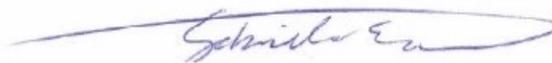


**Análise de Textura em Imagens Cerebrais: aplicações em
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, Epilepsia Mioclônica
Juvenil, Doença de Machado-Joseph, Déficit Cognitivo Leve e
Doença de Alzheimer**

Márcia Silva de Oliveira

Este exemplar corresponde à redação
final da Tese de Doutorado defendida
pela aluna Márcia Silva de Oliveira e
aprovada pela Comissão Julgadora



23/8/2010

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Castellano

Campinas, junho de 2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IFGW - UNICAMP**

OL4a Oliveira, Márcia Silva de
Análise de textura em imagens cerebrais : aplicações em acidente vascular cerebral isquêmico, epilepsia mioclônica juvenil, doença de Machado-Joseph, déficit cognitivo leve e doença de Alzheimer / Márcia Silva de Oliveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador: Gabriela Castellano.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Física "Gleb Wataghin".

1. Análise de textura em imagens. 2. Tomografia computadorizada.
3. Ressonância magnética. 4. Acidente vascular cerebral isquêmico.
5. Epilepsia mioclônica juvenil. 6. Machado-Joseph, Doença de. 7. Alzheimer, Doença de. 8. Déficit cognitivo leve. 9. Processamento de imagens.
I. Castellano, Gabriela. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Física "Gleb Wataghin". III. Título.

(vsv/ifgw)

- **Título em inglês:** Texture analysis in brain images : applications in ischemic brain stroke, juvenile myoclonic epilepsy, Machado-Joseph disease, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease
- **Palavras-chave em inglês (Keywords):**
 1. Texture analysis in images
 2. Computed tomography
 3. Magnetic resonance
 4. Ischemic brain stroke
 5. Juvenile myoclonic epilepsy
 6. Machado-Joseph disease
 7. Alzheimer's disease
 8. Amnestic mild cognitive impairment
 9. Image processing
- **Área de Concentração:** Física
- **Titulação:** Doutora em Ciências
- **Banca Examinadora:**

Profª Gabriela Castellano
Prof. João Ricardo Sato
Prof. Marcelo Baptista de Freitas
Profª Lorena Pozzo
Prof. Roberto José Maria Covolan
- **Data da Defesa:** 29-06-2010
- **Programa de Pós-Graduação em:** Física



MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE MÁRCIA SILVA DE OLIVEIRA – RA 041216 APRESENTADA E APROVADA AO INSTITUTO DE FÍSICA “GLEB WATAGHIN”, DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, EM 29 / 06 / 2010.

COMISSÃO JULGADORA:

Profa. Dra. Gabriela Castellano - Orientadora da Candidata
DRCC/IFGW/UNICAMP

Prof. Dr. João Ricardo Sato – CMCC/UFABC

Prof. Dr. Marcelo Baptista de Freitas – CSTS/UNIFESP

Profa. Dra. Lorena Pezzo – DFA/IFGW/UNICAMP

Prof. Dr. Roberto José Maria Covolan - DRCC/IFGW/UNICAMP

*Por respirar, por viver
por conviver, partilhar
Porque fizestes a mim todo bem
Pelo que ainda farás
É tempo de agradecer
É hora de Te adorar
Não só porque tudo tens
Mas por tu seres quem És.*

(Silvestre Kuhlmann: Tempo de Agradecer)

Agradecimentos

Este trabalho foi possível graças ao apoio e carinho de muitas pessoas que estiveram comigo ao longo destes anos de doutorado. Citar o nome de todas é impossível, mas não poderia deixar de mencionar algumas delas.

À Profa. Dra. Gabriela Castellano, pela confiança depositada, por estar sempre presente e pela convivência agradável em todo este tempo.

Aos neurologistas do Laboratório de Neuroimagens (LNI) do HC da UNICAMP, em especial, à Anelyssa D´Abreu, Clarissa Yasuda, Luiz Betting, Márcio Balthazar e Wagner Avelar, por tornarem este trabalho possível, seja cedendo as imagens de seus pacientes, seja compartilhando seu conhecimento. Ao André Costa, pelo riso garantido, e à Andréa Aléssio pelos momentos compartilhados nos inúmeros ‘cafezinhos’. Ao chefe do grupo de Neurofísica: Roberto Covolan pelas sugestões dadas neste trabalho. Ao Prof. Dr. João Ricardo Sato, pelo auxílio na parte estatística.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação: Armando, Cássia, Gilvani e Maria Ignez, por estarem sempre prontos pra me socorrer nas burocracias da vida. Às funcionárias da secretaria de graduação: Clotilde e Júlia, pelo imenso carinho com que sempre me trataram.

Aos meus pais: Dorcas (*in memoriam*) e Itamar, pelo apoio e amor incondicionais.

Aos amigos adquiridos dentro e fora do IFGW: Carlos (Guto), David Chinelato, Dani Minchillo, Elvis Lira, Helka Ozelo, Kléber Bueno, Mateus Michelon, Maurício Sercheli, Miriam Yamashiro, Rickson Mesquita, Roberta Magalhães e Zé Tiago. À Sabrina Lino, minha gratidão especial por, ao estar presente em todos os momentos, ter passado da condição de amiga à de irmã.

À família da Igreja Batista Cidade Universitária (IBCU), pessoas com quem pude compartilhar alegrias e dificuldades e que me apoiaram em todo o tempo. Em especial aos pastores: Fernando Leite, Fábio Grigório, Héber Diniz, Marcelo Berti, Oswaldo Carreiro, Wagner Fonseca e Vlademir Hernandez. Saibam que, de várias maneiras, todos vocês me ajudaram a não deixar o que é mais importante em segundo plano. Saber que estariam por perto quando precisasse fez toda a diferença!

A todos aqueles que enriquecem minha vida com seu carinho e amizade.

A Deus: porque dEle, por Ele e pra Ele, são todas as coisas.

Resumo

Análise de textura em imagens digitais é um termo que se refere a um grupo de técnicas de processamento de imagens que objetivam a extração de descritores da imagem ou de regiões de interesse (ROIs) de forma a simplificar a caracterização das mesmas. A textura pode ser entendida como características intrínsecas da imagem (por exemplo: brilho, cor e distribuição de formas) que remetem à ideia de regularidade, rugosidade, suavidade, entre outras, por isso o nome ‘textura’. Um tipo particular de análise de textura, bastante utilizado em imagens médicas, se baseia em medidas estatísticas relativas à distribuição de níveis de cinza da imagem (matriz de coocorrência). Os descritores de textura, baseados na matriz de coocorrência, são conhecidos como descritores de Haralick. Este trabalho consistiu na aplicação deste tipo de análise em imagens de Tomografia Computadorizada (TC) de vítimas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e em imagens de Ressonância Magnética (RM) de portadores de Epilepsia Mioclônica Juvenil, Doença de Machado-Joseph, Déficit Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer, visando o desenvolvimento de uma ferramenta computacional que auxilie o neurologista na identificação de áreas atingidas por estas doenças e que não sejam distinguíveis em uma análise visual. Neste trabalho foram selecionadas regiões de interesse (ROIs) e calculados os parâmetros de textura para cada grupo de imagens. Após o cálculo dos descritores de textura foi realizada uma análise estatística para verificar se havia diferenciação entre os vários tipos de tecidos. Os resultados obtidos mostraram que a análise de textura pode, de fato, ser utilizada para a extração de características discriminantes, tanto nas imagens de TC quanto nas imagens de RM para as cinco patologias analisadas.

Palavras-chave: Análise de Textura, Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética, Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, Epilepsia Mioclônica Juvenil, Doença de Machado-Joseph, Doença de Alzheimer, Déficit Cognitivo Leve.

Abstract

Texture analysis in digital images is a term that refers to a group of image processing techniques that aim to extract descriptors of the image or regions of interest (ROIs) in order to simplify their characterization. Texture may be understood as intrinsic characteristics of the image (such as brightness, color and distribution of forms) that refer to the idea of regularity, roughness and smoothness, hence the name 'texture'. A particular type of texture analysis, widely used in medical imaging, is based on statistical measurements related to the image gray level distribution (cooccurrence matrix). The texture descriptors based on the cooccurrence matrix are known as Haralick descriptors. This work consisted on applying this type of analysis to computed tomography (CT) images of victims of Ischemic Stroke and magnetic resonance images (MRI) of patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy, Machado-Joseph disease, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, in order to develop a computational tool to assist neurologists in the identification of areas affected by these diseases and which are not perceived in a visual analysis. In this work we selected regions of interest (ROIs) and calculated the texture parameters for each group of images. After the calculation of the texture descriptors, a statistical analysis was performed to determine whether there was differentiation between the various types of tissues. The results showed that texture analysis can indeed be used for the extraction of discriminant features in both the CT and the MR images for the five studied pathologies.

Keywords: Texture Analysis, Computed Tomography, Magnetic Resonance, Ischemic Brain Stroke, Juvenile Myoclonic Epilepsy, Machado-Joseph Disease, Alzheimer's Disease, amnesic Mild Cognitive Impairment.

Sumário

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xxi
1 Introdução	1
2 Conceitos	5
2.1 O Cérebro Humano	5
2.2 Algumas Doenças que Podem Acometer o Cérebro	10
2.2.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	10
2.2.2 Epilepsia Mioclônica Juvenil	11
2.2.3 Doença de Machado-Joseph	12
2.2.4 Déficit Cognitivo	12
2.2.5 Doença de Alzheimer	13
2.3 Ressonância Magnética	14
2.3.1 Propriedades Magnéticas dos Átomos	14
2.3.2 Magnetização Macroscópica	18
2.3.3 Excitação dos Spins	19
2.3.4 Equações de Bloch	20
2.3.5 Relaxação T_1 e T_2	21
2.3.6 Formação da Imagem de Ressonância Magnética	23
2.4 Tomografia Computadorizada	25
2.4.1 Física da Tomografia Computadorizada	26
2.4.2 O processo de medida	29
2.4.3 Reconstrução da Imagem de TC	30
2.5 Imagens Digitais	33
2.5.1 Níveis de cinza de uma imagem	33
2.5.2 Representação de imagens digitais	33
2.5.3 Resolução espacial e de níveis de cinza	34
2.6 Análise de Textura	35
2.7 Análise de Textura em Imagens Médicas	42
2.7.1 Aplicações em imagens médicas em geral	42

2.7.2	Aplicações em imagens cerebrais	44
2.8	Análise Estatística	47
2.8.1	Significância	48
2.8.2	Testes de Hipóteses	49
2.8.3	Testes Paramétricos	50
2.8.4	Testes Não-Paramétricos	54
3	Metodologia	57
3.1	Análise de Textura	57
3.1.1	Matriz de Coocorrência dos Níveis de Cinza	57
3.1.2	Características de textura extraídas da MCO	59
3.2	Análise de Dados	62
3.2.1	Mapas de Textura	64
3.3	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	64
3.4	Epilepsia Mioclônica Juvenil	66
3.5	Doença de Machado-Joseph	66
3.6	Doença de Alzheimer	68
4	Resultados e Discussão	69
4.1	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	69
4.2	Epilepsia Mioclônica Juvenil	71
4.3	Doença de Machado-Joseph	74
4.4	Doença de Alzheimer	78
4.5	Discussão Geral	89
5	Conclusões e Perspectivas	91
	Referências Bibliográficas	93
	Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP	103
	Artigo sobre AVCI	107
	Medianas dos Parâmetros de Textura - EMJ	113
	Medianas dos Parâmetros de Textura - DMJ	115
	Medianas dos Parâmetros de Textura - DA	117
	Índice Remissivo	123

Lista de Figuras

2.1	O encéfalo e suas partes componentes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico.	6
2.2	Vista superior do cérebro com seus hemisférios e a fissura longitudinal.	6
2.3	Corte sagital em que pode ser visto o corpo caloso.	7
2.4	Lobos frontal, parietal, temporal e occipital. O límbico não aparece na figura por se tratar de uma estrutura interna.	7
2.5	Cortes cerebrais. (a) Coronal (b) Axial (c) Sagital.	8
2.6	Desenho básico do neurônio.	8
2.7	Exemplos de células gliais: (a) astrócito protoplasmático; (b) astrócito fibroso; (c) microglia e (d) oligodendroglia.	8
2.8	Vista dos gânglios da base e do tálamo.	9
2.9	Regiões de interesse segundo o protocolo ASPECTS.	11
2.10	Conjunto de prótons orientados randomicamente (campo magnético externo nulo) e alinhados na mesma direção de \mathbf{B}_0	15
2.11	Separação de prótons conforme nível energético na presença do campo \mathbf{B}_0 ($h \equiv 6.626 \times 10^{-34}$ J.s). O nível de menor energia corresponde ao dos spins paralelos ao campo aplicado.	17
2.12	(a) Um único núcleo precessionando ao redor de um campo magnético externo. (b) Vários núcleos precessionando ao redor do campo aplicado e distribuídos entre os dois cones.	18
2.13	Excitação do vetor magnetização. (a) No equilíbrio térmico o vetor magnetização está ao longo do eixo z ($M_z = M_0$). Como não há coerência de fase na rotação dos spins, não há magnetização no plano transversal. (b) Com a aplicação do pulso de RF surge a coerência de fase entre os spins. (c) Quando a excitação devida ao pulso é máxima, não há magnetização ao longo do eixo z.	20
2.14	O retorno à condição de equilíbrio ocorre exponencialmente. Após um tempo T_1 63% da amostra estará novamente no equilíbrio. O tempo de relaxação T_1 é maior que o T_2	22

2.15	a: O vetor magnetização sai das condições de equilíbrio e a magnetização M_{xy} surge. Com o passar do tempo M_{xy} diminui até atingir novamente o valor zero. b: A magnetização M_{xy} induz um sinal na bobina receptora (sensível à magnetização transversal). Um sinal <i>free induction decay</i> (FID) é produzido, oscilando na frequência de Larmor e decaindo com o tempo.	22
2.16	a: Curva exponencial que mostra a perda de fase dos núcleos da amostra. T_2 é o tempo no qual a magnetização M_{xy} foi reduzida para 37% do valor inicial após a aplicação do pulso de RF. b: T_2^* considera também as inomogeneidades do campo \mathbf{B}_0 . T_2^* é sempre menor que T_2	23
2.17	Sequência de pulso spin-eco. TE: tempo de eco, que vai da aplicação do pulso de RF ao pico máximo do sinal induzido na bobina receptora; TR: tempo de repetição, que vai da aplicação do pulso de RF até a aplicação do pulso de RF seguinte. Tanto TR quanto TE são medidos em milissegundos. G_x , G_y e G_z , gradientes de codificação de frequência, de fase e de seleção de fatia, respectivamente. Figura adaptada de [Logothetis, 2002].	25
2.18	Formação da imagem de RM. Fonte: adaptada de [Logothetis, 2002].	26
2.19	Tubo de raios-X. Elétrons são acelerados em direção ao anodo (A) pela ddp (V). Ao atingir o alvo os elétrons são freados e emitem os raios-X. Fonte: [Eisberg & Resnick, 1979].	27
2.20	Espectro de raios-X emitidos por um alvo de tungstênio para quatro valores diferentes de ddp. Fonte: adaptada de [Eisberg & Resnick, 1979].	27
2.21	Processo da radiação <i>bremsstrahlung</i> responsável pela emissão do espectro contínuo de raios-X. Fonte: adaptada de [Eisberg & Resnick, 1979].	28
2.22	Processo de medida da tomografia computadorizada. Fonte: adaptada de [Michael, 2001].	29
2.23	Cada pixel da imagem representa um voxel do tecido amostrado. Fonte: adaptada de [Michael, 2001].	30
2.24	(a) O feixe cruzando um único voxel. (b) O feixe de raios X é transmitido através de vários voxels. Fonte: adaptado de [Michael, 2001].	31
2.25	(a) Simplificação de um tomógrafo mostrando um feixe de raios-X atravessando um objeto e sendo detectado. Fonte: adaptada de [Elbern, 2010].	31
2.26	Imagem ideal (esquerda) e após processo de amostragem e quantização (direita). . .	35
2.27	Imagem com diferentes na resoluções espaciais. (a) 1024×1024 ; (b) 512×512 ; (c) 256×256 ; (d) 128×128 ; (e) 64×64 e (f) 32×32	35
2.28	Imagem mostrando exemplos de diferenças na resolução de níveis de cinza. (A) $l = 16$; (B) $l = 8$; (C) $l = 4$; (D) $l = 2$	36

2.29	Da esquerda para a direita a região dentro do quadrado indicam textura suave, áspera e regular. Imagem microscópica de um supercondutor, colesterol humano e microprocessador, respectivamente. Cortesia do Dr. Michael W. Davidson, Universidade Estadual da Flórida.	37
2.30	(a) Corte coronal de uma imagem de RM cerebral ponderada por T_1 . (b) Mapa topográfico da imagem baseado nos valores de cinza dos pixels.	37
2.31	À direita temos uma imagem sobre a qual será calculado o histograma, ao centro sua representação numérica e à esquerda o histograma.	39
2.32	Imagem de RM (direita) e após a aplicação do gradiente (esquerda).	39
2.33	Imagem sobre a qual será calculada a matriz de <i>run-length</i> e sua representação numérica.	40
2.34	Matriz de <i>runlength</i> calculada na direção horizontal e diagonal da Figura 2.33. . . .	40
2.35	Exemplo de vizinhança (círculos brancos) de um pixel (círculo preto) que pode ser utilizada no cálculo do modelo auto-regressivo.	41
2.36	Transformada <i>Wavelet</i> da imagem mostrada na Figura 2.32. O canto superior esquerdo mostra uma baixa frequência em escala menor da imagem original, as outras partes da imagem mostram altas frequências da imagem.	42
2.37	Gráfico mostrando a evolução da população brasileira entre os anos de 1940 e 2000. No eixo x são apresentadas as décadas e no eixo y a população brasileira (em milhões). Fonte: IBGE, Anuário Estatístico do Brasil, 2001.	48
2.38	Etapas da análise estatística: escolha da população e amostra, estatística descritiva, estatística inferencial e extrapolação dos resultados obtidos com a amostra para a população. Fonte: adaptado de [Magalhães & Lima, 2005].	49
2.39	Curva da distribuição normal. Fonte: adaptado de [Farias <i>et al.</i> , 1996].	51
2.40	Curva da distribuição <i>t-Student</i> comparada com uma distribuição normal. Fonte: adaptado de [Magalhães & Lima, 2005].	52
2.41	(a) Quatro populações normais com médias e variâncias iguais. (b) Quatro populações normais com médias iguais e variâncias diferentes.	53
2.42	Ilustração do teste de significância utilizando a tabela F . Se o valor calculado estiver à esquerda do valor tabelado de F aceita-se H_0 ; se estiver à direita rejeita-se H_0	54
3.1	Exemplo de cálculo da matriz de coocorrência. Fonte: adaptado de [Haralick, 1979].	59
3.2	Principais etapas do desenvolvimento do trabalho.	64
3.3	Regiões de interesse e cortes axiais utilizados na análise de textura de pacientes vítimas de AVCI.	65
3.4	Segmentação do tálamo utilizando um corte axial de uma imagem de RM.	66
3.5	Segmentação do corpo caloso.	67
3.6	Segmentação do tálamo (vermelho e verde), núcleo caudado (azul escuro e claro) e putâmen (pink e amarelo).	67

- 4.1 Na parte superior da figura apresentamos os parâmetros de textura *versus* tipo de tecido considerando todas as ROIs, para (a) Momento Angular Secundário e (b) Contraste. Na parte inferior apresentamos os parâmetros de textura *versus* tipo de tecido para o caudado, (c) o Momento Angular Secundário e (d) Variância da Soma. Legenda: C = tecido de controles; N = tecido de pacientes sem lesão, e L = tecido de pacientes com lesão; ASM = Momento Angular Secundário; Contrast = Contraste e SV = Variância da Soma. Fonte: [Oliveira *et al.*, 2009]. 70
- 4.2 Na parte superior: Cortes axiais de imagens de RM de um dos controles (esquerda) e de dois pacientes (centro e direita). Na parte central: Mapas de Contraste para os indivíduos correspondentes. Na parte inferior: idem para a Variância da Diferença. Em todos os casos, $d = 4$ e $\theta = 45^\circ$ 73
- 4.3 *Boxplot* para a Soma dos Quadrados (SUMOFSQS) do tálamo esquerdo dos grupos controles (cont) e pacientes (pat). O parâmetro foi calculado através da MCO com distância $d = 1$ 78
- 4.4 *Boxplot* para a Variância da Soma (SUMVARNC) do caudado direito dos grupos controles (cont) e pacientes (pat). O parâmetro foi calculado através da MCO com distância $d = 1$ 79
- 4.5 *Boxplot* para os parâmetros de textura *versus* grupos de indivíduos para o corpo caloso (parte superior) e tálamo (parte inferior), na comparação entre todos os grupos. No eixo x estão os grupos estudados e no eixo y a magnitude do parâmetro textura. A coluna da esquerda mostra parâmetros bem diferenciados entre os grupos, e a coluna direita parâmetros que não diferenciam entre os grupos. Todas os casos correspondem à distância $d = 1$. DIFVARNC = Variância da Diferença; CORRELAT = Correlação; SUMAVERG = Média da Soma, CONTRASTS = Contraste; AD = pacientes com Alzheimer; aMCI = pacientes com DCL; cont = controles. 84
- 4.6 *Boxplot* para os parâmetros de textura *versus* grupos de indivíduos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos. AD-Controle (parte superior) e DCL-DA (parte inferior). O eixo x mostra os grupos estudados e o eixo y mostra a magnitude do parâmetro textura. A coluna da esquerda mostra os parâmetros que fazem boa diferenciação entre os grupos. A coluna da direita mostra parâmetros que não diferenciam entre os grupos. Todos os casos correspondem à distância $d = 1$. DIFVARNC = Variância da Diferença; CORRELAT = Correlação; ANGSECMOM = Momento Angular Secundário. AD = pacientes com Alzheimer; aMCI = pacientes com DCL; cont = controles. 85

- 4.7 Mapas de parâmetros de textura. Parte superior: Imagem de RM de paciente portador de DA (à esquerda), paciente portador de DCL (centro) e de controle (direita). No centro e na parte inferior mapas de Contraste e Variância da Diferença para os mesmos casos, respectivamente, calculados a partir de uma MCO com distância $d = 1$ e direção $\theta = 90^\circ$. Os mapas de ambos os parâmetros mostram uma variação na intensidade dos níveis de cinza para os pacientes de DA e DCL: existe um maior brilho no meio dessa estrutura (corpo caloso) e menos brilho nas laterais. Nos pacientes com DA, toda a estrutura é mais brilhante do que em pacientes com DCL. Esta variação de brilho não ocorre para a imagem do controle. 86

Lista de Tabelas

2.1	Estruturas segmentadas nas imagens de RM e principais funções.	9
2.2	Núcleos utilizados em RM e o valor da razão giromagnética.	19
2.3	Número de bytes utilizados para armazenar uma imagem quadrada de lado N	34
2.4	Trabalhos publicados utilizando a análise de textura em imagens de diversos órgãos.	43
2.5	Trabalhos publicados utilizando a análise de textura em imagens cerebrais.	47
2.6	Tipos de decisão e tipos de erros associados à testes de hipóteses.	50
3.1	Relação dos parâmetros de textura e seus significados.	62
4.1	Médias dos parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o tálamo direito na comparação entre portadores de EMJ e controles. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = Contraste; IDM = Momento da Diferença Inversa; DV = Variância da Diferença; DE = Entropia da Diferença; SO = Soma dos Quadrados (variância); DP = desvio padrão.	72
4.2	Parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o núcleo caudado na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = Contraste; SO = Soma dos Quadrados (variância) ; SV = Variância da Soma; DV = Variância da Diferença; SE = Entropia da Soma; IDM = Momento da Diferença Inversa; DE = Entropia da Diferença; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.	74
4.3	Parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o tálamo na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; ASM = Momento Angular Secundário, CO = Contraste; SO = Soma dos Quadrados (variância) ; SV = Variância da Soma; DV = Variância da Diferença; SE = Entropia da Soma; IDM = Momento da Diferença Inversa; DE = Entropia da Diferença; ENT = Entropia, CORR = correlação; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.	75
4.4	Parâmetros de textura estatisticamente significativos obtidos para o putâmen na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; COR = correlação; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.	75

- 4.5 Parâmetros de textura estatisticamente significativos obtidos para a análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste de Mann-Whitney e que não foram encontradas no teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = contraste; DE = entropia da diferença; ASM = momento angular secundário; COR = correlação; (E) = esquerdo; (D) = direito; DP = desvio padrão. 77
- 4.6 Médias dos parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) para o corpo caloso na comparação entre os três grupos (DA, DCL e Controles) e as médias dos parâmetros para cada grupo. Legenda: CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; DP = desvio padrão. 79
- 4.7 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo (esquerdo e direito) na comparação entre todos os grupos (DA, DCL e controles) e as médias dos parâmetros para cada grupo. Legenda: cont = controles; SA = Média da Soma; SO= Soma dos Quadrados (variância); CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; E = esquerdo; D = direito; Dist = distância; Par = parâmetro; DP = desvio padrão. 80
- 4.8 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos (DA-Cont.). Legenda: cont = controles; SO= Soma dos Quadrados (variância); CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; DP = desvio padrão. 81
- 4.9 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos (DCL-DA). Legenda: DV = Variância da Diferença; DP = desvio padrão. 81
- 4.10 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DA-Cont). Legenda: Cont = controles; CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SO= Soma dos Quadrados (variância); SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; SE = Entropia da Soma; E = esquerdo; D = direito; DP = desvio padrão. 82
- 4.11 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DCL-Cont). Legenda: Cont = controles; CO = Contraste; DE = Entropia da Diferença; SO= Soma dos Quadrados (variância); DV = Variância da Diferença; IDM = Momento da Diferença Inversa; SV = Variância da Soma; E = esquerdo; D = direito; DP = desvio padrão. 83
- 4.12 Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DCL-DA). Legenda: SA = Média da Soma; E = esquerdo; DP = desvio padrão. 83

Capítulo 1

Introdução

A mente que se abre a uma nova
idéia jamais voltará ao seu
tamanho original.

Albert Einstein

As áreas de aplicação do processamento de imagens digitais são bastante vastas. De fato, atualmente, é difícil mencionar uma área da ciência que não tenha sido impactada com o uso de imagens digitais. Como exemplos, podemos citar o desenvolvimento de técnicas que melhoram o contraste de imagens de raios-X usadas na indústria e em ciências biológicas. Em Geografia, técnicas de processamento em imagens de satélites são comumente usadas para estudos de poluição. Se fizermos uma pesquisa, veremos ainda este tipo de imagem sendo utilizada em Astronomia, Arqueologia, Defesa, Criminalística e em várias aplicações industriais.

Na Medicina o uso de imagens digitais tem se tornado cada vez mais comum nos processos de diagnóstico e análise da evolução de diversas doenças. Exames realizados através de imagens permitem que elas sejam detectadas em estágios iniciais e de forma minimamente invasiva. Esta característica é particularmente interessante no caso da Neurologia, área na qual exames invasivos podem oferecer riscos à saúde do paciente, além do alto custo de realização destes exames. Por outro lado, o uso de imagens no diagnóstico depende muito da experiência e habilidade do examinador existindo, portanto, uma certa subjetividade na interpretação das imagens (e.g., [Weir *et al.* , 2006, Leeuw *et al.* , 2005, Scheltens *et al.* , 1998]).

Dada a sua importância, muitos esforços têm sido empregados no sentido de melhorar a qualidade de imagens médicas bem como extrair o maior número possível de informações em cada exame por imagem que é realizado. Dessa forma, profissionais de várias áreas são envolvidos no processo de otimização para a aquisição e análise destas imagens. É importante ressaltar que essa interdisciplinaridade pode ser vista também em outras áreas da ciência, tais como, a união entre a Física, Matemática e Biologia para estudo de ecossistemas, ou ainda, entre a Física e a Economia onde são utilizados modelos de Física Estatística para a análise do mercado econômico.

Este trabalho também tem uma característica multidisciplinar e está inserido no programa CInAPCE (Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro). Este é um programa que envolve seis principais centros de pesquisa: UNICAMP, USP Ribeirão Preto, USP São

Paulo, USP São Carlos, UNIFESP e Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Esse consórcio visa conduzir pesquisas de alta qualidade e desenvolver novos métodos para processar e analisar dados cerebrais, particularmente através de imagens de ressonância magnética, contando para isso, com profissionais da área da Medicina, Física, Engenharia da Computação, entre outros.

Dentro do processo de análise de imagens, existe o que se denomina Análise de Textura (AT). A AT permite vários tipos de abordagem como, por exemplo, a matriz de coocorrência (MCO). Esta abordagem estuda a distribuição dos pixels das imagens e também suas relações entre os pixels vizinhos. Através de descritores estatísticos baseados nestas relações pode-se extrair informações das imagens que não seriam possíveis num exame visual.

O objetivo deste trabalho foi o estudo da viabilidade da utilização da técnica de AT, através da MCO, para auxílio no diagnóstico das seguintes doenças:

- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico;
- Epilepsia Mioclônica Juvenil;
- Doença de Machado-Joseph;
- Déficit Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer.

Este conjunto de doenças foi escolhido por não terem alterações claramente visíveis nos exames de imagem (Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética) e por existirem poucos ou nenhum trabalho de análise de textura publicados sobre eles na literatura. Além disso, neurologistas especializados em cada uma das patologias atestaram o interesse médico em ter acesso a maiores informações provenientes das respectivas imagens.

O trabalho resultou em várias participações em congressos, workshops, capítulos de livros e artigos os quais estão relacionados abaixo:

1. VII Encontro de Jovens Pesquisadores no IFGW (Outubro de 2006 - UNICAMP, Campinas, SP).
Título: Análise de textura em imagens cerebrais. Nota: prêmio de melhor apresentação oral do VII EJP.
2. XII Congresso Brasileiro de Física Médica (Junho de 2007, Foz do Iguaçu, PR).
Título: Análise de textura em imagens de tomografia computadorizada de pacientes com AVC.
3. VI Congresso Brasileiro de Doenças Cerebrovasculares (Outubro de 2007 - Joinville - SC)
Título: Características de textura em imagens de tomografia computadorizada de pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.
4. 22nd International Congress and Exhibition Computer Assisted Radiology and Surgery (Junho de 2008, Barcelona, Espanha).

Título: Analysis of textural features present in Computerized Tomography (CT) of patients with Acute Ischemic Stroke

5. II Workshop CInAPCe (Junho de 2008, Campinas, SP).
Título: Analysis of textural features present in Computerized Tomography (CT) of patients with acute ischemic stroke.
6. III Workshop CInAPCe (Agosto de 2009, Ribeirão Preto, SP).
Título: Analysis of texture features present in magnetic resonance images of patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease.
7. VII Reunião Brasileira de Pesquisadores em Doença de Alzheimer (Novembro de 2009, Porto Alegre, RS).
Título: MRI texture analysis of corpus callosum in aMCI and mild AD.
8. Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (Maio de 2010, Estocolmo, Suécia). Título: Texture Analysis of MRI of Juvenile Myoclonic Epilepsy Patients.
9. Artigo de divulgação: Revista ComCiência (Junho de 2009). Título: Técnicas de processamento de imagens de tomografia computadorizada. Autores: Gabriela Castellano, Márcia Silva de Oliveira e Li Li Min. Disponível em:
<http://www.comciencia.br/comciencia/index.php?section=8&edicao=47&id=589>.
10. Capítulo de Livro: Aplicações da análise de textura em imagens cerebrais. Autores: Márcia Silva de Oliveira e Gabriela Castellano. A ser publicado este ano em livro da série CInAPCe.
11. Capítulo de Livro: Técnicas de processamento de imagens de Tomografia Computadorizada [Castellano *et al.* , 2009a].
12. Capítulo de Livro: Técnicas de processamento de imagens de Tomografia Computadorizada [Castellano *et al.* , 2009b].
13. Artigo: Texture analysis of computed tomography images of Acute Ischemic Stroke patients [Oliveira *et al.* , 2009].
14. Artigo: MRI texture analysis of corpus callosum and thalamus in amnesic Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. Submetido ao 'American Journal of Neuroradiology' (aceito para publicação).
15. Artigo: MRI texture analysis of corpus callosum, thalamus, putamen and caudate in Machado-Joseph disease. Submetido ao 'Journal of Neuroimaging' (1ª revisão).
16. Artigo: Texture Analysis of Magnetic Resonance Images of Juvenile Myoclonic Epilepsy Patients. Em fase de finalização.

No Capítulo 2, apresentamos uma revisão bibliográfica das diversas áreas do conhecimento que nortearam este trabalho. No Capítulo 3 descrevemos os passos seguidos no desenvolvimento do trabalho com a metodologia empregada a todos os conjuntos de imagens e também a descrição da metodologia empregada em cada caso. No Capítulo 4 apresentamos os resultados obtidos, separados em seções para cada uma das doenças, e fazemos a discussão destes resultados. Finalmente, no Capítulo 5 discutimos de maneira geral as conclusões obtidas através da pesquisa realizada e apresentamos algumas perspectivas para a continuação deste trabalho.

Nos anexos reproduzimos os dois pareceres aprovando os projetos enviados ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, o artigo sobre a análise de textura para as imagens de pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e os valores das medianas dos parâmetros de textura.

Capítulo 2

Conceitos

Pelo espaço o Universo me
abarca e me traga como um
pontinho. Mas pelo pensamento
eu abarco o Universo.

Blaise Pascal

Neste capítulo, faremos uma revisão sobre o cérebro e suas estruturas. Falaremos brevemente sobre as doenças estudadas neste trabalho, sobre as técnicas de Ressonância Magnética e de Tomografia Computadorizada e uma revisão de algumas técnicas de análise de textura (AT), de aplicações da AT em imagens médicas e da análise estatística.

2.1 O Cérebro Humano

O Sistema Nervoso está dividido em Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). O SNP é constituído por nervos e gânglios nervosos, que estão fora do SNC, e cuja função é conectar o sistema nervoso central às diversas partes do corpo humano. Estes nervos e gânglios formam uma rede de mensageiros que entregam informações sensoriais para o SNC e levam comandos motores do SNC para os músculos.

O Sistema Nervoso Central reúne todas as estruturas neurais que estão na caixa craniana e também na coluna vertebral. A estrutura que encontra-se no interior da caixa craniana, denominada *encéfalo* [Lent, 2004], está subdividida em três partes: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (Figura 2.1).

Neste trabalho foram estudadas algumas estruturas pertencentes ao cérebro. Por essa razão, não descreveremos aqui o cerebelo e o tronco encefálico, ainda que estes façam parte do SNC e atuem com o cérebro em todo o processo de controle e manutenção das funções vitais.

O cérebro possui dois hemisférios simétricos (Figura 2.2) que são formados por amplas lâminas de neurônios dispostas em camadas. Os desdobramentos que ocorrem nestas lâminas dão origem aos sulcos (fendas) e aos giros (cristas). Os hemisférios cerebrais são compostos pela substância cinzenta (ou córtex) e pela substância branca. A substância cinzenta é a parte mais externa do cérebro, formada por corpos celulares e dendritos, além de terminações axonais (provenientes de outras regiões cerebrais) e vasos sanguíneos. É nesta região que são processadas funções neurais

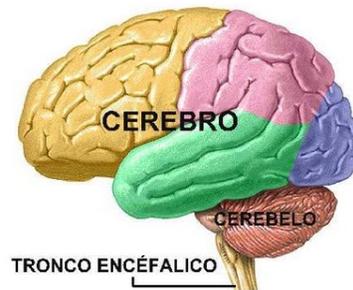


Figura 2.1: O encéfalo e suas partes componentes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico.

complexas como o processamento de informações auditivas, multisensoriais, emoção, julgamento, entre outras. A espessura do córtex cerebral varia de 2 à 6 mm. A substância branca contém tratos axonais que conectam os neurônios do córtex cerebral a outras partes do encéfalo.

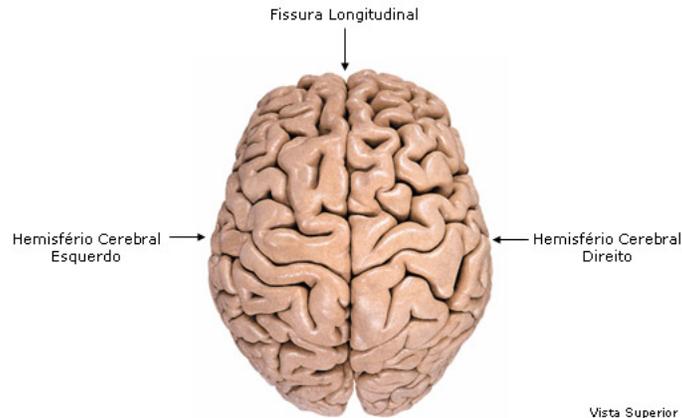


Figura 2.2: Vista superior do cérebro com seus hemisférios e a fissura longitudinal.

O lado esquerdo e direito do cérebro são separados pela fissura inter-hemisférica (ou longitudinal) e conectados por um feixe grosso de fibras nervosas, chamado de corpo caloso (Figura 2.3). É através do corpo caloso que as informações são transferidas de um hemisfério para outro sendo, portanto, uma estrutura fundamental no processo de memória e aprendizado.

Os hemisférios são divididos em cinco lobos (Figura 2.4): frontal, parietal, temporal, occipital e límbico. Cada lobo está relacionado a algumas funções específicas:

- Lobo Frontal (localizado a partir do sulco central para a frente): responsável pela elaboração do pensamento, planejamento, programação de necessidades individuais e emoção.
- Lobo Parietal (localizado a partir do sulco central para trás): responsável pela sensação de dor, tato, gustação, temperatura, pressão. Estimulação de certas regiões deste lobo em pacientes conscientes produz sensações gustativas. Também está relacionado com a lógica matemática.

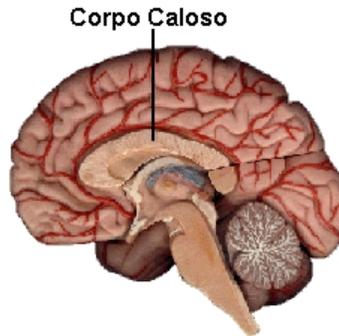


Figura 2.3: Corte sagital em que pode ser visto o corpo caloso.

- Lobo Temporal (abaixo da fissura lateral): é relacionado primariamente com o sentido de audição, possibilitando o reconhecimento de tons específicos e intensidade do som. Um tumor ou acidente afetando esta região provoca deficiência de audição ou surdez. Esta área também exibe um papel no processamento da memória e emoção.
- Lobo Occipital (se forma na linha imaginária do final do lobo temporal e parietal): responsável pelo processamento da informação visual. Danos nesta área promovem cegueira total ou parcial.
- Lobo Límbico (ao redor da junção do hemisfério cerebral e tronco encefálico): está envolvido com aspectos do comportamento emocional e sexual e com o processamento da memória.

- 1- Lobo frontal
- 2- Lobo parietal
- 3- Lobo occipital
- 4- Lobo temporal

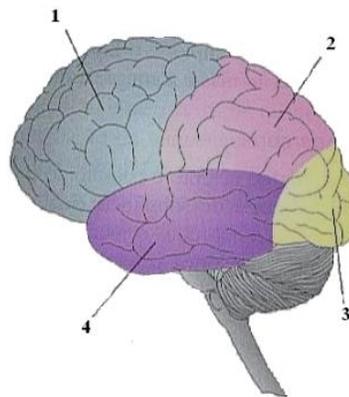


Figura 2.4: Lobos frontal, parietal, temporal e occipital. O límbico não aparece na figura por se tratar de uma estrutura interna.

No estudo e análise de imagens cerebrais são utilizadas três vistas (cortes): axial, coronal e sagital, conforme apresentamos na Figura 2.5. No desenvolvimento deste trabalho foram utilizados os cortes axial e coronal, dependendo da estrutura que seria estudada.

Os neurônios (Figura 2.6) podem ser vistos como a unidade básica de processamento cerebral e

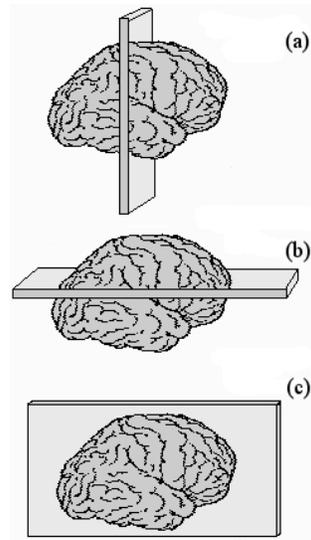


Figura 2.5: Cortes cerebrais. (a) Coronal (b) Axial (c) Sagital.

do sistema nervoso. A membrana superior de um neurônio toma a forma de vários ramos extensos chamados de dendritos, que recebem sinais elétricos de outros neurônios. Na parte intermediária está o axônio, que é revestido pela bainha de mielina e liga o corpo celular ou soma aos terminais axonais.

As células gliais ou neuroglias são células que nutrem e dão suporte protéico à rede de neurônios além de fagocitar resíduos. São mais numerosas que os neurônios mas de tamanho menor. Não possuem axônio e o corpo celular costuma ser menor que o dos neurônios, sendo que o núcleo ocupa grande parte dele. Na Figura 2.7 são apresentados alguns tipos de células gliais.

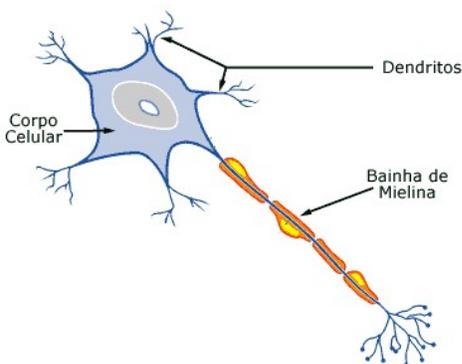


Figura 2.6: Desenho básico do neurônio.

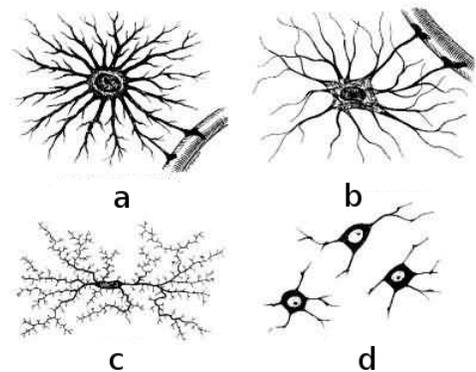


Figura 2.7: Exemplos de células gliais: (a) astrócito protoplasmático; (b) astrócito fibroso; (c) microglia e (d) oligodendroglia.

A substância branca é a camada mais interna do cérebro formada, basicamente, pelos axônios dos neurônios. Ela é responsável por transportar sinais neurais de regiões subcorticais para o córtex e do córtex para as regiões subcorticais.

Na parte interna da substância branca estão localizados os gânglios da base e o tálamo (também formados por substância cinzenta), como pode ser visto na Figura 2.8.

Os gânglios da base formam um conjunto de cinco núcleos: núcleo caudado, putâmen, globo pálido, núcleo subtalâmico e substância negra ([Kandel *et al.*, 1995], [Guyton & Hall, 2000]). Esses núcleos são os responsáveis pela recepção das informações vindas das diversas partes do córtex e pela transmissão de informações através do tálamo. Além disso, cada um dos núcleos possui uma função comportamental específica. Por exemplo, o putâmen possui, como função primária, o controle de movimentos; o núcleo caudado está relacionado ao controle do movimento dos olhos e com algumas funções cognitivas. O núcleo subtalâmico também recebe informações do córtex cerebral. O tálamo

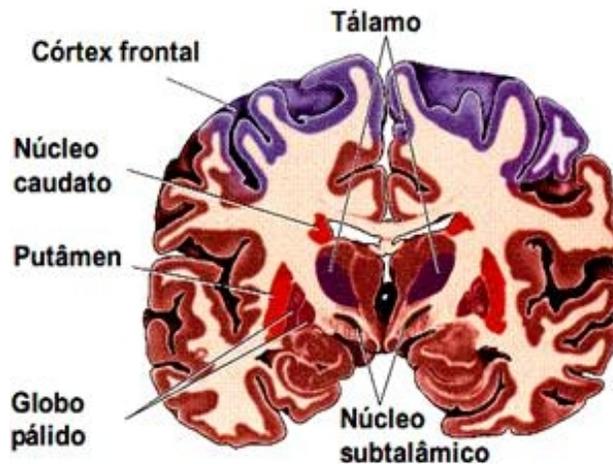


Figura 2.8: Vista dos gânglios da base e do tálamo.

