

Centro Universitário da FEI

Danilo Nunes dos Santos

**Descrição automática das diferenças  
estatisticamente mais relevantes entre  
neuroimagens de pacientes com esquizofrenia  
e controles saudáveis.**

São Bernardo do Campo, SP

2009

Danilo Nunes dos Santos

**Descrição automática das diferenças  
estatisticamente mais relevantes entre  
neuroimagens de pacientes com esquizofrenia  
e controles saudáveis.**

Tese de Mestrado apresentada ao Departamento de Engenharia Elétrica da Faculdade Educacional Inaciana como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica. Área de concentração: Inteligência Artificial.

Orientador: Paulo Eduardo Santos

São Bernardo do Campo, SP  
2009

Santos, Danilo Nunes dos

Descrição automática das diferenças estatisticamente mais relevantes entre neuroimagens de pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis / Danilo Nunes dos Santos. São Bernardo do Campo, 2009. 85 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário da FEI.

Orientador: Prof. Paulo Eduardo Santos

1. Maximum Linear Uncertainty Analysis. 2. Análise de Componentes Principais. 3. Level Sets. 4. Talairach. 5. Esquizofrenia. I. Santos, Paulo Eduardo, orient. II. Título.

CDU 616.895.8

*À minha mãe e ao meu avô,*

# Agradecimentos

Neste espaço quero agradecer as pessoas que contribuíram para a realização desta pesquisa. Porém, para prestar os devidos agradecimentos, seria necessário muito mais espaço do que disponho aqui. No entanto, espero sinceramente que a menção aqui seja válida e peço desculpas por não poder me estender como deveria.

Gostaria de agradecer ao meu orientador prof. Dr. Paulo Eduardo Santos cujos conselhos não foram fundamentais apenas para a execução do trabalho, mas também para a minha vida fora do meio acadêmico, assim, sou muito grato pela orientação. Aos demais professores do programa de mestrado da FEI também expresse meus profundos agradecimentos, prof. Dr. Paulo Sérgio, prof. Dr. Flávio Toninandel, prof. Dr. Reinaldo Bianchi. Porém, ao prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz devo fazer uma menção especial pelos conselhos durante a realização dos experimentos, e pelas correções sugeridas na etapa de qualificação, como membro da banca avaliadora. Também agradeço ao outro membro da banca, prof. Dr. Gilson Giraldi pelas importantes contribuições propostas durante a qualificação.

Ao prof. Dr. Geraldo Bussatto e Luciana Cristina Santos quero agradecer principalmente pela disponibilidade do banco de imagens e ajuda referente à normalização espacial destas imagens, cuja importância foi primordial para este trabalho. Além disso, também agradeço ao prof. Dr. Mario Louzã pelos comentários e diretrizes futuras sugeridas com relação ao método proposto.

Ao meu grande companheiro Rodolpho Freire pela ajuda e discussão sobre os temas envolvendo este trabalho, mas principalmente pela pesquisa relacionada a esquizofrenia, a qual tomei a liberdade de incorporar a este trabalho. A todos os colegas do mestrado, pelas críticas e sugestões, Fernando Caruso, Valquíria Fenelon, Horst Erdmann, Danilo Eduardo, Rafael Leão, Giuliano Silva, Matheus Haddad Rodolfo Fussek, Thiago Turcato e Vanessa Lessa. Assim como aos colegas dos anos anteriores, Lucas Santana, Nelson Aguiar e Adriane Colosseti pela ajuda fornecida.

À minha tia Jani que me disponibilizou uma grande parte da infra-estrutura necessária a realização desta pesquisa. À minha família pelo apoio incondicional, minha namorada Ana Paula e a meus amigos que compreenderam e apoiaram minha dedicação e muitas vezes ausência em inúmeras atividades sociais.

# Resumo

Este trabalho apresenta uma abordagem para auxiliar especialistas na realização de diagnósticos baseados em imagens médicas, apresentando um método automático para a obtenção de regiões neuroanatômicas candidatas à apresentarem alterações em pacientes com esquizofrenia. Assim, para definir a região de interesse, as populações sob estudo são analisadas através da análise do discriminante linear (LDA). Adicionalmente, são gerados modelos de imagens com as características mais discriminantes, entre os grupos, encontradas na etapa do LDA. Neste trabalho, um grupo de controles saudáveis e outro de pacientes esquizofrênicos. Foram comparados os modelos nos extremos dos dois grupos (no espaço de características) a fim de deixar explícitas as diferenças que melhor os discriminam. Após esta comparação, é gerada uma medida de significância para os pontos pertencentes à este resultado. Então, a relevância de cada ponto é definida de acordo com um limiar. Essa informação irá constituir a região de interesse, porém também é utilizada para iniciar o método de segmentação. Neste trabalho foram aplicados os modelos deformáveis, responsáveis por extrair os conjuntos de pontos mais significantes. O resultado do método de segmentação é traduzido de acordo com um atlas de neuroimagem para que possam ser identificadas as regiões que melhor diferenciam controles de pacientes. O resultado final é uma maneira automática de obter regiões candidatas para investigações futuras sobre as alterações neuroanatômicas relacionadas à esquizofrenia.

**Palavras-chave:** *Maximum linear uncertainty analysis*, Análise de componentes principais, *level sets*, *Talairach*, esquizofrenia.

# Abstract

This work presents an approach to auxiliare specialists during the realization of image-based diagnostics, proposing an automatic method to obtain candidate neuroanatomical regions that present alterations in patients with schizophrenia. Thus, in order to define the interest region, the populations under study are analysed through linear discriminant analysis (LDA). Furthermore, image models are generated from most discriminant characteristics, among the groups, found in the LDA step. In the present work, a group of healthy controls and another of schizophrenic patients. We compare the extreme image models (on the discriminant space) of both groups in order to make explicit the differences that best distinguish them. After this comparison, a significance measure is generated for the points belonging to this result. Then, the relevance of a each point is defined according to a threshold. This information will constitute a region of interest, however it is also used to initialize the segmentation method. In this work are applied deformable models, responsables to extract the most significant sets of points. The result of the segmentation method is translated according to an atlas of neuroimage to enable the identification of the regions that better discriminate controls and patients. A final result is an automatic way to obtain candidate regions for future investigations about the neuroanatomical alterations related to schizophrenia.

**Keywords:** Maximum linear uncertainty analysis, Principal component analysis, level sets, Talairach, schizophrenia.



# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>xiv</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>xvii</b>
<b>Lista de Símbolos</b>	<b>xx</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivo . . . . .	2
1.2 Contribuições . . . . .	3
1.3 Estrutura do trabalho . . . . .	4
<b>2 Revisão Bibliográfica</b>	<b>5</b>
2.1 Classificadores Estatísticos . . . . .	5
2.1.1 Redução de Dimensão . . . . .	6
2.1.2 Análise do discriminante linear . . . . .	8
2.1.3 Outras abordagens para classificação . . . . .	9
2.2 Segmentação de imagens médicas . . . . .	9

2.3	Considerações Finais . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Método Proposto</b>	<b>13</b>
3.1	Pré-processamento . . . . .	13
3.2	Determinação de informação discriminante . . . . .	14
3.2.1	Estatística Multivariada . . . . .	15
3.2.2	Estatística Univariada . . . . .	19
3.3	Segmentação das diferenças estatísticas . . . . .	22
3.3.1	Segmentação baseada em limiares . . . . .	22
3.3.2	Segmentação utilizando Modelos Deformáveis . . . . .	23
3.3.3	Modelos Deformáveis Paramétricos . . . . .	24
3.3.4	Modelos Geométricos . . . . .	28
3.4	Descrição das regiões encontradas . . . . .	34
3.5	Considerações Finais . . . . .	36
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>37</b>
4.1	Banco de Imagens . . . . .	37
4.2	Identificação das características principais . . . . .	39
4.3	Variações ponto-a-ponto . . . . .	41
4.4	Determinação de regiões candidatas . . . . .	43
4.5	Identificação das regiões anatômicas . . . . .	45
4.6	Avaliação dos resultados . . . . .	46
4.7	Considerações Finais . . . . .	51

<i>SUMÁRIO</i>	xi
<b>5 Discussão e conclusão</b>	<b>53</b>
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>65</b>
<b>Apêndice</b>	<b>67</b>



# Lista de Figuras

3.1	Reconstrução de imagens faciais entre grupos de homens e mulheres através da abordagem PCA+LDA. Adaptado de (Kitani 2007) . . . . .	19
3.2	Demonstração de uma <i>Snake</i> (adaptado de (Xu et al. 2000)), é visualizado o contorno inicial (vermelho) e o resultado após a deformação (amarelo). . . . .	23
3.3	A superfície, também denominada como função <i>level set</i> (em vermelho) e o plano <i>xy</i> (em azul). Adaptado de (Sethian 1997). . . . .	30
3.4	Níveis estruturais referentes ao atlas de Talairach. Adaptado de (Lancaster et al. 2000). . . . .	35
4.1	Imagens referentes ao processo de normalização. A figura exhibe a imagem após a sua aquisição (a). Depois de ser realizada a normalização e conseqüente redução de escala (b). Por fim mostra a imagem após a remoção dos artefatos (c). Nos experimentos realizados foram utilizadas apenas as imagens sem a presença de artefatos. . . . .	38
4.2	Imagem reconstruída com o autovetor mais relevante. . . . .	40
4.3	Projeção das <i>imagens originais</i> no espaço MLDA, após o processo de classificação. . . . .	40
4.4	Imagens reconstruídas conforme os pontos gerados a partir do processo de classificação. Da esquerda para a direita, três desvios paciente (a), média local do grupo de pacientes (b), hiperplano de separação (c), média local do grupo de controles (d) e por fim o modelo de imagem três desvios controle (e). . . . .	41

4.5	Variação do número de pontos divergentes entre as imagens médias (a) e modelos de imagens nos extremos de cada grupo $-3\sqrt{\sigma_p}$ e $+3\sqrt{\sigma_c}$ (b). . . . .	42
4.6	Pode-se verificar as diferenças encontradas sobrepostas em uma imagem de um controle saudável. . . . .	43
4.7	Exibição do contorno inicial após a dilatação da imagem. Hipersuperfície inicial (a). Contorno sobreposto na imagem (b). . . . .	44
4.8	Evolução do contorno: primeiro para 50 iterações (a), com 200 iterações (b) e por fim, após convergir o que ocorreu com 350 iterações (c). . . . .	45
4.9	Imagens com maior índice de sensibilidade de acordo com a tabela 4.4.	49
4.9	Continuação das imagens conforme a tabela 4.4. . . . .	50

# Lista de Tabelas

3.1	Regiões encontradas ao se acessar o atlas de acordo com o exemplo. . .	36
4.1	Regiões anatômicas encontradas ao se utilizar a imagem exemplo. Os dados referem-se à figura 4.6. Ressalta-se que a informação aqui exibida está condensada, com o intuito de facilitar a compreensão. . .	46
4.2	Alterações cerebrais provocadas pela esquizofrenia, de acordo com a literatura. É importante ressaltar que para a construção da tabela foi levado em consideração todos os diagnósticos que identificaram esquizofrenia, independente do estágio da doença. . . . .	47
4.3	Resultados referentes ambas abordagens aplicadas. A segunda linha exhibe os resultados alcançados com a segmentação utilizando limiar, em contrapartida a terceira linha exhibe os valores obtidos após a dilatação e aplicação dos modelos deformáveis. . . . .	48
4.4	Regiões que apresentaram maior índice de sensibilidade local. . . . .	50



# Lista de Abreviaturas

AHC	<i>Amygdala Hippocampal Complex</i>
BA	<i>Brodmann area</i>
CSF	<i>Cerebro-Spinal Fluid</i>
GM	<i>Gray Matter</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
LDA	<i>Linear Discriminant Analysis</i>
MB	<i>Mammillary Body</i>
MBV	Morfometria Baseada em Voxel
MLDA	<i>Maximum Linear Discriminant Analysis</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PG	<i>Parahippocampal Gyrus</i>
RNA	Redes Neurais Artificiais
SDM	<i>Statistical Discriminant Model</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
STG	<i>Superior Temporal Gyrus</i>
SVM	<i>Support Vector Machines</i>
WM	<i>White Matter</i>



# Lista de Símbolos

$S$	- Covariância das amostras
$\phi_i$	- Autovetores da matriz de covariância de maneira ordenada
$\lambda_i$	- Autovalores da matriz de covariância de maneira ordenada
$b$	- Conjunto de treinamento projetado no espaço dos autovetores
$S_b$	- Matriz interclasses
$S_w$	- Matriz intraclasses
$g$	- Quantidade de classes
$C$	- Projeção do ponto referente a três desvios do grupo de controles no espaço original
$P$	- Projeção do ponto referente a três desvios do grupo de pacientes no espaço original
$Z$	- Conjunto de treinamento
$\bar{Z}$	- Média do conjunto de treinamento
$Z^*$	- Média zero
$\phi_{PCA}$	- Autovetores do conjunto de treinamento
$Y_{PCA}$	- Conjunto de treinamento projetado no espaço do PCA
$\phi_{MLDA}$	- Autovetor com a informação mais discriminante
$Z'_i$	- Ponto do espaço MLDA projetado no espaço original
$-3\sqrt{\sigma_p}$	- Ponto obtido a partir de 3 desvios no grupo de pacientes
$+3\sqrt{\sigma_c}$	- Ponto obtido a partir de 3 desvios no grupo de controles
diff	- Diferenças entre as imagens pela variância
$\mathbf{X}_c$	- Amostras de controles
$\mathbf{X}_p$	- Amostras de pacientes
$\bar{\mathbf{X}}_c$	- Média do grupo de controles
$\bar{\mathbf{X}}_p$	- Média do grupo de pacientes



# Capítulo 1

## Introdução

A esquizofrenia atinge cerca de 1% da população mundial (Pol et al. 2002), por isso é necessário a realização de técnicas *in vivo* para diagnósticos. As imagens de ressonância magnética possibilitam a obtenção de informações sobre as estruturas cerebrais de maneira rápida e indolor, proporcionando assim ferramentas para a pesquisa em transtornos mentais (Júnior and Yamashita 2001).

Em especial, nos últimos anos, têm crescido o número de processos automáticos na análise de neuroimagens, principalmente em estudos de doenças neurodegenerativas, onde as variações existentes podem ser muito sutis para serem analisadas por seres humanos. A aplicação destes processos visa identificar particularidades a respeito de doenças, isto é, tentar encontrar indícios que validem - ou invalidem - uma hipótese sobre uma determinada patologia (Arnborg et al. 2002). Apesar de crucial no auxílio ao tratamento de doenças, o processamento de imagens médicas é particularmente difícil de se realizar dado sua magnitude e complexidade (Houjin and Baozong 2000).

A esquizofrenia, em específico, é uma desordem mental caracterizada por sintomas de psicose, apatia e reclusão social, além de problemas cognitivos (Mueser and McGurk 2004). Embora as causas permaneçam desconhecidas, numerosos estudos tem sido utilizados para comprovar indícios de que a esquizofrenia é uma doença que apresenta alterações espacialmente difusas, ou seja, não atua apenas em uma região neuroanatômica específica, mas em várias (Wright et al. 1999). Ainda que as anormalidades referentes à esquizofrenia sejam encontradas principalmente nos lobos pré frontal e temporal (Shenton et al. 2001). Em muitos casos envolvendo reduções de volume referentes à perda de matéria cinza (Pol et al. 2002; Selemon et al. 2002). Tais fatores resultam em dificuldades em se realizar diagnósticos (Arnborg et al. 2002). Conseqüentemente, ao se utilizar diagnósticos por imagem, pode-se realizar estudos *in vivo* confirmando hipóteses *a priori*, ou ainda realizar pesquisas que levam a novas evidências. Então, neste trabalho é proposta uma abordagem envolvendo reconhecimento de padrões e segmentação de imagens, para caracterizar

de maneira automática as áreas afetadas pela doença.

Ao se utilizar imagens para estudar desordens, é usual encontrar indícios para verificar uma determinada hipótese, geralmente fornecidos por alguma medida de divergência entre as populações sob estudo (Bassitt et al. 2007; Wilke et al. 2001). Assim, faz-se necessário determinar a região de interesse, o que é usualmente definido de maneira manual (Subasic et al. 2000; Thies et al. 2006), ainda que em algumas abordagens esta informação possa ser armazenada, para posteriormente ser utilizada como conhecimento *a priori* (Butenuth 1999). No entanto, esta tarefa realizada de maneira não automática tende a ser um processo custoso e tedioso e que pode levar a erros (Olabarriaga and Smeulders 2001). Então, em muitos casos tem-se tentado fazer com que as regiões de interesse sejam completamente definidas a partir dos dados da imagem, como em (Ashburner and Friston 2000). Após a identificação das regiões de interesse, é necessário fazer a extração destes pontos para visualização das diferenças. Assim, este trabalho busca descrever as estruturas neuroanatômicas que possuam maiores índices estatísticos de significância para caracterizar a região de interesse ao se analisar a esquizofrenia.

## 1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é desenvolver um método computacional para encontrar automaticamente variações estatisticamente mais revelantes em dois grupos de neuroimagens. Neste trabalho utilizou-se um grupo de controles saudáveis e outro de pacientes esquizofrênicos.

Partindo-se da hipótese de que a esquizofrenia é uma doença difusa e as áreas afetadas não constituem uma estrutura neuroanatômica bem definida, como por exemplo o lobo temporal, acredita-se que seja possível encontrar alterações em intersecções de regiões, compreendendo estruturas anatômicas diferentes. Assim, para alcançar o objetivo proposto, este trabalho será desenvolvido em dois estágios: determinação de informação discriminante e descrição das estruturas diferentes. Então, a primeira etapa é evidenciar a informação discriminante entre as populações sob estudo, isto é, descobrir as diferenças entre as amostras do grupo de controles saudáveis e de pacientes esquizofrênicos, através de um classificador estatístico. A segunda é a extração dos pontos discriminantes, indentificados na etapa de classificação, e descrever as regiões neuroanatômicas que são compostas por estes pontos.

A etapa de determinação de informação discriminante consiste na aplicação da análise do discriminante linear, através da técnica MLDA (*Maximum uncertainty linear analysis*), cujo objetivo é separar as amostras em classes distintas. Contudo, não se tem identificado os *voxels* que são considerados como fator discriminante. Assim, na sequência é utilizada a análise univariada para identificar os pontos (*voxels*) que foram levados em consideração no momento de se classificar as amostras.

Após a primeira etapa de caracterização das diferenças relevantes entre as classes, é necessário descrever as estruturas encontradas. Porém, como etapa intermediária, é preciso extrair estas regiões. Portanto, após a classificação e antes da descrição das estruturas anatômicas, são aplicadas técnicas de segmentação conhecidas como modelos deformáveis. A técnica adota neste trabalho é denominada *level sets*.

Conseqüentemente, utilizou-se os pontos extraídos das diferenças estatísticas para descrevê-los conforme um atlas cerebral, no caso o atlas de Talairach. Finalmente, para validar essa abordagem, as regiões neuroanatômicas encontradas são contrastadas com a literatura, com o intuito de validar a hipótese estabelecida previamente de que a doença é espacialmente difusa.

Em síntese, é proposta uma abordagem envolvendo reconhecimento de padrões e segmentação de imagens para encontrar variações em neuroimagens de controles e pacientes esquizofrênicos. Assim, a premissa básica deste trabalho é encontrar variações - estatisticamente relevantes - entre dois grupos de neuroimagens e descrevê-las em termos das regiões neuroanatômicas. Portanto, pode-se representar o método aqui desenvolvido, da seguinte maneira (hierárquica):

1. PCA+MLDA para classificação das diferenças entre grupos.
2. Análise univariada para identificação dos pontos que representam as diferenças entre classes.
3. Segmentação das diferenças estatisticamente mais relevantes.
4. Descrição dos pontos encontrados.

## 1.2 Contribuições

As principais contribuições deste trabalho são as seguintes:

- Descrição de estruturas cerebrais afetadas pela doença por intermédio de um atlas cerebral.
- Inicialização automática dos *level sets*, além da definição das regiões de interesse, de acordo com as variações estatísticas oriundas dos dados existentes na imagem.
- Reduzir a necessidade de interação humana durante o processo de distinção das imagens entre controles e pacientes.
- Determinação das regiões levadas em consideração durante o processo de classificação, isto é, evidenciamento dos pontos utilizados pelo classificador adotado.

- Geração de modelos de imagem de acordo com as características de cada grupo.

