

Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Tecnologia



Murilo Costa de Barros

Classificação de indivíduos com Síndrome de Tourette por meio da análise de imagens de regiões anatômicas do cérebro e descritores de textura

Limeira 2022

Murilo Costa de Barros

Classificação de indivíduos com Síndrome de Tourette por meio da análise de imagens de regiões anatômicas do cérebro e descritores de textura

Dissertação apresentada à Faculdade de Tecnologia da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia, na área de Sistemas de Informação e Comunicação.

Prof. Dr. Marco Antonio Garcia de Carvalho

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação defendida por Murilo Costa de Barros e orientada pelo Prof. Dr. Marco Antonio Garcia de Carvalho.

> Limeira 2022

Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca da Faculdade de Tecnologia Felipe de Souza Bueno - CRB 8/8577

 Barros, Murilo Costa de, 1991-Classificação de indivíduos com síndrome de Tourette por meio da análise de imagens de regiões anatômicas do cérebro e descritores de textura / Murilo Costa de Barros. – Limeira, SP : [s.n.], 2022.
 Orientador: Marco Antonio Garcia de Carvalho. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Tecnologia.
 1. Síndrome de Tourette. 2. Processamento de imagens - Técnicas digitais.

 Sindrome de Tourette. 2. Processamento de imagens - Tecnicas digitais.
 Ressonância magnética. 4. Descritor de imagem. 5. Aprendizado de máquina. I. Carvalho, Marco Antonio Garcia de, 1970-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Tecnologia. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Classifying Tourette's syndrome using brain scans via texture descriptors in anatomical regions Palavras-chave em inglês: Tourette syndrome Image processing - Digital techniques Magnetic resonance Image descriptor Machine learning Área de concentração: Sistemas de Informação e Comunicação Titulação: Mestre em Tecnologia Banca examinadora: Marco Antonio Garcia de Carvalho [Orientador] Franklin César Flores João Roberto Bertini Data de defesa: 21-02-2022 Programa de Pós-Graduação: Tecnologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a) - ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0003-2452-8128

⁻ Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/2719934668003842



Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Tecnologia



Murilo Costa de Barros

Classificação de indivíduos com Síndrome de Tourette por meio da análise de imagens de regiões anatômicas do cérebro e descritores de textura

Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Marco Antonio G. Carvalho Faculdade de Tecnologia (FT)/UNICAMP
- Prof. Dr. Franklin César Flores Universidade Estadual de Maringá (UEM)
- Prof. Dr. João Roberto Bertini Faculdade de Tecnologia (FT)/UNICAMP

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Limeira, 21 de fevereiro de 2022

Dedico esta dissertação, em especial a memória de meu avô Basílio Leme de Barros, que acreditou sempre em mim e que infelizmente não esta mais entre nós. Mas sei que onde estiver, estará lendo orgulhosamente este trabalho. Dedico também aos meus pais, Adriana de C. Cardoso Costa e Nivaldo Leme de Barros.

Para todas as pessoas que possuem a Síndrome de Tourette e que em algum momento passaram por injustiças e constrangimentos.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus todo poderoso, que sempre me deu forças para me levantar em momentos que pareciam impossíveis.

Aos meus pais, Adriana e Nivaldo, que fizeram sempre de tudo para que eu tivesse oportunidade de seguir em meus estudos, e também com seus ensinamentos para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

Agradeço ao Laboratório ImageLab e ao Dr. Kaue Tartarotti Nepomuceno Duarte, por toda ajuda, conhecimento e experiências compartilhadas neste trabalho. Mais que um integrante de trabalho e amigo, tornou-se como irmão neste período acadêmico.

Agradeço à Ana Paula Tourriere Cavicchio que esteve sempre ao meu lado me acompanhando em toda a transição da graduação para o mestrado. E que independente do momento, forças e palavras para me alegrar e me incentivar a seguir em frente, não faltaram.

Ao meu professor orientador Dr. Marco Antonio Garcia de Carvalho, por todo o conhecimento, oportunidade e confiança que me foi dado para que fosse possível a realização do mestrado, que foi sempre um sonho em minha vida.

Agradeço a *National Taiwan University*, em especial aos Doutores Wang-Tso Lee e Xu Jiarui, pela colaboração internacional e compartilhamento de dados que foram de suma importância para o nosso trabalho.

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

Resumo

A síndrome de Tourette (ST) é uma patologia genética, associada às alterações neurofisiológicas e neuroanatômicas que geralmente afetam pessoas na faixa etária entre 2 e 18 anos. Movimentos involuntários e tiques vocais são características comuns nas pessoas que possuem esta síndrome. O uso de imagens como Ressonância Magnética Funcional (RMf, do inglês Funtional Magnetic Ressonance) e Ressonância Magnética Estrutural (RMs, do inglês Structural Magnetic Ressonance) são recorrentes para o diagnóstico, estudo e análise da ST. As principais análises destas imagens consistem na avaliação das alterações neuroanatômicas causadas em diferentes regiões cerebrais, conforme a sua intensidade (estimulações) ou formas. Alterações nas regiões do tálamo, gânglio da base, e os córtex pré-frontal e cingulado são as mais comumente relacionadas com a ST. O objetivo deste trabalho foi prover suporte ao diagnóstico da ST por meio da classificação de imagens cerebrais do tipo RMf e RMs. A abordagem proposta possui quatro etapas distintas: (i) pré-processamento, em que foi realizada a segmentação estrutural anatômica utilizando o software Freesurfer em RMs; (ii) Registro de imagens, responsável por registrar os volumes de RMf e RMs, permitindo assim identificar regiões em RMf; (iii) Extração de características de textura em imagens volumétricas utilizando os descritores GLCM, GLRLM, GLSZM, NTGDM; (iv) Classificação de imagens por meio das técnicas Support Vector Machine (SVM) e Naive Bayes (NB). Os experimentos computacionais foram efetuados em um dataset disponibilizado pela National Taiwan University composto de dois grupos de pacientes, sendo 34 indivíduos portadores da ST e 34 do grupo controle, nas duas modalidades de imageamento, RMs e RMf. Os resultados obtidos foram avaliados por métricas quantitativas e indicaram que as regiões do sistema límbico como: amígdala, hipocampo, tálamo e putâmen, são mais relacionadas à existência da ST. Em regiões corticais como, córtex superior frontal direito, córtex medial orbitofrontal direito e córtex da ínsula direita apresentaram maiores relações com ST. A abordagem proposta foi efetiva em encontrar as regiões mais relevantes para a análise da Síndrome de Tourette utilizando características de textura e classificação de imagens, apresentando taxa de acurácia de 85% em RMf e 90% em RMs quando os descritores são combinados. Concluindo que as maiores influências estão relacionadas ao hemisfério direito à área do sistema límbico do cérebro.

Palavras-chave: Síndrome de Tourette; Processamento Digital de Imagens; Ressonância Magnética; Descritor; Aprendizagem de Máquina.

Abstract

Tourette syndrome (TS) is a genetic pathology associated with neurophysiological and neuroanatomical changes that might affect people between 2 and 18 years. Involuntary movements and vocal Tics are common features in this syndrome. The use of images, such as functional (fMRI) and structural Magnetic Resonance Imaging (sMRI), are recurrent for diagnosing, studying, and analyzing TS. The major contribution of these modalities consists of evaluating the neuroanatomical changes in different brain regions, either according to their intensity (stimulations) or forms. Changes in the thalamus, basal ganglia, prefrontal, and cingulate cortex are most related to TS. This work aims to support the diagnosis of TS through the classification of fMRI and sMRI scans. The proposed approach has four sequential steps: i) Pre-processing, where anatomical structural segmentation is performed using Freesurfer software in sMRI; ii) Image registration, responsible for aligning the fMRI to sMRI space, thus allowing the identification regions in fMRI; iii) Feature extraction, where texture features in volumetric images are extracted using GLCM, GLRLM, GLSZM, NTGDM; iv) Image classification, using the Support Vector Machine (SVM) and Naive Bayes (NB) to classify whether a subject has TS or not. The experiments were performed in a dataset provided in collaboration with the National Taiwan University, composed of two groups of patients, 34 individuals with TS and 34 in the control group, where each of them disposes of sMRI and fMRI scans. The results obtained strongly indicated that the limbic system regions, such as the amygdala, hippocampus, thalamus, and putamen, are more related to TS, which is mentioned in the literature in the area. In addition, the right-superior frontal cortex, right-orbital frontal-medial and cortex right-insula the cortex are the most related in cortical regions. The proposed approach effectively found the most relevant regions for the analysis of Tourette's Syndrome using texture features and image classification, presenting an accuracy rate of 85% in fMR and 90% in fRM. Concluding that the most significant TS regions are related to the right hemisphere and the limbic system area.

Keyword: Tourette Syndrome; Digital Image Processing; Magnetic Ressonance; Descriptor; Machine Learning.

Lista de Figuras

1.1	Movimentos involuntários faciais mais comuns em pacientes com ST. Fonte: Autor	16
2.1 2.2	Diagrama da Síndromes de Tourette. Fonte: Adaptado de (HOUNIE, 2006). Etapas de PDI. Fonte: Adaptado de (GONZALEZ; WOODS, 2008)	21 22
2.3	interesse (P1, P2Pn). Fonte: Autor	23
2.4	Segmentação de imagem via watershed. Fonte: Adaptado de (IMAGING, 2020)	24
2.5	Processo da transformada Watershed; (a) Imagem original; (b) Imagem	- 1
	Gradiente; (c) Criação de Marcadores; (d) Imagem segmentada. Fonte: (ZHANG; PENG, 2022)	25
2.6	Representação de níveis de tons de cinza - (a) Imagem original; (b) Histo- grama Fonte: Autor	25
2.7	Imagem de ressonância magnética, definido por diferentes limiares; (a) Ima-	20
	gem original; (b) Abaixo do Limiar; (c) Acima do Limiar. Fonte: Autor.	26
2.8	Angulo (θ) de direções. Fonte: Autor.	29
2.9	Representação de matriz 3D com representação de cada voxel. Fonte: Autor.	33
2.10	Matriz co-ocorrência 3D. Fonte: Autor	33
2.11	Representação matricial GLRLM. (a) Matriz 4x4; (b) Cálculo GLRLM. Fonte: Autor.	34
2.12	Representação matricial GLSZM. (a) Matriz 4x4; (b) Calculo GLSZM	26
0 1 9	Ponne: Autor	30
2.15	nhanca de <i>pixel</i> central. Fonte: Autor.	38
2.14	Cálculo NGTDM. Fonte: Autor.	39
2.15	Comportamento dos átomos em um campo eletromagnético: (a) Movimento	
	de <i>spin</i> ; (b) Movimento de precessão. Fonte: Adaptado de (HAGE: IWA-	
	SAKI, 2009).	40
2.16	Representação do Magneto. Fonte: Mafra (MAFRA, 2016)	41
2.17	Representação axial de ponderação em T1 Fonte: Autor. Aquisição NTU.	42
2.18	Representação axial de ponderação em T2 Fonte: Autor.	42
2.19	Paradigma do Efeito BOLD Fonte: (NUNES, P. R.; TECELÃO; NUNES,	10
	R. G., 2014).	43
2.20	Representação de Imagem em RMf. Fonte: Autor. Aquisição: National	
0.01	$Taiwan University. \dots \dots$	44
2.21	Tipos de slices - (a) Axial; (b) Coronal; (c) Sagital. Fonte: Autor	44
2.22	Mapeamento do cerebro. Fonte: Autor	45

2.23	Tipos de imagens médicas - (a) Imagem Raw; (b) Imagem Processada.	4.0
0.04	Fonte: Autor	40
2.24	Etapas de conversao de imagem RAW para processada. Fonte: Autor	$40 \\ 47$
2.20	roprosontações de grânic/gérobre via Freesurfer: (a) Imagem original: (b)	41
2.20	Remoção do crânio. Fonte: Autor	48
2.27	Conversão do volume via <i>freesurfer</i> ; (a) Construção das áreas corticais; (b)	
	Volume convertido de um vórtex 3D. Fonte: Autor	48
2.28	Regiões infladas via <i>freesurfer</i> ; (a) Cérebro Inflado ; (b) Esfera Cerebral. Fonte: Autor	49
2.29	Segmentação do volume via <i>freesurfer</i> ; (a) Representação do Atlas ; (b)	
	Segmentação de estrutura subcortical	49
2.30	Exemplo de aprendizado supervisionado. Fonte: Autor	50
2.31	Exemplo de aprendizado não supervisionado por agrupamento. Fonte: Autor.	51
2.32	Comportamento do SVM em construção de hiperplano. Fonte: Adaptado	
	de (KAO, 2008).	52
2.33	Divisão através do hiperplano com margem maximizada. Fonte: Adaptado	
0.04	$de (KAO, 2008). \dots \dots$	53
2.34	Classificação via <i>Naive Bayes</i> . Fonte: Autor	55
2.35	Comportamento de distribuição normal. Fonte: Adaptado de (HOLMES;	-0
0.96	ILLOWSKY; DEAN, 2018). \ldots	50
2.30	Iransformação de dados em distribuição normal. (a) Distribuição aleatoria	
	ULOWSKY, DEAN 2018)	57
	$\mathbf{LLOWSK1}, \mathbf{DLAN}, 2010, \ldots \ldots$	51
4.1	Metodologia proposta.	71
$4.1 \\ 4.2$	Metodologia proposta	71
4.1 4.2	Metodologia proposta	71 73
4.14.24.3	Metodologia proposta	71 73
4.14.24.3	Metodologia proposta	71 73 73
4.14.24.34.4	Metodologia proposta	71 73 73 75
 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 	Metodologia proposta	71 73 73 75 76
$ \begin{array}{r} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ \end{array} $	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76
$ \begin{array}{r} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ \end{array} $	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79
 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 5.1 	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79
$ \begin{array}{r} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ \end{array} $	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79
$ \begin{array}{r} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ \end{array} $	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79 83
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79 83
$ \begin{array}{r} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ \end{array} $	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79 83
 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 5.1 5.2 	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83
 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 5.1 5.2 5.3 	Metodologia proposta	 71 73 73 75 76 79 83 83 85
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 85 87
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \\ 5.5 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83 85 87 88
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \\ 5.5 \\ 5.6 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83 85 87 88
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \\ 5.5 \\ 5.6 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83 85 87 88 89
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \\ 5.5 \\ 5.6 \\ 5.7 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83 85 87 88 89
$\begin{array}{c} 4.1 \\ 4.2 \\ 4.3 \\ 4.4 \\ 4.5 \\ 4.6 \\ 5.1 \\ 5.2 \\ 5.3 \\ 5.4 \\ 5.5 \\ 5.6 \\ 5.7 \end{array}$	Metodologia proposta	 71 73 75 76 79 83 83 85 87 88 89 90

