilidade de *scanners* usados na aquisição das imagens e, para o a BPD, pela baixa quantidade de imagens usada para o treinamento do classificador.

No ano seguinte, Ahmed et al. (2015) utilizaram a técnica “*Content Based Visual Information Retrieval*” (CBVIR) para a classificação da DA, com base apenas em características visuais do hipocampo. A técnica CBVIR é um processo de “difusão do conhecimento” que ocorre quando as metodologias desenvolvidas para a mineração são aplicadas em uma nova área. Os autores utilizaram imagens de RM da base de dados ADNI de 35 pacientes com DA, 72 CN e 111 com CCL com idade entre 67,2 - 81,6 anos e do *dataset “Bourdeaux”* com imagens de 16 pacientes com DA e 21 CN. A técnica iniciou-se pela obtenção das regiões de interesse (região do hipocampo) obtida após alinhamento da imagem com o atlas *Automated Anatomical Labeling* (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002), seguido da extração de dois tipos de características: descritores visuais, extraídos utilizando *Circular Harmonic Functions* (CHF) e a quantidade de pixels da classe de tecido CSF, obtida aplicando-se um limiar de intensidade. A seguir, dois classificadores foram utilizados para classificar cada característica, um SVM com *kernel Radial Basis Function* (RBF) e um classificador *bayesiano*. Por fim, a saída dos dois classificadores foi utilizada como entrada para o último classificador, o SVM com *kernel Radial Basis Function*. De acordo com os autores, os resultados mostraram que a utilização de um terceiro classificador

trouxo em média 9% de melhoria nas classificações das três categorias em relação à acurácia de classificação DA vs CN, que foi de: 87% para a base ADNI e 85% para *Bourdeaux* em pacientes DA vs CN; 78,22% em pacientes CCL vs CN e 72,23% em CCL vs DA.

3.3 Análises de assimetrias entre os hemisférios

Os dois hemisférios do cérebro diferem em anatomia e função, o que acarreta características assimétricas inter hemisférios; tais diferenças podem estar relacionadas com a percepção auditiva, preferências motoras, escrita, acuidade sensorial, gênero, idade, fatores genéticos e influências hormonais (TOGA; THOMPSON, 2003). Uma das primeiras observações da assimetria cerebral foi a especialização do hemisfério esquerdo para as linguagens, mais comumente encontrada em pessoas com preferência motora direita, que mostram maior facilidade em aprender e compreender a fala (TOGA; THOMPSON, 2003). Além de possíveis assimetrias devido a fatores funcionais, alterações na assimetria cerebral também ocorrem devido ao envelhecimento normal (com menor intensidade) ou a processos neurodegenerativos patológicos (com maior intensidade) e, portanto, a análise de tais assimetrias pode auxiliar na identificação do início de uma condição neurológica precoce (TEVEROVSKIY et al., 2008).

3.3.1 Trabalhos Correlatos

Teverovskiy et al. (2008) propuseram uma técnica que usa características assimétricas, obtidas de campos de deformação resultantes do corregristo deformável de imagens de RM, e aprendizagem de máquina para estimar a idade. Para a realização do experimento foram utilizadas 246 imagens estruturais de RM (121 mulheres, 125 homens) de pacientes com idade média de 66 anos, sem doença neurológica e com níveis educacionais semelhantes do Centro de Pesquisa de Alzheimer da Universidade de *Pittsburg* (pacientes CN). O método proposto iniciou-se com o pré-processamento das imagens de RM, seguido de alinhamento com o plano sagital médio (MSP), corregristo afim utilizando uma imagem de referência, a Colin27 (MAZZIOTTA et al., 2001), e corregristo deformável usando elementos finitos e o método *Demons* assimétrico, disponível na biblioteca *Insight Toolkit* (ITK). As características assimétricas foram extraídas do campo de deformação gerado pelo corregristo *Demons*, o qual registra informações sobre diferenças em tamanho, forma e localização das estruturas anatômicas em relação à imagem de referência. A seguir, foi criada uma pirâmide com escalas, em que cada nível subsequente correspondia ao anterior com suavização e metade da resolução, criando assim, uma imagem de assimetria para cada nível utilizando a diferença entre os voxels correspondentes em hemisfé-

rios opostos. A partir de tal imagem, foram calculados valores de média e desvio padrão com vizinhança de 3 voxels para fornecer informações de assimetria local. As características obtidas passaram por outra seleção que classificou cada característica de acordo com sua capacidade discriminativa entre pacientes com faixa etária de 50 e 70 anos medida pelo *Augmented Variance Ratio* (AVR) - quanto maior a medida AVR, mais discriminativa é a característica; pois se a característica não difere entre os dois extremos etários, ela não conseguirá distinguir as demais faixas etárias. Finalmente, as características foram utilizadas para criar um modelo de regressão linear para a estimação etária. Para estimar o erro médio de predição, os autores utilizaram validação cruzada com divisão em 15 partes. Utilizando o modelo de regressão treinado com as 256 imagens de pacientes CN, uma nova base foi utilizada para teste. Contendo 17 imagens de pacientes com DA, 17 com CCL e 18 CN, todos com idade entre 50 e 79 anos. O erro de estimação etária para os pacientes saudáveis, foi de 0,6 anos e para os pacientes diagnosticados com CCL e DA, os valores foram de 2,2 e 4,7 anos, respectivamente. A partir da análise dos resultados, os autores concluíram que houve uma superestimação etária para CCL e DA, o que sugere que os cérebros de pacientes com DA e CCL deterioram-se com uma taxa maior, produzindo mais assimetrias quando comparados ao cérebro de pacientes normais. Eles também concluíram que as regiões que mais sofrem assimetria relacionada à idade são os chifres posteriores dos ventrículos laterais, a amígdala, o hipocampo e regiões para hipocampais.

Após alguns anos, Ien e Serena (2014) desenvolveram uma nova técnica para identificar assimetrias do cérebro via análise baseada em diferenças de intensidade entre pixels de regiões homólogas (*patches*) e correlacionar tais diferenças com fatores como: gênero, idade, função cognitiva, educação e genética. Os autores utilizaram 416 imagens de RM (316 imagens de CN e 100 de Alzheimer, classificadas como muito leve, leve ou moderado) com ponderação T1, da base de dados OASIS, de pacientes com faixa etária entre 18 – 96 anos. Da mesma base, foram obtidos os valores das métricas *Clinical Dementia Ratings* (CDR)², educação³ e *Mini Mental State Examination* (MMSE)⁴. A técnica proposta iniciou-se pela estratificação da base de dados em grupos saudável e demente, sexo masculino e feminino e faixa etária (< 20 – 90) com intervalos em décadas. A seguir, as imagens foram submetidas à análise por *patches*, que realiza a correlação espacial entre pixels de regiões homólogas em hemisférios opostos. A transformada de *Fisher* (FISHER, 1915) foi então aplicada para estabilizar a variância e a seguir foi gerada uma matriz em que cada linha continha os dados de um único paciente e cada coluna continha os valores de saída para uma região do cérebro. Finalmente, foram realizados testes

²CDR: 0= sem demência; 0.5 = demência muito leve; 1= demência leve; 2= demência moderada

³Educação: 1=menos que o ensino médio; 2=ensino médio; 3=graduação; 4=pós-graduação; 5=além da faculdade

⁴MMSE: Um breve questionário de 30 pontos usado para rastrear perdas cognitivas.

comparando a simetria da informações via correlação de *Pearson* dentro dos subgrupos estratificados. Os resultados indicaram que, na análise de pacientes normais, o cérebro feminino apresentou maior simetria que o masculino, apesar dos homens apresentarem menor aumento assimétrico conforme envelhecem em comparação às mulheres. No entanto, para o grupo de DA, houve uma grande diminuição de simetria em todos os pacientes, independente do gênero. Ao comparar valores de MMSE com os dois grupos de pacientes (normal e DA), ambos mostraram se relacionar com a medida (quanto maior o MMSE, maior a simetria); por outro lado quando comparados a níveis educacionais o resultado foi inverso. Por fim, ao comparar pacientes normais com DA, com base nos valores de CDR, foi encontrada uma simetria maior em paciente normais; seguidos de DA muito leve e por último DA leve; indicando o crescimento de assimetria hemisférica com a progressão da doença.

3.4 Discussão

Este capítulo apresentou algumas técnicas propostas na literatura para a classificação da doença de Alzheimer com base em características extraídas dos hemisférios cerebrais (esquerdo e direito). As técnicas descritas neste trabalho para a classificação da DA via processamento das imagens de RM incluem morfometria baseada em patches (PBM) (COUPÉ et al., 2012a, 2012b; ESKILDSEN et al., 2015), morfometria baseada em deformação (DBM) (TEVEROVSKIY et al., 2008) e morfometria baseada em características (FBM) (CHEN et al., 2014).

Observa-se que, apesar dos autores terem obtido valores elevados de classificação (DA vs CN) (COUPÉ et al., 2012a, 2012b; CHEN et al., 2014; AHMED et al., 2015), ainda não há um teste definitivo para o diagnóstico da DA. Atualmente, a detecção da DA em estágios iniciais (CCL) tem sido mais explorada, uma vez que pode acelerar o desenvolvimento de novas terapias e melhorar o tratamento. Porém, comparado ao DA, a classificação do CCL implica em um desafio ainda maior, uma vez que as alterações anatômicas, neste caso, são mais sutis (COUPÉ et al., 2012b). Alguns dos trabalhos apresentados (ESKILDSEN et al., 2015; COUPÉ et al., 2012b; AHMED et al., 2015) classificam a CCL com uma taxa de acurácia de 72%, porém, antes de partirem para tal classificação, os autores desenvolveram técnicas para classificar somente a DA (COUPÉ et al., 2012a) e só depois, avançaram para a classificação da CCL.

3.5 Considerações finais

Nesta seção, foram apresentadas algumas abordagens recentes propostas na literatura para a detecção de alterações estruturais cerebrais em imagens de RM. Tais abordagens servem como auxílio na detecção e classificação da doença de Alzheimer e foram divididas em dois tópicos: análises estruturais e análises de assimetrias entre os hemisférios. Foram descritas as técnicas, as formas de avaliação, as bases de dados utilizadas e os resultados obtidos por cada trabalho selecionado. Além disso é apresentada uma breve discussão sobre as técnicas. Embora muitas delas tenham tido um desempenho satisfatório nos experimentos apresentados, é importante notar que elas possuem algumas limitações importantes. Por exemplo, nos trabalhos de Teverovskiy et al. (2008), Coupé et al. (2012b), Chen et al. (2014) e Ahmed et al. (2015) são utilizadas poucas imagens o que impossibilita uma análise apropriada do comportamento do algoritmo em bases de dados maiores, e nos trabalhos de Coupé et al. (2012a) e Eskildsen et al. (2015), embora mais imagens tenham sido utilizadas, eles possuem a desvantagem de necessitar de treinamento prévio usando imagens marcadas por um especialista. Com base na discussão anterior, nesta pesquisa desenvolvemos uma técnica visando suprir as limitações citadas, cuja metodologia é apresentada no capítulo a seguir.

Capítulo 4

MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo apresenta a descrição das bases de dados e também das técnicas empregadas no desenvolvimento desta pesquisa, como pré-processamento, construção e rotulação do atlas probabilístico, treinamento dos classificadores, classificação das imagens, além de todas as métricas utilizadas para a análise dos resultados.

4.1 Visão Geral

Como descrito no Capítulo 1, o principal objetivo desta pesquisa foi o desenvolvimento de uma técnica computacional automática para a detecção de alterações estruturais em imagens de RM decorrentes de processos neurodegenerativos. Em particular, a pesquisa se ateu à doença de Alzheimer, visto que a técnica desenvolvida visou detectar e classificar alterações estruturais do cérebro pacientes saudáveis (CN), decorrentes do processo de envelhecimento natural, e com DA leve. Para isso, características consideradas discriminativas entre as populações saudáveis e patológicas foram utilizadas. Elas foram extraídas de regiões comumente afetadas pela doença na imagem de RM e posteriormente usadas na fase de classificação. Para a extração de tais características, foi utilizada uma abordagem baseada na comparação entre pontos salientes (e seus respectivos descritores) obtidos da imagem clínica que se deseja analisar e pontos salientes médios (e respectivos descritores médios) de um atlas probabilístico de pontos salientes, construído a partir de imagens normais.

A Figura 4.1 contém um fluxograma que indica a sequência de etapas utilizadas no desenvolvimento da técnica computacional automática. Cada etapa do fluxograma é detalhada nas seções que seguem.

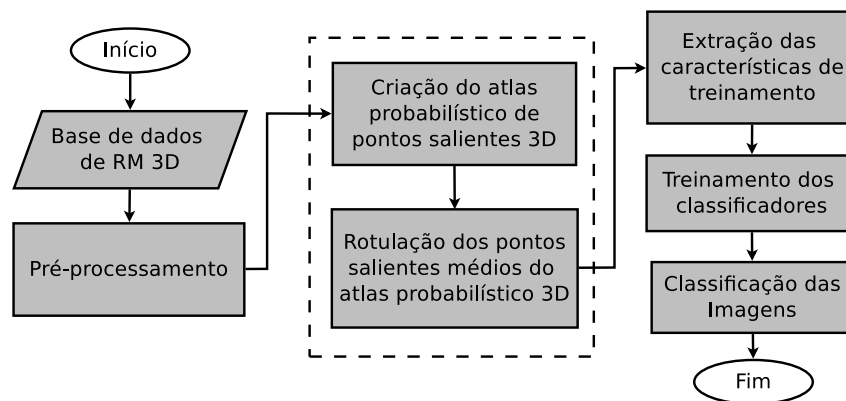


Figura 4.1: Fluxograma global das principais etapas deste trabalho.

4.2 Base de Dados

Para a realização desta pesquisa foram utilizadas 03 bases de dados contendo imagens 3D de RM (*T1-weighted*). Uma delas fornece modelos geométricos (malhas) de estruturas cerebrais importantes como, os hipocampos, amígdalas e corpo caloso, a outra possui imagens de pacientes sem nenhuma patologia cerebral (normais - sujeitos controles) e a última, fornece imagens de pacientes normais e com doença de Alzheimer leve. As bases de dados são descritas em detalhes a seguir.

4.2.1 NAC Brain Atlas

O *Neuroimage Analysis Center* (NAC) (HALLE et al., 2017) é um centro de pesquisa afiliado ao *Surgical Planning Laboratory* e à Universidade de *Harvard*. A base de dados NAC fornece, além de uma imagem de referência de RM em *T1-w*, com resolução isotrópica de 1mm^3 e de tamanho $256 \times 256 \times 256$ voxels, modelos geométricos (malhas) de estruturas cerebrais, rotulados por um especialista. Visto que todas as malhas se encontram alinhadas à imagem de referência *T1-w*, então, nesta pesquisa, esta imagem foi utilizada como referência para todos os demais processamentos, permitindo, assim, uma padronização entre as demais bases de dados.

4.2.2 IXI

A base de dados *Information eXtraction from Images* (IXI)¹ faz parte do projeto *Brain Development* do *Imperial College London*. Ela possui cerca de 600 exames de RM de indivíduos saudáveis e sem nenhuma doença neurológica. Os exames possuem imagens de RM com ponderação *T1-w*, *T2-w* e PD, além de imagens *Magnetic resonance angiography* (MRA) e *Dif-*

¹<http://brain-development.org/ixi-dataset/>

fusion Tensor Imaging (DTI) em 15 direções. Elas foram coletadas de três diferentes hospitais, o *Hammersmith Hospital* (HH), o *Guy's Hospital* (GH) e o *Institute of Psychiatry* (IOP), que utilizam, respectivamente, os *scanners* 3T e 1.5T da Philips e 1.5T da GE. Neste trabalho, foram utilizadas as imagens RM dos três hospitais com ponderação em T1-*w*. A Tabela 4.1 fornece principais informações de aquisição das imagens e a Tabela 4.2 apresenta a estratificação dos dados por faixa etária, a qual varia entre 20 e 86 anos.

Hospital	Dimensão	Orientação	Imagens
GH	256×256×150	AIL	322
HH	256×256×150	AIL	185
IOP	256×256×146	AIL	74

Tabela 4.1: Principais características de aquisição das imagens de RM da base de dados “IXI”.

Faixa etária (anos)	Total
20-29	101
30-39	99
40-49	89
50-59	82
60-69	109
70-79	44
>=80	8
Total	532

Tabela 4.2: Estratificação das imagens por idade dos pacientes.

4.2.3 ADNI

O projeto *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)² é uma iniciativa envolvendo financiamento dos setores público e privado que teve início em 2004. A ADNI une pesquisadores que buscam maneiras de determinar a progressão da doença de Alzheimer; eles coletam, validam e utilizam a base de dados composta principalmente por imagens de RM e PET e informações genética e bioquímica para desenvolver biomarcadores clínicos para a detecção precoce da DA.

O projeto está dividido em três fases, ADNI1, ADNI GO e ADNI2 (Figura 4.2), as quais podem ser acessadas pelo *USC's Laboratory of Neuro Imaging's* (LONI) na página de *Image*

²<http://adni.loni.usc.edu/>

& Data Archive (IDA)³. A primeira fase (ADNI1) conta com 400 participantes com CCL, 200 com DA leve e 200 idosos normais (CN). A segunda fase (ADNI GO), que teve início em 2009, adicionou à ADNI1 outros 200 participantes com comprometimento cognitivo precoce leve (CCLP) a fim de examinar os biomarcadores em um estágio anterior. Já em 2011, na terceira fase do projeto (ADNI2), foram adicionados à ADNI1 os seguintes casos: 150 CN, 100 CCLP, 150 com comprometimento cognitivo leve tardio (CCLT) e outros 150 DA leve.

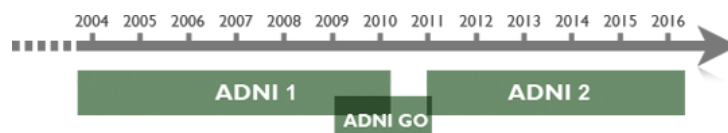


Figura 4.2: Evolução longitudinal da base de dados “ADNI”.

Atualmente, a base de dados ADNI possui um total de 1884 exames e disponibiliza imagens nas seguintes modalidades: MRI, fMRI, PET e DTI com ponderações em T1-w, T2-w e PD. Além disso, as imagens estão disponíveis em duas versões: com ou sem pré-processamento. O pré-processamento, neste caso, inclui correções de escala e heterogeneidade dos níveis de intensidade das imagens de RM. A Tabela 4.3 apresenta a divisão das fases do projeto, bem como os tipos de *scanners* utilizados.

Classificação diagnóstica	Descrição	Fase	MRI <i>scanner</i>
CN	Cognitivamente normal	ADNI1/GO/2	1.5T ou 3T <i>scanner</i>
PMS	Perda de memória significativa	ADNI2	3T <i>scanner</i>
CCLP	Comprometimento cognitivo leve precoce	ADNIGO/2	3T <i>scanner</i>
CCL	Comprometimento cognitivo leve	ADNI1	1.5T ou 3T <i>scanner</i>
CCLT	Comprometimento cognitivo leve tardio	ADNIGO/2	3T <i>scanner</i>
DA leve	Doença de Alzheimer leve	ADNI1/GO/2	1.5T ou 3T <i>scanner</i>

Tabela 4.3: Principais informações disponibilizadas pela base de dados ADNI.

Nesta pesquisa foram utilizadas apenas as imagens originais de RM com ponderação T1-w de indivíduos CN e com DA leve. As imagens foram obtidas usando o protocolo de aquisição

³<https://ida.loni.usc.edu/login.jsp?project=ADNI>

MPRAGE e o pré-processamento foi posteriormente aplicado. Os pacientes classificados como CN são aqueles que não apresentam sinais de depressão, de comprometimento cognitivo leve ou demência, enquanto que os pacientes com DA leve foram avaliados e classificados de acordo com os critérios estabelecidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) para provável DA. Todas as imagens utilizadas possuem um dos dois rótulos de classificação, CN ou DA leve, e os pacientes possuem faixa etária entre 55 e 90 anos.

Como citado no Capítulo 2, características individuais, como gênero, idade, função cognitiva, educação e genética são fundamentais para o diagnóstico do Alzheimer (TOGA; THOMPSON, 2003). Portanto, a base de dados foi dividida em dois intervalos etários, 10 e 20 anos. As quantidades de imagens utilizadas nos experimentos estratificados dessa pesquisa são apresentadas na Tabela 4.4.