### 1.3 Estrutura do trabalho

O presente trabalho está estruturado da seguinte maneira. Durante o capítulo 2 é realizada uma revisão bibliográfica focando-se em abordagens que envolvam classificadores além de segmentação de imagens médicas. O capítulo 3 faz uma análise dos métodos utilizados, descrevendo a parte de classificação citando a aplicação do MLDA, o teste estatístico univariado aplicado, a segmentação de imagens utilizando modelos deformáveis, e a representação da informação obtida das imagens em termos das regiões anatômicas. O capítulo 4 demonstra os resultados obtidos e por fim, o capítulo 5 propõe uma discussão sobre o método apresentado neste trabalho e discute os resultados, assim como trabalhos futuros que possam ser desenvolvidos para aprimorar esta abordagem.

# Capítulo 2

## Revisão Bibliográfica

Este capítulo situa o contexto em que este trabalho está inserido, descrevendo os principais métodos envolvendo classificadores estatísticos na seção 2.1. As técnicas para redução de dimensão são apresentadas na seção 2.1.1, assim como a análise do discriminante linear, fornecida na seção 2.1.2, além de uma breve análise sobre outras abordagens para classificação, realizada na seção 2.1.3. Por fim, são exibidos na seção 2.2 os conceitos que margeiam a segmentação de imagens, especialmente as que lidam com imagens médicas.

### 2.1 Classificadores Estatísticos

O reconhecimento de padrões é o estudo de como máquinas podem observar o ambiente para aprender a distinguir padrões de interesse e então classificá-los, isto é, separar os dados amostrais em classes distintas (Jain et al. 2000). A necessidade de reconhecimento de padrões tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido a existência de enormes base de dados, onde os sistemas computacionais devem recuperar informações, garantindo velocidade, exatidão e baixo custo. Estendendo este conceito, pode-se dizer que as técnicas de classificação são utilizadas em neuroimagens, para identificação de padrões (e classificação) de variação anatômicas, nas populações sob estudo.

Na abordagem estatística para reconhecimento de padrões, um padrão é representado por um conjunto  $d$  de atributos em um espaço  $d$ -dimensional. Consequentemente as amostras que possuam atributos similares serão agrupadas, para que seja definido um hiperplano de separação no espaço de alta dimensão (Jain et al. 2000; Thomaz et al. 2004). Portanto, a eficácia do método recai na habilidade de separar as classes, estabelecendo os limites de decisão no espaço dos parâmetros.

O desempenho de um classificador depende do relacionamento entre o tamanho da amostra e o número de atributos. Assim, um menor número de atributos torna o classificador mais estável, no entanto caso o tamanho do conjunto de amostras seja pequeno em relação ao número de atributos, degrada-se o desempenho do método. Consequentemente, são adotadas técnicas de redução de dimensão, o que garante que o classificador será mais rápido e usará menos memória (Jain et al. 2000). Assim, técnicas de redução de dimensão são utilizadas, diminuindo o número de atributos a serem tratados, para que possa ser viabilizado o seu uso computacional.

### 2.1.1 Redução de Dimensão

O método de redução de dimensão mais utilizado é a análise dos componentes principais (do inglês *Principal Component Analysis* PCA). O PCA permite a aproximação de qualquer ponto através de um conjunto de parâmetros cuja dimensão seja menor que a original (Cootes and C.J.Taylor 2001). Adicionalmente, é um método para extração de componentes, cujo funcionamento se baseia na análise da covariância entre as variáveis existentes, através de combinações lineares entre elas (Thomaz et al. 2006). Esta técnica é aplicada para a extração de atributos (*features*) do conjunto de amostras. A ideia por trás da aplicação do PCA é reduzir a dimensão e identificar atributos (Ford et al. 2002).

Dado uma conjunto  $x$  de pontos em um espaço de alta dimensão, deseja-se representá-los de uma maneira em que seja mais prático seu uso computacional (Cootes and C.J.Taylor 2004). Consequentemente, uma imagem digital possui uma dimensão consideravelmente alta para processamento computacional (mesmo ao se considerar imagens de tamanho reduzido). No entanto, um número pequeno de componentes é suficiente para caracterizar uma classe, assim, é razoável se adotar uma aproximação (Swets and Weng 1996). Assim, tem-se basicamente as seguintes etapas para realizar a redução da dimensão (Cootes and C.J.Taylor 2004):

1. Calcular a média das imagens que compõem o conjunto de treinamento  $\bar{x}$ .
2. Calcular a covariância das amostras  $S$ .
3. Calcular os autovetores  $\phi_i$  e os autovalores  $\lambda_i$  da matriz de covariância  $S$ , de maneira ordenada.

O conjunto dos autovetores é dado por  $\Phi = \{\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_t\}$  contendo todos os  $t$  autovetores correspondentes aos maiores autovalores. Adicionalmente, tem-se um vetor de dimensão  $t$  dado pela projeção do conjunto de treinamento no espaço dos autovetores  $b = \Phi^T(x - \bar{x})$ . Então, é possível aproximar qualquer valor no espaço

original através da equação 2.1 (Cootes and C.J.Taylor 2004):

$$x \approx \bar{x} + \Phi b. \tag{2.1}$$

Em outras palavras, pode-se aproximar uma dimensão alta usando  $t$  colunas de uma matriz  $b$  cuja dimensão seja menor que a original (Swets and Weng 1996). A utilização dos autovetores tanto para redução de dimensão, como para a aproximação no espaço original pode ser vista de uma forma mais didática em aplicações de reconhecimento de faces, exemplificado em (Kitani et al. 2006) pois são mais visíveis as variações - ao se contrastar com neuroimagens - visto que, os autovetores possuem as características mais relevantes referentes aos dados originais (Martin et al. 1994).

Para viabilizar o uso computacional de classificadores estatísticos, encontra-se na literatura a aplicação de técnicas de redução de dimensão como etapa anterior ao processo de classificação e tomada de decisão, como em (Golland et al. 1999). A redução de dimensão é aplicada indiferente quanto à estratégia de classificação adotada, como por exemplo, reduz-se a dimensão do conjunto de dados e aplica-se a análise do discriminante linear ou *support vector machines* (SVM) (Golland et al. 1999). Outra aplicação é na análise de formas, para encontrar variações de estruturas cerebrais específicas entre as populações sob estudo, como por exemplo variações no sistema ventricular (Martin et al. 1994).

Além das formas tradicionais do PCA, também tem-se na literatura variações e extensões da aplicação clássica. Dentre estes métodos, pode-se identificar a abordagem denominada como *Kernel PCA*. Tal técnica é uma generalização não linear do PCA, isto é, realiza a metodologia do PCA em um espaço de atributos de dimensões arbitrárias (possivelmente infinitas) com o intuito de gerar um PCA mais flexível, visto que pode ser aplicado em domínios não indicados ao PCA original, por exemplo onde os componentes não sejam linearmente relacionados (Schölkopf et al. 1998).

Conforme descrito em maiores detalhes em (Kitani 2007), uma outra técnica para redução de dimensão é *Independent Component Analysis* (ICA), também conhecida como *Blind Source Separation*, cujo conceito é similar ao PCA, ou seja, a projeção de dados em uma dimensão menor. O ICA é uma técnica estatística e computacional para revelar fatores escondidos que descrevam conjuntos de variáveis aleatórias, alguma determinada medida ou mesmo sinais (Jafri and Calhoun 2006).

No entanto, o ICA possui algumas restrições quanto ao seu uso, pois não é possível definir a variância dos componentes, tampouco a ordem destes (Hyvärinen and Oja 2000). Assim, sua aplicação é mais indicada para distribuições não Gaussianas (Comon 1994; Hyvärinen and Oja 2000).

## 2.1.2 Análise do discriminante linear

A análise do discriminante linear, ou *Linear Discriminant Analysis* (LDA) proposto por Fisher (Fukunaga 1990) assume que os dados estão em uma distribuição normal e assim visa identificar cada padrão e extrair os componentes mais discriminantes de maneira linear (Jain et al. 2000). Além disso, métodos de identificação do discriminante são utilizados não apenas para classificação, mas também para caracterização das diferenças entre os grupos de referência (Thomaz et al. 2007). A premissa básica do LDA é separar amostras em grupos distintos, maximizando a separabilidade interclasses enquanto minimiza a variação intraclasses (Thomaz et al. 2005).

Para realizar a separação das classes, o LDA assume  $S_b$  como a matriz inter-classes e  $S_w$  a matriz intra-classes. Tais matrizes são construídas da seguinte maneira:

$$S_b = \sum_{i=1}^g N_i (\bar{x}_i - \bar{x})(\bar{x}_i - \bar{x})^T, \quad (2.2)$$

e,

$$S_w = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} (x_{i,j} - \bar{x}_i)(x_{i,j} - \bar{x}_i)^T, \quad (2.3)$$

sendo  $x_{i,j}$  a amostra  $j$  da classe  $i$ ,  $N_i$  entende-se pelo número de amostras da classe  $i$ ,  $g$  é a quantidade de classes,  $\bar{x}_i$  representa a média da classe  $i$  e por fim  $\bar{x}$  é a média global.

Após o cálculo das matrizes inter-classes e intra-classes, o objetivo é traçar o hiperplano que melhor irá separar os grupos. Isto é alcançado ao se maximizar  $S_b$  e minimizar  $S_w$ .

São encontradas na literatura inúmeras aplicações do LDA, contudo, pode-se destacar: classificação de lesões (Goulermas et al. 2005), classificação de acordo com formas fornecidas como conhecimento *a priori* (Golland et al. 1999; 2005), classificação de tumores (Tahir and Bouridane 2006) além de reconhecimento (kou Chen and Yu Yang 2007) e reconstrução de faces (Hu et al. 2004).

No entanto, o LDA possui um problema relativo ao cálculo da matriz inversa (Thomaz et al. 2005). Conforme o tamanho da amostra este cálculo apresenta um comportamento instável, especialmente em situações onde existam muito mais dados

que padrões. Assim, diversas extensões são propostas na literatura, um comparativo entre algumas técnicas baseadas no *LDA* é apresentado em (Thomaz et al. 2005).

### 2.1.3 Outras abordagens para classificação

Como principais abordagens utilizadas no reconhecimento de padrões para classificação de imagens médicas, pode-se destacar, fora o *LDA* e suas variações, o *Support Vectors Machine*(*SVM*) (Vapnik 2005) e as redes neurais artificiais(*RNA*).

Dado um conjunto de padrões pertencentes a duas classes, o *SVM* encontra uma fronteira de decisão se focando no vetor de entrada e verificando distâncias no espaço euclidiano em  $\mathbb{R}^n$  (Shivaswamy and Jebara 2006). O *SVM* pode ser usado para reconhecimento de padrões com o intuito de traçar um hiperplano de separação entre populações distintas (Golland et al. 2005). Um problema relacionado a esta técnica é a complexidade do processo de treinamento (Jain et al. 2000; Shivaswamy and Jebara 2006).

As redes neurais artificiais (*RNA*) são redes de processamento paralelo que visam modelar os neurônios biológicos. Existem trabalhos que utilizam esta técnica para classificação de padrões em esquizofrenia (Jafri and Calhoun 2006). É importante ressaltar a capacidade das redes neurais poderem variar consideravelmente o resultado da classificação de acordo com a sua configuração (Jain et al. 2000). Embora o processamento seja extritamente paralelo, são usualmente implementadas em um computador padrão, o que diminui consideravelmente seu potencial (Pham et al. 1998).

Neste trabalho, além de se identificar as regiões mais discriminantes entre os grupos sob estudo, também são extraídos os pontos que constituem tais regiões. O processo de extração de tais pontos, conhecido como segmentação de imagens (em especial relativo a imagens médicas), é descrito em maiores detalhes na seção 2.2.

## 2.2 Segmentação de imagens médicas

A segmentação de imagens é a identificação e extração de regiões ou objetos em uma imagem digital (Russell and Norvig 1995). Estas regiões devem ser homogêneas, ou seja, devem possuir um nível de similaridade entre a intensidade do valor dos *pixels* que a compõem (Pham et al. 1998). A segmentação é uma tarefa complexa e depende muito da qualidade da imagem analisada, isto é, se a imagem possui alto contraste e baixo ruído. Pode-se citar como motivações ao se segmentar uma imagem médica, por exemplo a detecção de órgãos, quantificar a massa cinza ou branca em neuroimagens, além de procurar por tumores (Dawant and Zijdenbos 2000).

A abordagem mais simples de segmentação em neuroimagens é o limiar, a segmentação é realizada particionando a imagem conforme a intensidade dos *pixels* existentes na imagem (Pham et al. 1998). Em muitas aplicações envolvendo processamento de imagens, o nível de cinza entre os objetos que constituem a imagem possui alto contraste. Em tais situações, a segmentação baseada em limiares é muito eficiente (Sezgin and Sankur 2004). No entanto, um grande problema dessa metodologia é definir um limiar capaz de separar corretamente as regiões de interesse. Esta abordagem é usualmente aplicada com algumas modificações para aumentar a acurácia do método (Dawant and Zijdenbos 2000).

A segmentação baseada em crescimento de região é a técnica de segmentação mais simples baseada em região, ou seja, são verificadas informações locais referentes aos objetos de interesse (Dawant and Zijdenbos 2000). Dado um conjunto de sementes é verificado se os *pixels* que compõem sua vizinhança são similares, respeitando um determinado nível de correspondência. Então, os *pixels* similares são incorporados à região. O processo ocorre até que todos os *pixels* tenham sido visitados. Em (Adams and Bischof 1994) é proposta uma extensão desta metodologia que trata *pixels* que possuam ambiguidade na determinação da região, ou seja, um nível de correspondência referente a mais de uma região. Os *pixels* então são atribuídos para a região que possua o valor médio mais próximo do valor do ponto analisado. Esta média também deve ser atualizada conforme o crescimento da região. Adicionalmente, estes *pixels* provavelmente estão em uma zona de fronteira, portanto podem ser usados para detecção do contorno (borda do objeto).

A principal utilidade desta técnica é detectar regiões simples como lesões ou tumores. Porém, uma desvantagem deste método é relacionada à interação na definição do ponto semente. Além disso, pode ser necessário fazer um pré-processamento ou uma melhoria na imagem antes de se aplicar este método, evitando erros provocados por ruído ou descontinuidades na região. Assim como as técnicas baseadas em limiares são geralmente usadas com outras técnicas combinadas (Pham et al. 1998).

Técnicas baseadas em classificadores também são utilizadas para segmentação de neuroimagens (Kapur et al. 1996). Tais métodos são divididos em dois grupos: supervisionados e não supervisionados. Na abordagem supervisionada os dados do conjunto de treinamento são comumente segmentados de maneira manual e então essa informação é repassada para novas imagens afim de se obter uma segmentação automática. Para realizar a segmentação podem ser usados modelos probabilísticos (Hinshaw et al. 1995). Porém, na classificação supervisionada é necessário um conjunto de dados para fornecer conhecimento a priori para o método.

Em contraste ao classificador supervisionado, existem abordagens que não utilizam nenhum conjunto de treinamento, como *clustering*. A imagem é separada em regiões (*clusters*) de acordo com uma função objetivo (Dawant and Zijdenbos 2000). Após a definição dos *clusters*, o centróide de cada *cluster* é usado para definir a similaridade da região. O algoritmo evolui em função do tempo para refinar os dados. Apesar de não ser necessário um conjunto de treinamento é necessário uma

segmentação inicial (Pham et al. 1998).

Estas metodologias de segmentação no contexto de neuroimagens apresentadas aqui, podem ser denominadas como técnicas de baixo nível (Dawant and Zijdenbos 2000), pois utilizam apenas informação correspondente ao domínio da imagem (Dawant and Zijdenbos 2000). Uma análise sobre os modelos deformáveis, utilizados neste trabalho, é encontrada na seção 3.3.2.

## 2.3 Considerações Finais

Neste trabalho é usada uma abordagem combinada entre PCA e uma extensão do LDA tradicional, com dois objetivos principais: classificação e análise visual. A análise visual se refere a reconstrução das imagens com características encontradas na etapa de classificação, uma vez que esta abordagem se mostra promissora e alcançou resultados expressivos, principalmente em imagens faciais (Hu et al. 2004; Kitani et al. 2006). Adicionalmente, são aplicadas técnicas de segmentação como etapa anterior à descrição das estruturas anatômicas encontradas na abordagem PCA+LDA. O método proposto é apresentado em maiores detalhes no capítulo 3.



# Capítulo 3

## Método Proposto

Com base nos conceitos previamente discutidos, a proposta deste trabalho é realizar uma descrição simbólica do conhecimento proveniente da imagem. Para tanto, foi utilizado o arcabouço PCA+MLDA para caracterização das diferenças intraclases. Além disso, fez-se uso da estatística univariada para identificação de pontos divergentes entre as imagens. Após isto, aplicou-se a segmentação em duas maneiras distintas :

1. Utilizando um limiar simples.
2. Através de modelos deformáveis.

Utilizou-se limiares para segmentar as diferenças estatísticas encontradas, em contrapartida, os modelos deformáveis são aplicados para tentar obter informações locais referentes a estruturas neuroanatômicas vizinhas.

O resultado de ambas as abordagens foi traduzido para a descrição das estruturas cerebrais correspondentes a cada ponto encontrado. Este capítulo elucida a metodologia aplicada, sendo disposto da seguinte maneira: a seção 3.1 descreve a aquisição e normalização das imagens, a seção 3.2 compreende os métodos estatísticos adotados, a seção 3.3 exhibe detalhes das técnicas de segmentação aplicadas. Por fim, a seção 3.4 elucida o mapeamento no atlas das coordenadas obtidas.

### 3.1 Pré-processamento

Antes de se realizar a análise, as imagens utilizadas precisam estar alinhadas espacialmente, ou seja, sem diferenças de escala, rotação ou translação. Isto é feito para

garantir que as mesmas coordenadas em imagens diferentes constituam estruturas anatômicas homogêneas. Esta etapa é essencial para o processo de classificação, visto que serão analisadas correlações anatômicas entre as amostras para a identificação de padrões. Independente das diversas técnicas existentes para a tarefa de normalização espacial, este trabalho optou por aplicar a normalização conforme a utilizada em rotinas baseadas na Morfometria Baseada em Voxel (MBV). No entanto, neste processo não foram realizadas as etapas de segmentação usualmente encontradas no MBV original (Bassitt et al. 2007; Mechelli et al. 2005), pois o objetivo é estudar todas as estruturas cerebrais (massa branca, massa cinza e líquido céfalo raquidiano) juntas. Após isto, foi realizada a remoção de artefatos cerebrais remanescentes, como partes do crânio.

A primeira fase então, consiste na normalização espacial. Por conseguinte foi utilizado o *Statistical Parametric Mapping* (SPM)<sup>1</sup> para a execução desta tarefa, uma vez que se trata de uma abordagem com eficácia comprovada e amplo uso em ambientes reais (Bassitt et al. 2007; Kubicki et al. 2002). Para realizar a normalização é necessário que seja utilizada uma referência. A distribuição adotada do SPM tem como parte integrante uma imagem conforme a definida pelo estudo do *Montreal Neurological Institute* (MNI). Tal imagem é utilizada para realizar o registro de neuroimagens sendo composta por uma média de 152 indivíduos saudáveis. Assim, adotando como referência a imagem do MNI são corrigidas as diferenças de escala, rotação e translação entre as amostras por meio de transformações afim (Mechelli et al. 2005). Como as imagens possuem dimensões diferentes, este processo consequentemente reduz a dimensão original. A etapa seguinte de pré-processamento é a retirada de artefatos, como por exemplo partes do crânio, realizada com a ferramenta MRICro<sup>2</sup> pela função *skull strip* (Jenkinson et al. 2005; Smith. 2002). Assim, preservou-se apenas as características relevantes de interesse no estudo, ou seja, as estruturas cerebrais.

### 3.2 Determinação de informação discriminante

Para descrição das estruturas cerebrais é necessário a identificação da informação relevante e consequentemente sua extração. Então, é preciso determinar a região de interesse com base apenas na informação contida nas imagens. Neste trabalho foram utilizadas metodologias estatísticas, o que nos leva tanto a abordagem multivariada como a univariada. É importante ressaltar a utilização de ambas as técnicas, pois em um primeiro momento tais conceitos podem ser conflitantes. A estatística multivariada encontrará diferenças analisando a correlação entre todos os voxels simultaneamente. A estatística univariada em contrapartida analisará a

---

<sup>1</sup> O SPM se trata de um *toolbox* para o MatLab. A versão utilizada para a realização dos experimentos foi a SPM2 e se encontra disponível em <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (último acesso em 18/12/2008).

<sup>2</sup>Disponível em <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html> (último acesso em 29/01/2009).

variação individual entre pontos correspondentes.