é uma estrutura em formato oval que transmite as informações sensoriais recebidas do corpo para o córtex cerebral. Este, por sua vez, envia informações motoras para o tálamo que as distribuirá pelo corpo. Dessa forma, é uma estrutura essencial na integração sensorial e motora do organismo.

Na Tabela 2.1 apresentamos as funções básicas das estruturas segmentadas (pertencentes ou não aos gânglios da base) nas imagens de Ressonância Magnética.

Tabela 2.1: Estruturas segmentadas nas imagens de RM e principais funções.

Estrutura	Função primordial
corpo caloso	conexão entre os hemisférios
núcleo caudado	controle de movimentos dos olhos e funções cognitivas
putâmen	controle de movimentos
tálamo	integração sensorial e motora

2.2 Algumas Doenças que Podem Acometer o Cérebro

Nesta seção abordaremos brevemente as doenças que foram estudadas neste trabalho: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, Epilepsia Mioclônica Juvenil, Doença de Machado-Joseph, Déficit Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer.

2.2.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira causa de morte em países industrializados e a principal causa de incapacitação física ou mental ([Pereira *et al.*, 1993]). O AVC pode ser definido como uma alteração no fornecimento de sangue a uma determinada área do cérebro causando a perda ou diminuição de suas funções. Com a diminuição ou ausência do fluxo sanguíneo ocorre a morte neuronal na região do AVC, o que pode levar à morte ou ao comprometimento de algumas funções cerebrais. Alguns fatores de risco para o AVC são: hipertensão, diabetes, tabagismo, consumo frequente de álcool ou drogas, entre outros.

Um AVC pode ser classificado de duas formas distintas:

1. Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI): quando ocorre a obstrução de um vaso sanguíneo ou redução do fluxo de sangue causando a interrupção da irrigação sanguínea em determinada área. Este tipo corresponde a aproximadamente 80% dos AVC's.
2. Acidente vascular cerebral hemorrágico: ocorre quando há rompimento de um vaso sanguíneo e o sangue é extravasado na região ao redor do vaso rompido.

Quando existe a ocorrência de um AVC são utilizados exames de tomografia computadorizada e de ressonância magnética como complemento a outros exames durante o processo de diagnóstico.

No caso específico do AVCI, sabe-se que um tratamento utilizando drogas conhecidas como trombolíticas (tissue plasminogen activator - tPA) pode aumentar a chance de sobrevivência do paciente, bem como diminuir as sequelas provenientes do AVCI. No entanto, a avaliação precoce dos sintomas do AVCI é fundamental para decidir pela prescrição do tratamento trombolítico com tPA, uma vez que vários estudos demonstraram que este tratamento é mais eficaz se aplicado dentro de uma janela de 0 a 3 horas (e.g. [del Zoppo *et al.*, 1992, of Neurological Disorders & rt PA Stroke Study Group., 1995]) ou 0 a 4,5 horas após o início dos sintomas [del Zoppo *et al.*, 2009].

Em contrapartida ao bom prognóstico pós-terapia, estudos relatam que a taxa de mortalidade nos doentes tratados com tPA durante o período de internação está entre 6-10% ([tPA Stroke Study Group, 1997]). Para diminuir este risco, além da janela terapêutica, existe a necessidade de determinar as áreas cerebrais afetadas pelo AVCI. Porém, esta análise das imagens de tomografia computadorizada (TC) nas primeiras horas do início dos sintomas pode ser difícil e depende muito da habilidade do examinador ([Reed *et al.*, 2001], [Wardlay *et al.*, 1999]).

O uso do tratamento à base de tPA é recomendado àqueles pacientes com uma área de isquemia menor que 1/3 da artéria cerebral média (ACM) ([Hacke *et al.*, 1995], [Hacke *et al.*, 1998]). Isto porque um dos principais efeitos colaterais do tratamento trombolítico com tPA é o sangramento, que será mais acentuado quanto maior for a área afetada. Com o intuito de melhorar a análise

das regiões afetadas pelo AVCI o protocolo ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Scores) foi desenvolvido [Pexman *et al.*, 2001], este protocolo divide o cérebro em 10 regiões de interesse mostradas na Figura 2.9.

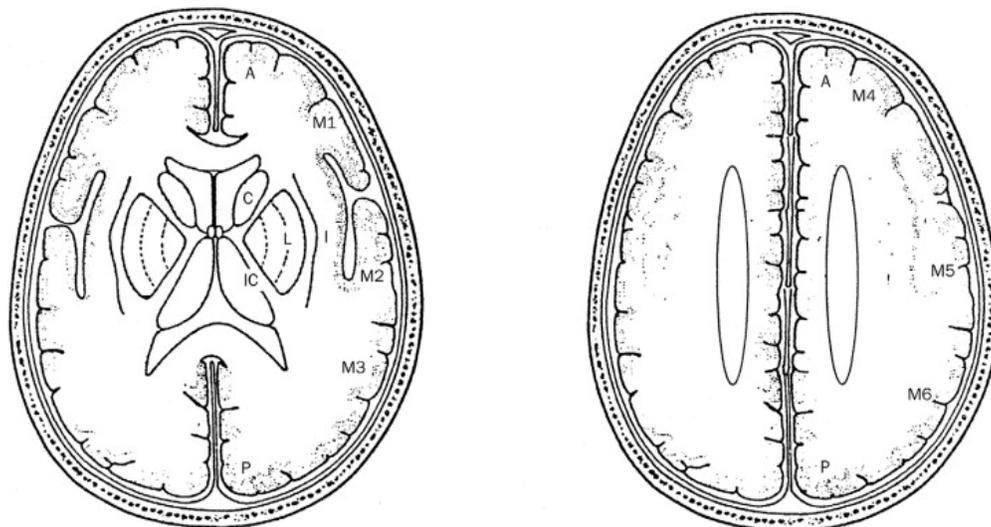


Figura 2.9: Regiões de interesse segundo o protocolo ASPECTS.

Mesmo com resultados melhores obtidos pelo protocolo ASPECTS, a opção por submeter o paciente à trombólise continua dependendo da ‘expertise’ do examinador uma vez que baseia-se em análise visual das imagens de TC [Weir *et al.*, 2006].

2.2.2 Epilepsia Mioclônica Juvenil

A epilepsia corresponde a alterações no funcionamento do cérebro causadas por descargas elétricas anormais em um grupo de células. Alguns fatores podem colaborar com o surgimento da doença, tais como: ferimentos na cabeça (recentes ou não), abusos de álcool ou drogas, tumores e outras doenças neurológicas, fatores genéticos, problemas ocorridos durante o desenvolvimento fetal, etc.

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) divide as epilepsias em 3 tipos [on Classification & of the International League against Epilepsy, 1989]: idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas. A epilepsia idiopática é caracterizada por crises parciais e generalizadas (que atingem o cérebro como um todo) e está relacionada à predisposição genética [Anderman, 1985]. A epilepsia sintomática acontece quando uma lesão cerebral deixa um trauma permanente, que pode ser decorrente de traumas ou doenças cerebrais, como tumores e neurocisticercose. No caso de pacientes cujas crises não se enquadram em nenhum dos dois casos acima a epilepsia é dita criptogênica.

As epilepsias generalizadas idiopáticas correspondem a aproximadamente 20 ou 30% de todas as epilepsias, e a Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ) é o mais frequente subtipo dessa classe. Descrita pela primeira vez em 1957 [Janz & Christian, 1957] está relacionada à idade (surge, em geral, entre 12-20 anos com picos entre 14-16 anos) e acomete ambos os sexos igualmente. Os episódios de crise tendem a ocorrer no período da manhã e, geralmente, estão associados à privação do sono. As

imagens de RM não são muito utilizadas no processo de diagnóstico, uma vez que a RM tende a parecer normal ao exame visual ou são detectadas apenas alterações sutis [Betting *et al.* , 2006a].

2.2.3 Doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph (DMJ), vulgarmente denominada *doença do tropeção* e comum em algumas ilhas dos Açores, era creditada como consequência do alcoolismo ou mesmo de doenças venéreas adquiridas em viagens marítimas. Descrita pela primeira vez em 1972 [Nakano *et al.* , 1972], a DMJ é uma doença hereditária para a qual ainda não existe tratamento.

É considerada uma *ataxia espinocerebelar*, um grupo de doenças que caracteriza-se por disfunções no cerebelo e que se manifestam como dificuldade de marcha, falta de coordenação motora e disartria (dificuldades na fala). O início da doença, em geral, é caracterizado por alterações de marcha e falta de equilíbrio. Geralmente de início tardio, entre a terceira e quarta décadas de vida, é classificada em três subtipos [Coutinho, 1994]:

1. Tipo 1: pacientes com início mais precoce dos sintomas.
2. Tipo 2: pacientes com início dos sintomas em idade intermediária (~ 40 anos).
3. Tipo 3: início dos sintomas mais tardio (~ 46 anos).

A DMJ atinge tanto homens como mulheres e a probabilidade de que um portador do gene responsável pela doença o transmita ao filho é de 50%. Algumas alterações comportamentais e cognitivas podem ocorrer em indivíduos portadores de DMJ. Também existe a possibilidade de ocorrência de déficit de memória verbal e visual. Sintomas depressivos podem aparecer com alguma frequência ([Zawacki *et al.* , 2002], [Kawai *et al.* , 2004]).

O diagnóstico é feito com base em análise clínica, histórico familiar e testes genéticos. Mesmo assim, a ressonância magnética (RM) é uma ferramenta que pode ser útil no estudo e processo de diagnóstico da DMJ. Uma vez que as imagens de RM são digitais, algoritmos de processamento de imagem podem ser aplicados a elas, além de inspeção visual simples, a fim de melhorar os conhecimentos sobre os mecanismos subjacentes a esta doença ([D'Abreu *et al.* , 2009] [Etchebere *et al.* , 2001]). Os estudos anatômicos demonstraram alterações significativas no cerebelo, vermis, tronco cerebral e gânglios basais dos pacientes com DMJ, enquanto estudos funcionais têm sugerido o envolvimento de outras áreas, tais como o córtex cerebral e o tálamo.

2.2.4 Déficit Cognitivo

O termo cognição refere-se à atividade mental consciente que informa a pessoa sobre o seu ambiente. Ações cognitivas incluem percepção, pensamento, raciocínio, julgamento, solução de problemas e recordação [NIMH, 2010]. A cognição abrange toda a capacidade que o ser humano tem de processar informações.

O comprometimento, ou déficit, cognitivo pode ser entendido como problemas em funções mentais, incluindo a inteligência, julgamento, aprendizagem, memória, linguagem e pensamento [School, 2010].

As doenças descritas anteriormente podem ter como consequência um comprometimento cognitivo. No caso do AVCI este tipo e grau de comprometimento dependerá da área afetada durante a ausência de fluxo sanguíneo. Nos casos das epilepsias o déficit estará relacionado à presença de lesões cerebrais bem como à lateralização e localização dessas lesões. Porém, especificamente na epilepsia mioclônica juvenil, não ocorre este tipo de comprometimento. Em pacientes portadores da doença de Machado-Joseph pode ocorrer déficit da memória verbal e visual, como dito anteriormente.

O comprometimento cognitivo leve (CCL), também chamado de déficit cognitivo leve (DCL), é um termo que pode ser usado para indivíduos que apresentam algum comprometimento cognitivo, porém sem que haja indícios suficientes para um diagnóstico de demência (sem prejuízo de suas atividades diárias) [Winblad *et al.*, 2004]. O comprometimento cognitivo leve amnésico (CCLa) pode ser de domínio único (comprometimento apenas da memória episódica) ou de múltiplo domínio (outras partes da memória são comprometidas). No caso do CCL não-amnésico existe o comprometimento de outras funções cognitivas e também pode ser de domínio múltiplo ou único [Kelley & Petersen, 2007].

O DCL (ou CCLa) pode evoluir para a doença de Alzheimer (DA) ou continuar a evolução do déficit cognitivo sem evoluir para DA. Por essa razão, o DCL pode ser considerado como um estágio intermediário entre o envelhecimento considerado normal e a doença de Alzheimer [Winblad *et al.*, 2004]. Porém, é necessário ter em mente que nem todos os indivíduos portadores de DCL irão, necessariamente, evoluir para DA. Dessa forma, o DCL não pode ser considerado como uma fase pré-Alzheimer.

Dentro do processo de diagnóstico tanto de Alzheimer quanto de CCLa são feitas imagens de RM para verificar as regiões afetadas pelas respectivas doenças. Nos casos de Alzheimer é possível observar atrofia no corpo caloso (CC) [Hampel *et al.*, 1998], porém, a análise visual não mostra atrofia para o caso de portadores de CCLa.

2.2.5 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer [Alzheimer, 1907]. É a principal causa de demência na população idosa e sua incidência vem aumentando ao longo dos anos, uma vez que o envelhecimento da população também tem aumentado. Na população situada na faixa dos 60 anos o índice de incidência da DA é de cerca de 1%, já aos 80 anos este índice ultrapassa os 40% [Cummings & Cole, 2002]. A DA é uma doença degenerativa que surge, em geral, a partir da sétima década de vida e na qual podem surgir alterações na memória, problemas na linguagem e atenção, entre outras. Podem ainda ocorrer algumas alterações neuropsiquiátricas tais como: alucinações, delírios e agitação [Cummings, 2003].

Existem alguns fatores que podem contribuir para o surgimento da DA de início tardio, como doenças vasculares e alguns fatores genéticos. Do ponto de vista patológico uma das principais características da DA é a perda neuronal com consequente atrofia do cérebro, principalmente nas estruturas temporais mediais, embora várias outras regiões cerebrais possam ser afetadas, mesmo na fase inicial da doença [Cummings & Cole, 2002].

A evolução da doença pode ser subdividida em 4 fases distintas conforme o grau de comprometimento decorrente da mesma [Alzheimermed, 2010]:

1. Fase inicial: geralmente com duração de 2 a 4 anos, nesta fase ocorre perda de memória relacionada a fatos recentes, diminuição da capacidade de atenção e começa-se a perder a memória semântica. Podem ocorrer dificuldades com ações um pouco mais complexas como cozinhar, fazer compras, dirigir, telefonar.
2. Fase intermediária: com duração entre 3 e 5 anos, onde ocorre o início da demência, dificuldades na execução de movimentos e perda mais acentuada de memória. Dificuldade em reconhecer familiares e amigos, incontinência urinária, dependência progressiva.
3. Fase final: Duração bastante variável. A degeneração ocorrida dificulta a independência do indivíduo. Maiores dificuldades na linguagem e progressiva incapacidade de leitura e escrita. Imobilidade crescente e tendência a assumir a posição fetal. Nesta fase a vida do paciente está restrita ao leito ou poltrona.
4. Fase terminal: ocorre o agravamento dos sintomas da fase anterior. O paciente torna-se completamente dependente. O vocabulário pode estar reduzido a palavras isoladas. Apatia e cansaço extremo também estão presentes. Incontinência dupla e mutismo.

Não existem formas conhecidas de prevenção da DA, mas um diagnóstico precoce é fundamental para o controle da doença e para proporcionar ao paciente melhores condições de sobrevivência.

2.3 Ressonância Magnética

O termo Ressonância Magnética (RM) surgiu na década de 30 quando Isaac Rabi mediu pela primeira vez o momento magnético de um núcleo. Em 1946 Purcell e Bloch, de forma independente, utilizando experimentos em parafina e água conseguiram estudar as propriedades de RM em átomos e moléculas. Por este trabalho receberam o Prêmio Nobel de Física em 1952. Desde então, o fenômeno da RM tem sido amplamente estudado e aplicado em diversas áreas. As primeiras imagens do corpo humano, utilizando a RM, foram adquiridas em 1979 nos laboratórios de pesquisa Philips com uma máquina de 0.15 T.

O processo de obtenção de imagens de RM é bastante complexo. Aqui abordaremos um pouco da Física da RM e da formação de imagens, uma abordagem mais completa sobre o assunto pode ser encontrada em, p.e, [De Graaf, 2007] e [Hornak, 2008]. Uma descrição detalhada sobre propriedades dos núcleos pode ser vista em [Cohen-Tannoudji *et al.*, 1977].

2.3.1 Propriedades Magnéticas dos Átomos

Os átomos são constituídos por um núcleo atômico e por elétrons que orbitam ao redor deste núcleo. O núcleo é constituído por prótons (partículas carregadas) e neutrons que possuem uma propriedade intrínseca chamada de *spin*. Quando o núcleo possui um número ímpar de prótons e/ou de neutrons, estes spins desemparelhados fazem com que o núcleo possua um spin não nulo.

Em particular, o núcleo de Hidrogênio (H), que possui um único próton, possui spin $1/2$. Estes spins, devido à agitação térmica, estão distribuídos de forma aleatória, porém, na presença de um campo magnético externo \mathbf{B}_0 eles tendem a alinhar-se nas posições paralela e antiparalela ao campo aplicado¹.

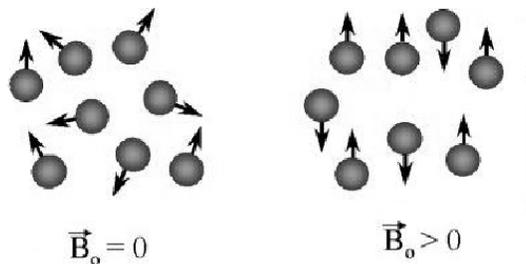


Figura 2.10: Conjunto de prótons orientados randomicamente (campo magnético externo nulo) e alinhados na mesma direção de \mathbf{B}_0 .

Classicamente, o movimento de uma partícula possui um momento (linear ou angular) correspondente. Considerando uma partícula de massa m com uma velocidade \mathbf{v} , o momento linear é dado por:

$$\mathbf{p} = m\mathbf{v}. \quad (2.1)$$

Quando uma partícula possui movimento de rotação com velocidade constante ao redor de um ponto fixo que está a uma distância \mathbf{r} o movimento desta partícula é descrito através do momento angular:

$$\mathbf{L} = \mathbf{r} \times \mathbf{p} \quad (2.2)$$

sendo \mathbf{p} dado por 2.1. A magnitude do vetor momento angular é mvr e possui direção perpendicular ao plano em que ocorre o movimento.

Para que o momento angular de uma partícula seja alterado é necessário a aplicação de um torque dado por:

$$\mathbf{T} = \mathbf{r} \times \mathbf{F}, \quad (2.3)$$

lembrando que,

$$\mathbf{F} = m\mathbf{a} = \frac{d\mathbf{p}}{dt}, \quad (2.4)$$

teremos:

$$\mathbf{T} = \mathbf{r} \times \mathbf{F} = \frac{d\mathbf{L}}{dt}. \quad (2.5)$$

¹Na área médica é comum o uso dos termos: prótons e núcleos como sinônimos quando se trata do átomo de H.

Por outro lado, suponha que uma partícula tenha massa m e carga e e esteja numa órbita circular com velocidade \mathbf{v} a uma distância \mathbf{r} de um ponto fixo. Nestas condições o momento magnético é dado por:

$$\boldsymbol{\mu} = \frac{e}{2m} \mathbf{L} = \gamma \mathbf{L}. \quad (2.6)$$

O fator γ é chamado de razão giromagnética. Na presença de um campo magnético externo (\mathbf{B}_0) haverá um torque dado por:

$$\mathbf{T} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}_0. \quad (2.7)$$

Manipulando as Equações 2.5, 2.6 e 2.7 chegamos em:

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \gamma \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}_0. \quad (2.8)$$

Como a amplitude do vetor $\boldsymbol{\mu}$ é constante, a equação acima descreve a precessão do momento magnético ao redor do campo aplicado. A Equação 2.8 pode ser reescrita como:

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times \boldsymbol{\omega}_0. \quad (2.9)$$

Utilizando as Equações 2.8 e 2.9 chegamos na Equação de Larmor, em sua forma escalar:

$$\omega_0 = \gamma B_0, \quad (2.10)$$

ou, em termos da frequência:

$$\nu_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \left(\frac{\gamma}{2\pi} \right) B_0, \quad (2.11)$$

Na presença de um campo magnético externo o momento magnético também possui uma energia associada que é definida como:

$$E = -\boldsymbol{\mu} B_0 \cos\theta, \quad (2.12)$$

sendo θ o ângulo formado entre o vetor momento magnético e o campo aplicado.

Do ponto de vista quântico, sabemos que o momento angular de partículas como prótons, elétrons e neutrons possui valores bem definidos. Em outras palavras, o momento angular é quantizado e sua amplitude é dada por:

$$L = \frac{h}{2\pi} \sqrt{i(i+1)}, \quad (2.13)$$

sendo i o número quântico de spin e h a constante de Planck. O momento angular é uma grandeza vetorial e para que seja descrita de maneira completa devemos conhecer não apenas sua magnitude, mas também sua direção. A direção do momento angular é dada pelo número quântico m . A componente z do momento angular (L_z) é dada por:

$$L_z = \left(\frac{h}{2\pi}\right)m, \quad \text{com } m = i, i-1, i-2, \dots, -i. \quad (2.14)$$

Núcleos que possuem número de massa atômica ímpar (^1H , ^{13}C , ^{15}Na , etc..) possuem spins semi-inteiros ($1/2$, $3/2$, $5/2$, etc..). Os núcleos que possuem número de massa atômica par e que têm carga também par possuem spin igual a zero (^{12}C , ^{16}O , etc..). Já os núcleos que possuem número de massa atômica par e carga ímpar possuem spin inteiro (^2H , ^{14}N , etc..).

Lembrando que o momento magnético é dado por $\boldsymbol{\mu} = \gamma\mathbf{L}$ percebe-se que ele é quantizado, uma vez que depende de \mathbf{L} . A componente longitudinal é dada por:

$$\mu_z = \gamma\left(\frac{h}{2\pi}\right)m. \quad (2.15)$$

Se um campo magnético externo (\mathbf{B}_0) for aplicado ao sistema, o núcleo irá adquirir uma energia magnética análoga à do caso clássico:

$$E = -\mu_z B_0 = -\gamma\left(\frac{h}{2\pi}\right)mB_0. \quad (2.16)$$

Os níveis de energia dados pela Equação 2.16 também são quantizados. Para partículas de spin $i = 1/2$ dois níveis de energia são possíveis ($m = -1/2$ e $m = 1/2$). A variação de energia ΔE é dada por:

$$\Delta E = \gamma\left(\frac{h}{2\pi}\right)B_0. \quad (2.17)$$

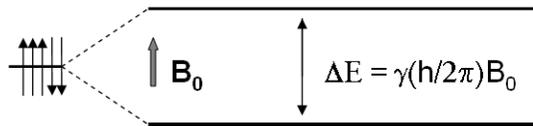


Figura 2.11: Separação de prótons conforme nível energético na presença do campo \mathbf{B}_0 ($h \equiv 6.626 \times 10^{-34}$ J.s). O nível de menor energia corresponde ao dos spins paralelos ao campo aplicado.

Para que ocorra a emissão de energia e, conseqüentemente, detecção do sinal de RM é necessário que os spins entrem em ressonância. Para isso, um campo magnético com frequência ν_o perpendicular a μ_z é aplicado. A energia eletromagnética do campo aplicado é dada por:

$$\Delta E = h\nu_o. \quad (2.18)$$

Combinando as Equações 2.17 e 2.18 chegaremos à Equação de Larmor:

$$\nu_o = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right)B_0. \quad (2.19)$$

Vemos, portanto, que a abordagem quântica leva ao mesmo resultado que a abordagem clássica. Embora o processo da ressonância magnética só possa ser completamente descrito através da física quântica, a abordagem clássica permite uma visualização simplificada do fenômeno.

2.3.2 Magnetização Macroscópica

A Figura 2.12a mostra a precessão de um núcleo ao redor de um campo magnético \mathbf{B}_0 de acordo com os princípios clássicos. Quanticamente, o ângulo θ formado pelo vetor μ e o campo aplicado é dado por:

$$\cos\theta = \frac{m}{\sqrt{i(i+1)}}, \quad (2.20)$$

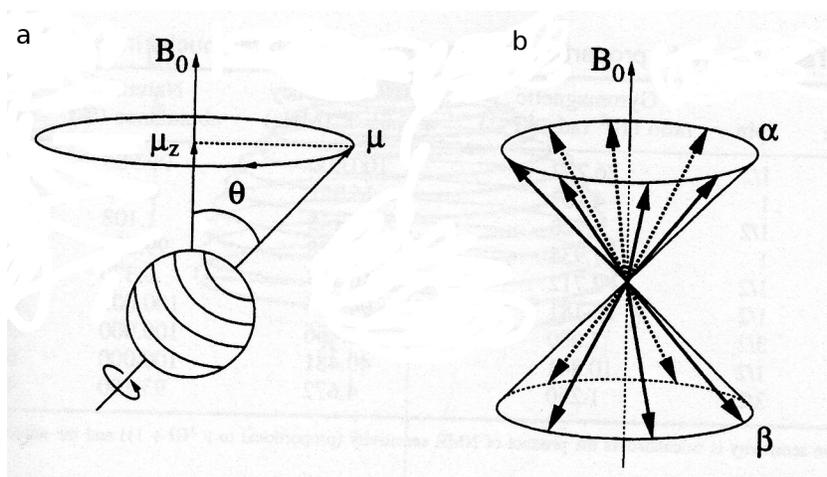


Figura 2.12: (a) Um único núcleo precessionando ao redor de um campo magnético externo. (b) Vários núcleos precessionando ao redor do campo aplicado e distribuídos entre os dois cones.

Para núcleos com spin $i = 1/2$ o valor de m pode ser $1/2$ ou $-1/2$, o que leva a $\theta = 54,74^\circ$, nos dois sentidos do eixo z . Assim os núcleos ficam distribuídos na superfície de dois cones, como visto na Figura 2.12b, rotacionando com a frequência de Larmor. Para $m = 1/2$ o vetor μ está paralelo a \mathbf{B}_0 e para $m = -1/2$ está na posição antiparalela (respectivamente α e β).

No caso de amostras macroscópicas, existem muitos spins os quais ficam distribuídos aleatoriamente nas superfícies dos cones. A diferença entre o número de spins nas posições paralela e antiparalela pode ser calculada pela Equação de Boltzmann (2.21). Para uma diferença de energia $\Delta E = h\nu$ a distribuição da população é:

$$\left(\frac{n_\alpha}{n_\beta}\right) = e^{h\nu/kT}, \quad (2.21)$$

sendo n_α e n_β o total de spins nos estados de menor e maior energia, respectivamente, k a constante de Boltzmann (1.381×10^{-23} J/K) e T a temperatura (em Kelvin). A Equação 2.21 pode ser aproximada por:

$$\left(\frac{n_\alpha}{n_\beta}\right) = 1 + \left(\frac{h\nu}{kT}\right). \quad (2.22)$$

O momento magnético \mathbf{M} da amostra é a resultante da soma dos momentos magnéticos individuais μ , conhecido como magnetização da amostra. No equilíbrio ($\mathbf{M} = \mathbf{M}_0$), não há magnetização no plano xy e há uma maior população na posição paralela (menor energia) ao campo. A magnitude de \mathbf{M}_0 é dada por:

$$M_0 = (n_\alpha - n_\beta)\mu_z = \frac{1}{2}\gamma\frac{h}{2\pi}(n_\alpha - n_\beta). \quad (2.23)$$

A diferença entre as duas populações ($n_\alpha - n_\beta$) é dada por:

$$(n_\alpha - n_\beta) = \frac{nh\nu}{2kT}, \quad (2.24)$$

sendo $n = n_\alpha + n_\beta$.

Assim, no equilíbrio, a amplitude da magnetização do vetor \mathbf{M}_0 torna-se:

$$M_0 = \left(\frac{\gamma h}{2\pi}\right)^2 \left(\frac{nB_0}{4kT}\right). \quad (2.25)$$

DA a equação anterior algumas características do fenômeno de RM podem ser ressaltadas: a dependência quadrática do fator γ implica que núcleos com fator giromagnético elevado produzem um sinal de alta intensidade. A escolha dos núcleos para produzir as imagens de RM é baseada neste fator e também na abundância no tecido. Além dos núcleos de hidrogênio, existem outros utilizados em aplicações médicas. Na Tabela 2.2 mostramos estes elementos e o valor da razão giromagnética para os mesmos.

Tabela 2.2: Núcleos utilizados em RM e o valor da razão giromagnética.

Isótopo	Razão Giromagnética (MHzT ⁻¹)	Abundância (%)
¹ H	42.58	99.985
¹⁹ F	40.50	100
³¹ P	17.24	100
²³ Na	11.26	100
¹³ C	10.71	1.108

Ainda observando a Equação 2.25 vemos que um aumento no valor do campo aplicado (\mathbf{B}_0) também aumenta a intensidade do sinal. Em contrapartida, um aumento na temperatura diminui a intensidade do sinal.

2.3.3 Excitação dos Spins

Para que se efetue a medida do sinal de RM é necessário deslocar os núcleos da posição de equilíbrio. Para isto, aplica-se um segundo campo eletromagnético (\mathbf{B}_1) no plano transversal. Este pulso de radiofrequência (RF) é aplicado por um tempo determinado e depois desligado. Durante o

período em que o pulso de RF está atuando, o vetor magnetização irá precessionar ao redor de \mathbf{B}_0 e de \mathbf{B}_1 . Quando o pulso de RF é aplicado por um tempo suficientemente longo, a magnetização \mathbf{M}_0 será excitada o suficiente para que a componente no plano transversal (\mathbf{M}_{xy}) ou ao longo de $-z$ seja máxima.

A aplicação do pulso de RF perpendicular tem dois efeitos sobre os spins. Em primeiro lugar, o pulso faz com que a distribuição das populações de spins fique mais igualitária e em segundo lugar, faz com que os spins rotacionem com coerência de fase fazendo com que surja a magnetização transversal (Figura 2.13).

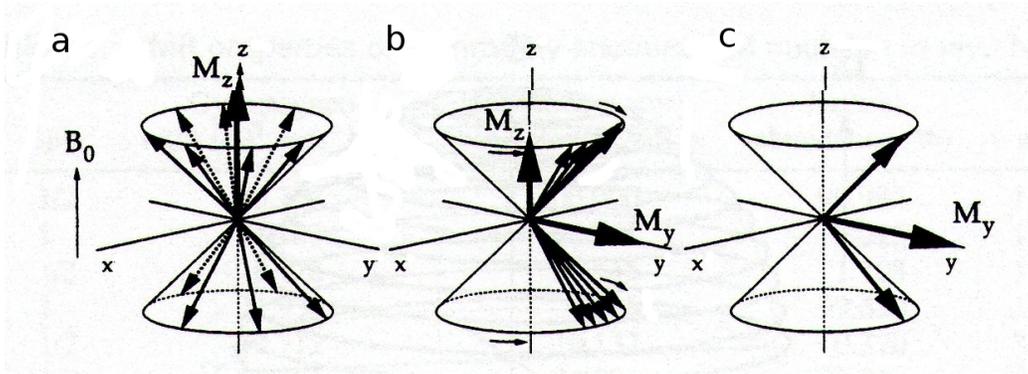


Figura 2.13: Excitação do vetor magnetização. (a) No equilíbrio térmico o vetor magnetização está ao longo do eixo z ($M_z = M_0$). Como não há coerência de fase na rotação dos spins, não há magnetização no plano transversal. (b) Com a aplicação do pulso de RF surge a coerência de fase entre os spins. (c) Quando a excitação devida ao pulso é máxima, não há magnetização ao longo do eixo z.

2.3.4 Equações de Bloch

A variação do vetor magnetização pode ser escrita como:

$$\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0. \quad (2.26)$$

Que pode ser re-escrita, na ausência do pulso de RF, em termos de suas componentes como:

$$\frac{dM_x(t)}{dt} = \gamma M_y B_0, \quad (2.27)$$

$$\frac{dM_y(t)}{dt} = -\gamma M_x B_0, \quad (2.28)$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = 0, \quad (2.29)$$

O campo \mathbf{B}_1 , aplicado na obtenção do sinal de RM, pode ser expresso como:

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1 x \cos(\omega t) - B_1 y \sin(\omega t). \quad (2.30)$$

Na presença deste campo as Equações 2.27, 2.28 e 2.29 tornam-se:

$$\frac{d\mathbf{M}_x(\mathbf{t})}{dt} = \gamma[\mathbf{M}_y(t)\mathbf{B}_0 - \mathbf{M}_z(t)\mathbf{B}_1 \text{sen}(\omega t)], \quad (2.31)$$

$$\frac{d\mathbf{M}_y(\mathbf{t})}{dt} = \gamma[\mathbf{M}_z(t)\mathbf{B}_1 \text{cos}(\omega t) - \mathbf{M}_x(t)\mathbf{B}_0], \quad (2.32)$$

$$\frac{d\mathbf{M}_z(\mathbf{t})}{dt} = \gamma[\mathbf{M}_x(t)\mathbf{B}_1 \text{sen}(\omega t) - \mathbf{M}_y(t)\mathbf{B}_1 \text{cos}(\omega t)]. \quad (2.33)$$

2.3.5 Relaxação T_1 e T_2

As equações acima descrevem o movimento de precessão dos spins nucleares na presença dos campos \mathbf{B}_0 e \mathbf{B}_1 na ausência da relaxação. A relaxação é o processo no qual os núcleos retornam ao equilíbrio térmico após a perturbação causada pelo pulso de RF. Este retorno ao equilíbrio ocorre exponencialmente, sendo que as componentes paralela (\mathbf{M}_z) e perpendiculares \mathbf{M}_x e \mathbf{M}_y do vetor \mathbf{M} retornam ao equilíbrio com constantes de tempo diferentes.

Este processo de retorno ao equilíbrio pode ser descrito como:

$$\frac{\mathbf{M}_x(\mathbf{t})}{dt} = -\frac{\mathbf{M}_x(t)}{T_2}, \quad (2.34)$$

$$\frac{\mathbf{M}_y(\mathbf{t})}{dt} = -\frac{\mathbf{M}_y(t)}{T_2}, \quad (2.35)$$

$$\frac{\mathbf{M}_z(\mathbf{t})}{dt} = -\frac{\mathbf{M}_z(t) - \mathbf{M}_0}{T_1}. \quad (2.36)$$

A constante de tempo T_1 é o tempo de relaxação longitudinal (ou relaxação spin-rede), que descreve o retorno da magnetização longitudinal ao seu valor de equilíbrio após a aplicação do pulso. A relaxação T_1 (Figura 2.14) pode ser vista como a transferência de energia dos spins para a rede adjacente (sólido ou líquido).

Por outro lado, a constante de tempo T_2 refere-se ao tempo de relaxação transversal (ou relaxação spin-spin) e descreve o desaparecimento da magnetização transversal. Na relaxação transversal os spins, inicialmente em coerência de fase, trocam energia entre si, causando a perda da coerência de fase e diminuição da magnetização correspondente (Figura 2.15). Esta magnetização segue um circuito espiral e induz um sinal oscilatório em uma bobina, que é o sinal medido na RM.

Resolvendo-se as equações diferenciais 2.34, 2.35 e 2.36 chega-se em:

$$M_z = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}), \quad (2.37)$$

quando $t = T_1$, temos $1 - e^{-1} = 0,63$ e $M_z = 0,63M_0$.

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (2.38)$$

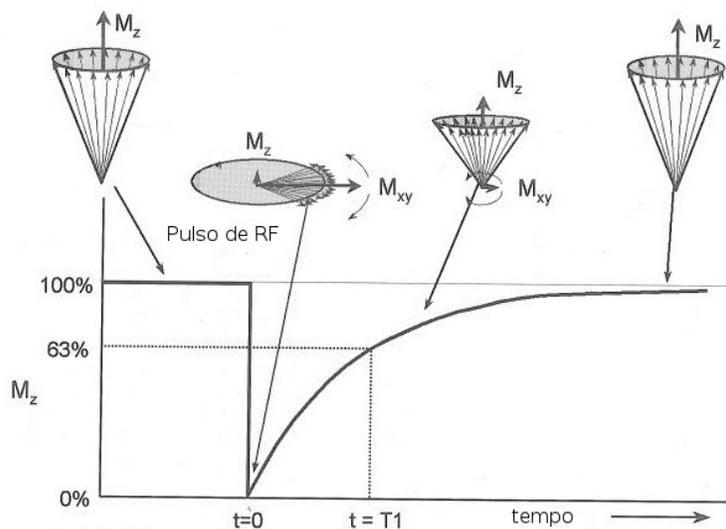


Figura 2.14: O retorno à condição de equilíbrio ocorre exponencialmente. Após um tempo T_1 63% da amostra estará novamente no equilíbrio. O tempo de relaxação T_1 é maior que o T_2 .

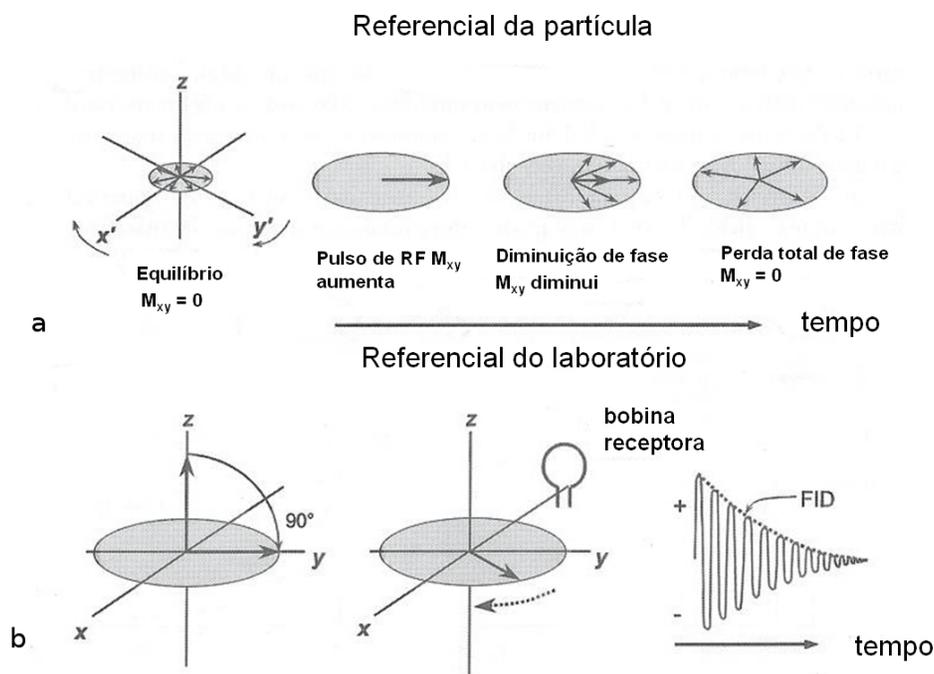


Figura 2.15: a: O vetor magnetização sai das condições de equilíbrio e a magnetização M_{xy} surge. Com o passar do tempo M_{xy} diminui até atingir novamente o valor zero. b: A magnetização M_{xy} induz um sinal na bobina receptora (sensível à magnetização transversal). Um sinal *free induction decay* (FID) é produzido, oscilando na frequência de Larmor e decaindo com o tempo.

se $t = T_2$, temos $e^{-1} = 0,37$ e $M_{xy} = 0,37M_0$.

Inhomogeneidades do campo magnético aplicado aceleram ainda mais a perda de fase (Figura 2.16). T_2^* é a constante de relaxação transversal quando as inhomogeneidades de \mathbf{B}_0 são levadas em consideração e é dada por:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma\Delta B_0, \quad (2.39)$$

sendo $\gamma\Delta B_0$ o fator que representa as inhomogeneidades do campo \mathbf{B}_0 .

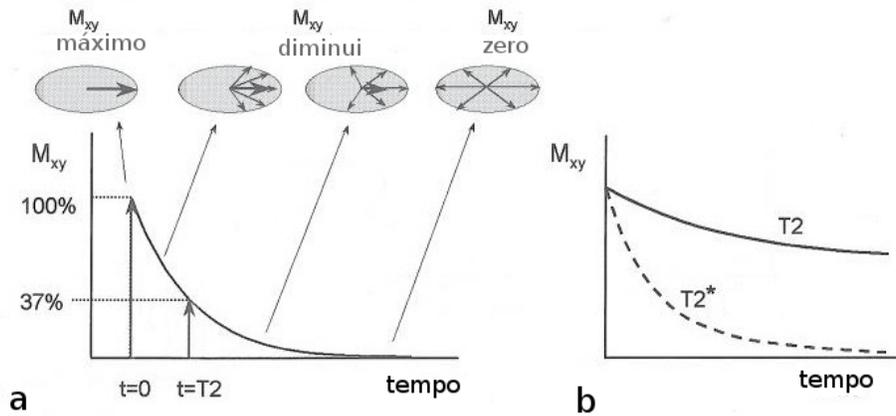


Figura 2.16: a: Curva exponencial que mostra a perda de fase dos núcleos da amostra. T_2 é o tempo no qual a magnetização M_{xy} foi reduzida para 37% do valor inicial após a aplicação do pulso de RF. b: T_2^* considera também as inhomogeneidades do campo \mathbf{B}_0 . T_2^* é sempre menor que T_2 .

Como tanto o campo magnético \mathbf{B}_0 , quanto o campo \mathbf{B}_1 contribuem para a formação da imagem de RM podemos definir o campo total \mathbf{B} como:

$$\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1. \quad (2.40)$$

Como as componentes do vetor magnetização líquida estão relacionadas, a equação para a variação temporal 2.26 pode ser reescrita adicionando-se os fatores T_1 e T_2 e o valor do campo total \mathbf{B} . Esta forma da Equação de Bloch descreve a mudança da magnetização líquida como a soma de três termos:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B} + \frac{1}{T_1}(\mathbf{M}_0 - \mathbf{M}_z) - \frac{1}{T_2}(\mathbf{M}_x + \mathbf{M}_y), \quad (2.41)$$

na qual o primeiro termo corresponde ao termo de precessão, o segundo à relaxação T_1 e o terceiro à T_2 .

2.3.6 Formação da Imagem de Ressonância Magnética

Os sinais emitidos pela magnetização líquida são captados pela bobina receptora, contudo, isso não é suficiente para a criação da imagem de RM. Para que isto ocorra é necessário a localização

especial do sinal captado. Isso é feito através de um novo campo magnético, denominado *Gradiente Espacial*² ($\mathbf{G} = G_x\hat{x} + G_y\hat{y} + G_z\hat{z}$).

Com a aplicação deste gradiente a frequência de Larmor dada pela Equação 2.10, torna-se:

$$\omega = \gamma(B_0 + G_x x + G_y y + G_z z). \quad (2.42)$$

Esta nova frequência de Larmor pode fornecer a informação exata a respeito da posição do sinal. Cada componente do gradiente de campo atua de forma específica no processo de aquisição de dados de RM:

1. G_x : codificação da frequência;
2. G_y : codificação da fase;
3. G_z : seleção da fatia.

A aquisição dos dados é composta de três fases: (i) preparação da magnetização transversal; (ii) coleta de dados (amostragem) e (iii) suficiente recuperação da magnetização longitudinal antes da próxima aquisição.

Na Figura 2.17 mostramos uma aquisição spin-eco (a sequência de pulsos spin-eco utiliza pulsos de excitação de 90° seguidos de um pulso de 180° . O intervalo de tempo t entre a aplicação dos dois pulsos determinará o surgimento do eco em $2t$). Na primeira fase a componente G_z é acionada durante a geração de um pulso de 90° . Assim que o pulso de RF é desligado a componente G_y (codificação de fase) é ligada. A localização espacial do spin no gradiente de campo é determinada pela sua frequência. Quando este gradiente é desativado os spins retornam à frequência uniforme dada pela Equação 2.10. A informação espacial é preservada apenas pela fase dos ângulos, que permanecem diferentes conforme sua localização ao longo do eixo y (a medida da fase é a soma vetorial de todas as fases ao longo do eixo y). A informação a respeito das fases individuais pode ser recuperada pela aplicação de pulsos de codificação de fase diferentes em cada repetição. Um segundo gradiente de seleção de fatia é combinado a um segundo pulso de RF (desta vez de 180°) e inverte a fase da magnetização transversal, produzindo um ‘eco de spin’ após um tempo $TE/2$. A aplicação do terceiro gradiente (G_x) cria a dependência da posição na frequência durante a coleta spin-eco.

Na Figura 2.18 mostramos o processo simplificado de formação da imagem. Em (a) um pulso de RF (neste caso uma função $\text{sen}(x)/x$) que foi utilizado para excitar os núcleos de um certo tecido e em (b) vemos as componentes real e imaginária das medidas de spin-eco. Em (c) são mostrados os dados da aquisição de spin-eco no espaço-k (cada linha corresponde a um eco com a mesma frequência e diferente fase). Na Figura (d) temos a transformada de Fourier ao longo da direção de leitura e em (e) uma segunda transformada de Fourier ao longo da codificação de fase resulta na imagem final.