Faixa etária	Imagens		
	CN	DA leve	Total
60-69	38	33	71
70-79	168	109	277
80-89	101	84	185
60-79	206	142	348
70-89	269	193	462
55-90 (todos os pacientes)	313	238	551

Tabela 4.4: Estratificação etária das imagens da ADNI.

4.3 Pré-processamento

O pré-processamento das imagens de RM tem por objetivo melhorar a qualidade das imagens degradadas por efeitos intrínsecos do processo de aquisição, como ruído e *bias field*, bem como padronizar a escala e distribuição dos níveis de cinza e alinhar espacialmente as imagens para uso como entrada das demais etapas de processamento, permitindo obter resultados melhores e mais consistentes.

As etapas de pré-processamento utilizadas nesta pesquisa são indicadas na Figura 4.3 e uma breve descrição de cada uma é apresentada nas subseções a seguir.

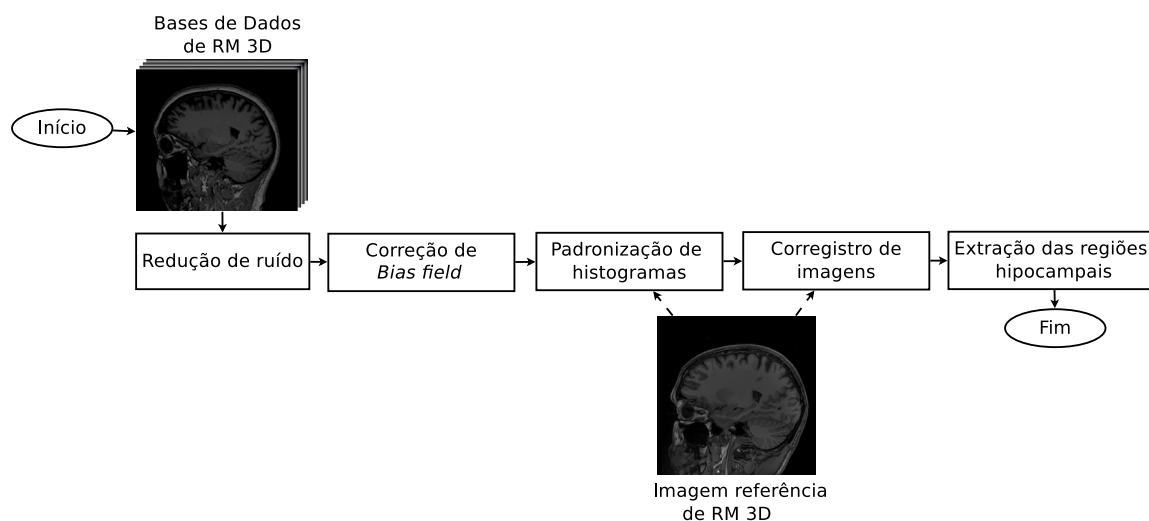


Figura 4.3: Sequência das etapas de pré-processamento aplicada às imagens de RM.

4.3.1 Redução de ruído

As imagens de RM são predominantemente contaminadas por ruído gerado, principalmente, de flutuações térmicas, que ocorrem devido ao próprio corpo do paciente posicionado no interior do *scanner* e que pode interferir negativamente nos demais estágios do processamento. Tal ruído é descrito pela distribuição de probabilidade Rician (GUDBJARTSSON; PATZ, 1995), que é uma distribuição contínua para valores positivos (SIJBERS et al., 1998), e que se aproxima de uma distribuição Gaussiana se a relação sinal ruído for elevada (FERREIRA, 2013).

Para a atenuação de tal ruído, utilizou-se nesta pesquisa o método *Nonlocal Means* (NLM) (BUADES; COLL; MOREL, 2005) com os valores padrões dos parâmetros propostos pelos autores. O NLM é um algoritmo que foi inicialmente proposto para a redução de ruído aditivo Gaussiano em imagens e baseia-se no fato de que uma imagem possui características que se repetem globalmente e localmente e, portanto, o método busca estimar a intensidade de cada voxel usando uma soma ponderada de voxels da imagem que possuem vizinhança similar a do voxel analisado. Com isso, o algoritmo é capaz de reduzir o ruído nas imagens com minimização de perda de informações estruturais, conseguindo suavizar pequenas variações nos níveis de cinza na imagem de maneira adaptativa e focando a suavização em regiões que não possuem bordas.

4.3.2 Correção de *bias field*

Além do ruído térmico, as imagens de RM também são afetadas pelo fenômeno *bias field*, que é um fenômeno adverso que pode ser causado por uma série de fatores, como heterogeneidades na sensibilidade das bobinas de radiofrequência, variações no campo magnético estático, entre outros. Para a correção do *bias field* foi utilizado o método N4-ITK (TUSTISON et al., 2010), disponibilizado na biblioteca *Insight ToolKit*⁴ (ITK). O método introduz uma melhoria ao *Nonparametric Nonuniform intensity Normalization* (N3) (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998) pelo uso de um algoritmo de aproximação *B-Spline* mais rápido e robusto, além de um esquema de otimização hierárquico modificado. Em ambos os métodos, N3 e N4-ITK, o modelo matemático de formação da imagem de RM assume que o *bias field* é um sinal multiplicativo que suaviza o sinal originalmente emitido pelo tecido do paciente em uma determinada localidade.

4.3.3 Padronização de histogramas

Para a realização desse trabalho são utilizadas imagens de diferentes bases de dados e equipamentos de RM, o que pode refletir em uma distribuição não padronizada dos níveis de cinza para um mesmo tecido em imagens T1-*w* de pacientes distintos. Portanto, para minimizar tal problema, foi escolhida uma imagem da base de dados NAC (vide Subseção 4.2.1) como referência e, a partir dela, todas as imagens das demais bases foram processadas utilizando o algoritmo proposto por Nyúl, Udupa e Zhang (2000) para a padronização da distribuição dos seus níveis de cinza.

4.3.4 Corregistro das imagens

Para garantir um processamento correto nas demais etapas, como a construção do atlas e posterior comparação de pontos salientes com as imagens de treinamento e teste, é necessário que todas as imagens estejam devidamente alinhadas em um mesmo sistema de coordenadas (origem, orientação) e que elas tenham as mesmas dimensões e resoluções. Tal alinhamento foi feito utilizando uma técnica de corregistro de imagens, que estima uma transformação T que mapeia uma imagem fixa (NAC - Subseção 4.2.1) para uma imagem móvel. Após a aplicação da transformada inversa de T à imagem móvel, esta se torna alinhada à imagem de referência. Neste trabalho, a ferramenta Nifty Reg⁵ foi utilizada para o corregistro das imagens. O corre-

⁴<http://www.itk.org/>

⁵<http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>

gistro das imagens de RM é realizado usando transformações afim e deformável, dependendo do tipo do estágio do método.

Para as imagens da base de dados ADNI (Subseção 4.2.3), que possui casos de pacientes CN e com DA leve, o corregristo foi realizado usando apenas transformação afins (método proposto em Ourselin et al. (2000) e Ourselin, Stefanescu e Pennec (2002)), considerando as imagens desta base como imagens móveis. A imagem fixa, neste caso, foi a imagem de referência da base de dados NAC. O corregristo aplicado envolve apenas transformações globais; rotação, translação, escala e cisalhamento.

Para as imagens da base de dados IXI (Subseção 4.2.2), o corregristo foi aplicado usando transformações *B-Spline* com abordagem multirresolução baseado na deformação *Free-From* apresentada por Rueckert et al. (1999) e posteriormente alterado para o modelo de Modat et al. (2010), para reduzir o tempo de processamento. Da mesma forma que a base ADNI, as imagens da base de dados IXI (Subseção 4.2.2) foram alinhadas a imagem de referência da base de dados NAC. Neste caso, optou-se pela transformação deformável pois tais imagens são utilizadas para a construção do atlas probabilístico, o qual necessita que as variações entre as imagens sejam minimizadas.

4.3.5 Extração das regiões hipocampais

Como última etapa de pré-processamento, é feita a extração das regiões hipocampais (regiões ao redor dos hipocampos) nas imagens de RM, usando as máscaras dos hipocampos que acompanham a imagem de referência da base de dados NAC. Como os hipocampos variam em suas localizações, formas e tamanhos nas imagens das bases de dados, realizou-se uma dilatação das máscaras, utilizando um elemento estruturante de raio 12, para aumentar a sua área e analisar regiões que os circundam, como mostra na Figura 4.4. A escolha do raio de tamanho 12 para o elemento estruturante foi feita de maneira experimental e com o único objetivo de garantir que o volume da máscara dilatada fosse suficiente para incorporar os hipocampos e as regiões circundantes.

Como mencionado no Capítulo 1, Devanand et al. (2012) sugerem que a natureza da degeneração do hipocampo e das estruturas circundantes, como o córtex entorrinal e o giro para hipocampal, diferem na DA quando comparadas à outras demências e ao envelhecimento saudável. Portanto, devido à dilatação das máscaras dos hipocampos, as amígdalas e giro para hipocampal foram também analisadas neste trabalho.

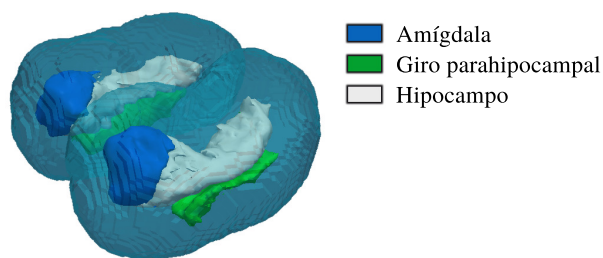


Figura 4.4: Imagem em 3D com a indicação de regiões anatômicas incluídas nas regiões de análise.

A partir das máscaras dilatadas é realizado o recorte das regiões de interesse contendo os hipocampos, amígdalas e giro parahipocampal esquerdos e direitos, estruturas alvo da análise desta pesquisa. O tamanho das regiões obtidas, neste caso, foi de $64 \times 64 \times 64$. Por simplicidade, a partir de agora, a região de interesse será referida como região dos hipocampos. Embora todas as etapas foram realizadas separadamente para cada lado (esquerdo e direito) do recorte das regiões dos hipocampos, a seguir as etapas são descritas apenas para um lado, pois o processo é o mesmo para o outro lado.

4.4 Pontos salientes 3D

O termo “ponto saliente” usado nesta pesquisa refere-se a um ponto na imagem que se destaca localmente por exibir alguma característica específica (por exemplo, um alto grau de curvatura), e geralmente é visível a olho nu. Ele não representa necessariamente um ponto de referência anatômico que seria marcado por um radiologista, embora este seja frequentemente o caso. Neste trabalho, os pontos salientes 3D e seus respectivos descritores foram detectados em todas as imagens das bases de dados ADNI e IXI.

4.4.1 Detecção

Para a detecção dos pontos salientes 3D foi utilizada a técnica proposta por Pinto e Ferrari (2016), que é uma extensão para 3D da técnica de congruência de fase (*Phase Congruency - PC*) de Kovesi (2000) que, por sua vez, é baseada no modelo de energia proposto por Morrone et al. (1986). Diferente de outras técnicas para a detecção de pontos salientes, como o SIFT (LOWE, 2004; RUECKERT et al., 1999) e o detector de Harris (HARRIS; STEPHENS, 1988), que detectam pontos salientes como posições na imagem com alta variação de intensidade (gradiente), a técnica de PC detecta os pontos salientes como posições nas quais os componentes de Fourier se encontram maximalmente em fase.

A técnica de PC para imagens 2D, com formulação proposta por Kovési (2000), pode ser estendida para uso em 3D combinando a técnica 1D em um conjunto de orientações $\Theta = (\phi, \theta)$, em que ϕ e θ correspondem ao ângulo azimute e elevação, respectivamente:

$$PC(\mathbf{x}) = \frac{\sum_{\Theta} \sum_n W_{\Theta}(\mathbf{x}) \max(0, A_{\Theta n}(\mathbf{x}) \Delta\Phi_{\Theta n}(\mathbf{x}) - T)}{\sum_{\Theta} \sum_n A_{\Theta n}(\mathbf{x}) + \varepsilon}, \quad (4.1)$$

em que $\mathbf{x} = (i, j, k)$ corresponde à localização espacial no domínio da imagem, a constante T é um limiar estimado automaticamente que representa a energia do ruído, e ε a uma constante de valor pequeno utilizada para evitar a divisão por zero (PINTO; FERRARI, 2016). O termo $A_{\Theta n}(\mathbf{x})$, definido como:

$$A_{\Theta n}(\mathbf{x}) = \sqrt{e_{\Theta n}(\mathbf{x})^2 + o_{\Theta n}(\mathbf{x})^2}, \quad (4.2)$$

corresponde a amplitude da energia e $e_{\Theta n}(\mathbf{x}) = I * G_{\Theta n}^e$ e $o_{\Theta n}(\mathbf{x}) = I * G_{\Theta n}^o$ são obtidos via convolução da imagem de entrada (I) com um par de filtros em quadratura ($G_{\Theta n}^e, G_{\Theta n}^o$), ou seja, que possuem um desvio de fase de 90° , e com escala n e orientação indicada pelo vetor Θ . O termo $W_{\Theta}(\mathbf{x})$ é uma função sigmoide que penaliza distribuições de frequências estreitas e é definida como:

$$W_{\Theta}(\mathbf{x}) = \frac{1}{1 + \exp\{\gamma[c - l_{\Theta}(\mathbf{x})]\}}, \quad (4.3)$$

em que os parâmetros γ e c são constantes que representam fatores de ganho e corte, respectivamente. O termo $l_{\Theta}(\mathbf{x})$ é uma métrica utilizada para a obtenção da largura da distribuição de resposta do filtro:

$$l_{\Theta}(\mathbf{x}) = \frac{1}{N_s} \left(\frac{\sum_n A_{\Theta n}(\mathbf{x})}{A_{\Theta \max}(\mathbf{x}) + \varepsilon} \right), \quad (4.4)$$

sendo em que $A_{\Theta \max}(\mathbf{x})$ corresponde a maior resposta obtida ao longo da variação das escalas. O termo $\Delta\Phi_{\Theta n}(\mathbf{x})$ na Equação 4.1 é a função de desvio de fase utilizada para aumentar a "nitidez" das respostas PCs, e é definido como:

$$\begin{aligned} \Delta\Phi_{\Theta n}(\mathbf{x}) &= \frac{\cos(\phi_{\Theta n}(\mathbf{x}) - \bar{\phi}_{\Theta}(\mathbf{x})) - |\sin(\phi_{\Theta n}(\mathbf{x}) - \bar{\phi}_{\Theta}(\mathbf{x}))|}{e_{\Theta n}(\mathbf{x}) \left(\frac{\sum_n e_{\Theta n}(\mathbf{x})}{E_{\Theta}(\mathbf{x})} \right) + o_{\Theta n}(\mathbf{x}) \left(\frac{\sum_n o_{\Theta n}(\mathbf{x})}{E_{\Theta}(\mathbf{x})} \right) - |e_{\Theta n}(\mathbf{x}) \left(\frac{\sum_n e_{\Theta n}(\mathbf{x})}{E_{\Theta}(\mathbf{x})} \right) - o_{\Theta n}(\mathbf{x}) \left(\frac{\sum_n o_{\Theta n}(\mathbf{x})}{E_{\Theta}(\mathbf{x})} \right)|}, \end{aligned} \quad (4.5)$$

em que

$$E_{\Theta}(\mathbf{x}) = \sqrt{\left(\sum_n e_{\Theta n}(\mathbf{x}) \right)^2 + \left(\sum_n o_{\Theta n}(\mathbf{x}) \right)^2}, \quad (4.6)$$

corresponde à energia local da imagem ao longo de todas as escalas.

Venkatesh e Owens (1990) provaram que a medida de congruência de fase é proporcional à energia local de um sinal e que, portanto, ela pode ser calculada pela convolução da imagem

original com um banco de filtros espaciais em quadratura.

Os pares de filtro utilizados para a o cálculo da PC 3D são originados de um banco de filtros log-Gabor 3D projetado diretamente no domínio de Fourier, cuja formulação foi proposta por Dosil, Pardo e Fdez-Vidal (2005), em que cada filtro é definido por:

$$G(\omega) = \exp\left(-\frac{\log^2(\omega/\omega_0)}{2\log^2(\sigma_\omega/\omega_0)} - \frac{\alpha^2(\phi_0, \theta_0)}{2\sigma_\alpha^2}\right), \quad (4.7)$$

em que $\alpha(\phi_0, \theta_0) = \arccos((\mathbf{v} \cdot \mathbf{f})/||\mathbf{f}||)$. O vetor \mathbf{f} é um ponto no domínio de Fourier expresso em coordenadas cartesianas e $\mathbf{v} = (\cos \phi_0 \cos \theta_0, \cos \phi_0 \sin \theta_0, \sin \theta_0)$. Os parâmetros ω_0 , ϕ_0 e θ_0 correspondem, respectivamente, à frequência central, e ângulos de azimuth e de elevação. A largura de banda de frequência é controlada por σ_ω e a dispersão angular por σ_α .

A detecção dos pontos salientes foi realizada pelo método proposto por Pinto e Ferrari (2016), que utiliza momentos locais de segunda ordem calculados a partir dos mapas de congruência de fase (PC_{Θ}), para cada orientação Θ , como

$$M_{p,q,r}(\mathbf{x}) = \sum_{\Theta} (x_{\Theta}^p y_{\Theta}^q z_{\Theta}^r), \quad (4.8)$$

em que

$$\begin{aligned} x_{\Theta} &= PC_{\Theta}(\mathbf{x}) \cos \theta \cos \phi, \\ y_{\Theta} &= PC_{\Theta}(\mathbf{x}) \cos \theta \sin \phi, \\ z_{\Theta} &= PC_{\Theta}(\mathbf{x}) \sin \theta, \end{aligned} \quad (4.9)$$

para criar uma matriz 3x3 simétrica de momentos de segunda ordem de inércia que pode ser escrita como:

$$M_{PC}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} M_{2,0,0}(\mathbf{x}) & M_{1,1,0}(\mathbf{x}) & M_{1,0,1}(\mathbf{x}) \\ M_{1,1,0}(\mathbf{x}) & M_{0,2,0}(\mathbf{x}) & M_{0,1,1}(\mathbf{x}) \\ M_{1,0,1}(\mathbf{x}) & M_{0,1,1}(\mathbf{x}) & M_{0,0,2}(\mathbf{x}) \end{bmatrix}. \quad (4.10)$$

A matriz M_{PC} dá uma noção da covariância dos momentos de PC nas variáveis x_{Θ} , y_{Θ} e z_{Θ} , sendo que o eixo principal indica a orientação e os eixos perpendiculares indicam as magnitudes dos momentos de PC. Se esses valores forem altos, significa que a posição \mathbf{x} sendo analisada possui um forte componente 3D associado a ela e, portanto, corresponde a um ponto saliente candidato. Isso geralmente ocorre em regiões de alta curvatura de uma estrutura (PINTO; FERRARI, 2016).

Como os principais momentos de inércia possuem uma relação direta com os autovalores da matriz $M_{PC}(\mathbf{x})$, em que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq 0$, então, Ferrari et al. (2011) propuseram utilizar

o produto normalizado desses autovalores, calculado por

$$R(\mathbf{x}) = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (4.11)$$

como uma métrica para determinar os pontos salientes em uma imagem. Neste caso, para cada localização \mathbf{x} na imagem, os autovalores de $M_{PC}(\mathbf{x})$ são calculados e o voxel em \mathbf{x} é considerado um ponto saliente se $R(\mathbf{x})$ for maior que um limiar T_λ .

Para a detecção dos pontos salientes 3D, os valores dos parâmetros do banco de filtros log-Gabor 3D foram ajustados de maneira que a técnica de congruência de fase, usada pelo detector de pontos, realçasse as bordas contidas nas regiões hipocâmpais e, assim, permitisse obter pontos mais estáveis, ou seja, menos suscetíveis à ruído. Por essa razão, os seguintes valores foram utilizados: $N_s = 4$ níveis de escala, $N_a = 6$ ângulos de azimute e $N_e = 4$ ângulos de elevação. Frequência máxima central $\omega_{max} = 0,48$, largura de banda $\sigma_\omega = 0,55$ e espalhamento angular $\sigma_\alpha = 1,2$.