### 3.2.1 Estatística Multivariada

Após a etapa de pré-processamento (seção 3.1), o intuito é identificar as diferenças existentes entre ambos os grupos estudados, no caso controles saudáveis e pacientes esquizofrênicos. Este problema recai então na identificação do hiperplano que melhor separa as amostras em classes distintas. Para a realização deste procedimento é aplicado o MLDA, visto que é especialmente eficiente na classificação de imagens. Onde há muito mais padrões do que amostras, neste contexto, mais voxels que imagens. Além disso, através dos pontos identificados no hiperespaço pelo MLDA, é possível a criação de novos modelos de imagens, constituídos pelas características mais discriminantes em cada grupo. Porém, como etapa prévia, utiliza-se o PCA para redução de dimensão. Esta abordagem PCA+MLDA é conhecida como SDM (Statistical Discriminant Model) e se caracteriza como um classificador de dois estágios, que reduz a dimensão das amostras e extrai informação discriminante das imagens (Kitani et al. 2006).

Adotando as imagens originais como o conjunto de amostras, pode-se representar cada imagem como um vetor  $N$ -dimensional. Então, é factível se criar uma nova matriz  $n \times N$ , onde  $n$  representa as amostras e  $N$  o número de padrões. Esta matriz é denominada  $Z$ ,

$$Z = \begin{bmatrix} z_{1,1} & z_{1,2} & \cdots & z_{1,N} \\ z_{2,1} & z_{2,2} & \cdots & z_{2,N} \\ & & \vdots & \\ z_{n,1} & z_{n,2} & \cdots & z_{n,N} \end{bmatrix},$$

é importante ressaltar que, para a construção de  $Z$ , todas as amostras são utilizadas e dispostas ordenadamente conforme a classe a qual pertencem, por exemplo: controles e pacientes.

Embora todos os componentes sejam necessários para obter a total variabilidade do sistema, apenas um pequeno número é necessário para representá-la (Johnson and Wichern 2007). Portanto, ao se projetar os dados originais em um espaço de dimensão menor, não há grandes perdas de informação. Além disso, o ganho computacional alcançado é maior que a possível perda de informação (Press 1972). Adicionalmente, o custo computacional requerido para realizar a classificação é reduzido. Assim, foi aplicada a análise de componentes principais, ou do inglês PCA (*Principal Component Analysis*), com o intuito de reduzir a dimensão e de projetar as amostras, representadas pelas imagens, no menor espaço possível.

Desde que uma variável não se altere muito, de acordo com outras variáveis (baixo desvio-padrão), esta pode ser tratada como uma constante. Deste modo, são descartadas baixas variâncias (Press 1972). O objetivo então é maximizar a variância das amostras, ou seja, descartar variáveis que possuam baixo desvio-padrão. Consequentemente, para a realização desta tarefa deve ser criada uma nova matriz  $Z^*$  representada por  $Z - \bar{Z}$ . A matriz média  $\bar{Z}$  é representada por:

$$\bar{Z} = \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_{i,1} \quad \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_{i,2} \quad \dots \quad \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_{i,N} \right],$$

ou de uma maneira mais simplista, a matriz média  $\bar{Z}$  pode ser representada conforme a seguinte notação:

$$\bar{Z} = [ \bar{z}_1 \quad \bar{z}_2 \quad \dots \quad \bar{z}_N ] \quad , \quad \text{onde } z_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_{i,j} \quad j = 1, 2 \dots N.$$

A matriz  $\bar{Z}$  é utilizada para a eliminação dos dados que possuem baixa variância. Ao se subtrair a imagem média  $\bar{Z}$  do conjunto de treinamento  $Z$ , cria-se uma nova matriz, denominada  $Z^*$ . A matriz  $Z^*$  possui média 0 e variância máxima (Kitani 2007). Assumindo então a seguinte configuração:

$$Z^* = Z - \bar{Z} = \begin{bmatrix} z_{1,1} - \bar{z}_1 & z_{1,2} - \bar{z}_2 & \dots & z_{1,N} - \bar{z}_N \\ z_{2,1} - \bar{z}_1 & z_{2,2} - \bar{z}_2 & \dots & z_{2,N} - \bar{z}_N \\ & & \vdots & \\ z_{n,1} - \bar{z}_1 & z_{n,2} - \bar{z}_2 & \dots & z_{n,N} - \bar{z}_N \end{bmatrix},$$

a matriz  $Z^*$  será referenciada como *média zero* para facilitar a compreensão.

Para realizar a redução da dimensão é necessário encontrar os autovetores correspondentes à variabilidade do conjunto de treinamento, aqui representados por  $Z^*$ . Após a aplicação do PCA tem-se os autovetores,

$$\phi_{\text{PCA}} = \begin{bmatrix} \phi_{1,1} & \phi_{1,2} & \dots & \phi_{1,m} \\ \phi_{2,1} & \phi_{2,2} & \dots & \phi_{2,m} \\ & & \vdots & \\ \phi_{n,1} & \phi_{n,2} & \dots & \phi_{n,m} \end{bmatrix}.$$

Estes autovetores formam a base vetorial do espaço de imagens (Kitani 2007).

A matriz média zero é projetada então no espaço de dimensão do PCA. A resultante será uma matriz  $m$ -dimensional, onde  $m = n - 1$  de maneira que se tenha uma redução da dimensionalidade original, visto que  $m \ll N$ . Obtendo-se assim:

$$Y_{PCA} = Z^* \phi_{PCA}.$$

A matriz YPCA representa os autovetores de maneira ordenada, conforme a relevância, estes autovetores podem ser utilizados para a construção de autoimagens, de maneira análoga à criação de autofaces (Kitani et al. 2006). Embora uma grande parte da variabilidade possa ser alcançada por um pequeno número de componentes principais, não há garantias de que não sejam adicionados artefatos no momento de projetar as imagens de volta ao espaço original. Como a premissa neste ponto é projetar o resultado da classificação de volta ao espaço original, é necessário que modificações sutis nas imagens não sejam relacionadas à redução da dimensionalidade. Assim, a matriz do PCA foi composta utilizando todos os autovetores diferentes de zero, para reproduzir a variabilidade total do sistema.

Os autovetores obtidos através do PCA são então fornecidos ao MLDA, para que seja feita a classificação e identificação do autovetor que contém a informação mais discriminante entre as amostras. Assim:

$$\phi_{MLDA} = \begin{bmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \vdots \\ \phi_m \end{bmatrix}$$

o autovetor do MLDA ( $\phi_{MLDA}$ ) é representado na forma  $m \times 1$  contendo a característica mais expressiva para cada um dos autovetores do PCA. De maneira análoga a obtenção da matriz YPCA, deve-se obter a seguinte matriz

$$Y_{MLDA} = Y_{PCA} \phi_{MLDA},$$

representando as características mais significantes das amostras, projetadas no espaço MLDA e de maneira ordenada.

Como no estudo em questão existem apenas dois grupos, controles e pacientes, a saída do MLDA será apenas um hiperplano de separação. Portanto, para  $n$  observações de  $N$  variáveis, tem-se reduzido o conjunto de dados para apenas  $n$  medidas consistindo apenas em um componente discriminante. A abordagem do SDM, contemplando as metodologias PCA+MLDA, está compreendida no algoritmo 1.

**Algoritmo 1** SDM - Statistical Discriminant Model

---

$Z$  = Matriz do conjunto de treinamento, cada linha é um vetor ( $n \times N$ )

$Z^* \Leftarrow Z - \bar{Z}$  Média zero ( $n \times N$ )

$\phi_{PCA} \Leftarrow PCA(Z^*)$  Autovetor Principal ( $m \times N$ )

$YPCA \Leftarrow Z^* \phi_{PCA}$  Componente principal PCA ( $n \times m$ )

$\phi_{MLDA} \Leftarrow MLDA(YPCA)$  Características mais discriminantes ( $m \times 1$ )

$YMLDA \Leftarrow YPCA \phi_{MLDA}$  Componente discriminante ( $n \times 1$ )

---

De posse dos componentes mais discriminantes é possível a criação de modelos de imagens. Isto é, de acordo com as características mais discriminantes encontradas no processo de classificação, pode-se projetar estes pontos no espaço de alta dimensão original. Porém, à parte das características encontradas, pode-se projetar pontos não necessariamente obtidos através do MLDA, encontrados na matriz  $YMLDA$ . O intuito de realizar essa projeção com pontos gerados com base no resultado do classificador é intensificar a diferença entre classes, visto que tais pontos serão mais distantes do hiperplano, conseqüentemente acentuando as características do grupo correspondente.

No contexto deste trabalho, que se propõe a estudar a esquizofrenia em específico, tem-se o fato da esquizofrenia não afetar apenas uma área específica do cérebro, e que apesar de ser uma doença neurodegenerativa a ação em determinados pontos pode ser muito sutil (Wright et al. 1999). Assim, ainda que durante a etapa de classificação possam ter sido encontrados pontos diferentes entre os grupos, pode ser difícil de se encontrar diferenças significantes. No entanto, como o resultado obtido é um plano, pode-se realizar inferências através de outros pontos (fora da matriz  $YMLDA$ ), o que irá amplificar a informação discriminante. É importante ressaltar que, ao se aproximar do hiperplano de separação, a informação discriminante será diminuída, em contrapartida ao se afastar da fronteira, serão aumentados os números de pontos indicando variações.

Em síntese, o processo de reconstrução consiste em projetar os pontos identificados no espaço do MLDA, de volta ao espaço original. O qual é alcançado da seguinte maneira (Kitani 2007),

$$Z'_i = \bar{Z} + \phi_{PCA}^T \phi_{MLDA}^T YMLDA_i,$$

para tanto, basta multiplicar cada  $i$ -ésimo ponto da matriz resultante  $YMLDA$  ( $YMLDA_i$ ) (ou algum outro ponto proveniente do espaço MLDA) pela transposta dos autovetores encontrados pelo MLDA ( $\phi_{MLDA}^T$ ). Após esta etapa, é necessário multiplicar o resultado pela transposta dos autovetores do PCA ( $\phi_{PCA}^T$ ) para voltar ao espaço original. Por fim, é necessário somar a média ( $\bar{Z}$ ) para completar a reconstrução, visto que esta foi subtraída do conjunto de treinamento previamente.

A figura 3.1 exibe a projeção de imagens faciais entre dois grupos (homens e mulheres). A média local é definida pelo hiperplano de separação, ainda pode ser visto as características locais referentes a cada grupo. Adicionalmente, é possível a definição de pontos no espaço do MLDA cuja projeção no espaço de imagens irá gerar modelos de imagem. Por exemplo, a partir da média local calcular os desvios em cada grupo e adicioná-los à média fazendo os se afastarem do hiperplano de separação, o que amplificaria as diferenças entre ambos os grupos. Isto pode ser visto pelas faces  $-2sd$  e  $+2sd$  na figura 3.1. Pode-se traçar um paralelo entre imagens de face e neuroimagens, ao se analisar a figura 3.1 têm-se apenas a diferença relativa a dois desvios, porém em neuroimagens, principalmente de esquizofrenia, as diferenças são menos evidentes (considerando-se apenas uma análise visual), o que pode requerer que se análise pontos mais distantes do hiperplano de separação, gerando três desvios - neste trabalho  $-3\sqrt{\sigma_p}$  para pacientes e  $+3\sqrt{\sigma_c}$  para controles - por exemplo. No entanto, ao se aumentar tal distância para o hiperplano de separação, pode-se causar a incidência de ruídos.

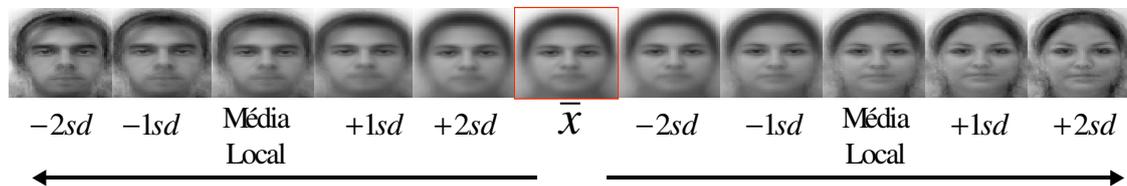


Figura 3.1: Reconstrução de imagens faciais entre grupos de homens e mulheres através da abordagem PCA+LDA. Adaptado de (Kitani 2007)

### 3.2.2 Estatística Univariada

O SDM utiliza a estatística multivariada para a classificação das neuroimagens em grupos distintos. Para isso foi analisado cada voxel e a sua relação com os demais. Porém, de maneira distinta da abordagem multivariada, a análise univariada encontrará pontos divergentes sem levar em consideração a relação entre eles. Partindo desse conceito inicial, a estatística univariada é eficaz para apontar quais são as diferenças interclasses existentes analisando cada voxel individualmente e o contrastando com o voxel correspondente de uma determinada imagem pertencente ao outro grupo. Isso nos fornece as ferramentas para identificar (no conjunto de amostras) as regiões espaciais que sofreram alguma mudança significativa e conseqüentemente obter estruturas anatômicas divergentes entre os controles e pacientes.

Tomando como base o processo de classificação e de reconstrução descrito anteriormente na seção 3.2.1, as imagens são reconstruídas com base nos pontos projetados no espaço do MLDA. Portanto, é esperado que os pontos mais distantes entre si sejam também os mais distintos. Com base neste conceito, é razoável aceitar que, ao se recuperar os modelos de imagens, cuja reconstrução levou em consideração os pontos mais distantes em cada grupo (neste caso referenciados por  $-3\sqrt{\sigma_p}$  e  $+3\sqrt{\sigma_c}$ ), essa diferença é preservada. Conseqüentemente, serão as imagens que acumularão mai-

ores variações caso sejam comparadas. Portanto, a diferença entre ambas deixará explícito as principais diferenças entre os grupos, encontradas previamente na tarefa de classificação.

Para a obtenção dos pontos divergentes deve ser construída uma matriz contendo a medida da variação encontrada para cada ponto. Adotando-se os grupos controles saudáveis e pacientes esquizofrênicos de acordo com a proposta do trabalho, as diferenças são representadas conforme a matriz definida da seguinte forma:

$$\text{diff} = \frac{C - P}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n_c} + \frac{\sigma^2}{n_p}}} \quad (3.1)$$

onde,  $C$  corresponde ao modelo de imagem obtido através da reconstrução realizada pelo MLDA, ou seja, é a projeção do ponto  $+3\sqrt{\sigma_c}$  no espaço original. O termo  $P$  é obtido de maneira análoga, porém proveniente do grupo de pacientes, isto é, a projeção de  $-3\sqrt{\sigma_p}$ ;  $\sigma^2$  refere-se a variância ponderada entre ambos grupos;  $n_c$  e  $n_p$  correspondem ao número de amostras do grupo de controles e pacientes, respectivamente.

A diferença simples entre as imagens nos fornece os pontos divergentes, no entanto pode conter ruídos como artefatos ou variações provenientes do processo de normalização que são estatisticamente irrelevantes (insignificantes). Por isso é necessário descartar alterações que não tenham relevância ao modelo. Ao levar em consideração a variância ponderada entre os grupos, tem-se recursos para diminuir a incidência deste problema. Assim, variações que excedam os limites fornecidos pela variância serão consideradas como alterações significantes.

Para calcular a variância ponderada entre os grupos é necessário obter primeiro a variância individual referente a cada um dos grupos analisados. Portanto, de maneira similar ao processo multivariado, pode-se construir as seguintes matrizes, tomando como base as imagens originais normalizadas conforme o modelo do MNI:

$$\mathbf{X}_c = \begin{bmatrix} c_{1,1} & c_{1,2} & \dots & c_{1,N} \\ c_{2,1} & c_{2,2} & \dots & c_{2,N} \\ \vdots & & & \\ c_{n_c,1} & c_{n_c,2} & \dots & c_{n_c,N} \end{bmatrix} \quad \mathbf{X}_p = \begin{bmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} & \dots & p_{1,N} \\ p_{2,1} & p_{2,2} & \dots & p_{2,N} \\ \vdots & & & \\ p_{n_p,1} & p_{n_p,2} & \dots & p_{n_p,N} \end{bmatrix},$$

onde  $c_{i,j}$  representa o voxel  $j$  da imagem  $i$  do grupo de controles e  $p_{i,j}$  o voxel  $j$  da imagem  $i$  dos pacientes. É importante ressaltar que, na análise univariada, o consumo de memória é menor visto que não é necessário que todas as imagens sejam carregadas simultaneamente.

A etapa seguinte é encontrar o vetor médio para cada população. A matriz que constitui a média vai expressar as características mais comuns dos indivíduos provenientes deste grupo. Sua construção ocorre da seguinte maneira,

$$\bar{x}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_{i,j} \quad j = 1, 2, 3, \dots, N.$$

resultando em,

$$\bar{\mathbf{X}}_{\mathbf{c}} = [ \bar{c}_1 \quad \bar{c}_2 \quad \dots \quad \bar{c}_N ] \quad \bar{\mathbf{X}}_{\mathbf{p}} = [ \bar{p}_1 \quad \bar{p}_2 \quad \dots \quad \bar{p}_N ]$$

onde a coluna  $\bar{x}_j$  é a média das amostras na coluna  $j$ .

Na sequência, é necessário obter a variância individual para cada grupo. De posse do valor médio, o cálculo da variância é simples, o que gera para o grupo de controles e pacientes, respectivamente:

$$\sigma_{\mathbf{c}}^2 = \left[ \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{n_c} (c_{i,1} - \bar{c}_1)^2 \quad \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{n_c} (c_{i,2} - \bar{c}_2)^2 \quad \dots \quad \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{n_c} (c_{i,N} - \bar{c}_N)^2 \right]$$

e,

$$\sigma_{\mathbf{p}}^2 = \left[ \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} (p_{i,1} - \bar{p}_1)^2 \quad \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} (p_{i,2} - \bar{p}_2)^2 \quad \dots \quad \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} (p_{i,N} - \bar{p}_N)^2 \right]$$

por fim é necessário obter a variância ponderada. Dada pela seguinte equação:

$$\sigma^2 = \frac{(n_c - 1)\sigma_c^2 + (n_p - 1)\sigma_p^2}{(n_c + n_p - 2)}.$$

A matriz obtida na equação 3.1 representará uma métrica para que possam ser analisados os resultados com base nas diferenças de intensidades entre as imagens

$C$  e  $P$  (pontos mais distantes no hiperespaço do MLDA). Assim, de acordo com um determinado limiar, é possível definir um nível de relevância para os valores encontrados. Neste trabalho foram analisados apenas as diferenças maiores que três desvios, levando-se em consideração diferenças positivas e negativas ( $|\text{diff}| > 3$ , na equação 3.1), conforme será visto em maiores detalhes na seção 4.3.

Esta seção apresentou a técnica estatística univariada para extração dos pontos encontrados pelo classificador, no entanto, para a descrição das estruturas afetadas faz-se necessário a segmentação destas imagens, descrito em maiores detalhes na seção 3.3.

### 3.3 Segmentação das diferenças estatísticas

Após a identificação dos pontos divergentes, através de processos estatísticos descritos na seção 3.2, ficam caracterizados os pontos de interesse. Esta informação precisa ser extraída para que possa ser traduzida em termos de uma descrição das estruturas neuroanatômicas afetadas. Portanto, faz-se necessário a aplicação de técnicas de segmentação de imagens para a correta extração destes pontos. Então, para a realização desta tarefa preliminar antes da representação em si, este trabalho utilizou duas abordagens distintas: técnicas baseadas em limiares e modelos deformáveis.

#### 3.3.1 Segmentação baseada em limiares

Limiar é um método de segmentação simples, porém muito eficaz em determinados problemas (Schlaepfer et al. 1994). Consiste em separar a imagem em duas regiões distintas conforme um valor pré-calculado ou estabelecido. O processo de segmentação é atingido ao se atribuir todos os *pixels* que possuam um nível de intensidade maior que o limiar a uma região e os restantes, que sejam menores que este limiar, a outra.

Este método é eficiente onde as estruturas (regiões) possuam contrastes de intensidades ou outros componentes quantificáveis bem definidos, ou seja, onde exista um grande distinção entre o que se deseja separar, tornando fácil a identificação do objeto de interesse e do fundo da imagem. Contudo, esta técnica não faz uso de informações espaciais, analisando então cada ponto individualmente. A principal limitação desta abordagem é referente a definição do limiar.