²O termo gradiente significa que há variações no campo magnético ao longo de uma certa direção. Por exemplo: $G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x}$.

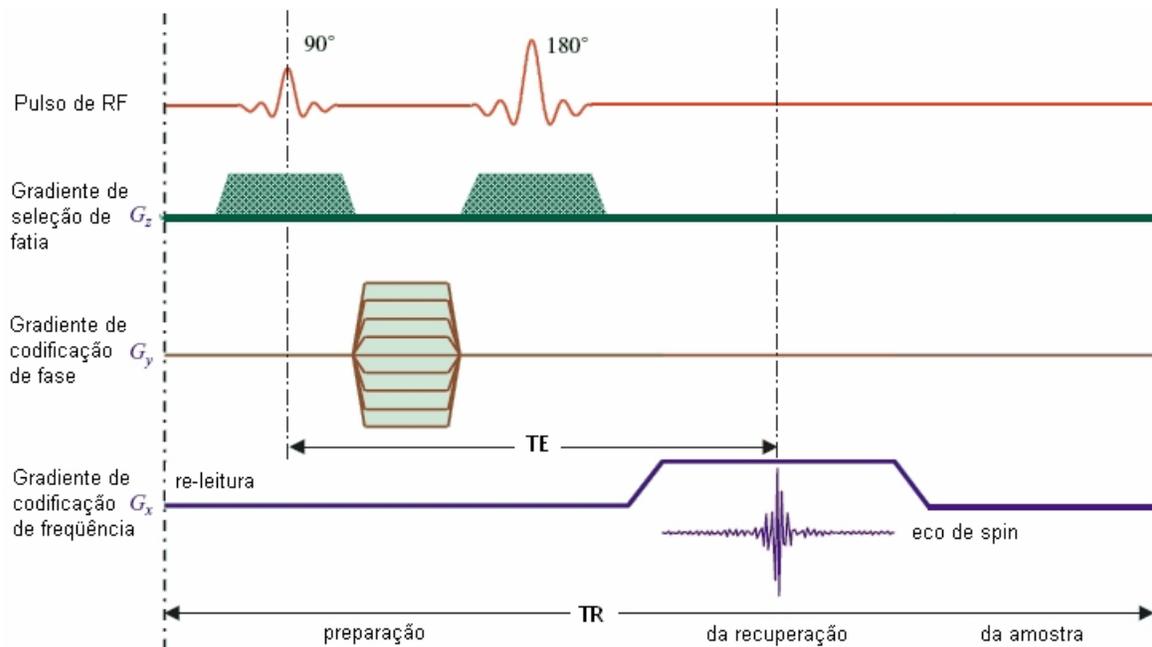


Figura 2.17: Sequência de pulso spin-eco. TE: tempo de eco, que vai da aplicação do pulso de RF ao pico máximo do sinal induzido na bobina receptora; TR: tempo de repetição, que vai da aplicação do pulso de RF até a aplicação do pulso de RF seguinte. Tanto TR quanto TE são medidos em milissegundos. G_x , G_y e G_z , gradientes de codificação de frequência, de fase e de seleção de fatia, respectivamente. Figura adaptada de [Logothetis, 2002].

Em uma imagem com $N_x \times N_y$ pixels³, os pontos N_x são coletados num gradiente constante. Na codificação de fase, o gradiente G_y aumenta com o decorrer do tempo. O sinal coletado em cada etapa da leitura possui a mesma frequência, mas difere na fase. Os dados armazenados na matriz $N_x \times N_y$ são denominados espaço-k (Figura 2.18c), matematicamente representado como:

$$k_{x,y,z} = \gamma \int G_{x,y,z} dt. \quad (2.43)$$

A amplitude do ponto central do espaço-k determina a razão sinal-ruído da imagem total. Medir um grande número de pontos próximos e distantes do centro do espaço-k aumenta a resolução da imagem.

2.4 Tomografia Computadorizada

Os princípios matemáticos utilizados nas imagens de Tomografia Computadorizada (TC) foram desenvolvidos por Radon em 1917 [Radon, 1917], e baseiam-se na reconstrução da imagem de um objeto através de suas projeções. A técnica da tomografia computadorizada foi desenvolvida por Cormack (1963) [Cormack, 1963] e Hounsfield (1973) [Hounsfield, 1973], o que lhes proporcionou o Prêmio Nobel de Medicina em 1979.

³Pixel, do inglês: *picture element* é o menor ponto que forma uma imagem digital.

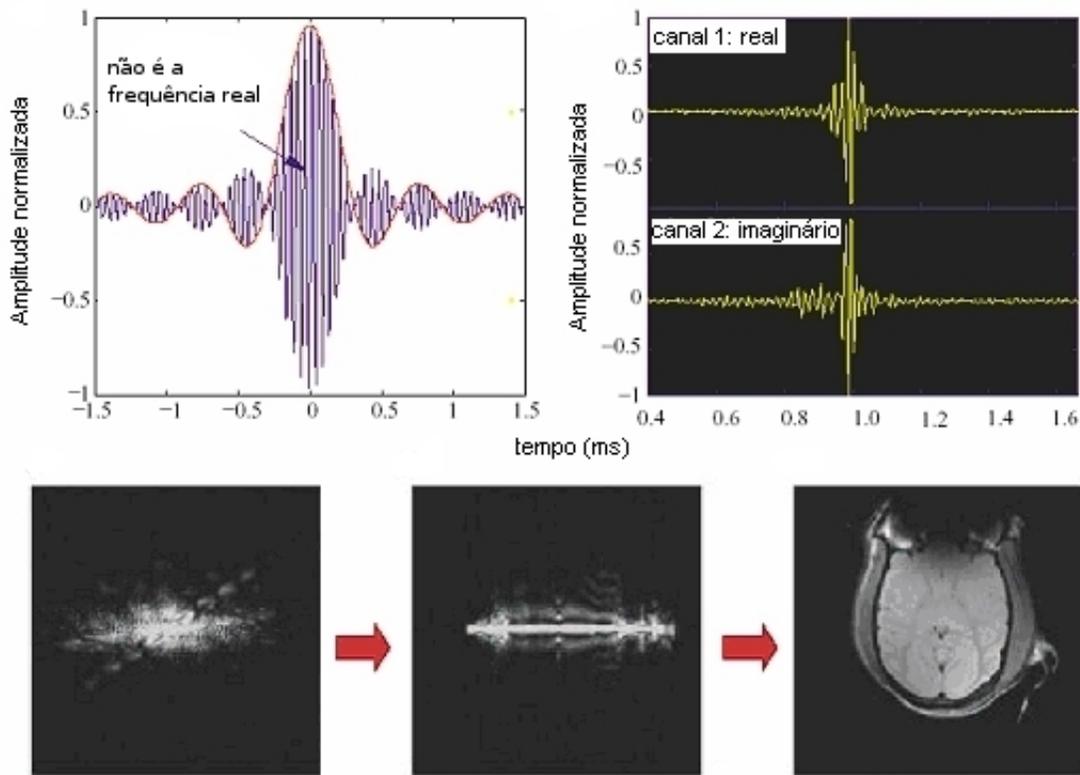


Figura 2.18: Formação da imagem de RM. Fonte: adaptada de [Logothetis, 2002].

2.4.1 Física da Tomografia Computadorizada

O aparelho de tomografia consiste, basicamente, num arranjo de um emissor de raios-X e de alguns detectores, que medirão a intensidade do feixe transmitido após atravessar o objeto que está sendo imageado.

Os raios-X, descobertos por Wilhelm Röntgen (prêmio Nobel de Física - 1901), são radiações de natureza eletromagnética e que, como tal, se propagam tanto no vácuo quanto em meios materiais. Foram assim chamados porque na época de sua descoberta sua natureza era desconhecida. Os raios-X possuem comprimento de onda da ordem de 1\AA e apresentam propriedades típicas de sua natureza ondulatória como: polarização, interferência e difração.

A produção dos raios-X é feita através de um tubo no qual elétrons são acelerados por uma diferença de potencial (ddp) da ordem de milhares de volts e freados ao atingir o alvo (Figura 2.19). Essa desaceleração causa a emissão de um espectro contínuo de radiação eletromagnética.

Na Figura 2.20 vemos como a intensidade dos raios-X emitidos por um alvo de tungstênio varia em função do comprimento de onda. Observe que para cada valor de energia (em eV), há um comprimento de onda mínimo (λ_{min}) abaixo do qual não há produção de raios-X.

O fenômeno mostrado na figura anterior pode ser compreendido se considerarmos os raios-X como fótons. Um elétron com energia cinética inicial K é desacelerado ao interagir com um núcleo

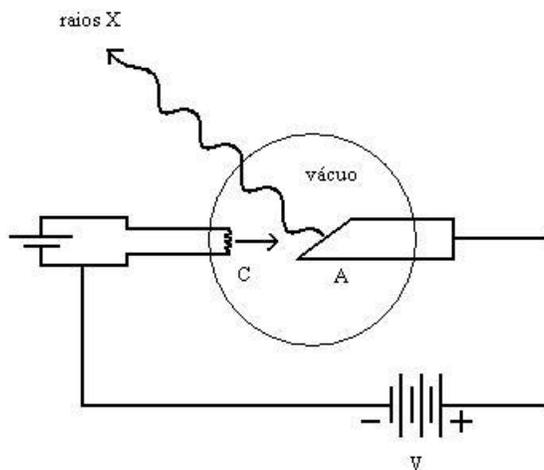


Figura 2.19: Tubo de raios-X. Elétrons são acelerados em direção ao anodo (A) pela ddp (V). Ao atingir o alvo os elétrons são freados e emitem os raios-X. Fonte: [Eisberg & Resnick, 1979].

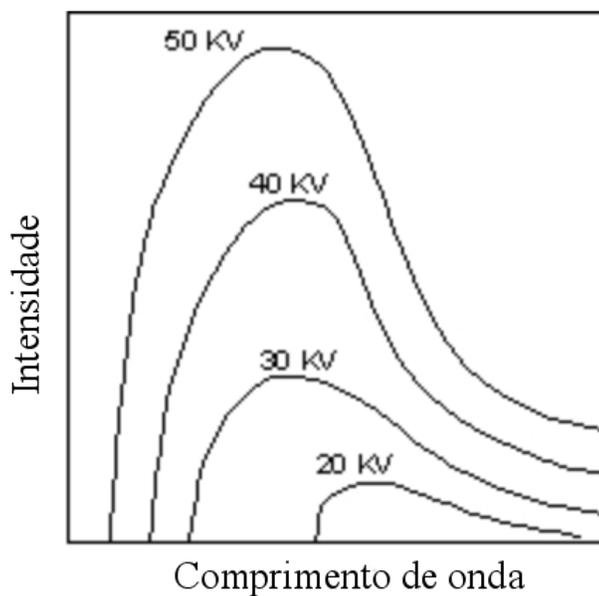


Figura 2.20: Espectro de raios-X emitidos por um alvo de tungstênio para quatro valores diferentes de ddp. Fonte: adaptada de [Eisberg & Resnick, 1979].

do alvo. A energia que ele perde com a desaceleração surge em formato de radiação como um fóton de raio X. Como a massa do núcleo é muito maior que a massa do elétron, a energia que o núcleo adquire durante a interação pode ser desprezada. Se K' é a energia do elétron após a colisão, a energia do fóton será:

$$E = K - K', \quad (2.44)$$

como $E = h\nu$ temos:

$$h\nu = K - K', \quad (2.45)$$

que pode ser reescrita em função do comprimento de onda como:

$$\frac{hc}{\lambda} = K - K'. \quad (2.46)$$

Os elétrons do feixe incidente perdem diferentes quantidades de energia nas colisões, de modo geral, um elétron atinge o repouso após colidir várias vezes com os átomos do alvo. A radiação produzida desta forma é chamada de *bremstrahlung*, do alemão *brem*s (frenagem, desaceleração) + *strahlung* (radiação). Na Figura 2.21 é mostrado o processo de emissão desta radiação. Vale lembrar que a radiação *bremstrahlung* ocorre não somente em tubos de raios X, mas sempre que elétrons acelerados colidem com um alvo, como ocorre com os raios cósmicos nos cinturões de Van Allen.



Figura 2.21: Processo da radiação *bremstrahlung* responsável pela emissão do espectro contínuo de raios-X. Fonte: adaptada de [Eisberg & Resnick, 1979].

A emissão do fóton com menor comprimento de onda (λ_{min}) ocorre quando um elétron perde toda sua energia cinética no processo de colisão. Neste caso $K' = 0$ e $K = hc/\lambda_{min}$. Uma vez que a energia cinética inicial K é dada por $K = eV$, teremos:

$$eV = \frac{hc}{\lambda_{min}}, \quad (2.47)$$

ou, de outra maneira:

$$\lambda_{min} = \frac{hc}{eV}. \quad (2.48)$$

Assim, o limite mínimo do comprimento de onda representa a conversão completa da energia cinética dos elétrons incidentes em raios X.

A eficiência dos raios-X produzidos é dada pela Equação 2.49 ([Krestel, 1990] apud [Michael, 2001]):

$$\eta = aVZ, \quad (2.49)$$

onde a é uma constante de valor $1.1 \times 10^{-9} \text{ V}^{-1}$, V é o potencial aplicado e Z o número atômico do material do alvo. Para um alvo de tungstênio ($Z = 74$) e um potencial de 100 kV a eficiência será de 0.0081, ou seja, menos de 1% da energia aplicada. Uma grande parte da energia dos elétrons é convertida em calor.

2.4.2 O processo de medida

Na tomografia computadorizada o feixe de raios-X é emitido por uma pequena fenda e tem a forma de leque. Após a emissão, o feixe é transmitido através do corte (slice) escolhido, como pode ser visto na Figura 2.22. A medida é feita em várias direções e a imagem é reconstruída a partir destas medidas.

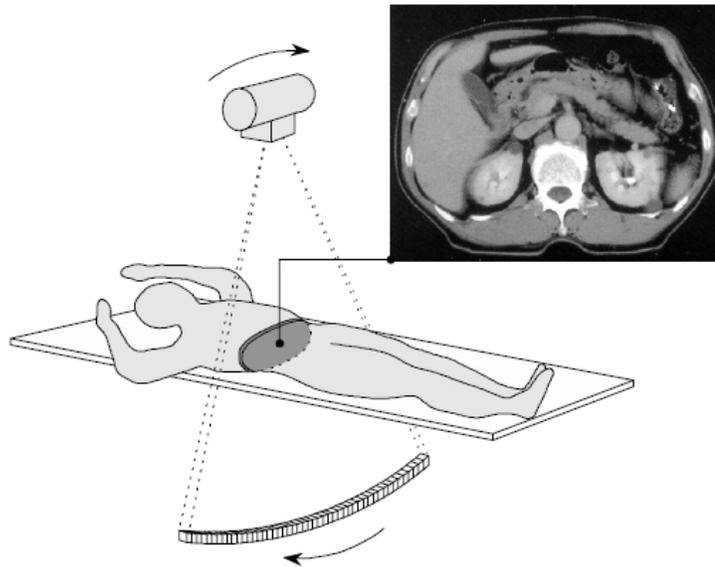


Figura 2.22: Processo de medida da tomografia computadorizada. Fonte: adaptada de [Michael, 2001].

Um feixe de raios-X é rotacionado ao redor do paciente, em diferentes ângulos e também em

diferentes cortes. Cada projeção do feixe sofre várias atenuações ao longo dos tecidos que atravessa. A medida detectada ao final para cada projeção será a soma de todas as atenuações sofridas.

Após o processo de medida feito no paciente a imagem digital produzida será uma matriz de $M \times N$ pixels. Cada pixel na imagem representa um elemento de volume (voxel) do tecido amostrado (Figura 2.23).

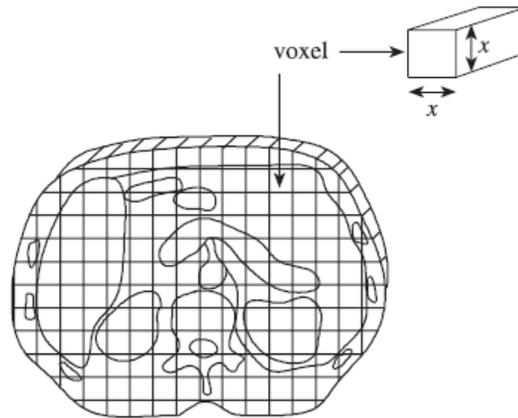


Figura 2.23: Cada pixel da imagem representa um voxel do tecido amostrado. Fonte: adaptada de [Michael, 2001].

A relação entre a intensidade de um feixe monoenergético incidente (I_0) e do feixe transmitido (I_t) é dada pela relação (2.50):

$$I_t = I_0 \exp(-\mu t), \quad (2.50)$$

sendo μ (cm^{-1}) o coeficiente de atenuação total, que depende das características do tecido e da energia do feixe, e t (cm) a espessura total de tecido atravessada pelo feixe. O fator μt pode ser decomposto como mostrado na Figura 2.24 e matematicamente expresso pela Equação 2.51:

$$\mu t = \sum_{i=1}^n \mu_i t_i = \mu_1 t_1 + \mu_2 t_2 + \mu_3 t_3 + \dots + \mu_n t_n \quad (2.51)$$

Dessa forma a imagem é reconstruída levando em consideração as características dos diversos tecidos presentes em um órgão atravessado pelo feixe.

2.4.3 Reconstrução da Imagem de TC

Numa imagem de TC o processo de reconstrução da imagem deverá calcular o coeficiente de atenuação para cada voxel da imagem. O processo de cálculo deste coeficiente é feito através da transformada de Radon [Radon, 1986]. Em seu trabalho, Radon mostrou como se pode reconstruir um modelo a partir de um conjunto de suas projeções. Na Figura 2.25 podemos observar um feixe de raio-X atravessando um objeto qualquer.

O feixe, antes de ser detectado, atravessa o objeto passando por vários pontos de coordenadas (x, y) dadas por:

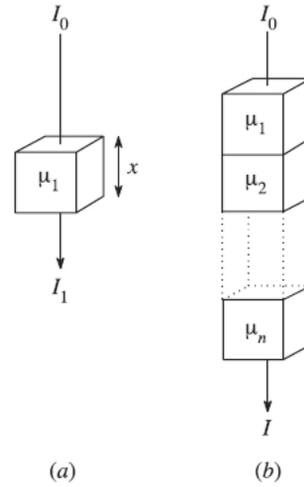


Figura 2.24: (a) O feixe cruzando um único voxel. (b) O feixe de raios X é transmitido através de vários voxels. Fonte: adaptado de [Michael, 2001].

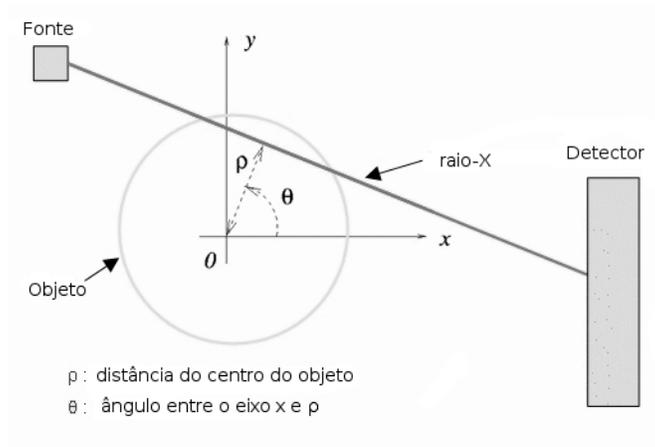


Figura 2.25: (a) Simplificação de um tomógrafo mostrando um feixe de raios-X atravessando um objeto e sendo detectado. Fonte: adaptada de [Elbern, 2010].

$$(x, y) = (\rho \cos \theta - s \sin \theta, \rho \sin \theta + s \cos \theta), \quad (2.52)$$

onde s é a distância ao longo do raio-X. A Equação 2.50 pode ser reescrita como:

$$I = I_0 e^{-R(\rho, \theta)}, \quad (2.53)$$

onde

$$R(\rho, \theta) = \int u(\rho \cos \theta - s \sin \theta, \rho \sin \theta + s \cos \theta) ds. \quad (2.54)$$

A função $R(\rho, \theta)$ é a transformada de Radon da função $u(x, y)$. A reconstrução da imagem consiste em achar a função $u(x, y)$ através da função $R(\rho, \theta)$. Isto pode ser feito através da trans-

formada de Fourier (TF). A TF de uma função $u(x, y)$ pode ser calculada através de 2.55:

$$U(\alpha, \beta) = \int \int e^{-i(\alpha x + \beta y)} u(x, y) dx dy. \quad (2.55)$$

Sendo que sua transformada inversa é dada por:

$$u(x, y) = \frac{1}{4\pi^2} \int \int e^{i(\alpha x + \beta y)} U(\alpha, \beta) d\alpha d\beta. \quad (2.56)$$

Fixando o ângulo θ pode-se calcular a transformada de Fourier $r(\omega, \theta)$ da transformada de Radon:

$$r(\omega, \theta) = \int R(\rho, \theta) e^{-i\omega\rho} d\rho. \quad (2.57)$$

Numa TC, $R(\rho, \theta)$ mede a atenuação sofrida pelo raio quando atravessa a distância ρ com um ângulo θ . Substituindo a expressão da transformada de Radon (2.54) na expressão da transformada de Fourier (2.57), teremos:

$$r(\omega, \theta) = \int \int u(\rho \cos\theta - s \sin\theta, \rho \sin\theta + s \cos\theta) e^{-i\omega\rho} ds d\rho. \quad (2.58)$$

Na equação acima pode-se fazer uma mudança de variáveis usando:

$$(x, y) = (\rho \cos\theta - s \sin\theta, \rho \sin\theta + s \cos\theta) \quad (2.59)$$

então, $\rho = x \cos\theta + y \sin\theta$, $s = -x \sin\theta + y \cos\theta$ e $dx dy = ds d\rho$. Logo:

$$r(\omega, \theta) = \int \int u(x, y) e^{-i(\omega x \cos\theta + \omega y \sin\theta)} dx dy. \quad (2.60)$$

Lembrando que a TF em duas dimensões é dada por 2.55, podemos escrever:

$$r(\omega, \theta) = U(\omega \cos\theta, \omega \sin\theta). \quad (2.61)$$

A expressão acima indica que a transformada de Fourier da função tem o mesmo valor que sua transformada calculada em um ponto específico. Substituindo a Equação 2.56 na Equação 2.61 e fazendo uma mudança de variável, teremos:

$$u(x, y) = \frac{1}{4\pi^2} \int \int U(\alpha, \beta) e^{i(x\alpha + y\beta)} d\alpha d\beta = \frac{1}{4\pi^2} \int \int r(\omega, \theta) e^{i(x\omega \cos\theta + y\omega \sin\theta)} \omega d\omega d\theta. \quad (2.62)$$

Que, utilizando a Equação 2.57, pode ser reescrita como:

$$u(x, y) = \frac{1}{4\pi^2} \int \int \int R(\rho, \theta) e^{i\omega(x \cos\theta + y \sin\theta - \rho)} \omega d\rho d\omega d\theta. \quad (2.63)$$

Dessa forma, conhecendo $R(\rho, \theta)$ é possível calcular $u(x, y)$ para cada posição e reconstruir a

imagem.

2.5 Imagens Digitais

Segundo Gonzales e Woods [Gonzales & Woods, 2002] uma imagem digital pode ser definida como uma função bidimensional na forma $f(x, y)$ onde x e y são coordenadas espaciais e denotam um pixel (do inglês, *picture element*). O valor da função em cada pixel é chamada de intensidade ou nível de cinza. Todas as informações a respeito de uma imagem estão nas matrizes de níveis de cinza. No caso da Ressonância Magnética (RM) e da Tomografia Computadorizada (TC) geralmente usam-se imagens volumétricas, onde a função que descreve a imagem é uma função tridimensional $f(x, y, z)$ e as coordenadas espaciais (x, y, z) denotam um voxel (do inglês, *volume element*). As áreas de aplicação das imagens digitais são cada vez mais diversas cobrindo diversos ramos do desenvolvimento tecnológico. Hoje em dia são amplamente utilizadas em Astronomia, Sensoriamento Remoto, Medicina e Fotografias Pessoais, isto para citar apenas algumas áreas.

Na Medicina, e em especial na Neurologia, as imagens digitais são uma importante ferramenta de uso médico pois permitem um diagnóstico preciso e minimamente invasivo. Um outro fator importante é que em alguns casos elas tornam possível um diagnóstico precoce, o que leva à melhor recuperação do paciente.

No processamento deste tipo de imagem existem dois passos muito importantes, que são a aquisição da imagem que será submetida à análise e o melhoramento desta imagem, mostrando detalhes inicialmente obscuros ou ressaltando algumas características relevantes do objeto estudado.

2.5.1 Níveis de cinza de uma imagem

Como dito anteriormente, podemos denotar uma imagem em duas dimensões como uma função bidimensional na forma $f(x, y)$.

Para uma imagem monocromática a intensidade da função num par de coordenadas (x, y) representa o nível de cinza (l) da imagem naquele ponto. Ou seja,

$$l = f(x, y) \quad (2.64)$$

Com l entre $L_{min} \leq l \leq L_{max}$, este intervalo $[L_{min}, L_{max}]$ é chamado de escala de cinza e está no intervalo $[0, L - 1]$, com $l = 0$ representando o preto e $l = L - 1$ o branco na escala de cinza.

2.5.2 Representação de imagens digitais

Para a criação de uma imagem digital é necessária a transformação de dados contínuos para a forma digital. Este processo envolve duas etapas: a amostragem e a quantização. A amostragem corresponde à digitalização da imagem ao longo de x e y gerando uma matriz de $M \times N$ amostras e a quantização corresponde a digitalização dos valores de $f(x, y)$ em L níveis inteiros de cinza.

Como resultado da digitalização temos uma matriz $M \times N$ no formato:

$$A = \begin{bmatrix} f(0,0) & f(0,1) & \dots & f(0, N-1) \\ f(1,0) & f(1,1) & \dots & f(1, N-1) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ f(M-1,0) & f(M-1,1) & \dots & f(M-1, N-1) \end{bmatrix} \quad (2.65)$$

Para a quantidade de níveis de cinza, devido à representação em *bits* (b) dos dados em computadores, este valor é, geralmente, uma potência 2:

$$L = 2^n. \quad (2.66)$$

Os valores possíveis de l são inteiros e estão no intervalo $[0, L-1]$. O número de bits necessários para armazenar uma imagem é $b = M \times N \times n$, sendo que a unidade de armazenamento é o *byte* ($B = b/8$)⁴. Na Tabela 2.3 são apresentados alguns valores de L e o número de bytes gastos para armazenar uma imagem com estas características.

Tabela 2.3: Número de bytes utilizados para armazenar uma imagem quadrada de lado N .

N	L=2	L=4	L=8	L=32	L=64
32	128	256	384	512	768
64	512	1024	1536	2048	2560
128	2048	4096	6144	8204	10240
256	8204	16384	24576	32768	40960

Neste trabalho foram utilizadas imagens de RM com 256 níveis de cinza (que corresponde a $n = 8$) e com matrizes variando conforme a doença estudada. As imagens de TC utilizadas possuíam 256 níveis de cinza ($n = 8$) e matriz 512×512 .

2.5.3 Resolução espacial e de níveis de cinza

Dentro do processo de amostragem surge o conceito de resolução espacial, que pode ser entendida como o menor detalhe distinguível na imagem. A Figura 2.26 mostra a imagem ideal de um objeto e a mesma imagem após a amostragem e a quantização.

Apresentamos na Figura 2.27 um exemplo de imagem com diferentes níveis de resolução espacial. Comparando a figura em (a), cuja é resolução 1024×1024 , com (b) (512×512) não podemos notar diferenças visuais entre os dois casos. No entanto, se observarmos as figuras em (c) (256×256), (d) (128×128), (e) (64×64) e (f) (32×32) estas diferenças tornam-se mais nítidas conforme baixamos a resolução. Em imagens médicas é comum encontrarmos valores de $n = 8$ e $n = 12$, neste caso temos valores de $L = 256$ e 4096 , respectivamente.

Na Figura 2.28 apresentamos uma imagem com diferentes níveis de cinza, na qual pode-se observar a redução na qualidade da imagem com a diminuição dos níveis de cinza.

⁴1 byte = 8 bits.

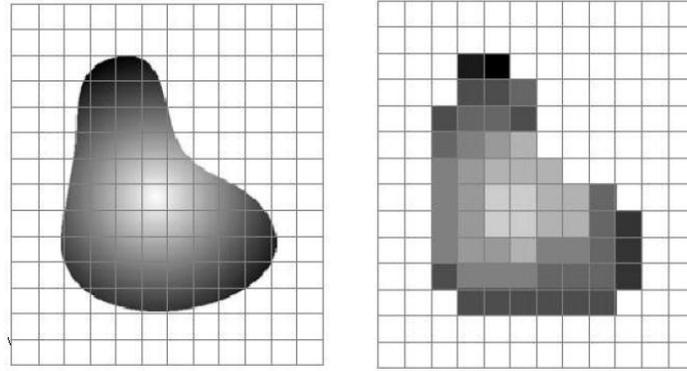


Figura 2.26: Imagem ideal (esquerda) e após processo de amostragem e quantização (direita).

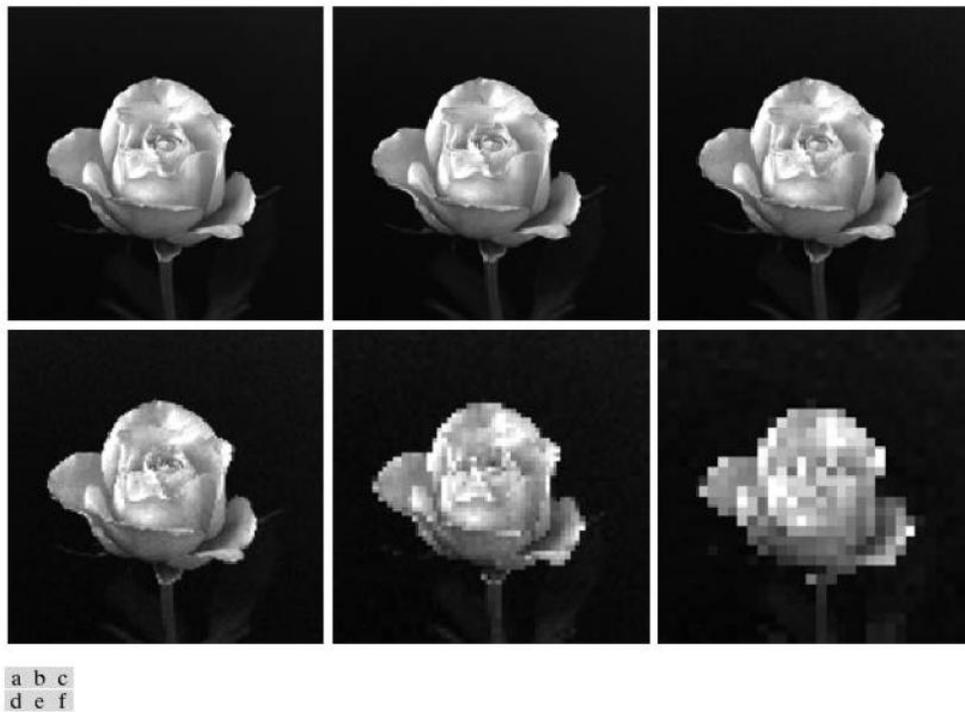


Figura 2.27: Imagem com diferentes na resoluções espaciais. (a) 1024×1024 ; (b) 512×512 ; (c) 256×256 ; (d) 128×128 ; (e) 64×64 e (f) 32×32 .

2.6 Análise de Textura

Como dito anteriormente as imagens digitais têm se tornando imprescindíveis não só na neurologia mas também em vários outros ramos da medicina. Por esta razão, muito se tem feito no sentido de desenvolver e aprimorar técnicas de análise de imagens visando maior eficiência e rapidez nos diagnósticos feitos por este tipo de exame. Uma técnica que vem sendo bastante pesquisada, não apenas em imagens médicas mas também em fotografias aéreas e imagens de satélite é a análise de textura.

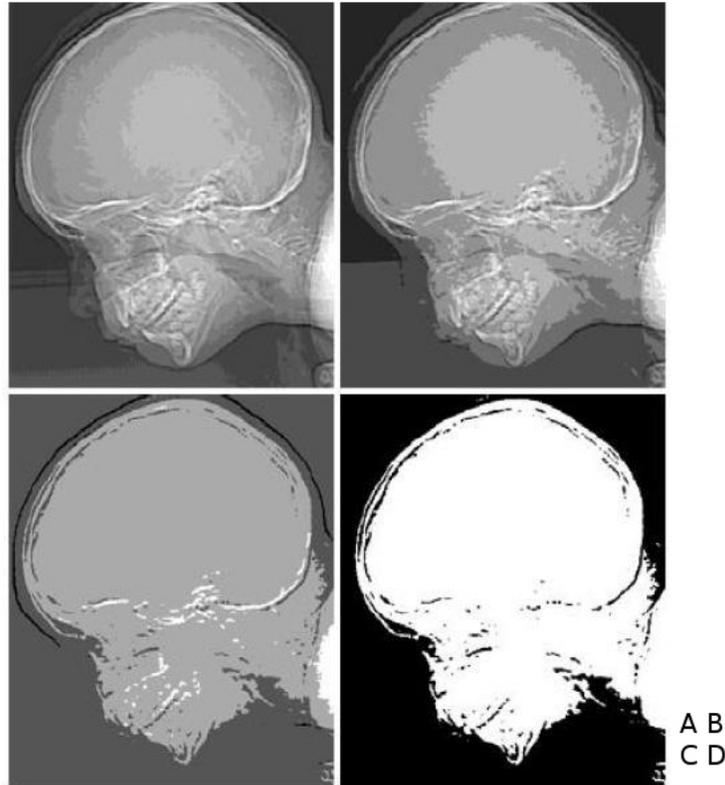


Figura 2.28: Imagem mostrando exemplos de diferenças na resolução de níveis de cinza. (A) $l = 16$; (B) $l = 8$; (C) $l = 4$; (D) $l = 2$.

Não existe na literatura uma definição clara do termo textura. A dificuldade em definir este conceito pode ser vista no grande número de definições encontradas na literatura especializada. Segundo [Tamura & Yamawaki, 1978], pode-se entender textura como um conjunto de propriedades de uma região macroscópica, com padrões repetidos cujos elementos ou primitivas obedecem a uma certa lei. Em [Haralick, 1979], vemos que a textura de uma imagem é descrita por um conjunto de primitivas⁵ e pela organização espacial dessas primitivas, sendo que uma característica fundamental da textura é que ela não pode ser analisada sem uma referência. Para outras definições do termo ver, e.g., Coggins [Coggins, 1982].

De forma simplificada podemos entender textura como um conjunto de propriedades intrínsecas da imagem como brilho, cor, tamanho, etc. As características de textura podem ser analisadas sob diversos aspectos, tais como: ondulações, suavidade, aspereza, regularidade ou linearidade. Na Figura 2.29 apresentamos um exemplo (nos quadrados) de três características diferentes, que podem ser mensuradas utilizando a técnica da análise de textura. Na esquerda temos uma região com textura suave, no centro uma região cuja textura é áspera e na direita uma área com textura regular.

O conceito de textura está relacionado à distribuição dos níveis de cinza entre os pixels de

⁵Uma primitiva é utilizada para modelar objetos complexos de forma simplificada. Assim, um objeto em formato de alteres, por exemplo, pode ser modelado a partir de uma linha que é chamada de primitiva.

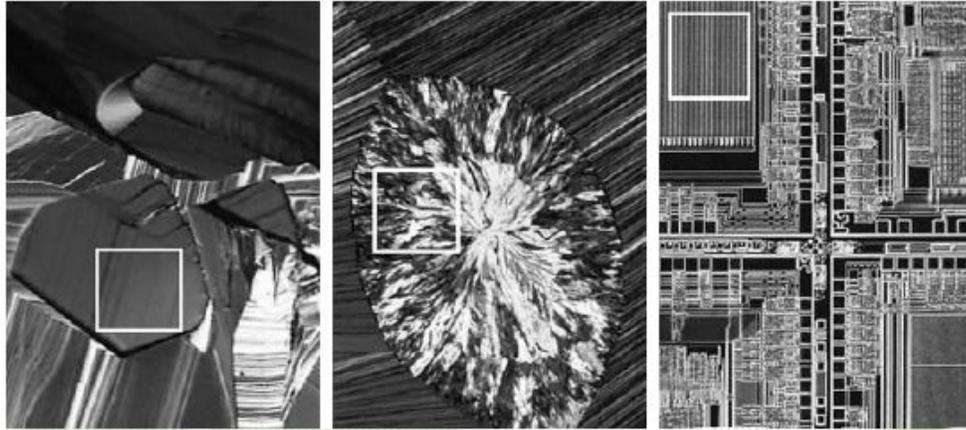


Figura 2.29: Da esquerda para a direita a região dentro do quadrado indicam textura suave, áspera e regular. Imagem microscópica de um supercondutor, colesterol humano e microprocessador, respectivamente. Cortesia do Dr. Michael W. Davidson, Universidade Estadual da Flórida.

uma dada região de interesse (ROI)⁶ na imagem. Uma forma de visualizar essa distribuição está mostrada na Figura 2.30b, que representa um mapa topográfico da Figura 2.30a, em que os valores de cinza dos pixels foram representados como elevações de uma superfície. Nesta técnica o objetivo é extrair informações da imagem a partir dessa distribuição dos níveis de cinza. As características de textura nada mais são do que parâmetros matemáticos computados sobre uma distribuição de pixels, os quais caracterizam o tipo de textura e a estrutura dos objetos mostrados na imagem. Os diferentes métodos para a realização de uma análise de textura costumam ser divididos em categorias, de acordo com as abordagens utilizadas para extrair parâmetros representativos da textura da imagem. A divisão mais usada classifica os métodos em estruturais, baseados em modelos, baseados em transformadas e estatísticos [Materka & Strzelecki, 1998].

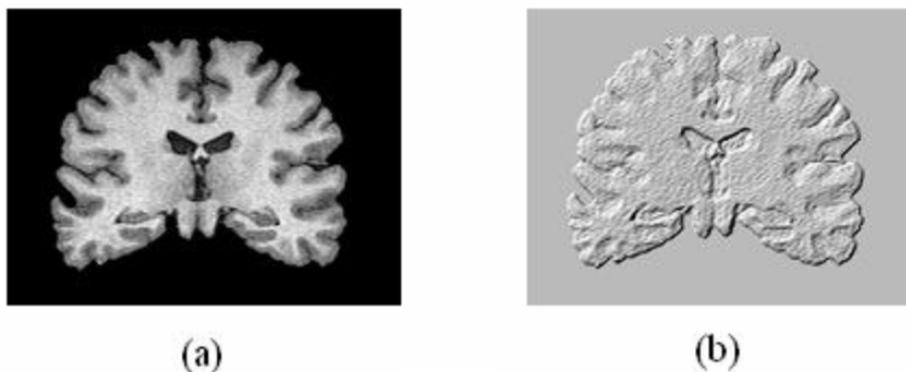


Figura 2.30: (a) Corte coronal de uma imagem de RM cerebral ponderada por T_1 . (b) Mapa topográfico da imagem baseado nos valores de cinza dos pixels.

⁶Do inglês: Region of Interest.

Abordagens Estruturais

Este tipo de abordagem representa a textura por um conjunto de primitivas bem definidas e de um arranjo espacial hierárquico dessas primitivas ([Haralick, 1979], [Levine, 1985]). Um exemplo dessa abordagem é o uso da teoria de morfologia matemática [Chen & Dougherty, 1994], que é bastante utilizada na análise de imagens.

Abordagens Baseadas em Transformadas

Os métodos de análise de textura utilizando transformadas, e.g., Gabor [Bovik *et al.*, 1990] e *wavelets* [Lu *et al.*, 1997], representam a imagem em um espaço com um sistema de coordenadas relacionado às características de textura (por exemplo, frequência ou escala).

Abordagens Baseadas em Modelos

Este tipo de análise utiliza modelos estocásticos e fractais na interpretação das características texturais da imagem. Os parâmetros para os modelos são estimados e, posteriormente, usados na análise das imagens. Para uma explicação completa desta abordagem ver, por exemplo, Cross (1973) [Cross & Jain, 1983] e Pentland (1984) [Pentland, 1984].

Abordagens estatísticas

As abordagens estatísticas utilizam propriedades das distribuições e das relações entre os níveis de cinza de uma imagem. Podem ser de dois tipos [Haralick, 1973] [Julesz, 1965]:

1. Estatística de primeira ordem: baseada em histogramas, esta análise mede a probabilidade de um valor de cinza ser encontrado num local escolhido aleatoriamente. Depende de pixels individuais e não da interação com pixels vizinhos.
2. Estatística de segunda ordem: usa relações de pares de pixels da imagem analisada. Dentro dessa estatística, encontra-se a matriz de *run-length* (MRL), que calcula a probabilidade de existência de sequências de pixels iguais em um dado comprimento e ao longo de uma direção. Um outro exemplo é a matriz de coocorrência (MCO), que foi o método de análise empregado no desenvolvimento deste trabalho e que detalharemos na próxima seção.

A seguir detalharemos alguns métodos de análise de textura que são bastante utilizados. Além destes, temos também a AT utilizando a matriz de coocorrência (MCO). Este método será descrito no Capítulo 3.

Histograma

O histograma de uma imagem fornece a quantidade de pixels que possuem um certo valor de cinza. Numa imagem de 12 bits, o histograma pode ser representado por um gráfico com a coordenada x variando entre 0 e 4095, e a coordenada y representando a respectiva contagem. Na Figura 2.31 mostramos uma imagem com seus valores de cinza e o histograma desta mesma imagem. A partir do histograma muitos parâmetros podem ser calculados, tais como, média, variância, desvio padrão, percentis etc.

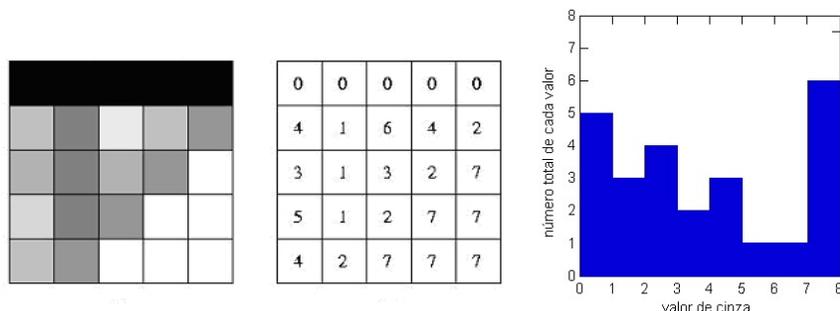


Figura 2.31: À direita temos uma imagem sobre a qual será calculado o histograma, ao centro sua representação numérica e à esquerda o histograma.

Gradiente Absoluto

O gradiente de uma imagem é uma medida das variações espaciais dos níveis de cinza através da imagem. Se em um ponto da imagem o nível de cinza varia abruptamente de preto para branco, o valor do gradiente neste ponto é alto. Porém, se varia suavemente do cinza escuro para o cinza claro, por exemplo, o valor do gradiente será baixo. O gradiente pode ser negativo ou positivo, dependendo se o nível de cinza varia do tom mais escuro para o mais claro ou vice-versa.

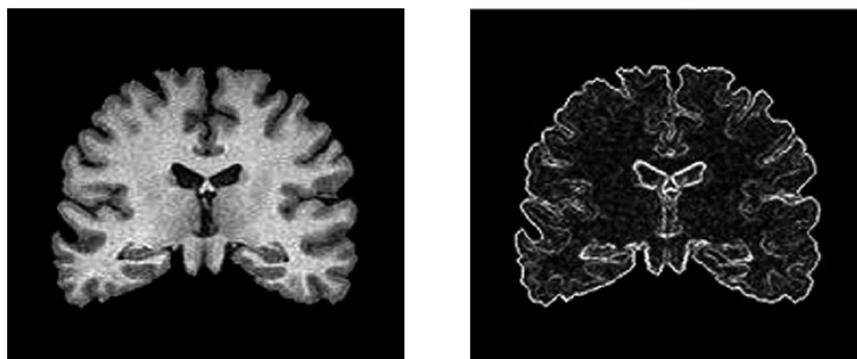


Figura 2.32: Imagem de RM (direita) e após a aplicação do gradiente (esquerda).