5.9	Análise F-measure de melhores cenários via NB	92
6.1	Contribuições, colaboração e área principal de estudos. Fonte: Autor. $\ .$.	100
A.1	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLCM com Zscore	109
A.2	região utilizando descritor GLCM sem Zscore	110
A.3	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM com Zscore	111
A.4	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM sem Zscore	112
A.5	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLSZM com Zscore	113
A.6	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLSZM sem Zscore	11/
A.7	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada	115
A.8	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor NGTDM sem Zscore	115
B.1	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada	110
B.2	regiao utilizando descritor GLCM com Zscore	118
B.3	região utilizando descritor GLCM sem Zscore Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada	119
B.4	região utilizando descritor GLRLM com Zscore	120
B 5	região utilizando descritor GLRLM sem <i>zscore</i>	121
D.0	região utilizando descritor GLSZM com <i>zscore</i>	122
D.0	região utilizando descritor com GLSZM sem <i>zscore</i>	123
В.7	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor com NGTDM com <i>zscore</i>	124
B.8	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor com NGTDM sem <i>zscore</i>	125
C.1	Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada	
C.2	região combinando os descritores sem <i>zscore</i> em RMs	127
C.3	região combinando os descritores com <i>zscore</i> em RMs	128
C4	região combinando os descritores sem <i>zscore</i> em RMf	129
0.1	região combinando os descritores com <i>zscore</i> em RMf	130

Lista de Abreviaturas

ST	Síndrome de Tourette			
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade			
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo			
TEA	Transtorno do Espectro Autista			
YGTSS Escala de gravidade de tic global de Yale,				
	do inglês The Yale Global Tic Severity Scale			
Y-BOCS	Escala Obsessivo-Compulsivo,			
	do inglês Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale			
WURS-k	Escala de classificação de Wender,			
	do inglês Utah The Wender Utah Rating Scale			
TBSS	Estatística Espacial Baseada em Tratos,			
	do inglês Tract-Based Spatial Statistics			
SVM	Maquina de Vetor de Suporte, do inglês Support Vector Machine			
NB	Naive Bayes			
MLG	Modelo Linear Geral			
FWE	Taxa de Erro Familiar, do inglês Family Wise Error			
PET	Tomografia por Emissão de Positron, do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>			
СТ	Tomografia Computadorizada			
	do inglês Computed Tomography			
RMf	Ressonância Magnética Funcional			
RMs	Ressonância Magnética Estrutural			
TE	Tempo de Echo			
TR	Tempo de Repetição			
RF	Pulso de Radiofrequência			
BOLD	Efeito Dependente do Nível de Oxigenação do Sangue,			
	do inglês Blood Oxygenation Level Dependent Effect			
DTI	Imagem de tensor de difusão, do inglês Diffusion Tensor Imaging			
DBS	Estimulação Profunda do Cérebro, do inglês Deep Brain Stimulation			
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais,			
do inglês Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders				
ALFF	Amplitude da Flutuação de Baixa Frequência,			
	do inglês Amplitude of Low-Frequency Fluctuation			
FALFF	Amplitude Fracionária de Flutuações de Baixa Frequência,			
	do inglês Fractional Amplitude of Low-Frequency Fluctuations			
FDG	Fluordesoxiglicose			
DF	Dorsomedial Frontal			

Sumário

1	Intr	rodução	15
	1.1	Motivação	16
	1.2	Desafios da Pesquisa	17
	1.3	Objetivo	17
	1.4	Organização do Texto	18
2	Fun	damontação Toórica	10
4	2 1	Síndromo do Tourotto	10
	$\frac{2.1}{2.2}$	Processamento Digital de Imagens	$\frac{19}{91}$
	2.2	2.2.1 Sogmontação	$\frac{21}{23}$
		2.2.1 Deginentação	20 94
		$2.2.2$ Watersheu \ldots	24 95
	<u> </u>	Extração do correctorísticos	20 26
	2.0	2.3.1 Cray Loval Co Occurrence Matrix (CLCM)	20 28
		2.3.1 Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLOM)	20
		2.3.2 Gray level full Length Matrix (GLICLW)	- 30 - 34
		2.3.5 Gray-level Size Zone Matrix (GLSZM)	36
	24	2.5.4 Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)	30
	2.4	241 Bossonância Magnática	- <u>7</u> 0
		2.4.1 Ressonancia Magnetica	40
		2.4.2 Inojeções de Inagens Médicas	45
		2.4.0 Analises de finagens medicas	40
	25	Classificação de Imagens	
	2.0	2.5.1 Support Vector Machines (SVM)	40 51
		$2.5.1$ Support vector Machines (SVM) $\ldots \ldots \ldots$	54
	26	Voto Majoritário - Ensemble	57
	2.0		51
3	Tra	balhos Relacionados	58
	3.1	Protocolo da revisão sistemática	58
	3.2	Análise de Trabalhos Selecionados	59
	3.3	Discussões	69
4	Ma	teriais e Métodos	71
_	4.1	Método proposto	71
		4.1.1 Obtenção de imagens	72
		4.1.2 Segmentação do Volume	72
		4.1.3 Registro de imagens	73
		4.1.4 Extração de característica	75
		4.1.5 Classificação	77

		4.1.6 Validação Cruzada	. 78
		4.1.7 Voto Majoritário - Ensemble	. 79
	4.2	Recursos computacionais	. 79
	4.3	Métricas para avaliação do desempenho dos resultados	. 80
5	Res	sultados e Discussões	82
	5.1	Registro de imagens - definição da transformada	. 83
	5.2	Avaliação das Regiões para a Classificação da ST	. 84
	5.3	Avaliação de Eficiência das Variações do Método	. 90
	5.4	Discussões	. 94
6	Con	nclusão	97
6 Re	Con eferê	nclusão Encias	97 101
6 Re Ap	Con eferên pênd	nclusão encias lice	97 101 108
6 Re An A	Con eferên Dênd Res	nclusão encias lice sultados com e sem Zscore para RMf	97 101 108 108
6 Re Al A B	Con eferên oênd Res Res	nclusão encias lice sultados com e sem Zscore para RMf sultados com e sem Zscore para RMs	97 101 108 108 117

Capítulo 1

Introdução

Doenças cerebrais vêm sendo responsáveis por inúmeros problemas há séculos, sendo que algumas delas estão presentes no ranking mundial de mortalidade. Em um ranking com as 10 principais causas de mortalidade mundial, em segundo lugar está relacionado o acidente vascular cerebral (AVC). A doença de Alzheimer e demais demências cerebrais estão localizadas na 5.º posição, sendo que em 2000 esta ocupava a 14.º posição segundo (OPAS, 2018). Para proceder ao devido tratamento dessas doenças, seu diagnóstico precoce é fundamental. Para que o auxílio em diagnóstico de regiões cerebrais, seja cada vez mais aplicado, a utilização de técnicas de capturas de imagens se tornam essenciais para as análises.

Um transtorno que vem sendo muito pesquisado no meio científico é a Síndrome de Gilles de la Tourette, ou apenas Síndrome de Tourette (ST). Esta trata-se de uma patologia genética associada às alterações neurofisiológicas e neuroanatômicas. A ST é caracterizada pela presença de movimentos involuntários denominados de tiques. Existem dois tipos de tiques: i) motores, como: frangir a testa, piscar com frequência, tremer os ombros, e outros movimentos involuntários; ii) vocais, como: tossir, grunhir, assoviar e aliviar a garganta como se estivesse incomodado (TEIXEIRA et al., 2011). Algumas representações mais comuns em pacientes com a ST é demonstrado na Figura 1.1.

Atualmente, ainda é muito difícil o levantamento de um número preciso de indivíduos com ST, pois, existem muitos casos não registrados. Esta dificuldade pode ser explicada por dois fatores, seja por falta de conhecimento da ST ou por constrangimento por parte dos pacientes. Tendo em vista deste último fator, a dificuldade da convivência social do dia a dia torna-se um grande desafio para alguns destes indivíduos.



Figura 1.1: Movimentos involuntários faciais mais comuns em pacientes com ST. Fonte: Autor

No entanto, há uma grande dificuldade de diagnosticar a Síndrome de Tourette, por desconhecimento ou confusão com outras síndromes semelhantes. Os pacientes por vezes passam por diferentes médicos de várias especialidades e se submetem a diversos tipos de exames, como, eletroencefalograma, ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada e análise sanguínea. Todos estes processos são realizados sem que haja a existência de um teste unificado para identificar de fato a ST, cuja forma de diagnóstico é principalmente clínico (KARENINA, 2012).

É possível ter um suporte de técnicas de processamentos digitais de imagens (PDI) para auxiliar no diagnóstico da Síndrome de Tourette. Este processo consiste em conjuntos de técnicas de manipulações de imagens cerebrais de indivíduos com ST.

1.1 Motivação

A motivação deste trabalho se embasa no uso de PDI para realizar as manipulações adequadas e análises de imagens cerebrais de indivíduos que possuem a Síndrome de Tourette, contribuindo com a literatura. Em vista de que no estado-da-arte, trabalhos que relacionam um diagnóstico da Síndrome de Tourette através de técnicas de processamento digital de imagens, necessitam ser mais explorados.

A combinação de fatores como a falta de conhecimento da patologia, o constrangimento social dos pacientes e a dificuldade de diagnóstico por conta de uma classificação equivocada por conta de outras síndromes que também desenvolvem juntamente com a ST, dificultam o diagnóstico na infância e aumentam a intensidade e possibilidade do desenvolvimento de novos tiques.

Elaboramos um método que auxiliasse nos estudos das regiões anatômicas que apresentam maior relação à identificação da ST. Sendo assim, com um maior entendimento das regiões e juntamente com um auxílio médico, os pacientes com ST podem ser encaminhados para um tratamento precoce já no início de sua infância, evitando um aumento de intensidade no decorrer dos anos. O avanço em relacionar este tema de diagnóstico da ST utilizando técnicas de PDI e aprendizagem de máquina, também se transformou em uma forte motivação, em vista que existem poucos trabalhos sendo abordados no estado-da-arte.

1.2 Desafios da Pesquisa

Os principais desafios deste trabalho foram:

- Existência de dataset: A inexistência de dataset de indivíduos acometidos pela Síndrome de Tourette no país (Brasil) é um grande desafio.
- Imageamento médico: A combinação de diferentes tipos de modalidade podem enriquecer e auxiliar a complementaridade na classificação da síndrome. Contudo, realizando diferentes combinações entre estas imagens, cria-se diversas vertentes de análises.
- 3. Elaboração de uma técnica de classificação: Este ponto é relacionado a identificar uma técnica eficiente que permita uma classificação de imagens de cérebros de pessoas acometidas pela Síndrome de Tourette.

1.3 Objetivo

O objetivo principal deste trabalho foi propor uma nova abordagem no estadoda-arte que classificasse regiões anatômicas do cérebro que são mais significativas em indivíduos que possuem a ST, focando em extração de características de texturas de ressonância magnética estrutural e funcional. Os objetivos secundários contemplados neste trabalho foram: i) Revisão da literatura para propor uma nova abordagem no estado-da-arte da síndrome de tourette; ii) Estudos das funções de regiões anatômicas a serem identificadas na ST; iii) Implementação de registro de imagens RMf em RMs; iv) Demonstrar quais cenários de classificadores e descritores serão mais adequadas à cada perfil esperado.

1.4 Organização do Texto

A organização restante dos capítulos desta dissertação de mestrado segue a seguinte estrutura:

- Capítulo 2 Fundamentação Teórica: este capítulo apresenta um levantamento de contexto da área médica (relação a Síndrome de Tourette, imagens médicas e tipos de exames), PDI (Conceito, Modalidade de imagens médicas, Limiarização, Descritores e Avaliação de Imagens Médicas), e conceitos de grafos.
- Capítulo 3 Revisão Sistemática: Relaciona os trabalhos presentes do estado-daarte sobre o mesmo tema estudado nesta pesquisa.
- Capítulo 4 Metodologia: Descreve abordagem metodológica prevista para o estudo da ST utilizando PDI.
- Capítulo 5 Resultados: Os resultados estão distribuídos em dois grupos de análises, sendo eles: i) Avaliação da classificação de regiões melhores avaliadas por cada cenário; ii) Avaliação de comportamento de cada cenários via F-measure.
- Capítulo 6 Conclusões: Apresenta as devidas considerações levando em consideração o andamento, desafios encontrados, importância do tema e possíveis trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta uma abordagem do contexto que auxiliará na leitura deste trabalho, iniciando com conceitos da Síndrome de Tourette, processamento de imagens representando alguns métodos de pré-processamento, segmentação de imagens, modalidades de capturas de imagens, extração de características e classificação via aprendizagem de máquina.

2.1 Síndrome de Tourette

A Síndrome de Tourette trata-se de uma condição genética associada a alterações neurofisiológicas e neuroanatômicas. Os indivíduos comumente da ST, apresentam sintomas relacionados a movimentos involuntários que são denominados de tiques. Os tiques podem ser de representações motoras corporais, faciais e vocais como: mexer de ombros, braços e pernas, frangir a testa, friccionar de olhos e bocas, tossir e realizar barulhos com a garganta (HOUNIE, 2006).