Obviamente essa metodologia em sua forma mais simplista não é muito robusta, além de não conseguir a correta extração das regiões de interesse, caso não se tenha uma correta identificação do limiar. Portanto, são comumente utilizadas com algumas modificações para obter melhores resultados, como limiares locais, limiares

globais ou mesmo abordagens mais complexas como aquelas baseadas na forma do histograma (Dawant and Zijdenbos 2000). Neste trabalho no entanto, o objetivo é separar os pontos que tenham um nível de significância maior do que os demais. Assim, é totalmente adequado o uso de segmentação por limiares. Adicionalmente, a correlação desta técnica com a análise estatística realizada previamente é clara: o limiar é adotado conforme o módulo das diferenças da matriz dada pela equação 3.1. Assim, ao se aplicar um limiar valendo três no módulo da intensidade dos *pixels* da imagem, são extraídos todos os pontos que sejam maiores que três desvios, além de serem caracterizadas tanto diferenças positivas quanto negativas.

### 3.3.2 Segmentação utilizando Modelos Deformáveis

Os modelos deformáveis (ou contornos ativos) são curvas que alteram sua forma conforme a influência de forças definidas sobre uma imagem digital. Foram introduzidos em (Kass et al. 1988) e desde então têm sido amplamente utilizados em diversas tarefas na área de segmentação de imagens, principalmente em imagens médicas. Em um modelo deformável é definido um contorno inicial, o qual evolui em função do tempo até que se atinja a forma do objeto de interesse. A inicialização pode ser feita manualmente (Subasic et al. 2000) ou por passagem de parâmetros (T.F.Cootes and C.J.Taylor 1992). Na figura 3.2 é possível visualizar o contorno ativo em seu estado inicial, e após convergir e encontrar a região de interesse.

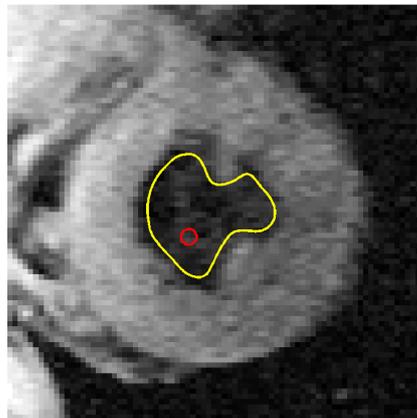


Figura 3.2: Demonstração de uma *Snake* (adaptado de (Xu et al. 2000)), é visualizado o contorno inicial (vermelho) e o resultado após a deformação (amarelo).

Pode-se encontrar na literatura uma gama de nomenclaturas para denominar os modelos deformáveis, além de inúmeras vertentes no que tange ao uso das forças. Em geral, os modelos deformáveis são classificados em dois grupos principais, que são: modelos paramétricos, também conhecidos como *Snakes* devido a maneira que se deformam; e modelos geométricos, usualmente denominados como *level sets*, visto que se baseiam em funções de *level sets* para realizarem a deformação.

### 3.3.3 Modelos Deformáveis Paramétricos

Um modelo deformável paramétrico consiste em uma curva cuja forma varia de acordo com um conjunto de parâmetros. Adicionalmente, a deformação consiste na minimização de forças definidas tanto no domínio da imagem, quanto inerentes à própria curva (Xu et al. 2000). Assim, a premissa básica consiste em encontrar uma curva através da minimização das energias internas e potenciais de tal maneira que a curva contorne o objeto de interesse (Xu et al. 2000).

Em termos matemáticos, um *Snake* é um contorno parametrizado no plano de uma imagem em  $\mathfrak{R}^2$ . Pode-se dizer então que um modelo paramétrico seja uma curva  $v(s) = (x(s), y(s))$ ,  $s \in [0, 1]$ , que se movimenta no domínio da imagem para minimizar o funcional de energia. Assim, tem-se um vetor de parâmetros  $s$  que influencia a deformação e a forma da curva (Jan 2006). Em síntese, este processo consiste na minimização das energias (Xu et al. 2000) :

$$E(v) = S(v) + P(v). \quad (3.2)$$

As forças internas  $S(v)$  são provenientes da forma da curva, enquanto as potenciais  $P(v)$  são oriundas da imagem ou de processos de nível mais elevado (Sonka et al. 2008). Então, pode-se escrever a função de energia interna da seguinte maneira:

$$S(v) = \alpha(s) \left| \frac{\partial v}{\partial s} \right|^2 + \beta(s) \left| \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \right|^2 ds \quad .$$

É usual adotar valores constantes (por razões de simplicidade) para  $\alpha(s)$  e  $\beta(s)$  que serão os responsáveis pela elasticidade e rigidez do modelo, respectivamente (Xu et al. 2000). Por exemplo, nos casos onde  $\beta(s) = 0$  tem-se a detecção de linhas perpendiculares (Sonka et al. 2008). Estendendo este conceito, é possível perceber que sem a adição das forças potenciais o contorno iria convergir a um círculo ou a um ponto (Jan 2006). O segundo termo da equação 3.2 é definido pela integral da energia potencial  $P(x, y)$  ao longo do contorno  $v(s)$  (Xu et al. 2000):

$$P(v) = \int_0^1 P(v(s)) ds \quad ,$$

A energia potencial é derivada da imagem. Além disso, de acordo com (Gonzalez and Woods 2002), pode-se definir uma imagem como uma função do tipo  $f(x, y)$ ,

onde cada ponto equivale a um *pixel*. O valor da função é então dado pela intensidade do *pixel* analisado, sendo usualmente medido em relação ao nível de cinza. Baseando-se nestes conceitos, a energia potencial é formulada de maneira que mínimos locais coincidam com os extremos de intensidade, detectando assim as bordas ou outro componente desejável (McInerney and Terzopoulos 1996). Para controlar a deformação é usada a seguinte função:

$$P(x, y) = -w|\nabla[G_\sigma(x, y) * I(x, y)]|^2 \quad ,$$

sendo,  $-w$  um fator de ponderação,  $G_\sigma(x, y)$  é uma função Gaussiana bidimensional, com desvio padrão  $\sigma$ ,  $\nabla$  refere-se ao gradiente da imagem e por fim,  $*$  é o operador de convolução da imagem (Xu et al. 2000). Em outras palavras, aplica-se uma suavização para definição dos limites da imagem e então encontra-se o gradiente que será o critério de parada da evolução da curva. No entanto, diferentes formulações da energia potencial são adotadas caso se deseje detectar objetos como linhas, por exemplo (McInerney and Terzopoulos 1996; Sonka et al. 2008; Xu et al. 2000).

O problema fundamental dos *Snakes* pode então ser visto como o problema de satisfazer a equação de Euler-Lagrange (McInerney and Terzopoulos 1996; Suri et al. 2002; Xu et al. 2000):

$$\frac{\partial}{\partial s} \left( \alpha \frac{\partial v}{\partial s} \right) - \frac{\partial^2}{\partial s^2} \left( \beta \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \right) - \nabla P(v) = 0. \quad (3.3)$$

Tomando-se como base a equação 3.3 é possível condensar a deformação do modelo de acordo com uma equação do balanço de forças (Xu et al. 2000):

$$F_{int}(v) + F_{pot} = 0,$$

onde a força interna é dada por

$$F_{int} = \frac{\partial}{\partial s} \left( \alpha \frac{\partial v}{\partial s} \right) - \frac{\partial^2}{\partial s^2} \left( \beta \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \right),$$

além da força potencial, que é obtida da seguinte maneira

$$F_{pot} = -\nabla P(v).$$

Consequentemente, é necessário encontrar uma solução para a equação 3.3, além de ser preciso tornar o modelo dinâmico, para que possa refinar a segmentação de acordo com o tempo. Então, para sanar estes problemas, utiliza-se a derivada parcial da curva em relação ao tempo  $t$  (McInerney and Terzopoulos 1996), obtendo-se assim:

$$\gamma \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial s} \left( \alpha \frac{\partial v}{\partial s} \right) - \frac{\partial^2}{\partial s^2} \left( \beta \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \right) - \nabla P(v), \quad (3.4)$$

a introdução de  $\gamma$  (no lado esquerdo da equação 3.4) é para tornar a equação consistente, de tal maneira que o método seja similar à técnicas de descida de gradiente, visto que é feita uma busca por mínimos locais (McInerney and Terzopoulos 1996). Assim, após a definição do contorno inicial, a minimização de energias se encarrega de detectar o objeto de interesse.

No entanto, esta metodologia em sua forma original é extremamente dependente da inicialização, ou seja, caso o contorno inicial esteja distante dos limites do objeto a segmentação irá falhar. Contudo, são propostas alternativas ao uso das forças para sanar esta deficiência. Porém, a premissa básica é similar à proposta na minimização das energias funcionais internas e potenciais.

Modelos que possuem uma maior eficácia podem ser vistos em (T.F.Cootes and C.J.Taylor 1992; T.F.Cootes et al. 1995), onde os parâmetros são pontos definidos de acordo com o conjunto de treinamento, usando assim um conhecimento *a priori* para determinar a forma dos objetos de interesse. Também são encontrados na literatura deformações probabilísticas de acordo com conhecimento prévio, como em (Hinshaw et al. 1995) onde é utilizado um modelo Bayesiano e um intervalo de incerteza para encontrar a correta forma do objeto. Existem diversas variações das forças empregadas na evolução do modelo, como pode ser visto na abrangente apresentação disponível em (Xu et al. 2000).

A parte das abordagens supra citadas, uma das técnicas que obtém melhores resultados é descrita em (Cohen 1989), onde é introduzida uma nova força que faz o contorno se comportar conforme um balão ao ser inflado. Então, o modelo deformável é *inflado* até os limites do objeto. Neste ponto as forças são estabilizadas e é obtida a região de interesse. Além disso, o processo inverso ao de inflar o balão também pode ocorrer, ou seja, o *esvaziamento*. Esta variação é determinada de acordo com o sinal de  $k_1$  na nova equação introduzida em (Cohen 1989):

$$F = k_1 \vec{n}(s) - k \frac{\nabla P}{\|\nabla P\|},$$

onde  $\vec{n}(s)$  é o vetor normal a curva no ponto  $v(s)$  e  $k_1$  é a amplitude desta força. Além de  $k \frac{\nabla P}{\|\nabla P\|}$  que representa o gradiente da imagem.

No entanto como é adicionada uma nova força de pressão, caso as regiões de fronteiras ou os limites possuam baixo contraste, o modelo as ultrapassa, assim há falha na detecção, sendo necessário fazer uma suavização ou melhoramento na imagem para aumentar o contraste e conseqüentemente a acurácia do método. Adicionalmente, em (Cohen and Cohen 1993) é apresentada uma generalização deste método para imagens 3D.

Apesar de serem muito utilizados, os modelos paramétricos não conseguem tratar regiões mais sofisticadas (como regiões desconexas), pois a parametrização fixa restringe a flexibilidade com que o *Snake* se movimenta. Para solução deste problema (McInerney and Terzopoulos 2000) propõe uma extensão dos *Snakes* tradicionais, denominado como *T-Snakes*.

Os *T-Snakes* utilizam informações topológicas para detectar formas mais complexas, por exemplo, regiões desconexas, côncavas ou convexas. Além disso, estes contornos têm a possibilidade de se fundirem ou se dividirem em um ou mais contornos de acordo com a forma do objeto.

Um *T-Snakes* é definido como um conjunto de nós, conectados em série por um conjunto de elementos. Tais nós são associados a posições que variam conforme o tempo, e sob ação de forças de tensão  $\alpha_i(t)$ , forças de flexão  $\beta_i(t)$ , forças inflacionárias  $p_i(t)$  e forças externas  $f_i(t)$  que atuam no domínio da imagem (McInerney and Terzopoulos 2000). Cada ponto conectado é chamado *snaxel*. Assim, esta abordagem possui 4 aspectos principais: uma triangularização no domínio da imagem, a projeção de cada *snaxel* na imagem, uma função binária chamada de função característica e um modelo discreto do *Snake* (Giraldi et al. 2003). Extensões desta técnica podem ser vistas em (Giraldi et al. 2003; Giraldi 2000; Oliveira et al. 2004), assim como outra abordagem que utiliza informações referentes a forma do objeto é encontrada em (Butenuth 1999).

Porém, o outro grupo de modelos deformáveis conhecidos como modelos geométricos (ou apenas *level sets*) é eficaz no tratamento destas regiões mais sofisticadas.

### 3.3.4 Modelos Geométricos

A utilização de técnicas baseadas em *level sets* existe em diversas áreas científicas. No contexto de segmentação de imagens, seu uso é intensificado pela capacidade de obter a correta forma dos objetos, principalmente em imagens médicas (Suri et al. 2002).

Em contrapartida aos modelos paramétricos, que baseiam a evolução do contorno de acordo com a minimização de energias internas e potenciais, os modelos geométricos utilizam-se da teoria de evolução de curva, além de funções *level sets* para alcançarem a forma dos objetos de interesse (Caselles 1995; Caselles et al. 1997). Assim, pode-se traçar o seguinte paralelo: os modelos paramétricos constituem-se em métodos locais baseados na minimização de energias sobre uma curva, o que os vai guiar do domínio da imagem para a detecção de linhas ou bordas. Em contraste, os *level sets* são técnicas de minimização de energias que solucionam cálculos geodésicos ou distância mínimas de curvas (Suri et al. 2002).

Os modelos geométricos consistem na representação de uma curva  $\gamma(t)$  como uma função de *level sets*  $\{\phi = 0\}$ . De forma que, para um ponto  $x$  em um instante de tempo  $t$  o valor seja relacionado a uma região espacial  $\Omega$  representada por:

$$\begin{cases} \phi(x, t) < 0 & \text{para } x \in \Omega \\ \phi(x, t) > 0 & \text{para } x \notin \Omega \\ \phi(x, t) = 0 & \text{para } x \in \partial\Omega = \gamma(t) \end{cases}$$

para  $\Omega$  sendo caracterizado por uma região e  $\partial\Omega$  sua borda.

Adicionalmente, ao se mover a hipersuperfície  $\gamma(t)$ , (ou seja,  $\gamma(t = 0) : [0, \infty) \rightarrow \mathfrak{R}^N$ ) é produzida uma formulação Euleriana para o movimento da hipersuperfície através de sua normal, com velocidade  $V$  (Malladi et al. 1995). De maneira que, para  $\phi(x, t = 0)x \in \mathfrak{R}^N$  (Malladi et al. 1995), tenha-se:

$$\phi(x, t = 0) = \pm d,$$

onde  $d$  faz referência a distância do ponto  $x$  para  $\gamma(t = 0)$ . Os sinais indicam se o ponto  $x$  está dentro ou fora da hipersuperfície representada por  $\gamma(t = 0)$  (Malladi et al. 1995). Assim, tem-se uma função de *level set* disposta como  $\phi(x, t = 0) \in R^n$  que possui a seguinte característica:

$$\gamma(t = 0) = (x | \phi(x, t = 0) = 0),$$

representado o contorno inicial ( $t = 0$ ). O objetivo então passa a ser encontrar uma equação para evolução de  $\phi(x, t)$  no tempo, a qual deve possuir a propriedade aplicada à curva  $\gamma(t)$  de garantir a consistência da função de *level set*  $\{\phi = 0\}$  (Malladi et al. 1995).

Um exemplo do funcionamento desta abordagem para a segmentação de imagens é exibido na figura 3.3(a). Representando a distância  $d$ , entre a curva  $\gamma(t)$  e o ponto  $(x, y)$ , como a altura dada pelo eixo  $z$ , é possível visualizar que a intersecção entre a superfície e o plano  $xy$  compreenderá exatamente os limites da região encontrada (Sethian 1997). Supondo-se então, que o objetivo seja identificar algum determinado objeto, deve-se evoluir a curva em relação ao tempo  $t$  para que se alcance a correta forma do objeto de interesse.

Adicionalmente, conforme exibido na figura 3.3(b) é possível visualizar que é factível a divisão ou fusão do contorno, proporcionando assim, uma maior eficácia na detecção de objetos que possuam formas mais sofisticadas. É importante ressaltar que a superfície recebe a denominação de função *level set*, enquanto que a região identificada é denominada como *level set* zero, pois todos os pontos que a compreendem possuem distância  $d = 0$ . Onde a hipersuperfície encontra o plano da imagem é definido o contorno. Assim, tem-se um exemplo de evolução durante dois momentos distintos: inicialmente  $t = 0$  (3.3(a)) e após sofrer uma deformação no tempo no instante  $t = 1$  (3.3(b)). Adaptado de (Sethian 1997).

A equação da evolução da curva pode ser obtida através da regra da cadeia Malladi et al. (1995), sendo referente a uma função de velocidade, exibida na equação 3.5. Uma explicação mais detalhada sobre a extração desta equação, partindo da formulação original ( $x|\phi(x, t = 0) = 0$ ) está fora do escopo deste trabalho. Este processo está descrito em maiores detalhes em Malladi et al. (1995); Suri et al. (2002):

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = V(k)|\nabla \phi|, \quad (3.5)$$

onde  $V(k)$  é a função de velocidade que determina a evolução da curva. Tal equação pode ser reparametrizada conforme o contorno evolui.

Os modelos geométricos realizam a segmentação a partir de uma curva inicial que altera sua forma usando a equação 3.5. No processo de evolução são utilizadas a deformação da curvatura e constantes que influenciam na deformação (Sonka et al. 2008). Portanto, a função de velocidade da curva é dependente dos dados da imagem (Sonka et al. 2008). Finalmente, a correta extração dos objetos de interesse deve ser obtida utilizando parâmetros que sirvam como critério de parada do método.

Um exemplo de função de velocidade é o seguinte (Malladi et al. 1995):

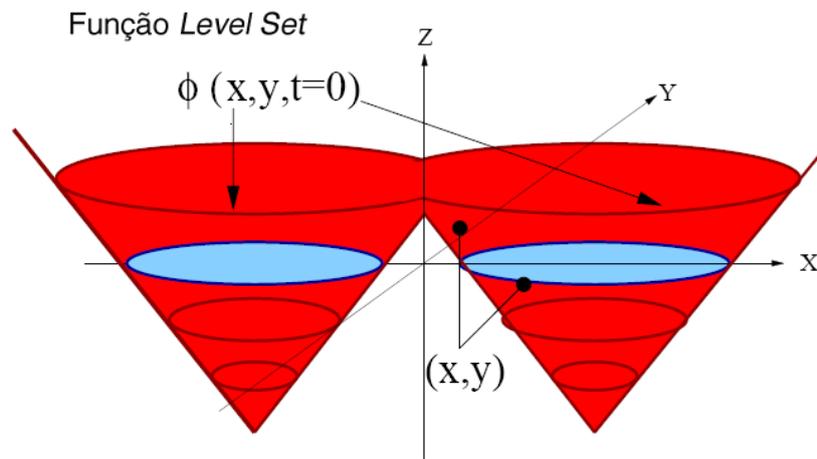
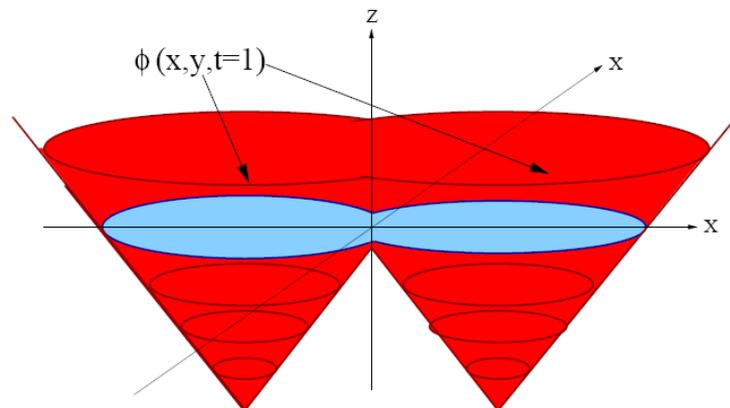
(a) Função *level set* no instante  $t = 0$ .(b) Função *level set* no instante  $t = 1$ .

Figura 3.3: A superfície, também denominada como função *level set* (em vermelho) e o plano  $xy$  (em azul). Adaptado de (Sethian 1997).

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = k(c + V_0)|\nabla \phi|,$$

sendo  $k$  representado por

$$k = \frac{1}{1 + |\nabla(G_\sigma * I)|}$$

onde,  $\nabla(G_\sigma * I)$  representa o gradiente de uma suavização Gaussiana com kernel  $\sigma$ . Assim,  $V_0$  funciona de forma análoga à força utilizada nos modelos paramétricos dada por (Cohen and Cohen 1993), ou seja, atua expandindo ou contraindo a curva. A imagem deve possuir um grande contraste o que intensificaria o valor do gradiente, prevenindo assim descontinuidades na borda, sendo este um dos principais problemas enfrentados por esta abordagem.