Como, em geral, o interesse é em saber simplesmente se a transição é abrupta ou suave, usa-se o valor absoluto do gradiente. Na Figura 2.32 mostramos um corte coronal de uma imagem de RM ponderada por T_1 e o mapa correspondente ao gradiente absoluto. Com os valores do gradiente também pode-se calcular médias e variâncias.

Matriz de *Run-Length*

A matriz de *run-length* armazena as probabilidades de encontrar repetições de tamanho definido de pixels com mesmo valor de cinza. Dada uma direção (p.e., horizontal), a matriz de *run-length* calcula, para cada valor de cinza permitido, quantas vezes ele aparece em grupos de 2, 3, 4, etc.

pixels. Normalmente calcula-se 4 matrizes, uma horizontal, uma vertical e duas diagonais. A Figura 2.34 mostra uma matriz horizontal e uma diagonal calculada com os valores da imagem mostrada na Figura 2.33. Como a imagem é pequena, existem vários zeros distribuídos ao longo da matriz. Os únicos elementos diferentes de zero correspondem a valores de cinza 0, 2 e 7, que são os únicos valores que se repetiam de forma consecutiva nas direções selecionadas.

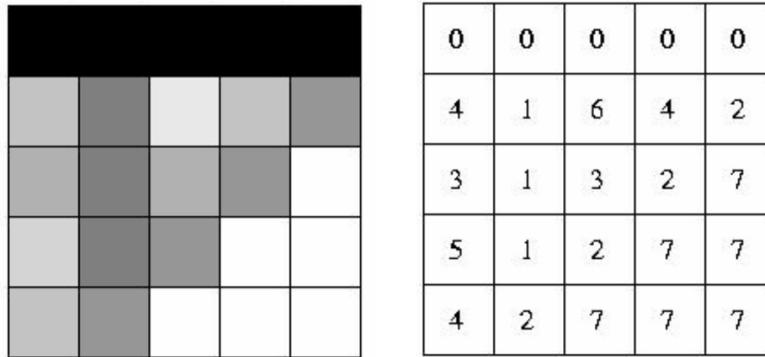


Figura 2.33: Imagem sobre a qual será calculada a matriz de *run-length* e sua representação numérica.

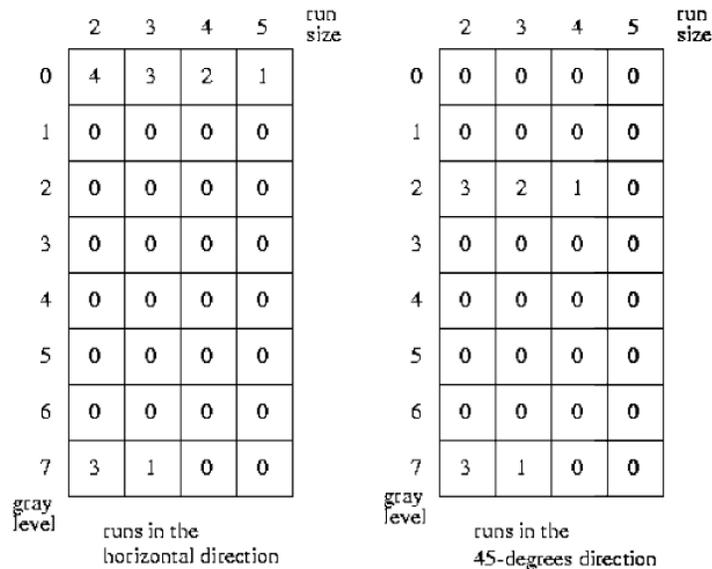


Figura 2.34: Matriz de *runlength* calculada na direção horizontal e diagonal da Figura 2.33.

Modelo Auto-Regressivo

O modelo auto-regressivo pressupõe interações locais entre os pixels da imagem na qual o valor de cinza do pixel é uma soma ponderada dos valores de cinza dos pixels vizinhos. Em outras palavras, é uma maneira de descrever as formas dentro da imagem através de relações entre grupos

de pixels vizinhos. A Figura 2.35 mostra um exemplo de vizinhança (pixels brancos) que pode ser utilizada para caracterizar o valor de cinza do pixel central (preto) através do modelo auto-regressivo. Neste caso, assume-se que cada pixel na imagem tem um valor de cinza caracterizado pelos valores de cinza dos pixels adjacentes, conforme o padrão apresentado. Por exemplo, constrói-se um sistema de equações lineares que relacionam o valor de cinza de cada pixel aos valores de cinza dos que compõem a vizinhança escolhida. Neste caso, os parâmetros de textura são os parâmetros do próprio modelo.

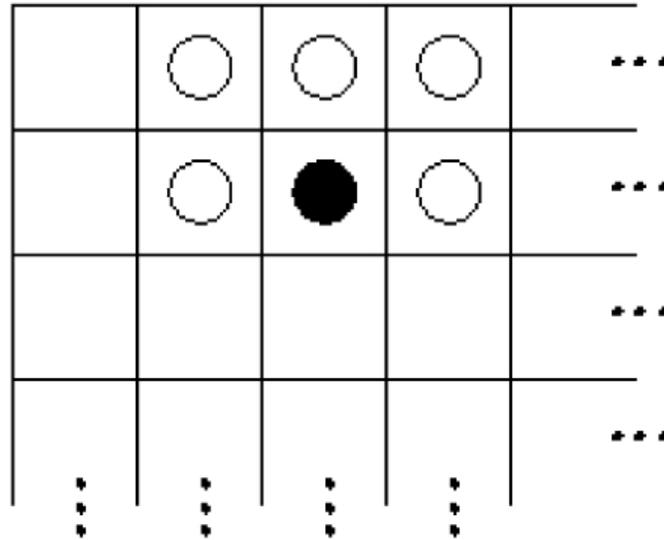


Figura 2.35: Exemplo de vizinhança (círculos brancos) de um pixel (círculo preto) que pode ser utilizada no cálculo do modelo auto-regressivo.

Transformada *Wavelet*

A transformada *wavelet* é uma técnica que analisa as frequências contidas numa imagem em diferentes escalas, ou resoluções, dessa imagem. Quando computamos a transformada *wavelet* de uma imagem, associamos para cada pixel um conjunto de números (os coeficientes *wavelets*) que caracterizam a frequência contida na imagem em um certo ponto sobre um conjunto de escalas. Através destes coeficientes os parâmetros de textura podem ser computados. Na Figura 2.36 temos um exemplo da transformada *wavelet* da imagem mostrada na Figura 2.32. No canto superior esquerdo temos uma versão de baixa frequência (suavizada) da imagem original, enquanto que as outras partes da imagem mostram versões de alta frequência da imagem original em diferentes escalas.

Um exemplo de parâmetro que pode ser calculado através de *wavelets* é a energia associada com uma certa escala e direção.

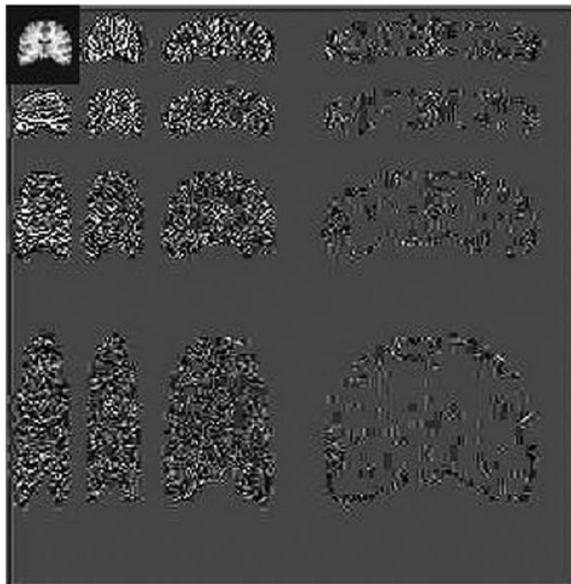


Figura 2.36: Transformada *Wavelet* da imagem mostrada na Figura 2.32. O canto superior esquerdo mostra uma baixa frequência em escala menor da imagem original, as outras partes da imagem mostram altas frequências da imagem.

2.7 Análise de Textura em Imagens Médicas

Embora a análise de textura (AT) seja uma ferramenta que tem sido largamente utilizada em vários setores de pesquisa, como estudo de imagens de satélite [Hay *et al.*, 1996] e qualidade de materiais como o aço [Bharati *et al.*, 2004], nossa atenção será voltada para aplicação desta ferramenta em imagens médicas.

A análise de textura pode ser aplicada em vários estudos de imagens médicas. Uma aplicação possível é a segmentação de estruturas anatômicas baseado nas características de textura dessas estruturas. Entretanto, a AT é mais importante para o caso em que não há diferenças na imagem perceptíveis visualmente, ou nos casos em que essas diferenças sejam bastante sutis.

2.7.1 Aplicações em imagens médicas em geral

A análise de textura em imagens de RM, através da MCO, foi utilizada por MacLaren e colaboradores para detecção e diagnóstico de tumores de mama [McLaren *et al.*, 2009]. Neste mesmo tipo de imagem, Nie e colaboradores também utilizaram a MCO, juntamente com morfologia matemática, para detecção deste tipo de tumor [Nie *et al.*, 2008]. Imagens de RM também foram utilizadas para analisar alterações bioquímicas da cartilagem na osteoartrite utilizando a MCO [Li *et al.*, 2009]. Histace e colaboradores aplicaram o cálculo do gradiente em imagens de ressonância magnética para segmentação do miocárdio [Histace *et al.*, 2009].

Em Reddy e colaboradores a análise de textura foi empregada em imagens de TC para caracterização da estrutura óssea de maxilares para avaliar a possibilidade de realização de implantes dentários [Reddy & Kumaravel, 2009]. Em portadores de câncer de pulmão, imagens de tomo-

grafia computadorizada foram utilizadas na análise de textura (usando *wavelets* e outros modelos estatísticos). O foco deste trabalho foi a caracterização de ruídos presentes neste tipo de imagem e que é um limitador da técnica da análise de textura [Al-Kadi, 2009]. Miles e colaboradores utilizaram imagens de TC do fígado de pacientes com câncer colorretal, para avaliar a utilidade da análise de textura na detecção de metástases no fígado e ajudar a prever a sobrevivência de doentes com câncer colorretal [Miles *et al.*, 2009]. Também em imagens de tomografia computadorizada de pulmões a AT, através da MCO, foi empregada para estudo de padrões em doenças pulmonares obstrutivas [Chabat *et al.*, 2003].

Uma outra aplicação da técnica pode ser vista em [Diamond *et al.*, 2004]. Neste trabalho os autores usam a análise de textura e a matriz de coocorrência (MCO) em imagens microscópicas para a identificação de tecidos com neoplasia de próstata. A transformada *wavelet* foi utilizada juntamente com os descritores de Haralick (MCO) na análise forense de fios de cabelo, também utilizando imagens microscópicas. Através das duas abordagens foi possível demonstrar se dois fios de cabelo eram pertencentes ou não a um mesmo indivíduo [Verma *et al.*, 2002].

Em [Alvarenga *et al.*, 2007] a matriz de coocorrência de níveis de cinza é utilizada na análise de imagem de ultrassom para identificação de tumores de mama. As características de textura foram estudadas para verificar as possibilidades de classificação automática das imagens de ultrassom do fígado em quatro classes distintas: normal, cisto, massas benignas e malignas [Balasubramanian *et al.*, 2007].

Também em imagens de retina de pacientes portadores de diabetes foram aplicadas análise morfológica e de textura para classificação das imagens em dois grupos: normal e retinopatia diabética visando um método automático de classificação destas imagens [Nayak *et al.*, 2008].

Na Tabela 2.4 apresentamos um resumo dos trabalhos descritos acima e das abordagens utilizadas nas análises.

Tabela 2.4: Trabalhos publicados utilizando a análise de textura em imagens de diversos órgãos.

Tipo de Imagem	Abordagem	Órgão	Autor
RM	MCO	Mama	MacLaren <i>et al.</i> , 2009
RM	MCO	Mama	Nie <i>et al.</i> , 2008
RM	MCO	Joelho	Li <i>et al.</i> , 2009
RM	Gradiente	Coração	Histaceet <i>et al.</i> , 2009
TC	MCO	Maxilar	Reddy <i>et al.</i> , 2009
TC	MCO	Pulmão	Chabat <i>et al.</i> , 2003
TC	Histograma	Fígado	Miles <i>et al.</i> , 2009
TC	Wavelets	Pulmão	Al-Khadi <i>et al.</i> , 2009
Ultrassom	MCO	Mama	Alvarenga <i>et al.</i> , 2007
Ultrassom	MCO, Gabor	Fígado	Balasubramanian <i>et al.</i> , 2007
Microfotografia	MCO	Próstata	Diamond <i>et al.</i> , 2004
Microfotografia	Wavelets, MCO	Cabelo	Verma <i>et al.</i> , 2002
Fotografia	MCO	Retina	Nayak <i>et al.</i> , 2008

Os exemplos citados, ainda que em um número pequeno, mostram a empregabilidade da técnica

de análise de textura em diversos segmentos da medicina. Nos trabalhos descritos pode-se observar que a MCO é bastante utilizada, tendo sido empregada em cerca de 71% dos trabalhos citados. Na neurologia esta ferramenta também é bastante utilizada, como veremos na próxima seção.

2.7.2 Aplicações em imagens cerebrais

A AT não tem sido muito empregada em imagens de TC cerebrais. Podemos ver uma aplicação, em [Kakkos *et al.* , 2007], onde os autores utilizam a técnica de textura na análise de imagens de TC de placas da carótida. Utilizando histogramas, matriz de coocorrência e a matriz de run-length (MRL), entre outras, estudaram a relação entre infartos cerebrais embólicos e a morfologia das placas da carótida.

A análise de textura foi utilizada para a localização e determinação das bordas de glioblastomas, uma neoplasia maligna que afeta tipicamente adultos e localiza-se geralmente nos hemisférios cerebrais. Neste trabalho foi feita uma comparação entre a análise visual por especialistas da área e a textura, utilizando a transformada S [Drabycz *et al.* , 2010]. As características de textura estudadas no espaço das frequências nas imagens ponderadas por T_2 foram significativamente diferentes entre os grupos estudados.

Em [Georgiadis *et al.* , 2009] vemos a utilização da análise de textura em imagens de RM volumétricas como forma de diferenciar tecidos tumorais cerebrais entre benignos, malignos e metastáticos. Através do cálculo da MCO e da matriz de *run-length* os autores mostraram que é possível fazer a diferenciação entre os três tipos de tecidos. Os resultados obtidos mostraram uma precisão entre 77% e 93% nos testes realizados, o que mostra que análise de textura pode ser uma ferramenta promissora também neste tipo de estudo. Sasikala e colaboradores também utilizaram um conjunto de texturas através da técnica de *wavelets* em ROIs pré-selecionadas de imagens de RM na classificação de tumores. Na seleção e avaliação da performance computacional da técnica também empregou-se algoritmos genéticos e redes neurais artificiais [Sasikala & Kumaravel, 2008]. Herlidou-Même e colaboradores também utilizaram a TA no estudo de tumores intracranianos para a caracterização de tecidos saudáveis e patológicos do cérebro (substância branca, substância cinzenta, líquido cefalorraquidiano, tumores e edema) usando histograma, MCO, gradiente e matriz de *run-length* [Herlidou-Même *et al.* , 2003].

Mahmoud-Ghoneim e colaboradores empregaram a MCO em imagens de RM de pacientes com glioblastoma, comprovado através de histologia, para discriminação de substância branca peritumoral e substância branca normal. A análise foi realizada em 3D e para níveis de cinza da imagem variando de 16 a 256. A técnica mostrou-se eficaz na diferenciação entre os dois tecidos, especialmente para o nível de cinza $N=128$ [Mahmoud-Ghoneim *et al.* , 2008].

Em portadores de esclerose múltipla as alterações patológicas do sistema nervoso central (SNC) são bastante sutis, o que dificulta o uso de imagens de RM como suporte ao diagnóstico. [Zhang *et al.* , 2008] utilizaram a matriz de *run-length*, a MCO, o modelo auto-regressivo (MAR) e a análise de *wavelets* para fazer a diferenciação entre lesões de tecido cerebral da esclerose múltipla, substância branca aparentemente normal e substância branca normal. Combinando conjuntos de características de textura obtiveram uma classificação correta em 100% dos casos na diferenciação

entre tecido com lesões devido à esclerose e os outros dois tipos (substância branca aparentemente normal e substância branca normal). Na diferenciação entre os três tipos de tecido o índice de acertos foi de 88,89%. A diferenciação entre substância branca aparentemente normal e substância branca normal foi o resultado menos expressivo, 58,33%. Em [Theocharakis *et al.*, 2009] a matriz de coocorrência e a matriz de *run-length* também são utilizadas na classificação de microlesões cerebrais em imagens de RM de portadores de esclerose múltipla [Theocharakis *et al.*, 2009].

Em [Kovalev *et al.*, 2003] a técnica de análise de textura foi aplicada em imagens de RM de dois grupos distintos: um com portadores de esquizofrenia e outro com indivíduos normais. Os grupos foram pareados por idade, sexo e classe sócio-econômica e a matriz de coocorrência e o gradiente foram utilizados na diferenciação de tecidos de controles e portadores de esquizofrenia.

A AT tridimensional utilizando campos aleatórios de Markov-Gibbs (MGRF) foi utilizada por El-Baz e colaboradores [El-Baz *et al.*, 2007] na classificação entre a substância branca normal e alterada em imagens de ressonância magnética cerebrais de portadores de autismo. A análise mostrou ser uma ferramenta promissora para o auxílio do diagnóstico do autismo. Uma vez que a doença tem como característica afetar o desenvolvimento pessoal e as habilidades de comunicação, técnicas que tornem o diagnóstico mais precoce são extremamente importantes e devem ser desenvolvidas. Os mesmos autores [El-Baz *et al.*, 2008] aplicaram a análise de textura em 3D para diagnóstico de dislexia, analisando a substância branca e diferenciando-a entre normal e disléxica.

No diagnóstico de Alzheimer a técnica de AT não tem sido empregada com frequência, como exceção podemos citar o trabalho de [Freborough & Fox, 1998], que aplicaram redes neurais artificiais no estudo dos parâmetros de textura de portadores de Alzheimer. Kaeriyama e colaboradores [Kaeriyama *et al.*, 2002] utilizaram a matriz de *run-length* em imagens de portadores de Alzheimer e de controles para investigar a possibilidade desta ferramenta ser empregada no diagnóstico da DA. Torabi e colaboradores aplicaram a análise de textura utilizando a MCO e redes neurais para a diferenciação entre imagens de RM de controles e de pacientes portadores de DA [Torabi *et al.*, 2006]. Mais recentemente, Kodama e colaboradores publicaram um trabalho no qual utilizam a AT para comparar três grupos: portadores de Alzheimer, portadores de demência de corpos de Lewy e controles. Para a comparação entre os grupos utilizaram a MCO e a matriz de *run-length* [Kodama *et al.*, 2009].

A matriz de coocorrência (através do momento angular secundário, contraste, correlação e entropia) também foi empregada por Kassner *et al.* para calcular a probabilidade de que um paciente vítima de acidente vascular cerebral isquêmico sofra uma hemorragia se submetido ao tratamento à base de trombolíticos. Os resultados mostraram-se superiores aos obtidos com a análise visual [Kassner *et al.*, 2009].

A técnica da análise de textura tem sido bastante empregada também em estudos relacionados a epilepsias. Em estudos de epilepsia de lobo temporal [Sankar *et al.*, 2008] os autores estudaram imagens de RM de pacientes através da volumetria e da análise de textura. O estudo permitiu diferenciar características patológicas nos tecidos e mostrou, através da técnica empregada, que a atrofia envolve tanto a substância branca quanto a cinzenta e que o borramento está restrito à

substância branca.

Uma série de artigos aplicaram a análise de textura em imagens de pacientes com displasia cortical focal (DCF). A DCF é uma desordem na migração neuronal ocorrida ainda no período gestacional e que pode causar epilepsias intratáveis farmacologicamente. O tecido cerebral com displasia possui conectividade suficiente para produzir crises severas, sendo necessário intervenção cirúrgica para o tratamento da epilepsia proveniente da DCF. Nas imagens de RM a DCF é, geralmente, caracterizada por vários graus de espessura cortical e pelo borramento da interface entre a substância cinza e a substância branca. No entanto, em muitos pacientes as alterações são sutis e podem passar despercebidas. Bernasconi *et al.* desenvolveram uma técnica de melhoramento da detecção das lesões provenientes da DCF. Usando imagens de RM ponderadas por T1 em 3D implementaram uma técnica que permite modelar computacionalmente a espessura cortical, o borramento na região de transição entre a substância branca e cinzenta e a hiperintensidade do sinal [Bernasconi *et al.*, 2001].

Um segundo trabalho foi apresentado em 2002 como um melhoramento da técnica do trabalho anterior [Antel *et al.*, 2002], no qual usam a modelagem desenvolvida por [Jones *et al.*, 2000] para o cálculo da espessura cortical. Nesta abordagem o córtex é modelado como um campo eletrostático e a equação de Laplace é utilizada para definir as fronteiras entre substância cinza e substância branca e entre substância cinza e fluido cerebrospinal⁷. O borramento na interface entre a substância cinza e substância branca foi modelado com mapas de magnitude do gradiente que foi calculado usando um kernel Gaussiano. Já a modelagem da hiperintensidade do sinal foi feita usando um método baseado no histograma dos níveis de cinza. Em [Antel *et al.*, 2003] as mesmas abordagens do trabalho anterior foram feitas porém, ao invés de realçar a lesão para a análise visual, o objetivo foi criar um detector automático de lesões de DCF.

Yu e colaboradores [Yu *et al.*, 2001] aplicaram a AT em pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal caracterizada por esclerose hipocampal ipsilateral. Através da técnica foi possível detectar lesões micro e macroscópicas que não podiam ser observadas visualmente. A AT também foi aplicada no hipocampo contralateral aparentemente normal e três tipos de tecidos foram identificados: saudáveis, aparentemente saudáveis e semelhantes à esclerose. Em [Bonilha *et al.*, 2003] a epilepsia de lobo temporal medial (ELTM) que também tem características de esclerose hipocampal, foi estudada através da AT. Em pacientes com anormalidades hipocampais comprovadas, a AT, utilizando a MCO, matriz de *run-length*, o histograma de níveis de cinza e o gradiente, puderam detectar as anormalidades nas imagens de RM. Os resultados obtidos corroboram a hipótese de bilateralidade da lesão hipocampal em pacientes de ELTM.

Na Tabela 2.5 fazemos uma síntese dos trabalhos descritos anteriormente. Nestes trabalhos, foi mostrada a utilização da técnica de análise de textura para diversas doenças cerebrais. Podemos observar que a AT através da matriz de coocorrência é bastante empregada neste tipo de imagem, estando presente em aproximadamente 60% dos trabalhos relacionados.

⁷O fluido cerebrospinal, ou líquido cefalorraquidiano, é uma substância aquosa transparente produzida nos ventrículos. Exerce a função de proteção ao cérebro e à medula contra choques mecânicos.

Tabela 2.5: Trabalhos publicados utilizando a análise de textura em imagens cerebrais.

Imagem	Abordagem	Patologia	Autor
TC	MCO, Histograma, MRL	Infarto e Embolia	Kakkos <i>et al.</i> , 2007
RM	Transformada S	Glioblastoma	Drabycz <i>et al.</i> , 2010
RM	MCO, MRL	Tumores	Georgiadis <i>et al.</i> , 2009
RM	Wavelets	Tumores	Sasikala <i>et al.</i> , 2008
RM	MCO, Histograma, Gradiente, MRL	Tumores	Herlidou-Même <i>et al.</i> , 2003
RM	MCO, Histograma, Gradiente, MRL	Glioblastoma	Mahmoud-Ghoneim <i>et al.</i> , 2008
RM	MCO, MAR, MRL, Wavelets	Esclerose Múltipla	Zhang <i>et al.</i> , 2008
RM	MCO, MRL,	Microlesões	Theocharakis <i>et al.</i> , 2009
RM	MCO, Gradiente	Esquizofrenia	Kovalev <i>et al.</i> , 2003
RM	MGRF	Autismo	El-Baz <i>et al.</i> , 2007
RM	MGRF	Dislexia	El-Baz <i>et al.</i> , 2008
RM	Redes Neurais	Alzheimer	Freeborough <i>et al.</i> , 1998
RM	MRL	Alzheimer	Kaeriyama <i>et al.</i> , 2002
RM	MCO, Redes Neurais	Alzheimer	Torabi <i>et al.</i> , 2006
RM	MCO, Wavelets	Alzheimer	Kodama <i>et al.</i> , 2009
RM	MCO	Alzheimer	Kassner <i>et al.</i> , 2009
RM	Gradiente	Epilepsia	Sankar <i>et al.</i> , 2008
RM	Gradiente e outros	Epilepsia	Bernasconi <i>et al.</i> , 2001
RM	Gradiente e outros	Epilepsia	Antel02 <i>et al.</i> , 2002
RM	MCO e outros	Epilepsia	Antel03 <i>et al.</i> , 2003
RM	MCO, MRL	Epilepsia	yu <i>et al.</i> , 2001
RM	MCO, Histograma, MRL	Epilepsia	Bonilha <i>et al.</i> , 2003

2.8 Análise Estatística

O papel principal da análise estatística é determinar se, de fato, os resultados obtidos são estatisticamente significantes de acordo com limites preestabelecidos. Em outras palavras, permite concluir se os resultados de uma dada pesquisa são reais ou fruto da casualidade. Existem duas subdivisões principais em estatística: a estatística descritiva e a estatística inferencial [Witte & Witte, 2005].

Na estatística descritiva busca-se organizar, resumir e descrever as informações relacionadas a um conjunto de dados existentes. São utilizados recursos como tabelas, gráficos e médias para a apresentação dos resultados obtidos. Quando os dados são resumidos, perde-se informação, pois não se tem as observações originais. Entretanto, esta perda é pequena se comparada ao ganho que se obtém com a clareza da interpretação proporcionada quando visualizamos as informações apresentadas através de gráficos, tabelas, etc. Na Figura 2.37 apresentamos um exemplo de uso da estatística descritiva empregada na análise da evolução da população brasileira ao longo de algumas décadas.

A estatística inferencial pode ser entendida como o estudo de técnicas que possibilitam a ex-

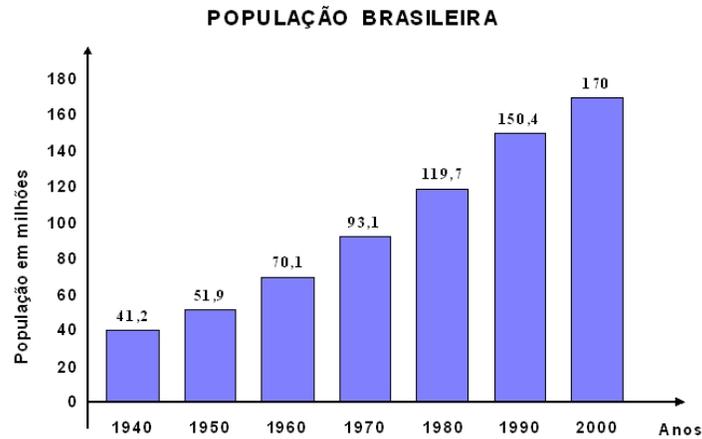


Figura 2.37: Gráfico mostrando a evolução da população brasileira entre os anos de 1940 e 2000. No eixo x são apresentadas as décadas e no eixo y a população brasileira (em milhões). Fonte: IBGE, Anuário Estatístico do Brasil, 2001.

trapolação, para um grande conjunto de dados, das informações e conclusões obtidas a partir de um subconjunto, de dimensão menor [Magalhães & Lima, 2005].

O grande conjunto de dados que contém a característica que está sendo estudada é denominado *população*. Este termo abrange o alvo de interesse da pesquisa, e.g., todos os habitantes de uma cidade, todos os automóveis produzidos por uma fábrica em um certo período de tempo ou todos os pacientes de uma certa doença. Uma vez que é praticamente impossível analisar todos os elementos da população de interesse, toma-se alguns deles para formar o grupo que será estudado, a esse subgrupo denomina-se *amostra*. Para que os resultados obtidos na análise tenham significância estatística a amostra deve ser aleatória. Na Figura 2.38 são mostradas as etapas da análise estatística.

2.8.1 Significância

O objetivo de uma análise estatística é determinar se os resultados obtidos em um certo estudo possuem significância estatística obedecendo a alguns limites pré-determinados. Ao estudar uma característica de uma certa população podem ser observadas diferenças decorrentes de flutuações normais da amostra. Neste caso, os valores encontrados ‘não são estatisticamente significantes’ e as diferenças na amostra são fruto do acaso. Por outro lado, as diferenças encontradas podem não ser decorrentes de flutuações inerentes à amostra, neste caso, essas diferenças representam um efeito real e não podem ser atribuídas ao acaso. Dessa forma, podemos dizer que os resultados obtidos são ‘estatisticamente significantes’. A definição sobre o que é ou não ‘estatisticamente significativo’ é baseada em limites pré-estabelecidos, chamados de níveis de significância. O nível de significância é o limite no qual podemos afirmar que o desvio presente numa amostra é fruto do acaso ou não. Este limite, chamado valor p , é geralmente considerado estatisticamente significativo se $p \leq 0,05$ ou $p \leq 0,01$.

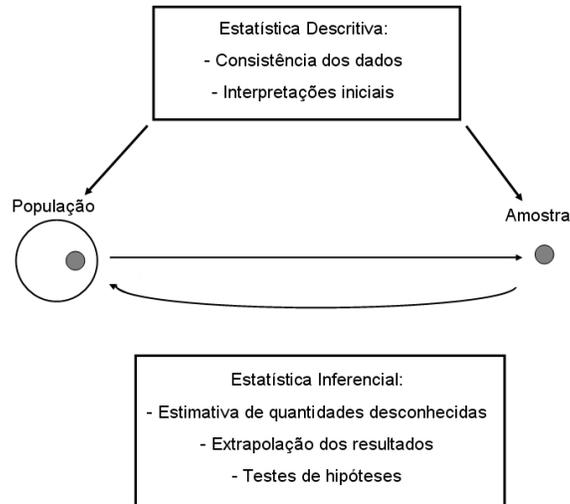


Figura 2.38: Etapas da análise estatística: escolha da população e amostra, estatística descritiva, estatística inferencial e extrapolação dos resultados obtidos com a amostra para a população. Fonte: adaptado de [Magalhães & Lima, 2005].

2.8.2 Testes de Hipóteses

Uma hipótese é uma afirmação sobre uma propriedade presente numa população. Os testes de hipóteses têm como objetivo decidir, através da informação fornecida pelos dados de uma amostra, sobre a aceitação ou não de uma dada hipótese. Se, sob uma certa hipótese, a probabilidade de ocorrência de um determinado acontecimento for muito pequena, concluímos que essa hipótese não é verdadeira. O nível de significância deve ser estabelecido antes do experimento ser realizado e corresponde ao risco que se corre de rejeitar uma hipótese verdadeira ou aceitar uma hipótese falsa.

Normalmente existe uma hipótese que é mais importante para o pesquisador chamada hipótese nula e denotada por H_0 . A outra hipótese é contrária a H_0 e é chamada de hipótese alternativa (denotada por H_1). Como as hipóteses são antagônicas, quando se aceita H_0 rejeita-se H_1 e vice-versa.

A formulação de hipóteses estatísticas é muito empregada em pesquisas nas mais diversas áreas do conhecimento. Contudo, para decidir se uma determinada hipótese é confirmada por um conjunto de dados, é necessário ter um procedimento objetivo segundo o qual não rejeita-se ou rejeita-se a hipótese [Siegel & Castellan Jr., 2006].

Um exemplo de utilização de teste de hipóteses é o teste de lançamento de uma moeda para verificar se ela é viciada ou não. Fazendo p = probabilidade de cair cara = $1/2$ e q = probabilidade de cair coroa = $1/2$, estabelecemos duas hipóteses:

- $H_0: p - q = 0$ (p e q são iguais);
- $H_1: p - q \neq 0$ (p e q diferentes).

Portanto, se p for igual a q , pode-se concluir que a moeda não é viciada e a hipótese nula é verdadeira. Porém, se p for diferente de q a hipótese H_1 é verdadeira e podemos concluir que a moeda é viciada.

Os testes podem rejeitar ou aceitar a hipótese nula, e dois possíveis tipos de erros ocorrem quando o teste estatístico é realizado.

- Erro do tipo I: rejeita-se H_0 mesmo que ela seja verdadeira. A probabilidade de cometer o erro do tipo I é designada por α (nível de significância do teste). O erro do tipo I equivale, por exemplo, a concluir que um tratamento feito a base de um certo medicamento é eficaz, quando na verdade ele não é.
- Erro do tipo II: não rejeita-se H_0 quando, na realidade, H_0 é falsa. A probabilidade de cometer o erro do tipo II é designada por β (potência do teste). O erro do tipo II equivale, por exemplo, a concluir que um tratamento feito a base de um certo medicamento não é eficaz, quando na verdade ele é.

Na Tabela 2.6 apresentamos um resumo do processo de decisão de aceitar ou rejeitar H_0 .

Tabela 2.6: Tipos de decisão e tipos de erros associados à testes de hipóteses.

Decisão	H_0 verdadeira	H_0 falsa
Aceitar H_0	Decisão correta Probabilidade = $1 - \alpha$	Erro tipo II Probabilidade = β
Rejeitar H_0	Erro do tipo I Probabilidade = α	Decisão correta Probabilidade = $1 - \beta$

Um excelente exemplo da aplicação de um teste de hipóteses pode ser visto em [Magalhães & Lima, 2005].

Os testes estatísticos podem ser de dois tipos: o paramétrico, no qual parte-se da premissa de que a distribuição de frequências dos erros amostrais é normal e as variâncias são homogêneas, e o não paramétrico, no qual não se pode fazer nenhuma afirmação inicial a respeito da distribuição amostral. Sendo assim, a escolha por um dos dois testes dependerá de uma análise prévia da qualidade das amostras que serão estudadas.

2.8.3 Testes Paramétricos

Como dito anteriormente, para que possamos aplicar um teste paramétrico algumas premissas devem ser satisfeitas. As observações devem ser independentes, a amostra de dados deve ter distribuição normal e a variância nos grupos deve ser homogênea.

O fato de uma observação ser independente significa que nenhuma observação exerce influência sobre a outra. Por exemplo, quando se lança um par de dados, o fato de aparecerem 6 pontos em um deles não tem nenhuma influência no número de pontos que aparecerá no outro dado. Por outro lado, suponha uma pesquisa na qual se queira saber se a distribuição dos tipos sanguíneos em uma população de alunos de faculdade é correspondente à descrita em um boletim de um banco de

sangue. Neste caso, se o tipo sanguíneo de um aluno tiver contado mais de uma vez a observação não será independente. A violação da independência ocorre sempre que um único sujeito contribui em mais de uma observação.

A distribuição normal de uma amostra é dada pela equação 2.67:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right], \quad (2.67)$$

onde $x \in \mathfrak{R}$, μ e σ são a média e o desvio-padrão da distribuição. O formato da curva da distribuição normal é mostrado na Figura 2.39.

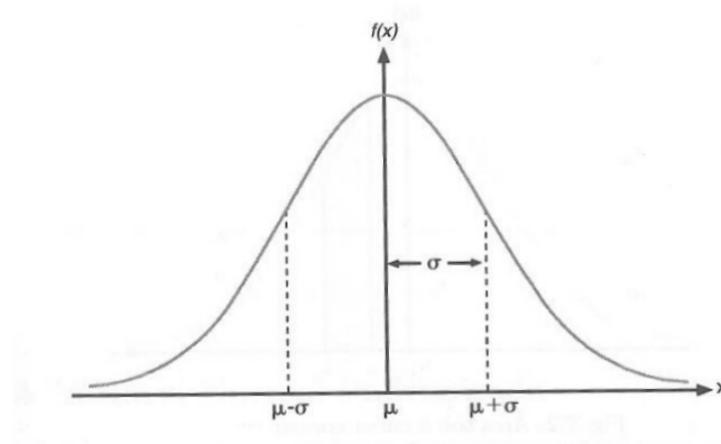


Figura 2.39: Curva da distribuição normal. Fonte: adaptado de [Farias *et al.*, 1996].

Este tipo de teste estatístico requer que as variâncias sejam iguais nos grupos estudados, obviamente, esta condição de igualdade raramente será satisfeita e o que se exige é que as diferenças entre as variâncias estejam dentro de um limite pré-determinado. Como exemplos de testes paramétricos podemos citar o teste-t e a ANOVA.

Teste-t

O teste-t foi desenvolvido por Willian Gossett, no início dos anos de 1900, que publicou sua descoberta sob o pseudônimo de *Student*, por essa razão as distribuições descobertas por ele também são chamadas distribuições *Student*. Neste teste, realizado para verificar se as médias entre duas populações são iguais, a variância populacional é desconhecida. Como o desvio-padrão é ignorado ele precisa ser estimado. Supondo um amostra aleatória representada pelo vetor de variáveis (X_1, \dots, X_n) , com distribuição normal de média μ e variância σ^2 , estimaremos o desvio-padrão das populações através do estimador denominado variância amostral e designado S^2 , dado por⁸:

⁸Esta variância amostral é designada por S^2 para diferenciá-la de outros estimadores de variância σ^2 existentes [Magalhães & Lima, 2005].

$$S^2 = \frac{(\sum_{i=1}^n X_i^2 - n\bar{X})}{(n-1)}. \quad (2.68)$$

Definiremos então uma nova variável dada por:

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{\sqrt{S^2/n}} = \frac{\bar{X} - \mu}{S/\sqrt{n}}, \quad (2.69)$$

sendo que T é uma variável aleatória. Como dito, \bar{X} tem distribuição normal, no entanto, o denominador que contém a variável aleatória S^2 , fará com que a função de distribuição T seja diferente da normal como mostrado na Figura 2.40.

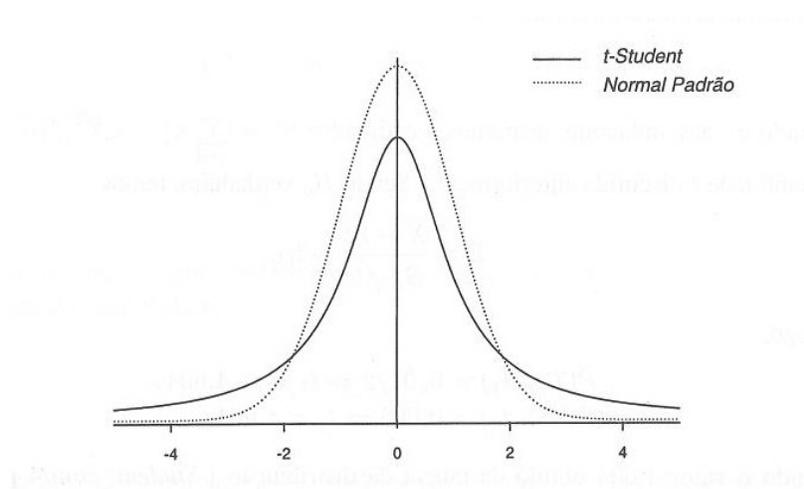


Figura 2.40: Curva da distribuição *t-Student* comparada com uma distribuição normal. Fonte: adaptado de [Magalhães & Lima, 2005].

Essa densidade é denotada como distribuição t com $n - 1$ graus de liberdade, que corresponde ao total de dados menos 1.

ANOVA

Um outro teste paramétrico bastante utilizado é a análise da variância (ANOVA)⁹, o qual permite a comparação entre mais de dois grupos. Aplica-se a ANOVA para determinar se as médias entre as populações são iguais. Se o teste levar à conclusão de que a hipótese nula é verdadeira, conclui-se que as diferenças observadas entre as médias amostrais são devidas a variações aleatórias da amostra. Se a hipótese nula for rejeitada a conclusão será que as diferenças entre as médias amostrais são muito grandes para serem creditadas ao acaso [Stevenson, 1986].

As hipóteses nula e alternativa podem ser formuladas da seguinte forma:

- H_0 : As médias das populações são iguais.

⁹Do inglês: ANalysis Of VAriance.

- H_1 : As médias das populações são diferentes.

Se a hipótese nula for verdadeira, significa que todas as populações são normais e possuem variâncias iguais. Este caso é conceitualmente idêntico a uma situação em que todas as amostras tivessem sido retiradas de uma mesma população. Se H_0 é falsa as amostras pertencem a populações com médias diferentes, porém, mesmo neste caso a suposição é de que as populações sejam normais e tenham variâncias iguais. Na Figura 2.41 apresentamos um exemplo onde temos populações normais com médias e variâncias iguais e outro em que temos populações normais com variâncias iguais e médias diferentes.

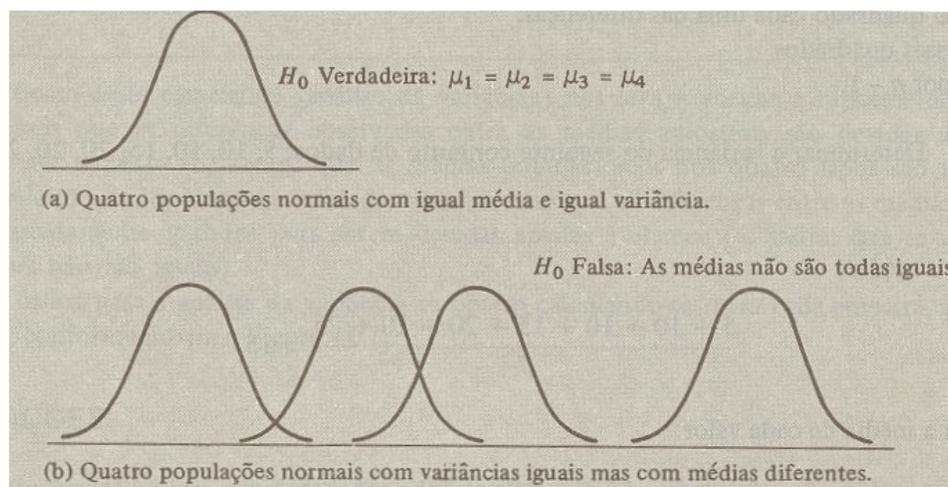


Figura 2.41: (a) Quatro populações normais com médias e variâncias iguais. (b) Quatro populações normais com médias iguais e variâncias diferentes.

Para que se possa aceitar ou rejeitar a hipótese nula é preciso calcular a variância entre os grupos e a variância dentro dos grupos. A estimativa ‘dentro’ da variância serve de padrão para comparação para a estimativa ‘entre’ da variância.

A variância ‘dentro’ pode ser calculada por 2.70:

$$S_w^2 = \frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}, \quad (2.70)$$

onde s_1^2 é a variância da amostra 1 (demais são análogas) e k é o total de amostras.

A variância ‘entre’ é a variância entre as médias amostrais e para calculá-la procede-se da seguinte forma:

1. Determina-se a média das médias amostrais (\bar{X}):

$$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^k \bar{x}_j}{k}. \quad (2.71)$$

2. Determina-se o quadrado dos desvios, após somá-los divide-se a soma por $k - 1$:

$$s_{\bar{x}}^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(\bar{x}_j - \bar{X})^2}{k-1}. \quad (2.72)$$

3. Calcula-se a variância ‘entre’ por:

$$S_b^2 = ns_{\bar{x}}^2. \quad (2.73)$$

Com as duas variâncias calculadas, o próximo passo é calcular a razão F dada por 2.74:

$$F = \frac{S_b^2}{S_w^2}. \quad (2.74)$$

O valor F calculado é então comparado com os valores de F tabelados para os respectivos graus de liberdade. Caso o valor calculado esteja dentro da região de rejeição considera-se a hipótese nula como falsa (Figura 2.42).

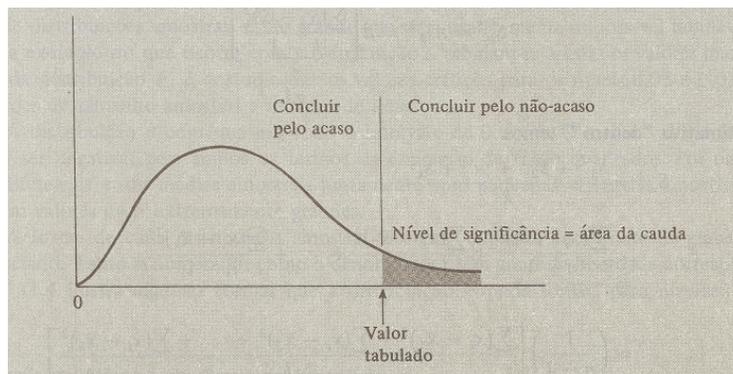


Figura 2.42: Ilustração do teste de significância utilizando a tabela F . Se o valor calculado estiver à esquerda do valor tabelado de F aceita-se H_0 ; se estiver à direita rejeita-se H_0 .