O desenvolvimento da ST acontece entre um intervalo que vai desde os 2 anos até os 18. As intensidades dos tiques podem variar, iniciando com tiques de médio a graves e sendo inibidos com o passar do tempo. A condição se relaciona diretamente com o sistema nervoso, a frequência dependerá também da situação ao qual o individuo se encontra, ou seja, fatores como: raiva, ansiedade, pressão e tristeza, ocasionará em retornos de tiques (se estiverem inibidos) ou um aumento da frequência.

A ocorrência da Síndrome de Tourette torna-se mais comum no gênero masculino do que no feminino, sendo uma proporção de 3 para 1. Atualmente a ST é uma patologia que não possui cura, apenas tratamentos comportamentais com a presença de psicólogos, e em alguns casos mais graves, o uso de medicamentos são solicitados por neurologistas e encaminhamentos a exames de captura de imagens, a mais utilizada a modalidade de ressonância magnética (RM). A RM torna-se muito comum em laboratórios de radiologias por possibilitar análises estruturais (RMs) e sinais de regiões (RMf), além de apresentar um menor custo em sua utilização se comparadas com demais modalidades apresentadas na seção 3.

Existem casos complexos com maiores danos na Síndrome de tourette. Por exemplo, cerca de 5% das pessoas com ST apresentam movimentos agressivos como, golpear, bater, arranhar a própria face ou até mesmo friccionar tanto os olhos a ponto de causar cegueira, e consequentemente tornando o tratamento destes casos, cada vez mais delicado (HOUNIE, 2006). Existem entre os sintomas, três categorias de tiques, dos quais originaram a Síndrome de Tourette e são atualmente considerados raros na população, são:

- Coprolalia: Tiques vocais, o uso involuntário de palavras obscenas.
- Copropraxia: Tiques motores com gestos de obscenidade.
- Ecolalia: O hábito de repetição de som ou de palavras ditas por outra pessoa.

As pessoas com Síndrome de Tourette podem ter obsessões que ocasionam ansiedades, que podem desencadear compulsões (*i.e.* comportamentos repetitivos com objetivo de aliviar um incômodo originado das obsessões) (HOUNIE, 2006). Existem casos onde os pacientes possuem outras comorbidades além da ST. A Figura 2.1 ilustra uma alto relação da ST com outras síndromes como: Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) e Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), imagem esta que se tornou muito representativo em diversos trabalhos no estado-da-arte.

Os pacientes com ST, podem apresentar os tiques já na infância aos 2 anos, seguindo a possibilidade de desenvolvimento até o final da adolescência aos 18 anos, não sendo comum o desenvolvimento da síndrome na fase adulta (TEIXEIRA et al., 2011). No caso de vir a se desenvolver em sua fase adulta, é necessária uma avaliação de modo a analisar a existência de outros tipos de doenças neurológicas, como a presença de tumores ou lesões cerebrais (DIAS et al., 2008).



Figura 2.1: Diagrama da Síndromes de Tourette. Fonte: Adaptado de (HOUNIE, 2006).

De acordo com um levantamento científico realizado pela Disease Control e Prevention (2019), a cada 333 crianças entre 6 a 17 anos, analisados nos EUA, apenas 1 criança era diagnosticada com a Síndrome de Tourette. Em âmbito mundial, cerca de 0,06% da população são diagnosticadas com ST.

Em uma análise com cerca de 138 mil crianças diagnosticadas com ST, cerca de 83% apresentavam também outras comorbidades. Sendo assim, 63% apresentaram TDAH, 49% relatavam complexo de ansiedade, 47% tiveram dificuldade de aprendizado, 35% com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), 29% com dificuldade na linguagem, 12% com deficiência intelectual e mais de 1/3 também tinham TOC.

2.2 Processamento Digital de Imagens

Processamento Digital de Imagens (PDI) é uma área que envolve várias técnicas direcionadas às análises de dados em 2D ou 3D, levantados através de equipamentos de captura de imagens. Sendo assim um processo de manipulação que procura extrair informações contidas em uma imagem, que sejam de relevância para cada tipo de pesquisa. Uma das técnicas de manipulações, referem-se a extrair informações de *pixel* com a intensão de corrigi-los buscando realizar melhorias no aspecto visual em que a entrada de dados será uma imagem e sua saída podendo ser tanto da mesma estrutura quanto uma informação (GONZALEZ; WOODS, 2008).

O conceito de PDI pode ser dividido pelos seguintes níveis: i) *Baixo nível* — aquisições de imagens, reduções de ruídos, aumento de contraste, entre outros; ii) *Intermediário* — segmentação, descrição e classificação de objetos através de imagens de entrada e obtenção de padrões de bordas e contornos; iii) *Alto nível* — interpretação e análise de conteúdos de objetos reconhecidos em uma imagem.

A Figura 2.2 ilustra as etapas do processo de PDI:



Figura 2.2: Etapas de PDI. Fonte: Adaptado de (GONZALEZ; WOODS, 2008)

Aquisição de imagens — as imagens podem ser adquiridas através de máquinas fotográficas, satélites ou até mesmo, conforme a proposta deste trabalho, por ressonância magnética.

Pré-processamento — trata-se de um processo obtido por meio de diversas técnicas de tratamento de imagens, com objetivo de melhorias nas informações visuais para uma melhor interpretação dos dados e aprendizagem de máquina.

Segmentação — é uma técnica de subdivisão de imagens em regiões, com objetivo de destacar objetos de interesses apresentados na imagem.

Representação e descrição — técnica esta que utiliza das informações segmentadas na etapa anterior para serem devidamente representadas, podendo ser tando por regiões externas (fronteiras) quanto por regiões internas (e.i os *pixels* que constituem a região de interesse). Em base na escolha de como representar as informações, as mesmas deverão ser descritas. Um exemplo seria a escolha por representações externas, elas podem ser descritas através de sua extensão. É importante enfatizar que a representação por fronteiras são utilizas quando se analisa características de formas, o que neste trabalho o objetivo é analisar representações internas.

Base de conhecimento — trata-se de um guia de cada etapa e interação entre elas (procedimento), para um maior conhecimento do problema analisado através de PDI.

Reconhecimento e interpretação — etapa de agrupamento das regiões mapeadas para rotulações futuras, ou seja, cada região receberá um "nome" para ser identificada, por exemplo: uma imagem com dois objetos, um círculo e um quadrado, no qual o primeiro será rotulado como "a" e o segundo "b".

As aplicações de técnicas de PDI, são muito abordadas na literatura, principalmente tratando-se de pré-processamentos que objetivam a melhoria da imagem em realce, diminuição de ruído e também em processos posteriores destacando regiões de interesse (GONZALEZ; WOODS, 2008).

2.2.1 Segmentação

A segmentação é o processo de obtenção de regiões de interesse na imagem. Essas regiões são caracterizadas pelos agrupamentos de *pixels*, ou contornos de um objeto correspondente. Ou seja, é um processo que diferencia o particionamento da imagem em regiões disjuntas. Segundo apresentado na Figura 2.3, uma imagem I será dividida em nregiões, no qual cada região (p) será um segmento ou uma área de interesse do pesquisador (ALENCAR, 2014).



Figura 2.3: Segmentação de imagem - (a) Imagem original; (b) Separação de áreas de interesse (P1, P2...Pn). Fonte: Autor.

As segmentações de imagens médicas são frequentemente analisadas através de imagens em tons de cinza. Algumas delas são bastante difundidas na literatura, tais como watershed e limiarização, explicadas nas seções seguintes:

2.2.2 Watershed

Esta técnica de morfologia matemática se baseia no contexto de eventos hidrográficos. Na Figura 2.4 ilustra o processo de inundação de relevos e fontes de águas posicionadas nos vales da representação da esquerda denominadas mínimos locais. Havendo o preenchimento de fluidos nas localidades, dando origem às diversas bacias em lugares diferentes (regiões). Em seguida uma divisória (bacia hidrográfica) será formada a partir do limite destes volumes visando evitar que diversas regiões se toquem, (assim como a representação à direita), formando seus devidos contornos e tornando cada região em um segmento da imagem. (MEYER, 2012).



Figura 2.4: Segmentação de imagem via watershed. Fonte: Adaptado de (IMAGING, 2020).

Mesmo o *Watershed* sendo muito conhecido para o processo de segmentação de imagens, deve-se ter cuidado com a inclusão de objetos indesejáveis (artefatos) conhecido como *Oversegmentation*. Uma técnica que minimiza este problema, é o Watershed Hierárquico (WH), em que, consiste em estabelecer uma função, ou critério, para os mínimos regionais, visando aproveitar apenas as regiões que devem ser segmentada e descartando os demais objetos (MEYER, 2012). O WH é utilizado para uma melhor segmentação utilizando watershed, pois se constrói uma imagem através do gradiente da imagem original. (Figura 2.5(b)). O algoritmo construirá contornos conforme as áreas de altos valores na imagem, resultando em marcações dessas regiões (Figura 2.5(c)), e aplicando a segmentação final *watershed*, (Figura 2.5(d)) (ZHANG; PENG, 2022).



Figura 2.5: Processo da transformada Watershed; (a) Imagem original; (b) Imagem Gradiente; (c) Criação de Marcadores; (d) Imagem segmentada. Fonte: (ZHANG; PENG, 2022).

2.2.3 Limiarização

A limiarização (em inglês, thresholding) é um processo de segmentação relacionado à interpretação dos tons de cinza da imagem. Esta segmentação se baseia através de um limiar T, de acordo com uma análise de níveis de picos do histograma visto pela Figura 2.6. Assim como existem vários métodos de segmentações, também existem os de limiarização, sendo uma das mais utilizadas, o particionamento de histograma. Nesta técnica, um limiar T é definido, toda intensidade de pixel(I) acima deste limiar é pertencente a uma classe, e o restante pertencente a outra expressado pela Eq. 2.1 (QUEIROZ; GOMES, 2006).

$$L(I) = \begin{cases} 1, & se \ I \le T \\ 0, & caso \ contrário \end{cases}$$
(2.1)



Figura 2.6: Representação de níveis de tons de cinza - (a) Imagem original; (b) Histograma Fonte: Autor.

Como esse processo é baseado em histograma, logo uma boa aplicação irá depender dos níveis de cinza do fundo e do objeto da imagem. Um modelo ideal de histograma é definido por dois picos distintos, para determinar um valor limiar T que influenciará a intensidade do preenchimento de cada pixel. Sendo assim, se $I \leq T$ será de preenchimentos escuros, caso contrario I > T serão de preenchimentos claros.

A Figura 2.7 ilustra um exemplo do funcionamento deste conceito, utilizando limiar T = 150. As imagens que tiverem valores de limiar abaixo do determinado pelas análises, apresentarão tons mais escuros que a imagem original Figura 2.7 (b), consequentemente imagens com valores acima do limiar terão tons mais claros que a imagem original Figura 2.7 (c).



Figura 2.7: Imagem de ressonância magnética, definido por diferentes limiares; (a) Imagem original; (b) Abaixo do Limiar; (c) Acima do Limiar. Fonte: Autor.

Com a separação entre objetos, necessita-se também de bons métodos que destaquem os contornos destes objetos, gerando uma versão mais detalhada de áreas específicas.

2.3 Extração de características

A extração de características consiste em obter informações para captar diferentes estruturas intrínsecas nas imagens. Em nosso trabalho, estas características foram extraídas utilizando conceitos de descritores. Descritor é um conceito importante para PDI, pois, analisa diferentes tipos de características de imagens. Dois tipos de descritores podem ser aplicados: 1) representações externas com o foco nas características da forma, e 2) Representações internas, se referindo aos *pixel* constituintes do objeto em análise, como cores e texturas. Quando se trata de descritores, a literatura dispõe de diversos tipos para cada especialidade, por exemplo: *descritores de fronteiras, Fourier, regionais, topológicos e descritores relacionais* (GONZALEZ; WOODS, 2008).

Na literatura, os descritores podem ser divididos em três grupos: i) textura; ii) forma; iii) cores (GONZALEZ; WOODS, 2008). A escolha do descritor para este trabalho foi realizado através dos seguintes apontamentos:

A exclusão do descritor de forma se da pela diferença de estruturas cerebrais, pois segundo Valizadeh et al. (2018) a anatomia cerebral é única para cada individuo independente de apresentar comorbidades ou não. Além de considerar que as alterações cerebrais mais significativas de um paciente com ST são demonstradas em intensidades de sinais ao invés de estruturas. Em relação ao descritor de cores, a sua exclusão se da pelos diversos equipamentos e técnicas de captura, pois, a coloração de imagens podem receber alterações de acordo com cada equipamento, modalidade ou configuração.

Segundo os apontamentos explicados anteriormente, os descritores referentes à análise de texturas, tornam-se mais relevantes para este trabalho.

Os descritores de texturas trata-se de arranjos estruturais de *pixels*, fornecendo medidas de propriedades como: suavidade, rugosidade e regularidade. Estes descritores possuem três principais abordagens para descrever texturas de regiões, sendo elas: i) estatística — representa os tipos de características de texturas como, suave, rugosa, granular, entre outras; ii) estrutural — tratam de imagens que possuem textura muito regular, pois, lidam com a organização de primitivas imagens, como por exemplo imagem contendo linhas paralelas igualmente espaçadas; iii) espectral — baseada em transformadas como, por exemplo, a transformada de *Fourier* sendo utilizada para identificar a periodicidade global em uma imagem; (GONZALEZ; WOODS, 2008).

Neste trabalho utilizando descritores de uma biblioteca *radiomics*, pois, tratase de recursos difundidos e testados propriamente para imagens radiológicas, possibilitando a extração de características 2D e 3D com a possibilidade de realizar análises de regiões de interesses (segmentação) ou na geração de mapas baseando em *voxel* (GRI-ETHUYSEN et al., 2017)¹.