Em (Jin et al. 2002) é proposto uma função de velocidade que previne as descontinuidades no gradiente utilizando um mapa das bordas do objeto. Implementações que não utilizam características locais, ou seja, baseiam-se apenas na velocidade de curvatura, possuem uma menor acurácia em comparação as que utilizam informações locais para manipular a deformação ou propagação (Suri et al. 2002). Uma limitação dos métodos baseados em *level sets* é relativa ao desempenho, principalmente na segmentação de imagens em muitas dimensões, o processo torna-se muito lento.

O principal fator na utilização dos *level sets* é a capacidade de extrair a correta topologia da região durante o processo de segmentação (Suri et al. 2002). O que permite a extração de formas complexas (côncavas ou desconexas) como em (Zhukov et al. 2002), ou mesmo a reconstrução de objetos 3D (Whitaker 1998).

Neste trabalho são usados os modelos geométricos (*level sets*) para a extração de regiões divergentes entre dois grupos. As regiões divergentes são definidas com a utilização de métodos estatísticos que são elucidados na seção 3.2. Para executar a tarefa de segmentação, optou-se por usar a implementação apresentada em (Li et al. 2005).

## Particularidades do método utilizado

Conforme descrito em (Li et al. 2005), para a identificação dos objetos de interesse é necessário a minimização das energias, à partir da equação:

$$E(\phi) = \mu P(\phi) + E_{g,\lambda,v}\phi, \quad (3.6)$$

onde  $\mu P(\phi)$  corresponde à energia interna ao contorno, e  $E_{g,\lambda,v}\phi$  corresponde a energia externa proveniente das forças inerentes à imagem.

A primeira etapa para a aplicação do método é definir as forças que serão aplicadas à deformação da superfície. Na implementação encontrada em (Li et al. 2005), a força interna busca evoluir a hipersuperfície através de uma função de distância sinalizada. Tem-se então a seguinte formulação para calcular o quão distante está um ponto de uma determinada região  $\Omega$  em  $\mathfrak{R}^2$ ,

$$P(\phi) = \int_{\Omega} \frac{1}{2} (|\nabla\phi| - 1)^2 dx dy,$$

com a adição da constante  $\mu$  que serve como critério de penalização caso se distancie da região. Visto que as regiões podem compreender um conjunto muito reduzido de pontos, a força interna ao contorno deve ser muito baixa para que não avance sobre nenhuma região. Assim, para os experimentos foi adotado  $\mu = 0.0001$ , de maneira que o peso do termo  $\mu P(\phi)$  na soma ponderada apresentada na equação 3.6 seja reduzido, ocasionando assim uma deformação mais sutil.

Uma vez definidos os parâmetros que irão incidir sobre a curva, é necessário fazer com que a hipersuperfície tenha condições de avançar até os limites dos objetos de interesse na imagem. Portanto, o critério de parada é definido com relação à uma função Gaussiana  $G_{\sigma}$  com *kernel*  $\sigma$ . Porém, como neste trabalho as regiões de interesse são muito fragmentadas e de tamanho diminuto, optou-se por um  $\sigma$  reduzido. É necessário esse procedimento para que não se perca o contraste devido à suavização. Logo, para a definição dos limites é aplicada a seguinte equação (Malladi et al. 1995):

$$g = \frac{1}{1 + |\nabla G_{\sigma} * I|^2}, \quad (3.7)$$

consequentemente o *kernel* Gaussiano utilizado vale 1. Além disso, utilizou-se o módulo das variações, assim tanto mudanças positivas quanto negativas foram con-

sideradas, de acordo com os pontos estatísticos divergentes. Os outros parâmetros que compõem a definição das energias externas não sofreram grandes alterações ao compará-los com os valores utilizados nos experimentos descritos em (Li et al. 2005). Estes parâmetros foram definidos conforme a seguinte equação,

$$E_{g,\lambda,v}\phi = \lambda L_g(\phi) + v A_g(\phi), \quad (3.8)$$

de onde se tem:

$$L_g(\phi) = \int_{\Omega} g\delta(\phi)|\nabla\phi|dxdy, \quad (3.9)$$

que é responsável pelo comprimento da curva. É importante notar que a formulação da equação (3.9) faz uso do delta de Dirac, dado por  $\delta$ , definido em  $\delta = 1,5$  como está recomendado em (Li et al. 2005). O segundo termo da equação 3.8, é dado por,

$$A_g(\phi) = \int_{\Omega} gH(-\phi)dxdy,$$

referente à área da região  $\Omega$ , a qual faz uso de uma função *Heaviside* ou função degrau, porém sem a necessidade de controle externo. O fator aplicado  $v$  a esta equação será utilizado para indicar o sentido de deformação, ou seja, se a hipersuperfície deve se expandir (valores negativos) ou se contrair (valores positivos). Os valores para  $\lambda$  e  $v$  foram definidos baseados nos experimentos realizados em (Li et al. 2005) ficando em 5.0 e 3.0 respectivamente, visto que foi proporcionado uma grande estabilidade ao modelo.

O último valor passível de mudanças refere-se ao passo que garante maior estabilidade na evolução da curva. Foi mantido em 1, satisfazendo assim a relação  $\tau\mu < 1/4$ . Maiores detalhes sobre as características deste método, como qualidades e pontos negativos, além de informações sobre o uso das forças inerentes ao modelo podem ser encontrados em (Li et al. 2005).

Após a extração dos pontos, através dos modelos deformáveis, é realizada a descrição das regiões neuroanatômicas que tais pontos representam, este processo é descrito em maiores detalhes em 3.4.

### 3.4 Descrição das regiões encontradas

Para relacionar e comparar estruturas anatômicas, é necessário estabelecer um mapeamento que especifique uma correspondência única entre cada localidade em uma imagem de ressonância magnética e a localidade correspondente em outro. A maioria destas comparações baseia-se na normalização 3D desenvolvida por Talairach e Tournoux em (Talairach and Tournoux 1988). Além disso, esta abordagem é bem fundamentada na literatura, visto que é amplamente utilizada (Fischl et al. 1999).

A representação de um determinado ponto em coordenadas espaciais  $(x, y, z)$  em uma imagem de ressonância magnética é ineficaz para identificar a estrutura anatômica compreendida. Faz-se necessário então a obtenção da distância  $(i, j, k)$  deste ponto em relação a origem da imagem. Nas imagens utilizadas o ponto origem está localizado em  $(46, 64, 37)$  cuja distância obviamente é  $(0, 0, 0)$  milímetros (mm). Para exemplificar: dado um ponto com coordenadas  $(x, y, z)$  valendo  $(50, 58, 40)$  deve-se achar a distância  $(i, j, k)$  em mm deste ponto para a origem. Portanto, levando-se em consideração que o tamanho de cada voxel é  $(2, 2, 2)$ , a localização deste ponto será  $(i = 8, j = -12, k = 6)$ mm, este valor deve então ser traduzido em termos das regiões descritas por um atlas de neuroanatomia. Para obter a estrutura anatômica associada à pontos em neuroimagens foi utilizada a aplicação *Talairach Daemon*<sup>3</sup> (Lancaster et al. 2000).

Contudo, como a normalização das imagens utilizadas é referente a imagem do MNI, descrita em maiores detalhes na seção 3.1, não há uma correlação espacial direta com o atlas. No entanto, é possível fazer uma transformação das coordenadas obtidas nas imagens MNI para que compreendam as mesmas regiões espaciais na imagem referente ao Talairach. Ainda que possam ocorrer diferenças referentes a esta transformação, não há variações profundas, então pode-se realizar tal análise (Brett et al. 2002). Para fazer essa passagem deve-se realizar o procedimento conforme descrito no algoritmo 2<sup>4</sup> (Brett et al. 2002).

Levando-se em consideração o ponto de exemplo  $(50, 58, 40)$ , correspondendo à  $(8, -12, 6)$  mm, ao se aplicar o algoritmo 2 o resultado obtido no espaço do atlas de Talairach é  $(3, 96, -5, 6748, 3, 0477)$  mm. Consequentemente, com este valor é possível acessar diretamente o atlas. Cada ponto pertencente ao sistema de coordenadas do atlas de Talairach recebe uma classificação (Lancaster et al. 2000) esta classificação é composta por até 5 níveis conforme pode ser visto na figura 3.4.

As regiões encontradas ao se acessar o atlas com o ponto dado como exemplo podem ser visualizadas na tabela 3.1. No entanto, conforme a localização da estrutura

<sup>3</sup> A aplicação Talairach Daemon foi desenvolvido por Jack Lancaster e Peter Fox do *University of Texas Health Science Center San Antonio*. A versão utilizada foi o Talairach Client, e se encontra disponível em <http://www.talairach.org/>, último acesso em 19/01/2009.

<sup>4</sup> Adaptado de <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>, último acesso em 01/03/2009.

---

**Algoritmo 2** Transformação do espaço MNI para o espaço Talairach

---

$x, y, z$  = Coordenadas no espaço MNI

**if**  $z \geq 0$  **then**

$$x_{talairach} \leftarrow 0.9900x$$

$$y_{talairach} \leftarrow 0.9688y + 0.0460z$$

$$z_{talairach} \leftarrow -0.0485y + 0.9189z$$

**else if**  $z < 0$  **then**

$$x_{talairach} \leftarrow 0.9900x$$

$$y_{talairach} \leftarrow 0.9688y + 0.0420z$$

$$z_{talairach} \leftarrow -0.0485y + 0.839z$$

**end if**

---

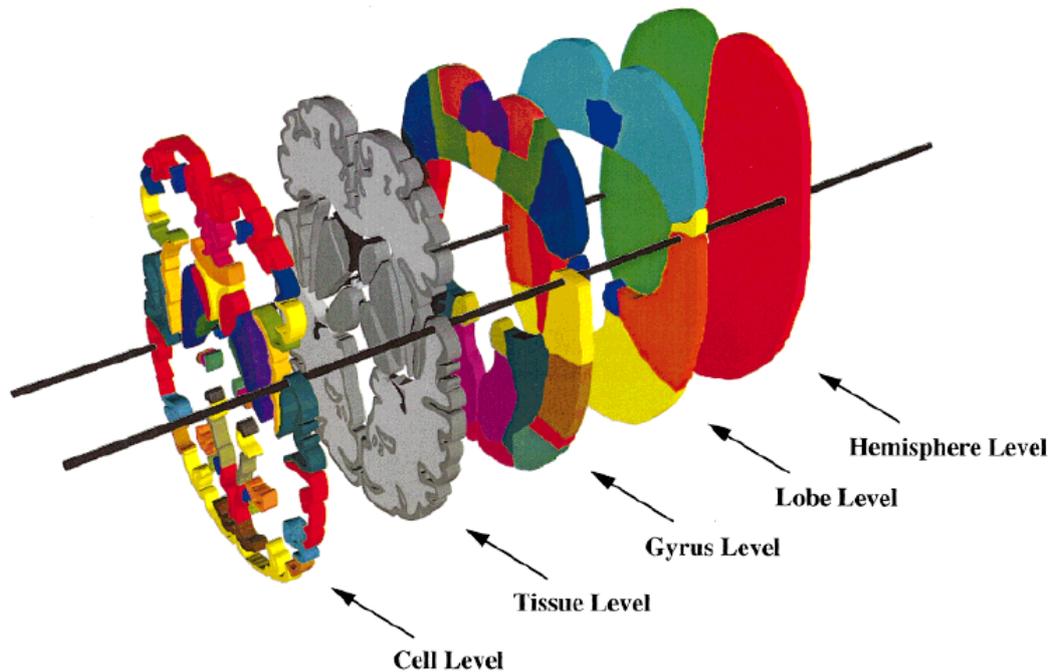


Figura 3.4: Níveis estruturais referentes ao atlas de Talairach. Adaptado de (Lancaster et al. 2000).

analisada, a granularidade da informação referente às regiões encontradas pode não ser tão alta. No exemplo apresentado não há nenhuma estrutura celular que seja correspondente com o ponto observado. Portanto, nessas situações é atribuído um asterisco (\*) como pode ser visualizado na tabela 3.1. Contudo, ainda é possível a classificação dos níveis remanescentes.

Nível	Estrutura
Hemisphere Level	Right Cerebrum
Lobe Level	Sub-lobar
Gyrus Level	Thalamus
Tissue Level	White Matter
Cell Level	*

Tabela 3.1: Regiões encontradas ao se acessar o atlas de acordo com o exemplo.

### 3.5 Considerações Finais

Neste capítulo foi apresentado o método proposto para caracterização das regiões diferentes entre neuroimagens de controle e paciente esquizofrenicos. Os resultados obtidos por essa metodologia envolvendo: redução de dimensão, classificadores estatísticos, segmentação de imagens e descrição das estruturas anatômicas são apresentados no capítulo 4.

# Capítulo 4

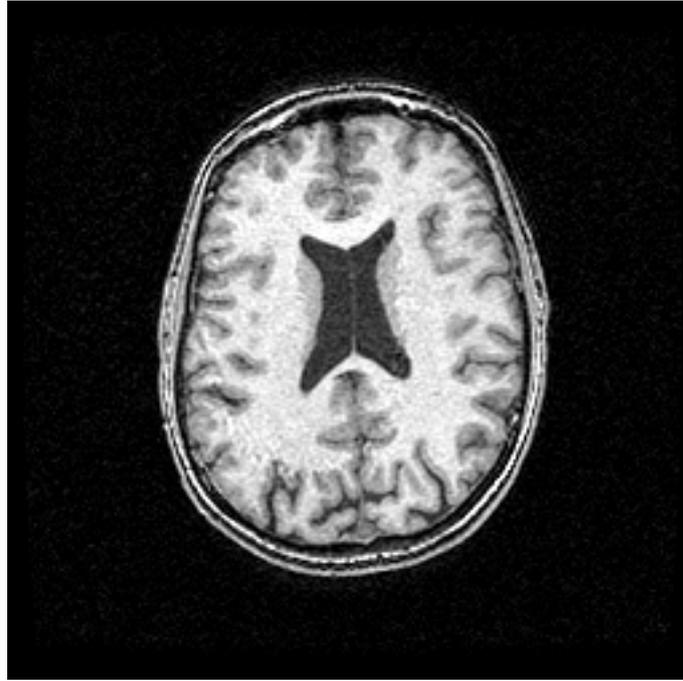
## Resultados

As técnicas descritas no capítulo anterior foram aplicadas às neuroimagens de pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis. Por conseguinte, foi utilizada a abordagem do SDM (PCA+MLDA) com o intuito de caracterizar as diferenças intraclasses, tal qual descrito na seção 4.2. Assim como a estatística univariada para identificar regiões que se distingam entre indivíduos, seção 4.3. Após isto, estas regiões divergentes foram segmentadas utilizando um limiar. Uma análise adicional é feita na seção 4.4 visando agrupar os *clusters* encontrados previamente. Os pontos encontrados são descritos em termos das regiões anatômicas compreendidas, na seção 4.5. Por fim, este processo foi avaliado fazendo-se uso da literatura, conforme descrito na seção 4.6.

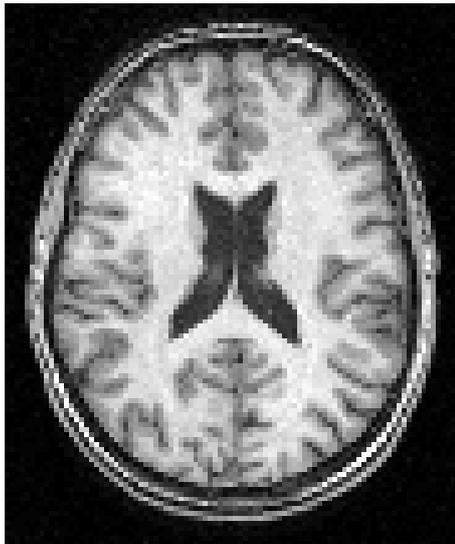
### 4.1 Banco de Imagens

Para ilustrar o desempenho da abordagem de extração de conhecimento, são apresentados os resultados obtidos com um banco de imagens composto por 68 imagens tridimensionais de ressonância magnética, sendo 25 controles e 43 pacientes diagnosticados previamente com esquizofrenia. Todas as imagens foram adquiridas usando o equipamento 1.5T *Philips Gyroscan S15-ACS MRI Scanner (Philips Medical Systems Eindhoven, The Netherlands)*, incluindo uma série contínua de 1.2mm de imagens coronais do cérebro inteiro, usando sequências rápidas de *T1-weighted* (TE = 9ms, TR = 30ms, ângulo 30°, campo de visão = 240mm e uma matriz de 256 × 256). Todas as imagens foram revisadas por um neuro-radiologista de ressonância magnética. A permissão ética para este estudo foi concedida pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

As imagens conforme foram adquiridas possuem 124 fatias cada, sendo 256 × 256 no corte axial. Pode-se dizer então que a dimensão é de 256 × 256 × 124. Após a etapa



(a) Imagem adquirida, sem nenhuma espécie de tratamento. Dimensão  $256 \times 256$ .



(b) Imagem depois de ser realizada a normalização pelo SMP. Porém, ainda com a presença de artefatos. Dimensão  $91 \times 109$ .



(c) Imagem após a remoção de artefatos. Dimensão  $91 \times 109$ .

Figura 4.1: Imagens referentes ao processo de normalização. A figura exibe a imagem após a sua aquisição (a). Depois de ser realizada a normalização e consequente redução de escala (b). Por fim mostra a imagem após a remoção dos artefatos (c). Nos experimentos realizados foram utilizadas apenas as imagens sem a presença de artefatos.

de pré-processamento a dimensão foi reduzida. As imagens foram redimensionadas para 91 fatias sendo  $91 \times 109$  no plano axial, ou seja, uma matriz  $91 \times 109 \times 91$  onde o tamanho dos *voxels* é  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ . Este processo foi realizado para as 68 amostras. As alterações ocorridas podem ser vistas na figura 4.1. As imagens resultantes foram utilizadas durante todo o processo de extração do conhecimento descrito neste trabalho e serão referenciadas neste texto como *imagens originais* para um melhor entendimento.

## 4.2 Identificação das características principais

Conforme descrito na seção 3.2, a primeira etapa deste trabalho é traçar o hiperplano que melhor separe as amostras em grupos diferentes. Para execução desta tarefa foi aplicado o SDM, descrito em maiores detalhes no capítulo 3. Em face disto, as amostras foram representadas conforme pede-se para a construção da matriz  $Z$ . Como cada imagem é um vetor  $N$ -dimensional, para  $N = 91 \times 109 \times 91 = 902629$ , ter-se-ão  $n$  linhas correspondendo a quantidade de amostras. É importante o fato de que a disposição das amostras deve respeitar a ordem relativa ao grupo em que se encontram. Assim, o intervalo compreendido de  $[1, 25]$  representa os controles, em contrapartida as imagens alocadas em  $[26, 68]$  fazem parte do grupo de pacientes.

Como visto em 3.2, a aplicação da redução de dimensão, através do PCA, traz grandes benefícios, visto que, o volume de dados é severamente reduzido proporcionando um melhor desempenho no processamento computacional. Adicionalmente, não há perdas de informação consideráveis, assim visando minimizar a incidência de ruído, é utilizada apenas a informação contida nos autovetores mais relevantes, isto é, os autovetores que sejam diferentes de zero. Estes autovetores constituem as características mais importantes do conjunto de imagens. A figura 4.2 exhibe as imagens reconstruídas com o autovetor mais relevante, ao se optar por utilizar outros autovetores serão obtidas outras características do conjunto de amostras.

O conjunto de treinamento é projetado no espaço do PCA e o resultado deste processo é fornecido ao MLDA para que seja realizada a classificação. Então, o conjunto de  $n$  amostras  $N$ -dimensionais é reduzido para  $n$  características discriminantes. Assim, é possível identificar a distância de qualquer imagem, representadas na forma de uma característica discriminante, para o hiperplano de separação, como é apresentado na figura 4.3.