2.8.4 Testes Não-Paramétricos

Os testes não paramétricos (ou testes de livre distribuição) devem ser utilizados quando não há elementos suficientes para classificar as amostras que serão comparadas como tendo distribuição normal. Nestes casos, os testes não-paramétricos são os mais indicados uma vez que não fazem nenhuma suposição a respeito da normalidade das amostras.

Mann-Whitney

Um exemplo de teste não-paramétrico para duas amostras independentes é o teste conhecido como *Mann-Whitney*. Este teste é utilizado para verificar se duas amostras independentes se originam de amostras com médias iguais. Foi inicialmente proposto por Wilcoxon (1945) [Wilcoxon, 1945] e aprimorado em 1947 por H. B. Mann e D. R. Whitney [Mann & Whitney, 1947].

Este teste é baseado em postos. O posto de uma observação é a sua posição relativa às outras observações, quando os dados são colocados em ordem crescente. Assim, mede a posição relativa de uma observação sem observar o seu valor diretamente. Os dados são, como dito anteriormente,

ordenados por postos, como se todos as observações fizessem parte de uma única amostra. Se H_0 for verdadeira os postos baixos, médios e altos distribuem-se equilibradamente entre as amostras. No entanto se H_1 for verdadeira uma amostra tenderá para postos mais baixos (e conseqüentemente uma soma de postos menor) e a outra para postos mais altos.

Considere, por exemplo, dois grupos A e B com 10 ou mais observações¹⁰ o procedimento para a aplicação do teste é:

1. Calcula-se as estatísticas padronizadas U_A e U_B , onde:

$$U_A = n_A n_B + \frac{n_A(n_A + 1)}{2} - R_A, \quad (2.75)$$

$$U_B = n_A n_B + \frac{n_B(n_B + 1)}{2} - R_B, \quad (2.76)$$

sendo, n_A e n_B o tamanho da amostra do grupo A e B , R_A e R_B a soma dos postos dos grupos A e B , respectivamente.

2. Determina-se o valor U como o menor valor entre U_A e U_B :

$$U = \min(U_A, U_B). \quad (2.77)$$

3. Calcula-se a média ($E(U)$) e a variância de U ($var(U)$)¹¹:

$$E(U) = \frac{n_A n_B}{2}; \quad (2.78)$$

$$var(U) = \frac{n_A n_B (n_A + n_B + 1)}{12} \quad (2.79)$$

4. Calcula-se a variável z_U :

$$z_U = \frac{U - E(U) - 0.5}{\sqrt{var(U)}}. \quad (2.80)$$

5. Compara-se o valor absoluto de z_U obtido com o valor de z crítico (z_c) (utilizando a tabela z), para o nível de significância desejado. Se

$$|z_U| > |z_c| \quad (2.81)$$

aceita-se H_1 e conclui-se que há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

¹⁰Para amostras menores ver, p.e, [Siegel & Castellan Jr., 2006].

¹¹Para a demonstração matemática do fator 12 que aparece no denominador de $var(U)$ ver [Opazo, 1991].

Kruskal-Wallis

Para o caso de três amostras ou mais, um dos testes não-paramétricos que podem ser utilizados é o *Kruskal-Wallis*, também chamado de teste U, desenvolvido na década de 50 [Kruskal & Wallis, 1952]. Neste teste, as hipóteses nula e alternativa são:

1. H_0 : as amostras provêm de populações idênticas;
2. H_1 : as amostras provêm de populações diferentes.

O teste de Kruskal-Wallis também utiliza a classificação por postos. Se a hipótese nula é verdadeira os postos devem ficar bem distribuídos entre as amostras. Para a aplicação do teste procede-se da seguinte maneira:

1. Calcula-se a estatística H através de:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{(R_j)^2}{n_j} - 3(N+1), \quad (2.82)$$

sendo N o número total de observações, k o número de amostras, n_j o número de observações da j -ésima amostra e R_j a soma dos postos da j -ésima amostra.

2. Verificar se há muitos empates na classificação por postos. Caso isso ocorra, o valor de H será afetado. Nestes casos, um ajuste deverá ser feito:

$$C = 1 - \sum_{i=1}^p \frac{(t_i^3 - t_i)}{N^3 - N}, \quad (2.83)$$

onde t_i é o número de sujeitos que compartilham a posição i e p é o número de posições em que há empates. Neste caso a estatística será:

$$H' = \frac{H}{C}. \quad (2.84)$$

O valor estatístico H é uma distribuição χ^2 com $k - 1$ graus de liberdade. Dessa forma, basta comparar o valor obtido com o tabelado para decidir sobre a aceitação ou rejeição da hipótese nula.

Capítulo 3

Metodologia

Ergueu no patamar quatro
paredes sólidas. Tijolo com
tijolo num desenho mágico.

Chico Buarque, Construção

Para o desenvolvimento deste trabalho foram selecionadas algumas doenças que comprometem o funcionamento cerebral. A pesquisa realizada com todos os grupos foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Nas duas próximas seções falaremos sobre a técnica da análise de textura (AT) utilizando a matriz de coocorrência de níveis de cinza (MCO) e discorreremos sobre o procedimento da análise das imagens como um todo e também sobre o procedimento utilizado em cada conjunto de imagens.

3.1 Análise de Textura

Dentre as diversas técnicas de AT a matriz de coocorrência tem sido empregada com bastante sucesso em imagens médicas. O processo de cálculo e extração de parâmetros através da MCO está detalhado na próxima seção.

3.1.1 Matriz de Coocorrência dos Níveis de Cinza

Supondo que a imagem a ser analisada seja retangular e com as seguintes características:

- $N_x \rightarrow$ resolução na direção horizontal;
- $N_y \rightarrow$ resolução na direção vertical;
- $N_g \rightarrow$ valor máximo de cinza;
- $L_x = \{1, 2, 3, \dots, N_x\} \rightarrow$ domínio espacial horizontal;
- $L_y = \{1, 2, 3, \dots, N_y\} \rightarrow$ domínio espacial vertical;
- $G = \{1, 2, 3, \dots, N_g\} \rightarrow$ conjunto de N_g níveis de cinza;
- $L_y \times L_x \rightarrow$ conjunto de células de resolução da imagem;

- $I \rightarrow$ imagem que pode ser representada por: $L_y \times L_x; I : L_y \times L_x \rightarrow G$.

A matriz de frequências relativas p_{ij} mostra quantas vezes dois pares de células separados por uma distância d , e que possuem níveis de cinza i e j respectivamente, ocorrem numa mesma imagem (coocorrência). As frequências de coocorrência na direção horizontal, para uma distância d de separação entre os pixels (não normalizadas), são definidas como:

$$\begin{aligned} P(i, j, d, 0^\circ) &= \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \\ &|k - m| = 0, |l - n| = d, I(k, l) = i, I(m, n) = j\}, \end{aligned} \quad (3.1)$$

sendo (k, l) o elemento da imagem estudado, (m, n) os elementos vizinhos, e $\#$ o número de elementos de cada conjunto. Do mesmo modo, temos para as coocorrências nas direções diagonais (45° e 135°) e vertical (90°):

$$\begin{aligned} P(i, j, d, 45^\circ) &= \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \\ &|k - m| = d, |l - n| = -d, I(k, l) = i, I(m, n) = j\}, \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} P(i, j, d, 135^\circ) &= \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \\ &|k - m| = d, |l - n| = d, I(k, l) = i, I(m, n) = j\}, \end{aligned} \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} P(i, j, d, 90^\circ) &= \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \\ &|k - m| = 0, |l - n| = 0, I(k, l) = i, I(m, n) = j\}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

As matrizes P_{ij} são simétricas, ou seja, $P(i, j; d, \theta) = P(j, i; d, \theta)$.

A Figura 3.1a representa uma imagem digital em forma de matriz 4×4 com quatro níveis de cinza distintos (0, 1, 2 e 3). Em 3.1b temos a matriz de construção da matriz de coocorrência, nela serão computados os níveis de cinza que coocorrem um com o outro. Em 3.1c e 3.1d, temos as MCOs calculadas para a distância $d=1$ (pixels adjacentes) e ângulos de 0° e 90° , respectivamente.

Geralmente, usam-se as MCOs normalizadas pelo fator R , que é a soma de todos os valores $P(i, j)$ da matriz:

$$R = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m P(i, j). \quad (3.5)$$

0	0	1	1
0	0	1	1
0	2	2	2
2	2	3	3

(a) Imagem digital

$i \setminus j$	0	1	2	3
0	#(0,0)	#(0,1)	#(0,2)	#(0,3)
1	#(1,0)	#(1,1)	#(1,2)	#(1,3)
2	#(2,0)	#(2,1)	#(2,2)	#(2,3)
3	#(3,0)	#(3,1)	#(3,2)	#(3,3)

(b) Construção da MCO

4	2	1	0
2	4	0	0
1	0	6	1
0	0	1	2

(c) MCO para $d=1$ e $\theta = 0^\circ$

6	0	2	0
0	4	2	0
2	2	2	2
0	0	2	0

(d) MCO para $d=1$ e $\theta = 90^\circ$

Figura 3.1: Exemplo de cálculo da matriz de coocorrência. Fonte: adaptado de [Haralick, 1979].

3.1.2 Características de textura extraídas da MCO

Várias informações a respeito da textura de uma imagem estão contidas nas MCOs. Destas matrizes podem ser extraídos parâmetros estatísticos, dentre eles os *descritores de Haralick* [Haralick, 1973] definidos abaixo. Nestas definições utilizamos a seguinte notação:

$N_g \Rightarrow$ número de níveis de cinza da imagem,

$$p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j), \quad k = 2, 3, \dots, 2N_g,$$

$$i+j=k$$

$$p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j), \quad k = 0, 1, \dots, N_g - 1,$$

$$|i-j| = k$$

$$p(i, j) = \frac{P(i, j)}{R}$$

1. Momento Angular Secundário:

$$f_1 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (p(i, j))^2. \quad (3.6)$$

2. Contraste:

$$f_2 = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \right\}, \quad (3.7)$$

com $n = |i - j|$.

3. Correlação:

$$f_3 = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \{ijp(i, j)\} - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} = \frac{\mu - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}. \quad (3.8)$$

Sendo, μ , μ_x , μ_y , σ_x e σ_y médias e desvio padrões das distribuições associadas ao valor $p(i, j)$ dadas por:

$$\mu = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} ij p(i, j), \quad (3.9)$$

$$\mu_x = \sum_{i=1}^{N_g} ip(i), \quad (3.10)$$

$$\mu_y = \sum_{j=1}^{N_g} jp(j), \quad (3.11)$$

$$\sigma_x = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu_x)^2 p(i)}, \quad (3.12)$$

$$\sigma_y = \sqrt{\sum_{j=1}^{N_g} (j - \mu_y)^2 p(j)}, \quad (3.13)$$

com $p(i) = \sum_j^{N_g} p(i, j)$ e $p(j) = \sum_i^{N_g} p(i, j)$.

4. Soma dos Quadrados (variância):

$$f_4 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p(i, j). \quad (3.14)$$

5. Momento da Diferença Inversa:

$$f_5 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i, j)}{1 + (i - j)^2}. \quad (3.15)$$

6. Média da Soma:

$$f_6 = \sum_{i=2}^{2N_g} i p_{x+y}(i) = \mu_{x+y}. \quad (3.16)$$

7. Variância da Soma:

$$f_7 = \sum_{i=1}^{2N_g} (i - \mu_{x+y})^2 p_{x+y}(i). \quad (3.17)$$

8. Entropia da Soma¹:

$$f_8 = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \log\{p_{x+y}(i)\}. \quad (3.18)$$

9. Entropia:

$$f_9 = - \sum_i \sum_j p(i, j) \log([p(i, j)]). \quad (3.19)$$

10. Variância da Diferença:

$$f_{10} = \sum_{i=0}^{N_g-1} (i - \mu_{x-y})^2 p_{x-y}(i), \quad (3.20)$$

sendo

$$\mu_{x-y} = \sum_0^{N_g-1} i p_{x-y}(i).$$

11. Entropia da Diferença:

$$f_{11} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} p_{x-y}(i) \log\{p_{x-y}(i)\}. \quad (3.21)$$

Os parâmetros de textura calculados pelas equações anteriores representam diferentes medidas de uma mesma imagem. O momento angular secundário (3.6) é uma medida da suavidade (homogeneidade) da imagem, ou seja, indica o grau de variação dos tons de cinza da imagem. Se a região de interesse possui variações suaves de tons de cinza o valor do momento angular secundário é alto. O contraste (3.7), por sua vez, mede variações locais presentes na imagem estudada. Um valor alto indica uma imagem onde poucos valores de cinza coocorrem muito (poucos valores altos de $p(i, j)$) e um valor baixo indica que a maioria dos valores de cinza coocorre com todos os outros com probabilidades similares (todos os $p(i, j)$ possuem valores próximos). Assim, uma textura que possua baixo contraste tende a ter valores menores que as que possuem alto contraste. A correlação (3.8) é um indicador da não homogeneidade da distribuição de níveis de cinza. A soma dos quadrados (3.14), ou variância, é um indicador da variação da tonalidade de fundo da imagem (mede a dispersão dos valores de cinza em relação à média), já a entropia (3.19) aumenta com o aumento

¹Como as probabilidades podem ser zero e $\log 0$ não existe, recomenda-se utilizar $\log(p + \epsilon)$, sendo ϵ uma constante arbitrária tão pequena quanto se queira, em cálculos de entropia.

da dissimilaridade entre os pixels, ela mede o grau de desordem entre os pixels da imagem. O momento da diferença inversa denota a homogeneidade da MCO. Na Tabela 3.1 apresentamos a relação completa dos onze parâmetros calculados neste trabalho e seus significados.

Tabela 3.1: Relação dos parâmetros de textura e seus significados.

Parâmetro	Descrição
Momento Angular Secundário (ASM)	Mede a uniformidade (ou ordem) da distribuição dos níveis de cinza da imagem. As imagens com menor número de níveis de cinza têm maior uniformidade.
Contraste (CO)	Representa a quantidade de variação local dos níveis de cinza. Um valor elevado deste parâmetro pode indicar a presença de bordas, ruído ou rugas na imagem.
Correlação (COR)	Mede a dependência linear dos níveis de cinza entre pixels vizinhos. Fornece uma medida similar aos métodos de autocorrelação.
Soma dos Quadrados (SO)	Medida da dispersão (em relação à média) da distribuição dos níveis de cinza (variância).
Momento da Diferença Inversa (IDM)	Mede a suavidade (homogeneidade) da distribuição dos níveis de cinza da imagem. Se o valor do contraste é baixo o valor do IDM é alto.
Entropia (E)	Mede o grau de desordem entre os pixels na imagem, é o inverso do ASM. As imagens com maior número de níveis de cinza têm maior entropia.
Média da Soma (SA)	Média da distribuição da soma dos níveis de cinza.
Variância da Soma (SV)	Medida da dispersão (em relação à média) da distribuição da soma dos níveis de cinza da imagem.
Entropia da Soma (SE)	Medida da desordem relacionada com a distribuição da soma de níveis de cinza soma da imagem.
Variância da Diferença (DV)	Medida da dispersão (em relação à média) da distribuição da diferença de níveis de cinza da imagem.
Entropia da Diferença (DE)	Medida da desordem relacionada com distribuição da diferença de níveis de cinza da imagem.

3.2 Análise de Dados

As doenças pesquisadas foram: Acidente Cerebral Vascular Isquêmico (AVCI), Epilepsia Mioclônica Juvenil (EMJ), Doença de Machado-Joseph (DMJ), Déficit Cognitivo Leve (DCL) e Doença de Alzheimer (DA) (as duas últimas incluídas num mesmo estudo). No caso de AVCI as imagens utilizadas foram de tomografia computadorizada (TC) e as demais de ressonância magnética (RM). No caso das imagens de ressonância magnética, os protocolos de aquisição foram os que são utilizados clinicamente.

Para a inclusão na pesquisa alguns cuidados foram tomados em relação a todos os grupos:

1. As doenças resultaram em alterações sutis nas imagens dificultando a análise visual;
2. As imagens foram previamente analisadas por pelo menos um neurologista e um neurorradiologista experiente e, portanto, pertenciam a pacientes com diagnóstico definido;
3. As imagens possuíam boa qualidade diagnóstica.

As imagens, inicialmente em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), que é normalmente usado para a transferência e armazenagem de imagens médicas, foram transformadas em imagens tipo BMP através do software *MRIcro* [Rorden, 2010], que é bastante utilizado em análise de imagens médicas por ser compatível com vários formatos de imagens e de livre distribuição ([Loening & Bambhir, 2003] [D’Abreu *et al.*, 2009]). No processo de transformação para bmp ocorre perda de resolução na imagem. As imagens nesse formato possuem 256 níveis de cinza, portanto, todas as MCOs calculadas neste trabalho possuíam dimensões 256×256 .

Estudos mostram que o olho humano é capaz de distinguir aproximadamente 64 níveis de cinza. Sendo assim, existe perda de informação na análise visual das imagens utilizadas neste trabalho [Voigt, 2002].

Com as imagens em formato BMP foram selecionados os cortes e regiões de interesse (ROI) que seriam estudadas em cada um dos grupos. A segmentação das ROIs foi feita utilizando o programa *MaZda* (o nome do programa é um acrônimo derivado de ‘macierz zdarzen’ que é o equivalente polonês do termo ‘matriz de cocorrência’) [of Lodz, 2010], também de livre distribuição e que calcula os parâmetros de textura para as regiões selecionadas. Este processo foi feito manualmente, demandando um tempo considerável que tornou o processo de análise demorado.

O programa *MaZda* vem sendo utilizado para análise de textura em diversos trabalhos, e.g., [Jirak *et al.*, 2002], [Herlidou *et al.*, 2004] e [Yu *et al.*, 2004].

No caso das imagens de RM, como a segmentação foi feita em vários cortes para cada estrutura selecionada, foi escrita uma rotina em *MatLab 6.0* [Mathworks, 2010] para calcular a média ponderada dos parâmetros de textura calculados para cada ROI (como o tamanho da ROI varia conforme o corte utilizado houve a necessidade de se fazer a média ponderada). Os parâmetros de textura foram calculados para quatro direções diferentes: $\theta = 0^\circ$, $\theta = 45^\circ$, $\theta = 90^\circ$ e $\theta = 135^\circ$ e para distâncias que variaram entre 1 e 5 pixels dependendo do tamanho da ROIs. Uma vez que não são esperadas variações de textura com dependência angular, foi calculada a média das quatro direções para cada um dos onze parâmetros analisados.

Este último conjunto de dados (onze grupos, um para cada parâmetro de textura) foi utilizado na análise estatística para determinar se havia ou não diferenças de textura entre os grupos. Esta parte da análise foi feita utilizando o software *Systat 10.2* [Systat, 2007]. Para os parâmetros de textura que apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, foram produzidos mapas de textura com o objetivo de verificar se, nesses mapas, apareceriam diferenças que pudessem ser percebidas numa análise visual. Na Figura 3.2 apresentamos um resumo dos passos seguidos na execução do trabalho.

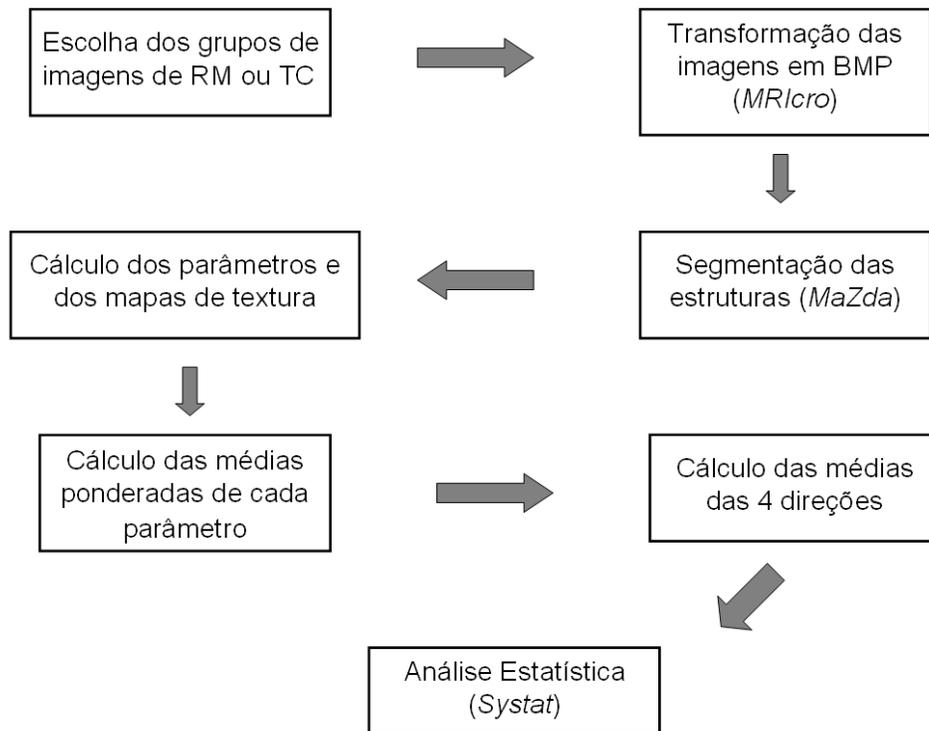


Figura 3.2: Principais etapas do desenvolvimento do trabalho.

A metodologia descrita acima foi comum a todos os conjuntos de imagens. Nas próximas seções detalharemos um pouco mais os procedimentos utilizados para cada doença estudada.

3.2.1 Mapas de Textura

Os mapas de textura são produzidos para cada um dos parâmetros previamente calculados. Cada ponto no mapa representa um valor de textura que corresponde a um ponto da imagem original. O mapa é representado por uma imagem de níveis de cinza na qual cada valor de textura é representado por um nível de cinza relativo. A característica de textura em um certo ponto da imagem é computado através de uma região retangular (máscara) centrada no ponto em questão. Em outras palavras, seleciona-se uma pequena área (neste trabalho, 9×9 pixel) em torno de cada pixel da imagem. O valor do parâmetro de textura para aquela região é calculada e depois atribui-se o valor deste parâmetro para o pixel central.

Os mapas de textura são calculados para a imagem toda e não para as ROIs segmentadas, e para cada distância e direção definidas.

3.3 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

As imagens tomográficas utilizadas neste estudo piloto, no qual não tivemos acesso ao protocolo de aquisição, foram obtidas com um scanner de TC General Electric (E.U.A.) (matriz= 512×512 , tamanho do pixel 0.5×0.5 mm²). Os indivíduos selecionados foram 5 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de AVCI comprovado tanto clinicamente quanto por imagem (4 com hemiparesia,

1 com afasia mista, com média de idades de 53 ± 8 anos) e 5 pacientes como controles do sexo feminino (3 com enxaqueca, 1 com perda de consciência transitória, 1 com dor de cabeça, com média de idades de 53 ± 7 anos).

As ROIs selecionadas foram as mesmas utilizadas no protocolo *ASPECTS*, descrito no capítulo anterior (núcleo caudado, cápsula interna, ínsula, núcleo lentiforme e seis regiões da artéria cerebral média (ACM)) [Pexman *et al.*, 2001]. Basicamente, este método consiste em subdividir a região próxima à ACM em 10 regiões de interesse (ROI), usando dois cortes axiais da TC conforme mostramos na Figura 2.9. Dessa forma, o examinador olhará individualmente para cada ROI, e não para o corte todo. No início da observação é atribuído o valor 10 ao paciente. Para cada ROI afetada é subtraído um ponto do score inicial. Pacientes com scores ≥ 7 apresentarão menores índices de hemorragia e, portanto, melhor resposta ao tratamento. Estudos comparativos mostraram que este protocolo é mais eficaz na indicação da trombólise do que a regra do 1/3 da ACM ou NIHSS (método baseado na análise clínica do paciente) [Barber *et al.*, 2000]. Além dessas, foram adicionadas outras três áreas, que também podem ser potencialmente afetadas pelo acidente vascular cerebral isquêmico: o tálamo (na primeira fatia); parte do lóbulo frontal medial (porção anterior (PA)), e parte do lobo occipital (porção posterior (PP)) (Figura 3.3).

Todas as imagens foram analisadas por um neurologista e por um radiologista que determinaram quais ROIs eram normais e quais ROIs foram afetadas pelo AVCI.

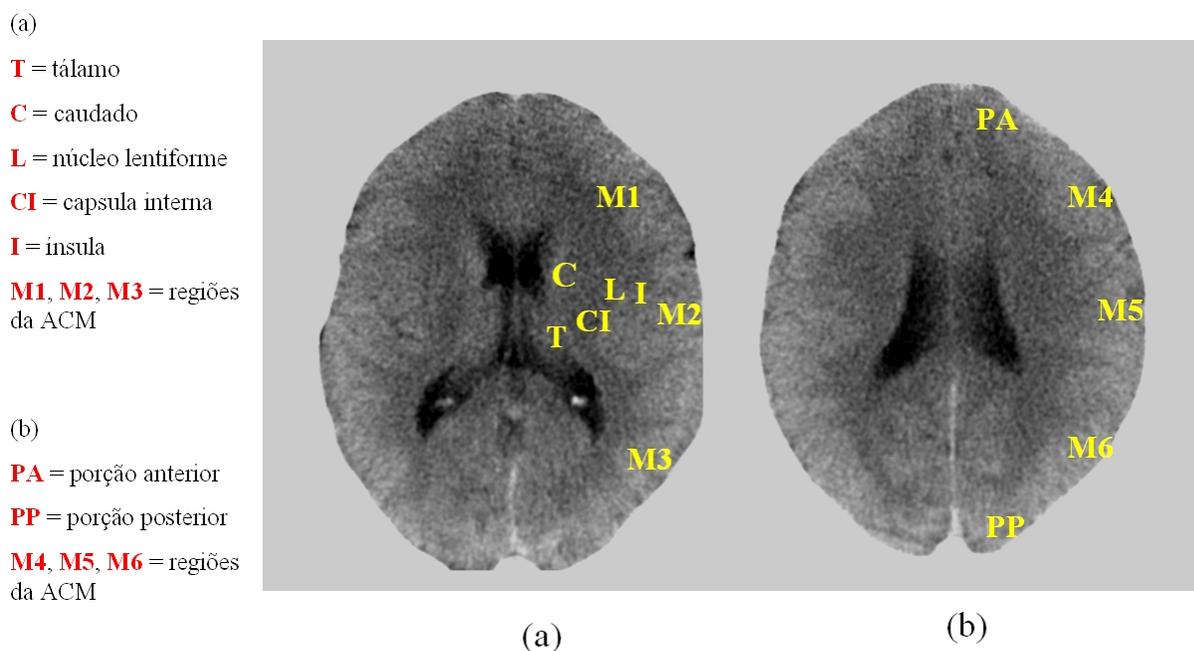


Figura 3.3: Regiões de interesse e cortes axiais utilizados na análise de textura de pacientes vítimas de AVCI.

Este trabalho foi um estudo piloto no qual a análise estatística foi dividida em duas fases. Na primeira etapa foi investigada a separação de todas as ROIs de acordo com o tipo de tecido: tecido lesionado (L), tecido não-lesionado de pacientes (N) e tecido normal de controles (C). Nesta

fase, nenhuma distinção foi feita entre determinadas regiões anatômicas. Na segunda etapa, a discriminação dos tecidos foi realizada separadamente para cada uma das 13 ROIs anatômicas segmentadas. Considerando que as amostras eram de tamanho reduzido, a análise estatística foi descritiva, feita através de *boxplot*, que descreve graficamente os dois grupos.

3.4 Epilepsia Mioclônica Juvenil

Foram selecionados vinte e quatro pacientes com EMJ (idade média de 30 ± 9 ; sendo 16 mulheres) tratados no ambulatório de Epilepsia do departamento de Neurologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP e 20 voluntários saudáveis (idade média de 30 ± 8 ; sendo 10 mulheres).

As imagens de RM foram obtidas em um scanner de 2 Tesla (Elscent Prestige, Haifa, Israel). As imagens foram ponderadas por T_1 e adquiridas utilizando uma sequência gradiente-eco com *flip angle* = 35° , tempo de repetição (TR) = 22 ms, tempo ao eco (TE) = 9 ms, matriz = 256×220 , campo de visão (FOV) = $23 \times 25 \text{ cm}^2$ e 1 mm de espessura dos cortes. Todas as imagens foram submetidas à análise visual por dois neurologistas especialistas em imagem. Pacientes com anormalidades nos exames de MRI não foram incluídos neste estudo.

A ROI selecionada foi o tálamo, uma vez que o circuito córtex-tálamo está envolvido na fisiopatologia da EMJ [Gloor, 1979] [Meeren *et al.* , 2002]. A segmentação foi feita nos lados direito e esquerdo (Figura 3.4) em cinco cortes axiais: um na região central, dois acima e dois abaixo. Após o cálculo dos parâmetros de textura e das respectivas médias em relação às ROIs e as quatro direções, utilizamos o teste de Mann-Whitney para a análise estatística.

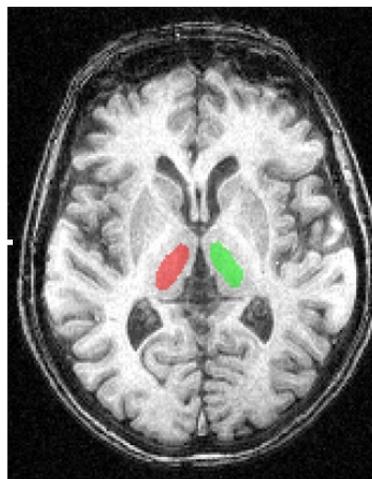


Figura 3.4: Segmentação do tálamo utilizando um corte axial de uma imagem de RM.

3.5 Doença de Machado-Joseph

Dezoito pacientes com DMJ (idade média: 45 ± 11 , sendo 9 mulheres) tratados no ambulatório de distúrbios do movimento do departamento de Neurologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP e 18 controles (idade média: 44 ± 10 , sendo 9 mulheres) foram estudados. Em pacientes, a idade

média de início foi 34,7 anos (intervalo entre 15-53 anos e desvio-padrão de 10,9 anos) com período de duração da doença de 9,6 anos (intervalo entre 4-17 anos e desvio-padrão de 3,9 anos).

As RM foram adquiridas em um scanner Elscint Prestige de 2 Tesla (Elscint, Haifa, Israel). As imagens adquiridas foram volumétricas ponderadas por T_1 , utilizando uma sequência gradiente-eco com 1mm de espessura dos cortes, tempo de repetição TR = 22 ms, tempo ao eco TE = 9 ms, *flip angle* = 35° e matriz = 256 × 220.

Todas as imagens, incluindo as de controles, foram analisadas de forma independente por um neurologista e um neurorradiologista antes da segmentação, para garantir a qualidade das imagens e excluir sinais anormais, artefatos ou lesões estruturais que pudessem interferir na análise de textura.

As regiões de interesse escolhidas para a análise de textura foram: corpo caloso (CC), tálamo, putâmen e núcleo caudado (Figuras 3.5 e 3.6). Além de sua relação com a doença ([Postert *et al.*, 2004], [Rüb *et al.*, 2006] e [Viau & Boulanger, 2004]), estas ROIs foram escolhidas por suas características visuais na ressonância magnética, ou seja, alterações visuais não perceptíveis e facilidade para realizar a segmentação manual. Em particular, nós escolhemos o CC como representante de uma parte da substância branca que pode ser facilmente segmentada.

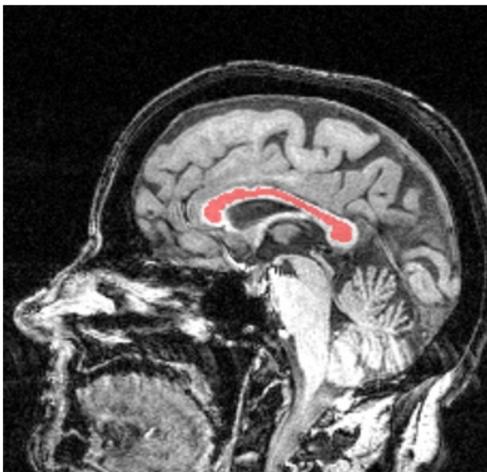


Figura 3.5: Segmentação do corpo caloso.

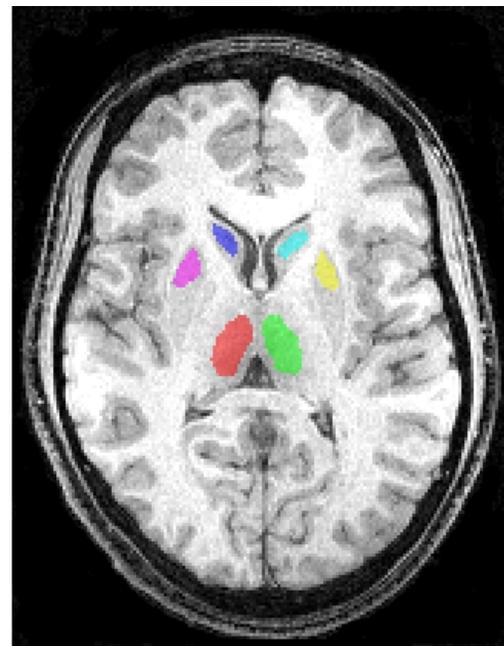


Figura 3.6: Segmentação do tálamo (vermelho e verde), núcleo caudado (azul escuro e claro) e putâmen (pink e amarelo).

Foram segmentados 9 cortes sagitais do corpo caloso (1 central, 4 à direita e 4 à esquerda) (Figura 3.5), 5 cortes axiais do tálamo, putâmen e núcleo caudado (1 central, 2 acima e 2 abaixo) (Figura 3.6). Após o cálculo dos parâmetros de textura, a análise estatística foi feita usando o método de Mann-Whitney e também o teste-T.

3.6 Doença de Alzheimer

O estudo envolveu três grupos: portadores da doença de Alzheimer (DA), portadores de Déficit Cognitivo Leve (DCL) e controles. No total foram estudados 49 indivíduos com mais de 50 anos: 17 com DCL (idade média de 68 ± 10), 16 com DA leve (idade média 74 ± 6), tratados na Unidade de Neuropsicologia e Neurolinguística do Hospital das Clínicas da UNICAMP, e 16 controles (idade média 69 ± 7). Exames laboratoriais de rotina para a avaliação de demência (incluindo a B12 e dosagem de ácido fólico, sorologia para sífilis, e medição de hormônio da tireóide) foram realizados em todos os pacientes.

O diagnóstico do DCL foi realizado por neurologistas treinados usando uma bateria de exames de estado mental padronizada, que inclui avaliação da memória episódica, orientação, linguagem, atenção, percepção, pensamento abstrato, cálculos e percepções visuais [Winblad *et al.*, 2004]. No diagnóstico da DA foram aplicados pelos neurologistas os critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) [McKhann *et al.*, 1984]. Os critérios de exclusão foram: história de outras doenças neurológicas ou psiquiátricas, traumatismo craniano com perda de consciência, o uso de sedativos nas últimas 24 horas antes da avaliação neuropsicológica, drogas ou álcool, e exposição prévia crônica a substâncias neurotóxicas. O grupo de controle consistiu de indivíduos voluntários sem história prévia de doença neurológica ou psiquiátrica ou queixas de memória.

As imagens de RM foram obtidas em um scanner de 2 Tesla (Elscent Prestige, Haifa, Israel) ponderadas por T_1 com 1 mm de espessura em cada corte, adquiridas com uma sequência gradiente-eco (*flip angle* = 35° , TR = 22 ms, TE = 9 ms, matriz = 256×220 , FOV = $23 \times 25\text{cm}^2$).

Similarmente ao procedimento feito para o estudo de DMJ, foram segmentados 9 cortes sagitais do corpo caloso (1 central, 4 à direita e 4 à esquerda) (Figura 3.5) e 5 cortes axiais do tálamo (1 central, 2 à direita e 2 à esquerda) (Figura 3.4).

A atrofia do corpo caloso em portadores de Alzheimer já é bem descrita na literatura [Bozzali *et al.*, 2002]. Já o tálamo pode aparecer tanto atrofiado como normal em imagens de RM de portadores de DA [Braak & Braak, 1991]. Após o cálculo dos parâmetros de textura, a análise estatística foi feita usando o método de Kruskal-Wallis para análise dos 3 grupos, e o teste de Mann-Whitney para comparação de pares de grupos (controles \times DA, controles \times DCL e DA \times DCL).

Capítulo 4

Resultados e Discussão

Nesse muro gastei muitos e
exaustivos meses de trabalho;
porém, não me achei seguro
enquanto não o vi pronto.

Defoe, Robinson Crusoe

Os resultados obtidos com a aplicação da técnica da análise de textura, bem como a discussão dos mesmos, serão descritos por seções.

Na primeira seção descrevemos os resultados obtidos com as imagens de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Na segunda seção, descrevemos os resultados obtidos através das imagens de pacientes portadores de Epilepsia Mioclônica Juvenil. Na terceira seção apresentamos os resultados da análise em pacientes portadores da doença de Machado-Joseph e, por último, os resultados obtidos com imagens de pacientes com doença de Alzheimer e Déficit Cognitivo Leve.

4.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

A análise estatística do trabalho com imagens de AVCI foi feita através de *boxplots* dos resultados obtidos na aplicação da técnica devido ao tamanho reduzido das amostras.¹² Os *boxplots* determinam se há diferenças entre populações nas quais se pode fazer afirmações sobre sua distribuição [Massart *et al.*, 2005]. Este tipo de análise representa graficamente cinco grandezas: a menor observação (amostra mínima); o quartil inferior; a mediana, o quartil superior e maior observação (amostra máxima). A Figura 4.1 mostra em (a) e (b) os resultados da primeira fase de análise discriminante, na qual foram colocadas todas as ROIs juntas, para o Momento Angular Secundário (ASM) e o Contraste.

Os tecidos foram classificados como: tecido do grupo de controles (C), tecido do grupo de pacientes, porém sem lesão (N), e tecido do grupo de pacientes, com lesão (L). Como tínhamos 26 ROIs (13 para cada hemisfério) e 10 indivíduos (5 pacientes e 5 controles), os gráficos contém 260 pontos: 130 (13×5) correspondem aos pontos das ROIs do grupo de controles, 102 pontos de ROIs

¹Trabalho apresentado no 'Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) - 22th International Congress and Exhibition', Barcelona, Espanha, 2008.

²Artigo publicado no *Braz J Med Biol Res* [Oliveira *et al.*, 2009].

de pacientes com tecido cerebral sem lesões, e 28 pontos relativos a ROIs do grupo de pacientes cujo tecido foi considerado alterado pelo radiologista.

Também na Figura 4.1 mostramos os resultados obtidos na segunda fase da análise. Em (c) o resultado para o ASM e em (d), o resultado para a Variância da Soma (SV). Neste caso, como tínhamos apenas 2 ROIs (uma em cada hemisfério), houve um total de 20 pontos: 10 pontos de ROIs dos controle, 8 de ROIs de pacientes sem alteração e 2 para ROIs de pacientes com alteração de acordo com a avaliação do radiologista.

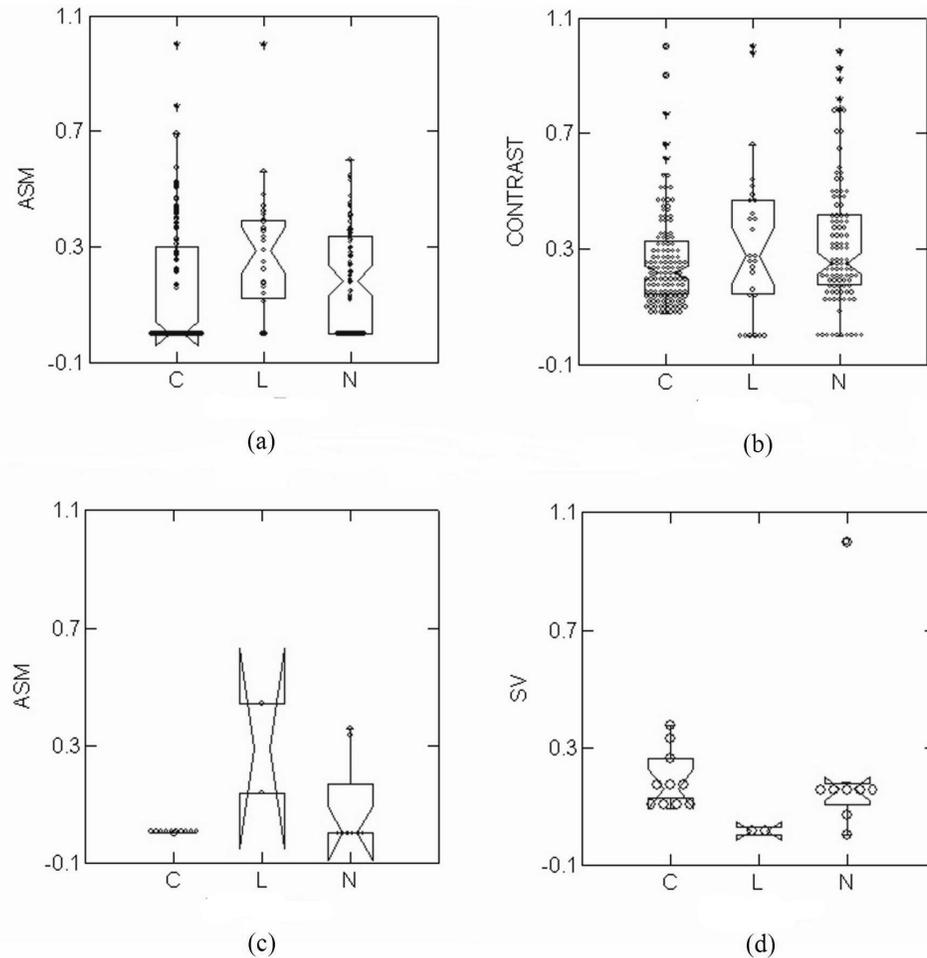


Figura 4.1: Na parte superior da figura apresentamos os parâmetros de textura *versus* tipo de tecido considerando todas as ROIs, para (a) Momento Angular Secundário e (b) Contraste. Na parte inferior apresentamos os parâmetros de textura *versus* tipo de tecido para o caudado, (c) o Momento Angular Secundário e (d) Variância da Soma. Legenda: C = tecido de controles; N = tecido de pacientes sem lesão, e L = tecido de pacientes com lesão; ASM = Momento Angular Secundário; Contrast = Contraste e SV = Variância da Soma. Fonte: [Oliveira *et al.*, 2009].

O gráfico do Momento Angular Secundário *versus* Tipo de Tecido (Figura 4.1a) para todas as regiões de interesse mostra claramente que há distinção, detectada através da análise de textura, entre os controles e pacientes e entre os diferentes tipos de tecidos dos pacientes (normal e com lesão).

O ASM proporcionou a melhor diferenciação quando comparado com o Contraste (Figura 4.1b) e também em relação à Variância da Soma (SV) e a Soma dos Quadrados (SO) (resultados não mostrados).

A análise separada por Regiões de Interesse (ROIs) mostrou-se menos eficaz na diferenciação dos tipos de tecido. Porém, no caso do caudado, o ASM foi eficaz na discriminação entre os grupos, em especial entre controles e tecidos lesionados (Figura 4.1c). Por outro lado, a SV foi menos eficiente na discriminação, contudo, ainda mostra distinção entre tecidos lesionados e normais dos pacientes (Figura 4.1d). Como podemos ver na Figura 4.1d o *boxplot* da SV mostra uma dispersão no grupo considerado sem alteração. Isto pode sugerir a presença de alterações imperceptíveis na análise visual, uma vez que estudos demonstram a dificuldade da análise deste tipo de imagem em casos de AVCI [Weir *et al.*, 2006].

Embora os resultados obtidos demonstrem que a AT é capaz de detectar alterações de tecidos em imagens de TC, a segmentação manual pode ser um fator de limitação deste tipo de análise. Um possível desdobramento deste trabalho inclui a comparação de imagens de tomografia computadorizada de um maior número de pacientes vítimas de AVCI com imagens de ressonância magnética (RM) ponderadas por difusão destes mesmos pacientes. As imagens de RM ponderadas por difusão são consideradas o padrão-ouro para estes casos. Essa comparação serviria para validar a AT de forma definitiva.