Alguns exemplos de descritores de textura são apresentados nas seções seguin-

tes:

¹https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/index.html

2.3.1 Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)

O GLCM armazena em matrizes as relações de intensidades entre *pixels*. O descritor permite um alto nível de reconhecimento de padrões através de suas texturas, ao qual, o tamanho da matriz irá depender apenas dos níveis de cinza que a imagem possui (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

A obtenção do GLCM possui duas etapas, sendo: i) Construção da Matriz de co-ocorrência; ii) Cálculo de características de texturas.

Construção da Matriz de co-ocorrência

A matriz é construída com objetivo de extrair informações de relações de níveis de tons de cinza, entre *pixels*. A transição entre pixel trata de variações de relações espaciais, através de parâmetros de grande importância como orientação e distância (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

Antecedendo a construção da Matriz de co-ocorrência, é necessário a definição de quais relações de pixel e tons de cinza deverão ser considerados, resultando em um conjunto S. Após a relação considerada, temos a definição de transição dos elementos de m para n representada por p(m, n) e a função de intensidade de um par de *pixels* ordenado em (x, y) representada por f(x, y). Logo a definição de P(m, n) é representado na Eq. 2.2:

$$P(m,n) = \#\{[(i,j),(k,l)] \subset S | f(i,j) = m \ e \ f(k,l) = n\}$$

$$(2.2)$$

Com os valores de transições de níveis de cinza P(m, n) e H_g o número de componentes nas coordenadas x, y, inicia-se a construção da matriz de co-ocorrência, tendo como um de seus cálculos uma matriz de valores normalizados por meio da representação matemática (Eq. 2.3).

$$p(m,n) = \frac{P(m,n)}{\sum_{i=0}^{H_g} \sum_{j=0}^{H_g} P(i,j)}$$
(2.3)

Outros fatores a serem levados em considerações na matriz, segundo Haralick, Shanmugam et al. (1973), é o angulo θ ilustrado na Figura 2.8, referindo-se a quatro direções (0°, 45°, 90°, 135°), entre um pixel x e um pixel y e o fator de distância (d).



Figura 2.8: Angulo(θ)de direções. Fonte: Autor.

Cada ângulo θ de orientação pode ser definido através das fórmulas abaixo:

$$P(i,j,d,0) = \#\{[(k,l),(m,n)] \subset S | k-m=0, |l-n| = d, f(k,l) = i, f(m,n) = j\} (2.4)$$

$$P(i, j, d, 45) = \#\{[(k, l), (m, n)] \subset S | (k - m = -d, l - n = d)$$

$$\lor (k - m = d, l - n = -d), f(k, l) = i, f(m, n) = j\}$$
(2.5)

$$P(i, j, d, 90) = \#\{[(k, l), (m, n)] \subset S | |k - m| = d, l - n = 0, f(k, l) = i, f(m, n) = j\} (2.6)$$

$$P(i, j, d, 135) = \#\{[(k, l), (m, n)] \subset S | (k - m = d, l - n = d)$$

$$\lor (k - m = -d, l - n = -d), f(k, l) = i, f(m, n) = j\}$$
(2.7)

Neste trabalho buscou-se extrair características de texturas em imagens de RMf, ou seja, tanto o GLCM quanto outros descritores apresentados foram adaptados para se comportarem em espaço 3D.

Cálculo de características de texturas

Ao utilizar características de texturas, torna-se fundamental o estudo proposto por Haralick, Shanmugam et al. (1973) demonstrando a existência de expressões matemáticas para a utilização do descritor GLCM. Neste trabalho utilizamos descritores em regiões de imagens em 3D. Para esta aplicação acrescentamos uma coordenada a mais de distância d = (dx, dy, dz) ao invés de trabalharmos com 2D d = (dx, dy), obtendo assim mais direções no vetor de deslocamento na imagem, possibilitando em uma orientação tridimensional como é demonstrado na Tabela 2.1.

Conómico	Orientação θ°	Vetor		
Cellarios	(Horizontal, Vertical)	(Deslocamento)		
1	$(0^{\circ}, 0^{\circ})$	(0, D, 0)		
2	$(45^{\circ}, 0^{\circ})$	(-D, D, 0)		
3	$(90^{\circ}, \text{ none})$	(-D, 0, 0)		
4	$(135^{\circ}, 0^{\circ})$	(-D, -D, 0)		
5	$(0, 45^{\circ})$	(0, D, -D)		
6	(none, 90°)	(0, 0, -D)		
7	$(0^{\circ}, 135^{\circ})$	(0, -D, -D)		
8	$(90^{\circ}, 45^{\circ})$	(-D, 0, -D)		
9	$(90^{\circ}, 135^{\circ})$	(D, 0, -D)		
10	$(45^{\circ}, 45^{\circ})$	(-D, D, -D)		
11	$(45^{\circ}, 135^{\circ})$	(D, -D, -D)		
12	$(135^{\circ}, 45^{\circ})$	(-D, -D, -D)		
13	$(135^{\circ}, 135^{\circ})$	(D, D, -D)		

Tabela 2.1: Relação do vetor deslocamento com orientação tridimensional

Em nosso exemplo, temos que através de uma imagem em 3D ilustrado pela Figura 2.9(a), são extraídas informações volumétricas de cada slice. Sendo assim cada slice (Front, Mid, Back) ilustrado na Figura 2.9 (b) representa as informações que servirão de dados para a construção da matriz de co-ocorrência representada pela Figura 2.10.

As métricas apresentadas a seguir foram utilizadas para o funcionamento adequado dos descritores 2.2

Atributos	Equação
Autocorrelation	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} P(i,j)ij$
Joint Average	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} P(i,j)i$
Cluster Prominence	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j-\mu x-\mu y)^4 p(i,j)$
Cluster Shade	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j-\mu x-\mu y)^3 p(i,j)$
Cluster Tendency	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j-\mu x-\mu y)^2 p(i,j)$
Contrast	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i-j)^2 p(i,j)$
Correlation	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j-\mu x-\mu y)^3 p(i,j)$ $\frac{1}{\sigma x(i)\sigma y(j)}$
Difference Average	$\sum_{k=0}^{N_g-1} K p_{x-y}(K)$
Difference Entropy	$\sum_{k=0}^{N_g - 1} p_{x-y}(K) \log 2(Px - y^{(K)} + \epsilon)$
Difference Variance	$\sum_{k=0}^{N_g-1} (K - DA)^2 p_{x-y}(K)$
Joint Energy	$\sum_{j=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (p(i,j))^2$
Joint Entropy	$\sum_{k=0}^{N_g-1} p_{x-y}(K) \log 2(P_{x-y}^{(K)} + \epsilon)$

 Tabela 2.2:
 Parâmetros calculados pelo descritor GLCM

Informational Measure of Correlation (IMC1)	$\frac{1 - e^{-2(HXY2 - HXY)}}{max(HXHY)}$			
Informational Measure of Correlation (IMC2)	$\frac{1}{\sqrt{1 - e^{-2(HXY2 - HXY)}}}$			
Inverse Difference Moment	$\sum_{k=0}^{Ng-1} \frac{P_{x-y}(K)}{1+K^2}$			
Maximal Correlation Coefficient	$\sqrt{1 - e^{-2(HXY2 - HXY)}}$			
Inverse Difference Moment Normalized	$\sum_{k=0}^{Ng-1} \frac{P_{x-y}(K)}{1 + \frac{K^2}{Ng^2}}$			
Inverse Difference	$\sum_{k=0}^{Ng-1} \frac{p_{x-y}(K)}{1+K}$			
Inverse Difference Normalized	$\sum_{k=0}^{Ng-1} \frac{p_{x-y}(K)}{1+K}$			
Inverse Variance	$\sum_{k=0}^{Ng-1} \frac{p_{x-y}(K)}{K^2}$			
Maximum Probability	max = (P(i,j))			
Sum Average	$\sum_{k=2}^{2Ng} p_{x+y}(K)K$			
Sum Entropy	$\sum_{k=2}^{2Ng} p_{x+y}(K) \log 2(Px + y(K) + \epsilon)$			
Sum of Squares	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu x)^2 P(i, j)$			
ϵ : Valor arbitrariamente peq	ueno $\approx 2 \cdot 2 \times ^{-16}$			
N_g : valores de níveis de intens	sidade na imagem			
P(i, j): Matriz de co-ocorrencia pa	ra um arbitrario $\sigma \in \theta$			
p(i, j): Matriz de co-ocorrencia norm	nalizada igual a $\sum P(i,j)$.			
μ_x : Média da intensidade de ni	vel de cinza em p_x .			
μ_y : Media da intensidade de in σ : Desvio padrão	de p_y .			
σ_x : Desvio padrão	de p_x .			
$n_{i+1}(k)$: $\sum_{j=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} n(i,j)$ onde $i+j$:	k = k sendo $k = 2.3 - 2N$			
$p_{x+y}(k): \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j), \text{ onde } i+j$ $p_{x-y}(k): \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j), \text{ onde } i-j =$	k , sendo $k = 0, 1,, N_a - 1$			
HX: Entropia de p_x sendo, $-\sum_{i=1}^{N}$	$\int_{a=1}^{b} p_x(i) \log_2(p_x(i) + \epsilon)$			
HY: Entropia de p_y sendo, $-\sum_{j=1}^{N_g} p_y(j) \log_2(p_y(j) + \epsilon)$				



Figura 2.9: Representação de matriz 3D com representação de cada voxel. Fonte: Autor.

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

Figura 2.10: Matriz co-ocorrência 3D. Fonte: Autor.

2.3.2 Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)

Como descreve Galloway (1975), o descritor GLRLM, trata-se de um conjunto de pontos colineares de uma imagem, possuindo uma vizinhança de *pixel* associados, ou seja, esta vizinhança possui o mesmo valor de nível de cinza. Assim, resultando no cálculo de frequência da ocorrência desta associação de *pixel*, ao longo de uma determinada direção.

O descritor possui muita semelhança ao GLCM como, por exemplo, dada uma imagem de matriz 4x4, sendo, as linhas, o nível de tons de cinza contendo quatro níveis(0–3) e as colunas o comprimento de máxima execução ao longo de uma direção. Sendo assim, cada célula será preenchida conforme a quantidade de vezes que uma intensidade de tom de cinza aparece ao longo de um comprimento de direção determinada.

A Figura 2.11(a) ilustra um exemplo de relação dos *pixel* orientados em uma vizinhança. Com isso, temos uma matriz de níveis de cinza com a presença de seis números 0, porém, há apenas uma relação de *pixel* idênticos sendo orientado horizontalmente (0°) ,

este valor será preenchido na Figura 2.11(b) em *run length* 2 com valor 1, e seis *pixels* distribuídos aleatoriamente em *run length* 1.

Г∩	1	2	21	Gravilovol	Ru	n len	ght (0º)
	T		5	Glay level	1	2	3	4
1	3	0	0	0	6	1	0	0
	1	Ο	2	1	4	0	0	0
	T	U		2	3	0	0	0
2	0	3	1	3	3	0	0	0
(a)					(b))		

Figura 2.11: Representação matricial GLRLM. (a) Matriz 4x4; (b) Cálculo GLRLM. Fonte: Autor.

As análises das matrizes do GLRLM, se tornam simples em vista de que o número de cálculo necessário é diretamente proporcional aos pontos constituintes da imagem. Por conseguinte, é possível calcular utilizando apenas duas linhas de cada uma das imagens, porém, para as extrações numéricas de textura é possível utilizar formas desenvolvidas por Haralick, Shanmugam et al. (1973) e utilizadas neste trabalho são representadas pela Tabela 2.3 a seguir.

2.3.3 Gray-level Size Zone Matrix (GLSZM)

Segundo Thibault et al. (2009), a homogeneidade de textura advém de grandes áreas constituindo de mesma intensidade, e não apenas de pequenos grupos de *pixels* alocados em diferentes posições. Para considerar corretamente este comportamento homogêneo, uma análise matricial é fundamental, tornando-se o GLSZM, uma ferramenta avançada para análises de texturas.

O descritor oferece uma visão de relação de voxel conectados entre s(i), com níveis específicos de intensidades, tendo como princípio de seus cálculos, grande semelhanças ao descritor GLRLM (Seção 2.3.2). A Figura 2.12(a) ilustra um exemplo de GLSZM, definindo em uma matriz de ixj e a Figura 2.12(b) a matriz de cálculo, sendo os números de linhas (i) o nível de tons de cinza e as colunas (j) o tamanho das áreas. Contudo, analisando a intensidade 1 de *pixel*, nota-se uma distribuição em duas áreas, uma delas com duas repetições e outra com três. Sendo assim estas ocorrências devem ser devidamente preenchidas seguindo a linha de nível do *pixel* e coluna de tamanho da área. O tamanho

Atributos	Equação
Gray Level Non-Uniformity	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{Nr} P(i,j \theta))^2}{\frac{Nr(\theta)^2}{Nr(\theta)^2}}$
	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} D(i,j \theta_j)^2$
Gray Level Non Uniformity Normalized	$\frac{\sum_{i=1}^{N} \left(\sum_{j=1}^{I} I(i, j \mid 0)\right)}{Nr(\theta)}$
Gray Level Variance	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j \theta) (i - \mu)^2$
High Gray Level Run Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{Nr}P(i,j \theta)i^2}{\frac{Nr(\theta)}{Nr(\theta)}}$
Long Run Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j \theta) j^2}{Nr(\theta)}$
Long Run High Gray Level Emphasis	$rac{\sum\limits_{i=1}^{N_g}\sum\limits_{j=1}^{Nr}P(i,j heta)i^2j^2}{Nr(heta)}$
Long Run Low Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)j^2}{i^2}}{\frac{1}{Nr(\theta)}}$
Low Gray Level Run Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i,j \theta)}{i^2}}{\frac{1}{Nr(\theta)}}$
Run Entropy	$-\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_r} P(i,j \theta) \log 2(p(i,j \theta) + \epsilon)$
Run Length Non Uniformity	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j \theta))^2}{Nr(\theta)}$
Run Length Non Uniformity Normalized	$\frac{\sum_{j=1}^{Nr} \sum_{i=1}^{Ng} P(i,j \theta))^2}{\frac{Nr(\theta)^2}{Nr(\theta)^2}}$

 Tabela 2.3:
 Parâmetros de cálculo de descritor GLRLM

Run Percentage	$\frac{Nr(\theta)}{Np}$					
Run Variance	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i,j \theta)}{j^2}$					
Short Run Emphasis	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i,j \theta)(j-\mu)^2$					
Short Run High Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i,j \theta)i^2}{j^2}}{Nr\theta}$					
Short Run Low Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i,j \theta)i^2}{i^2j^2}}{Nr\theta}$					
N_a : Número de valores discretos de intensidade da imagem						
N_r : Número de tiragens discretas da imagem						
N_p : Número de voxels da imagem						
$N_r(\theta)$: Número de ocorrência ao longo da imagem em angulo θ						
$P(i, j \theta)$: Matriz de comprimento de uma direção arbitraria θ						
$p(i, j \theta)$: sendo a matriz de comprimento normalizada igual a $\frac{P(i, j \theta)}{N_r(\theta)}$						

da largura da matriz vária conforme a frequência de semelhanças de *pixel*, ou seja, quanto maior for a homogeneidade de intensidade de área, maior será a largura da matriz.