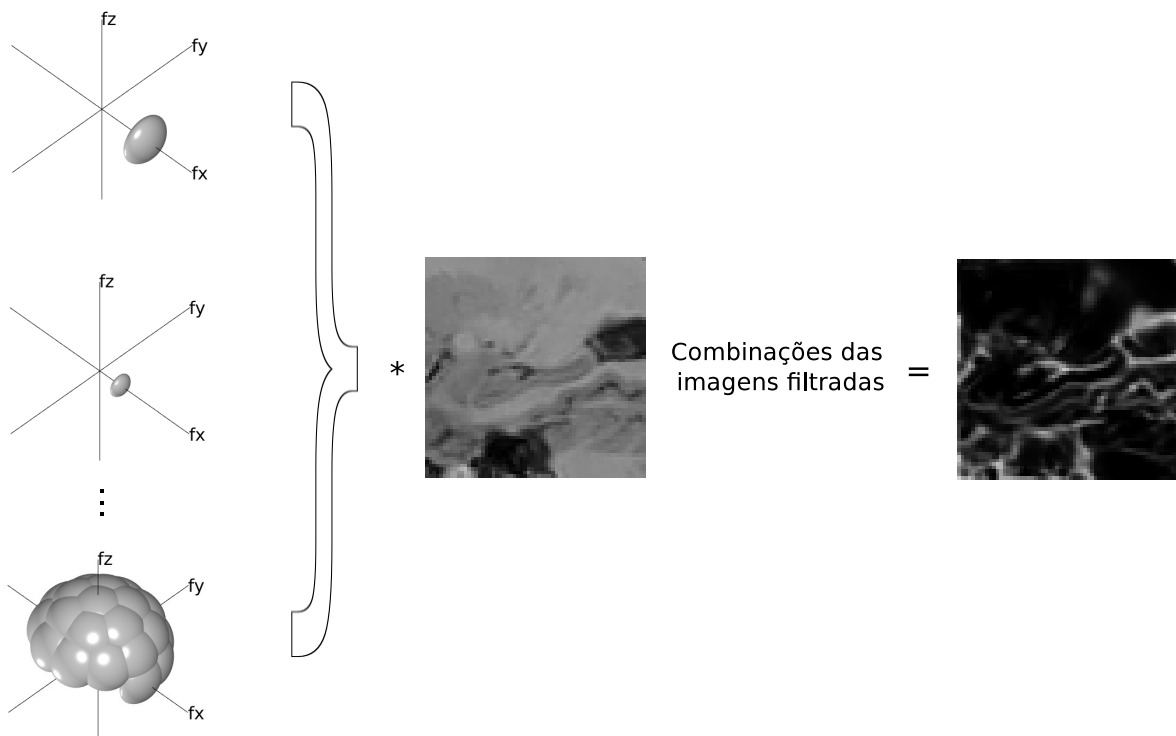


Figura 4.5: Geração do mapa de congruência de fase após a convolução de uma imagem com o banco de filtros log-Gabor.

Após a criação do banco de filtros, o mapa de congruência de fase foi calculado através da convolução de uma imagem de entrada com um par de filtros em quadratura. A Figura 4.5 ilustra a geração do mapa de congruência de fase após a convolução com o banco de filtros

log-Gabor.

4.4.2 Descritores e casamento

Com o objetivo de encontrar similaridades entre os pontos detectados, Pinto e Ferrari (2016) propuseram o casamento dos pontos salientes usando um descritor (assinatura) de região, o qual é baseado na abordagem *shape context* (BELONGIE; MALIK; PUZICHA, 2002; MORTENSEN; DENG; SHAPIRO, 2005) e busca quantificar informações de forma.

A proposta do *shape context* para imagens 2D é quantificar semelhanças de forma e encontrar correspondências locais entre objetos que possuem seus contornos representados por conjuntos de pontos 2D. A adaptação da técnica para 3D envolve a utilização dos pontos de bordas da imagem como informação de forma do objeto e um histograma log-esférico que divide o espaço da imagem ao redor de cada ponto em η_r distâncias radiais (e logarítmicas) relativas, η_a ângulos de azimute e η_e ângulos de elevação. Neste caso, o histograma log-esférico proposto, \mathbf{h} , acumula valores que expressam a significância dos pontos detectados e a concatenação dos setores dos histogramas log-esféricos forma o descritor final. Os mapas dos maiores autovalores λ_1 da matriz M_{PC} foi usado como informações de borda da imagem, em que λ_1 corresponde simultaneamente a uma noção de localização e significância de borda. O histograma log-esférico utilizado nesse trabalho foi criado com parâmetros $\eta_r = 5$, $\eta_a = 12$ (sugeridos por Belongie, Malik e Puzicha (2002)) e $\eta_e = 6$. Logo, cada descritor de ponto saliente tem um total de 360 atributos. A Figura 4.6 mostra uma representação gráfica para o histograma log-esférico e os descritores computados no caso 2D ($\eta_e = 1$).

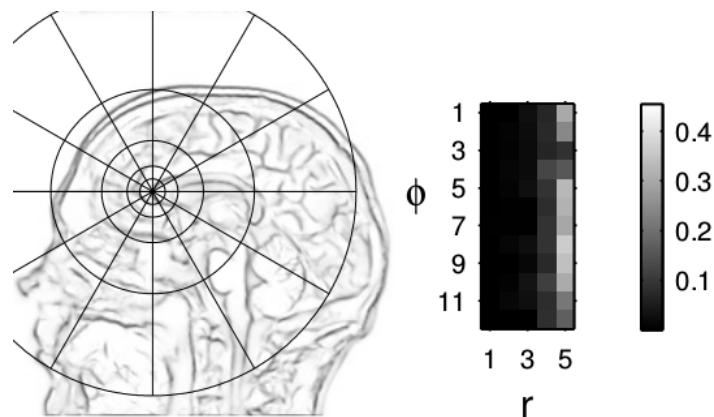


Figura 4.6: Distribuição espacial das classes do histograma de descritor, para $\eta_r = 5$, $\eta_a = 12$ e $\eta_e = 1$ (caso 2D). Extraído e editado de Villa-Pinto (2016).

Para medir a semelhança entre pares de descritores é utilizada a distância χ^2 como função

de dissimilaridade, que é calculada como:

$$\chi^2(\mathbf{h}_1, \mathbf{h}_2) = \frac{1}{2} \sum_{b=0}^{\eta_r \eta_a \eta_e - 1} \frac{(h_1^{(b)} - h_2^{(b)})^2}{h_1^{(b)} + h_2^{(b)}}, \quad (4.12)$$

em que $h_1^{(b)}$ e $h_2^{(b)}$ correspondem, respectivamente, ao b -ésimo componente de \mathbf{h}_1 e \mathbf{h}_2 . A distância χ^2 é uma medida estatística que leva em consideração as diferenças entre os tamanhos das classes dos histogramas, fazendo com que pequenas diferenças entre os valores obtidos por classes maiores (acumulam valores muito maiores) resultem em uma distância menor, e vice-versa (BELONGIE; MALIK; PUZICHA, 2002). Após computar as distâncias de descritores entre todos os pares de pontos salientes das imagens de entrada, os pontos correspondentes podem ser encontrados e casados com base em uma busca pelo vizinho mais próximo nos sentidos “ida e volta”. Neste caso, assume-se que \mathbf{h}_1 e \mathbf{h}_2 são casados se \mathbf{h}_2 é o vizinho mais próximo de \mathbf{h}_1 e \mathbf{h}_1 é também o vizinho mais próximo de \mathbf{h}_2 (VILLA-PINTO, 2016)

4.5 Criação do atlas probabilístico de pontos salientes 3D

Os atlas são amplamente utilizados nas tarefas de segmentação e registro de imagens (KALINIC, 2008), e, neste estudo, o atlas probabilístico de pontos salientes 3D é utilizado para auxiliar na classificação de imagens na seguintes classes: CN e DA leve.

A construção do atlas probabilístico de pontos salientes 3D foi realizada após a aplicação do pré-processamento (Seção 4.3) e a detecção dos pontos salientes 3D (Seção 4.4) utilizando somente as regiões das imagens de RM sobrepostas pelas máscaras dilatadas dos hipocampos (Seção 4.3.5). Vale ressaltar que, o atlas foi construído usando apenas imagens de pacientes normais (sem patologias) do conjunto de dados IXI. Após a detecção dos pontos salientes, seus respectivos descritores (vide Subseção 4.4.2), que usam informações direcionais extraídas da vizinhança de cada ponto, foram obtidos. Toda a sequência de etapas deste processo, que não exige nenhuma interação humana, está ilustrada na Figura 4.7.

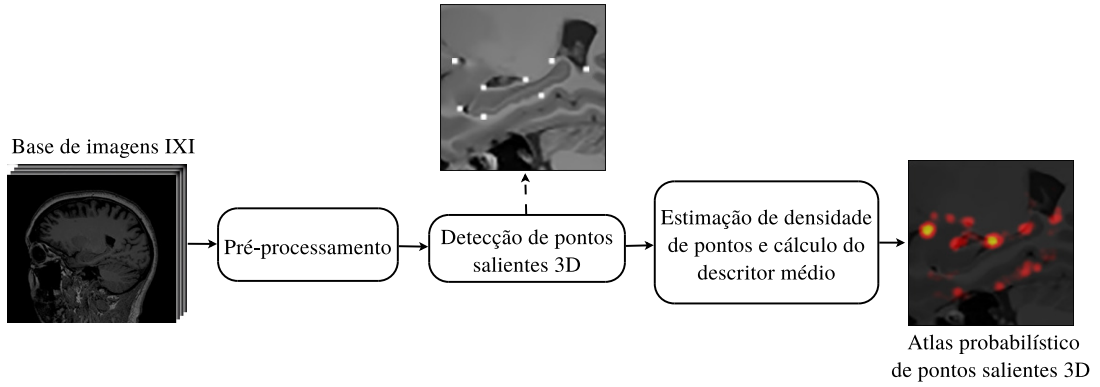


Figura 4.7: Etapas da criação do atlas probabilístico de pontos salientes 3D.

Com os pontos salientes e seus respectivos descritores das regiões dos hipocampus obtidos para todas as imagens da base de dados IXI, então realizou-se a estimação das densidades dos pontos utilizando a técnica *Manifold Parzen Windows* (VINCENT; BENGIO, 2003), que é um modelo de estimação de densidade não paramétrico formado a partir de um conjunto de amostras que representam uma densidade, $p(\mathbf{x})$, como uma distribuição de misturas de Gaussianas, $G_{\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}}$, e expressa a ocorrência dos pontos na população como:

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{x}) &= \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l G_{\boldsymbol{\mu}=\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\Sigma}=\boldsymbol{\Sigma}_i}(\mathbf{x}) \\
 &= \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^d \det(\boldsymbol{\Sigma}_i)}} \exp \left[-\frac{1}{2} \Delta(\mathbf{x}) \right],
 \end{aligned} \tag{4.13}$$

em que l representa o número de amostras, d a dimensão e $\boldsymbol{\Sigma}_i = \boldsymbol{\Sigma}_{\mathcal{H}_i} + \sigma^2 \mathbf{I}_3$ representa a matriz de covariância do i -ésimo componente Gaussiano, $\sigma^2 \mathbf{I}_3$ uma matriz 3×3 Gaussiana isotrópica com $\sigma^2 = 1$ adicionado ao $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathcal{H}_i}$ para evitar problemas de inversa e $\Delta(\mathbf{x}) = (\mathbf{x} - \mathbf{x}_i)^t \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_i)$ é a distância quadrada de Mahalanobis. O primeiro componente $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathcal{H}_i}$ da matriz de covariância $\boldsymbol{\Sigma}_i$ foi calculado como

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\mathcal{H}_i} = \frac{\sum_{j=1 \dots l, j \neq i} \mathcal{H}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i) (\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i)^t (\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_i)}{\sum_{j=1 \dots l, j \neq i} \mathcal{H}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i)}, \tag{4.14}$$

em que $\mathcal{H}(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i)$ representa uma função de vizinhança que associa a cada amostra \mathbf{x}_j de seu vizinho \mathbf{x}_i um fator de ponderação.

Após a estimação da densidade, para cada voxel correspondente a um ponto maximal de $p(\mathbf{x})$, um ponto saliente médio foi obtido e seu descritor médio $\bar{\mathbf{h}}$ foi calculado como a média de todos os descritores detectados em qualquer imagem dentro de um região vizinha em torno do pico maximal correspondente (VILLA-PINTO, 2016). Como resultado da criação do atlas,

tem-se um mapa (uma imagem) de densidades cujos valores são proporcionais à presença de pontos salientes na imagem.

4.6 Rotulação dos pontos salientes médios do atlas probabilístico 3D

Após a obtenção dos pontos salientes médios do atlas probabilístico 3D, um procedimento automático de rotulação dos pontos salientes foi realizado com o intuito de identificar os pontos salientes (e, por consequência, as regiões) mais indicativos de modificações estruturais causadas pela DA nas imagens de RM. No final do processo de rotulação, cada ponto do atlas recebe um dos seguintes rótulos: (\star) para indicar que o ponto é um bom indicador de alteração estrutural ou (\circ) para indicar um ponto concomitante. Os pontos indicadores de alterações estruturais são pontos, cujas características (descritores) são semelhantes e estão espacialmente próximas quando comparadas à população CN, porém diferem significativamente quando comparadas com a população com DA leve. Por outro lado, pontos concomitantes são pontos cujas características se assemelham e estão espacialmente próximas tanto da população CN, quanto da população com DA leve.

Os pontos foram rotulados através da contagem de casamentos por descritores (equação 4.12) e localização (equação 4.16) dos pontos salientes médios do atlas probabilístico com os pontos das imagens da população CN e com DA leve. Primeiro, o número de casamentos (m_i) entre cada ponto saliente médio (p_i^a) do atlas e os pontos detectados em todas as imagens do conjunto de dados de treinamento foram calculados para cada classe (CN e DA leve). Em seguida, o número de combinações por ponto (\hat{m}_i) foi normalizada no intervalo de $[0; 1]$ dividindo cada valor de m_i pelo maior valor de m_i determinado em cada classe (CN e DA leve), ou seja, $\hat{m}_i^l = \frac{m_i}{\max(m_i)}$, em que l corresponde ao rótulo da classe analisada, CN ou DA leve. Essa normalização foi necessária visto que o número de imagens por classe é diferente, o que impede uma comparação direta do número de correspondências em ambas as classes. Depois dessa normalização, os pontos salientes médios p_i^a do atlas foram rotulados como (\circ) concomitante ou indicador de mudanças estruturais (\star), usando a seguinte regra:

$$p_i^a = \begin{cases} \star & , \text{ se } \hat{m}_i^{\text{CN}} - \hat{m}_i^{\text{DA leve}} > T_s \\ \circ & , \text{ caso contrário} \end{cases}, \quad (4.15)$$

em que T_s controla a diferença entre a contagem de casamentos das classes.

4.7 Extração das características de treinamento

Para a extração das características de treinamento, primeiramente pontos salientes 3D foram detectados em uma imagem clínica (p_i^c) e comparados via casamento por localização com os pontos salientes médios do atlas probabilístico (p_i^a) utilizando a distância euclidiana entre os casamentos e o limiar (D) para definir o raio máximo de busca, de acordo com:

$$C_{p_i^c, p_i^a} = \begin{cases} 1, & \text{se } \|p_i^c - p_i^a\| < D, \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (4.16)$$

sendo que somente os pontos que satisfizerem a condição serão considerados.

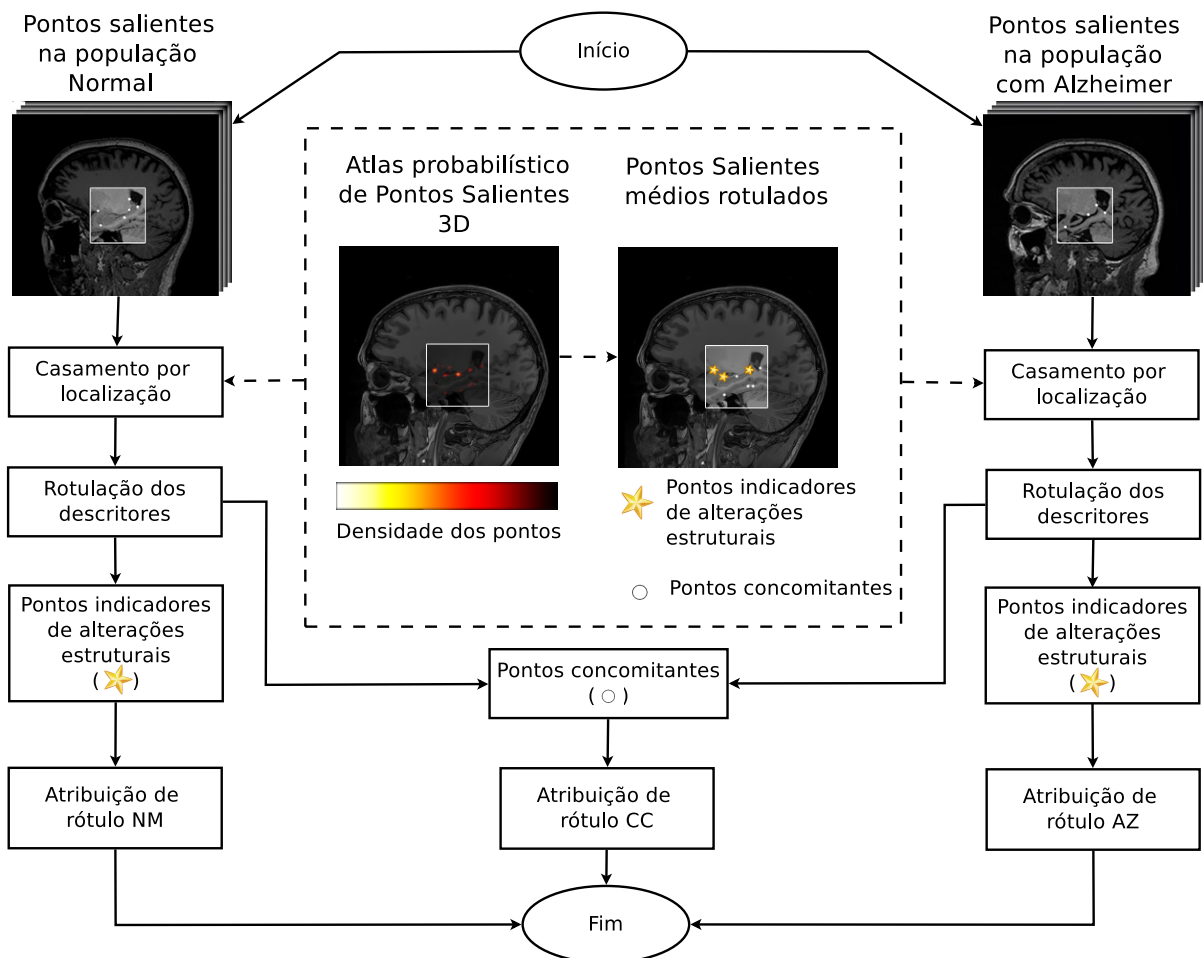


Figura 4.8: Extração e rotulação das características de treinamento.

Após a determinação dos casamentos entre os pontos das imagens clínica e atlas, para cada ponto casado é verificado o rótulo correspondente no atlas (alterações estruturais (\star) ou ponto concomitante (\circ)) e o descritor do ponto saliente da imagem clínica é extraído e rotulado de acordo com a seguinte regra: se o rótulo do ponto do atlas for (\star) e a imagem clínica analisada

pertencer à população Normal, então o descritor será rotulado como (NM – normal), senão, se o rótulo do atlas for (★) e a imagem pertencer à população Alzheimer leve, então o descritor será rotulado como (AZ – Alzheimer), caso contrário, e se o rótulo for (○), o descritor será rotulado como (CC – concomitante) e então os descritores rotulados (características de treinamento) são encaminhadas para a fase de classificação. A Figura 4.8 mostra as etapas necessárias para a extração das características de treinamento.