Considerando-se os pontos identificados pelo MLDA, exibidos na figura 4.3, tem-se a premissa de que ao se afastar da fronteira entre ambos grupos a imagem deverá possuir um número maior de fatores que a caracterize de acordo com a grupo a que pertença. Por exemplo, supondo-se que o alargamento ventricular seja uma característica discriminante do grupo de pacientes, uma imagem identificada como paciente próxima à região de fronteira deverá apresentar um sistema ventricular

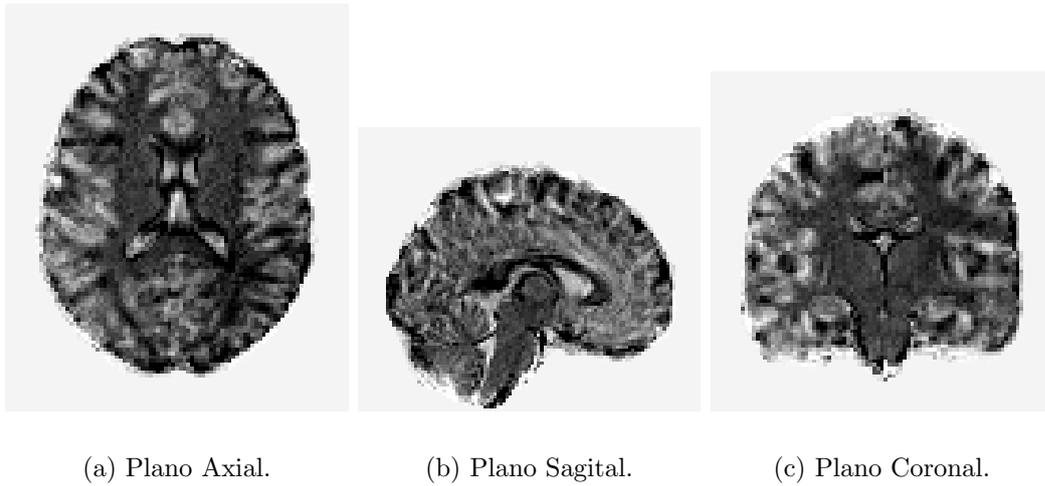


Figura 4.2: Imagem reconstruída com o autovetor mais relevante.

de tamanho reduzido em comparação a outra imagem classificada como paciente, porém mais distante do hiperplano de separação. Na figura 4.3 estão dispostos os pontos relativos às características encontradas pelo MLDA.

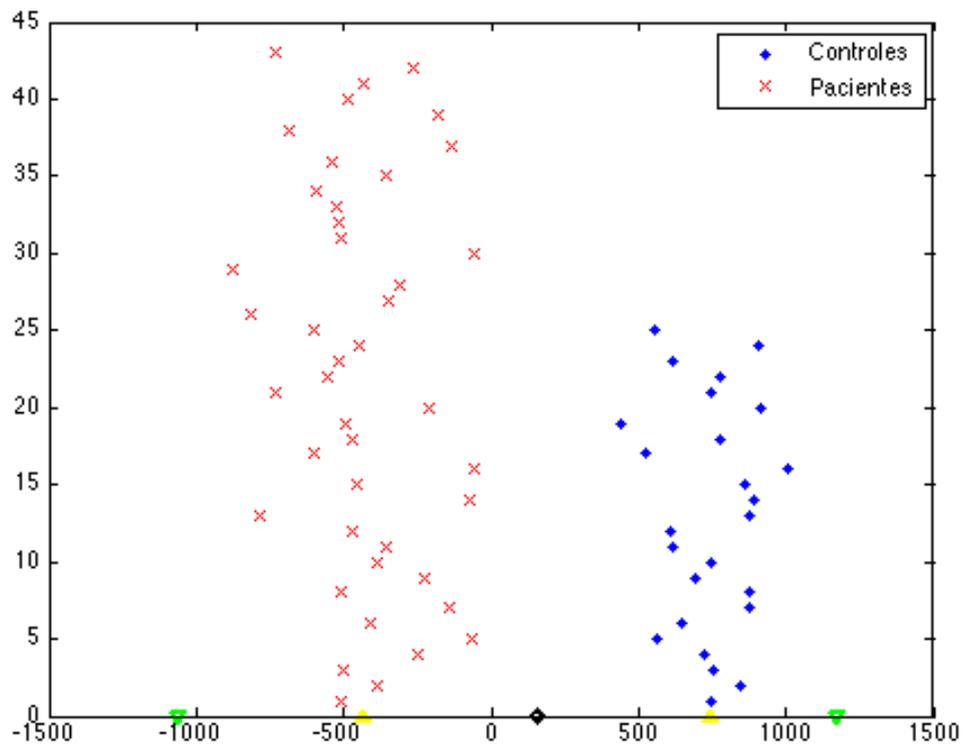


Figura 4.3: Projeção das *imagens originais* no espaço MLDA, após o processo de classificação.

Considerando o conjunto de amostras, constituído pelas *imagens originais*, o

MLDA conseguiu traçar um hiperplano que separa linearmente as amostras, como pode-se ver na figura 4.3 onde são apresentados os pontos obtidos para cada imagem

Ainda com base na figura 4.3, é possível identificar além dos pontos referentes às amostras também as médias locais assim como pontos extremos, descritos por  $-3\sqrt{\sigma_p}$  e  $+3\sqrt{\sigma_c}$ , correspondendo ao afastamento de três vezes o desvio padrão da região de fronteira, para os grupos pacientes e controles respectivamente. É importante ressaltar que estes pontos, referentes à média e desvio-padrão locais, foram obtidos através das características encontradas em cada grupo pelo MLDA, e a geração de novos pontos (além das imagens originais) visa a intensificação das características de cada grupo e consequente aumento de diferenças entre os pontos mais distantes ( $-3\sqrt{\sigma_p}$  e  $+3\sqrt{\sigma_c}$ ) entre si no espaço do MLDA (figura 4.3). Assim, ao se gerar modelos de imagem utilizando tais pontos, de acordo com o descrito no capítulo 3, a diferença entre as imagens reconstruídas por três vezes o desvio padrão irá possuir as maiores diferenças entre os grupos, isto pode ser visto na figura 4.4.

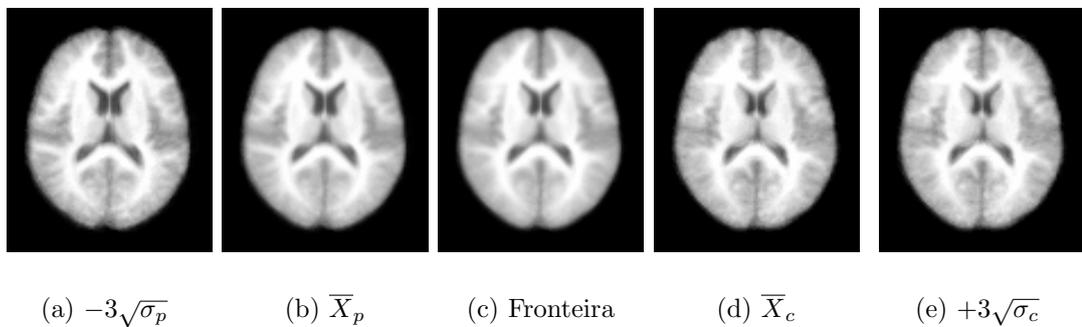


Figura 4.4: Imagens reconstruídas conforme os pontos gerados a partir do processo de classificação. Da esquerda para a direita, três desvios paciente (a), média local do grupo de pacientes (b), hiperplano de separação (c), média local do grupo de controles (d) e por fim o modelo de imagem três desvios controle (e).

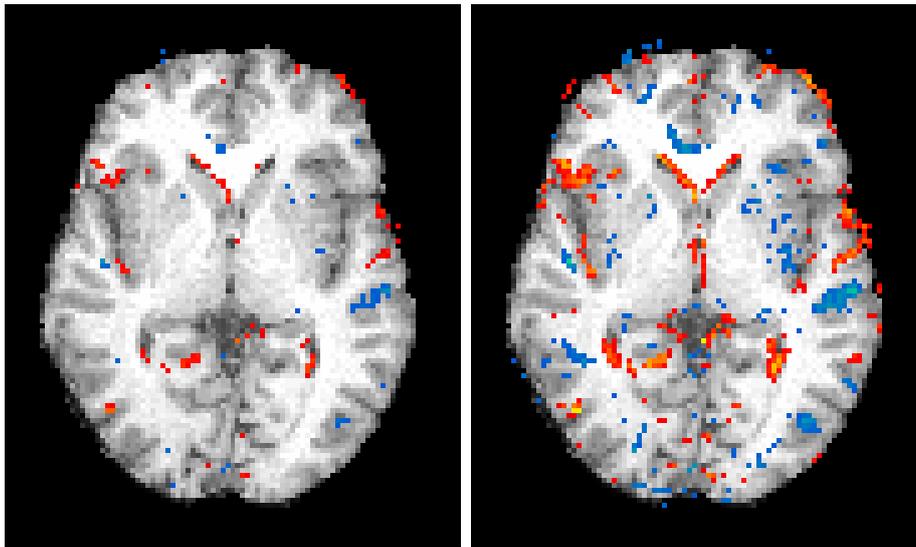
Na imagem da figura 4.4 pode-se identificar a ocorrência de alargamento ventricular, o que tem sido apontado, em numerosos estudos a respeito da esquizofrenia, como característica da doença. Assim, na imagem 4.4(a) estruturas como os ventrículos são maiores do que as mesmas estruturas na imagem 4.4(e). Contudo, a análise visual é difícil de se realizar, então buscou-se automatizar este processo. Para a obtenção destes pontos que sofrem determinada variação faremos o uso da estatística univariada (introduzida na seção 3.2.2), conforme descrito a seguir na seção 4.3.

### 4.3 Variações ponto-a-ponto

A seção 4.2 apresentou as imagens obtidas através da reconstrução dos pontos encontrados pelo MLDA, figura 4.4. Porém, é necessário quantificar as diferenças entre os extremos, ou seja, as diferenças entre as figuras 4.4(a) e 4.4(e). Adicionalmente,

a quantificação destas diferenças irá gerar uma medida de significância para cada ponto da imagem resultante deste processo, o que facilita a análise visual dos pontos distintos entre ambos os grupos.

Conforme descrito na seção 4.2, além de classificar as amostras, pode-se reconstruir imagens de acordo com as características discriminantes encontradas, o que irá intensificar as diferenças entre as imagens mais distantes no plano do MLDA. Tais imagens, referem-se à reconstrução de  $-3\sqrt{\sigma_p}$  e  $+3\sqrt{\sigma_c}$ , é possível visualizar como é maior o número de pontos distintos ao se comparar por exemplo com a diferença entre as médias locais, de acordo com a intensidade dos *voxels*, exibidos na figura 4.5. Além disso, vê-se que a incidência de pontos não ocorre em uma determinada localidade apenas.



(a) Diferenças relativas as imagens médias.

(b) Diferenças referentes aos extremos.

Figura 4.5: Variação do número de pontos divergentes entre as imagens médias (a) e modelos de imagens nos extremos de cada grupo  $-3\sqrt{\sigma_p}$  e  $+3\sqrt{\sigma_c}$  (b).

As imagens utilizadas durante a sequência deste trabalho referem-se as diferenças entre as imagens reconstruídas dos pontos mais distantes, visualizados na figura 4.5(b), pois, se caracterizam como a maximização das diferenças entre as amostras. Uma análise visual é fornecida na figura 4.6, onde é possível a identificação dos pontos divergentes nos planos axial, coronal e sagital. Todas estas diferenças foram obtidas ao se utilizar um limiar maior que  $\pm 3$  desvios de acordo com a equação 3.1. Esta medida é denominada como *effect size* e o resultado pode ser visto na figura 4.6.

A figura 4.6 apresenta as diferenças caracterizadas conforme o valor obtido na equação 3.1, para cada ponto sendo maior que três. É importante ressaltar que foi realizada uma análise bicaudal. Conseqüentemente, pontos vermelhos indicam

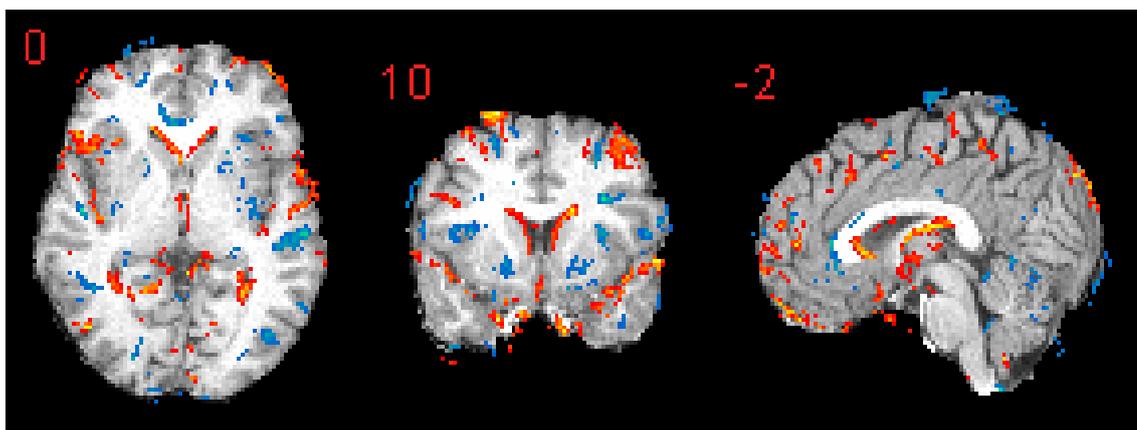


Figura 4.6: Pode-se verificar as diferenças encontradas sobrepostas em uma imagem de um controle saudável.

diferenças positivas em contrapartida, os azuis representam variações negativas. Os números na figura 4.6 indicam a fatia correspondente das imagens

Apesar de identificadas as regiões divergentes, faz-se necessário ainda uma descrição dos achados em termos de neuroanatomia. Para obter essa descrição é necessário extrair os pontos identificados como relevantes. Estes pontos foram agrupados em regiões utilizando *level sets* (seção 4.4) e o resultado obtido foi utilizado para acessar o atlas de Talairach, para obter uma descrição das estruturas cerebrais atingidas pelas variações (conforme é descrito na seção 4.5).

## 4.4 Determinação de regiões candidatas

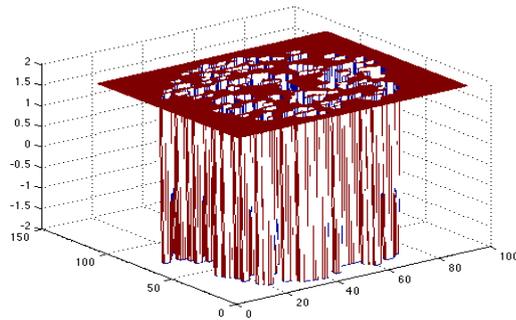
É sabido que a esquizofrenia se caracteriza por ser uma doença que apresenta transformações neuroanatômicas espacialmente difusas, ou seja, não está restrita a apenas uma região cerebral. Assim, as anomalias podem não estar em uma estrutura anatômica somente, mas em uma intersecção de estruturas, e isso ficará explícito nas regiões candidatas. Partindo deste conceito, foram aplicados os modelos deformáveis visando o agrupamento dos pontos (encontrados na seção 4.3) cuja localização seja próxima, este agrupamento irá constituir regiões que serão denominadas como regiões candidatas.

É necessário extrair os pontos de interesse através de segmentação de imagens. No entanto, esta análise requer uma abordagem mais complexa do que a técnica de limiar utilizada previamente (vista na figura 4.6), pois deseja-se obter relações espaciais entre os pontos de interesse. Portanto, neste trabalho optou-se por utilizar a técnica de *level sets* cuja capacidade de lidar com estruturas de formas complexas foi de grande importância para a correta extração das regiões de interesse.

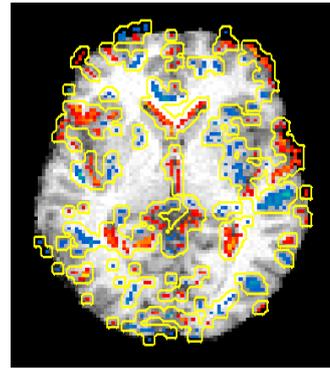
Nos experimentos a seguir a inicialização do modelo foram levados em consideração os dados estatísticos obtidos anteriormente. Com o intuito de verificar as similaridades espaciais utilizou-se o operador morfológico de dilatação nas regiões encontradas previamente. Então, foi aplicado um elemento estruturante quadrado de tamanho três, o qual está disposto da seguinte maneira,

$$el = \begin{vmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{vmatrix}.$$

É necessário realçar que a dilatação foi utilizada apenas na inicialização do contorno dos *level sets*. Assim, os limites de evolução do modelo permanecem obedecendo às alterações estatísticas descritas na seção 4.3. Consequentemente, pontos localizados próximos foram classificados como pertencentes à mesma região. A figura 4.7(b) exibe o contorno inicial após a aplicação da dilatação na imagem.



(a) Função  $\phi$  inicial.



(b) Contorno inicial na imagem

Figura 4.7: Exibição do contorno inicial após a dilatação da imagem. Hipersuperfície inicial (a). Contorno sobreposto na imagem (b).

As imagens utilizadas nos experimentos possuem três dimensões, porém para cada plano da imagem (coronal, sagital e axial) há respectivamente um número  $(x, y, z)$  de imagens em duas dimensões. Portanto, a segmentação foi aplicada apenas em duas dimensões, de maneira que a resultante será uma curva independente para cada fatia. No entanto, ao final, o resultado obtido terá a mesma dimensão das imagens adotadas, pois os resultados alcançados para cada fatia são agrupados.

Maiores detalhes sobre o método de segmentação utilizado estão descritos no capítulo 3. Um exemplo dos resultados obtidos com esta abordagem é apresentado na figura 4.8, onde é possível ver a evolução do modelo em três diferentes momentos, para uma fatia do corte axial.

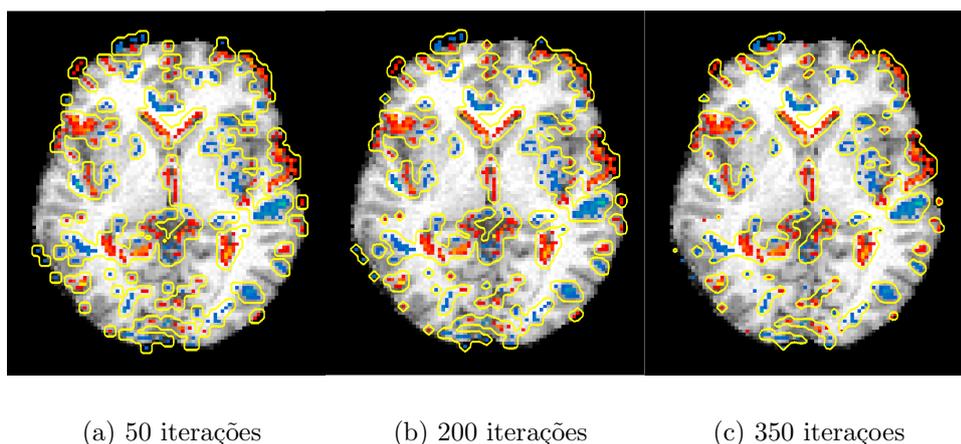


Figura 4.8: Evolução do contorno: primeiro para 50 iterações (a), com 200 iterações (b) e por fim, após convergir o que ocorreu com 350 iterações (c).

Ao se extrair os pontos de interesse, é necessário a tradução dessa informação relativa às coordenadas espaciais em uma imagem de ressonância magnética, para a descrição das regiões anatômicas constituídas por tais pontos. A tradução dos pontos obtidos nos experimentos descritos neste capítulo é apresentada na seção 4.5.

## 4.5 Identificação das regiões anatômicas

De acordo com as diferenças estatísticas encontradas previamente na seção 4.2 e 4.3, tem-se uma grande quantidade de informação. Os pontos indetificados como relevantes ao serem sobrepostos na imagem fornecem uma análise visual expressando em que estruturas foram encontradas variação. Contudo, necessitam ser expressos em termos mais relacionados ao domínio que se referem. Ou seja, como o intuito é explorar a informação contida em neuroimagens, de ambos os grupos estudados (controle e paciente), é necessário uma representação das estruturas cerebrais que possuam variações no conjunto de amostras.

Assim, após a obtenção os pontos que representam as diferenças entre as classes, deve-se identificar as regiões neuroanatômicas que compreendem estes pontos divergentes. De acordo com o processo de transformações das coordenadas do espaço MNI para o espaço do atlas de Talairach (descrito na seção 3.4), é possível essa representação. Aplicou-se então o limiar para a extração dos pontos de interesse e após isso foram identificadas as estruturas anatômicas. Este processo é descrito em maiores no detalhe do capítulo 3. A tabela seguinte (tabela 4.1) exhibe as regiões encontradas levando-se em consideração a imagem exibida na figura 4.6, analisando-se apenas o plano axial.