Г1	3	4	31	Graviloval	Size zone		
	0	- -	0	Gray level	1	2	3
1	3	Z	2	1	0	1	1
Δ	3	1	2	2	1	0	1
Т	5	T	2	3	2	0	1
L2	1	1	3]	4	2	0	0
(a)					(b)		

Figura 2.12: Representação matricial GLSZM. (a) Matriz 4x4; (b) Calculo GLSZM Fonte: Autor.

Neste trabalho, os algoritmos utilizaram as seguintes métricas representadas pela Tabela 2.4:

2.3.4 Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)

O NGTDM se caracteriza por ser uma matriz de dependência de *pixel* em uma janela. A matriz tem por sua representação o nível de cinza de qualquer *pixel*, posicionados em f(k, l) e *i* sendo a intensidade específica de cada *pixel* (TURKSON et
Atributos	Equação		
Gray Level Non Uniformity (GLN)	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_s} P(i,j))^2}{Nz}$		
Gray Level Non Uniformity Normalized	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_s} P(i,j))^2}{N_z^2}$		
Gray Level Variance	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j)(i-\mu)^2$		
High Gray Level Zone Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j)i^2}{N_z}$		
Large Area Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j)j^2}{Nz}$		
Large Area High Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j) i^2 j^2}{N_z}$		
Large Area Low Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)j^2}{i^2}}{N_z}$		
Low Gray Level Zone Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{\tilde{N}_s} \frac{P(i,j)}{i^2}}{N_z}$		
Size Zone Non Uniformity	$\frac{\sum_{j=1}^{Ns} (\sum_{i=1}^{N_g^2} P(i,j))^2}{Nz}$		
Size Zone Non Uniformity Normalized	$\frac{\sum_{j=1}^{N_s} (\sum_{i=1}^{N_g} P(i,j))^2}{N^2}$		
Small Area Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)}{j^2}}{N_z}$		
Small Area High Gray Level Emphasis	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)i^2}{j^2}}{\frac{N_Z}{N_Z}}$		
Zone Entropy	$-\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} p(i,j) \log_2(p(i,j) + \epsilon)$		
Zone Percentage	$\frac{N_z}{N_p}$		
Zone Varian	$\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} p(i,j)(j-\mu^2)$		
N_g : Valores discretos de intensidades da imagem			
\tilde{N}_s : Número de tamanhos discretos da imagem			
N_p : Número de voxel na imagem			
N_z :Número de zonas de cada ROI sendo			
P(i, j): Matriz de zona de tamanho			
p(i, j): Matriz de zona de tamanho normalizada			

 Tabela 2.4:
 Parâmetros de cálculo de descritor GLSZM

al., 2021). Sobre a vizinhança central é calculada a média de valores de tons de cinza (\overline{A}) , excluindo a região de (k, l).

$$\overline{A}_{i} = \overline{A}(k, l) = \frac{1}{W - 1} \sum_{m = -d}^{d} \sum_{n = -d}^{d} f(k + m, l + n)$$
(2.8)

sendo:

d = Tamanho da vizinhança de pixel $W = (2d + 1)^2$

Logo, a soma das diferenças de níveis de cinza s(i) é expressada abaixo:

$$s(i) = \begin{cases} \sum |i - A_i| = \text{para } i \in N_i \text{ se } N_i \neq 0 \\ 0 = \text{ caso contrário} \end{cases}$$
(2.9)

sendo:

 $N_i = Conjunto de pixel com os níveis de cinza, exceto as regiões de tamanho (d)$

Na Figura 2.13 (a) é ilustrado um exemplo, considerando uma imagem de matriz 5x5, com a distância d = 1, o algoritmo resulta em sua vizinhança de *pixel* central (3x3) excluindo *pixels* das extremidades apresentado na Figura 2.13 (b).

<u>۲</u> 1	1	4	3	ן1	Г	1	1	4	3	ן1
3	4	0	1	1		3	4	0	1	1
5	4	2	2	2		5	4	2	2	2
2	1	1	4	4		2	1	1	4	4
L ₀	2	2	5	1	L	0	2	2	5	$1^{ m J}$
		(a)						(b)		

Figura 2.13: Representação matricial NGTDM. (a) Matriz 5x5 tons de cinza; (b) Vizinhança de *pixel* central. Fonte: Autor.

Na região destacada encontram-se dois pixel com intensidade i = 2 ilustrado na Figura 2.14:

i	s(i)
0	2.75
1	4.125
2	0.250
3	0.000
4	4.875

Figura 2.14: Cálculo NGTDM. Fonte: Autor.

Neste trabalho, as técnicas utilizaram as seguintes métricas representadas pela Tabela 2.5:

Atributos	Equação		
Busyness	$\frac{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} ip_i - jp_j }, \text{ sendo } p_i \neq 0, p_j \neq 0$		
Coarseness	$rac{1}{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i}$		
Complexity	$\frac{1}{N_{v,p}} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i-j \frac{p_i + p_j s_j}{p_i + p_j}$, onde $p_i \neq 0, p_j \neq 0$		
Contrast	$ (\frac{1}{N_{g,p}(N_{g,p}-1)}\sum_{i=1}^{N_g}\sum_{j=1}^{N_g}p_ip_j(i-j)^2(\frac{1}{N_{v,p}}\sum_{i=1}^{N_g}s_i) $		
Strength $\frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (p_i + p_j)(i-j)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} s_i}$			
N_g : Valor discreto de níveis de cinza.			
p_i : Probabilidade de nível de cinza igual a $\frac{n_i}{N_r}$.			
$N_{g,p}$: Valor de níveis de cinza, sendo $p_i \neq 0$			
n_i : Número de <i>voxel</i> .			
$N_{v,p}$: Número de <i>voxel</i> de região valida			

Tabela 2.5: Parâmetros de cálculo de descritor NGTDM

2.4 Imagens Médicas

Existem vários tipos de exames que trabalham com capturas de imagens médicas, como por exemplo: Raio-X, Ressonância Magnética (RM), Tomografia por Emissão de Positron (PET). Nesta seção abordaremos os métodos de aquisições de RM e RMf, sendo a principal modalidade deste trabalho, bem como seu funcionamento, suas utilizações e ponderações. Para aplicar PDI na área médica é imprescindível o conhecimento das modalidades de aquisições de imagens médicas.

2.4.1 Ressonância Magnética

O funcionamento de ressonância magnética (RM) é atribuído a uma relação entre o átomo e um campo magnético externo. Quando o átomo é excitado em conjunto com a ação deste campo, ao liberar o estímulo, as partículas passam a conter um movimento angular ou *spin* ilustrado na Figura 2.15 (a). Este processo ocasiona um movimento de precessão sob um campo magnético externo (B) e eixo longitudinal (z) em mesma direção e sentido que B. Este movimento parecido com o formato de ampulheta, tem como particularidade os movimentos dos prótons, pois, estes não se alinham ao longo do eixo gravitacional (Y_g) e sim ao redor do eixo, se agrupando em duas áreas: A_1 movimentos paralelos, região com baixa energia e A_2 Movimentos antiparalelos, região com alta energia (MAZZOLA, 2009). Na Figura 2.15(b) é ilustrado o movimento de precessão.

Para que a imagem seja adquirida através de RM, haverá uma relação entre campo magnético e átomo, tendo como principal, os átomos de hidrogênio (cerca de 10% do peso corporal) (MAZZOLA, 2009).



Figura 2.15: Comportamento dos átomos em um campo eletromagnético; (a) Movimento de *spin*; (b) Movimento de precessão. Fonte: Adaptado de (HAGE; IWASAKI, 2009).

A Figura 2.16 ilustra o principal equipamento de RM, constituídos de uma área cilíndrica denominada de Magneto, no qual é gerado um campo magnético. Na entrada desta câmara, o paciente fica exposto a ação deste fluxo, que pode possuir diferentes níveis de força magnética. Este campo magnético fará com que os prótons de hidrogênio se orientem de acordo com a direção do campo aplicado, desta forma se direcionando em dois caminhos de energia, sendo eles: nível de baixa energia (alinhamento paralelo ao campo em direção ao norte magnético) e nível de alta energia (antiparalela a este campo em direção ao sul magnético).



Figura 2.16: Representação do Magneto. Fonte: Mafra (MAFRA, 2016).

Entendendo assim o alinhamento dos *spins* é preciso dar um pulso de radiofrequência através das bobinas de cabeça do magneto, que causará uma perturbação do alinhamento dos *spins* em vários ângulos, e logo após que o pulso é retirado os mesmos retornam a sua organização, liberando energia eletromagnética que será captada pela antena e consequentemente formando a imagem.

Em complementação as modalidades de RM, é importante o entendimento da configuração de ponderações que irão determinar o resultado final destas imagens. algumas ponderações vistas neste trabalho, são: i) T1; ii) T2. Cada ponderação é utilizada para se adequar as necessidades de cada análise. Sendo assim é importante salientar para estas escolhas de ponderações, que tecidos lesionados possuem uma maior presença de liquido do que um tecido normal. O conceito das ponderações citadas neste trabalho são:

T1 (Relaxação Horizontal) - nesta ponderação as ondas de RF incidem em 90° com átomo de hidrogênio. Em imagem de ponderação T1, cada região será representada por uma intensidade de sinal que fará alterações na coloração, como: i) Tecidos de gorduras, são representadas pela cor branca por conta do hiper sinal; ii) Músculos, recebem sinais de intensidades médias, sendo de coloração cinza; iii) Fluidos, os sinais serão baixos, tendo como coloração preta (WELLS et al., 2018). A Figura 2.17 ilustra a representação axial em T1, enfatizando a região central do cérebro sendo a região do ventrículo recebendo uma coloração escura devido ao baixo sinal por se tratar de uma área com a presença de líquido.

2.4. IMAGENS MÉDICAS



Figura 2.17: Representação axial de ponderação em T1 Fonte: Autor. Aquisição NTU.

T2 (Relaxação Transversal) - nesta ponderação, as ondas de RF incidem em 180° com átomo de hidrogênio. Ao contrário de imagens em T1, os tecidos de gordura em ponderação T2 possuem intensidade de sinal inferior, tornando-os mais escuros no imageamento, enquanto o líquido recebem hiper sinal, sendo representado por coloração branca (WELLS et al., 2018). A Figura 2.18 ilustra a representação axial em T2, no qual a diferença mais evidente em relação a T1 é a intensidade de sinal do ventrículo, localizado no centro da imagem.



Figura 2.18: Representação axial de ponderação em T2 Fonte: Autor.

Seguindo esta mesma linha de funcionamento, é importante citar outro método muito utilizado para análises de imagens médicas. Sendo esta, imagens de ressonância magnética funcional.

 $RMf \ (Ressonância \ Magnética \ funcional) \longrightarrow esta \ modalidade \ permite \ a \ exploração \ de \ funções \ cerebrais \ como: \ memória, \ linguagem \ e \ conjuntos \ de \ atividades \ psicofísicas$

como: execução de movimentos e a facilidade em detectar alterações no fluxo de oxigenação sanguínea. As estimulações ocorridas no cérebro como resposta as atividades neurais, são analisadas através da técnica conhecida como contraste de BOLD *(Blood Oxygen Level Dependent)*.

Os efeitos do contraste de BOLD, são analisados através de alterações em duas etapas: i) período de ativação: etapa em que o paciente realiza uma determinada atividade com a duração de 8s. Este tempo é para que não se resulte em cansaço na realização proposta; ii) período de repouso: etapa de respostas hemodinâmicas. O processo é repetido diversas vezes, para obter um nível de contraste suficiente para comparar o sinal funcional com as alterações de ativação e repouso, formando um paradigma em bloco ilustrado na Figura 2.19 (NUNES, P. R.; TECELÃO; NUNES, R. G., 2014).



Activação Repouso Activação Repouso ("ON") ("OFF") ("ON") ("OFF")

Figura 2.19: Paradigma do Efeito BOLD Fonte: (NUNES, P. R.; TECELÃO; NUNES, R. G., 2014).