4.8 Treinamento dos classificadores

Para essa etapa foram utilizadas as características extraídas do conjunto de dados de treinamento conforme descrito na Seção 4.7. Neste trabalho, o desempenho da classificação dos vetores de características foi analisado usando os classificadores *K-Nearest Neighbors* (K-NN) e SVM com *kernel* RBF. O K-NN foi escolhido por ser um classificador não paramétrico bastante simples e, em geral, produzir resultados de classificação bastante satisfatórios. A escolha do classificador SVM se deu pelo fato de possuir uma boa generalização em espaços altamente dimensionais (BURGES, 1998) e também por ter apresentado bom desempenho em outros trabalhos de classificação de imagens de RM (PREVITALI et al., 2017; AHMED et al., 2015; CHEN et al., 2014; RAMANIHARAN; MANOHARAN; SWAMINATHAN, 2016).

A análise dos resultados dos classificadores foi realizada utilizando métricas de acurácia, precisão, revocação e medida-F1. A acurácia denota a proporção de amostras classificadas corretamente em relação ao total de amostras ($\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$). A precisão denota a proporção de predições positivas que são realmente positivas ($\frac{TP}{TP+FP}$), enquanto a medida de revocação é usada para identificar todos os casos classificados como positivos e que são realmente positivos, por isso também é chamado de taxa de verdadeiros positivos ou sensibilidade ($\frac{TP}{TP+FN}$). A medida-F1, por sua vez, corresponde à média harmônica ponderada entre as medidas de precisão e revocação de um sistema de classificação binária ($2 \cdot \frac{\text{precisão} \cdot \text{revocação}}{\text{precisão} + \text{revocação}}$). Tal medida produz um valor baixo se tanto a precisão quanto a revocação também tiverem um valor baixo, fazendo dela uma medida eficaz para analisar bases de dados desbalanceadas (FAWCETT, 2006; POWERS, 2011).

4.8.1 Classificador SVM

O classificador SVM é baseado na teoria da aprendizagem estatística, a qual foi desenvolvida para resolver problemas de aprendizagem de máquinas com pequenas amostras (VAPNIK, 1999). O objetivo do SVM é mapear de maneira implícita os dados de treinamento de seu

espaço de entrada para um espaço de maior dimensão (espaço de características), de maneira que os dados possam ser separados linearmente por um hiperplano, mesmo quando não forem linearmente separáveis no espaço de entrada (WEBB, 2003). No entanto, como podem haver infinitos hiperplanos para a separação das classes, o SVM, via processo de otimização, busca pelo hiperplano que possui a maior distância geométrica ou a maior margem de separação dos dados, o qual é denominado por hiperplano ótimo (ZHENG; XUE, 2009).

Os SVMs podem ser lineares ou não lineares, sendo assim capazes de lidar com problemas linearmente e não linearmente separáveis. Um problema é considerado linearmente separável se ele for capaz de separar os dados de duas classes por meio de um hiperplano (SCHOLKOPF; SMOLA, 2001), e não linearmente separável, caso contrário. A não linearidade pode ocorrer devido à dados com *outliers*, ruídos, rótulos errados, sobreposição de classes ou ainda como resultado da própria natureza do problema.

Além da questão da linearidade (ou não) do problema analisado, na formulação do SVM a flexibilidade da margem pode ser controlada de maneira a permitir que amostras localizadas entre as margens sejam penalizadas com menor (margem suave) ou maior (margem rígida) intensidade. No SVM, a margem é definida como a distância geométrica entre o limite de decisão (hiperplano) e qualquer uma das amostras de treinamento (BISHOP, 2006). No entanto, para a determinação do hiperplano ótimo é utilizada a margem que possui maior distância geométrica e maximiza a separação dos dados.

A margem rígida é, em geral, utilizada para dados não ruidosos ou sem sobreposição de classes, enquanto que a margem suave é usada para dados ruidosos ou contendo erros de rotulação (ZHENG; XUE, 2009). A flexibilização da margem é realizada usando variáveis de folga (ξ), fazendo com que possam existir amostras dentro da margem e possivelmente alguns erros de classificação.

As variáveis de folga ($\xi_i \geq 0$) são atribuídas para todas as amostras de treinamento $i = 1, 2, \dots, M$ e as seguintes condições são verificadas: (i) se $\xi_i = 0$, a amostra está em cima ou do lado correto da margem, (ii) se $0 < \xi_i \leq 1$, a amostra está dentro da margem, mas do lado correto do limite de decisão; e (iii) se $\xi_i > 1$, a amostra se encontra do lado errado do limite de decisão e foi classificada erroneamente (BISHOP, 2006). As amostras localizadas sobre ou dentro da margem, consideradas as mais informativas dos dados de treinamento, são denominadas de *support vectors* (LORENA; CARVALHO, 2007). A Figura 4.9 ilustra as condições das variáveis de folga bem como os *support vectors*.

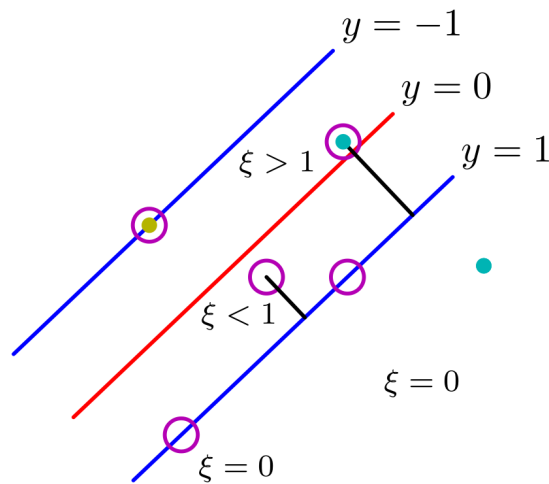


Figura 4.9: Ilustração das variáveis de folga ($\xi_i \geq 0$). Os *support vectors* são representados por círculos. Extraído de Bishop (2006).

A seguir, o objetivo é maximizar a margem (hiperplano ótimo) ao mesmo tempo que amostras que se encontram lado errado do limite da margem são penalizadas. Para isso, é introduzido o parâmetro C (de penalização), que controla o compromisso entre os erros das variáveis de folga (de treinamento) e a generalização do classificador (margem) (BISHOP, 2006). Na margem rígida a intensidade de influência das variáveis de folga é minimizada pela escolha de um parâmetro C próximo ou igual a zero. Ao passo que na margem suave a intensidade de influência das variáveis de folga é maximizada pela escolha de um parâmetro $C > 0$. Embora a margem suave permita a existência de classes sobrepostas, esta estrutura ainda é sensível a dados ruidosos pois a penalidade por cada erro de classificação aumenta linearmente com ξ_i .

De maneira geral, quanto maior for o valor do parâmetro C , menor será o erro de treinamento final. Porém, se o valor de C for muito alto, o classificador pode perder suas propriedades de generalização uma vez que ele tentará ajustar da melhor maneira possível todas as amostras de treinamento, incluindo possíveis erros ou ruídos, presentes no seu conjunto de dados. Além disso, um valor de C grande geralmente aumenta o tempo necessário para treinamento (NELLY; SHAW-TAYLOR, 2000).

Considerando que $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_M)$ sejam os dados de treinamento de um problema de duas classes linearmente separável, a função de decisão para as duas margens é dada pela fórmula:

$$D(\mathbf{x}) = \sum_{i \in S} \alpha_i y_i x_i^T \mathbf{x} + b, \quad (4.17)$$

em que S é o conjunto de índices dos *support vectors*, α são multiplicadores de Lagrange⁶, y é o rótulo e b é o termo independente.

⁶No SVM, os multiplicadores de Lagrange são utilizados para solucionar problemas de otimização

Conforme explicado, os SVM lineares são eficazes para classificar dados linearmente separáveis com e sem a presença de alguns ruídos e *outliers*. No entanto, existem também casos em que os dados não são linearmente separáveis. Para lidar com eles são utilizados os SVMs não lineares.

O objetivo do SVM não linear é mapear os dados de treinamento ($\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_M)$) de seu espaço de entrada para um espaço de maior dimensão, denominado espaço de características ($\{g(\mathbf{x}) : \mathbf{x} \in \mathbf{X}\}$ em que $\mathbf{g} = (g_1, g_2, \dots, g_M)$), utilizando uma função não linear. As variáveis são mapeadas para o novo espaço ($\mathbf{g}(x_1), \mathbf{g}(x_2), \dots, \mathbf{g}(x_M)$) utilizando uma função não linear $\mathbf{g} = (g_1, g_2, \dots, g_n)$. E a função de decisão para o SVM não linear é então dada pela fórmula:

$$D(\mathbf{x}) = \sum_{i \in S} \alpha_i y_i g(x_i) g(x) + b, \quad (4.18)$$

em que os valores de x_i e x da fórmula 4.17 são substituídas por $g(x_i)$ e $g(x)$. O produto interno ($g(x_i) \cdot g(x)$), nesse caso, pode ser representado por uma matriz *kernel*. E o *kernel* pode, portanto, ser definido como o produto interno das variáveis (no espaço de características) desde que satisfaça as condições do teorema de Mercer (ABE, 2005). Segundo o teorema, os *kernels* devem ser matrizes positivamente definidas, isto é, $k_{ij} = k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$, para todo $i, j = 1, 2, \dots, N$, deve ter auto-valores maiores que zero.

A escolha apropriada do mapeamento faz com que o conjunto de dados mapeado possa ser separado por um hiperplano com margem máxima no novo espaço e crie uma borda de decisão não linear no espaço de entrada (LORENA; CARVALHO, 2007; SCHOLKOPF; SMOLA, 2001; ZHENG; XUE, 2009; HSU; CHANG; LIN, 2016). Alguns dos *kernels* mais utilizados são:

- Polinomial: $K(x, x_i) = [\gamma(x, x_i) + k]^d$,
- Função de base radial (RBF): $K(x, x_i) = \exp\{-\gamma \|x - x_i\|^2\}$,
- Sigmoides: $K(x, x_i) = \tanh(\gamma(x, x_i) + k)$.

Para os *kernels* RBF, polinomial e sigmoide, existe o parâmetro γ , que define a influência de uma única amostra de treinamento. Se γ for muito grande, o classificador irá se ajustar ao conjunto de dados de treinamento, causando *overfitting*⁷, e se γ for muito pequeno, o modelo será muito limitado para capturar a complexidade dos dados (NELL; SHAW-TAYLOR, 2000).

⁷*overfitting*: o modelo tem bom funcionamento para as amostras de treinamento, mas não funciona bem para as amostras de teste. Isso ocorre porque o modelo está “memorizando” as amostras de treino e não consegue generalizá-las para o teste (GERON, 2017).

Para os *kernels* polinomial e sigmoide, existe a constante k e para o kernel polinomial, existe o parâmetro d , que corresponde ao grau do polinômio.

O classificador SVM apresenta vantagens sobre classificadores convencionais principalmente em relação a sua habilidade em resolver problemas de classificação com pequeno número de amostras e conseguir boa generalização em espaços altamente dimensionais. A maximização da margem permite aumentar a capacidade de generalização do classificador (ABE, 2005). Embora neste seção o SVM foi descrito para o problema de duas classes, existem abordagens que lidam com mais que duas classes (*multiclass SVM*), como *one-vs-one* e *one-vs-the-rest* (VAPNIK, 1999).

4.8.2 Classificador K-NN

O algoritmo dos K vizinhos mais próximos, chamado de *K - Nearest neighbors*, é um algoritmo de classificação que utiliza uma técnica de aprendizagem baseada em instâncias (*instance-based learning*). Ele utiliza amostras de treinamento específicas para fazer previsões sem possuir um modelo derivado dos dados de treinamento. A estratégia de não criação de um modelo é conhecida como *lazy learning*. Quando um algoritmo é baseado em instâncias, faz-se necessário a utilização de uma medida de distância entre as instâncias e uma função de classificação (TAN; STEINBACH; KUMAR, 2005).

No K-NN, assim como em outros algoritmos de classificação, uma base de treinamento com N amostras, indicada aqui por $D = \{\mathbf{v}^n, c^n\}$, $n = 1, \dots, N$, é utilizada, sendo que cada vetor de entrada \mathbf{v} possui seu respectivo rótulo de classe, indicado por $c^n \in \{1, \dots, C\}$. Para uma nova instância \mathbf{v} , espera-se a obtenção da classe correta $c(\mathbf{v})$, onde o algoritmo busca os exemplos similares na base de treinamento, utilizando medidas como a distância euclidiana ao quadrado ou a distância de Mahalanobis. A primeira é calculada como $d(\mathbf{v}, \mathbf{v}') = (\mathbf{v} - \mathbf{v}')^T (\mathbf{v} - \mathbf{v}')$, porém é limitada uma vez que considera todos os dados da maneira igualitária; a segunda por sua vez, utiliza a matriz covariância Σ para contornar a limitação e é dada por $d(\mathbf{v}, \mathbf{v}') = (\mathbf{v} - \mathbf{v}')^T \Sigma^{-1} (\mathbf{v} - \mathbf{v}')$. As bordas de decisão nos dois casos são determinadas pela bissetriz perpendicular entre dois pontos pertencentes a diferentes classes (BARBER, 2012).

Após a obtenção dos pontos mais próximos à instância de teste, analisa-se os K vizinhos mais próximos e classifica a instância de teste com base na classe que tiver a maior quantidade de ocorrências. A escolha do valor de K é muito importante, uma vez que se o valor for muito baixo, o classificador fica muito suscetível ao fenômeno de *overfitting* por conta de ruídos existentes na base de treinamento; e se K for muito alto, o classificador tende a errar na classificação pois pode levar em consideração amostras que estão muito longe. Uma maneira de reduzir o im-

pacto do erro na classificação é ponderar a influência de cada vizinho baseando-se na distância que ele se encontra (BARBER, 2012).

4.9 Análise dos resultados

Para a avaliação do modelo desenvolvido, foram realizados experimentos utilizando imagens das populações Normal e Alzheimer leve da base de dados ADNI. Nestes experimentos, o parâmetro T_s da Equação 4.15 foi variado no intervalo de $[0,02;0,12]$ com incrementos de 0,02 para a rotulação dos pontos salientes médios do atlas probabilístico. Além disso os classificadores K-NN e SVM-RBF foram utilizados para a classificação dos descritores médios dos pontos salientes 3D extraídos de cada imagem da base ADNI em uma das três possíveis classes, Alzheimer leve (AZ), Normal (NM) ou Concomitantes (CC). A classificação, neste caso, deu-se pela contagem de ocorrências dos rótulos das classes; os rótulos classificados como concomitantes (CC) foram descartados da análise pois eles são definidos como pontos que se encontram em ambas as populações, Normal e Alzheimer, e, portanto, não são eficazes para discriminar alterações estruturais decorrentes da DA. A classificação final da imagem é realizada como:

$$\text{Classificação} = \begin{cases} \text{Alzheimer, se } \frac{\sum_{DA}}{\sum_{CN}} > T \\ \text{Normal, caso contrário} \end{cases}, \quad (4.19)$$

sendo o valor de T definido com base no melhor equilíbrio entre os valores das medidas de sensibilidade e especificidade. Conforme citado na Seção 4.3.5, todas as etapas foram realizadas separadamente para as regiões dos hipocampos nos hemisférios esquerdo e direito. No entanto, para fins de classificação das imagens de RM, realiza-se a fusão da contagem de ocorrências dos rótulos das classes para os dois lados.

Para a validação dos experimentos foram utilizadas as métricas de acurácia, sensibilidade e especificidade, que são medidas obtidas da matriz de confusão construída com base nos erros e acertos de classificação. Curvas ROC e suas respectivas áreas (AUC) foram utilizadas para a análise de desempenho global do classificador e o parâmetro T_s (fórmula 4.15) foi definido com base na maior AUC obtida no final da classificação. A Figura 4.10 representa esquematicamente a abordagem utilizada neste trabalho para a classificação das imagens em CN ou DA leve.

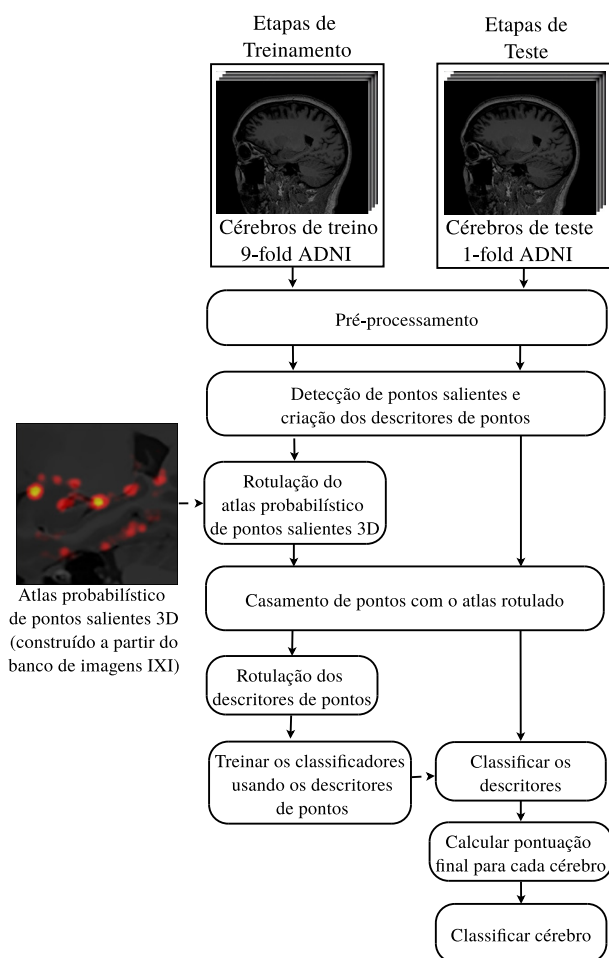


Figura 4.10: Diagrama de blocos do método proposto.

4.9.1 Curva ROC

Por ser uma técnica simples e visualmente fácil de entender e interpretar, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) tem sido explorada em áreas como psicologia, imagem radiológica, aprendizado de máquina e medicina (FAWCETT, 2006). Em aprendizado de máquina a curva ROC é muito útil para medir o desempenho (e seleção) de classificadores. Através da análise de uma curva ROC é possível determinar o melhor equilíbrio entre duas medidas estatísticas, a sensibilidade e a especificidade.

Sua construção inicia-se através da contagem de acertos TP (*True Positive*) e TN (*True Negative*) e erros de classificação FP (*False Positive*) e FN (*False Negative*) de um classificador, sendo que TP, TN, FP e FN são definidos como:

- TP: a quantidade de verdadeiros positivos, que são os valores corretamente classificados como positivos;

- TN: a quantidade de verdadeiros negativos, que são os valores corretamente classificados como negativos;
- FP: a quantidade de falsos positivos, que são os valores erroneamente classificados como positivos;
- FN: a quantidade de falsos negativos, que são os valores erroneamente classificados como negativos.

A quantidade de ocorrências de cada valor compõe a matriz de confusão (ou contingência), como indicado na Tabela 4.5, em que os valores obtidos pelo classificador são representados por {Sim, Não} e os valores correspondentes às classes verdadeiras por {Positivo, Negativo}.

Valor verdadeiro	Valor classificado	
	Sim	Não
	Positivo	FN
Negativo	FP	TN

Tabela 4.5: Matriz de Confusão.

A partir dos valores obtidos pela matriz de confusão, é possível calcular métricas, como sensibilidade e especificidade, denotadas pelas Equações 4.20 e 4.21.

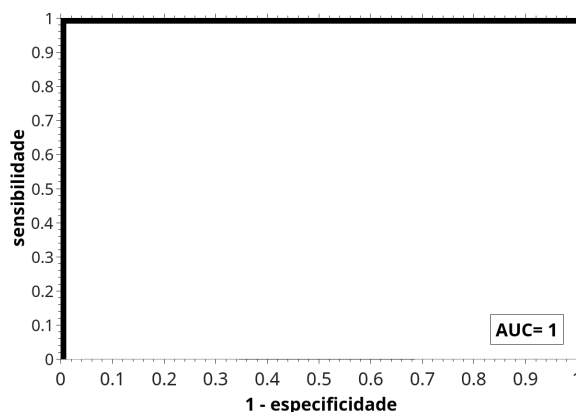
$$\text{sensibilidade} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (4.20)$$

$$\text{especificidade} = \frac{TN}{TN + FP}. \quad (4.21)$$

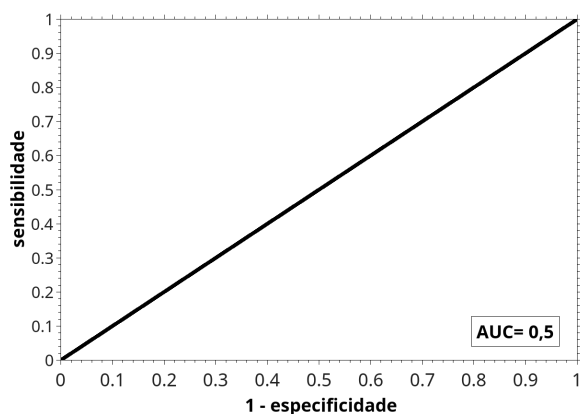
A curva ROC é um gráfico bidimensional com eixos cartesianos (x, y); em que os valores de sensibilidade são plotados no eixo y e os valores de 1-especificidade no eixo x . O objetivo da curva é fornecer um *trade-off* entre as duas métricas, beneficiando as medidas de verdadeiros positivos (valor 1 no eixo y) e colocando um custo nos erros de falsos positivos (valor 0 no eixo x).