4.2 Epilepsia Mioclônica Juvenil

A análise estatística mostrou diferenças entre os parâmetros de textura do grupo de pacientes portadores de Epilepsia Mioclônica Juvenil em relação ao grupo controle apenas para o tálamo direito³⁴. Estes parâmetros foram extraídos de MCOs calculadas para as distâncias $d = 3 - 5$ (os parâmetros correspondentes à $d = 1$ e 2 não foram significantes), e estão relacionados na Tabela 4.1.

A Figura 4.2 mostra os mapas obtidos para dois parâmetros de textura, o Contraste (parte central) e a Variância da Diferença (parte inferior). Nos dois casos as setas indicam uma parte mais brilhante do tálamo quando comparado ao controle.

A análise dos parâmetros de textura foi capaz de detectar diferenças entre o tálamo de pacientes portadores de EMJ e controles. Esta observação apóia a participação desta estrutura no mecanismo da EMJ. Pode-se notar que o Contraste, Variância da Diferença, Entropia da Diferença e Soma dos Quadrados são maiores no grupo de pacientes. O Momento da Diferença Inversa diminui é menor no grupo de pacientes, o que já era esperado já que o IDM é o inverso do Contraste.

A funcionalidade do tálamo é bastante complexa e não totalmente compreendida. As conexões entre o córtex e o tálamo são bastante extensas. Esta rede de conexão está envolvida em várias funções corticais, incluindo a modulação do estado de vigília. Provavelmente uma falha neste mecanismo é a chave para a geração das descargas espícula-onda [Chang & Lowenstein, 2003].

³O artigo referente à esta parte do trabalho encontra-se em fase de revisão final pelos co-autores e será submetido a uma revista especializada.

⁴Trabalho apresentado no ‘Annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Em Estocolmo, Suécia, 2010.

Tabela 4.1: Médias dos parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o tálamo direito na comparação entre portadores de EMJ e controles. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = Contraste; IDM = Momento da Diferença Inversa; DV = Variância da Diferença; DE = Entropia da Diferença; SO = Soma dos Quadrados (variância); DP = desvio padrão.

Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (cont)	Média \pm DP (pac)	P-valor (<)
3	CO	23 \pm 3	25 \pm 3	0,015
3	IDM	0,23 \pm 0,01	0,22 \pm 0,01	0,05
3	DV	8,1 \pm 0,9	9 \pm 1	0,02
3	DE	0,99 \pm 0,02	1,00 \pm 0,02	0,015
4	CO	27 \pm 3	30 \pm 4	0,025
4	DV	9 \pm 1	10 \pm 1	0,015
4	DE	1,01 \pm 0,02	1,03 \pm 0,02	0,05
5	SO	15 \pm 2	16 \pm 2	0,05

Neste trabalho a análise de textura mostrou uma anomalia talâmica que tende a confirmar uma ruptura neste sistema.

Estudos anteriores não demonstraram perda neuronal no tálamo de pacientes com EMJ, e.g., [Meencke & Janz, 1984]. As anomalias observadas por meio da análise de textura realizadas neste trabalho podem estar mais relacionados com problemas axonais e alterações dos neurotransmissores. Essa hipótese está em consonância com o perfil genético descrito em algumas famílias com epilepsia generalizada idiopática e com investigações anteriores, usando RM e espectroscopia de ressonância magnética [Helbig *et al.*, 2008, Betting *et al.*, 2006b, Mory *et al.*, 2003].

No trabalho de espectroscopia citado [Mory *et al.*, 2003], foram calculadas as razões de N-acetilaspártato (NAA) sobre a creatina-fosfocreatina (Cr). A análise dos grupos revelou que, no tálamo, as relações foram significativamente menores nos pacientes em comparação com os controles e a análise individual mostrou que 9 dos 10 pacientes tiveram a relação NAA/Cr anormal em pelo menos um dos tálamos.

Embora seja um consenso que a análise visual da RM em EMJ apresenta-se normal [on Classification & of the International League against Epilepsy, 1989], os mapas de parâmetros de textura mostrados na Figura 4.2 (Contraste e Diferença da Variância) corroboram o fato de que existem, de fato, diferenças entre as imagens de ressonância magnética de pacientes com EMJ e controles, mas que essas diferenças somente são detectadas após o processamento destas imagens. Além disso, na análise estatística, foram detectadas anormalidades apenas no tálamo direito. Este achado não foi descrito anteriormente na literatura de forma que outras investigações dessa estrutura em pacientes com EMJ são necessários. No entanto, pelos resultados descritos acima pode-se notar que a técnica da análise de textura pode tornar-se uma ferramenta de apoio ao diagnóstico e colaborar para a melhor compreensão desta doença.

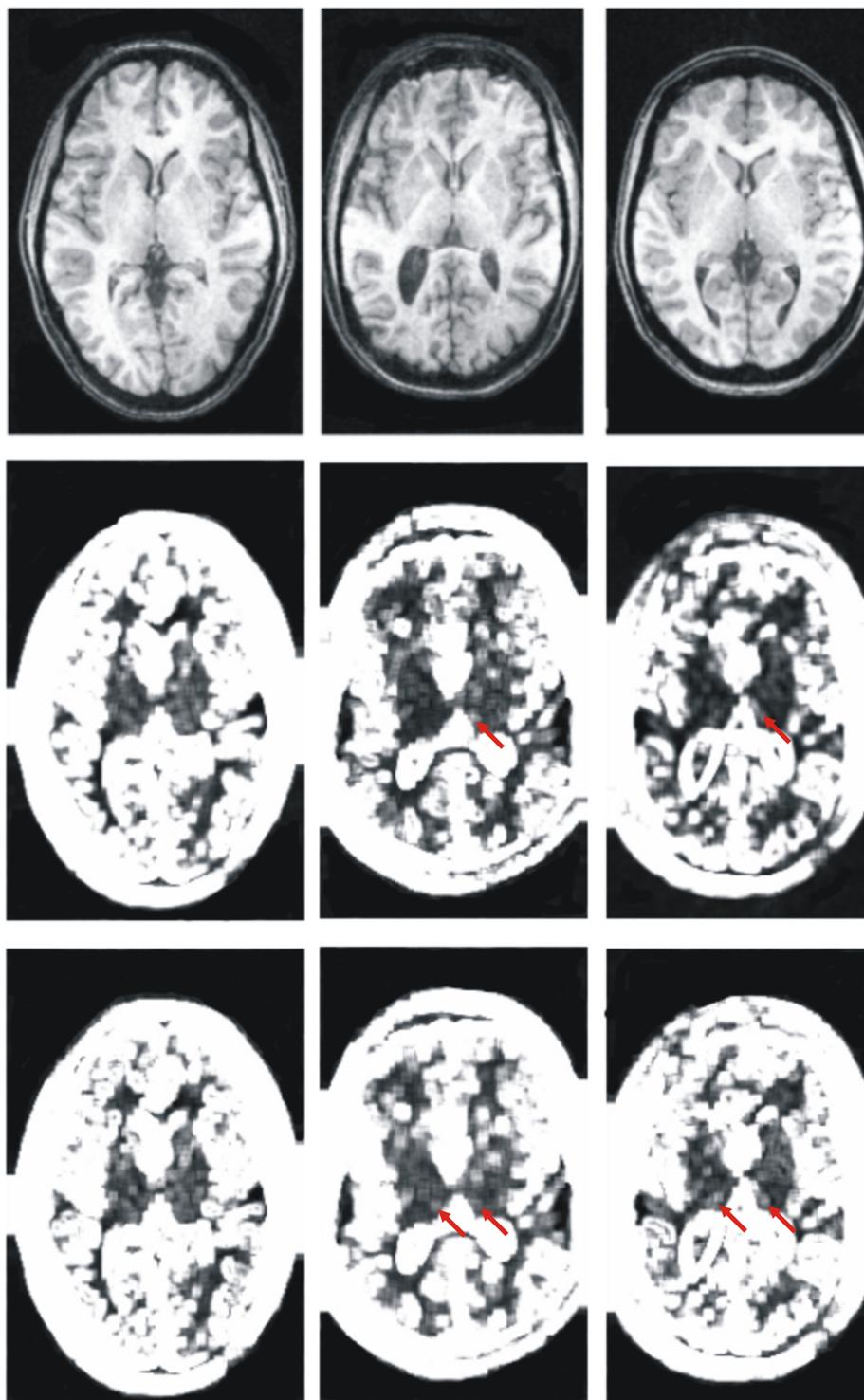


Figura 4.2: Na parte superior: Cortes axiais de imagens de RM de um dos controles (esquerda) e de dois pacientes (centro e direita). Na parte central: Mapas de Contraste para os indivíduos correspondentes. Na parte inferior: idem para a Variância da Diferença. Em todos os casos, $d = 4$ e $\theta = 45^\circ$.

4.3 Doença de Machado-Joseph

A análise estatística, no caso da doença de Machado-Joseph, foi feita tanto através do teste-T quanto do teste de Mann-Whitney⁵.

Embora o teste-T deva ser aplicado para amostras com distribuição normal, o seu uso também é válido no caso de amostras grandes. Na área médica, em particular, é comum o uso de testes paramétricos em amostras com $N \geq 30$ (considerando o número total de observações). No nosso caso o número total de observações foi 36, o que justifica o teste-T, no qual houve a diferenciação de uma estrutura não apresentada no caso do Mann-Whitney.

A análise através do teste-T mostrou diferenças estatisticamente significantes para o caudado (esquerdo e direito), o tálamo (esquerdo e direito) e o putâmen (esquerdo e direito). A análise não mostrou diferenças estatisticamente significantes para o corpo caloso (Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4).

Conforme apresentado, o núcleo caudado apresentou diferenças de textura em 9 dos 22 parâmetros calculados (9/22) para o lado esquerdo e em 10/22 no lado direito. O putâmen esquerdo mostrou diferença em 1/22 parâmetros tanto para o lado direito quanto para o lado esquerdo. No caso do tálamo, as diferenças obtidas foram de 12/44 no lado esquerdo e de 2/44 no lado direito.

Tabela 4.2: Parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o núcleo caudado na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = Contraste; SO = Soma dos Quadrados (variância) ; SV = Variância da Soma; DV = Variância da Diferença; SE = Entropia da Soma; IDM = Momento da Diferença Inversa; DE = Entropia da Diferença; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.

ROI	Distância (d)	Parâmetro	Média ± DP (cont)	Média ± DP (pac)
caudado (E)	2	CO	21 ± 5	27 ± 8
caudado (E)	1	SO	10 ± 2	13 ± 4
caudado (E)	2	SO	10 ± 2	13 ± 4
caudado (E)	1	SV	24 ± 5	31 ± 10
caudado (E)	2	SV	20 ± 4	26 ± 9
caudado (E)	1	SE	1,12 ± 0,03	1,17 ± 0,06
caudado (E)	2	DV	0,86 ± 0,03	0,90 ± 0,06
caudado (E)	2	IDM	0,24 ± 0,03	0,21 ± 0,03
caudado (E)	2	DV	7 ± 2	9 ± 3
caudado (D)	1	CO	17 ± 4	21 ± 6
caudado (D)	2	CO	19 ± 4	27 ± 8
caudado (D)	1	IDM	0,26 ± 0,03	0,24 ± 0,03
caudado (D)	2	IDM	0,25 ± 0,03	0,22 ± 0,03
caudado (D)	1	SV	21 ± 5	33 ± 16
caudado (D)	2	SV	19 ± 4	28 ± 13
caudado(D)	1	DV	6 ± 1	8 ± 2
caudado(D)	2	DV	7 ± 1	9 ± 3
caudado (D)	1	DE	0,87 ± 0,04	0,91 ± 0,05
caudado (D)	2	SO	9 ± 2	14 ± 5

⁵Artigo referente aos resultados obtidos com o teste-T submetido ao 'Journal of Neuroimaging'.

Tabela 4.3: Parâmetros de textura estatisticamente significantes obtidos para o tálamo na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; ASM = Momento Angular Secundário, CO = Contraste; SO = Soma dos Quadrados (variância) ; SV = Variância da Soma; DV = Variância da Diferença; SE = Entropia da Soma; IDM = Momento da Diferença Inversa; DE = Entropia da Diferença; ENT = Entropia, CORR = correlação; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.

ROI	Distância (d)	Parâmetro	Média ± DP (cont)	Média ± DP (pac)
tálamo (E)	1	ASM	0,012 ± 0,002	0,011 ± 0,002
tálamo (E)	2	ASM	0,012 ± 0,02	0,011 ± 0,002
tálamo (E)	3	ASM	0,013 ± 0,003	0,012 ± 0,003
tálamo (E)	1	SO	12 ± 2	15 ± 4
tálamo (E)	2	SO	12 ± 2	15 ± 4
tálamo (E)	3	SO	12 ± 2	15 ± 4
tálamo (E)	4	SO	12 ± 2	16 ± 4
tálamo (E)	1	SV	32 ± 8	43 ± 12
tálamo (E)	2	SV	28 ± 7	37 ± 9
tálamo (E)	3	SV	26 ± 6	35 ± 10
tálamo (E)	4	SV	24 ± 6	32 ± 9
tálamo (E)	1	SE	1,30 ± 0,05	1,36 ± 0,05
tálamo (E)	2	SE	1,28 ± 0,05	1,33 ± 0,05
tálamo (E)	3	SE	1,25 ± 0,05	1,30 ± 0,06
tálamo (E)	4	SE	1,21 ± 0,06	1,27 ± 0,06
tálamo (E)	1	COR	0,31 ± 0,09	0,37 ± 0,07
tálamo (E)	2	COR	0,14 ± 0,08	0,20 ± 0,06
tálamo (E)	1	ENT	2,02 ± 0,07	2,07 ± 0,07
tálamo (E)	2	ENT	1,99 ± 0,07	2,06 ± 0,08
tálamo (E)	3	ENT	1,96 ± 0,08	2,02 ± 0,09
tálamo (E)	3	DV	8 ± 1	10 ± 3
tálamo (E)	4	DV	8 ± 2	11 ± 3
tálamo (E)	4	DE	0,98 ± 0,04	1,02 ± 0,05
tálamo (D)	1	CO	17 ± 5	19 ± 5
tálamo (D)	1	DV	6 ± 2	7 ± 2

Tabela 4.4: Parâmetros de textura estatisticamente significativos obtidos para o putâmen na análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; COR = correlação; (E) esquerdo e (D) direito; DP = desvio padrão.

ROI	Distância (d)	Parâmetro	Média ± DP(cont)	Média ± DP (pac)
putâmen (E)	4	COR	0,17 ± 0,06	0,24 ± 0,11
putâmen (D)	4	COR	0,15 ± 0,07	0,22 ± 0,12

Na Figura 4.3 apresentamos um *boxplot* da Soma dos Quadrados (SO) para o tálamo esquerdo dos grupos de controles e pacientes, e na Figura 4.4 o *boxplot* para a Variância da Soma (SV) do caudado direito. Nos dois casos a distância considerada foi $d = 1$. Em ambos os casos pode-se ver uma clara distinção entre os grupos de controles e de pacientes.

Na Tabela 4.2 observa-se que os valores encontrados para o Contraste, Soma dos Quadrados, Variância da Soma, Entropia da Soma, Variância da Diferença e Entropia da Diferença foram menores no grupo controle. Por outro lado, o Momento da Diferença Inversa foi maior neste grupo. Na Tabela 4.3 nota-se uma diminuição dos valores do Momento Angular Secundário e um aumento nos valores da Soma dos Quadrados, Variância da Soma, Entropia da Soma, Variância da Diferença, Entropia da Diferença e Contraste no grupo de pacientes. Em relação ao putâmen (Tabela 4.4) o valor da Correlação é menor no grupo de controles.

Na Tabela 4.5 apresentamos as estruturas nas quais o teste não-paramétrico de Mann-Whitney encontrou diferenças estatisticamente significantes e que não foram encontradas no teste-T. Observando os resultados, vemos que o Contraste, Entropia da Diferença e Correlação é maior no grupo de pacientes do que no grupo controle. Por outro lado, o Momento Angular Secundário é menor no grupo de pacientes.

Estudos de volumetria em imagens de RM de pacientes com DMJ têm demonstrado a atrofia do cerebelo, tronco cerebral, núcleo caudado e putâmen [Klockgether *et al.*, 1998]. Além disso, um recente estudo de espectroscopia de RM também mostrou anormalidades na substância branca profunda aparentemente normal [D'Abreu *et al.*, 2009], e a participação talâmica também tem sido demonstrada em estudos histopatológicos e de PET [Rüb *et al.*, 2006, Yamada *et al.*, 2001, Hirano *et al.*, 2008].

As diferenças de textura encontradas no núcleo caudado (esquerdo e direito) indicam que, além da atrofia desta estrutura [Reimold *et al.*, 2006], existe também uma diferenciação na distribuição de níveis de cinza dos pixels desta região e, portanto, nas propriedades físicas do tecido subjacente, porém imperceptíveis na análise visual.

Para o putâmen, encontramos diferenças em 1/22 parâmetros de textura para o lado esquerdo e 1/22 para o lado direito (teste-T $< 0,025$). Como no caso do caudado, isso mostra também uma diferenciação nos níveis de cinza para esta estrutura. Este resultado pode estar relacionado à diminuição do transporte de dopamina (DAT) nesta estrutura encontrada em pacientes com DMJ [Yen *et al.*, 2002].

No que diz respeito ao tálamo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em 23/44 parâmetros de textura para o lado esquerdo e 2/44 para o lado direito. Portanto, houve uma lateralização evidente no tálamo esquerdo de pacientes com DMJ. No entanto, como o número de pacientes estudados é reduzido e não realizamos qualquer correlação clínica, não está claro se podemos generalizar estas conclusões. Porém, recentes estudos volumétricos também encontraram alterações no tálamo que se relacionaram com a presença de distonia [D'Abreu *et al.*, 2010]. Neste estudo, observou-se diminuição dos volumes talâmicos em portadores de DMJ quando comparados aos controles. Na comparação entre pacientes, aqueles com distonia tinham volumes talâmicos menores do que os pacientes sem distonia.

Tabela 4.5: Parâmetros de textura estatisticamente significativos obtidos para a análise de imagens de pacientes portadores de DMJ e controles utilizando o teste de Mann-Whitney e que não foram encontradas no teste-T. Legenda: cont = controles; pac = pacientes; CO = contraste; DE = entropia da diferença; ASM = momento angular secundário; COR = correlação; (E) = esquerdo; (D) = direito; DP = desvio padrão.

ROI	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (cont)	Média \pm DP (pac)
caudado (E)	1	CO	18 \pm 4	22 \pm 7
caudado (E)	1	DE	0,88 \pm 0,03	0,91 \pm 0,05
tálamo (E)	3	COR	0,10 \pm 0,06	0,11 \pm 0,06
tálamo (E)	4	ASM	0,015 \pm 0,004	0,013 \pm 0,003
tálamo (D)	4	DE	0,99 \pm 0,04	1,03 \pm 0,06

Para o corpo caloso não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, em outras palavras, não há diferenças de textura que permitam fazer a diferenciação entre os dois grupos.

Os resultados discutidos acima foram baseados naqueles obtidos quando aplicamos o teste-T. O resultado obtido com o teste de Mann-Whitney apresenta algumas diferenças em relação ao teste-T. Alguns parâmetros de textura que não resultaram em diferenças significantes no teste-T são significativos no teste de Mann-Whitney. Por outro lado, o putâmen apresentou diferença estatisticamente significativa no teste-T, o que não ocorreu no Mann-Whitney.

Para o núcleo caudado, o Contraste e a Entropia da Diferença foram estatisticamente significantes para $d = 1$. Em relação ao tálamo esquerdo foram encontradas diferenças na Correlação para $d = 3$ e Momento Angular Secundário para $d = 4$. No caso do tálamo direito a Entropia da Diferença mostrou-se estatisticamente significativa para $d = 4$. Não foram encontradas diferenças estatísticas para o putâmen ($p = 0,066$ para a Correlação em $d = 1$ e $d = 4$ para o lado esquerdo e em $d = 4$ para o lado direito).

A técnica foi aplicada a estruturas específicas do cérebro, ou seja, o corpo caloso, núcleo caudado, putâmen e tálamo, que são estruturas que têm suas relações com este tipo de doenças bem estabelecidas [Horimoto *et al.*, 2008, Onodera *et al.*, 1998, Taniwaki *et al.*, 1997, Hirano *et al.*, 2008]. Nossa análise encontrou diferenças significantes entre pacientes e controles no núcleo caudado, putâmen (teste-T) e tálamo, mas não no corpo caloso. Além disso, no tálamo, as diferenças foram mais significantes no lado esquerdo. Estes resultados indicam que existem, de fato, diferenças entre os tecidos destas estruturas entre pacientes e controles, mesmo que essas diferenças não sejam perceptíveis através de inspeção visual das imagens. Uma vez que as imagens de RM utilizadas neste trabalho foram ponderadas por T_1 , estes resultados podem indicar alterações na constante T_1 , bem como na densidade de prótons, dos tecidos destas estruturas.

Em outros trabalhos utilizando a análise de textura [Bernasconi *et al.*, 2001], essa ferramenta foi utilizada para produzir mapas de textura, onde as áreas lesionadas anteriormente ‘invisíveis’ foram destacadas em relação às imagens originais e, portanto, podem ser detectadas por inspeção visual. Esta abordagem também pode ser feita para imagens de DMJ, permitindo uma melhor localização e delimitação das áreas afetadas.

Um ponto importante dos resultados deste trabalho foi a confirmação do envolvimento do tálamo

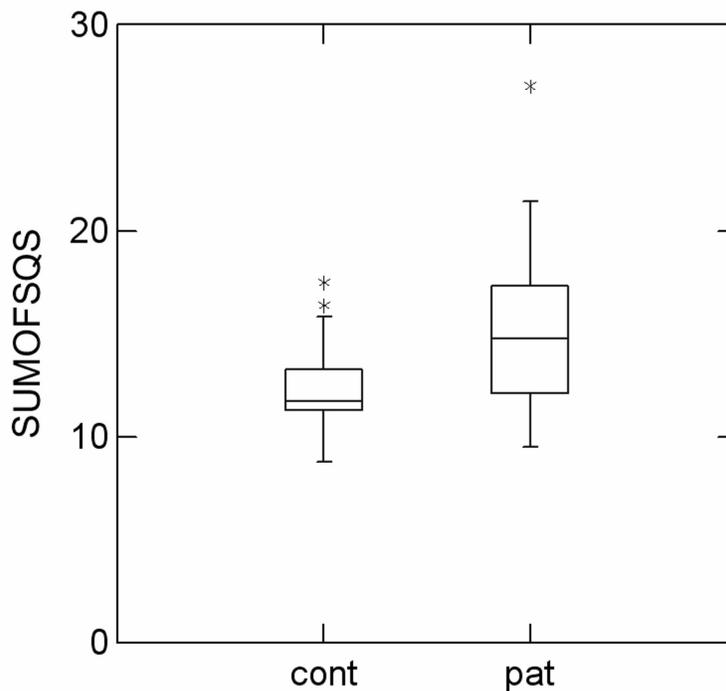


Figura 4.3: *Boxplot* para a Soma dos Quadrados (SUMOFSQS) do tálamo esquerdo dos grupos controles (cont) e pacientes (pat). O parâmetro foi calculado através da MCO com distância $d = 1$.

em pacientes com DMJ, que já foi apontado pelo trabalho de D’Abreu e colaboradores [D’Abreu *et al.*, 2010] no qual foi utilizado a técnica de volumetria. Concluimos que a análise de textura é uma ferramenta promissora quanto à detecção e quantificação de áreas de tecido cerebral afetado por DMJ.

No futuro, estudos longitudinais podem tentar estabelecer se a AT pode ser um possível marcador de progressão da doença, o que contribuirá grandemente para a identificação de biomarcadores deste tipo de distonia.

4.4 Doença de Alzheimer

Nas Tabelas 4.6 e 4.7 são apresentados os resultados obtidos com a análise de textura para o corpo caloso (CC) e o tálamo, quando os três grupos de interesse (DA, DCL e controles) foram comparados. Nas Tabelas 4.8 à 4.12 estão mostrados os resultados para a comparação entre pares de grupos (DA-Cont, DCL-Cont e DCL-DA), também para o CC e o tálamo. Apenas os pares de grupos onde foram encontradas diferenças estatisticamente significantes estão apresentados nas

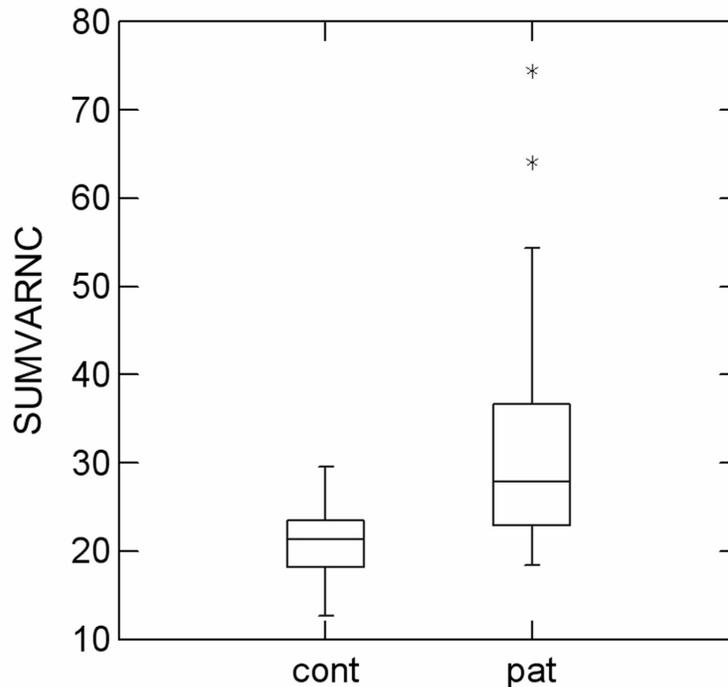


Figura 4.4: *Boxplot* para a Variância da Soma (SUMVARNC) do caudado direito dos grupos controles (cont) e pacientes (pat). O parâmetro foi calculado através da MCO com distância $d = 1$.

tabelas⁶.

Tabela 4.6: Médias dos parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) para o corpo caloso na comparação entre os três grupos (DA, DCL e Controles) e as médias dos parâmetros para cada grupo. Legenda: CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; DP = desvio padrão.

Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (cont)	Média \pm DP (DCL)	Média \pm DP (DA)
1	CO	16 \pm 5	19 \pm 8	25 \pm 12
1	DV	8 \pm 2	8 \pm 3	12 \pm 5
2	CO	20 \pm 6	23 \pm 11	34 \pm 19
2	DV	9 \pm 3	10 \pm 4	16 \pm 7
3	DV	10 \pm 3	11 \pm 4	17 \pm 8
4	DV	10 \pm 3	11 \pm 4	17 \pm 8

⁶Resultados apresentados na VII Reunião Brasileira de Pesquisadores em Doença de Alzheimer, 2009, Porto Alegre, RS e aceito para publicação no *American Journal of Neuroradiology*.

Tabela 4.7: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo (esquerdo e direito) na comparação entre todos os grupos (DA, DCL e controles) e as médias dos parâmetros para cada grupo. Legenda: cont = controles; SA = Média da Soma; SO= Soma dos Quadrados (variância); CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; E = esquerdo; D = direito; Dist = distância; Par = parâmetro; DP = desvio padrão.

Lado	Dist. (d)	Par.	Média \pm SD (cont)	Média \pm SD (DCL)	Média \pm SD (DA)
E	1	SA	103 \pm 7	101 \pm 6	108 \pm 7
E	2	SA	103 \pm 7	101 \pm 6	108 \pm 7
E	3	SA	103 \pm 7	101 \pm 6	108 \pm 7
E	4	SA	103 \pm 7	101 \pm 6	108 \pm 7
D	1	SO	14 \pm 3	18 \pm 5	17 \pm 5
D	2	SO	14 \pm 3	18 \pm 5	17 \pm 5
D	3	SO	14 \pm 3	18 \pm 58	17 \pm 5
D	4	SO	15 \pm 3	18 \pm 5	17 \pm 5
D	2	CO	24 \pm 5	30 \pm 10	28 \pm 7
D	2	DV	9 \pm 2	11 \pm 4	10 \pm 2
D	3	CO	27 \pm 6	32 \pm 9	32 \pm 8
D	3	DV	10 \pm 2	12 \pm 4	11 \pm 2
D	4	CO	31 \pm 6	38 \pm 11	37 \pm 10
D	4	DV	10 \pm 2	13 \pm 5	12 \pm 3
D	3	SV	30 \pm 6	38 \pm 11	37 \pm 11
D	2	DE	0,98 \pm 0,05	1,02 \pm 0,04	1,009 \pm 0,002
D	4	DE	0,99 \pm 0,04	1,04 \pm 0,04	1,02 \pm 0,08

Como pode ser visto na Tabela 4.6, nosso estudo mostrou diferenças de textura entre os 3 grupos (DCL, DA e Controle) para o CC. Mais especificamente, 6 (de 44) parâmetros apresentaram diferenças na comparação dos três grupos. Em particular, a Variância da Diferença mostrou diferenciação para todas as distâncias calculadas ($p < 0,025$), e o Contraste mostrou diferenças entre os grupos para $d = 1$ e $d = 2$ ($p < 0,05$). Pode-se notar também um aumento progressivo, tanto no Contraste quanto na Variância da Diferença, nos três grupos (Cont < DCL < DA).

Da Tabela 4.7 pode-se observar que, para o tálamo, resultados diferentes foram encontrados para os lados esquerdo e direito. No lado esquerdo a Média da Soma foi o único parâmetro que mostrou diferença significativa ($p < 0,05$) para todas as distâncias, resultando em 4/44 parâmetros significativos. Por outro lado, no tálamo direito, encontramos diferenças significantes em 13/44 parâmetros, são eles: Soma dos Quadrados (para $d = 1, 2, 3, 4$), Variância da Diferença ($d = 2-4$), Contraste ($d = 2-4$), Variância da Soma ($d = 3$) e Entropia da Diferença ($d = 2, 4$). Podemos observar ainda que os valores obtidos para a Soma dos Quadrados, Contraste, Variância da Diferença, Variância da Soma e Entropia da Diferença apresentam valores mais baixos para os controles, intermediários para o grupo de portadores de DA e maiores para o grupo de pacientes com DCL (Cont < DA < DCL). A Média da Soma apresenta um padrão diferente, tendo valores menores no grupo de DCL, intermediários no grupo de controles e maiores no grupo de DA (DCL < Cont < DA).

Tabela 4.8: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos (DA-Cont.). Legenda: cont = controles; SO= Soma dos Quadrados (variância); CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; DP = desvio padrão.

Grupo	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP(cont)	Média \pm DP (DA)
DA-Cont	1	CO	16 \pm 5	25 \pm 12
DA-Cont	2	CO	20 \pm 6	34 \pm 19
DA-Cont	3	CO	22 \pm 7	37 \pm 22
DA-Cont	4	CO	24 \pm 7	39 \pm 22
DA-Cont	1	SO	12 \pm 5	20 \pm 11
DA-Cont	2	SO	13 \pm 5	21 \pm 11
DA-Cont	3	SO	13 \pm 6	21 \pm 12
DA-Cont	4	SO	13 \pm 5	21 \pm 11
DA-Cont	1	DV	8 \pm 2	12 \pm 5
DA-Cont	2	DV	9 \pm 3	16 \pm 7
DA-Cont	3	DV	10 \pm 3	17 \pm 8
DA-Cont	3	SV	30 \pm 13	48 \pm 28
DA-Cont	4	SV	27 \pm 12	46 \pm 26
DA-Cont	2	DE	0,9 \pm 0,1	1 \pm 0,1

Tabela 4.9: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos (DCL-DA). Legenda: DV = Variância da Diferença; DP = desvio padrão.

Grupo	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (DCL)	Média \pm DP (DA)
DCL-DA	1	DV	8 \pm 3	12 \pm 5
DCL-DA	2	DV	10 \pm 4	16 \pm 7
DCL-DA	3	DV	11 \pm 4	17 \pm 8
DCL-DA	4	DV	11 \pm 4	17 \pm 8

Das Tabelas 4.8 e 4.9, pode-se observar que, na comparação entre pares de grupos para o CC, 14/44 parâmetros mostraram diferenças entre DA e controles (Contraste e Variância da Diferença apresentaram a maior diferenciação) e 4/44 entre DA e DCL (Variância da Diferença foi o mais importante), mas não foram encontradas diferenças entre DCL e controles. Observando os valores apresentados nas tabelas podemos notar que todos os parâmetros apresentados são maiores no grupo de indivíduos com DA.

As Tabelas 4.10, 4.11 e 4.12 mostram que, para o tálamo, 4/44 parâmetros de textura mostraram diferenças no lado esquerdo e 17/44 parâmetros mostraram diferenças no lado direito entre DA e controles; 14/44 parâmetros mostraram diferenças no lado direito entre DCL e controles (não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes do para o lado esquerdo) e 4/44 parâmetros mostraram diferenças no lado esquerdo entre DA e DCL (sem parâmetros significativos para o lado direito). Pode-se notar ainda nas Tabelas 4.10 e 4.11 que, com exceção do Momento da Diferença Inversa, todos os parâmetros são maiores no grupo de pacientes.

Tabela 4.10: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DA-Cont). Legenda: Cont = controles; CO = Contraste; DV = Variância da Diferença; SO= Soma dos Quadrados (variância); SV = Variância da Soma; DE = Entropia da Diferença; SE = Entropia da Soma; E = esquerdo; D = direito; DP = desvio padrão.

Grupo	Lado	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (Cont)	Média \pm DP (DA)
DA-Cont	E	3	CO	27 \pm 6	32 \pm 7
DA-Cont	E	3	DV	10 \pm 2	11 \pm 3
DA-Cont	E	4	CO	31 \pm 6	37 \pm 9
DA-Cont	E	4	SO	15 \pm 3	18 \pm 5
DA-Cont	D	1	SO	12 \pm 5	18 \pm 5
DA-Cont	D	2	SO	14 \pm 3	17 \pm 4
DA-Cont	D	3	SO	14 \pm 3	17 \pm 5
DA-Cont	D	4	SO	15 \pm 3	18 \pm 5
DA-Cont	D	1	DV	8 \pm 2	8 \pm 3
DA-Cont	D	2	DV	8 \pm 2	10 \pm 2
DA-Cont	D	3	DV	10 \pm 2	11 \pm 2
DA-Cont	D	4	DV	10 \pm 2	13 \pm 5
DA-Cont	D	2	CO	24 \pm 5	28 \pm 7
DA-Cont	D	3	CO	27 \pm 6	32 \pm 8
DA-Cont	D	4	CO	31 \pm 6	38 \pm 11
DA-Cont	D	2	DE	0,98 \pm 0,05	1,0 \pm 0,1
DA-Cont	D	3	DE	0,99 \pm 0,04	1,0 \pm 0,1
DA-Cont	D	4	DE	0,99 \pm 0,04	1,04 \pm 0,04
DA-Cont	D	3	SV	30 \pm 6	37 \pm 11
DA-Cont	D	4	SV	28 \pm 6	34 \pm 9
DA-Cont	D	4	SE	1,21 \pm 0,05	1,25 \pm 0,05

Analisando a Tabela 4.12 vemos que a Média da Soma aumenta é maior no grupo de portadores de DA do que no grupo de pacientes com DCL. Comparando com os resultados mostrados na Tabela 4.7 nota-se que todos os parâmetros que foram significantes para o tálamo direito, nos quais os parâmetros de textura obtidos para o grupo de DC foram maiores que os do grupo de DA, não foram estatisticamente significantes na comparação direta entre DA e DCL.

Nas Figuras 4.5 e 4.6 apresentamos *boxplots* com exemplos da distribuição dos parâmetros de textura versus grupos de indivíduos, para a comparação entre todos os grupos (Figura 4.5) e para a comparação entre pares (Figura 4.6). A Figura 4.5 mostra os resultados para o CC e o tálamo, e a Figura 4.6 mostra os resultados apenas para o CC. A coluna da esquerda destes dados mostra parâmetros com boa diferenciação entre os grupos, enquanto a coluna da direita mostra os parâmetros que não fazem boa diferenciação entre os grupos. Em ambos os casos, os *boxplots* correspondem à distância $d = 1$.

Na Figura 4.5 (parte superior), vemos que o parâmetro Variância da Diferença mostrou boa diferenciação entre o grupo de DA e os demais para o CC.

A Figura 4.6 também mostra a Variância da Diferença como um bom descritor para diferenciar, através do gráfico, entre DA e controles e DA *versus* DCL para o CC. Por outro lado, vemos nestas

Tabela 4.11: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DCL-Cont). Legenda: Cont = controles; CO = Contraste; DE = Entropia da Diferença; SO= Soma dos Quadrados (variância); DV = Variância da Diferença; IDM = Momento da Diferença Inversa; SV = Variância da Soma; E = esquerdo; D = direito; DP = desvio padrão.

Grupo	Lado	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (Cont)	Média \pm DP (DCL)
DCL-Cont	D	2	CO	24 \pm 5	30 \pm 10
DCL-Cont	D	4	DE	0,99 \pm 0,04	1,04 \pm 0,04
DCL-Cont	D	2	SO	14 \pm 3	18 \pm 5
DCL-Cont	D	3	SO	14 \pm 3	18 \pm 5
DCL-Cont	D	4	SO	15 \pm 3	18 \pm 5
DCL-Cont	D	2	DV	9 \pm 2	11 \pm 4
DCL-Cont	D	3	DV	10 \pm 2	12 \pm 4
DCL-Cont	D	4	DV	10 \pm 2	13 \pm 5
DCL-Cont	D	2	IDM	0,22 \pm 0,02	0,21 \pm 0,02
DCL-Cont	D	3	SV	30 \pm 6	38 \pm 11
DCL-Cont	D	4	SV	28 \pm 6	34 \pm 9

Tabela 4.12: Parâmetros de textura estatisticamente significativos ($p \leq 0,05$) obtidos para o tálamo na comparação entre pares de grupos (DCL-DA). Legenda: SA = Média da Soma; E = esquerdo; DP = desvio padrão.

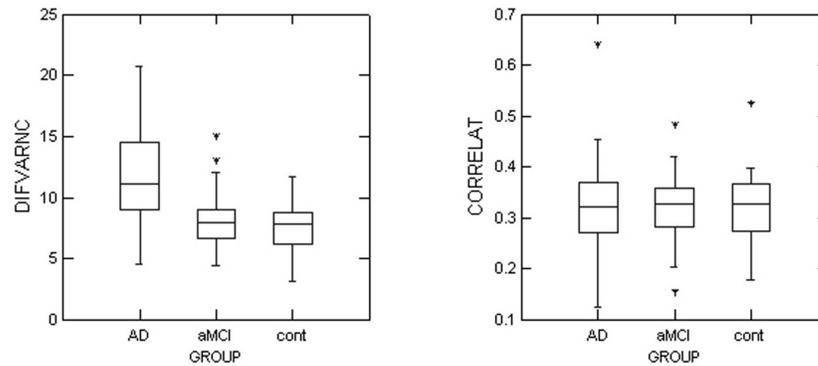
Grupo	Lado	Distância (d)	Parâmetro	Média \pm DP (DCL)	Média \pm DP (DA)
DCL-DA	E	1	SA	101 \pm 6	108 \pm 7
DCL-DA	E	2	SA	101 \pm 6	108 \pm 7
DCL-DA	E	3	SA	101 \pm 6	108 \pm 7
DCL-DA	E	4	SA	101 \pm 6	108 \pm 7

figuras que a Correlação e o Momento Angular Secundário quase não mostraram diferenças entre os grupos. Na parte inferior da mesma figura vemos que a Média da Soma mostrou boa diferenciação entre os grupos para o tálamo, enquanto o Contraste não faz uma diferenciação significativa para essa estrutura.

A Figura 4.7 mostra mapas sagitais do Contraste e da Variância da Diferença calculados para a imagem toda, para um paciente de DA (à esquerda), um paciente de DCL (centro) e de um controle (direita). Esses mapas dão uma idéia da variação de textura ao longo do cérebro e, mais importante, eles mostram que há, de fato, diferenças de textura entre DA, DCL e indivíduos controles. Os pacientes de DA e DCL escolhidos foram aqueles que tiveram os maiores valores para estes parâmetros de textura. A partir desta figura, vemos que tanto o mapa de Contraste quanto o mapa da Variância da Diferença mostraram diferenças claras no CC entre esses indivíduos.

Como mencionado anteriormente, já existem outros estudos utilizando a AT para o estudo da DA [Sayeed *et al.*, 2002, Torabi *et al.*, 2006, Kaeriyama *et al.*, 2002, Freborough & Fox, 1998, Kodama *et al.*, 2009], no entanto, as abordagens utilizadas têm sido bastante diferentes da usada aqui. Nos estudos mais similares ao presente trabalho, os parâmetros de textura foram

Corpo Caloso



Tálamo

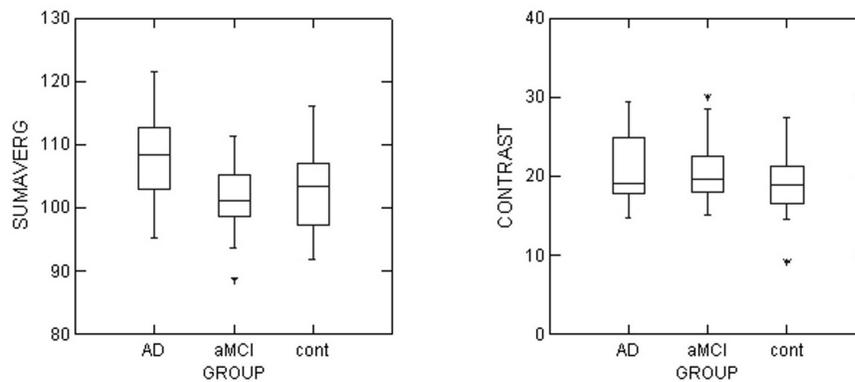


Figura 4.5: *Boxplot* para os parâmetros de textura versus grupos de indivíduos para o corpo caloso (parte superior) e tálamo (parte inferior), na comparação entre todos os grupos. No eixo x estão os grupos estudados e no eixo y a magnitude do parâmetro textura. A coluna da esquerda mostra parâmetros bem diferenciados entre os grupos, e a coluna direita parâmetros que não diferenciam entre os grupos. Todas os casos correspondem à distância $d = 1$. DIFVARNC = Variância da Diferença; CORRELAT = Correlação; SUMAVERG = Média da Soma, CONTRASTS = Contraste; AD = pacientes com Alzheimer; aMCI = pacientes com DCL; cont = controles.

computados para o cérebro inteiro: tanto Freeborough et al [Freeborough & Fox, 1998] quanto Torabi et al [Torabi *et al.*, 2006] usaram a MCO para diferenciar entre pacientes com DA e controles; Kaeriyama e colaboradores [Kaeriyama *et al.*, 2002] calcularam matrizes de *run-length*

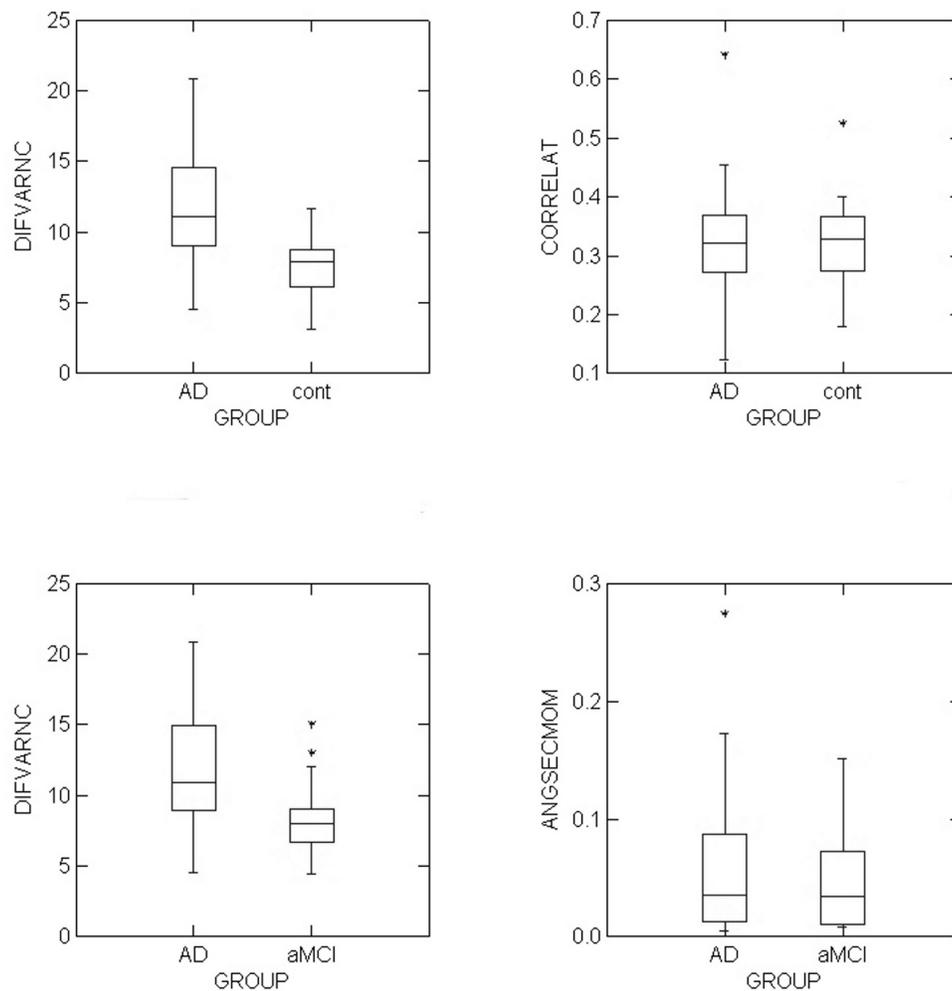


Figura 4.6: *Boxplot* para os parâmetros de textura versus grupos de indivíduos para o corpo caloso na comparação entre pares de grupos. AD-Controle (parte superior) e DCL-DA (parte inferior). O eixo x mostra os grupos estudados e o eixo y mostra a magnitude do parâmetro textura. A coluna da esquerda mostra os parâmetros que fazem boa diferenciação entre os grupos. A coluna da direita mostra parâmetros que não diferenciam entre os grupos. Todos os casos correspondem à distância $d = 1$. DIFVARNC = Variância da Diferença; CORRELAT = Correlação; ANGSECMOM = Momento Angular Secundário. AD = pacientes com Alzheimer; aMCI = pacientes com DCL; cont = controles.

também para diferenciar entre pacientes com DA e controles, e Kodama et al [Kodama *et al.*, 2009] utilizaram as matrizes de coocorrência e matrizes de *run-length* para diferenciar entre pacientes com DA, pacientes com demência dos corpos de Lewy e controles. Todos estes estudos relatam ter encontrado diferenças de textura entre pacientes e controles. No entanto, uma vez que o cérebro tem muitas estruturas que possuem diferentes texturas, optamos por um método potencialmente mais robusto do que os métodos descritos nesses estudos, pois em vez de analisar a textura do cérebro como se fosse uma estrutura homogênea, buscou-se selecionar estruturas cerebrais (CC e tálamo) cujas funções são comprometidas por essas anomalias e analisá-las separadamente.