Os efeitos *BOLD* são medidos utilizando sequências ponderadas de valores aproximados ao T2 da substância cinzenta, sendo de grande importância a escolha adequada, pois, possibilita um aumento da sensibilidade de atividade neuronal. Para uma escolha adequada deve-se evitar a utilização de um tempo de eco curto (TE - Tempo medido entre o pulso inicial RF e a leitura do sinal) causando alterações não significativas nas curvas de caimento entre um comportamento de ativação e repouso, ocasionando em uma redução de contraste de *BOLD*. Com a utilização do TE longo, os sinais de estimulações podem não serem apresentados de maneira adequada (NUNES, P. R.; TECELÃO; NUNES, R. G., 2014). Contudo, o resultado final serão imagens onde o destaque e as análises se dão através de sinais de regiões que estão sendo estimuladas, seja por sentidos motores, emocionais ou visuais, não importando a estrutura do cérebro (Figura 2.20).



Figura 2.20: Representação de Imagem em RMf. Fonte: Autor. Aquisição: *National Taiwan University*.

2.4.2 Projeções de slices

Há três tipos de perspectivas de planos anatômicos a se trabalhar nas capturas de imagens, são eles: *Axial, Coronal e Sagital* ilustrado pela Figura 2.21).



Figura 2.21: Tipos de slices - (a) Axial; (b) Coronal; (c) Sagital. Fonte: Autor.

Na literatura, normalmente, utilizam-se as imagens axiais para segmentação, devido a melhor representação e mapeamento do cérebro, o que neste trabalho seguirá com a mesma escolha de slices. Para melhor entendimento sobre o plano axial cerebral, é importante entender quais regiões serão captadas neste corte. A Figura 2.22 ilustra o mapeamento de slice axial destacando áreas como, pele, matéria branca, matéria cinzenta, matéria cinzenta profunda e Meninge + Crânio, para que assim facilite no momento das análises.



Figura 2.22: Mapeamento do cérebro. Fonte: Autor.

Através deste mapeamento detalhado de perspectiva axial, o processo de segmentação é facilitado para o entendimento e destaque de possíveis regiões comprometidas, filtrando sua área de busca por deformações, tumores e demais patologias (COLELLA, 2017).

2.4.3 Análises de Imagens Médicas

Assim como foi abordado na Seção 2.4 em relação às técnicas de captura, as imagens médicas são criadas a partir de interações entre energias eletromagnéticas, com tecidos e órgãos. Quando se trata de imageamento cerebral, é importante um entendimento estrutural que difere muitas vezes de imagens naturais. De forma geral, as imagens são constituídas por resoluções de 8 bits, por canal de codificação RGB (Red, Green, Blue). Na área médica esta codificação é realizada através de medidas físicas, sendo, a resolução de contraste referente a quantidade de tons de cinza da imagem variando entre 0 a 255, respectivamente as cores preto e branco (SILVA; PATROCÍNIO; SCHIABEL, 2019).

Com o passar do tempo e o avanço das tecnologias, as imagens médicas receberam codificações de 16 bits e um aumento na resolução espacial. Desta forma, quanto maior o tamanho da resolução, maior é a qualidade de detalhes da imagem. Duas definições de imagens neste contexto se tornam importantes, sendo elas:

RAW — trata-se de dados originais de saída de uma imagem que não são submetidas a nenhum tipo de processamento. Na área médica, por exemplo, em captura por raio-X as imagens RAW são criadas diretamente da atenuação dos feixes de banda x, possuindo a totalidade de dados do arquivo, geralmente entre 12 e 14 bits. Sendo assim as imagens RAW são conhecidas como imagem para processamento. Imagem processada — É resultante de técnicas aplicadas as imagens de entrada como Raw, da qual passará por técnicas, advindas de PDI, com objetivo de melhorias, realces e remoção de ruídos, para que sejam apresentadas ao profissional da saúde que dará procedimento as análises.

A Figura 2.23 (a), ilustra um modelo de imagem no formato RAW em seguida o resultado do arquivo processado que demonstra a remoção de ruído e um melhor realce de detalhe é demonstrada na Figura 2.23 (b).



Figura 2.23: Tipos de imagens médicas - (a) Imagem Raw; (b) Imagem Processada. Fonte: Autor.

As imagens de formato RAW, não são necessariamente consideradas de baixa qualidade. Esta característica é diretamente relacionada ao modo de aquisição de imagens em que o paciente será submetido. Sua importância está relacionada ao fato de iniciar os processamentos adequados de tratamento de imagens. Existem duas etapas intermediárias: *i) pré — processamento*, processo de correção, onde o foco será o tratamento dos dados originais da imagem, fazendo ajustes de *pixels*, calibração da imagem e correções de possíveis distorções geométricas e remoção de ruídos; *ii) pós processamento* — nesta etapa são utilizadas técnicas de restauração de contornos, equalização periféricas e melhorias de contrastes e brilho. A Figura 2.24 ilustra o fluxo de conversão de imagem no formato RAW.



Figura 2.24: Etapas de conversão de imagem RAW para processada. Fonte: Autor.

2.4.4 FreeSurfer

O freeSurfer foi desenvolvido pelo laboratório de neuroimagens computacionais de Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging², tendo como objetivo analisar dados de imagens de ressonância magnética estrutural e funcional. O software realiza segmentações anatômicas, desde a superfície cortical até as regiões da substância cinzenta profunda.

O processo do *freesurfer* é divido em quatro etapas ilustrado pela Figura 2.25.



Figura 2.25: Etapas de processos do *freesurfer*. Fonte: Autor.

i) processamento de *slices* de RM: O *freesurfer* recebe como dado de entrada, imagens ponderadas em T1 para serem corrigidas através de normalizações e correções de contrastes para aumentar o detalhamento da matéria branca e o reconhecimento de matéria cinzenta das *slices*.

Nesta etapa de processamento é realizado a remoção do crânio utilizando conceitos de limiarização, separando objeto e fundo (fundamentos de limiarização são explicados na seção 2.2.3) e *watershed* utilizando uma taxa de inundação com objetivo de segmentar área de interesse (fundamentos de *watershed* explicados na seção 2.2.2).

Para delimitar as regiões do crânio e do cérebro para a remoção, é atribuído um limiar T padrão de 25%. Este limiar, pode ser ajustado conforme a necessidade de análise, em que, valores de T>25% são definidos para uma maior inundação em busca de manter uma maior área do cérebro, consequentemente valores de T<25% irá manter uma maior área do crânio (FSTUTORIAL, 2014). A Figura 2.26 ilustra o resultado da etapa de remoção do crânio.

²https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki



Figura 2.26: representações do crânio/cérebro via Freesurfer; (a) Imagem original; (b) Remoção do crânio. Fonte: Autor

ii) Conversão do volume: após o processo de remoção do crânio, é iniciado o processo de rotulação. O *freesurfer* utiliza um conceito único de conversão do volume de *voxels* em malhas de três dimensões. Sendo, os pontos das malhas correspondentes aos vértices, e as arestas sendo representações das linhas que os conectam, realizando a construção das áreas corticais, ilustrado na Figura 2.27(a). Em seguida é feita a conversão do volume do cérebro trazendo em um modelo 3D, onde os vales entre as regiões cerebrais serão preenchidas visto pela Figura 2.27(b).



Figura 2.27: Conversão do volume via *freesurfer*; (a) Construção das áreas corticais; (b) Volume convertido de um vórtex 3D. Fonte: Autor

iii) Estruturas infladas: nesta etapa o volume cerebral será inflado como ilustra na Figura 2.28(a) e registrada em um modelo esférico visto pela Figura 2.28(b).

Esta nova estrutura é utilizada para a realização do registro das regiões anatômicas. Pois, para a detecção da similaridade entre regiões é recomendado trabalhar com superfícies homogêneas, tornando as informações de regiões extraídas, mais precisas. Este registro com base na superfície, permite um alinhamento mais preciso entre o giro principal



Figura 2.28: Regiões infladas via *freesurfer*; (a) Cérebro Inflado ; (b) Esfera Cerebral. Fonte: Autor

e o sulco, destacando as regiões corticais do molde mapeadas e ajustadas para pequenas variações na anatomia do indivíduo.

iv) Segmentação: nesta última etapa o cérebro passará por um processo de parcelamento de regiões corticais sendo rotuladas em áreas distintas e aplicando o processo de registro *standard*. O registro é realizado através da construção de uma matriz linear que fará o mapeamento dos dados estruturais do indivíduo e alinhando com um template pré-existente (i.e., atlas) conforme ilustrado na Figura 2.29 (a). A rotulação também é construída em regiões subcorticais ilustrado na Figura 2.29 (b) através da sobreposição de um atlas de regiões anatômicas.



Figura 2.29: Segmentação do volume via *freesurfer*; (a) Representação do Atlas ; (b) Segmentação de estrutura subcortical.

2.5 Classificação de Imagens

O processo de classificação analisa padrões de características extraídas, fazendo um mapeamento de conjuntos de objetos considerados semelhantes, e separando-os em classes. Por exemplo, um conjunto (S) formado por $S = \{a_1, b_1, a_2, b_2, a_3, b_3\}$, serão classificados por níveis de semelhanças, rotuladas e separadas em duas classes específicas $A \in B$. Logo temos que: $A = \{a_1, a_2, a_3\} \in B = \{b_1, b_2, b_3\}$ (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

Ao se trabalhar com algoritmos de aprendizagem de máquinas, é importante o entendimento dos modelos de aprendizagem. Os modelos se dividem em dois grupos: aprendizagem supervisionada e aprendizagem não supervisionada. Neste trabalho foi utilizada algoritmos de aprendizagem supervisionada sendo explicado a seguir.

Aprendizagem supervisionada - Classificação de classes previamente definidas. Através de uma etapa precedente a classificação, denominada, treinamento de um conjunto já identificado, formado pelas descrições das propriedades dos objetos e a classe que pertencem (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

Na Figura 2.30 ilustra um exemplo que constitui em duas imagens de entrada (Cientista Erwin schrodinger(a); gato(b)). Cada imagem possui seus devidos pesos (W1, W2) que iniciará o processo de extração de características entre elas, como, por exemplo, cores e estruturas. Um supervisor receberá os dados, e os analisará criando um algoritmo de treinamento, para que ao final, o modelo seja aprendido. É importante enfatizar que este modelo aprendido trata-se dos pesos.



Figura 2.30: Exemplo de aprendizado supervisionado. Fonte: Autor

Aprendizagem não supervisionada - esta aprendizagem não possui classes previamente definidas. A Figura 2.31 ilustra o agrupamento se definindo automaticamente através das amostras (associação ou agrupamento) a serem rotuladas, necessitando de análise para determinar o significado dos padrões encontrados.



Figura 2.31: Exemplo de aprendizado não supervisionado por agrupamento. Fonte: Autor.

2.5.1 Support Vector Machines (SVM)

O Support Vector Machine consiste em algoritmo computacional de aprendizado supervisionado, utilizado para a classificação de objetos através de rotulação, buscando uma maior precisão de dados com a diminuição dos erros. O classificador segue três processos importantes, sendo eles: i) Separação por Hiperplano; ii) Análise de maximização de margem; iii) Função kernel (KAO, 2008).

A medida de capacidade do SVM corresponde à separação dos dados e à rotulação com a construção de um hiperplano, aumentando ao máximo sua distância linear, definindo a chamada *Margem máxima de hiperplano*. Ao mesmo tempo, em que a margem é maximizada, o classificador precisa diminuir as hipóteses de dados a serem classificados como grupos errados. Contudo, existem análises que só são possíveis através de mapeamento não linear (FENG et al., 2016). A fórmula seguinte representa a construção do hiperplano:

$$(w \cdot x) + b = 0 \tag{2.10}$$

sendo, x e w vetores.

Logo, utilizando (x_i, y_i) para denotar uma amostra de treinamento, onde $x_i \subset \mathbb{R}^d$ (com *d* sendo a dimensão de x_i) e $y_i \subset \{-1, +1\}$ sendo a classificação de resultado do vetor x_i (FENG et al., 2016).

A condição da separação do hiperplano em duas classes é satisfeita na Eq. 2.11 a seguir:

$$y_i[(w/x_i) + b] - 1 \ge 0, i = 1, 2, \dots n$$
(2.11)

A Figura 2.32 ilustra o conceito da construção inicial de hiperplanos A, B, C.



Figura 2.32: Comportamento do SVM em construção de hiperplano. Fonte: Adaptado de (KAO, 2008).

O SVM escolherá o hiperplano segundo a maior distância entre os grupos e este plano. Para evitar que um dado seja classificado errado esta margem deverá ser maximizada (Eq 2.12 e 2.13).

$$\phi(w) = \frac{1}{2} ||w||^2 = \frac{1}{2} (w \cdot w) \tag{2.12}$$

$$\sum_{i=1}^{n} = y_i \times a_i^0(x \cdot x_i) + b = 0$$
(2.13)

sendo a_i^0 é um multiplicador de Lagrange

Após a construção adequada e ajustes do hiperplano, o SVM precisa distinguir os tipos de amostras a serem analisadas. Este processo é representado pela Eq. 2.14.

$$I(\mathbf{x}) = sgn(\sum_{i=1}^{n} u_i a_i^0 (x \cdot x_i) + b)$$
(2.14)

Um último fator de importância para a finalização das análises do classificador, é a função *kernel*. Esta visa ajustar os dados de entradas para o que for necessário, ou seja, para problemas que não são linearmente separáveis em espaços de baixa dimensão, o SVM converte para espaços de alta dimensão, tornando assim a função divisível. Um kernel tem como definição $K(x, y) = \phi(x) \cdot \phi(y)$ sendo ϕ fator de mapeamento entre um vetor de baixa dimensão (x) e um vetor de alta dimensão (y) (FENG et al., 2016).

A Figura 2.33 representa o processo de maximização de margem para que a escolha do hiperplano adequado tenha a distancia equidistantes entre uma classe e outra, de modo a evitar a classificação de dados errados entre duas classes e o kernel linear.



Figura 2.33: Divisão através do hiperplano com margem maximizada. Fonte: Adaptado de (KAO, 2008).