A Figura 4.11 mostra três exemplos de curvas ROC, sendo que a Figura 4.11a ilustra uma situação ideal, em que cada x é igualmente inverso a cada ponto y . A Figura 4.11b, por outro lado, ilustra uma situação de resultados aleatórios, em que o classificador adivinha uma classe positiva com a mesma porcentagem que uma negativa, produzindo pontos onde $y = x$; em uma situação real, avalia-se se os dados estão do lado esquerdo ou direito de uma situação aleatória,

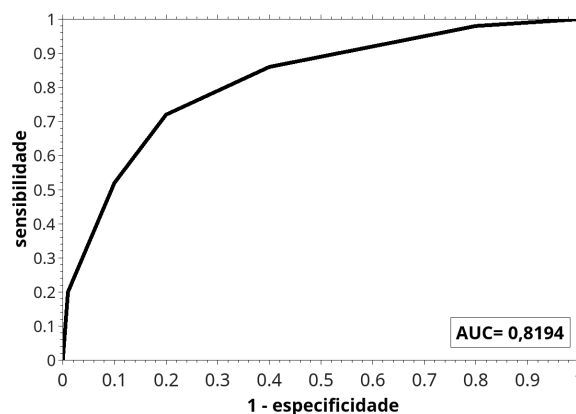
pois se eles estiverem do lado direito estão abaixo do esperado. A Figura 4.11c ilustra uma situação real, em que os resultados são melhores do que se fossem aleatórios (maior concentração do lado esquerdo da Figura 4.11b), mas piores que a situação ideal.



(a) curva ROC ideal



(b) curva ROC - processo aleatório



(c) curva ROC - caso real

Figura 4.11: Exemplos de curvas ROC e suas correspondentes áreas.

Uma maneira de obter o equilíbrio entre as métricas sensibilidade e especificidade usando a curva ROC é analisar a distância entre o ponto $(0,1)$ à outros pontos da curva. Com base na distância calculada, é possível obter pontos de operação mais sensíveis ou mais específicos, dependendo do peso que cada métrica terá; por exemplo, se for desejado obter um ponto de operação com valores máximos de sensibilidade e especificidade, então utiliza-se a distância mínima.

Além de permitir facilmente determinar o melhor balanço entre a sensibilidade e especificidade de um classificador, a área sob uma curva ROC, AUC (*Area Under Curve*), fornece uma medida de desempenho global de um classificador.

A AUC é comumente obtida pelo cálculo da integral da função que define a curva ou da soma das áreas dos $k - 1$ trapézios que melhor representam a curva. Analisando a Figura 4.11, observa-se que, em uma situação ideal (Figura 4.11a), a AUC é igual a 1, indicando a maior capacidade de discriminação possível. Ao contrário, numa situação aleatória (Figura 4.11b), a AUC tem valor muito próximo de 0,5.

4.10 Considerações Finais

Este capítulo apresentou algumas informações importantes sobre as bases de dados usadas neste trabalho, além de descrever em detalhe os métodos usados nas etapas de pré-processamento, construção do atlas probabilístico, rotulação dos pontos do atlas, treinamento dos classificadores, classificação das imagens e as métricas empregadas na análise dos resultados. No capítulo seguinte serão apresentados os resultados obtidos durante o desenvolvimento da pesquisa.

Capítulo 5

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo apresenta e discute os resultados obtidos nesta pesquisa, como o pré-processamento das imagens, construção e rotulação do atlas probabilístico de pontos salientes e a classificação das imagens de RM das populações Normal e Alzheimer leve.

5.1 Pré-processamento

As imagens de RM utilizadas nesta pesquisa foram preprocessedadas para a redução de ruído, correção do *bias field*, alinhamento espacial (corregistro) e extração da região dos hipocampus. Embora todas as imagens tenham passado por uma inspeção visual após o processamento para a remoção de ruído, nenhuma análise quantitativa mais profunda foi realizada, visto que tal procedimento foge do escopo desta pesquisa. A seguir são apresentados alguns exemplos de imagens resultantes desta etapa.

5.1.1 Redução de ruído

A Figura 5.1 exibe um exemplo de uma região de uma imagem original (com ruído) da base de dados ADNI (primeira linha) e o resultado obtido da redução de ruído pelo algoritmo NLM (BUADES; COLL; MOREL, 2005) (segunda linha). Comparando-se as imagens, antes e após a redução do ruído, nota-se que o algoritmo NLM foi capaz de reduzir o ruído sem causar perdas significativas de informações estruturais na imagem, fato evidenciado principalmente na região abaixo do corpo caloso, seta branca das imagens sagitais. Portanto, pode-se dizer que o algoritmo teve resultados satisfatórios para o propósito deste trabalho.

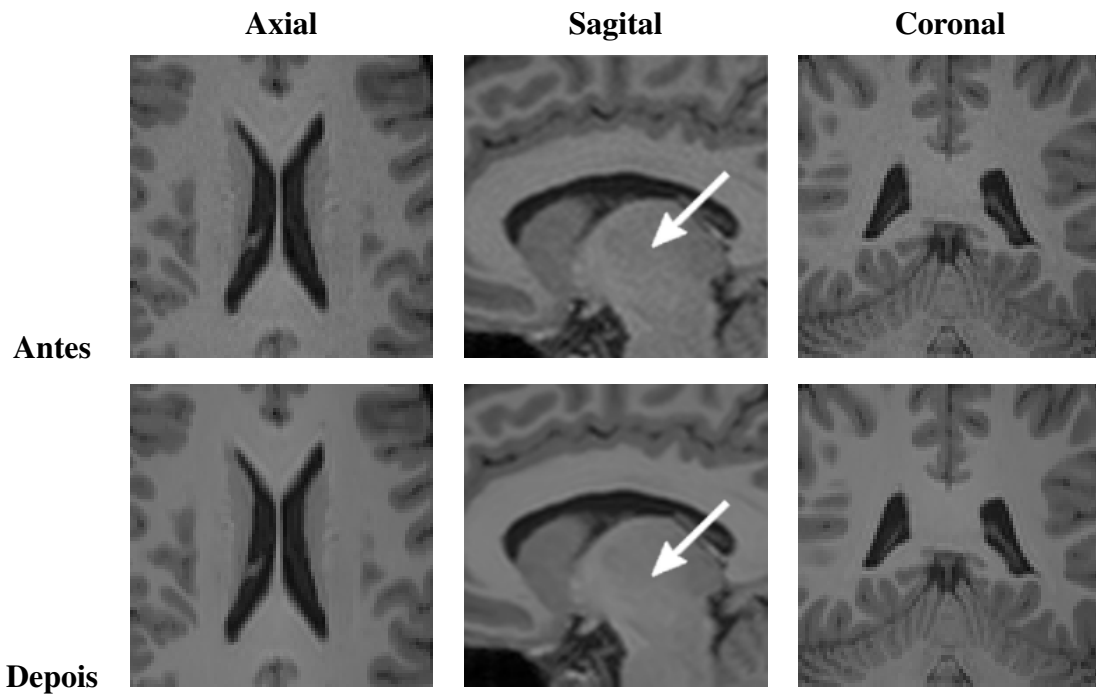


Figura 5.1: Resultado visual da redução de ruído de uma imagem de RM da base de dados ADNI; da coluna esquerda para a direita são apresentadas as vistas axial, sagital e coronal.

5.1.2 Correção de *bias field*

Nesta etapa de pré-processamento, foi possível observar que as imagens adquiridas do *Institute of Psychiatry* (IoP) continham imagens que estavam mais fortemente afetadas pelo campo de heterogeneidade (*bias field*). Para efeito de comparação visual a Figura 5.2 ilustra uma imagem da base de dados IXI, do hospital IOP nas vistas axial, sagital e coronal, juntamente com o respectivo *bias field* estimado e corrigido utilizando o algoritmo N4-ITK (TUSTISON et al., 2010). É possível verificar visualmente a correção, especialmente na área inferior esquerda das imagens sagitais.

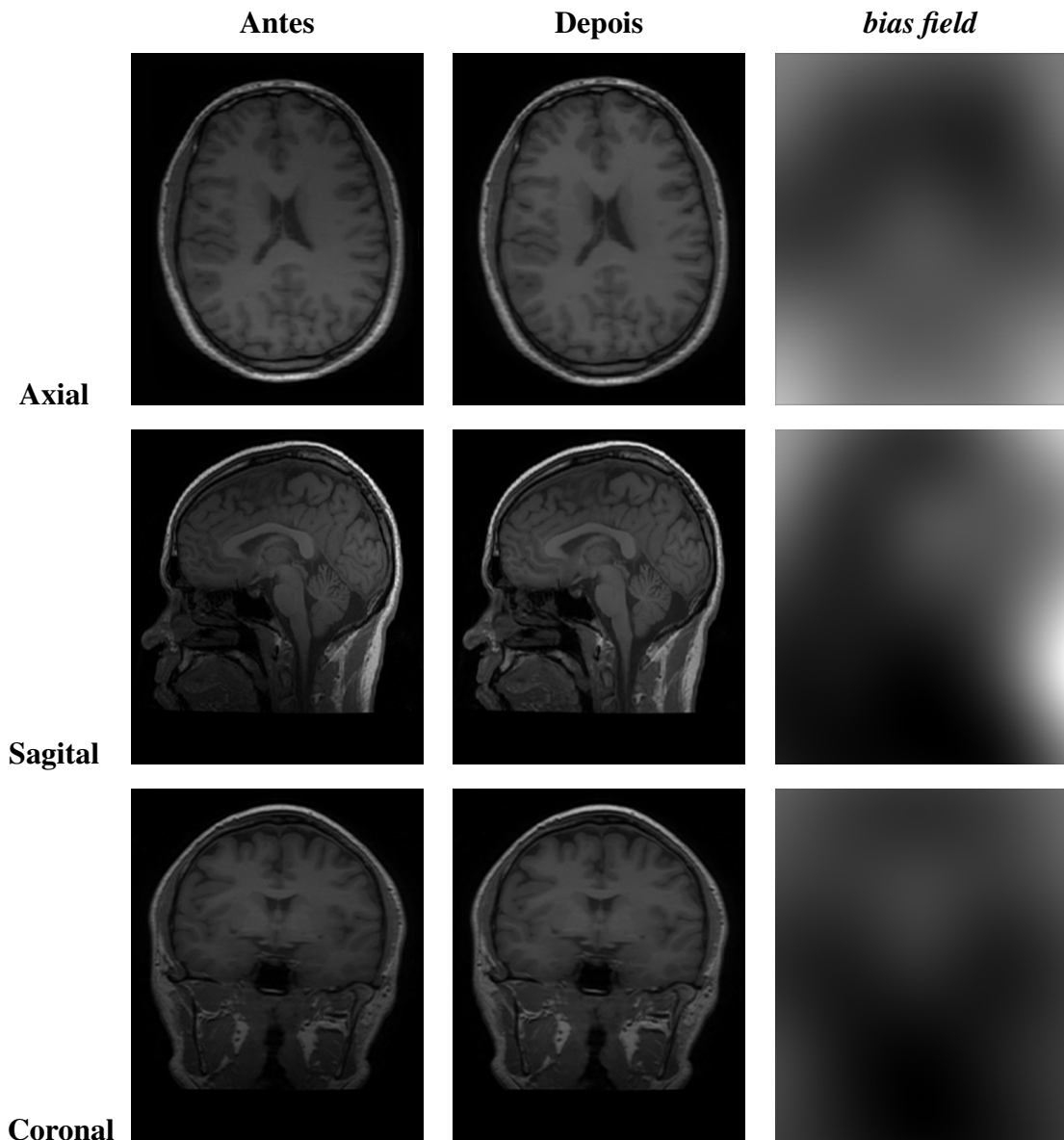


Figura 5.2: Resultado da correção do *bias field* em uma imagem da base de dados IXI, nas vistas axial, sagital e coronal.

5.1.3 Corregistro das imagens

A Figura 5.3 ilustra os resultados do corregistro entre uma imagem da base de dados ADNI e a imagem de referência da base de dados NAC utilizando transformações afim e deformável. A técnica de “tabuleiro de xadrez”, que gera uma imagem de saída a partir da intercalação consecutiva de blocos das duas imagens (referência e alinhada), foi usada para permitir uma análise qualitativa dos corregistros produzidos. Analisando os resultados da técnica de “tabuleiro de xadrez” nota-se que a transformação deformável produziu um resultado mais preciso que a transformação afim, fato evidenciado principalmente na continuidade dos blocos na re-

gião do corpo caloso, seta branca das imagens sagitais nas transformações afim e deformável. No entanto, é importante ressaltar que, nesta pesquisa, este tipo de transformação foi aplicado apenas às imagens Normais, visto que para o caso do Alzheimer, tal transformação poderia, eventualmente, corrigir efeitos causados por alterações estruturais decorrentes da doença, afetando assim a classificação das imagens.

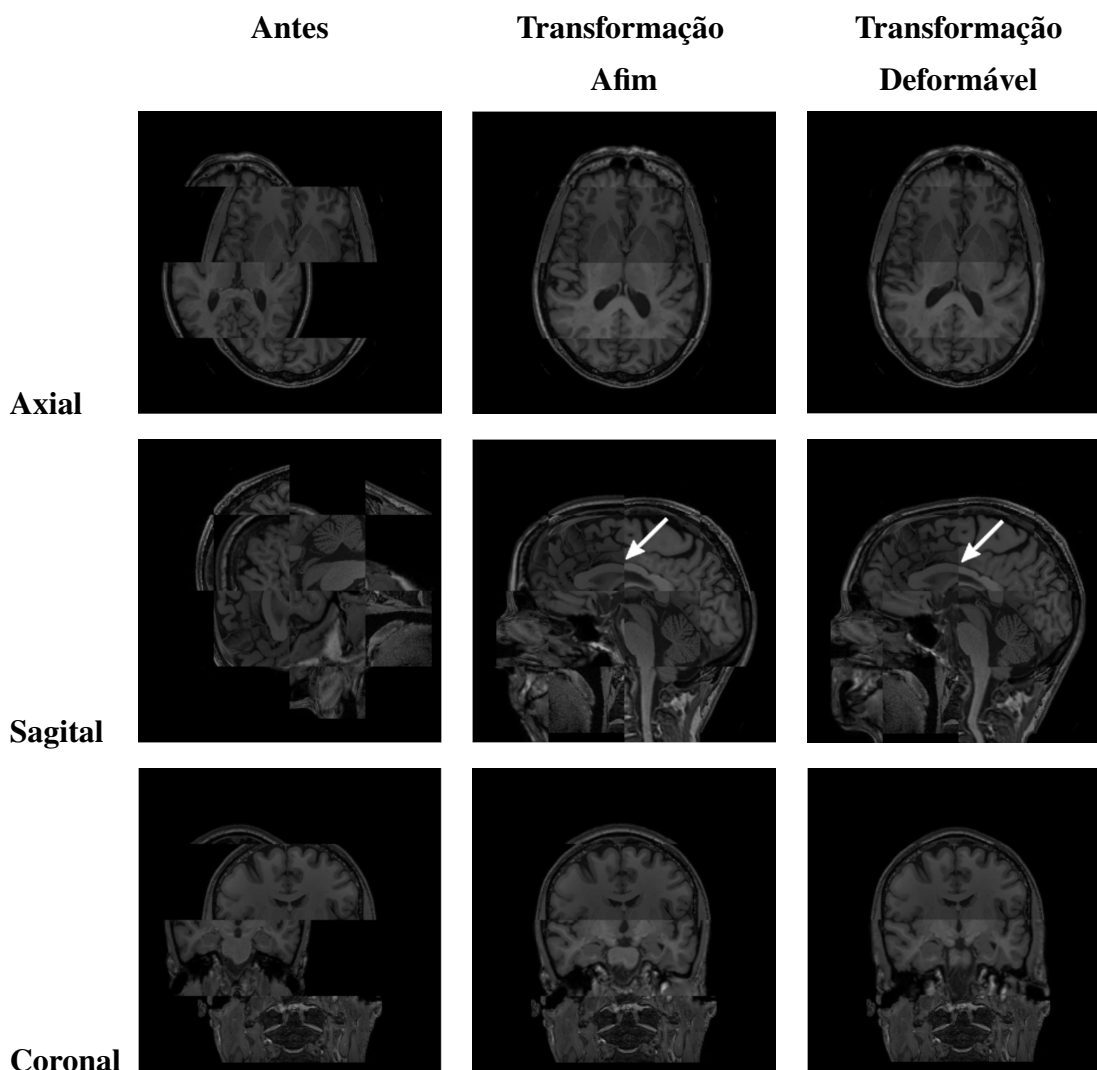


Figura 5.3: Resultado do corregristo entre uma imagem da base de dados ADNI e a imagem de referência ilustrado pela técnica “tabuleiro de xadrez”, nas vistas axial, sagital e coronal.

5.1.4 Extração das regiões hipocâmpais

A Figura 5.4 ilustra as máscaras das regiões hipocâmpais (esquerda e direita) sobrepostas à imagem T1-w de RM usada como referência. As máscaras são utilizadas para definir as regiões de interesse na imagem que será usada para a análise de alterações estruturais causadas pela DA. As regiões de interesse (regiões das máscaras) contém os hipocampus, amígdalas e giro para

hipocampal esquerdos e direitos com regiões de $64 \times 64 \times 64$. Todas as imagens da base de dados ADNI passaram por uma inspeção visual para verificar se tais regiões estavam contidas na máscara dilatada.

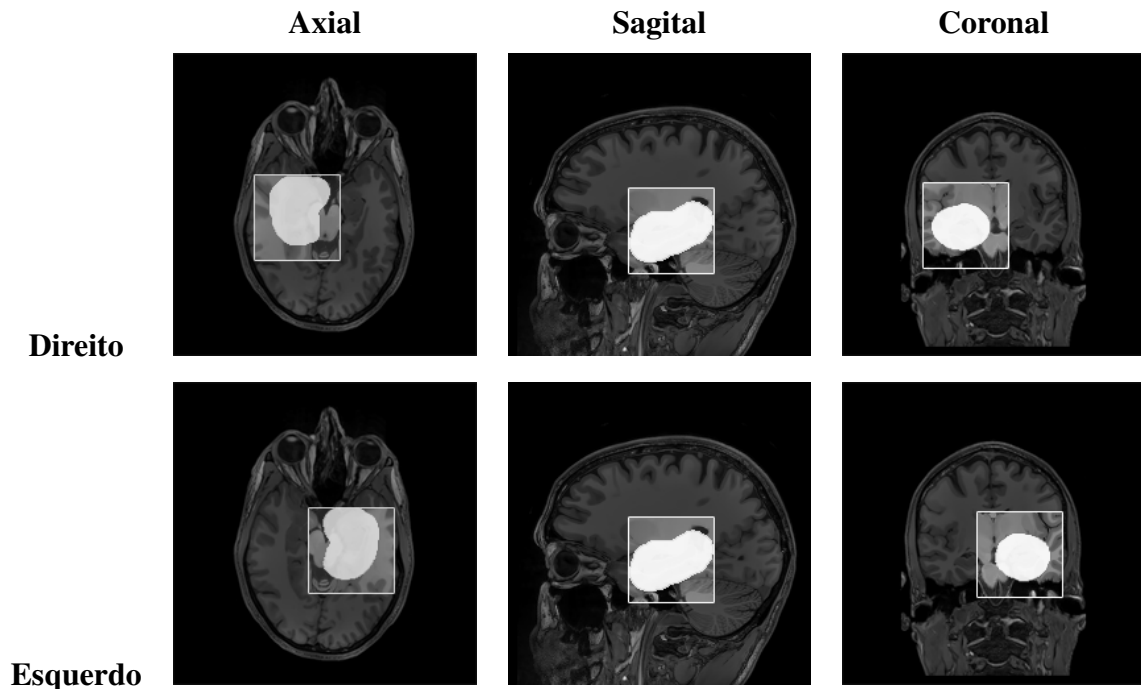


Figura 5.4: Indicação do recorte das regiões dos hipocampos definidas por suas máscaras após dilatação.