Hemisphere	Lobe	Gyrus	Tissue	Cell
Left Cerebrum	Limbic Lobe	PG	GM	BA 27
Left Cerebrum	Sub-lobar	Caudate	GM	Caudate Head
Left Cerebrum	Sub-lobar	Thalamus	GM	MB
Left Cerebrum	Sub-lobar	Third Ventricle	CSF	*
Right Cerebrum	Limbic Lobe	PG	GM	BA 30
Right Cerebrum	Sub-lobar	Caudate	GM	Caudate Head
Right Cerebrum	Sub-lobar	Clastrum	GM	*
Right Cerebrum	Sub-lobar	Lateral Ventricle	CSF	*
Right Cerebrum	Temporal Lobe	Extra-Nuclear	WM	*
Right Cerebrum	Temporal Lobe	STG	GM	BA 22

Tabela 4.1: Regiões anatômicas encontradas ao se utilizar a imagem exemplo. Os dados referem-se à figura 4.6. Ressalta-se que a informação aqui exibida está condensada, com o intuito de facilitar a compreensão.

Apesar de serem exibidas apenas as regiões referentes à fatia 37 que corresponde ao centro de massa da imagem no plano *axial*, tal processo foi aplicado em todas as fatias. Porém, a exibição de tamanho montante de informação tornaria a apresentação destes confusa em demorado o que prejudicaria a correta compreensão dos resultados aqui expostos.

Partindo das regiões encontradas na figura 4.6 tem-se as diferenças estatisticamente mais relevantes encontradas através da aplicação de técnicas estatísticas multivariada e univariada. Este processo foi aplicado para as diferenças obtidas na seção 4.3, além das regiões encontradas pelos *level sets* (seção 4.4). Para avaliar estes resultados usou-se trabalhos encontrados na literatura, conforme descrito na seção 4.6.

## 4.6 Avaliação dos resultados

Apesar de identificadas as estruturas anatômicas, além de regiões candidatas com base na informação oriunda da imagem, todavia, ainda faz-se necessário uma avaliação deste processo. Portanto, a fim de se obter um embasamento capaz de garantir a veracidade da informação aqui apresentada, os dados obtidos conforme a tabela 4.1 (aplicadas para as diferenças obtidas na seção 4.3 e seção 4.4), foram contrastados com os resultados alcançados por especialistas e disponíveis na literatura. A tabela 4.2 por sua vez, apresenta as referências utilizadas no processo de validação de uma maneira consolidada. Conforme a descrição da área cerebral que foi afetada pela desordem, foram classificados os trabalhos analisados.

Portanto, de posse das variações estatísticas encontradas nas imagens, tem-se a descrição de uma região (tabela 4.1 por exemplo). Baseado nisto foi calculada

Região afetada	Estudo
Lateral Ventricles	(Laurie et al. 2002; Shenton et al. 2001) (Harrison 2005; Sallet 2002; Vita et al. 2000) (Castro 2001; Elkis et al. 2001)
Third Ventricles	(Castro 2001; Sallet 2002; Shenton et al. 2001)
Fourth Ventricles	(Castro 2001; Sallet 2002; Shenton et al. 2001)
Temporal Lobe	(Laurie et al. 2002; Shenton et al. 2001) (Castro 2001)
Medial Temporal Lobe	(Shenton et al. 2001)
Amygdala	(Laurie et al. 2002)
Hippocampus	(Castro 2001; Laurie et al. 2002; Sallet 2002)
PG	(Castro 2001; Laurie et al. 2002; Sallet 2002)
STG	(Shenton et al. 1992; 2001)
Thalamus	(Laurie et al. 2002; Sallet 2002; Shenton et al. 2001)
Basal Ganglia	(Harrison 2005)
Frontal Lobe	(Laurie et al. 2002; Shenton et al. 2001)
Occipital Lobe	(Laurie et al. 2002; Sallet 2002; Shenton et al. 2001)
Parietal Lobe	(Laurie et al. 2002; Shenton et al. 2001) (Castro 2001; Honea et al. 2005)

Tabela 4.2: Alterações cerebrais provocadas pela esquizofrenia, de acordo com a literatura. É importante ressaltar que para a construção da tabela foi levado em consideração todos os diagnósticos que identificaram esquizofrenia, independente do estágio da doença.

a sensibilidade e sensibilidade do sistema. Neste processo utilizou-se como *gold standard* a tabela 4.2. Partindo-se deste ponto, tem-se as seguintes métricas:

**VP** , verdadeiros positivos, são as descrições encontradas na literatura.

**FP** , falsos positivos, descrições incoerentes com a literatura.

**VPD** , verdadeiros positivos distintos: número de itens do *gold standard* encontrados nas descrições referentes aos pontos divergentes.

**GS** , tamanho do conjunto representado pelo *gold standard*, neste caso valendo 14.

Além disso, é necessário esclarecer que não há negativos, visto que os pontos do *gold standard* representam apenas positivos, e não há diagnóstico oriundo da análise estatística, apenas pontos divergentes.

A partir desses dados, pode-se calcular a sensibilidade do sistema, ou seja, a taxa com que esta abordagem encontra os pontos contidos no *gold standard*, dada por  $VPD/GS$ . Adicionalmente, pode ser obtida a medida de selectividade, que significa o quão objetivo é o sistema, representada por  $VP/(FP + VP)$ . Desta forma, ao se medir a sensibilidade e a selectividade do sistema, são obtidos os índices descritos na tabela 4.3:

	VP	FP	VPD	GS	Sensitividade	Selectividade
Antes da dilatação	14,692	37,104	10	14	0,71	0,28
Após a dilatação	14,472	36,582	10	14	0,71	0,28

Tabela 4.3: Resultados referentes ambas abordagens aplicadas. A segunda linha exhibe os resultados alcançados com a segmentação utilizando limiar, em contrapartida a terceira linha exhibe os valores obtidos após a dilatação e aplicação dos modelos deformáveis.

De acordo com a tabela 4.3 é visto que, ao se aplicar a segmentação não há diferenças significantes nos índices VP e FP, ainda que se tenha reduzido o número de pontos devido a pontos descartados no processo de evolução do modelo deformável. Além disso, em ambos os casos a selectividade ficou ao redor de 0,28 enquanto as medidas de sensibilidade em 0,71. Logo, pode-se tirar a seguinte conclusão: 71% do *gold standard* foi encontrado nos resultados, adicionalmente 28% dos pontos gerados estão em conformidade com o *gold standard* adotado. Porém, é possível identificar uma medida local para a sensibilidade, isto é, para cada função *level set* é possível se realizar a análise conforme a tabela 4.3. Desta maneira, então, foram classificadas as regiões, e ordenadas conforme os níveis de sensibilidade. A tabela 4.4 apresenta a classificação das 10 regiões com maiores índices.

Além de estarem descritas na tabela 4.4, é possível a visualização das estruturas anatômicas nas imagens exibidas na figura 4.9. As imagens estão dispostas conforme foram classificadas quanto à sensibilidade, ou seja, da esquerda para a direita de cima para baixo, da mais *sensitiva* para a menos.

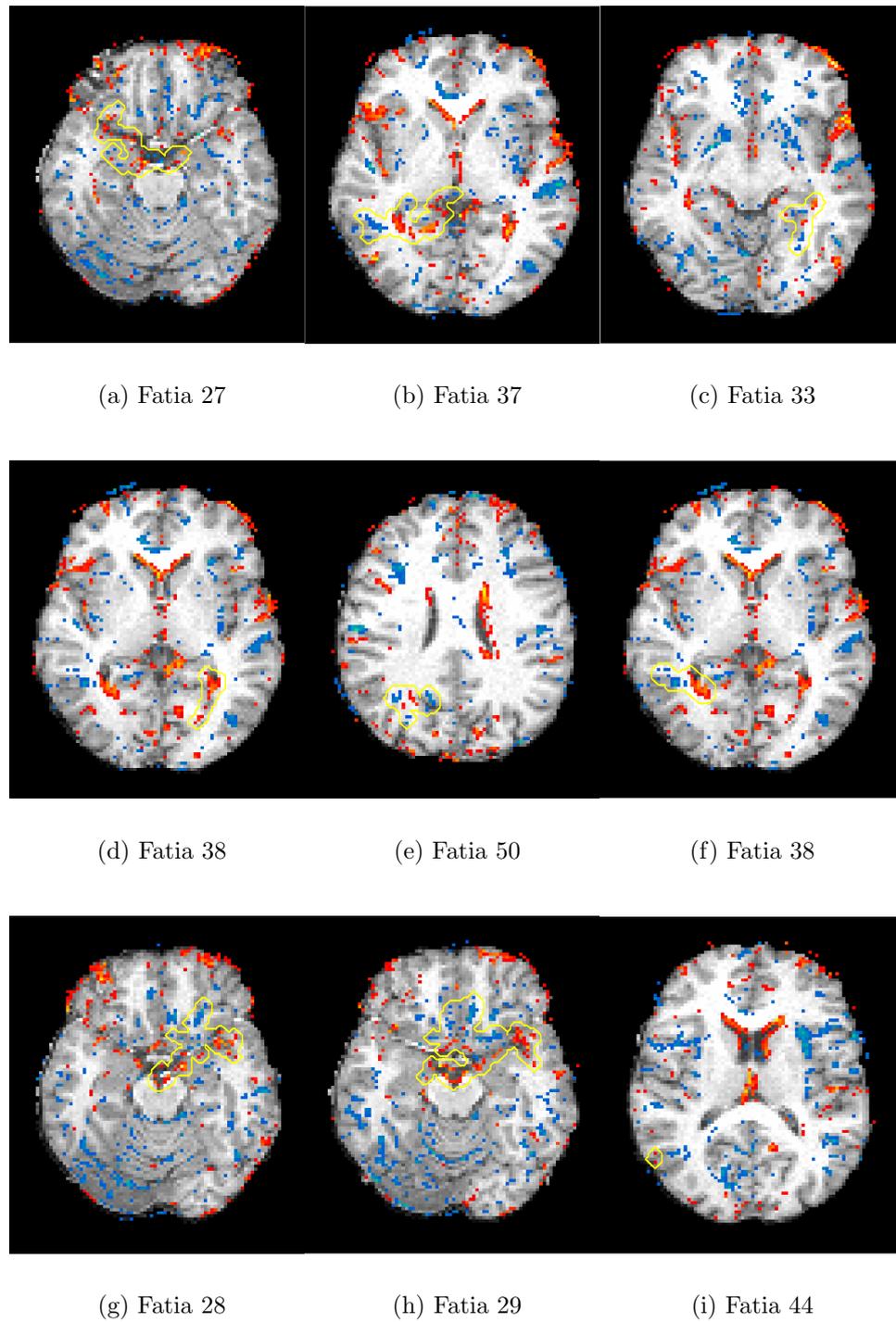
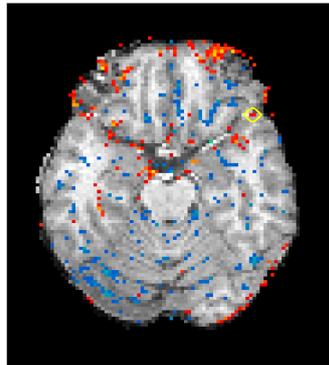


Figura 4.9: Imagens com maior índice de sensibilidade de acordo com a tabela 4.4.

Posição	Fatia	Sensitividade
1	27	0,36
2	37	0,36
3	33	0,29
4	38	0,29
5	50	0,29
6	38	0,29
7	28	0,29
8	29	0,29
9	44	0,22
10	27	0,22

Tabela 4.4: Regiões que apresentaram maior índice de sensibilidade local.



(j) Fatia 27

Figura 4.9: Continuação das imagens conforme a tabela 4.4.

## 4.7 Considerações Finais

Foram aplicados os métodos apresentados no capítulo 3 para a caracterização das estruturas alteradas com relação às neuroimagens utilizadas. Fazendo-se uso de duas técnicas de segmentação distintas: limiares e modelos deformáveis. Apesar do conjunto total obter resultados semelhantes em ambas abordagens, ao se aplicar os *level sets* pode-se obter índices de sensibilidade de regiões específicas (locais), portanto caracterizando estruturas que possam ser alvo de pesquisas futuras. Em contrapartida, na segmentação por limiar tem-se os pontos estatisticamente mais relevantes. Vale ressaltar ainda, que todo o processo ocorre de maneira automática, isto é, sem a necessidade de interação humana durante a realização da tarefa.



# Capítulo 5

## Discussão e conclusão

A primeira etapa deste trabalho foi realizar a normalização espacial das imagens, conforme descrito na seção 3.1. Se, por um lado, é necessário que todas as imagens tenham uma correlação espacial, ou seja, estejam sem variações de escala, rotação e translação para que se possa fazer uso de técnicas estatísticas comparando os *voxels* correspondentes, por outro lado, não há garantias de que não haja a introdução de ruídos neste processo. Para realizar a normalização foram aplicadas transformações afins lineares de 12 parâmetros. Consequentemente, não é possível garantir que sejam preservadas todas as características, medidas originalmente, na imagem em questão. Pois, como se tratam de medições de diferentes indivíduos, é esperado que existam variações nas estruturas e tamanhos cerebrais. Além disso, são obtidas divergências relacionadas à medição, as quais não se tem controle, por exemplo, movimentos do indivíduo durante a etapa de aquisição da imagem. Isto pode ser visto na seção 4.1. No entanto, é factível que apenas os indivíduos que se afastem muito da imagem referência, sofram grandes impactos nesta etapa. É importante ressaltar que, este processo é realizado de acordo com uma imagem referência, neste caso a imagem T1 da distribuição adotada do SPM correspondendo ao modelo do MNI, o qual se trata de uma imagem extremamente suavizada (média de 152 indivíduos). Adicionalmente, apenas as estruturas principais da imagem são levadas em consideração no processo de normalização, como por exemplo, as estruturas que compreendem o sistema ventricular. Logo, devido ao uso deste modelo, espera-se que sejam minimizadas as possíveis alterações nas amostras e consequentemente seja possível a aplicação desta técnica para realizar a normalização.

Deve-se ressaltar que este método de normalização espacial não alinha cada estrutura cortical exatamente, mas corrige as diferenças globais no cérebro, pois se a normalização fosse executada exatamente, todas as imagens pareceriam iguais e seria impossível identificar diferenças significantes (Ashburner and Friston 2000). Apesar disso, é imprescindível a realização da normalização destas imagens, pois em caso contrário não pode ser verificada as diferenças entre pontos, como é proposto neste trabalho. Entretanto, caso as amostras originais sejam muito diferentes do

modelo, as estruturas anatômicas serão alteradas durante a normalização. Então, pode-se ao invés de identificar as variações existentes entre as amostras, caracterizar as diferenças relativas ao processo de normalização. Neste caso, pode-se dizer que há uma linha tênue entre as variações originais nas imagens e as regiões alteradas durante a etapa de registro das imagens. No entanto, um classificador baseado no LDA como o utilizado, procura minimizar a variação intraclasse, em contrapartida, busca maximizar a variação interclasses. Consequentemente, o impacto de variações no processo de normalização é reduzido.

Apesar da esquizofrenia ter um diagnóstico de difícil execução, ou seja, ainda não existe uma maneira de fazer a correta separação entre as amostras, ao assumir apenas o conjunto de amostras utilizado, foi possível traçar um hiperplano que separou corretamente as amostras. Isto significa que se baseando nas amostras adotadas foi possível separá-las linearmente como pode ser visualizado na seção 4.2. No entanto, em futuras análises baseando-se nos conceitos aqui apresentados, podem ser necessários métodos que consigam realizar a separação onde não seja possível separar as classes linearmente, como a adoção, por exemplo, de classificadores não gaussianos.

Adicionalmente, a dimensão é reduzida ao se aplicar o PCA, tal fato pode contribuir para a incidência de ruídos, contudo, ao se utilizar apenas os autovetores que contêm a informação mais significativa (maiores que zero), o impacto da redução de dimensão é reduzido sobre os dados, de maneira que seja possível o uso desta abordagem. Além disso, é importante ressaltar a necessidade de se realizar tal procedimento para que seja viável a aplicação computacional da metodologia aqui proposta. Ou seja, cada imagem original representa um ponto em um espaço  $N$ -dimensional (para  $N$  o número de *voxels*, ou seja,  $N = 91 \times 109 \times 91 = 902629$ ) após a aplicação do PCA a dimensão é reduzida para  $n$  amostras de dimensão  $m$  (onde  $m = N - 1 = 67$ ) o conjunto de dados sofre assim uma drástica redução de tamanho, o que viabiliza o uso computacional. Então, este processo garante que os  $m$  principais componentes possam substituir as  $N$  variáveis do conjunto de amostras original, ou seja, tem-se reduzido o conjunto de amostras original para um conjunto de dados consistindo em  $n$  medidas de  $m$  componentes principais (Kitani et al. 2006).

Neste trabalho, utilizou-se um número muito menor de imagens em relação aos *voxels*, assim é possível que o ponto definido como característica mais discriminante não seja a que separa melhor as amostras. Além disso, para um novo conjunto de amostras, tal característica pode não realizar a separação das classes. Este problema, conhecido por problema da dimensionalidade, teria seu impacto reduzido caso o número de amostras fosse próximo ao de padrões (características), isto é, se o número de imagens não fosse muito diferente do número de *voxels*. Porém, em um ambiente real é inviável a obtenção de um número tão alto de dados amostrais, principalmente em se tratando de imagens de ressonância magnética sobre determinada patologia. Adicionalmente, é possível mensurar através de erros estatísticos a representatividade do ponto encontrado pelo classificador, contudo, o foco deste trabalho é buscar por regiões neuroanatômicas na imagem, assim não foram aplicados tais testes. Po-

rém, para refinamento e aplicações futuras deste método, aqui apresentado, faz-se necessário a utilização de tais métricas.

Partindo do conceito de que este trabalho se baseia na análise multivariada, executada pelo SDM (PCA+MLDA), a saída desta abordagem será analisada através dos modelos de imagem criados. O SDM consiste em um classificador de dois estágios que reduz a dimensionalidade das imagens e extrai informação discriminante (Kitani et al. 2006). Assim, se optou por gerar um modelo de imagem para cada grupo, intensificando a distância deste ponto para o hiperplano de separação, descrito na seção 4.2. Porém, para analisar a relevância dos pontos criados nesta imagem modelo não se pode realizar os testes de média, como por exemplo o teste *t de Student*, pois os  $p$  valores são referentes à análises de variáveis médias, o que inviabilizou o seu uso nesse trabalho. Isto é, tais índices são construídos com referência à análises de distribuições normais, baseando na média da distribuição, assim, para a aplicação seria necessário um *teste de médias corrigido* ou alguma abordagem similar. No entanto, para contornar este problema aplicou-se um limiar simples para geração das diferenças, este limiar foi definido conforme a análise do *effect size* gerado, seção 4.3. Porém, como se pode observar, esta é uma limitação do trabalho, ainda que se possa restringir os pontos conforme a relevância, faz-se necessário a adoção de técnicas mais precisas para definição do ponto de corte. Contudo, ainda é possível se realizar a análise visual (resguardando as possíveis imprecisões) através da figura 4.6, o que foi suficiente para identificar os pontos de interesse, necessários para caracterizar alguma estrutura anatômica, onde recai o objetivo deste trabalho.

Estas regiões caracterizadas pela medida de *effect size* podem ser entendidas como as regiões que apresentam as principais diferenças entre as classes, pois foram obtidas através dos pontos utilizados pelo classificador para realizar a tarefa de classificação. Adicionalmente, através da análise univariada é possível identificar o que foi analisado na aplicação da análise multivariada, visto que não se tem uma maneira direta de identificar os pontos que foram referenciados como discriminantes. Consequentemente, a caracterização da região de interesse do método de segmentação é constituída por tais pontos discriminantes. Além de, poderem ser usados como conhecimento *a priori* para a inicialização do contorno.

A utilização destes pontos para iniciar o modelo deformável, conforme exibido na figura 4.6, resultou em uma degradação do método. Pois a superfície deformável é inicializada dentro do objeto de interesse e assim ao evoluir transpõe os limites destas regiões, se comprimindo até desaparecer. Por este motivo, antes de se aplicar os modelos deformáveis, utilizou-se um limiar, de maneira que todos os pontos foram considerados e analisados conforme a literatura. Contudo, voltando-se a hipótese de que a esquizofrenia pode atuar em intersecções entre áreas afetadas, após a análise dos pontos estatisticamente relevantes, utilizou-se morfologia matemática para buscar tais intersecções. O elemento estruturante foi definido de maneira empírica, apenas através de análise visual, pois a maneira que ocorre a dilatação não é essencial neste trabalho.