Existem casos onde os dados não são linearmente separáveis, tendo que aplicar o que é denominado de truque de *kernel*. Diferentes funções podem ser empregadas para separar os dados no SVM, algumas destas funções foram utilizadas de modo entender o melhor comportamento, sendo elas: i) linear (ilustrado no exemplo anterior); ii) Polinomial e iii) sigmoide.

2.5.2 Naive Bayes (NB)

O classificador *Naive Bayes* trata-se de uma aprendizagem supervisionada, um classificador probabilístico, que se utiliza de fundamentos do teorema de *Bayes*.

Se considerarmos um vetor de dados sendo $X = (x_1, x_2, x_3...x_n)$ e um conjunto de toda classe pré definida como $\omega = (\omega_1, \omega_2, \omega_3...\omega_n)$, logo a probabilidade de que um vetor x seja pertencente a uma classe ω é definida $P(w_i|X)$. Esta definição é representada pela Eq 2.15, onde $P(X|w_i)$ trata-se da verossimilhança da probabilidade de uma classe ω gerar dados contidos em um vetor X, $P(w_i)$ a probabilidade da ocorrência de uma classe de modo incondicional ou *apriori*. Cada elemento deve ser analisado de forma independente, tornando esta, uma particularidade do classificador (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

$$P(w_i|X) = \frac{P(X|w_i)P(w_i)}{P(X)}.$$
(2.15)

Contudo, tendo como método de decisão uma comparação de probabilidades com a seguinte representação Eq. 2.16.

$$P(w_i|X) > P(w_j|X). \tag{2.16}$$

Sendo j = (1, 2, 3...n) com $i \neq j$

Nesta representação Eq. 2.16 temos que a maior probabilidade é de que o vetor X seja pertencente a uma classe w_i . Considerando estas análises, o fator de classe $\omega = (\omega_1, \omega_2, \omega_3...\omega_n)$ torna-se constante, podendo ser simplificada através da Eq. 2.17

$$Y = argmax_{wi}P(w_i)P(X|w_i)$$
(2.17)

Porém existem duas formas de executar a classificação através da Eq 2.17, sendo elas:

i) utilizando um número específico de amostras a serem trabalhadas $\#\{Y = w_i\}$ é representada pela Eq.2.18 a seguir.

$$P(Y = w_i) = \frac{\#\{Y = w_i\}}{\sum_{j=1}^m \#\{Y = w_j\}}$$
(2.18)

 ii) função de dependência condicional entre elementos, sem a necessidade de estimar parâmetros a serem trabalhados através da Eq.2.19 a seguir.

$$P(X|w_i) = \prod_{i=1}^{l} P(X_i = x_i | Y = w_j)$$
(2.19)

Após a dependência condicional, em cada elemento deverá ser aplicado um parâmetro estimado, denotando números de amostras a ser atribuídas a cada classe utilizando a Eq 2.20 a seguir, sendo $\#\{X_i = x_i \land Y = \omega_j\}$ o número de amostras de um conjunto de treinamento pertencente a uma classe ω .

$$P(X_i = x_i | Y = \omega_j) = \frac{\#\{X_i = x_i \land Y = \omega_j\}}{\#\{Y = \omega_j\}}$$
(2.20)

A Figura 2.34 ilustra o comportamento da classificação do Naive Bayes, tendo como parâmetro informações de vetor X (quadrado, triângulo, círculo) uma classe ω e a probabilidade de classificação correta de cada fórmula, representada por $P(X|\omega)$.



Figura 2.34: Classificação via *Naive Bayes*. Fonte: Autor.

Além disso, é muito comum na literatura a aplicação ser realizada utilizando os dados normalizados ao invés dos dados brutos, assim evitando valores em escalas diferentes para comparação. Dentre eles, a normalização via *z-score* vem se mostrando bastante

eficiente em manter padronizados e conforme a média e o desvio padrão do conjunto de amostra (HOLMES; ILLOWSKY; DEAN, 2018).

A normalização é dada pela Eq. 2.21 a seguir.

$$Z = \frac{(x-\mu)}{\sigma} \tag{2.21}$$

sendo:

 $x = Medição \ observada$

 $\mu = M \acute{e} dia da população.$

 σ = Desvio padrão da população

Logo, a equação expressa através da variável Z, a quantidade de desvios de um determinado valor de x estão longe da média.

A representação será uma distribuição normal com os valores do centro sendo maiores e o comportamento simétrico nas laterais, segundo a Figura 2.35.



Figura 2.35: Comportamento de distribuição normal. Fonte: Adaptado de (HOLMES; ILLOWSKY; DEAN, 2018).

A distribuição normal ou *z-score* fará a normalização de dados de modo a facilitar a separação de valores mais significativos.

A Figura 2.36 ilustra o comportamento gráfico de dados de distribuição aleatória em uma distribuição normalizada.



Figura 2.36: Transformação de dados em distribuição normal. (a) Distribuição aleatória com pico a direita; (b) Distribuição normal Fonte: Adaptado de (HOLMES; ILLOWSKY; DEAN, 2018).

2.6 Voto Majoritário - Ensemble

O voto majoritário é iniciado após o classificador ter sido treinado e suas respostas terem sido preditas. O método simula uma eleição que combina a previsão de diferentes classificadores. Portanto, o método considera as previsões que mais se sobressaem em cada cenário, assim o processo tem como aprendizagem não apenas um, mas sim um conjunto de classificadores, pois ele analisa uma hipótese de cada modelo e retorna em uma hipótese coletiva (BRAMER, 2013)

A Tabela 2.6 descreve cenários hipotéticos e suas correspondentes respostas através do voto majoritário. No exemplo, temos um conjunto de quatro cenários, onde cada cenário apresenta um classificador $(C_1; C_2; C_3)$ com os respectivos valores de predições entre 0 e 1 e os valores escolhidos pelo voto majoritário é representado na coluna Ensemble.

C_1	C_2	C_3	Ensemble
1	0	0	0
0	1	1	1
0	0	1	0
1	1	0	1

Tabela 2.6: Exemplo de votação majoritário ensemble.Fonte: Autor.

Capítulo 3

Trabalhos Relacionados

O levantamento de trabalhos relacionados objetivou reunir estudos publicados em base de dados científicas e, através destes, formar uma representação do estado-daarte, destacando seus avanços e diferentes metodologias propostas pelos autores. Estes trabalhos foram identificados por meio de uma revisão sistemática.

A revisão sistemática é utilizada a fim de facilitar o levantamento científico e através destes, realizar uma avaliação crítica sobre a área.

3.1 Protocolo da revisão sistemática

O modelo de revisão sistemática proposto por Kitchenham e Charters (2007) norteou a elaboração da revisão sistemática deste trabalho. Este modelo é baseado em três "pilares", sendo: i) Planejamento; ii) Condução; e iii) Análise de resultados.

Procuramos focar em demonstrar a necessidade de elaboração deste trabalho, e sua importância no estado da arte, através de um protocolo que deverá ser seguido com atenção. Esta revisão sistemática pretende responder as seguintes questões: i) Quais são as modalidades de imageamento usadas para avaliar a Síndrome de Tourette? ii) Quais são as técnicas computacionais utilizadas para analisar imagens de indivíduos com ST? iii) Existem *datasets* públicos? iv) Quais regiões estão mais associadas a Síndrome de Tourette? v) Quais são os *gaps* da área? Portanto, para o levantamento bibliográfico foi considerado através de palavras-chave e suas variações. Para isto a seguinte query de busca foi elaborada: *query de busca (QB)*: $QB = (Tourette Syndrome^* and (Magnetic resonance imaging, or, PET, or, DTI) and DPI or feature extractor and svm)$

O passo seguinte refere-se há um refinamento da revisão sistemática, baseado na aplicação de filtros que objetivavam selecionar os trabalhos mais correlacionados com a dissertação proposta.

Ao todo, trinta e três trabalhos foram recuperados no decorrer da busca inicial, partindo da *query* proposta na etapa de planejamento. Cinco bases de dados foram utilizadas: Pubmed, Scielo, IEEE, Wiley Online Library e SPIE.

A tabela 3.1 contém os trabalhos recuperados inicialmente em cada base de dados. Trabalhos relacionados à revisão do tema não foram considerados para análise. A leitura do título e resumo foram primordiais para a primeira filtragem. Os resumos que relacionavam outros problemas neurológicos em comorbidade com a ST não foram considerados. Além disso, artigos que não focavam em imageamento médico (*i.e.* focando completamente em análise comportamental), indisponibilidade de acesso ou artigos duplicados também foram descartados. Ao todo, foram excluídos vinte trabalhos. Por fim,

Dataset	Levantamento inicial	Selecionados
Pubmed	21	12
IEEE	3	0
Scielo	3	0
Wiley Online Library	3	0
SPIE	3	1
Total	33	13

 Tabela 3.1:
 Número de artigos selecionados inicialmente.

foram mantidos treze artigos, dos quais serão analisados em detalhes na próxima seção.

3.2 Análise de Trabalhos Selecionados

O objetivo desta seção é realizar uma representação da organização dos trabalhos levantados, apresentando o banco de dados dos quais foram extraídos, quantidade de artigos por países e métricas utilizadas (Tabela 3.2).

Imagens analisadas por Diffusion Tensor Imaging

O método *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) é utilizado para caracterizar as alterações microestruturais, ou as variações que acontecem através de tratamento ou neu-

Artigos	Modalidades	Dataset	País
(GREENE et al., 2016a)	RM	PUBMED	EUA
(GREENE et al., 2016b)	RM	PUBMED	EUA
(JOHNSON et al., 2019)	RM/DBS	PUBMED	EUA
(PETERSON, B. et al., 1998)	RM	PUBMED	EUA
(TINAZ et al., 2015)	RM	PUBMED	EUA
(BASTIAN et al., 2014)	DTI	PUBMED	Alemanha
(NEUNER et al., 2014)	RM	PUBMED	Alemanha
(MÜLLER-VAHL, 2009)	RM	PUBMED	Alemanha
(YONGHUA, 2014)	RM/PET	PUBMED	China
(HONGWEI et al., 2016)	DTI	SPIE	China
(STEEVES et al., 2010)	PET	PUBMED	Canada
(MUELLNER et al., 2015)	DTI	PUBMED	França
(KAWOHL, 2009)	RM	PUBMED	Suíça

Tabela 3.2: Artigos selecionados para o trabalho.

ropatologias, tornando este método eficiente por sua sensibilidade em captar mudanças celulares e microestruturais (ALEXANDER et al., 2007).

Segundo Muellner et al. (2015) os pacientes apresentaram diferenças na formação cortical no desenvolvimento cerebral. Esta afirmação foi obtida através de estudos de neuroimagens comparando à profundidade sulcal, a abertura, o comprimento e a substância cinzenta de 52 pacientes portadores de ST e 52 de um grupo de controle. Com o auxílio do *software BrainVisa*, os sulcos corticais foram reconstruídos e identificados em todo o cérebro, mantendo uma concentração maior no lobo frontal, parietal e temporal, demonstrando alterações em análises via imageamento. Contudo, comprova-se através deste estudo que a ST causa alterações em regiões do córtex frontal, especificamente no giro cerebral. Os autores propuseram a utilização de imageamento por DTI, em vista de que há um número limitado de pesquisa com DTI objetivando a identificação de mudanças micro-estruturais na substância branca. Até então os estudos com DTI para análise da ST eram feitos apenas em crianças, porém Muellner et al. (2015) realizou seus experimentos com adultos e idosos. Com isso chegaram à conclusão que os tiques estão sempre relacionados a alterações em áreas pré-frontais.

Bastian et al. (2014) também relatou o agrupamento de dados da ST combinando DTI com um acompanhamento de medicamentos aos pacientes analisados. Sua metodologia foi selecionar um número de 15 pacientes com ST (13 homens, 2 mulheres) e 13 pacientes de controle(todos homens), todos os pacientes sem comorbidade, para que não houvesse influência nos exames com ST. Destes pacientes, quatro foram aconselhados a pararem por três semanas com medicamento que vinham tomando há 12 meses. Todos os pacientes passaram por análises clínicas e entrevistas com especialistas para que assim pudessem ser classificados conforme os impulsos sensoriais, e distúrbios de controle impulsivos como depressão e ansiedade. Desta forma, pacientes que apresentaram TOC ou TDAH foram excluídos da pesquisa. Distúrbios estruturais e funcionais nas alças estriado e cortico-estriado-tálamo-cortical realçaram a importância de utilizar DTI com imagem de eco planar (EPI) para caracterizar alterações na substância branca intra-hemisférica, conectada em circuitos córtico-subcorticais. Com as análises e comparações puderam notar um baixo valor de conectividades em regiões de áreas de condução de atividades motoras, como gânglios da base e sem circuitos córticos frontais, havendo uma tendência geral de correlações negativas nessas áreas.

Imagens capturadas por RM com foco em DBS

Além das técnicas para identificação através de DTI, outras estão se tornando importante para o estudo e registro da síndrome sendo os estudos com DBS (*Deep Brain Stimulation*), assim como nas pesquisas feitas pelos autores (JOHNSON et al., 2019).

A técnica de DBS consiste em implantações de eletrodos em regiões específicas do cérebro, com objetivo de estimular estas áreas através de impulsos elétricos que serão controlados por um aparelho semelhante a um marca-passo. O DBS é frequentemente utilizado em tratamento como, por exemplo, *Epilepsia, TOC, Mal de Parkinson*, ou seja, é voltado para tratamentos que envolvam movimentos involuntários do corpo, porém há estudos para utilizar esta técnica para tratamentos psicológicos como vício, dor crônica, depressão e demais comportamentos neuropsicológicos (MAYO, 2018).