5.2 Atlas probabilístico de pontos salientes 3D

Na Figura 5.5 são mostradas as projeções axial, coronal e sagital do resultado obtido para o mapa de densidade do atlas probabilístico da região dos hipocampos. Na imagem ele foi sobreposto à imagem de referência da base NAC para facilitar a referência anatômica. A intensidade de cada voxel no mapa de densidade é proporcional à maior ou menor presença de pontos salientes naquele local, determinada para as imagens da base de dados IXI. Ao analisar o atlas, é possível observar fortes picos nas proximidades das regiões hipocampais, mesmo sendo estas regiões de baixo contraste nas imagens. Esse fato é importante pois indica a presença de pontos salientes bastante estáveis e, portanto, podem contribuir para a classificação das imagens. Para o atlas apresentado na Figura 5.5, a partir de cada pico maximal foram obtidos os pontos salientes médios, num total de 78 pontos para cada hipocampo.

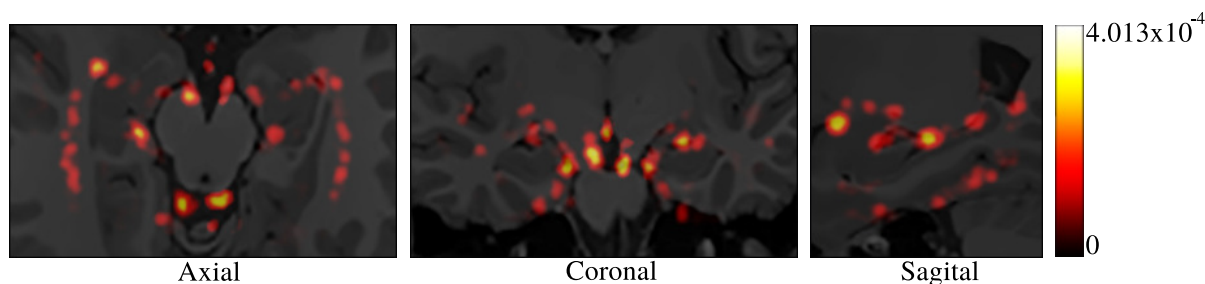


Figura 5.5: Mapa de densidade do atlas probabilístico de pontos saliente 3D das regiões hipocámpais com sobreposição a imagem de referência - eixos axial, coronal e sagital.

5.3 Experimentos

As subseções a seguir apresentam e discutem os resultados obtidos para a rotulação do atlas probabilístico de pontos salientes 3D, treinamento dos classificadores e classificação das imagens nas classes CN ou DA leve.

Para todos os experimentos a seguir foi utilizada a base de dados ADNI com diferentes divisões de faixas etárias e validação cruzada com divisão em 10 partes (10-folds), sendo que 9 partes (90% das imagens) foram usadas para o treinamento do modelo e 1 parte (10% das imagens) foi usada para testar o modelo obtido na fase de treinamento. A Tabela 5.1 indica a quantidade de imagens utilizadas em cada faixa etária nas etapas de treino e teste.

Faixa etária	Imagens de Treinamento			Imagens de Teste		
	CN	DA leve	Total	CN	DA leve	Total
60-69	34	30	64	4	3	7
70-79	151	98	249	17	11	28
80-89	91	76	167	10	8	18
60-79	185	128	313	21	14	35
70-89	242	174	416	27	19	46
55-90 (todos os pacientes)	282	214	496	31	24	55

Tabela 5.1: Divisões etárias da bases de dados ADNI utilizadas nas etapas de treinamento e teste.

A estratificação por faixa etária da população é fundamental para que alterações estruturais cerebrais causadas pela doença de Alzheimer não sejam confundidas com alterações decorrentes do envelhecimento saudável dos indivíduos. Embora fosse ideal utilizar um intervalo etário pequeno, o fator limitante é o pequeno número de imagens que algumas das faixas etárias iriam conter. Na literatura, essa estratificação é realizada usando intervalos etários entre 10 e 20 anos

(COUPÉ et al., 2012a, 2012b; ESKILDSEN et al., 2015; CHEN et al., 2014; AHMED et al., 2015). Portanto, assim como em alguns dos trabalhos publicados, os resultados do método proposto foram analisados usando intervalos etários de 10 e 20 anos e também usando todas as imagens da base de dados ADNI.

5.3.1 Rotulação de pontos salientes médios do atlas probabilístico

Como descrito no Capítulo 4, a partir dos picos de densidade do atlas probabilístico foram calculados os pontos salientes médios e seus respectivos descritores. Nesta etapa, os pontos do atlas foram rotulados a partir de seu casamento com as imagens da base de treinamento da ADNI. A determinação do casamentos dos pontos foi definida aplicando-se um limiar à distância χ^2 (equação 4.12) calculada para os descritores.

Para a avaliação do sucesso do casamento entre pontos do atlas e de uma imagem clínica foi utilizado um limiar $\chi^2 = 0,3474$, cujo valor foi definido após a análise dos histogramas das distâncias entre descritores das duas classes (Normal e Alzheimer leve) e da localização correspondente a no máximo 10% da largura da imagem, conforme gráfico da Figura 5.6. Para a realização deste experimento foram utilizadas todas as imagens da base de treinamento - sem estratificação.

A limitação da localização fez-se necessária pois, mesmo que os descritores fossem semelhantes, eles poderiam corresponder a pontos muito distantes uns dos outros. Neste caso, se a distância entre os descritores dos pontos (um do atlas e outro da imagem clínica) for menor que o limiar χ^2 e as distâncias entre suas localizações espaciais forem menores que 10% da largura da imagem, então assume-se que existe uma correspondência entre os pontos, o que implica que as regiões locais que eles representam nas imagens são similares.

A análise das diferenças utilizando o valor de χ^2 pode ser também observada nos gráficos da Figura 5.7, que contém a contagem de casamentos por imagem entre as populações e o atlas. Neste caso, é possível verificar que há uma diferença significativa na contagem de ocorrências de casamentos que favorece a população normal.

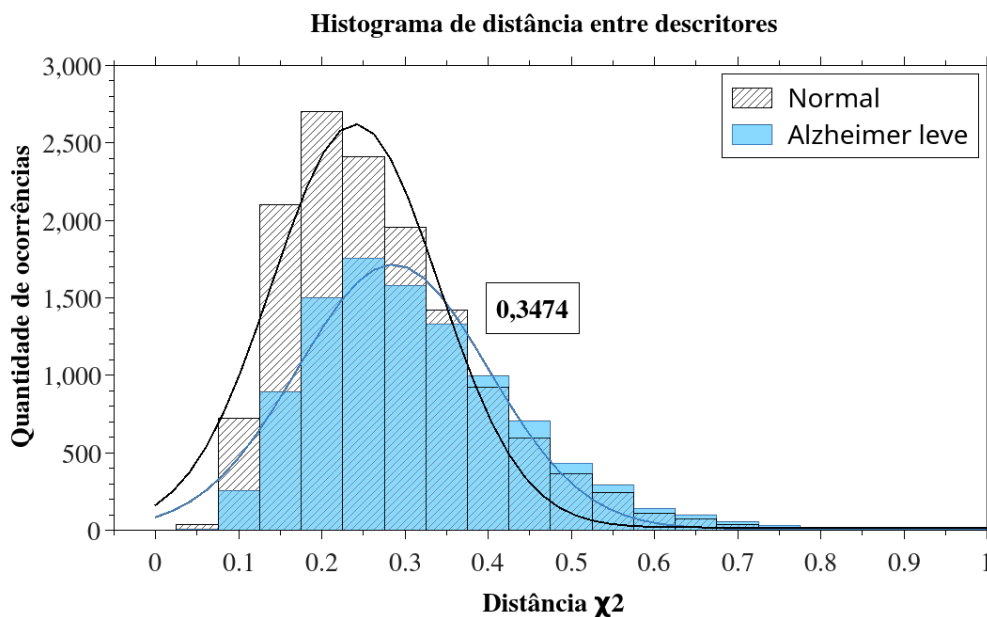


Figura 5.6: Histograma de distâncias entre descritores com localização máxima de 10%.

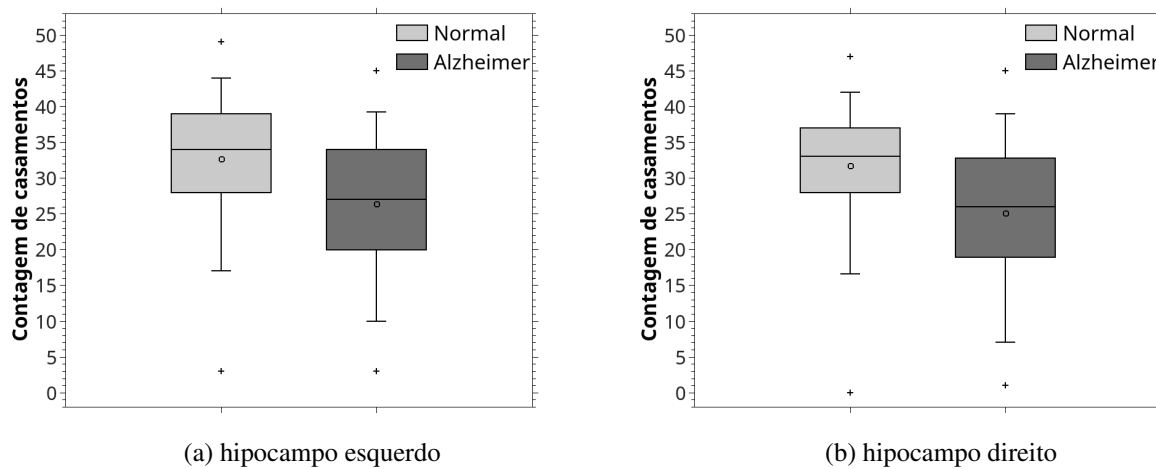


Figura 5.7: Gráfico indicando a contagem de casamentos entre os pontos salientes do atlas probabilístico e das imagens de RM das populações Normal e Alzheimer.

O experimento para a determinação do parâmetro χ^2 descrito acima foi repetido para todas as faixas etárias, sendo os valores de χ^2 indicados na Tabela 5.2.

Faixa etária	χ^2
60-69	0,27
70-79	0,37
80-89	0,32
60-79	0,37
70-89	0,37
55-89	0,35

Tabela 5.2: Escolha do parâmetro χ^2 por faixa etária.

Após a determinação dos melhores valores de distância χ^2 por faixa etária, foi necessário encontrar os possíveis valores para o parâmetro T_s da fórmula de rotulação 4.15. Para isso, a variação dos valores de $\hat{m}_i^{\text{CN}} - \hat{m}_i^{\text{DA leve}}$ foi analisada para a determinação do intervalo máximo que, neste caso, foi de $[0;0,25]$ para todas as faixas etárias. O intervalo de valores $[0;0,25]$ foi então dividido em faixas de 0,02 de largura e, para cada faixa, foi realizada a contagem do número de pontos salientes a ser rotulado como indicador de alterações estruturais (\star). A seguir, a primeira faixa de valores foi excluída pois valores muito próximos a zero não indicam diferenças significantes entre as classes. Além disso, como as faixas de valores acima de 0,12 apresentaram um número muito pequeno de pontos salientes (máximo de 10 pontos), estas também foram excluídas. Desta maneira, foi definido que a variação do parâmetro T_s deveria ficar no intervalo de $[0,02;0,12]$ com incrementos de 0,02.

Para cada valor fixo de T_s e cada faixa etária, o modelo proposto foi executado usando as imagens de teste e suas respectivas curvas ROC e as medidas AUC foram computadas. A Figura 5.8 mostra os valores de AUC obtidos pela variação do parâmetro T_s em todas as faixas etárias e nos dois classificadores: SVM e K-NN. E o valor de T_s escolhido para a apresentação dos resultados por faixa etária foi o que obteve o maior valor de AUC, indicados pela Tabela 5.3.

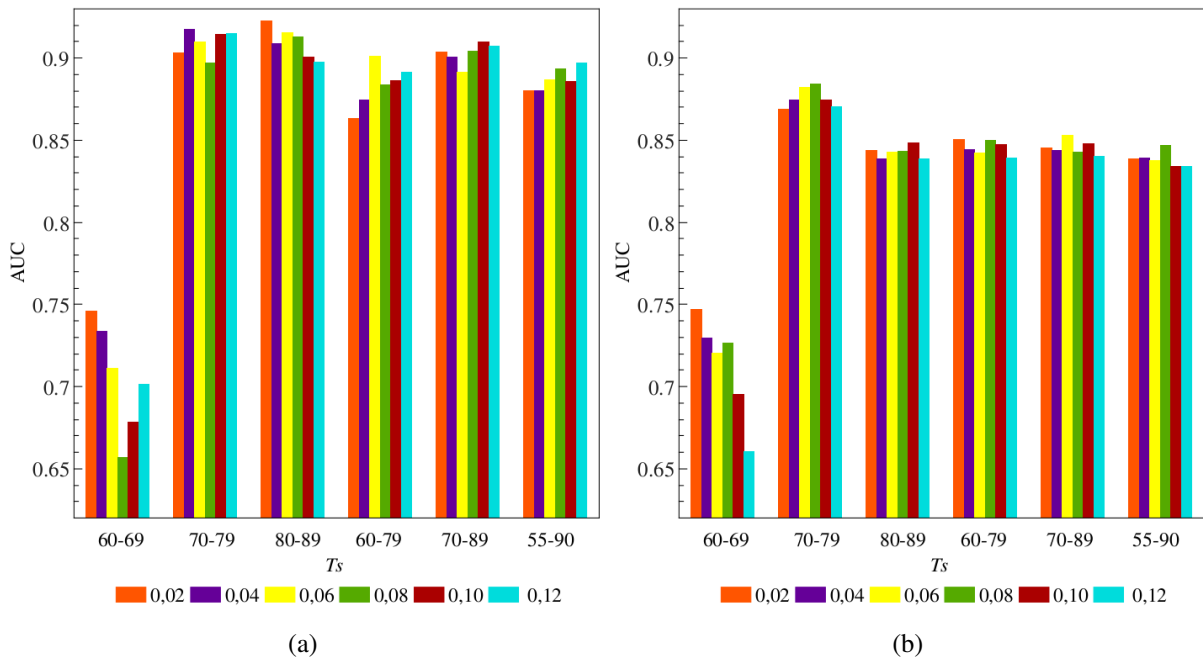


Figure 5.8: Avaliação do parâmetro de rotulação do atlas (T_s) usando os classificadores (a) SVM e (b) K-NN.

Faixa etária	T_s	
	KNN	SVM-RBF
60-69	0,02	0,02
70-79	0,08	0,04
80-89	0,10	0,02
60-79	0,02	0,06
70-89	0,06	0,10
55-89	0,08	0,12

Tabela 5.3: Determinação do melhor parâmetro T_s por faixa etária.

5.3.2 Treinamento dos classificadores

Para a classificação de uma imagem clínica de RM em uma das duas classes (CN ou DA leve), foi projetado um classificador SVM (CHANG; LIN, 2011; NELL; SHAW-TAYLOR, 2000) com função de base radial (RBF) e um classificador K-NN, ambos utilizando a biblioteca *sklearn* da linguagem python. Os experimentos com cada classificador foram realizados para todas as variações de T_s e faixas etárias, totalizando 36 experimentos por classificador.

Conforme descrito na Seção 4.7 do Capítulo 4, cada característica pode ser classificada

em uma das três classes: NM, AZ e CC. E dada a metodologia para a rotulação das mesmas, observa-se que a classe CC sempre tem mais amostras que as demais (aproximadamente 50% do total de amostras), causando um desbalanceamento entre as classes.

5.3.2.1 Classificador SVM

Para selecionar o melhor conjunto de parâmetros (em relação à acurácia) para o SVM-RBF foram realizados dois gradeamentos por cada faixa etária utilizando o *GridSearchCV*¹ da biblioteca *sklearn*. A princípio, os parâmetros C e γ foram variados usando uma grade logarítmica maior, em que $2^{-5} \leq C \leq 2^{15}$ e $2^{-15} \leq \gamma \leq 2^3$, ambos com incrementos de 2^2 unidades. Após a obtenção do melhor par de valores dos parâmetros \tilde{C} e $\tilde{\gamma}$ usando o primeiro gradeamento, os valores foram otimizados utilizando uma grade menor, em que $2^{(\log_2 \tilde{C})-1} \leq C \leq 2^{(\log_2 \tilde{C})+1}$ e $2^{(\log_2 \tilde{\gamma})-1} \leq \gamma \leq 2^{(\log_2 \tilde{\gamma})+1}$, ambos com incremento de $2^{0,5}$ unidades. Os dois gradeamentos foram realizados utilizando a técnica de validação cruzada com divisão em 5 partes, seguindo a metodologia proposta em (HSU; CHANG; LIN, 2016).

Visto que a medida de acurácia não é uma métrica adequada em situações em que a base de dados é desbalanceada, então, para contornar este problema, o parâmetro *class_weight*² da biblioteca *sklearn* foi utilizado. Tal parâmetro define pesos distintos por classe, ajustando-os automaticamente para que sejam inversamente proporcionais a quantidade de amostras de cada classe. A Tabela 5.4 mostra os parâmetros C e γ utilizados por faixa etária, usando o parâmetro T_s que resultou na maior AUC, e os valores das métricas medida-F1, precisão, revocação e acurácia. Nesse experimento, o melhor resultado para a classificação das características foi obtido para a faixa etária de 55 a 89 anos.

Faixa etária	SVM-RBF					
	C	Gamma (γ)	Medida-F1 (%)	Precisão (%)	Revocação (%)	Acurácia (%)
60-69	$2^{0,5}$	$2^{-7,8}$	57,00	57,00	57,00	59,00
70-79	$2^{2,5}$	$2^{-7,8}$	63,00	63,00	64,00	69,00
80-89	$2^{1,0}$	$2^{-8,8}$	64,00	65,00	63,00	66,00
60-79	$2^{2,0}$	$2^{-7,8}$	70,00	69,00	70,00	71,00
70-89	$2^{1,0}$	$2^{-7,8}$	65,00	65,00	65,00	66,00
55-89	$2^{4,5}$	$2^{-8,3}$	80,00	79,00	80,00	81,00

Tabela 5.4: Melhor escolha dos parâmetros c e γ para o classificador SVM-RBF.

¹http://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.model_selection.GridSearchCV.html

²<http://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.svm.SVC.html>

5.3.2.2 Classificador K-NN

Para seleccionar o melhor conjunto de parâmetros para o K-NN, o valor de K foi variado de [5, 15] com incrementos de 2 unidades e utilizando validação cruzada com divisão em 5 partes. Para o classificador K-NN não há a opção de dar pesos distintos para cada classe e, portanto, a Medida-F1 foi utilizada para a avaliação da classificação, uma vez que ela pondera os valores de precisão e revocação, sendo assim, menos suscetível ao problema do desbalanceamento das classes. A Tabela 5.5 mostra os valores de K escolhidos por faixa etária, usando o parâmetro T_s que resultou na maior AUC, e os valores percentuais das métricas medida-F1, precisão, revocação e acurácia. Similarmente ao classificador SVM-RBF, o melhor resultado (em relação à Medida-F1) da classificação das características foi obtido para a faixa etária de 55 a 89 anos.

Faixa etária	K-NN				
	K	Medida-F1 (%)	Precisão (%)	Revocação (%)	Acurácia (%)
60-69	9	58,96	59,68	58,70	65,74
70-79	13	60,70	64,52	59,43	75,62
80-89	13	65,72	67,32	64,62	80,97
60-79	15	63,20	64,91	63,27	67,37
70-89	15	64,14	66,50	63,10	64,14
55-89	15	66,46	69,35	64,89	79,91

Tabela 5.5: Melhor escolha do parâmetro K para o classificador K-NN.