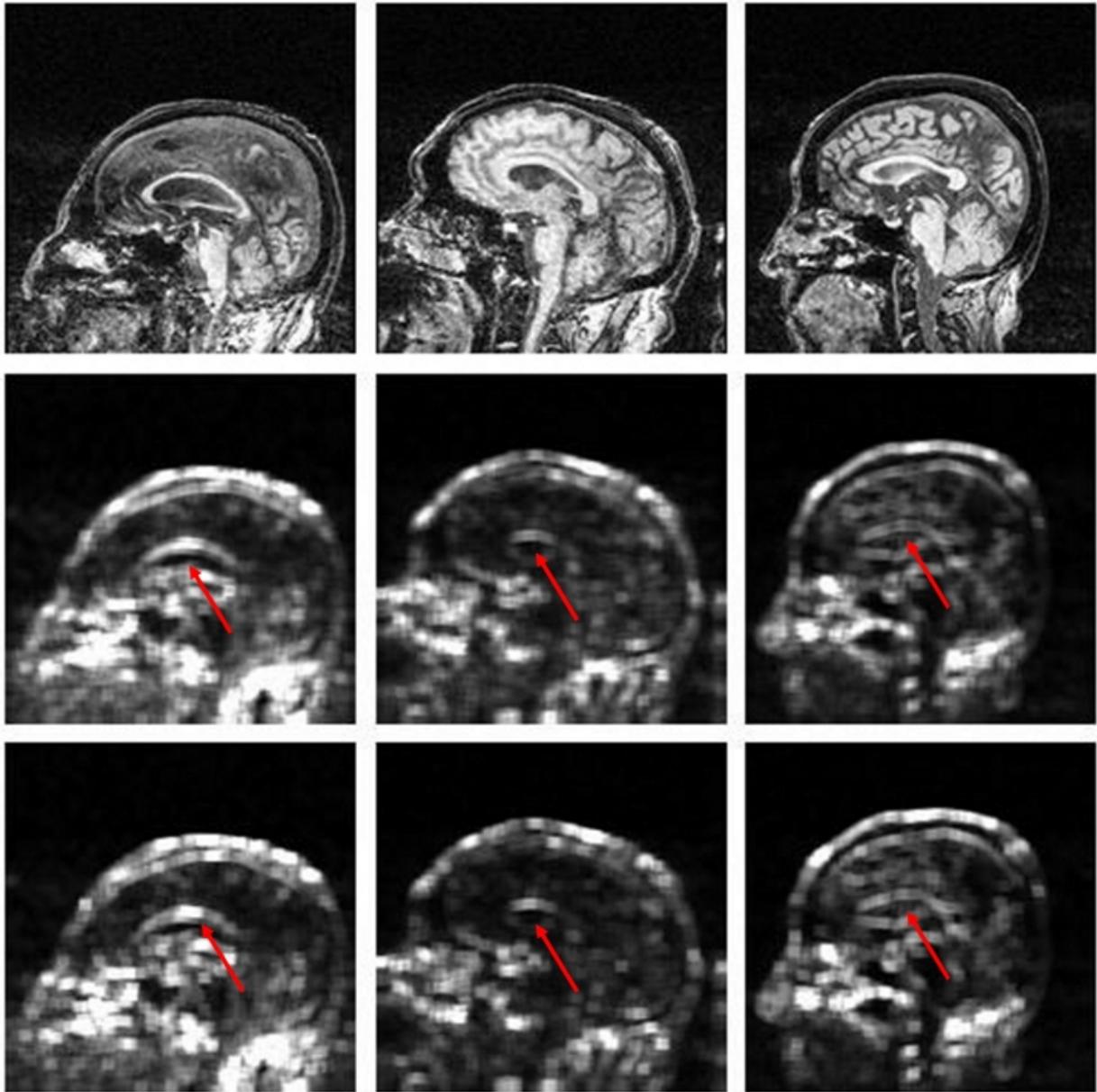


Figura 4.7: Mapas de parâmetros de textura. Parte superior: Imagem de RM de paciente portador de DA (à esquerda), paciente portador de DCL (centro) e de controle (direita). No centro e na parte inferior mapas de Contraste e Variância da Diferença para os mesmos casos, respectivamente, calculados a partir de uma MCO com distância $d = 1$ e direção $\theta = 90^\circ$. Os mapas de ambos os parâmetros mostram uma variação na intensidade dos níveis de cinza para os pacientes de DA e DCL: existe um maior brilho no meio dessa estrutura (corpo caloso) e menos brilho nas laterais. Nos pacientes com DA, toda a estrutura é mais brilhante do que em pacientes com DCL. Esta variação de brilho não ocorre para a imagem do controle.

O CC é o maior feixe de fibras de substância branca presente no cérebro humano. Tem-se mostrado sensível à atrofia na DA principalmente como um correlato de degeneração Walleriana das fibras nervosas da comissura do neocórtex [Balthazar *et al.*, 2008, Di Paola *et al.*, 2009]. Supõe-se, geralmente, que há um arranjo topográfico dos axônios dentro do CC de acordo com sua

origem. Isso poderia justificar as diferenças de textura entre controles normais e DA, cuja atrofia do corpo caloso pode ser restrita, por exemplo, apenas aos axônios provenientes das estruturas temporais atroficas, como demonstrado em um estudo de tensor de difusão [Huang *et al.*, 2007].

Nosso estudo encontrou diferenças significativas entre os três grupos para o CC (Tabela 4.6) em 6/44 parâmetros de textura, mais especificamente, no Contraste (para distâncias de 1 e 2) e na Variância da Diferença (para todas as distâncias). Embora mais parâmetros significativos pareçam corroborar mais as diferenças de textura entre os grupos, é interessante notar que, quanto menos parâmetros significativos tivermos, melhor conseguiremos compactar a informação fornecida pela imagem. Em uma situação ideal, nós gostaríamos de ter um único descritor extraído das imagens que poderia indicar a presença ou não de alterações do tecido. Neste caso, parece que a Variância da Diferença seria um bom candidato para este papel.

Além disso, nosso estudo também encontrou diferenças na comparação entre pares de grupos para o CC, mas apenas para a comparação DA *versus* controles (14/44 parâmetros significantes) e DA *versus* DCL (4/44 parâmetros significantes). O fato de que não foram encontradas diferenças entre DCL e controles sugere que as alterações que ocorrem no CC para pacientes de DCL são imperceptíveis quando comparados apenas aos controles, mas com diferenciação suficiente para distinguir este grupo dos demais, quando é feita a comparação entre os três grupos.

As diferenças no CC entre os três grupos podem ser visualizadas nos mapas de textura mostrados na Figura 4.7 para um paciente com DA (à esquerda), um paciente com DCL (meio) e um controle (direita). Comparando os mapas (na parte central e na parte inferior) com as imagens de RM originais (parte superior), notamos uma área central mais brilhante no CC para o paciente com DA e menos brilhante (mas bem visível) para o paciente com DCL em ambos os parâmetros, o que não acontece para o controle, cujos mapas são uniformes nesta área. Dessa forma, a análise de textura mostra as diferenças entre os três casos que não são visíveis nas imagens originais de RM.

É importante salientar que os parâmetros de mapas de textura são baseados em operações matemáticas realizadas entre os pixels, e sua análise difere da análise clínica feita em imagens de RM. Em especial, a diferenciação alcançada para caso do DCL pode ajudar em uma avaliação de risco precoce desta doença evoluir para DA.

A participação talâmica na DA e no DCL tem sido cada vez mais descrita em estudos de Ressonância Magnética. A disfunção do tálamo pode contribuir para o declínio cognitivo, em especial o desempenho da memória (o domínio cognitivo mais afetado em nossos pacientes). Além disso, [Teipel *et al.*, 2007] aventaram a hipótese de que a atrofia do tálamo pode ter algum valor prognóstico na conversão de DCL para DA. O tálamo é composto de vários núcleos, que podem ser distinguidos com base nas suas características citoarquitetônicas, bem como com base nos padrões de conexões que formam com outras áreas corticais e subcorticais [Dash *et al.*, 2006]. Danos a esses núcleos talâmicos podem provocar déficit da memória episódica [Van der Werf *et al.*, 2003]. Em particular, isso pode ter contribuído para o baixo desempenho de memória dos pacientes deste estudo.

Como citado, a comparação dos três grupos para o tálamo deu resultados diferentes para os lados esquerdo e direito (Tabela 4.7): 4/44 parâmetros foram significativos para o lado esquerdo, e 13/44 parâmetros foram significativos para o lado direito. O número de parâmetros de textura significativos para os lados direito e esquerdo do tálamo também foi muito diferente nas comparações entre pares de grupos (Tabelas 4.10, 4.10 e 4.10). Muitos mais parâmetros significativos foram encontrados para o lado direito do que para o lado esquerdo, tanto para a comparação entre DA e controles quanto para a comparação entre DCL e controles. Por outro lado, para a comparação entre DCL e DA, alguns parâmetros no lado esquerdo foram significativos. No geral, notamos uma assimetria entre os resultados encontrados para os lados esquerdo e direito para a comparação entre os pacientes (tanto DA quanto DCL) e controles.

Em um estudo longitudinal baseado em morfometria por voxel, [Baron *et al.* , 2001] também encontraram uma assimetria significativa no tálamo direito em pacientes de DA. Um ponto que merece atenção é que, para o tálamo, a análise de textura encontrou diferenças na comparação entre DCL e controles, o que não aconteceu para o CC.

Assim, os resultados da análise de textura do tálamo concordam com estudos anteriormente citados de neuroimagem estrutural. Estes resultados demonstram que a técnica pode ser eficaz na distinção entre DA e DCL do envelhecimento normal. Um ponto a se destacar é que, neste trabalho, foram analisados vários parâmetros (44), portanto, é estatisticamente esperado que alguns deles poderiam ser significativos devido a erros aleatórios. Para o nível de significância de 5% utilizado neste trabalho, pode-se esperar 2 falsos positivos (44×0.05). No entanto, em nossas análises, sempre encontramos bem mais de 2 parâmetros de textura com significância estatística, o que é uma indicação de que a diferença de textura de fato existe.

Observando os valores médios dos parâmetros de textura nota-se que no caso do corpo caloso os valores médios são progressivos (DA > DCL > Cont). No caso do tálamo esses valores não seguem o mesmo padrão (DA > Cont > DCL no caso da SA e DCL > DA > Cont nos demais casos). Esta característica do tálamo pode ser utilizada para, em estudos futuros, diferenciar entre DCL que evoluem para DA e os que não evoluem. Para isso, necessita-se de um estudo prospectivo em que a análise de textura seja feita para cada paciente de DCL de forma que uma comparação posterior, entre as características de textura das imagens dos indivíduos que evoluíram ou não para DA, possa ser realizada.

Este estudo apresentou os resultados da aplicação da técnica de análise de textura de imagens de RM cerebral de pacientes com DA, pacientes com DCL e indivíduos com envelhecimento normal, com o objetivo de avaliar se a AT pode diferenciar entre os grupos citados. Os parâmetros de textura mostraram diferenças entre os três grupos para o corpo caloso (CC) e tálamo, bem como entre DA e controles, e DA e DCL para o CC, e também entre DA e controles, DA e DCL, e DCL e controles para o tálamo. Isto sugere que a técnica é útil para a detecção das regiões afetadas por este tipo de anomalias. Como a análise visual padrão deste tipo de imagens é geralmente incapaz de detectar essas diferenças, a análise de textura tem potencial para se tornar uma ferramenta útil no diagnóstico e compreensão dessas doenças.

4.5 Discussão Geral

Fazendo uma comparação entre os resultados obtidos com imagens de ressonância magnética, dois parâmetros aparecem com mais frequência como estatisticamente significativos: o Contraste e a Variância da Diferença.

O Contraste pode ser calculado por:

$$f_2 = \frac{1}{R} \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \right\}, \quad (4.1)$$

com $n = |i - j|$.

E a Variância da Diferença por:

$$f_{10} = \sum_{i=0}^{N-1} (i - \mu_{x-y})^2 p_{x-y}(i), \quad (4.2)$$

sendo

$$\mu_{x-y} = \sum_0^{N_g-1} i p_{x-y}(i).$$

Observando-se os dois parâmetros pode-se observar que são bastante semelhantes, diferindo entre si apenas pela média utilizada no cálculo da Variância da Diferença.

A aplicação de técnicas de análise de textura procura parâmetros matemáticos que são capazes de diferenciar entre os tecidos normais e lesionados. Todos estes parâmetros são adequados para caracterizar as distribuições de nível de cinza das ROIs, que por sua vez são a base das propriedades físicas dos tecidos representados na imagem. Neste trabalho a propriedade física em questão corresponde ao sinal de RM ponderado por T_1 , que por sua vez, depende da constante T_1 do tecido e da densidade local de prótons [Huang *et al.*, 2007].

Em particular, como as imagens utilizadas foram imagens de RM ponderadas por T_1 , os níveis de cinza representam a densidade de prótons subjacente aos tecidos, ponderada pelo parâmetro de relaxação T_1 . Portanto, alterações nas distribuições dos níveis de cinza indicam prováveis alterações na densidade de prótons e/ou na constante T_1 dos tecidos subjacentes.

De forma geral, para tecidos nos quais a contribuição dos prótons da água é predominante para o sinal de RM, os valores T_1 tendem a ser maiores para tecidos mais ‘molhados’, ou ‘esponjosos’. Tecidos onde os prótons de gordura contribuem mais para o sinal de RM, geralmente, possuem T_1 mais curto [Elster & Burdette, 2001]. Ainda assim, para relacionar a variação destas propriedades (T_1 e densidade de prótons) com os parâmetros de textura são necessários estudos mais aprofundados.

Nos três estudos envolvendo imagens de RM obtivemos resultados assimétricos no tálamo. Diferente do caso de Alzheimer, na EMJ e na DMJ não há estudos na literatura que indiquem essa assimetria, embora haja estudos que mostrem o envolvimento do tálamo nessas doenças. Para verificar se essa assimetria existia também no grupo de controles (o que poderia sugerir uma relação com o funcionamento do equipamento) foi feito o teste não-paramétrico comparando os tálamos

direito e esquerdo nos três grupos em questão. Em nenhum caso houve diferença estatisticamente significativa.

É interessante notar que em todos os casos, houve aumento dos parâmetros de textura CO, DV, SO, DE, SV, SE, COR e ENT e diminuição dos parâmetros IDM e ASM (o que era esperado uma vez que o IDM tem o comportamento inverso do CO e o ASM tem o comportamento inverso da ENT) dos controles para os pacientes. No caso da comparação entre DCL e DA, o parâmetro SA também aumentou de DCL para DA.

Todos estes parâmetros medem, de alguma forma, um aumento na desordem dos níveis de cinza (enquanto o IDM e o ASM medem exatamente o contrário, a homogeneidade e a uniformidade da distribuição de níveis de cinza). Vemos então que, no geral, os parâmetros de textura indicam uma ruptura na homogeneidade e uniformidade dos tecidos subjacentes dos pacientes em relação aos controles. Isso faz sentido, uma vez que os tecidos dos pacientes estariam deteriorados devido às doenças que os acometem.

Observando-se as médias e medianas nas tabelas e seus respectivos desvios padrões, nota-se uma sobreposição entre as distribuições dos parâmetros dos grupos estudados - pacientes e controles. No entanto, os testes estatísticos apontaram diferença entre os grupos. Por outro lado, devido a essa sobreposição não é possível estabelecer um limiar para os parâmetros de textura, ou seja, não podemos definir um valor tal que abaixo ou acima deste tecido possa ser classificado como normal ou saudável.

Um ponto negativo da aplicação desta técnica é a demora da análise, particularmente devido à segmentação manual das estruturas do cérebro. Ferramentas semiautomáticas para a segmentação de estruturas cerebrais já estão disponíveis, o que pode acelerar consideravelmente a análise. No entanto, o *software* de análise de textura utilizado neste trabalho (*MaZda*) usa um formato desconhecido para as imagens segmentadas, o que torna a segmentação semiautomática impraticável. Futuras extensões deste trabalho incluem o desenvolvimento de *software* para o cálculo dos parâmetros de textura, para ser usado em conjunto com as ferramentas de segmentação semiautomática mencionadas.

Para utilizar a análise de textura na prática clínica diária, mais dados, tanto de pacientes quanto de controles, devem ser coletados e analisados, com a finalidade de construir um modelo de textura. Então, dado um novo paciente, com uma avaliação clínica adequada, a RM seria realizada, seguida pela segmentação das estruturas de interesse e, em seguida, análise de textura dessas estruturas. Estes resultados devem, então, ser comparados com o modelo para ajudar no diagnóstico e prognóstico da doença.

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

Eu poderia gritar triunfalmente
que por fim encontrei o que
procurava. Mas como gritar não
está na minha natureza,
sussurro aqui essas serenas
palavras de vitória...

*Érico Veríssimo, Solo de
Clarineta II*

A Análise de Textura é uma técnica de análise de imagens digitais bastante empregada em vários setores e é uma ferramenta reconhecidamente eficiente na busca por diferenças em imagens que não sejam percebidas facilmente mediante uma análise visual [Langford *et al.* , 1990, Smith *et al.* , 2002].

No desenvolvimento deste trabalho aplicamos a técnica da Análise de Textura, baseada na matriz de coocorrência, em quatro conjuntos de imagens cerebrais: imagens de Tomografia Computadorizada (TC) de pacientes vítimas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e controles; imagens de Ressonância Magnética (RM) de portadores de Epilepsia Mioclônica Juvenil e de controles; imagens de RM de pacientes com doença de Machado-Joseph e respectivos controles e, por fim, imagens de RM de portadores de Alzheimer, Déficit Cognitivo Leve e de controles.

A escolha destas doenças está relacionada ao fato de todas apresentarem diferenças sutis ou imperceptíveis nos exames feitos por imagem. Com isso, a análise visual é dificultada e depende muito da habilidade e experiência do examinador. Neste tipo de imagem a AT tende a ter uma boa aplicabilidade.

O estudo com imagens de AVCI foi um estudo piloto realizado com um conjunto de dados pequeno no qual pudemos avaliar se a técnica era ou não promissora na avaliação de diferenças imperceptíveis ou de difícil percepção visual em TC. Apesar do número restrito de imagens os resultados obtidos foram bons e mostraram diferenciação entre os diversos tipos de tecido através da abordagem empregada.

No estudo envolvendo as imagens de Ressonância Magnética (Epilepsia Mioclônica Juvenil, Doença de Machado-Joseph, Doença de Alzheimer e Déficit Cognitivo Leve), a técnica também

mostrou-se eficaz na distinção entre os grupos estudados para cada um dos casos.

Em especial, destaca-se o fato dos mapas de parâmetros de textura apresentarem diferenças visíveis em dois grupos de doenças: na EMJ, e no grupo de DA e DCL. Contudo, apesar dos mapas de textura de AVCI e de DMJ não terem apresentado diferenças visíveis, lembramos que já existem trabalhos onde foi empregada a Análise de Textura para criar mapas compostos por vários parâmetros de textura e, assim, tornar as diferenças perceptíveis numa análise visual [Bernasconi *et al.* , 2001, Antel *et al.* , 2002, Antel *et al.* , 2003].

A contribuição mais relevante deste trabalho vem do fato de que, como descrito ao longo desta tese, existem pouquíssimos trabalhos aplicando a AT com a abordagem que fizemos. No caso específico, das imagens de TC de pacientes com AVCI e das imagens de RM de portadores da Doença de Machado-Joseph, não encontramos na literatura trabalhos relacionados à análise de textura. Além disso, os resultados positivos obtidos em todos os casos estudados mostram o potencial desta ferramenta como auxílio de diagnóstico e melhor compreensão das patologias.

Como perspectivas para a continuação do trabalho desenvolvido estão a automatização do processo de segmentação e de análise estatística das imagens tornando a ferramenta de uso fácil e rápido para que possa ser empregada rotineiramente por neurorradiologistas e neurologistas e a extensão da análise para 3D.

Nos casos de AVCI e de MJD também pode-se estudar a criação de mapas compostos, que tornem as diferenças perceptíveis visualmente a exemplo do que ocorreu nos mapas de textura para os pacientes com EMJ e DA/DCL.

Uma outra possibilidade é a aplicação da técnica de *wavelets* para todos os casos e um estudo prospectivo dos pacientes de DCL, verificando quais evoluíram para DA e fazendo a análise de textura das imagens destes pacientes ao longo da evolução ou não da doença.

Referências Bibliográficas

- [Al-Kadi, 2009] Al-Kadi, O. 2009. Assessment of texture measures susceptibility to noise in conventional and contrast enhanced computed tomography lung tumour images. *Computerized medical imaging and graphics*, **in press**.
- [Alvarenga *et al.* , 2007] Alvarenga, A., Pereira, W., & Infantosi, F. 2007. Complexity curve and grey level co-occurrence matrix in the texture evaluation of breast tumor on ultrasound images. *Med. phys*, **34**, 379–387.
- [Alzheimer, 1907] Alzheimer, A. 1907. Über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. *Allgemeine zeitschrift fuer psychiatrie*, **64**, 146–148.
- [Alzheimermed, 2010] Alzheimermed. 2010. *Página de internet*. http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagina=1053. acesso em 13 de janeiro de 2010.
- [Anderman, 1985] Anderman, E. 1985. *Genetic aspects of the epilepsies*. Tokio: Igaku-Shoin. Pages 129–145.
- [Antel *et al.* , 2002] Antel, S., Bernasconi, A., Bernasconi, N., *et al.* . 2002. Computational models of mri characteristics of focal cortical dysplasia improve lesion detection. *Neuroimage*, **17**, 1755–1760.
- [Antel *et al.* , 2003] Antel, S., Collins, L., Bernasconi, N., *et al.* . 2003. Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their mri characteristics and texture analysis. *Neuroimage*, **19**, 1748–1759.
- [Balasubramanian *et al.* , 2007] Balasubramanian, D., Srinivasan, P., & Gurupatham, R. 2007. Automatic classification of focal lesions in ultrasound liver images using principal component analysis and neural networks. *Proceedings of the ieee*, 2134–2138.
- [Balthazar *et al.* , 2008] Balthazar, M. L. F., Yasuda, C. L., Pereira, F.R., *et al.* . 2008. Differences in grey and white matter atrophy in amnesic mild cognitive. *Eur. j. of neurol*, **16**, 468–474.
- [Barber *et al.* , 2000] Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., & Buchan, A. M. 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The lancet*, **355**, 1670–1674.
- [Baron *et al.* , 2001] Baron, J.C., G., Chetelat, & Desgranges, B. 2001. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild alzheimer’s disease. *Neuroimage*, **14**, 298–309.
- [Bernasconi *et al.* , 2001] Bernasconi, A., Samson, A., Collins, D., *et al.* . 2001. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann neurol*, **49**, 770–775.

- [Betting *et al.* , 2006a] Betting, L. E., Mory, S. B., Lopes-Cendes, I., *et al.* . 2006a. Mri reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, **67**, 848–852.
- [Betting *et al.* , 2006b] Betting, L. E., Mory, S. B., Lopes-Cendes, I., *et al.* . 2006b. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalizes epilepsies. *Neuroimage*, **32**, 498–502.
- [Bharati *et al.* , 2004] Bharati, M., Liu, J., & McGregor, J. 2004. Image texture analysis: methods and comparisons. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, **28**, 157–71.
- [Bonilha *et al.* , 2003] Bonilha, L., Kobayashi, E., & Castellano, G. 2003. Texture analysis of hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, **44**, 1546–1550.
- [Bovik *et al.* , 1990] Bovik, A., Clark, M., & Giesler, W. 1990. Multichannel texture analysis using localised spatial filters. *Ieee trans. pattern analysis and machine intelligence*, **12**, 55–73.
- [Bozzali *et al.* , 2002] Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., *et al.* . 2002. White matter damage in alzheimer’s disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J. of neurol. neurosurgery and psychiatry*, **72**, 742–746.
- [Braak & Braak, 1991] Braak, H., & Braak, E. 1991. Alzheimer’s disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta neuropathol*, **81**, 261–268.
- [Castellano *et al.* , 2009a] Castellano, G., Oliveira, M. S., Fernandes, P. T., & Li, L. M. 2009a. Técnicas de processamento de imagens de tomografia computadorizada. In: *Avc: Uma catástrofe que pode ser prevenida e tratada*. São Paulo: Plêiade.
- [Castellano *et al.* , 2009b] Castellano, G., Oliveira, M. S., Fernandes, P. T., & Li, L. M. 2009b. Técnicas de processamento de imagens de tomografia computadorizada. In: *Neurociências e acidente vascular cerebral*. São Paulo: Plêiade.
- [Chabat *et al.* , 2003] Chabat, F., Yang, G., & Hansell, D. 2003. Obstructive lung diseases: Texture classification for differentiation at ct. *Radiology*, **228**, 871–877.
- [Chang & Lowenstein, 2003] Chang, B., & Lowenstein, D. 2003. Mechanism of disease: Epilepsy. *N engl j med*, **349**, 1257–1266.
- [Chen & Dougherty, 1994] Chen, Y., & Dougherty, E. 1994. Gray-scale morphological granulometric texture classification. *Optical engineering*, **8**, 2713–2722.
- [Coggins, 1982] Coggins, J. 1982. *A framework for texture analysis based on spatial filtering*. Ph. d. thesis, Computer Science Department, Michigan State University.
- [Cohen-Tannoudji *et al.* , 1977] Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., & Laloë, F. 1977. *Quantum mechanics*. France: Wiley Interscience Publication.
- [Cormack, 1963] Cormack, A. M. 1963. Representation of a function by its line integrals with some radiologic applications. *J. appl. phys.*, **34**, 2722–s2727.
- [Coutinho, 1994] Coutinho, P. 1994. *Doença de machado-joseph: Estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa*. Phd. thesis, Universidade do Porto.
- [Cross & Jain, 1983] Cross, C., & Jain, A. 1983. Markov random field texture models. *Ieee trans. pattern analysis and machine intelligence*, **5**, 25–29.

- [Cummings, 2003] Cummings, J. L. 2003. The impact of depressive symptoms on patients with alzheimer disease. *Jama*, **17**, 61–62.
- [Cummings & Cole, 2002] Cummings, J. L., & Cole, G. 2002. Alzheimer disease. *Jama*, **18**, 2335–2338.
- [D’Abreu *et al.* , 2009] D’Abreu, A., França, M. C. Jr., Appenzeller, S., *et al.* . 2009. Axonal dysfunction in the deep white matter in machado-joseph disease. *J neuroimaging*, **19**, 9–12.
- [D’Abreu *et al.* , 2010] D’Abreu, A., França Jr, M. C., Yasuda, C.L., *et al.* . 2010. Thalamic volume and dystonia in machado-joseph disease. *Journal of neuroimaging*, **in press**.
- [Dash *et al.* , 2006] Dash, P., Runyan, J., & Blum, S. 2006. *The amnesias: a clinical textbook of memory disorders*. Oxford University Press.
- [De Graaf, 2007] De Graaf, R. 2007. *Magnetic resonance spectroscopy*. England: John Wiley and Sons.
- [del Zoppo *et al.* , 1992] del Zoppo, G. J., Poeck, K., Wolpert, S. M., *et al.* . 1992. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. neurol*, **32**, 78–86.
- [del Zoppo *et al.* , 2009] del Zoppo, G. J., Faha, M. S., Saver, J. L., *et al.* . 2009. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*, **40**, 1945–2948.
- [Di Paola *et al.* , 2009] Di Paola, M., Luders, E., & Di Iulio, F. 2009. Callosal atrophy in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease: Different effects in different stages. *Neuroimage*, **in press**.
- [Diamond *et al.* , 2004] Diamond, J., Anderson, N., Bartels, P., *et al.* . 2004. The use of morphological characteristics and texture analysis in the identification of tissue composition in prostatic neoplasia. *Human pathology*, **35**, 1121–1131.
- [Drabycz *et al.* , 2010] Drabycz, S., Róldan, G., Robles, P., *et al.* . 2010. An analysis of image texture, tumor location, and mgmt promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, **49**, 1398–1405.
- [Eisberg & Resnick, 1979] Eisberg, R., & Resnick, R. 1979. *Física quântica: Átomos, moléculas, sólidos, núcleos e partículas*. Rio de Janeiro: Campus.
- [El-Baz *et al.* , 2007] El-Baz, A., Casanova, M., Gimel’farb, G., *et al.* . 2007. Autism diagnostics by 3d texture analysis of cerebral white matter gyrifications. *Int. med. image comput. assit. interv*, **10**, 882–890.
- [El-Baz *et al.* , 2008] El-Baz, A., Casanova, M., Gimel’farb, G., *et al.* . 2008. Dyslexia diagnostics by 3d texture analysis of cerebral white matter gyrifications. *International conference on pattern recognition*, 1–4.
- [Elbern, 2010] Elbern, A. 2010. *Página de internet*. <http://www.prorad.com.br/downloads/Tomo.pdf>. acesso em 2 de maio de 2010.
- [Elster & Burdette, 2001] Elster, A. D., & Burdette, J. H. 2001. *Questions and answers in magnetic resonance imaging*. St. Louis: Mosby.

- [Etchebehere *et al.* , 2001] Etchebehere, E. C., Cendes, F., Lopes-Cendes, I., *et al.* . 2001. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in machado-joseph disease. *Arch neurol*, **58**, 1257–1263.
- [Farias *et al.* , 1996] Farias, A., Soares, J. F., & César, C. 1996. *Introdução à estatística*. Rio de Janeiro, RJ: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.
- [Freborough & Fox, 1998] Freborough, P., & Fox, N. 1998. Mr image texture analysis applied to the diagnosis and tracking of alzheimer's disease. *Ieee transactions on medical imaging*, **17**, 475–479.
- [Georgiadis *et al.* , 2009] Georgiadis, P., Cavouras, D., Kalatzis, I., *et al.* . 2009. Enhancing the discrimination accuracy between metastases, gliomas and meningiomas on brain mri by volumetric textural features and ensemble pattern recognition methods. *Magnetic resonance imaging*, **27**, 120–130.
- [Gloor, 1979] Gloor, P. 1979. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia*, **20**, 571–588.
- [Gonzales & Woods, 2002] Gonzales, R., & Woods, R. 2002. *Digital image processing*. New Jersey: Prentice Hall Inc.
- [Guyton & Hall, 2000] Guyton, A., & Hall, J. 2000. *Tratado de fisiologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- [Hacke *et al.* , 1995] Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., *et al.* . 1995. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *Jama*, **274**, 1017–1025.
- [Hacke *et al.* , 1998] Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., *et al.* . 1998. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. *Lancet*, **352**, 1245–1251.
- [Hampel *et al.* , 1998] Hampel, H., Teipel, S., Alexander, G., , *et al.* . 1998. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in this alzheimer disease. *Arch neurol*, **55**, 193–198.
- [Haralick, 1973] Haralick, R.M; Shanmugam, K. 1973. Textural features for images classification. *Ieee transactions on systems, man, and cybernetics*, **smc-3**(6), 610–621.
- [Haralick, 1979] Haralick, R. M. 1979. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the ieee*, **67**, 786–804.
- [Hay *et al.* , 1996] Hay, G., Niemann, K., & McLean, G. 1996. An object-specific image-texture analysis of h-resolution forest imagery. *Remote sensing of environment*, **55**, 108–122.
- [Helbig *et al.* , 2008] Helbig, I., Scheffer, I., Mulley, J., *et al.* . 2008. Navigating the channels and beyond: unraveling the genetics of the epilepsies. *Lancet neurol*, **7**, 231–245.
- [Herlidou *et al.* , 2004] Herlidou, S., Grebe, R., F., Grados, *et al.* . 2004. Influence of age and osteoporosis on calcaneus trabecular bone structure: a preliminary in vivo mri study by quantitative texture analysis. *Magnetic resonance imaging*, **22**, 237–243.

- [Herlidou-Même *et al.* , 2003] Herlidou-Même, S., Constans, J., Carsinc, B., *et al.* . 2003. Mri texture analysis on texture test objects, normal brain and intracranial tumors. *Magnetic resonance imaging*, **21**, 989–993.
- [Hirano *et al.* , 2008] Hirano, S., Shinotoh, H., & Arai, K. 2008. Pet study of brain acetylcholinesterase in cerebellar degenerative disorders. *Mov disorders*, **23**, 1154–1160.
- [Histace *et al.* , 2009] Histace, A., Matuszewski, B., & Zhang, Y. 2009. Segmentation of myocardial boundaries in tagged cardiacmri using active contours: A gradient-based approach integrating texture analysis. *International journal of biomedical imaging*, **4**, 1–8.
- [Horimoto *et al.* , 2008] Horimoto, Y., Matsumoto, M., Yuasa, H., *et al.* . 2008. Brainstem in machado-joseph disease: atrophy or small size? *Eur j neurol*, **43**, 15102–15105.
- [Hornak, 2008] Hornak, J. 2008. *Página de internet*. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>. acesso em 06 de setembro de 2008.
- [Hounsfield, 1973] Hounsfield, G. N. 1973. Computerized transverse axial scanning tomography. *Br. j. radiol*, **46**, 1016–1022.
- [Huang *et al.* , 2007] Huang, J., Friedland, R. P., & Auchus, A.P. 2007. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. *Ajnr*, **28**, 1943–1948.
- [Janz & Christian, 1957] Janz, D., & Christian, W. 1957. Impulsiv petit mal. *Dtsch z nervenheilk*, **176**, 346–386.
- [Jirak *et al.* , 2002] Jirak, D., Dezortova, M., Taimr, P., *et al.* . 2002. Texture analysis of human liver. *Journal of magnetic resonance imaging*, **15**, 68–74.
- [Jones *et al.* , 2000] Jones, S., Buchbinder, B., & Aharon, I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using laplaces equation. *Human brain mapping*, **11**, 12–32.
- [Julesz, 1965] Julesz, B. 1965. Texture and visual perception. *Scientific american*, **212**, 38–48.
- [Kaeriyama *et al.* , 2002] Kaeriyama, T., Kodama, N., Shimada, T., *et al.* . 2002. Application of run length matrix to magnetic resonance imaging diagnosis of alzheimer-type dementia. *Nippon hoshasen gijutsu gakkai zasshi*, **58**, 1502–1508.
- [Kakkos *et al.* , 2007] Kakkos, S., Stevens, M, Nicolaidis, A., *et al.* . 2007. Texture analysis of ultrasonic images of symptomatic carotid plaques can identify those plaques associated with ipsilateral embolic brain infarction. *Eur. j. vasc. endovasc. surg*, **33**, 422–429.
- [Kandel *et al.* , 1995] Kandel, E., Schwartz, J., & Jessell, T. 1995. *Essentials of neural science and behavior*. Connecticut: Prentice Hall International.
- [Kassner *et al.* , 2009] Kassner, A., Fang, L., Thornhill, R., *et al.* . 2009. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using texture analysis of postcontrast t1-weighted mr images. *Journal of magnetic resonance imaging*, **30**, 933–941.
- [Kawai *et al.* , 2004] Kawai, Y., Takeda, A., Abe, Y., *et al.* . 2004. Cognitive impairments in machado-joseph disease. *Arch neurol*, **61**, 1757–1760.

- [Kelley & Petersen, 2007] Kelley, B., & Petersen, R. 2007. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol. clin.*, **25**, 577–609.
- [Klockgether *et al.*, 1998] Klockgether, T., Skalej, M., Wedekind, D., *et al.*. 1998. Autosomal dominant cerebellar ataxia type i. mri-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain*, **121**, 1687–1693.
- [Kodama *et al.*, 2009] Kodama, N., Kawase, Y., & Okamoto, K. 2009. Application of texture analysis to differentiation of dementia with lewy bodies from alzheimer's disease on magnetic resonance images. *Ifmbe proceedings*, **14**, 1444–1446.
- [Kovalev *et al.*, 2003] Kovalev, V., Petroua, P., & Suckling, J. 2003. Detection of structural differences between the brains of schizophrenic patients and controls. *Psychiatry research: Neuroimaging*, **124**, 177–189.
- [Krestel, 1990] Krestel, E. 1990. *Imaging systems for medical diagnostics*. Munique: Siemens Aktiengesellschaft.
- [Kruskal & Wallis, 1952] Kruskal, W., & Wallis, W. 1952. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the american statistical association*, **47**, 583–621.
- [Langford *et al.*, 1990] Langford, M., Taylor, G.E., & Flenley, J.R. 1990. Methodological advances in palynology computerized identification of pollen grains by texture analysis. *Review of palaeobotany and palynology*, **64**, 197–203.
- [Leeuw *et al.*, 2005] Leeuw, F. E., Groot, J., Achten, E., *et al.*. 2005. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. the rotterdam scan study. *European journal of neurology*, **12**, 241–244.
- [Lent, 2004] Lent, R. 2004. *Cem bilhões de neurônios - conceitos fundamentais de neurociências*. Rio de Janeiro: Atheneu.
- [Levine, 1985] Levine, M. 1985. *Vision in man and machine*. Ohio: McGraw-Hill.
- [Li *et al.*, 2009] Li, X., Pai, A., Blumenkrantz, G., *et al.*. 2009. Spatial distribution and relationship of t1 and t2 relaxation times in knee cartilage with osteoarthritis. *Magnetic resonance in medicine*, **61**, 1310–1318.
- [Loening & Bambhir, 2003] Loening, A., & Bambhir, S. 2003. Amide: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Molecular imaging*, **2**, 131–137.
- [Logothetis, 2002] Logothetis, N. 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Phil. trans. r. soc. lon. b*, **357**, 1003–1037.
- [Lu *et al.*, 1997] Lu, C., Chung, P., & Chen, C. 1997. Unsupervised texture segmentation via wavelet transform. *Pattern recognition*, **30**, 729–742.
- [Magalhães & Lima, 2005] Magalhães, M., & Lima, A. 2005. *Noções de probabilidade e estatística*. São Paulo, SP: Edusp.
- [Mahmoud-Ghoneim *et al.*, 2008] Mahmoud-Ghoneim, D., Alkaab, M., Certaines, J., *et al.*. 2008. The impact of image dynamic range on texture classification of brain white matter. *Bmc medical imaging 2008*, **8**, 1–8.

- [Mann & Whitney, 1947] Mann, H. B., & Whitney, D. R. 1947. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other". *Annals of mathematical statistics*, **18**, 50–60.
- [Massart *et al.* , 2005] Massart, D., Smeyers-Verbeke, J., Caprona, X., *et al.* . 2005. Visual presentation of data by means of box plots. *Lc-gc europe*, **18**, 215–218.
- [Materka & Strzelecki, 1998] Materka, A., & Strzelecki, M. 1998. Texture analysis methods - a review. *Cost b11 report*, 1–33.
- [Mathworks, 2010] Mathworks. 2010. *Página de internet*. <http://www.mathworks.com/products/matlab/>. acesso em 03 de março de 2010.
- [McKhann *et al.* , 1984] McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., *et al.* . 1984. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: report of the nincds-adrda work froup under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, **34**, 939–944.
- [McLaren *et al.* , 2009] McLaren, C., Chen, W., Nie, K., *et al.* . 2009. Prediction of malignant breast lesions from mri features:a comparison of artificial neural network and logistic regression techniques. *Academic radiology*, **16**, 842–852.
- [Meencke & Janz, 1984] Meencke, H. J., & Janz, D. 1984. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia*, **25**, 8–21.
- [Meeren *et al.* , 2002] Meeren, H. K., Pijn, J., Van Luijtelaar, E., *et al.* . 2002. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J neurosci*, **22**, 1480–1495.
- [Michael, 2001] Michael, G. 2001. X-ray computed tomography. *Phys. educ*, **36**, 442–451.
- [Miles *et al.* , 2009] Miles, K., Ganeshan, B., Griffiths, M., *et al.* . 2009. Colorectal cancer: texture analysis of portal phase hepatic ct images as a potential marker of survival. *Radiology*, **250**, 444–452.
- [Mory *et al.* , 2003] Mory, S. B., L.M., Li., Guerreiro, C. A., *et al.* . 2003. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton mrs study. *Epilepsia*, **44**, 1402–1405.
- [Nakano *et al.* , 1972] Nakano, K., Dawson, D., & Spence, A. 1972. Machado disease. a hereditary ataxia in portuguese emigrants to massachusetts. *Neurology*, **22**, 49–55.
- [Nayak *et al.* , 2008] Nayak, J., Bhat, P., Acharya, R., *et al.* . 2008. Automated identification of diabetic retinopathy stages using digital fundus images. *J. med. syst*, **32**, 107–115.
- [Nie *et al.* , 2008] Nie, K., Chen, J., Yu, H., *et al.* . 2008. Quantitative analysis of lesion morphology and texture features for diagnostic prediction in breast mri. *Academic radiology*, **15**, 1513–1526.
- [NIMH, 2010] NIMH. 2010. *Página de internet*. <http://science-education.nih.gov/supplements/nih5/Mental/other/glossary.htm>. acesso em 01 de fevereiro de 2010.
- [of Lodz, 2010] of Lodz, Technical University. 2010. *Página de internet*. <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>. acesso em 03 de março de 2010.