A segmentação através dos modelos deformáveis foi realizada conforme os parâmetros apresentados no capítulo 4. No entanto, o número de iterações foi fixado conforme uma análise visual do desempenho, durante a realização dos experimentos. Assim, para definir o número de iterações (350), foi verificado um ponto onde se acreditou compreender a maioria das estruturas de interesse. Este número foi utilizado em todas as fatias da imagem. A definição do número de iterações de maneira automática é um processo complexo como pode ser visto em (Das and Banerjee 2004), assim neste trabalho optou-se por não realizá-lo pois aumentaria a complexidade do trabalho. Além do mais, o número definido demonstrou ser eficaz para se realizar a análise desejada, ao se considerar o conjunto de amostras adotado.

Um outro fator que dificulta a definição do número de iterações é o fato das regiões serem fragmentadas, o que ocasiona a separação da hipersuperfície em diversos contornos no plano da imagem. Assim, cada um destes contornos acaba possuindo características próprias, isto é, nos contornos que estejam sobre regiões maiores, ou seja, nas regiões que possuam maiores áreas, o número de iterações necessário vai ser maior. Em contrapartida ao manter-se o mesmo número para as regiões menores, o contorno irá se contrair até desaparecer. Porém, em trabalhos futuros, acreditamos que seja necessário definir as iterações de uma maneira mais robusta.

Fazendo-se uso da análise de discriminantes lineares, foram obtidas diferenças espaciais entre os grupos. Então, aplicou-se *level sets* para extração e após isso calculado o índice de sensibilidade e selectividade do sistema. O índice de sensibilidade refere-se à quantidade de pontos encontrados que condizem com o conhecimento existente, por meio da literatura. Em contrapartida, a medida de selectividade refere-se a quão preciso é o sistema, ou seja, de todos os pontos encontradas quais são realmente relevantes à análise realizada. É importante ressaltar que foi realizado um processo de validação conforme trabalhos disponíveis na literatura. Obviamente, em extensões deste trabalho será necessário realizar um processo mais eficiente, como validação por especialistas na área.

Com base nos valores obtidos 0,71 e 0,28 para sensibilidade e selectividade respectivamente, pode-se concluir que se trata de uma abordagem promissora, pois de todos os pontos encontrados na literatura, 71% estão cobertos no sistema, além disso, 28% das diferenças levantadas são condizentes com a literatura. Ao se refinar mais o conhecimento utilizado como *gold standard*, acreditamos ser possível obter resultados mais apurados. Um outro ponto de vista é referente aos pontos encontrados não cobertos pela literatura, pois seria necessário a análise de especialistas para os classificar como ruído ou regiões candidatas. Além disso, todo o processo é realizado sem interação humana, o que pode auxiliar especialistas a encontrar regiões específicas que, de acordo com a base de dados, apresentem uma variação. Executando este procedimento de maneira mais rápida.

Extensões dessa metodologia podem ser desenvolvidas para verificar por exemplo, o impacto de determinado tratamento na população estudada. Inclusive, diferentes estágios da doença podem ser utilizados com o objetivo de mapear a evolução da

doença, ou identificar como é feita a propagação das estruturas afetadas assim pode-se obter medidas de sensibilidade e selectividade locais, visando um diagnóstico mais precoce, o que pode aumentar a eficácia do tratamento.

Uma importante lacuna deste trabalho relaciona-se à descrição das estruturas encontradas. Apesar de serem identificadas as estruturas que são variantes entre as populações analisadas, todavia é necessário uma descrição mais formal, por meio de uma ontologia. Então, ao se formalizar as relações espaciais existentes no sistema cerebral, adicionando conhecimento sobre esquizofrenia, pode-se definir uma ontologia da imagem representando este domínio. O resultado esperado após a extensão da abordagem proposta aqui, será uma base de conhecimento onde deverá ser possível validar determinadas hipóteses. Partindo-se dos dados da imagem até a representação da estrutura afetada, assim como o processo inverso, ter uma hipótese e verificar a sua consistência de acordo com uma base de imagens.

Adicionalmente, essa metodologia pode ser estendida para analisar apenas os resultados de estruturas definidas, como por exemplo verificar alterações no ventrículo lateral, de maneira similar ao realizado em (Puri et al. 2001). Porém, com a vantagem de ser um processo automático, ainda com a possibilidade de se amplificar as diferenças, visto que são utilizados modelos de imagens gerados através de características diferentes entre os grupos.

Este trabalho tem duas importantes contribuições: a primeira é a inicialização do modelo deformável, realizada de maneira automática, a segunda refere-se à descrição das regiões diferentes entre os grupos analisando apenas os dados da imagem.

Conclui-se que este trabalho encontrou diferenças espacialmente difusas entre as amostras de pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis, de maneira automática. A extração dos pontos diferentes entre os grupos está respaldada pela literatura em 71% conforme os trabalhos adotados para servir de *gold standard*. Adicionalmente, é uma etapa para a construção de uma base de conhecimento, contendo definições das relações espaciais entre as diferentes estruturas cerebrais, para auxílio de especialistas no tratamento e na investigação de características da esquizofrenia.



# Referências Bibliográficas

- Rolf Adams and Leanne Bischof. Seeded region growing. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 16:641–647, 1994.
- Stefan Arnborg, Ingrid Agartz, Håkan Hall, Erik Jönsson, Anna Sillén, and Göran Sedvall. Data mining in schizophrenia research - preliminary analysis. *Lecture notes in computer science*, 2431:27–38, 2002.
- John Ashburner and Karl J. Friston. Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage*, 11:805–821, 2000.
- Débora Bassitt, Mario Neto, Cláudio Castro, and Geraldo F. Bussato. Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1: 58–62, 2007.
- Matthew Brett, Ingrid S. Johnsrude, and Adrian M. Owen. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews*, 3:243–249, 2002.
- Mathias Butenuth. Segmentation of imagery using network snakes. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36:1–6, 1999.
- Vicent Caselles. Geometric models for active contours. *Image Processing*, 3:9–12, 1995.
- Vicent Caselles, Ron Kimmel, and Guillermo Sapiro. Geodesic active contours. *International Journal of Computer Vision*, 22:61–79, 1997.
- C. C Castro. Ressonancia magnetica na esquizofrenia, um estudo morfometrico. *Radiol Bras*, 34(3):141–144, 2001.
- Laurent D. Cohen. On active contour models and balloons. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 53:211–218, 1989.
- Laurent D. Cohen and Isaac Cohen. Finite element methods for active contour models and balloons for 2D and 3D images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 15:1131–1147, November 1993.
- Pierre Comon. Independent component analysis, a new concept? *Signal Processing*, 36:287–314, 1994.
- T.F. Cootes and C.J.Taylor. Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision. In *Proc. SPIE Medical Imaging*, 2001.

- T.F. Cootes and C.J. Taylor. Statistical models of appearance for computer vision. Technical report, University of Manchester, 2004.
- B. Das and S. Banerjee. Inertial snake for contour detection in ultrasonography images. In *IEE Proc.-Visual Image Signal Processing*, 2004.
- Benoit M. Dawant and Alex P. Zijdenbos. *Handbook of Medical Imaging*, volume 2. SPIE Press, 2000.
- Helio Elkis, Luci Kimura, Luciana M. Nita, and Maria Cristina R. Grilli Tissot. Neuroimagem estrutural e psicopatologia: sintomas positivos e negativos e dilatação ventricular na esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23:19–23, 2001.
- Bruce Fischl, Martin I. Sereno, Roger B.H. Tootell, and Anders M. Dale. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8:272–284, 1999.
- James Ford, Li Shen, Fillia Makedon, Laura A. Flashman, and Andrew J. Saykin. Combining structural and functional features for classification of schizophrenia. Technical report, DEVLAB-FMRI, 2002.
- K. Fukunaga. *Introduction to statistical pattern recognition*. Boston Academic Press, 1990.
- G. Giraldi, E. Strauss, and A. Oliveira. Dual-t-snakes model for medical imaging segmentation. *Pattern Recognition Letters*, 24:993–1003, 2003.
- Gilson Antonio Giraldi. *T-Snakes Duais e Inicialização de Modelos Deformáveis*. PhD thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2000.
- Polina Golland, W. Eric L. Grimson, and Ron Kikinis. Statistical shape analysis using fixed topology skeletons: corpus callosum study. *International Conference on Information Processing and Medical Imaging*, 1613:382–387, 1999.
- Polina Golland, W. Eric L. Grimson, Martha E. Shenton, and Ron Kikinis. Detection and analysis of statistical differences in anatomical shape. *Medical Image Analysis*, 9:69–86, 2005.
- Rafael C. Gonzalez and Richard E. Woods. *Digital Image Processing*. Prentice Hall, 2002.
- John Yannis Goulermas, Andrew H. Findlow, Christopher J. Nester, David Howard, and Peter Bowker. Automated design of robust discriminant analysis classifier for foot pressure lesions using kinematic data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52:1549–1562, 2005.
- Paul J. Harrison. The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain Oxford Journals*, 122:593–624, 2005.

- Kevin P. Hinshaw, Russ B. Altman, and James F. Brinkley. Shape-based models for interactive segmentation of medical images. *Image processing*, 2434:771–780, 1995.
- R Honea, T. J Crow, D Passingham, and C. E Mackay. Regional deficits in brain volume in schizophrenia:a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162:2233–2245, 2005.
- Chen Houjin and Yan Baozong. A dynamic interactive segmentation for medical images. *Signal Processing Proceedings*, 2:894–897, August 2000.
- Yuxiao Hu, Dalong Jiang, Shuicheng Yan, Lei Zhang, and Hongjiang zhang. Automatic 3d reconstruction for face recognition. In *Proceedings of the Sixth IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition (FGR'04)*, 2004.
- Aapo Hyvärinen and Erkki Oja. Independent component analysis: Independent component analysis: Independent component analysis: Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Networks*, 13(4-5):411–430, 2000.
- Madiha J. Jafri and Vince D. Calhoun. Functional classification of schizophrenia using feed forward neural networks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 22: 6631–6634, 2006.
- Anil K. Jain, Robert P.W. Duin, and Jianchang Mao. Statistical pattern recognition: A review. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22(1):4–37, January 2000.
- Jirí Jan. *Medical Image Processing, Reconstruction and Restoration*. CRC Press, 2006.
- M. Jenkinson, M. Pechaud, and S. Smith. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In *Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, 2005.
- Yinpeng Jin, Andrew Laine, and Celina Imielinska. An adaptive speed term based on homogeneity for level-set segmentation. *Proceedings of SPIE Medical Imaging Conference*, 4684:383–390, 2002.
- Richard A. Johnson and Dean W. Wichern. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. Prentice Hall, 2007.
- Edson Amaro Júnior and Helio Yamashita. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23:2–3, 2001.
- T. Kapur, E. Grimson, W. Wells, and R. Kikinis. Segmentation of brain tissue from magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1:109–127, 1996.
- Michael Kass, Andrew Witkin, and Demetri Terzopoulos. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1:321–331, 1988.

- Edson C. Kitani, Carlos E. Thomaz, and Duncan F. Gillies. A statistical discriminant model for face interpretation and reconstruction. *SIBGRAPI*, 1:247–254, 2006.
- Edson Caoru Kitani. Análise de discriminantes lineares para modelagem e reconstrução de imagens de faces. Master’s thesis, Centro Universitário da FEI, 2007.
- Cai kou Chen and Jing yu Yang. Enhanced two-dimension scatter difference discriminant analysis for face recognition. In *Fourth International Conference on Fuzzy Systems and Knowledge Discovery*, 2007.
- M. Kubicki, M. Shenton, D. Salisbury, Y. Hirayasu, K. Kasai, R. Kikinis, F. Jolesz, and R. McCarley. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*, 17:1711–1719, 2002.
- JL Lancaster, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, and Fox PT. Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10(3):120–31, 2000.
- Stephen M. Laurie, Heather C. Whalley, Suheib S. Abukmeil, Julia N. Kestelman, Patrick Miller, Jonathan J.K. Best, David C.G. Owens, and Eve C. Johnstone. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 181:138–143, 2002.
- Chunming Li, Chenyang Xu, Changfeng Gui, and Martin D. Fox. Level set evolution without re-initialization: A new variational formulation. *Computer Vision and Pattern Recognition*, 1:430–436, 2005.
- Ravikanth Malladi, James A. Sethian, and Baba C. Vemuri. Shape modeling with front propagation: a level set approach. *Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 17(2):158–175, 1995.
- John Martin, Alex Pentland, and Ron Kikinis. Shape analysis of brain structures using physical and experimental modes. Technical report, M.I.T. Media Laboratory Perceptual Computing, 1994.
- Tim McInerney and Demetri Terzopoulos. Deformable models in medical image analysis: A survey. *Medical Image Analysis*, 1:91–108, 1996.
- Tim McInerney and Demetri Terzopoulos. T-snakes: Topology adaptive snakes. *Medical Image Analysis*, 4:73–91, 2000.
- Andrea Mechelli, Cathy J. Price, Karl J. Friston, and John Ashburner. Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1:105–113, 2005.
- K. T. Mueser and S. R. McGurk. Schizophrenia. *Lancet*, 363:2063–2072, 2004.
- S.D. Olabarriaga and A.W.M. Smeulders. Interaction in the segmentation of medical images: A survey. *Medical Image Analysis*, 5:127–142, 2001.

- Antonio Oliveira, Saulo Ribeiro, Ricardo Farias, Claudio Esperanca, and Gilson Giraldi. Loop snakes: Snakes with enhanced topology control. *Computer Graphics and Image Processing, XVII Brazilian Symposium on (SIBGRAPI'04)*, 1:364–371, 2004.
- Dzung L. Pham, Chenyang Xu, and Jerry L. Price. A survey of current methods in medical image segmentation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2: 315–338, January 1998.
- Hilleke E. Hulshoff Pol, Hugo G. Schnack, Madelief G.B.C. Bertens, Neeltje E.M. van Haren, Ingeborg van der Tweel, Wouter G. Staal, Wim F.C. Baaré, and René S. Kahn. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159:244–250, 2002.
- S. James Press. *Applied Multivariate Analysis*. Holt, Rinehart and Winston, Inc., 1972.
- Basant K. Puri, Sam B. Huntoon, Nadeem Saeed, Angela Oatridge, Joseph V. Hajnal, Leslie-Jane Duncan, Murray J. Chapman, Thomas R.E. Barner, Graeme M. Bydder, and Eileen M. Joyce. A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image segmentation and sub-voxel registration. *Psychiatry Research*, 106:141–150, 2001.
- Stuart Russell and Peter Norvig. *Artificial Intelligence*. Elsevier, 2 edition, 1995.
- P. C Sallet. *As Esquizofrenias segundo a Classificação das Psicoses Endógenas de Karl Leonhard e sua Correlação com Imagens Cerebrais por meio de Ressonância Magnética (MRI)*. PhD thesis, Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, 2002.
- Thomas E. Schlaepfer, Gordon J. Harris, Allen Y. Tien, Luon W. Peng, Seong Lee, Elizabeth B. Federman, Gary A. Chase, Patrick E. Barta, and Godfrey D. Pearlson. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151:842–848, 1994.
- Bernhard Schölkopf, Alexander Smola, and Klaus-Robert Müller. Nonlinear component analysis as a kernel eigenvalue problem. *Neural Computation*, 10(5):1299–1319, 1998.
- Lynn D. Selemon, Joel E. Kleinman, Mary M. Herman, and Patricia S. Goldman-Rakic. Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *Am J Psychiatry*, 159:1983–1991, 2002.
- J.A. Sethian. Level set methods: An act of violence - evolving interfaces in geometry, fluid mechanics, computer vision and materials sciences. Technical report, Cambridge University, 1997.
- Mehmet Sezgin and Bülent Sankur. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. *Journal of Electronic Imaging*, 13:146–165, 2004.

- M. Shenton, K Kikinis, F. A Jolesz, S. D Pollak, M LeMay, C. G Wible, H Hokama, J Martin, D Metcalf, and M. Coleman. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia, a quantitative magnetic resonance review. *The New England Journal of Medicine*, 327(9):604–612, 1992.
- Martha E. Shenton, Chandlee C. Dickey, Melissa Frumin, and Robert W. McCarley. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49:1–52, 2001.
- Pannagadatta K. Shivaswamy and Tony Jebara. Permutation invariant svms. In *Proceedings of the 23rd International Conference on Machine Learning*, 2006.
- S.M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.
- Milan Sonka, Vaclav Hlavac, and Roger Boyle. *Image Processing, Analysis, and Machine Vision*. Thomson, 2008.
- Marko Subasic, Domagoj Kovacevic, and Sven Loncaric. Segmentation of abdominal aortic aneurysm using deformable models. Technical report, Faculty of Electrical Engineering and Computing, University of Zagreb, 2000.
- Jasjit S. Suri, Kecheng Liu, Sameer Singh, Swamy N. Lazminarayan, Xiaolan Zeng, and Laura Reden. Shape recovery algorithms using level sets in 2-D/3-D medical imagery: A state-of-the-art review. *IEEE Transactions on Information Technology in Medicine*, 6(1):8–28, March 2002.
- D.L. Swets and J.J. Weng. Using discriminant eigenfeatures for image retrieval. *IEEE Transactions Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 18:831–836, 1996.
- Muhammad Atif Tahir and Ahmed Bouridane. Novel round-robin tabu search algorithm for prostate cancer classification and diagnosis using multispectral imagery. *IEEE Transactions on information technology in biomedicine*, 10:782–793, 2006.
- Jean Talairach and Pierre Tournoux. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain 3-Dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*. New York: Ed. Thieme, 1988.
- T.F.Cootes and C.J.Taylor. Active shape models - "Smart Snakes". In *Vision Conf. 92*, pages 266–275, 1992.
- T.F.Cootes, C.J.Taylor, D.H.Cooper, and J.Graham. Active shape models - their training and application. *Computer Vision and Image Processing*, 61(1):38–59, January 1995.
- Christian Thies, Marcel Schmidt Borreda, Thomas Seidl, and Thomas M. Lehmann. A classification framework for content-based extraction of biomedical objects from hierarchically decomposed images. *Image Processing*, 5371:90–98, 2006.
- Carlos E. Thomaz, Duncan F. Gillies, and Raul Q. Feitosa. A new covariance estimate for bayesian classifiers in biometric recognition. *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, 14(2):214–223, 2004.

- Carlos E. Thomaz, Fabio L.S. Duran, Geraldo F. Bussato, Duncan F. Gillies, and Daniel Rueckert. Multivariate statistical differences of mri samples of the human brain. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 29:95–106, 2007.
- Carlos Eduardo Thomaz, Edson Caoru Kitani, and Duncan Fyfe Gillies. A maximum uncertainty lda-based approach for limited sample size problems - with application to face recognition. *SIBGRAPI*, 1:89–96, 2005.
- C.E. Thomaz, J.P. Boardman, S. Counsell, D.L.G. Hill, J.V. Hajnal, A.D. Edwards, M.A. Rutherford, D.F. Gillies, and D. Rueckert. A multivariate statistical analysis of the developing human brain in preterm infants. *Image and Vision Computing*, 25:981–994, 2006.
- V. Vapnik. *The nature of statistical learning theory*. Springer-Verlag, 2005.
- Antonio Vita, Massimiliano Dieci, Carlo Silenzi, Fernando Tenconi, Gian Marco Giobbio, and Giordano Invernizzi. Cerebral ventricular enlargement as a generalized feature of schizophrenia: a distribution analysis on 502 subjects. *Schizophrenia Research*, 44:25–34, 2000.
- Ross T. Whitaker. A level-set approach to 3D reconstruction from range data. *The International Journal of Computer Vision*, 29(3):203–301, October 1998.
- M. Wilke, C. Kaufmann, A. Grabner, B. Pütz, T.C. Wetter, and D.P. Auer. Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *Neuroimage*, 13:814–824, 2001.
- I.C. Wright, T. Sharma, Z.R. Ellison, P.K. McGuire, K.J. Friston, M.J. Brammer, R.M. Murray, and E.T. Bullmore. Supra-regional brain systems and the neuropathology of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 9:366–378, 1999.
- Chenyang Xu, Dzung L. Pham, and Jerry L. Price. *Image Segmentation Using Deformable Models*. SPIE Press, 2000.
- Leonid Zhukov, Zhaosheng Bao, Igor Guskov, John Wood, and David Breen. Dynamic deformable models for 3D MRI heart segmentation. *Proceedings of SPIE Medical Imaging*, 4684:1398–1405, 2002.



# Apêndice

Os parâmetros utilizados para a aplicação dos *level sets*, são os seguintes:

<i>Kernel</i> Gaussiano	$\sigma = 1$
Delta de Dirac	$\delta = 1,5$
Energia interna	$\mu = 0,0005$
Comprimento da curva	$\lambda = 1$
Área da região	$\alpha = 5$