5.3.3 Classificação das Imagens

Para a avaliação da classificação das imagens, variou-se o parâmetro T da fórmula 4.19 no intervalo de [0;5] com incrementos de 0,01 unidades para cada faixa etária e variação de T_s . Para todos os valores de T foram calculados os valores médios de acurácia, sensibilidade e especificidade e, a partir deles, foi obtida a curva ROC e sua respectiva AUC. As Figuras 5.9a e 5.9b mostram as curvas ROC com as maiores AUC obtidas, respectivamente, para os classificadores SVM, faixa etária de 80-89 anos, e K-NN, faixa etária de 70-79 anos.

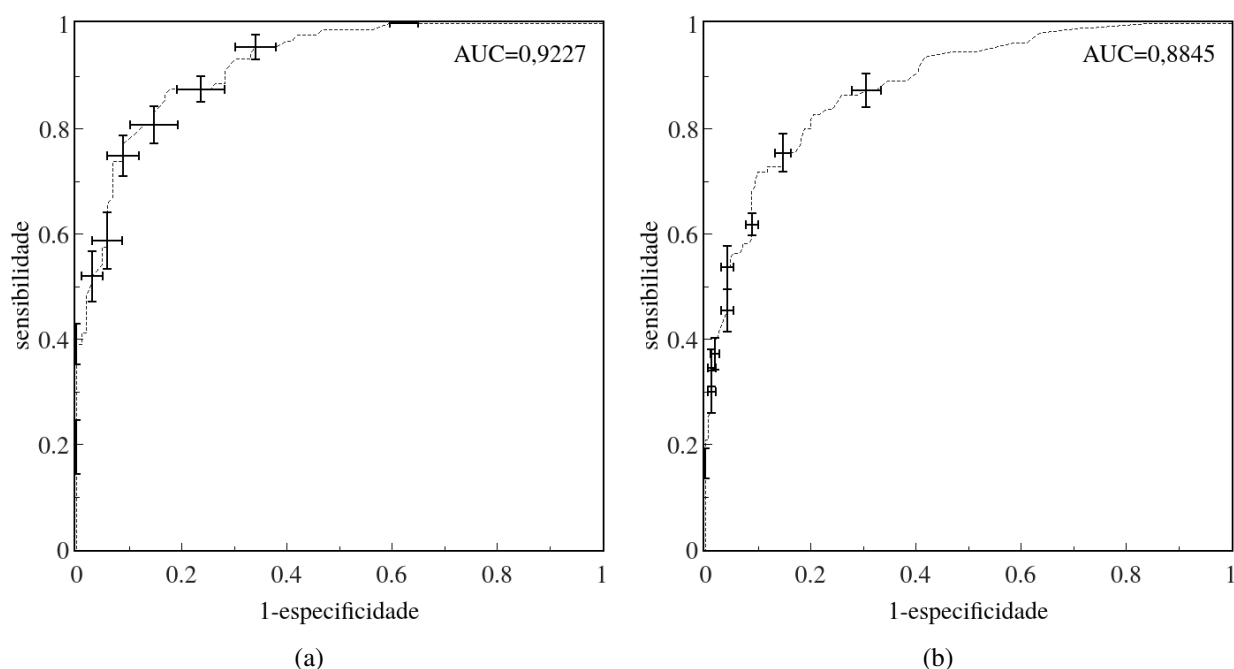


Figura 5.9: Curvas ROC obtidas variando-se o parâmetro T . (a) Classificador SVM para a faixa etária de 80 a 89 anos e (b) classificador K-NN para a faixa etária de 70 a 79 anos.

As Tabelas 5.6 e 5.7 mostram os resultados do método proposto para a classificação das imagens para o ponto de operação da curva ROC (limiar T indicado na tabela) que produz o melhor compromisso entre as métricas sensibilidade e especificidade. Tal ponto corresponde àquele cuja distância até o ponto (0,1) da curva ROC é mínima. Os resultados correspondem a valores percentuais médios de sensibilidade, especificidade, acurácia e seus respectivos erros-padrão para os classificadores SVM e K-NN, obtidos para cada grupo etário usando validação cruzada com divisão em 10 partes.

Faixa etária (n)	T	AUC	Sensibilidade $\overline{\text{SEN}}(\%) \pm \text{EP}$	Especificidade $\overline{\text{ESP}}(\%) \pm \text{EP}$	Acurácia $\overline{\text{ACU}}(\%) \pm \text{EP}$
60-69 (64)	0,75	0,7459	$77,50 \pm 10,03$	$57,5 \pm 5,53$	$67,50 \pm 5,36$
70-79 (249)	0,58	0,9178	$85,29 \pm 2,89$	$84,55 \pm 1,91$	$84,99 \pm 1,66$
80-89 (167)	0,82	0,9227	$83,27 \pm 3,05$	$86,39 \pm 4,53$	$84,73 \pm 2,63$
60-79 (313)	0,65	0,9010	$86,19 \pm 2,07$	$82,86 \pm 3,26$	$84,86 \pm 2,06$
70-89 (416)	0,48	0,9101	$82,59 \pm 1,59$	$88,50 \pm 1,74$	$85,12 \pm 0,99$
55-89 (496)	1,10	0,8970	$89,38 \pm 1,97$	$77,50 \pm 1,10$	$84,28 \pm 1,18$

Tabela 5.6: Valores de AUC, sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos para a classificação das imagens utilizando o classificador SVM.

Faixa etária (n)	T	AUC	Sensibilidade $\overline{SEN}(\%) \pm EP$	Especificidade $\overline{ESP}(\%) \pm EP$	Acurácia $\overline{ACU}(\%) \pm EP$
60-69 (64)	0,43	0,7472	55,00 \pm 5,24	85,00 \pm 7,75	70,00 \pm 4,74
70-79 (249)	0,28	0,8845	79,41 \pm 3,51	82,73 \pm 2,53	80,70 \pm 1,69
80-89 (167)	0,60	0,8483	74,55 \pm 3,11	77,08 \pm 4,09	76,30 \pm 1,70
60-79 (313)	0,40	0,8505	80,95 \pm 3,21	80,42 \pm 5,45	77,37 \pm 2,98
70-89 (416)	0,50	0,8531	80,37 \pm 1,90	77,00 \pm 1,74	78,95 \pm 1,15
55-89 (496)	0,62	0,8467	81,25 \pm 3,17	75,00 \pm 2,25	78,58 \pm 1,91

Tabela 5.7: Valores de AUC, sensibilidade, especificidade e acurácia obtidos para a classificação das imagens utilizando o classificador KNN.

Nos experimentos realizados, o classificador SVM-RBF foi o que obteve o melhor desempenho, com valores de AUC superiores (aproximadamente 5%) ao K-NN e valores médios de sensibilidade, especificidade e acurácia também superiores. Vale também destacar que o melhor desempenho obtido pelo classificador SVM foi para a faixa etária de 80 a 89 anos (AUC = 0,9227 e Acurácia = 84,73%). Para o classificador K-NN, o melhor resultado obtido foi para a faixa de 70 a 79 anos (AUC = 0,8845 e Acurácia = 80,70%)

As Figuras 5.10(a) e 5.10(b), mostram a dispersão dos valores de acurácia obtidos no processo de validação cruzada em 10 partes por faixa etária para os classificadores SVM e K-NN, respectivamente.

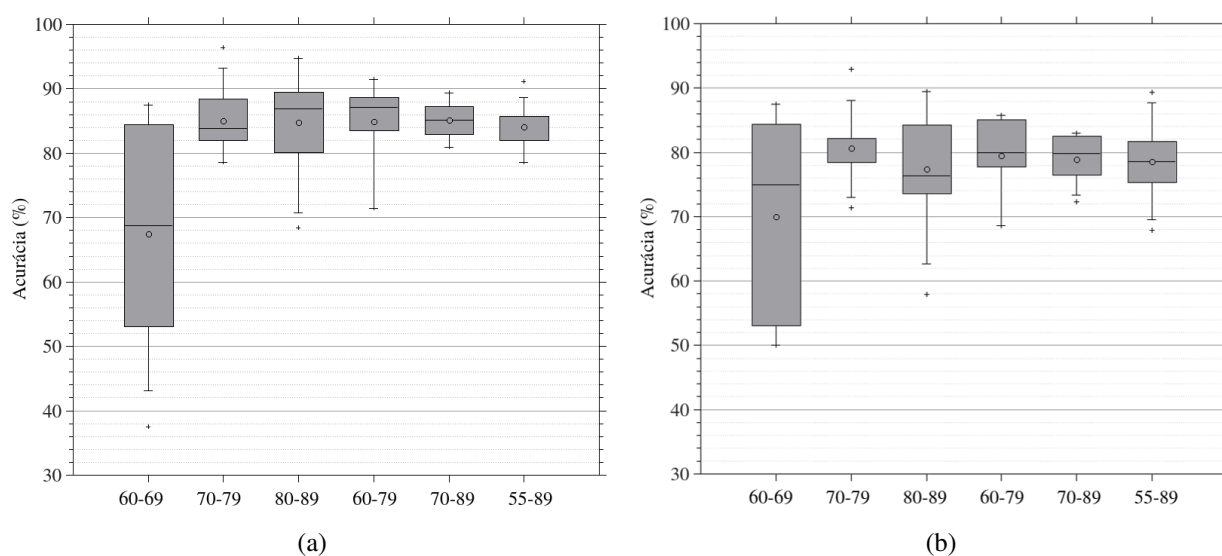


Figura 5.10: Diagramas *Box-plot* dos valores de acurácia obtidos por faixa etária no processo de validação cruzada em 10 parte usando os classificadores (a) SVM e (b) K-NN.

5.3.4 Discussão

Ao avaliar os valores das Figuras 5.8(a) e 5.8(b), podemos notar que a maior variação do parâmetro T_s ocorre na faixa etária de 60 a 69 anos, com uma diferença de até 10% entre os valores mais baixos e os mais altos, enquanto que, para os demais grupos as diferenças são inferiores a 5%. Outro ponto a ser ressaltado é que, independentemente da variação do valor T_s , os valores da AUC para a faixa etária de 60 a 69 anos são muito menores que os demais. Ao comparar os resultados entre os classificadores, verificamos que o SVM-RBF apresentou valores superiores ao K-NN ($\approx 5\%$ a mais), o que talvez possa ser explicado pela habilidade de boa generalização do SVM em espaços altamente dimensionais. O valor de AUC mais alto (0,92) foi obtido para a faixa etária de 80 a 89 anos com um valor T_s igual a 0,02 para o classificador SVM.

A estratificação populacional por faixa etária é crucial para evitar que mudanças estruturais do cérebro causadas pela doença de Alzheimer sejam erroneamente confundidas com mudanças causadas pelo envelhecimento saudável. Portanto, para avaliar o nosso método, primeiro, estratificamos nossa base de dados (Tabela 5.1) com intervalos etários de 10 anos. Porém, nesse intervalo, conforme discutido anteriormente, a faixa etária de 60 a 69 anos apresentou valores de AUC muito menores em comparação com às demais com o mesmo intervalo. À princípio, suspeitamos que o motivo estava relacionado ao número relativamente pequeno de imagens (apenas 64 imagens de treinamento) em comparação com os grupos etários de 70-79 e 80-89 (com mais de 167 imagens de treinamento). Para confirmar a nossa suspeita, estratificamos nossa base de dados em intervalos de 20 anos, a fim de aumentar o número de imagens nas novas faixas etárias. Além disso, avaliamos nosso método usando todas as imagens do banco de dados ADNI. Como resultado, os valores de AUC aumentaram significativamente para o grupo com o menor número de imagens, passando de 0,7459 (grupo de idade de 60-69) para 0,9010 (grupo de idade 60-79) para o classificador SVM-RBF e 0,7472 (grupo de idade de 60-69) para 0,8505 (grupo de idade 60-79) para o classificador K-NN, o que confirmou a nossa suspeita.

As Figuras 5.10(a) e 5.10(b) ilustram via gráficos *box plot* a dispersão dos valores de acurácia obtidos no processo de validação cruzada em 10 partes para todas as faixas etárias e usando os classificadores SVM e KNN. Primeiro, podemos notar que para ambos os classificadores (SVM e K-NN) o *Interquartile Range* (IQR)³ é de cerca de 30% para a faixa etária de 60 a 69, que é a faixa com o menor número de imagens de treinamento. Além disso, observamos que para o classificador SVM-RBF existe uma correlação negativa entre o número de imagens de

³O Interquartile Range representa a distância entre o primeiro e o terceiro quartis (Q3-Q1), ou seja, 50% dos dados.

treinamento e o IQR, ou seja, quando o número de imagens de treinamento é pequeno, o valor do IQR é grande e quando o número de imagens é grande, o IQR é pequeno. Para o classificador K-NN, com exceção para a faixa etária de 70 a 79 anos, a mesma correlação entre número de imagens de treinamento e IQR é observada. Finalmente, analisando os *box plots* para o classificador SVM-RBF, podemos observar que os valores médios de acurácia são semelhantes para todas as faixas etárias, exceto para os 60-69 anos. Para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de acurácia das faixas etárias, foi utilizado o teste estatístico *t*-Student com nível de significância $\alpha = 0,05$ e os resultados mostraram que todas as faixas etárias possuem valores similares, exceto quando comparados à faixa de 60 a 69 anos. E para o classificador K-NN, percebemos que os valores médios de precisão são semelhantes para todas as faixas etárias, com uma pequena diferença para os 60-69 anos. Assim como para o classificador SVM, o teste estatístico *t*-Student foi computado e os resultados mostraram que todas as faixas etárias possuem valores similares, porém a faixa etária de 60 a 69 anos possui valores menos similares (p-valor $\ll 0,13$) que as demais (p-valor $\gg 0,37$).

As Tabelas 5.6 e 5.7 apresentam os resultados médios de classificação das imagens do conjunto de testes usando validação cruzada com divisão em 10 partes. Para a análise, usamos os valores do parâmetro T_s , obtidos na etapa de treinamento, que fornecem os melhores valores de AUC para as faixas etárias, Figuras 5.8(a) e 5.8(b). Todos os resultados foram obtidos escolhendo o ponto de operação na curva ROC mais próximo da posição (0,1), que fornece o melhor compromisso entre os valores de sensibilidade e especificidade. Os resultados de melhor AUC são destacados em negrito.

Devido à necessidade de um grande conjunto de imagens para o treinamento do nosso método, não foi possível realizar uma comparação direta entre os resultados do nosso trabalho e os de outros trabalhos da literatura. No entanto, é possível verificar que a faixa etária de 60 a 79 engloba uma faixa etária utilizada no trabalho de Ahmed et al. (2015), pois os autores utilizaram pacientes de 67,2 a 81,6 anos da base de dados ADNI. Neste trabalho, os autores obtiveram 87% de acurácia, 100% de especificidade, 75% de sensibilidade. E tal faixa etária (60 a 79 anos) em conjunto com a faixa de 55 a 90 anos englobam o trabalho de Chen et al. (2014), pois os autores fizeram experimentos com duas faixas etária, de 60 a 80 anos e de 60 a 96 anos (porém da base de dados OASIS). Como resultado, eles obtiveram AUC = 0,919 e acurácia = 80% para a primeira faixa e AUC = 0,8030 e acurácia = 70% para a segunda. Embora não seja possível fazer uma comparação direta entre os valores, podemos dizer que os resultados obtidos nesta pesquisa (AUC = 0,9010, acurácia = 84,86%, sensibilidade = 86,19% e especificidade = 82,86% para a faixa de 60 a 79 anos e AUC = 0,8970, acurácia = 84,28%, sensibilidade = 89,38% e especificidade = 77,50%) são muito próximos dos valores apresentados por outros

métodos propostos, com a vantagem de ser relativamente mais simples que os demais.

5.4 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, detecção de pontos salientes 3D, construção do atlas probabilístico para as regiões hipocampais, experimentos para rotulação, treinamento dos classificadores e, finalmente, os resultados da classificação das imagens de RM nas classes Normal e Alzheimer leve. Os experimentos mostraram que: (i) o classificador SVM-RBF obteve melhor desempenho em relação ao K-NN; (ii) tal abordagem possui baixo desempenho para o uso de poucas imagens (para o caso de 60 a 69 anos tínhamos apenas 64 imagens de treinamento); e (iii) os resultados obtidos são comparáveis aos da literatura, pois obtivemos valores de AUC $\approx 0,90$ e acurácia $\approx 84\%$ para a classificação das imagens em Normal e Alzheimer leve utilizando somente as regiões hipocampais. No capítulo seguinte serão apresentadas as conclusões finais deste trabalho.

Capítulo 6

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.

6.1 Conclusões

Nesta pesquisa propusemos um novo modelo computacional para a detecção e classificação automática de alterações estruturais hipocampais em imagens de RM para uso na classificação das imagens nos grupos Alzheimer e (cognitivamente) Normal. A motivação por trás dessa pesquisa está no crescente número de casos de Alzheimer e, como consequência, a demanda por técnicas computacionais automáticas capazes auxiliar o diagnóstico desta doença.

A abordagem proposta para alcançar esse objetivo constituiu na análise de regiões pré-definidas nas imagens de RM, como os hipocampus e regiões circundantes, como amígdalas e giro parahipocampal, que são consideradas regiões importantes para o diagnóstico da DA. Para a análise das regiões citadas, um atlas probabilístico de pontos salientes 3D foi criado e procedimentos para a rotulação e elaboração de classificadores dos descritores dos pontos foram propostos. Posteriormente, usando a abordagem proposta, as imagens clínicas foram classificadas entre Normal e Alzheimer leve.

O atlas probabilístico de pontos salientes 3D (e respectivos pontos médios e descritores) foi criado usando o detector de pontos proposto por Villa-Pinto (2016) aplicado às imagens de RM da população de pacientes normais (base de dados IXI). A rotulação e classificação dos pontos do atlas foi realizada usando a informação dos descritores dos pontos, após o casamento dos pontos salientes 3D detectados em imagens das populações Normal e DA leve com aqueles

do atlas. Posteriormente, uma base de dados de descritores de pontos (rotulados em relação ao atlas) foi criada e experimentos foram realizados utilizando dois classificadores (SVM-RBF e K-NN) aplicados a diferentes faixas etárias. O classificador SVM-RBF teve seus parâmetros escolhidos através do gradeamento recomendado por Hsu, Chang e Lin (2016) e o K-NN utilizando apenas valores ímpares. Para a classificação das imagens, cada imagem foi classificada com base na razão da ocorrência de classificação de cada ponto.

Os resultados obtidos demonstraram que nosso método foi capaz de distinguir imagens das classes DA leve e CN com alta acurácia para diferentes faixas etárias, com o maior valor (85,12%) alcançado para o grupo de 70-89 anos. Apesar dos bons resultados, acreditamos que nosso método possa fornecer resultados ainda melhores (taxas de acurácia) se considerarmos outras regiões cerebrais, além das regiões hipocâmpais. Nossos experimentos também demonstraram que o uso de um número pequeno de imagens cerebrais para o treinamento diminuiu significativamente a acurácia e a AUC. Portanto, a adição de mais imagens por faixa etária pode aumentar a acurácia do método proposto. Embora tenha se limitado à região hipocâmpal, os resultados sugerem que nosso método possui uma alta capacidade de distinção entre alterações estruturais decorrentes da DA leve e CN e, portanto, possui um alto potencial para uso clínico.

6.2 Principais contribuições

As contribuições desse trabalho podem ser resumidas da seguinte forma:

- Desenvolvimento de um atlas probabilístico de pontos salientes 3D para as regiões hipocâmpais nas imagens de RM;
- Desenvolvimento de uma nova metodologia para rotular os pontos salientes do atlas probabilístico e sua utilização na captura de mudanças estruturais hipocâmpais causadas pela doença de Alzheimer e que diferem do envelhecimento saudável;
- Desenvolvimento de uma nova metodologia para rotular e extrair características das regiões hipocâmpais nas imagens de RM;
- Estimação de classificadores SVM-RBF e K-NN para classificar os descritores dos pontos salientes detectados em uma imagem RM e sua utilização para a classificação das imagens nas classes DA leve ou CN.

6.3 Sugestões para trabalhos futuros

Na perspectiva deste trabalho, planejamos aplicar a mesma metodologia para outras regiões do cérebro, com o objetivo de aumentar o poder preditivo do método. Também planejamos incluir a classe CCL nas próximas análises.