- [of Neurological Disorders & rt PA Stroke Study Group., 1995] of Neurological Disorders, The National Institute, & rt PA Stroke Study Group., Stroke. 1995. Tissue plasminogem activator for acute hemisphere stroke. *N engl j med*, **333**, 1581–1587.
- [Oliveira *et al.* , 2009] Oliveira, M. S., Fernandes, P. T., Avelar, W. M., *et al.* . 2009. Texture analysis of computed tomography images of acute ischemic stroke patients. *Braz j med biol res*, **42(11)**, 1076–1079.
- [on Classification & of the International League against Epilepsy, 1989] on Classification, Commission, & of the International League against Epilepsy, Terminology. 1989. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*, **30**, 389–399.
- [Onodera *et al.* , 1998] Onodera, O. Idezuka, J., Igarashi, S., *et al.* . 1998. Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded cag repeats in the mjd1 gene in machado-joseph disease. *Ann neurol*, **43**, 288–296.
- [Opazo, 1991] Opazo, M. 1991. *Testes não-parametricos para analise de alguns experimentos com medidas repetidas*. Msc. thesis, UNICAMP.
- [Pentland, 1984] Pentland, A. 1984. Fractal-based description of natural scenes. *Ieee trans. pattern analysis and machine intelligence*, **6**, 661–674.
- [Pereira *et al.* , 1993] Pereira, C. F., Lemos, M. M, Benevuto, M. C., & Fonseca, G. A. 1993. Enfoque sobre a pesquisa prospectiva no avc. *Med. reabil*, **34**, 9–13.
- [Pexman *et al.* , 2001] Pexman, J., Barber, P., Hill, M., Sevick, R., *et al.* . 2001. Use of the alberta stroke program early ct score (aspects) for assessing ct scans in patients with acute stroke. *Ajnr*, **22**, 1534–1542.
- [Postert *et al.* , 2004] Postert, T., Eyding, J., D., Berg., *et al.* . 2004. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J neural transm suppl*, **68**, 123–133.
- [Radon, 1917] Radon, J. 1917. Über die bestimmung von funktionen durch ihre integral-werte längs gewisser mannigfaltigkeiten. *Math. phys. kl.*, **69**, 262–267.
- [Radon, 1986] Radon, J. 1986. On the determination of functions from their integral values along certain manifolds. *Ieee transactions on medical imaging*, **MI-5**, 170–176.
- [Rüb *et al.* , 2006] Rüb, U., de Vos, R. A., Brunt, E., *et al.* . 2006. Spinocerebellar ataxia type 3 (sca3): thalamic neurodegeneration occurs independently from thalamic ataxin-3 immunopositive neuronal intranuclear inclusions. *Brain pathol.*, **16**, 218–227.
- [Reddy & Kumaravel, 2009] Reddy, T., & Kumaravel, N. 2009. Texture analysis of bone ct images for classification and characterization of bone quality. *International journal of soft computing*, **5**, 223–228.
- [Reed *et al.* , 2001] Reed, S. D., Cramer, S. C., Blough, D. K., *et al.* . 2001. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke*, **32**, 1832–1840.
- [Reimold *et al.* , 2006] Reimold, M., Global, C., Gleichmann, M., *et al.* . 2006. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3 and restless legs syndrome: Striattal dopamine d2 receptor status investigated by [11c] raclopride positron emission tomography. *Movement disorders*, **21**, 1667–1673.

- [Rorden, 2010] Rorden, C. 2010. *Página de internet*. <http://www.cabiatl.com/mricro/>. acesso em 03 de março de 2010.
- [Sankar *et al.* , 2008] Sankar, T., Bernasconi, N., Kim, H., *et al.* . 2008. Temporal lobe epilepsy: differential pattern of damage in temporopolar cortex and white matter. *Human brain mapping*, **29**, 931–944.
- [Sasikala & Kumaravel, 2008] Sasikala, M., & Kumaravel, N. 2008. A wavelet-based optimal texture feature set for classification of brain tumours. *J. med. eng. technol.*, **32**, 198–205.
- [Sayeed *et al.* , 2002] Sayeed, A., Petrou, M., Spyrou, N., *et al.* . 2002. Diagnostic features of alzheimer’s disease extracted from pet sinograms. *Phys med biol*, **47**, 137–148.
- [Scheltens *et al.* , 1998] Scheltens, P., Erkinjuntti, T., Leys, D., *et al.* . 1998. White matter changes on ct and mri: An overview of visual rating scales. *European neurology*, **39**, 80–89.
- [School, 2010] School, Harvard Medical. 2010. *Página de internet*. <http://healthysleep.med.harvard.edu/glossary>. acesso em 01 de fevereiro de 2010.
- [Siegel & Castellan Jr., 2006] Siegel, S., & Castellan Jr., N. 2006. *Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento*. Porto Alegre, RS: Artmed.
- [Smith *et al.* , 2002] Smith, A. M. S., Wooster, M. J., Powell, A. K., *et al.* . 2002. Texture based feature extraction: application to burn scar detection on earth observation satellite sensor imagery. *Int. jour. remote sensing*, **23**, 1733–1739.
- [Stevenson, 1986] Stevenson, W.J. 1986. *Estatística aplicada à administração*. São Paulo, SP: Harbra Ltda.
- [Systat, 2007] Systat. 2007. *Página de internet*. <http://www.systat.com/>. acesso 04 de janeiro de 2007.
- [Tamura & Yamawaki, 1978] Tamura, H., & Yamawaki, Y. 1978. Textural features corresponding to visual perception. *Ieee transactions on systems, man, and cybernetics*, **SMC-8**, 460–473.
- [Taniwaki *et al.* , 1997] Taniwaki, T., Sakai, T., Kobayashi, T., *et al.* . 1997. Positron emission tomography (pet) in machado-joseph disease. *J neurol sci*, **145**, 63–67.
- [Teipel *et al.* , 2007] Teipel, S. J., Born, C., Ewers, M., *et al.* . 2007. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict alzheimer’s disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage*, **38**, 13–24.
- [Theocharakis *et al.* , 2009] Theocharakis, P., Glotsos, D., Kalatzis, I., *et al.* . 2009. Pattern recognition system for the discrimination of multiple sclerosis from cerebral microangiopathy lesions based on texture analysis of magnetic resonance images. *Magnetic resonance imaging*, **27**, 417–422.
- [Torabi *et al.* , 2006] Torabi, M., Ardekani, R. D., & Fatemizadeh, E. 2006. Discrimination between alzheimer’s disease and control group in mr-images based on texture analysis using artificial neural network. *Intl. conf. on biomedical and pharmaceutical engineering 2006 (icbpe 2006)*, **1**, 79–83.
- [tPA Stroke Study Group, 1997] tPA Stroke Study Group, The NINDS. 1997. Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke*, **28**, 2119–2125.

- [Van der Werf *et al.* , 2003] Van der Werf, Y., Jolles, J., Witter, M., *et al.* . 2003. Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. *Cortex*, **39**, 1047–1062.
- [Verma *et al.* , 2002] Verma, M., Pratt, L., Ganesh, C., *et al.* . 2002. Hair-map: a prototype automated system for forensic hair comparison and analysis. *Forensic sci. int.*, **129**, 168–183.
- [Viau & Boulanger, 2004] Viau, M., & Boulanger, Y. 2004. Characterization of ataxias with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Parkinsonism relat disord*, **10**, 335–351.
- [Voigt, 2002] Voigt, H. 2002. The 'digital eye' at the threshold of cancer diagnosis. *Expert rev anticancer ther*, **2**, 479–480.
- [Wardlay *et al.* , 1999] Wardlay, J. M., Dorman, P. J., Lewis, S. C., & Sandercock, P. G. 1999. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on ct? *J neurol neurosurg psychiatry*, **67**, 651–653.
- [Weir *et al.* , 2006] Weir, N. U., Pexman, J. H., Hill, M. D., *et al.* . 2006. How well does aspects predict the outcome of acute stroke treated with iv tpa? *Neurology*, **67**, 516–518.
- [Wilcoxon, 1945] Wilcoxon, F. 1945. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics bulletin*, **1**, 80–83.
- [Winblad *et al.* , 2004] Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., *et al.* . 2004. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *J. intern. med*, **256**, 240–246.
- [Witte & Witte, 2005] Witte, R., & Witte, J. 2005. *Estatística*. Rio de Janeiro, RJ: LTC - Livros técnicos e científicos S.A.
- [Yamada *et al.* , 2001] Yamada, M., Hayashi, S., Tsuji, S., *et al.* . 2001. Involvement of the cerebral cortex and autonomic ganglia in machado-joseph disease. *Acta neuropathol*, **101(2)**, 140–144.
- [Yen *et al.* , 2002] Yen, T., Tzen, K., & Chen, M. 2002. Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic machado-joseph disease gene carriers. *Journal of nuclear med*, **43**, 153–159.
- [Yu *et al.* , 2001] Yu, O., Mauss, I., Namer, J., *et al.* . 2001. Existence of contralateral abnormalities revealed by texture analysis in unilateral intractable hippocampal epilepsy. *Magnetic resonance imaging*, **19**, 1305–1310.
- [Yu *et al.* , 2004] Yu, O., Steibel, J., Yves, M., *et al.* . 2004. Remyelination assessment by mri texture analysis in a cuprizone mouse model. *Magnetic resonance imaging*, **22**, 1139–1144.
- [Zawacki *et al.* , 2002] Zawacki, T., Grace, J., Friedman, J., *et al.* . 2002. Executive and emotional dysfunction in machado-joseph disease. *Mov disord*, **17**, 1004–1010.
- [Zhang *et al.* , 2008] Zhang, J., Tong, L., Wang, L., *et al.* . 2008. Texture analysis of multiple sclerosis: a comparative study. *Magnetic resonance imaging*, **26**, 1160–1166.

Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP

 UNICAMP	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP: 23/09/08. (Grupo III)	
PARECER CEP: N° 687/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto) CAAE: 0550.0.146.000-08	
I - IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: "ANÁLISE DE TEXTURA DE IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E COMPARAÇÃO COM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA". PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Márcia Silva de Oliveira INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/09/2008 APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/09/09 (O formulário encontra-se no site acima)	
II - OBJETIVOS	
Empregar a análise de textura de imagens de tomografia computadorizada de pacientes vítimas de AVCI e de controles e comparar estes resultados com a análise visual de imagens de ressonância magnética.	
III - SUMÁRIO	
Trata-se de um estudo essencialmente matemático-computacional e que pretende utilizar exames retrospectivos e prospectivos em imagens DWI e de TC. Participará do estudo pacientes com AVC (isquêmico ou hemorrágico) que tenha sido submetidos a exame de DWI e de TC. Sujeitos que tenham sido submetidos ao exame de DWI cerebral e de TC que possuam outras desordens neuro-psiquiátricas já diagnosticadas que não apresentem alterações teciduais. Sujeitos que tenham sido submetidos ao exame de DWI cerebral e de TC e sejam sãos (não apresentem alterações teciduais).	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
O presente projeto de pesquisa encontra-se nos termos da resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares. É importante para a melhor avaliação da aplicação de eletroestimulação neuromuscular em paciente com lesão medular.	
V - PARECER DO CEP	
O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13084-971 Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de setembro de 2008.

Prof. Dra. Carmén Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 23/09/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 688/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0551.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE DE TEXTURA EM IMAGENS CEREBRAIS DE PACIENTES VÍTIMAS DE ALZHEIMER (DA), DÉFICIT COGNITIVO LEVE (DCL), DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH (MJD), EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL (JME), DOENÇA DE HUNTINGTON (DH) E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Márcia Silva de Oliveira

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/09/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/09/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Empregar a análise de textura em imagens de ressonância magnética (rm) para identificar e quantificar as áreas afetadas por algumas doenças neurológicas. Análise empregada irá ser confrontada com os achados destas imagens visíveis “a olho nu”, otimizando assim os recursos de análise das imagens digitais.

III - SUMÁRIO

Serão selecionadas as imagens de ressonância magnética dos portadores das doenças de alzheimer, déficit cognitivo leve, doenças de Machado-Joseph, epilepsia mioclônica juvenil, doença de huntington, lúpus eritematoso sistêmico estas imagens estão armazenadas no Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia, Instituto de Física Gleb Wataghin e Laboratório de Neuroimagem na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e utilizando a técnica de análise de textura.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A pesquisa tem irá utilizar imagens armazenadas e não irá identificar os sujeitos. É prevista consulta aos prontuários dos pacientes. A pesquisadora espera contribuir com a otimização dos recursos de imagens melhorando o diagnóstico e tratamento dos pacientes portadores das doenças meuroológicas citadas. Os sujeitos não estarão expostos a riscos e o pesquisador solicita a dispensa de Termo de Consentimento Livre Esclarecido, a pesquisa não conta com financiamento.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de setembro de 2008.

Prof. Dra. Carman Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Artigo sobre AVCI

Artigo reproduzido com permissão:

Texture analysis of computed tomography images of acute ischemic stroke patients.

M.S. Oliveira, P.T. Fernandes, W.M. Avelar, S.L.M. Santos, G. Castellano and L.M. Li

Braz J Med Biol Res, November 2009, Volume 42(11) 1076-1079

doi: 10.1590/S0100-879X2009005000034

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttextpid=S0100-879X2009001100012>

lng=enrm=isotlng=en

Texture analysis of computed tomography images of acute ischemic stroke patients

M.S. Oliveira^{1,3}, P.T. Fernandes^{2,3}, W.M. Avelar^{2,3},
S.L.M. Santos^{2,3}, G. Castellano^{1,3} and L.M. Lj^{2,3}

¹Grupo de Neurofísica, Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia, Instituto de Física Gleb Wataghin,
²Laboratório de Neuroimagem, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil
³Programa ClinAPCe (Cooperação Interinstitucional de Apoio à Pesquisas sobre o Cérebro)

Abstract

Computed tomography (CT) images are routinely used to assess ischemic brain stroke in the acute phase. They can provide important clues about whether to treat the patient by thrombolysis with tissue plasminogen activator. However, in the acute phase, the lesions may be difficult to detect in the images using standard visual analysis. The objective of the present study was to determine if texture analysis techniques applied to CT images of stroke patients could differentiate between normal tissue and affected areas that usually go unperceived under visual analysis. We performed a pilot study in which texture analysis, based on the gray level co-occurrence matrix, was applied to the CT brain images of 5 patients and of 5 control subjects and the results were compared by discriminant analysis. Thirteen regions of interest, regarding areas that may be potentially affected by ischemic stroke, were selected for calculation of texture parameters. All regions of interest for all subjects were classified as lesional or non-lesional tissue by an expert neuroradiologist. Visual assessment of the discriminant analysis graphs showed differences in the values of texture parameters between patients and controls, and also between texture parameters for lesional and non-lesional tissue of the patients. This suggests that texture analysis can indeed be a useful tool to help neurologists in the early assessment of ischemic stroke and quantification of the extent of the affected areas.

Key words: Texture analysis; Computed tomography; Thrombolysis; Discriminant analysis

Introduction

Early assessment of brain stroke symptoms is fundamental to decide the prescription of thrombolysis treatment with tissue plasminogen activator (tPA), since several studies have demonstrated that this treatment may be effective only if applied within a window of 0 to 3 h after the onset of the stroke (1). Although studies have reported a 8 to 10% death rate for patients treated with tPA during hospitalization (2), the application of this treatment to acute ischemic stroke patients has a good prognosis for independent living after the therapy. Unfortunately, the recognition of stroke-affected areas in X-ray computed tomography (CT) images during the early hours of symptom onset can be difficult and highly dependent on the ability of the examiner (3,4).

CT images are digital gray level images, i.e., they are formed by a rectangular array of pixels (picture elements), which can assume numerical values between 0 and 2^N-1 corresponding to gray levels, or different luminous intensi-

ties. N is an integer, usually 12, given that the X-ray attenuation values for the CT voxels are normally expressed in Hounsfield units, which vary from -1000 to approximately 3000. The human eye can discriminate between about 64 ($N = 6$) gray levels at a time (5), so that visual analysis can miss important information in a CT image. In fact, the human eye can distinguish many more than 64 gray levels due to the size adjustment of the pupil, but at one time, i.e., for a given pupil size, it can distinguish about 64 levels (5).

Our objective in this study was to perform a computational analysis, known as texture analysis, of the CT images of stroke patients in order to determine if this analysis could detect differences between lesioned and non-lesioned tissue that otherwise would go undetected.

Texture analysis is an important branch of digital image processing. Although a clear definition of texture does not exist, it can be understood to be a group of image properties

Correspondence: M.S. Oliveira, Grupo de Neurofísica, Departamento de Raios Cósmicos e Cronologia, Instituto de Física Gleb Wataghin, UNICAMP, Caixa Postal 6165, 13083-970 Campinas, SP, Brasil. Fax: +55-19-3521-5512. E-mail: marciaso@fi.unicamp.br

M.S. Oliveira is supported by CNPq (#141568/2005-4).

Received February 16, 2009. Accepted August 19, 2009. Available online October 13, 2009.

that relate to our intuitive notions of coarseness, rugosity, smoothness, etc. (8). Many approaches have been developed to extract texture information from digital images and these may be grouped into four categories (7): 1) transform, 2) model-based, 3) structural, and 4) statistical techniques. Transform approaches comprise methods based on the Fourier or on the Wavelet transforms; they attempt to describe the image regions through their frequency content (Fourier) or their frequency and scale content (wavelets). In model-based methods, fractal models are used to describe texture. Structural techniques (8) use sets of primitive shapes to describe an object and include image texture assessment through mathematical morphology (7) operators. Last, statistical approaches (8) use the pixels gray level distribution to extract texture information from the image. This type of approach has been widely used to analyze medical images (8), and is quite suitable for this purpose since it does not rely on matching primitive forms, as do structural approaches. The statistical approach we adopted to extract texture parameters from CT images is based on the gray level co-occurrence (GLC) matrix.

Texture analysis based on statistical methods can be done using first- or second-order statistics. First-order statistical parameters measure the likelihood of a certain gray level being in a randomly chosen image location and depend only on the values of individual pixels. Second-order statistics studies properties of gray level pairs. The method most frequently used to extract second-order statistical parameters from images is to compute the GLC matrix. The GLC matrix is an N square matrix, where N is the number of gray levels in the image. Each element (i, j) of this matrix reports how many times gray level i co-occurs with gray level j , given the distance (usually $d = 1, 2, 3, 4$, or 5 pixels) and the direction ($\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$, or 135°) between them.

After computing the GLC matrix the image can be analyzed according to Haralick's texture descriptors (8,9). Haralick defined 14 descriptors, from which we selected 4 to perform our analysis:

$$\text{Contrast: } C = \sum_{i=1}^N n^2 \left[\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i, j) \right]_{|i-j|=n}$$

$$\text{Angular second moment: } ASM = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N [p(i, j)]^2.$$

$$\text{Sum of squares: } SS = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (i - \mu)^2 p(i, j).$$

$$\text{where } \mu = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i, j), \text{ and}$$

$$\text{Sum variance: } SV = \sum_{i=2}^{2N} \left(i - \sum_{k=2}^{2N} k p_{x,y}(k) \right)^2 p_{x,y}(i),$$

$$\text{where } p_{x,y}(k) = \left[\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N p(i, j) \right]_{|i-j|=k} \text{ and } k=2, \dots, 2N.$$

In all equations, $p(i, j)$ is the (i, j) -th entry of the normalized GLC matrix, i.e., $p(i, j) = P(i, j) / \sum_{i,j} P(i, j)$, where $P(i, j)$ is the (i, j) -th entry of the computed GLC matrix. N is the total number of gray levels in the image.

Contrast refers to the relative difference between gray level values of different objects in the image. The angular second moment (ASM) gives information about the uniformity of the image. The sum of squares (SS) is similar to the variance, which indicates how much a measure differs from the mean. The sum variance (SV) does not have an intuitive definition and indicates how much the distribution of the sum probability $p_{x,y}(k)$ differs from its mean.

These descriptors were selected after computation of all the possible descriptors followed by inspection of their values and the 4 selected parameters were the ones that provided the highest differentiation amongst the different tissue types (normal and lesional).

Material and Methods

All CT images used were acquired with a General Electric CT scanner (USA; pixel size $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ and 4096 gray levels). Subjects were 5 female patients with a clinical and image-confirmed diagnosis of ischemic brain stroke (4 with hemiparesis, 1 with mixed aphasia; mean age 53.00 ± 8.08 years) and 5 female controls (3 with migraine, 1 with transitory consciousness loss, 1 with headache; mean age 53.25 ± 7.41 years). All images were analyzed by a radiologist and a neurologist who defined which regions of interest (ROIs) were normal and which were lesioned in the patients. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas, UNICAMP, Brazil, and all subjects gave written informed consent to participate.

For calculation of the texture parameters, 13 ROIs were extracted from 2 slices from each subject and are illustrated in Figure 1. Ten of these ROIs were selected according to the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (10). ASPECTS was developed to assess the extent of vasculature involvement of the middle cerebral artery (MCA) in the process of ischemia. Basically, this method consists of assigning a point to each of 10 ROIs affected by stroke, visually assessed by specialists in CT images. In the trials, the use of tPA was recommended for those patients with an area of ischemia smaller than 1/3 of the MCA (11,12). One of the main side effects of thrombolytic tPA treatment is symptomatic bleeding. This side effect is more marked in patients with a larger infarct. ASPECTS showed that patients with a score equal to or lower than 7 (maximum 10) had a greater chance of bleeding after

thrombolysis treatment (10). We chose the ASPECTS ROIs because this method has already proved to be of clinical usefulness in guiding treatment and permits coverage of the main structures supplied by the main arteries, in particular the MCA.

We added to the ASPECTS ROIs another 3 ROIs regarding areas that may be potentially affected by ischemic stroke: the thalamus (in the first slice); part of the medial frontal lobe (anterior portion), supplied by the anterior cerebral artery (in the second slice), and part of the occipital lobe (posterior portion), supplied by the posterior cerebral artery (also in the second slice) (Figure 1). These ROIs were placed manually.

Texture parameters for the selected image ROIs were computed using the MaZda program (13) developed at the Institute of Electronics, Technical University of Lodz, under the COST project (14). GLC matrices were computed for distances $d = 1, 2, 3, 4, 5$ pixels, and directions $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$, for a total of 20 matrices for each ROI. The four texture descriptors aforementioned were calculated for each of these GLC matrices. These parameters were then used to perform statistical discriminant analysis with the Systat 10.2 software, a commercial software from SigmaPlot (www.systat.com).

The statistical analysis was divided into two stages. In the first stage, we investigated the separation of all ROIs according to tissue type: lesional tissue, non-lesional tissue from patients and normal tissue from controls. At this stage, no distinction was made between particular anatomical regions. In the second stage, the tissue type discrimination analysis was performed separately for each of the 13 anatomical ROIs cited.

After inspection of the results of the first stage analysis, only the parameters calculated for the GLC matrices with $d = 1$ and directions $\theta = 0^\circ$, and $\theta = 45^\circ$ were found to be significant (the discrimination between tissue types decreased with increasing d). Therefore, only data from these matrices were used in subsequent analyses.

Results

We used box plots to visually evaluate the statistical results obtained. These plots are used in descriptive statistics, and they graphically depict groups of numerical data through their five-number summaries: the smallest observation (sample minimum), the lower quartile, the median, the upper quartile, and the largest observation (sample maximum). Box plots may also indicate which observations could be considered outliers; they are useful to determine if there are differences between populations when we cannot make assumptions about the statistical distribution, since they are non-parametric (15). Figures 2A and

2B show results of the first-stage discriminant analysis (all ROIs considered together), for the ASM and contrast texture parameters, respectively. Since we had 28 ROIs (13 for each hemisphere) and 10 subjects (5 patients and 5 controls), these

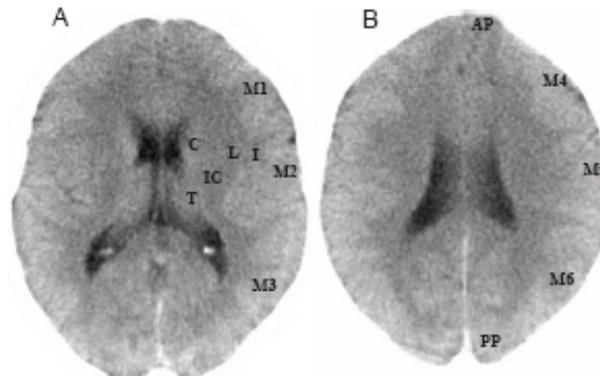


Figure 1. Slices and regions of interest used for texture analysis. A, Basal ganglionic axial cut. B, Supra ganglionic basal cut. T = thalamus; C = caudate; L = lentiform; IC = internal capsule; I = insular ribbon; M1, M2, M3, M4, M5, M6 = middle cerebral artery regions; AP = anterior portion; PP = posterior portion.

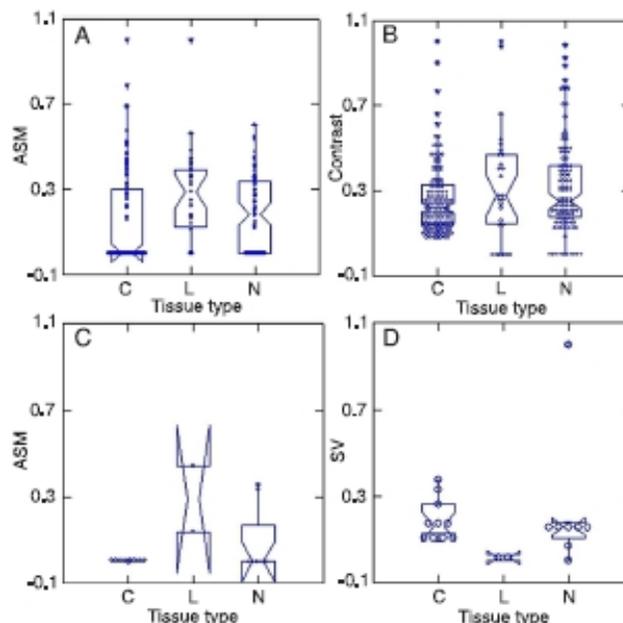


Figure 2. Top, Texture parameters vs tissue type considering all regions of interest (ROIs). Results obtained with the angular second moment (ASM) parameter (A) and the contrast parameter (B). Bottom, Texture parameters vs tissue type for caudate ROI. Results obtained with the ASM parameter (C) and the sum variance (SV) parameter (D). Tissue types are: C = tissue from controls; L = lesional tissue from patients; N = non-lesional tissue from patients.

plots contain 280 points: 130 (13 x 10) points correspond to control ROIs, 102 points to unaltered ROIs from patients, and 28 to altered ROIs from patients. Figures 2C and 2D show results of the second-stage discriminant analysis for the caudate ROI, for the ASM and for the SV parameters, respectively. In this case, since we had only 2 ROIs (caudate in each hemisphere), there were a total of 20 points per plot: 10 points for control ROIs, 8 for unaltered ROIs from patients, and 2 for altered ROIs from patients.

Discussion

The plot of ASM against tissue type (Figure 2A) for all ROIs clearly shows that there is in fact a distinction, detectable through texture parameters, between controls and patients, and also between the different tissue types (lesional and non-lesional) in patients. The ASM parameter was best at discriminating amongst groups compared to the contrast parameter (Figure 2B), and also compared to the SV and SS parameters (data not shown).

Separate analyses for each ROI showed less discrimination between tissue types, although for some ROIs such as the caudate ROI, the ASM was able to provide a clear separation between groups, particularly between control and lesional tis-

ues (Figure 2C). On the other hand, other parameters such as the SV were less discriminating (Figure 2D), but could still show a distinction between lesional and non-lesional tissue in patients. An interesting point is that the SV plot (Figure 2D) showed dispersion for the group considered without alteration. This may suggest the presence of alterations unperceived by visual analysis.

Although these results demonstrate that texture analysis is in fact able to detect tissue alterations in CT images, the manual segmentation of the ROIs can be a limiting factor in the analysis. Future work steps include developing a fully automated analysis method in order to improve the reproducibility of the results, as well as to increase the patients' database.

We presented here the preliminary results of a study under development for the analysis of texture characteristics in CT images of ischemic brain stroke cases. These results showed differences between the texture parameters of control and patient tissues, as well as between lesional and non-lesional tissues from patients. This suggests that the technique may be useful for the detection of regions affected by ischemic stroke. Since the visual analysis of this type of images is usually difficult (16), this could be a promising tool for aiding in the decision process about choosing the best treatment for the patient.

References

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
2. The NINDS tPA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial. *Stroke* 1997; 28: 2119-2125.
3. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001; 32: 1832-1840.
4. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Sandercock PA. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 651-653.
5. Voigt H. The 'digital eye' at the threshold of cancer diagnosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 479-480.
6. Haralick RM. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE* 1979; 67: 786-804.
7. Dougherty ER, Lotufo RA. Hands-on morphological image processing. Bellingham: SPIE Press; 2003.
8. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004; 59: 1061-1069.
9. Materka A, Strzelecki M. *Texture analysis methods - A review*. Brussels: Technical University of Lodz, Institute of Electronics, COST B11 REPORT; 1998.
10. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-1542.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-1025.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.
13. Szczypliński P, Kociolek M, Strzelecki M. *MaZda program: computer program for image texture analysis*. [Computer program]. http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/cost/progr_mazda_eng.html. Accessed June 3, 2009.
14. COST Project: European Co-operation in the field of Scientific and Technical Research. [Computer program]. <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/cost/project.html>. Accessed April 2, 2009.
15. Massart DL, Smeyers-Verbeke J, Caprona X, Schlesier K. Visual presentation of data by means of box plots. *LC-GC Europe* 2005; 18: 215-218.
16. Weir NU, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? *Neurology* 2006; 67: 516-518.

Medianas dos Parâmetros de Textura - EMJ

Medianas Tálamo Direito d=3

Controles

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	22.420	13.764	0.229	7.975	0.985
Standard Dev	2.607	1.985	0.013	0.900	0.023

Pacientes

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	24.400	15.227	0.220	8.645	1.001
Standard Dev	3.244	2.328	0.013	1.159	0.024

Medianas Tálamo Direito d=4

Controles

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	27.110	14.103	0.203	9.272	1.013
Standard Dev	3.127	2.083	0.012	1.108	0.024

Pacientes

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	29.397	15.697	0.194	10.011	1.024
Standard Dev	4.200	2.359	0.014	1.390	0.025

Medianas Tálamo Direito d=5

Controles

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	31.023	14.673	0.192	9.993	1.019
Standard Dev	4.346	2.225	0.014	1.205	0.026

Pacientes

	CONTRAST	SUMOFSQS	INVDFMOM	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	33.746	16.316	0.185	10.737	1.032
Standard Dev	5.868	2.501	0.014	1.603	0.027

Medianas dos Parâmetros de Textura - DMJ

Medianas Caudado Esquerdo d =1

Controles

	CONTRAST	DIFENTRP
Median	16.124	0.878
Standard Dev	3.915	0.033

Pac

	CONTRAST	DIFENTRP
Median	20.456	0.904
Standard Dev	7.084	0.055

Medianas Tálamo Esquerdo d=3**Controles**

	CORRELAT
Median	0.074
Standard Dev	0.066

Pac

	CORRELAT
Median	0.110
Standard Dev	0.062

Medianas Tálamo Esquerdo d=4**Controles**

	ANGSECMOM
Median	0.012
Standard Dev	0.003

Pac

	ANGSECMOM
Median	0.014
Standard Dev	0.004

Medianas Tálamo Direito d=4**Controles**

	DIFENTRP
Median	0.992
Standard Dev	0.045

Pac

	DIFENTRP
Median	1.024
Standard Dev	0.064

Medianas dos Parâmetros de Textura - DA

Medianas Caloso d =1

Controles

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.042	15.689	0.328	11.515	0.343
Standard Dev	0.055	5.282	0.083	4.627	0.136

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	120.408	31.100	1.231	1.862	7.876
Standard Dev	4.416	13.696	0.229	0.411	2.051

	DIFENTRP
Median	0.919
Standard Dev	0.134

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.033	22.560	0.322	17.229	0.319
Standard Dev	0.002	11.868	0.119	11.011	0.121

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	118.999	47.268	1.337	1.946	11.076
Standard Dev	4.683	33.786	0.206	0.360	4.763

	DIFENTRP
Median	0.985
Standard Dev	0.123

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.043	16.320	0.328	14.639	0.349
Standard Dev	0.004	7.793	0.077	6.044	0.102

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	121.302	37.018	1.223	1.797	7.974
Standard Dev	5.407	17.401	0.163	0.315	2.835

	DIFENTRP
Median	0.929
Standard Dev	0.091

Medianas Caloso d =1

Controles

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.042	15.689	0.328	11.515	0.343
Standard Dev	0.055	5.282	0.083	4.627	0.136

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	120.408	31.100	1.231	1.862	7.876
Standard Dev	4.416	13.696	0.229	0.411	2.051

	DIFENTRP
Median	0.919
Standard Dev	0.134

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.033	22.560	0.322	17.229	0.319
Standard Dev	0.002	11.868	0.119	11.011	0.121

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	118.999	47.268	1.337	1.946	11.076
Standard Dev	4.683	33.786	0.206	0.360	4.763

	DIFENTRP
Median	0.985
Standard Dev	0.123

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.043	16.320	0.328	14.639	0.349
Standard Dev	0.004	7.793	0.077	6.044	0.102

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	121.302	37.018	1.223	1.797	7.974
Standard Dev	5.407	17.401	0.163	0.315	2.835

	DIFENTRP
Median	0.929
Standard Dev	0.091

Medianas Caloso d =3**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.022	21.204	0.110	12.166	0.289
Standard Dev	0.001	7.161	0.008	4.859	0.138

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	120.067	27.904	1.211	1.834	10.661
Standard Dev	4.393	13.088	0.218	0.394	3.246

	DIFENTRP
Median	0.947
Standard Dev	0.137

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.035	31.996	0.107	18.250	0.296
Standard Dev	0.015	21.767	0.002	11.604	0.131

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	118.776	41.000	1.292	1.856	15.496
Standard Dev	4.898	27.755	0.191	0.334	8.291

	DIFENTRP
Median	1.020
Standard Dev	0.142

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.030	22.597	0.125	14.192	0.304
Standard Dev	0.010	11.951	0.015	6.548	0.111

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	120.828	31.072	1.212	1.776	9.873
Standard Dev	5.341	14.801	0.155	0.300	4.500

	DIFENTRP
Median	0.978
Standard Dev	0.102

Medianas Caloso d =4**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.032	23.365	0.130	12.279	0.272
Standard Dev	0.011	7.562	0.082	4.667	0.135

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	119.963	25.750	1.187	1.794	11.084
Standard Dev	4.375	11.668	0.206	0.371	3.194

	DIFENTRP
Median	0.959
Standard Dev	0.136

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.024	34.087	0.240	19.059	0.277
Standard Dev	0.007	21.933	0.125	11.298	0.129

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	119.048	36.932	1.245	1.774	15.514
Standard Dev	4.950	26.347	0.180	0.311	6.010

	DIFENTRP
Median	1.023
Standard Dev	0.134

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.028	24.788	0.150	13.603	0.287
Standard Dev	0.004	12.430	0.073	6.298	0.109

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	120.726	28.034	1.187	1.742	10.283
Standard Dev	5.361	13.276	0.143	0.281	4.414

	DIFENTRP
Median	0.977
Standard Dev	0.099

Medianas Tálamo Direito d =1**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.011	18.502	0.346	14.128	0.251
Standard Dev	0.002	4.500	0.069	2.876	0.035

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.414	38.256	1.335	2.027	6.876
Standard Dev	7.297	7.664	0.039	0.070	1.598

	DIFENTRP
Median	0.949
Standard Dev	0.056

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.011	21.516	0.367	18.362	0.237
Standard Dev	0.065	6.002	0.101	4.518	0.102

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	106.279	49.148	1.368	2.039	7.562
Standard Dev	8.626	13.679	0.154	0.270	1.932

	DIFENTRP
Median	0.976
Standard Dev	0.084

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.010	21.181	0.344	16.187	0.235
Standard Dev	0.001	6.895	0.090	4.897	0.022

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	100.341	43.750	1.359	2.077	7.749
Standard Dev	4.758	14.309	0.047	0.058	3.038

	DIFENTRP
Median	0.971
Standard Dev	0.043

Medianas Tálamo Direito d =2**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.012	24.152	0.155	13.836	0.221
Standard Dev	0.002	5.476	0.065	2.888	0.025

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.543	32.520	1.298	1.998	8.540
Standard Dev	7.305	6.806	0.042	0.063	2.050

	DIFENTRP
Median	0.986
Standard Dev	0.048

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.011	29.917	0.129	17.933	0.207
Standard Dev	0.062	7.266	0.085	4.504	0.103

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	106.247	40.358	1.342	2.011	10.851
Standard Dev	8.684	11.700	0.145	0.266	2.212

	DIFENTRP
Median	1.036
Standard Dev	0.087

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.010	26.733	0.163	16.485	0.204
Standard Dev	0.002	9.696	0.097	5.088	0.018

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	100.459	38.144	1.331	2.052	9.518
Standard Dev	4.775	12.247	0.051	0.058	4.498

	DIFENTRP
Median	1.009
Standard Dev	0.045

Medianas Tálamo Direito d =3**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.013	26.790	0.074	13.873	0.212
Standard Dev	0.002	5.874	0.050	2.903	0.023

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.713	29.675	1.265	1.945	9.583
Standard Dev	7.313	6.137	0.044	0.068	2.119

	DIFENTRP
Median	1.001
Standard Dev	0.039

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.013	33.810	0.055	17.946	0.196
Standard Dev	0.062	8.240	0.067	4.612	0.106

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	106.144	40.180	1.295	1.949	11.204
Standard Dev	8.733	10.755	0.139	0.259	2.450

	DIFENTRP
Median	1.035
Standard Dev	0.086

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.012	30.679	0.090	16.466	0.199
Standard Dev	0.002	9.218	0.065	4.983	0.017

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	100.473	35.352	1.302	1.997	10.757
Standard Dev	4.776	11.356	0.048	0.060	3.976

	DIFENTRP
Median	1.023
Standard Dev	0.042

Medianas Tálamo Direito d =4**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.016	31.123	-0.036	14.234	0.197
Standard Dev	0.004	6.199	0.050	2.922	0.020

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.734	27.089	1.210	1.865	10.552
Standard Dev	7.266	6.043	0.051	0.068	2.000

	DIFENTRP
Median	1.003
Standard Dev	0.041

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.016	39.309	-0.038	18.831	0.179
Standard Dev	0.059	9.650	0.055	4.660	0.107

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	106.034	35.817	1.235	1.866	12.901
Standard Dev	8.756	9.487	0.128	0.241	2.696

	DIFENTRP
Median	1.026
Standard Dev	0.085

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.014	35.178	-0.048	16.689	0.178
Standard Dev	0.002	10.936	0.054	4.955	0.019

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	100.471	31.325	1.261	1.922	12.254
Standard Dev	4.817	9.462	0.047	0.068	4.935

	DIFENTRP
Median	1.036
Standard Dev	0.042

Medianas Tálamo Esquero d =1**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.011	18.973	0.313	14.658	0.248
Standard Dev	0.002	4.426	0.128	3.509	0.032

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	103.423	40.838	1.347	2.021	7.133
Standard Dev	7.090	11.644	0.055	0.066	1.690

	DIFENTRP
Median	0.953
Standard Dev	0.053

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.011	19.153	0.419	17.414	0.245
Standard Dev	0.014	4.840	0.088	4.663	0.045

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	108.367	46.020	1.372	2.037	7.398
Standard Dev	7.262	14.952	0.067	0.114	1.768

	DIFENTRP
Median	0.955
Standard Dev	0.042

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Median	0.010	19.670	0.351	16.116	0.240
Standard Dev	0.001	4.206	0.101	7.514	0.017

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.227	44.566	1.363	2.063	7.397
Standard Dev	5.842	27.272	0.046	0.044	1.619

	DIFENTRP
Median	0.960
Standard Dev	0.037

Medianas Tálamo Esquero d =2**Controles**

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Mean	0.012	24.629	0.166	15.051	0.221
Standard Dev	0.002	5.172	0.126	3.457	0.022

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Mean	103.056	35.574	1.300	2.004	8.980
Standard Dev	7.115	10.250	0.058	0.069	1.958

	DIFENTRP
Mean	0.992
Standard Dev	0.041

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Mean	0.014	28.063	0.207	17.981	0.219
Standard Dev	0.012	6.557	0.084	4.730	0.042

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Mean	107.863	43.862	1.328	2.010	10.368
Standard Dev	7.329	13.319	0.065	0.110	2.391

	DIFENTRP
Mean	1.014
Standard Dev	0.041

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSGS	INVDFMOM
Mean	0.011	27.903	0.178	17.429	0.210
Standard Dev	0.001	7.876	0.100	7.113	0.017

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Mean	101.180	41.813	1.326	2.043	10.174
Standard Dev	5.864	21.455	0.045	0.044	3.188

	DIFENTRP
Mean	1.014
Standard Dev	0.043

Medianas Tálamo Esquerdo d =3

Controles

	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM	SUMAVERG
Median	25.785	0.059	14.443	0.216	103.275
Standard Dev	5.771	0.083	3.505	0.017	7.160

	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	33.850	1.281	1.983	9.228	1.003
Standard Dev	8.899	0.057	0.080	2.290	0.039

	ANGSECMOM
Median	0.012
Standard Dev	0.003

DA

	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM	SUMAVERG
Median	29.333	0.122	17.244	0.202	108.317
Standard Dev	7.516	0.066	4.736	0.041	7.385

	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	36.906	1.312	1.966	10.786	1.017
Standard Dev	2.116	0.059	0.106	2.655	0.039

	ANGSECMOM
Median	0.012
Standard Dev	0.011

DCL

	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM	SUMAVERG
Median	28.059	0.092	16.354	0.208	101.546
Standard Dev	8.213	0.053	7.061	0.018	5.868

	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC	DIFENTRP
Median	35.600	1.300	1.988	9.971	1.015
Standard Dev	16.704	0.041	0.044	4.580	0.046

	ANGSECMOM
Median	0.012
Standard Dev	0.001

Medianas Tálamo Esquerdo d =4

Controles

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM
Median	0.014	29.328	-0.023	14.941	0.199
Standard Dev	0.004	6.575	0.065	3.580	0.020

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	103.172	29.215	1.247	1.919	10.123
Standard Dev	7.146	8.200	0.063	0.098	2.393

	DIFENTRP
Median	1.009
Standard Dev	0.045

DA

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM
Median	0.015	34.184	-0.005	17.043	0.187
Standard Dev	0.010	9.179	0.070	4.786	0.041

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	108.370	31.710	1.261	1.901	12.075
Standard Dev	7.425	10.708	0.059	0.101	2.967

	DIFENTRP
Median	1.032
Standard Dev	0.042

DCL

	ANGSECMOM	CONTRAST	CORRELAT	SUMOFSSQS	INVDFMOM
Median	0.014	33.526	-0.007	16.346	0.193
Standard Dev	0.001	15.038	0.038	7.163	0.020

	SUMAVERG	SUMVARNC	SUMENTRP	ENTROPY	DIFVARNC
Median	101.515	32.783	1.256	1.930	11.238
Standard Dev	5.865	13.737	0.043	0.049	5.904

	DIFENTRP
Median	1.022
Standard Dev	0.043

Índice Remissivo

- Abordagens estatísticas, 38
- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
 - AVCI, 10
- Análise de dados, 62
- Análise de Textura
 - Gradiente, 39
 - Histograma, 38
 - Modelo auto-regressivo, 40
 - Run-length, 39
 - Transformadas *wavelets*, 41
- Análise de textura, 35, 57
 - Características da MCO, 59
 - Abordagem estrutural, 38
 - Abordagens baseadas em modelos, 38
 - Matriz de Coocorrência, 57
 - MCO, 57
 - Transformadas, 38
- Análise Estatística, 47
 - ANOVA, 52
 - Kruskal-Wallis, 56
 - Mann-Whitney, 54
 - Mapas de textura, 64
 - Significância, 48
 - Teste-t, 51
 - Testes de hipóteses, 49
 - Testes não-paramétricos, 54
 - Testes paramétricos, 50
- Cérebro humano
 - Visão geral, 5
- Déficit cognitivo
 - DCL, 12
- Doença de Alzheimer
 - DA, 13
- Doença de Machado-Joseph
 - DMJ, 12
- Doenças, 10
- Epilepsia
 - EMJ, 11
- Imagens Digitais, 33
 - Níveis de cinza, 33
 - Resolução da imagem, 34
- medida TC, 29
- Metodologia
 - AVCI, 64
 - DA, 68
 - DMJ, 66
 - EMJ, 66
- Relaxação
 - T_1, T_2 , 21
- Representação de imagens digitais, 33
- Ressonância Magnética
 - Equações de Bloch, 20
 - Excitação, 19
 - Formação da imagem de RM, 23
 - Magnetização, 18
 - Princípios Físicos, 14
 - Propriedades Magnéticas dos Átomos, 14
- Resultados
 - AVCI, 69
 - DA, 78
 - Discussão geral, 89
 - DMJ, 74
 - EMJ, 71
- Textura em imagens médicas, 42
 - Aplicações em imagens cerebrais, 44
 - Aplicações em imagens não cerebrais, 42
- Tomografia Computadorizada
 - Física da Tomografia, 26
 - Imagem de TC, 30
 - TC, 25