6.4 Trabalhos submetidos para publicação

Durante o andamento do mestrado os seguintes trabalhos foram escritos e submetidos:

1. Poloni, K. M., Ferrari, R. J. “*Detection and classification of hippocampal structural changes in MR images as a biomarker for Alzheimer’s disease.*” International Conference on Computational Science and Applications (ICCSA 2018), 2 a 5 de Julho de 2018 em Melbourne, Austrália. (*em revisão*)
2. Poloni, K. M., Villa-Pinto, C. H., Souza, B. S., Ferrari, R. J. “*Construction and application of a probabilistic atlas of 3D landmark points for initialization of hippocampus mesh models in brain MR images.*” International Conference on Computational Science and Applications (ICCSA 2018), 2 a 5 de Julho de 2018 em Melbourne, Austrália. (*em revisão*)
3. Felinto, J. C., Poloni, K. M., Freire, P. G. L., Ailly, J. B., Martiello, S. M. e Ferrari, R. J. “*Automatic segmentation and quantification of thigh tissues in CT images*”. International Conference on Computational Science and Applications (ICCSA 2018), 2 a 5 de Julho de 2018 em Melbourne, Austrália. (*em revisão*)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, A. Dementia: A problem for our age. *Nature*, v. 475, n. 7355, p. S2–S4, 2011.
- ABE, S. *Support vector machines for pattern classification*. Secaucus, NJ, USA: Springer, 2005.
- AHMED, O. B.; BENOIS-PINEAU, J.; ALLARD, M.; AMAR, C. B.; CATHELIN, G.; INITIATIVE, A. D. N. et al. Classification of Alzheimer’s disease subjects from MRI using hippocampal visual features. *Multimedia Tools and Applications*, v. 74, n. 4, p. 1249–1266, 2015.
- ALZHEIMER MED. *Informação & Solidariedade*. [S.l.], 2017. Disponível em: <<http://www.alzheimermed.com.br/perguntas-e-respostas/o-que-cause-a-doenca-de-alzheimer>>.
- ALZHEIMER’S ASSOCIATION. *Advancing Alzheimer’s research worldwide*. Chigaco, EUA, 2017. Disponível em: <http://www.alz.org/research/science/alzheimers_research.asp>.
- ALZHEIMER’S DISEASE INTERNATIONAL. *The global voice on Dementia*. Londres, Reino Unido, 2017. Disponível em: <<https://www.alz.co.uk/>>.
- ALZHEIMER’S DISEASE NEUROIMAGING INICIATIVE. *Sharing Alzheimer’s Research Data with the World*. Universidade do Sul da Califórnia (USC), 2017. Disponível em: <<http://adni.loni.usc.edu>>.
- BALL, M. J.; FISMAN, M.; HACHINSKI, V.; BLUME, W.; FOX, A.; KRAL, V. A.; KIRSHEN, A. J.; FOX, H.; MERSKEY, H. A new definition of Alzheimer’s disease: a hippocampal dementia. *The Lancet*, v. 1, n. 8419, p. 14–16, 1985.
- BARBER, D. *Bayesian Reasoning and Machine Learning*. New York, NY, USA: Cambridge University Press, 2012.
- BARNES, D. E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *The Lancet Neurology*, v. 10, n. 9, p. 819–828, 2011.
- BATTITI, R. Using mutual information for selecting features in supervised neural net learning. *IEEE Transactions on Neural Networks*, v. 5, n. 4, p. 537–550, 1994.
- BELONGIE, S.; MALIK, J.; PUZICHA, J. Shape matching and object recognition using shape contexts. *Pattern Analysis and Machine*, v. 24, n. 4, p. 509–522, 2002.
- BISHOP, C. M. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Secaucus, NJ, USA: Springer-Verlag New York, Inc, 2006.

- BLOCH, F. Nuclear induction. *Physical review*, v. 70, n. 7-8, p. 460, 1946.
- BRACEWELL, R. N.; BRACEWELL, R. N. *The Fourier transform and its applications*. New York, USA: McGraw-Hill, 1986.
- BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nature Reviews. Drug discovery*, v. 8, n. 10, p. 783, 2009.
- BUADES, A.; COLL, B.; MOREL, J. A review of image denoising algorithms, with a new one. *Multiscale Modeling & Simulation*, v. 4, n. 2, p. 490–530, 2005.
- BURGESS, C. J. C. A tutorial on support vector machines for pattern recognition. *Data mining and knowledge discovery*, v. 2, n. 2, p. 121–167, 1998.
- BUSHBERG, J. T. *The essential physics of medical imaging*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- CHAN, M. *World Health Organization and Alzheimer's Disease International - Dementia: a public health priority*. Geneva, Switzerland, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf>.
- CHANG, C.-C.; LIN, C.-J. LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, v. 2, n. 3, p. 1–27, 2011.
- CHEN, Y.; STORRS, J.; TAN, L.; MAZLACK, L. J.; LEE, J.; LU, L. J. Detecting brain structural changes as biomarker from magnetic resonance images using a local feature based SVM approach. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 221, p. 22–31, 2014.
- CHUPIN, M.; GÉRARDIN, E.; CUINGNET, R.; BOUTET, C.; LEMIEUX, L.; LEHÉRICY, S.; BENALI, H.; GARNERO, L.; COLLIOT, O.; INITIATIVE Alzheimer's D. N. et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, v. 19, n. 6, p. 579, 2009.
- COUPÉ, P.; ESKILDSEN, S. F.; MANJÓN, J. V.; FONOV, V. S.; PRUESSNER, J. C.; ALLARD, M.; COLLINS, D. L. Scoring by nonlocal image patch estimator for early detection of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clinical*, v. 1, n. 1, p. 141–152, 2012.
- COUPÉ, P.; ESKILDSEN, S. F.; MANJÓN, J. V.; FONOV, V. S.; COLLINS, D. L. Simultaneous segmentation and grading of anatomical structures for patient's classification: application to alzheimer's disease. *NeuroImage*, v. 59, n. 4, p. 3736–3747, 2012.
- CUINGNET, R.; GERARDIN, E.; TESSIERAS, J.; AUZIAS, G.; LEHÉRICY, S.; HABERT, M.; CHUPIN, M.; BENALI, H.; COLLIOT, O.; INITIATIVE Alzheimer's D. N. et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage*, v. 56, n. 2, p. 766–781, 2011.
- DEKOSKY, S. T.; SCHEFF, S. W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Annals of Neurology*, v. 27, n. 5, p. 457–464, 1990.
- DEVANAND, D. P.; BANSAL, R.; LIU, J.; HAO, X.; PRADHABAN, G.; PETERSON, B. S. MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, v. 60, n. 3, p. 1622–1629, 2012.

- DOLEK, N.; SAYLISOY, S.; OZBABALIK, D.; ADAPINAR, B. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *The Journal of International Medical Research*, v. 20, n. 2, p. 717–725, 2012.
- DOSIL, R.; PARDO, X. M.; FDEZ-VIDAL, X. R. Decomposition of three-dimensional medical images into visual patterns. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 52, n. 12, p. 2115–2118, 2005.
- DRISCOLL, I.; HAMILTON, D. A.; PETROPOULOS, H.; YEO, R. A.; BROOKS, W. M.; BAUMGARTNER, R. N.; SUTHERLAND, R. J. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cerebral Cortex*, v. 13, n. 12, p. 1344–1351, 2003.
- DUARA, R.; LOEWENSTEIN, D. A.; POTTER, E.; APPEL, J.; GREIG, M. T.; URS, R.; SHEN, Q.; RAJ, A.; SMALL, B.; BARKER, W. et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, v. 71, n. 24, p. 1986–1992, 2008.
- ESKILDSEN, S. F.; COUPÉ, P.; FONOV, V. S.; PRUESSNER, J. C.; COLLINS, D. L. Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiology of Aging*, v. 36, n. 1, p. S23–S31, 2015.
- ESKILDSEN, S. F.; OSTERGAARD, L. R. Active surface approach for extraction of the human cerebral cortex from MRI. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006: 9th International Conference, Copenhagen, Denmark, October 1-6, 2006. Proceedings, Part II*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 823–830.
- FAWCETT, T. An introduction of ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, v. 27, n. 8, p. 861–874, 2006.
- FERRARI, R. J.; ALLAIRE, S.; HOPE, A.; KIM, J.; JAFFRAY, D.; PEKAR, V. Detection of point landmarks in 3D medical images via phase congruency model. *Journal of the Brazilian Computer Society*, v. 17, n. 2, p. 117–132, 2011.
- FERREIRA, S. I. C. *Relaxometria no estudo da doença de Parkinson*. Tese (Doutorado) — Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2013.
- FISHER, R. A. Frequency distribution of the values of the correlation coefficient in samples from an indefinitely large population. *Biometrika*, v. 10, n. 4, p. 507–521, 1915.
- FJELL, A. M.; MCEVOY, L.; HOLLAND, D.; DALE, A. M.; WALHOVD, K. B. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology*, v. 117, p. 20–40, 2014.
- FRISONI, G. B.; FOX, N. C.; JACK-JR, C. R.; SCHELTENS, P.; THOMPSON, P. M. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 6, n. 2, p. 67–77, 2010.
- GAINOTTI, G.; ACCIARRI, A.; BIZZARRO, A.; MARRA, C.; MASULLO, C.; MISCIAGNA, S.; TARTAGLIONE, T.; VALENZA, A.; COLOSIMO, C. The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia. *Neurological Sciences*, v. 25, n. 4, p. 192–197, 2004.

GERARDIN, E.; CHÉTELAT, G.; CHUPIN, M.; CUINGNET, R.; DESGRANGES, B.; KIM, H.; NIETHAMMER, M.; DUBOIS, B.; LEHÉRICY, S.; GARNERO, L. et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, v. 47, n. 4, p. 1476–1486, 2009.

GERON, A. *Hands on Machine Learning with scikit-learn and Tensorflow*. Boston, MA, USA: O'Reilly Media, 2017.

GISPERT, J. D.; REIG, S.; PASCAU, J.; VAQUERO, J.; GARCÍA-BARRENO, P.; DESCO, M. Method for bias field correction of brain T1-weighted Magnetic Resonance Images minimizing segmentation error. *Human Brain Mapping*, 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*, 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, H.; SONG, X.; VANDORPE, R.; ZHANG, Y.; CHEN, W.; ZHANG, N.; SCHMIDT, M. H.; ROCKWOOD, K. Evaluation of common structural brain changes in aging and Alzheimer disease with the use of an MRI-based brain atrophy and lesion index: A comparison between T1WI and T2WI at 1.5T and 3T. *Brain*, v. 35, n. 3, p. 504–512, 2014.

GUTMAN, B.; WANG, Y.; MORRA, J.; TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M. Disease classification with hippocampal shape invariants. *Hippocampus*, v. 19, n. 6, p. 572, 2009.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural*, v. 39, n. 4, p. 1275–1283, 2009.

HALLE, M.; I-F, T.; JAKAB, M.; MAKRIS, N.; MEIER, D.; WALD, L.; FISCHL, B.; KIKINIS, R. Multi-modality mri-based atlas of the brain. SPL, Jan 2017.

HANSON, L. G. Introduction to Magnetic Resonance Imaging techniques. Copenhagen, Denmark, p. 1–48, 2009. Disponível em: <<http://eprints.drcmr.dk/37/>>.

HARRIS, C.; STEPHENS, M. A combined corner and edge detector. In: *Fourth Alvey Vision Conference*. University of Manchester, UK: Organising Committee AVC 88, 1988. v. 15, n. 50, p. 10–5244.

HSU, C.-W.; CHANG, C.-C.; LIN, C.-J. *A practical guide to support vector classification*. [S.l.], 2016. Disponível em: <<https://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/papers/guide/guide.pdf>>.

IEN, L.; SERENA, M. Atypical structural brain asymmetry as a biomarker for Alzheimer's disease. *The Journal of Experimental Secondary Science*, 2014.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL. *IAB*. Curitiba, Brasil, 2017. Disponível em: <http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/demencias-detahes-Instituto_Alzheimer_Brasil/34/fatores_de_risco_e_de_protecao>.

JOHNS HOPKINS MEDICINE. *Health Library*. Baltimore, Maryland, 2017. Disponível em: <http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/adult/nervous_system_disorders/alzheimers_disease_85,p00772/>.

- JUNTU, J.; SIJBERS, J.; DYCK, D. V.; GIELEN, J. Bias field correction for MRI images. *Computer Recognition Systems*, p. 543–551, 2005.
- KALINIC, H. *Atlas-based image segmentation: A Survey*. Zagreb, Croatia, 2008. Disponível em: <<https://bib.irb.hr/datoteka/435355.jnrl.pdf>>.
- KOVESI, P. Phase congruency: A low-level image invariant. *Psychological Research*, v. 64, n. 2, p. 136–148, 2000.
- LEON, M. D.; GEORGE, A.; STYLOPOULOS, L.; SMITH, G.; MILLER, D. Early marker for Alzheimer's disease: The atrophic hippocampus. *The Lancet*, v. 334, n. 8664, p. 672–673, 1989.
- LEON, M. D.; GEORGE, A.; STYLOPOULOS, L.; SMITH, G.; MILLER, D. Early marker for Alzheimer's disease: the atrophic hippocampus. *The Lancet*, v. 334, n. 8664, p. 672–673, 1989.
- LORENA, A. C.; CARVALHO, A. C. L. F. de. Uma introdução às support vector machines. *Revista de Informática Teórica e Aplicada*, v. 14, n. 2, p. 43–67, 2007.
- LOWE, D. G. Distinctive image features from scale-invariant keypoints. *International Journal of Computer Vision*, v. 60, n. 2, p. 91–110, 2004.
- LUO, Y.; TANG, X. Automated diagnosis of Alzheimer's disease with multi-atlas based whole brain segmentations. In: *SPIE Medical Imaging*. Orlando, Florida, United States: Medical Imaging 2017: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging, 2017. p. 1013712–1013712.
- MAREK, K.; JENNINGS, D.; LASCH, S.; SIDEROWF, A.; TANNER, C.; SIMUNI, T.; COFFEY, C.; KIEBURTZ, K.; FLAGG, E.; CHOWDHURY, S. et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Progress in Neurobiology*, v. 95, n. 4, p. 629–635, 2011.
- MAZZIOTTA, J.; TOGA, A.; EVANS, A.; FOX, P.; LANCASTER, J.; ZILLES, K.; WOODS, R.; PAUS, T.; SIMPSON, G.; PIKE, B. et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, v. 356, n. 1412, p. 1293–1322, 2001.
- 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.
- MODAT, M.; RIDGWAY, G. R.; TAYLOR, Z. A.; LEHMANN, M.; BARNES, J.; HAWKES, D. J.; FOX, N. C.; OURSELIN, S. Fast free-form deformation using graphics processing units. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 98, n. 3, p. 278–284, 2010.
- MORISHIMA-KAWASHIMA, M.; IHARA, Y. Alzheimer's disease: β -amyloid protein and tau. *Journal of Neuroscience Research*, v. 70, n. 3, p. 392–401, 2002.
- MORRONE, M. C.; ROSS, J.; BURR, D. C.; OWENS, R. Mach bands are phase dependent. *Nature*, v. 324, n. 6094, p. 250–253, 1986.
- MORTENSEN, E. N.; DENG, H.; SHAPIRO, L. A SIFT descriptor with global context. In: *2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. San Diego, CA, USA: [s.n.], 2005. p. 184–190.

NARAYANAN, L.; MURRAY, A. D. What can imaging tell us about cognitive impairment and dementia? *World Journal of Radiology*, v. 8, n. 3, p. 240–254, 2016.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. *Turning Discovery Into Health*. Maryland, Estados Unidos, 2017. Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/alzheimers-basics>>.

NELL, C.; SHAW-TAYLOR, J. *An Introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods*. New York, NY, USA: Cambridge University Press, 2000.

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

OKUDA, T.; KOROGI, Y.; SHIGEMATSU, Y.; SUGAHARA, T.; HIRAI, T.; IKUSHIMA, I.; LIANG, L.; TAKAHASHI, M. Brain lesions: when should fluid-attenuated inversion-recovery sequences be used in MR evaluation? *Radiology*, v. 212, n. 3, p. 793–798, 1999.

OURSELIN, S.; ROCHE, A.; SUBSOL, G.; PENNEC, X.; AYACHE, N. Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing*, v. 19, n. 1-2, p. 25–31, 2000.

OURSELIN, S.; STEFANESCU, R.; PENNEC, X. Robust registration of multi-modal images: Towards real-time clinical applications. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2002)*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2002. p. 140–147.

PINTO, C. H. V.; FERRARI, R. J. Initialization of deformable models in 3D Magnetic Resonance Images guided by automatically detected phase congruency point landmarks. *Pattern Recognition Letters*, v. 79, p. 1 – 7, 2016.

POWERS, D. M. Evaluation: from precision, recall and f-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*, v. 2, n. 1, p. 37–63, 2011.

PREVITALI, F.; BERTOLAZZI, P.; FELICI, G.; WEITSCHKE, E. A novel method and software for automatically classifying Alzheimers disease patients by magnetic resonance imaging analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, v. 143, p. 89–95, 2017.

PYKETT, I. L.; NEWHOUSE, J. H.; BUONANNO, F. S.; BRADY, T. J.; GOLDMAN, M. R.; KISTLER, J. P.; POHOST, G. M. Principles of nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Radiology*, v. 143, n. 1, p. 157–168, 1982.

RAMANIHARAN, A. K.; MANOHARAN, S. C.; SWAMINATHAN, R. Laplace beltrami eigen value based classification of normal and alzheimer mr images using parametric and non-parametric classifiers. *Expert Systems with Applications*, v. 59, p. 208–216, 2016.

RUECKERT, D.; SONODA, L. I.; HAYES, C.; HILL, D. L. G.; LEACH, M. O.; HAWKES, D. J. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 18, n. 8, p. 712–721, 1999.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. M. B.; B. de S.; B., F. G.; S., S.; M., V. der F. W. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 368, n. 9533, p. 387 – 403, 2006.

SHELTON, P. H.; LEYS, D.; BARKHOF, F.; HUGLO, D.; WEINSTEIN, H. C.; VERMERSCH, P.; KUIPER, M.; STEINLING, M.; WOLTERS, E. C.; VALK, J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 55, n. 10, p. 967–972, 1992.

SCHOLKOPF, B.; SMOLA, A. J. *Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. Cambridge, MA, USA: MIT press, 2001.

SHAW, L. M.; VANDERSTICHELE, H.; KNAPIK-CZAJKA, M.; CLARK, C. M.; AISEN, P. S.; PETERSEN, R. C.; BLENNOW, K.; SOARES, H.; SIMON, A.; LEWCZUK, P. et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of Neurology*, v. 65, n. 4, p. 403–413, 2009.

SIJBERS, J.; DEKKER, A. J. den; SCHEUNDERS, P.; DYCK, D. V. Maximum-likelihood estimation of Rician distribution parameters. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 17, n. 3, p. 357–361, 1998.

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.

TAN, P.; STEINBACH, M.; KUMAR, V. *Introduction to Data Mining, (First Edition)*. Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 2005.

TERRY, R. D.; MASLIAH, E.; SALMON, D. P.; BUTTERS, N.; DETERESA, R.; HILL, R.; HANSEN, L. A.; KATZMAN, R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology*, v. 30, n. 4, p. 572–580, 1991.

TEVEROVSKIY, L. A.; BECKER, J. T.; LOPEZ, O. L.; LIU, Y. Quantified brain asymmetry for age estimation of normal and AD/MCI subjects. In: *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. Paris, France: IEEE, 2008. p. 1509–1512.

TOGA, A. W.; THOMPSON, P. M. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 4, n. 1, p. 37–48, 2003.

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. 1310–1320, 2010.

TZOURIO-MAZOYER, N.; LANDEAU, B.; PAPATHANASSIOU, D.; CRIVELLO, F.; ETARD, O.; DELCROIX, N.; MAZOYER, B.; JOLIOT, M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, v. 15, n. 1, p. 273–289, 2002.

VAPNIK, V. N. *An overview of statistical learning theory*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 1999. 988–999 p.

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

VENKATESH, S.; OWENS, R. On the classification of image features. *Pattern Recognition Letters*, v. 11, n. 5, p. 339–349, 1990.

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) — Universidade Federal de São Carlos, March 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/7861>>.

VINCENT, P.; BENGIO, Y. Manifold parzen windows. In: *Advances in Neural Information Processing Systems*. Cambridge, MA: MIT Press, 2003. v. 15.

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

WHITWELL, J. L. Voxel-Based Morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 31, p. 9661–9664, 2009.

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