Através das análises feitas por Johnson et al. (2019), o DBS avaliou regiões que eram estimuladas no momento em que os pacientes sofriam dos tiques. Os pacientes incluídos foram do banco de dados da *International TS DBS Database and Registry* com Registro Internacional de Neuromodulação da Universidade de Utah. A pesquisa foi aplicada em um total de 123 pacientes, analisados através de um implante bilateral. Após a implantação era iniciado a coleta contendo dados demográficos, comorbidades, regiões cerebrais analisadas com DBS e configurações de estimulações, comparando com pré e pós operatório de cada paciente. As análises principais dos tiques, eram medidas por YGTSS, incluindo as pontuações de tiques vocais e motores segundo a escala de Yale e Y-BOCS (Escala Compulsiva Obsessiva de Yale-Brown), tendo como fator de medição uma pontuação máxima das escalas no pré e pós operatório. De forma complementar, suas análises ressaltaram que os resultados clínicos ainda variam entre pacientes, por motivos de diferenças nas localizações de regiões neuroanatômicas que estão sendo estimuladas. O tratamento por DBS ao longo de um tempo médio de 13 meses demonstrou melhorias de até 40% em pacientes com tiques e comportamento obsessivo-compulsivo, sem grandes alterações cerebrais. Porém, algumas alterações no tálamo que causaram melhorias para alguns, demonstraram ser ineficazes para outros pacientes devido a variações de tiques.

Por se tratar de uma síndrome em que suas representações neuroanatômicas advém de sinais de regiões e estimulações, algumas técnicas e exames foram escolhidos com objetivo de uma maior identificação, assim como foi na pesquisa acima com *DBS*. Contudo, também existem artigos que utilizam exames de ressonância magnética funcional.

Trabalhos relacionados a imagens de RMf

Em Neuner et al. (2014) não foi abordado a inibição de tiques por parte dos pacientes, mas que eles demonstrassem os tiques. Investigaram quando e onde aconteciam as estimulações cerebrais e também a rede de repouso dos tiques. Utilizaram exames de RMf de 36 pacientes adultos com ST, em que os dados tiveram duas etapas de análises, sendo elas: 1) abordagem por câmeras compatíveis com RMf, em que, analisou a origem e correlatos neurais da geração dos tiques de forma natural; 2) detecção prévia da ativação das regiões neurais. O pré-processamento das imagens de RMf foram feitos através do software FEAT (RMf Expert Analysis Tool) Webster (2018) corrigindo as imagens e descartando os três primeiros volumes. Como método de correção foi utilizado os seguintes processos: 1) MCFLIRT — para correção de movimento; 2) Fourier correção de sincronismo de *slice*; 3) BET — Remoção do crânio; 4) kernel gaussiano — Suavização espacial; 5) Normalização de intensidade; e 6) Filtragem passa alta adaptada à frequência dos tiques. Os dados pré-processados foram concatenados temporalmente entre pacientes e decompostos em mapas espaciais utilizando software MELODIC v 3,09 (Multivariate Exploratory Linear Decomposition Into Independent Components). Os mapas foram ajustados a um modelo de histograma de intensidade e comparados visualmente aos resultados publicados anteriormente analisados por especialistas. Os resultados demonstraram ativações de áreas motoras suplementares, córtex sensório-motor primário e opérculo parietal, que eram ativados 2s antes de um tique. Já regiões como cingulado anterior, putâmen, ínsula, amígdala, cerebelo e o córtex extrastriatal-visual eram ativados com 1s antes dos tiques. Durante os tiques as áreas do tálamo, opérculo, motor primário e córtex somatossensorial eram ativados.

Em Bohlhalter, Abela e Hallett (2011), o objetivo foi avaliar diferentes áreas cerebrais nos momentos em que os tiques eram realizados pelos pacientes da síndrome através de RMf. As atividades de RMf foram examinadas em dois momentos: 2s antes e 2s após o início do evento, sendo este o intervalo de ocorrência desses tiques. O estudo foi analisado com um grupo de 10 pessoas (6 homens e 4 mulheres). Os tiques foram avaliados utilizando como referência de medidas de suas intensidades a *Yale Global Tic Severity Scale* (LÓPEZ et al., 2008). Com o decorrer dos estudos, eles notaram que os principais tiques envolviam vários movimentos faciais e corporais, e a vocalização repetida com a presença de sons simples. A maioria das pessoas analisadas experimentaram os impulsos em poucos segundos antes dos tiques, e também ao tentar suprimi-los.

No trabalho de Tinaz et al. (2015) utilizaram RMf com 13 pacientes com ST entre 18 e 46 anos (10 homens e 3 mulheres), e 13 pacientes de controle entre 22 a 56 anos. Todos os pacientes foram impedidos de continuar com seus medicamentos por um período de pelo menos duas semanas e avaliados através da escala de Yale. Foi utilizado o *software AFNI (Analysis of Functional Neuroimages)* para realizar o mapeamento cerebral anatômico e funcional. Os pacientes analisados apresentavam tiques de intensidades leves à moderada com padrões orquestrados, como: piscagem de olhos, movimentos oculares, face, cabeça, ombros, e também tiques vocais simples e complexos. Com essas análises os autores concluíram que os pacientes com ST mesmo na ausência de tiques, exibem padrões diferentes no dorsomedial frontal (DF) sendo relacionado não apenas aos movimentos involuntários, mas também ao desejo de tiques que o corpo irá realizar. Logo, os grupos de ST apresentaram uma diminuição de conexões em nódulos DF e aumento nos nódulos estratos talâmicos direitos.

Yonghua (2014) selecionaram 20 pacientes com ST e 17 de controle para formar o grupo de análise. Ambos foram selecionados seguindo critérios que excluíam pacientes que apresentassem TOC, TDAH ou quaisquer outros distúrbios e pessoas que passaram por traumatismo craniano. Durante os exames com RMf, eram aconselhados aos pacien-

tes que se mantivessem de olhos fechados e evitassem pensamentos de formas sistemáticas de modo a evitar tiques. Os dados obtidos foram analisados pelo software Statistical Parametric Mapping $(SPM)^1$, descartando os 10 primeiros volumes para que o sinal fosse equilibrado e permitindo que os pacientes se adaptassem aos ruídos da digitalização. Após adquirir as imagens, as mesmas foram corrigidas e alinhadas por motivos de movimentação da cabeça, e em seguidas transformadas em um modelo de espaço cerebral padrão Montreal Neurological Institute (MNI) e mostradas em voxels isotrópicos de 3 mm. As imagens passaram por um alisamento com um núcleo gaussiano removendo tendências axiais e quadrangulares, considerando também que algumas variáveis como, parâmetros de movimentação, sinal médio da substância branca e dos ventrículos foram removidas por análises de regressão linear múltipla. Os resultados comprovam que as crianças com a ST tiveram uma queda significativa de ALFF (Amplitude da Flutuação de Baixa Frequência) nas regiões no pós córtex, pré córtex do forro posterior, lóbulos parietais inferiores e superiores bilaterais. A redução no FALFF (Amplitude Fracionária de Flutuações de Baixa) aconteceu nos córtex frontais bilaterais médios e superiores, córtex cingulado anterior, giro retangular esquerdo e lóbulo parietal superior.

Segundo o trabalho de KAWOHL (2009), trabalhou com pacientes com idade de 28 anos diagnosticados com a Síndrome de Tourette. Os indivíduos foram suspensos de se medicar por 2 semanas com aripiprazol (Medicamento utilizado em terapias com presença de bipolaridade e com ou sem a presença de traços psicóticos), do qual vinham tomando há 17 meses. Com a suspensão do medicamento, foi analisado que o indivíduo chegou a atingir uma medida de 26 ponto de intensidade segundo a tabela YGTSS, demonstrando um aumento de frequências dos tiques. O método utilizou exames de ressonância magnética em 3 Tesla do qual foram obtidos 270 volumes, 90 volumes por condição e, paralelo ao exame, o paciente assistia a uma tela em branco, neutra, através de óculos de vídeo digital. Os dados de RMf foram analisados com o auxílio de ferramenta multimodal como software BrainVoyager QX 1.8 (Brain Innovation, Maastricht, Holanda)² utilizado para realizar o pré-processamento de imagens funcionais que incluíam: correção de movimento (translação e rotação não excederam a 3 mm), correção de tempo de varredura de fatia, filtragem temporal de alta frequência e remoção de tendências lineares. As três diferentes condições foram comparadas mediante da construção de contrastes no

¹https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

²https://www.brainvoyager.com/index.html

design do bloco. No entanto, as análises demonstraram um aumento de sinal (tiques) no córtex cingulado esquerdo. Porém, nenhuma diferença significante foi observada entre as alterações de sinal durante as condições entre tiques inibido e tiques representados.

Irene et al. (2010) propôs uma abordagem de expressões que sejam significativas entre pacientes de Síndrome de Tourette. Utilizando exames de RMf em um total de 32 pacientes (10 Mulheres e 22 Homens), todos(as) com faixa etária entre 18 á 55 anos. Dentre o grupo 13 pacientes foram excluídos, dos quais, 12 foram por alinhamento ou baixa qualidade das imagens e 1 paciente por conter tiques de alta intensidade, dificultando a permanência estática no momento do exame. As imagens foram pré-processadas com técnicas de normalização espacial para as correções de pixel, utilizando o SPM e assim suavizados com kernel gaussiano isotrópico nas séries temporais. Os dados extraídos foram adicionados a um vetor para análise de voxel a voxel seguindo a estrutura de um Modelo Linear Geral (MLG) e uma filtragem passa-alta para a remoção de ruídos. Uma autocorrelação foi modelada através dos dados, seguindo o método de correlação aplicando um modelo de autoregressivo implementado no software Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2). Foram constatadas alterações de sinais induzidos por 6 expressões faciais (feliz, triste, raiva, medo, nojo e neutro) quando comparados com o grupo de controle. Para as análises de resultados foi utilizado family wise error (FWE) limitando em 10 voxel e paralelamente a estas análises o autor utiliza método de conjunção para todas as expressões rotulando os máximos locais de cada grupo com o auxilio do software Automated Anatomical. Os autores concluíram que os pacientes com ST tiveram altos níveis de estimulações no giro frontal superior e nas estruturas límbicas, inclusive, houveram estimulações das regiões da amígdala em todas as emoções representadas pelos pacientes.

O trabalho de Bradley S. Peterson et al. (2007) propõe estudar a influência das regiões morfológicas da Amígdala e hipocampo em pacientes com Síndrome de Tourette. O trabalho utilizou de grupos de um total de 282 pacientes sendo 154 com ST e 128 para o grupo de controle, com idades variadas entre 6 a 63 anos. Foram excluídos das análises pacientes que apresentavam junto a ST, o TOC e TDAH. O autor procurou abordar o cérebro como um todo analisando manualmente suas regiões com o *software ANALYZE 7.5*, realizando técnicas de pré-processamento em correções de intensidades de escalas e normalização antes da definição de regiões. O trabalho utilizou como métrica, funções de similaridade aplicando a distância euclidiana entre imagens, mapeando os pontos das regiões da Amígdala e o Hipocampo. As imagens do cérebro de cada pacientes foram registradas com uma imagem modelo e ajustadas utilizando a escala global. A região da Amígdala e do Hipocampo foram co-registradas no cérebro modelo para que seu mapeamento de pontos no cérebro referente (arquivo de origem) fosse mais preciso. Os resultados demonstraram que houve um aumento do volume tanto da amígdala quanto o hipocampo em grupos da ST maior do que as de controle. Além disso, foi verificado nas superfícies dorsal e ventral da amígdala que suas sub-regiões como seus núcleos basolateral e central sofreram uma diminuição de acordo com o avanço de idade no grupo da ST, porém, se mantiveram sem alterações no grupo de controle.

Trabalhos relacionados ao uso de Tomografia por emissão de pósitron

No trabalho de Steeves et al. (2010) foram analisados 16 pacientes, sendo 8 com ST e 8 para controle. Os dois grupos foram avaliados através das mesmas escalas sendo elas, Escala de Hamilton para Depressão, Escala Obsessiva - Compulsiva de Yale Brown, Escala de classificação Psiquiátrica e juntamente com um neurologista especialista no tratamento da Síndrome de Tourette. Os pacientes com ST foram filmados uma hora antes e uma hora e meia depois da utilização do fármaco dextroanfetamina. Foi realizado a captura de imagem via Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com medições em 207 seções cerebrais, 1,2mm de espessura e plano de largura de 3mm. Os pacientes eram aconselhados a não suprimir seus tiques enquanto estivessem sendo capturadas as imagens. Todos os indivíduos foram submetidos a triagem de medicamentos na urina, assim os pacientes passaram uma análise de ressonância magnética T1 usando modelo de Montreal Neurological Institute. Primeiramente o uso da dextroanfetamina não mostrou alterações significativas entre os pacientes da ST e o grupo de controle, e mesmo a contagem de tiques realizados antes e 1,5h e depois de 0,4 mg / kg de dextroanfetamina oral, novamente não demonstrou alterações na intensidade e frequência. Porém, houve 1 paciente com ST mais grave entre o grupo que demonstrou completa correção dos tiques e pensamentos obsessivos.

Além de análises feitas por sinais utilizando de estimulações de regiões indicados até o momento como *DTI*, *DBS*, *RMf e PET*, alguns artigos abordam o estudos da Síndrome de Tourette visando exames em Ressonância Magnética Estrutural.

Trabalhos relacionados a exames de Ressonância Magnética Estrutural

Greene et al. (2016a) realizaram suas análises através de imagens de Ressonância Magnética estrutural pesadas em T1, com um total de 400 crianças, com idade de 7 a 17 anos, incluídos também nesse levantamento, análises de crianças segundo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM)³ e grupo de controle. Foram excluídas imagens que apresentavam quaisquer comorbidades visíveis no cérebro, resultando em 169 de controle, e 103 imagens de crianças com ST. Para essas comparações os autores utilizaram o software SPM v12b para um método de morfometria baseada em voxel (VBM) caracterizando diferenças *in vivo* através das imagens de ressonâncias magnéticas, técnica esta, desenvolvida por (MECHELLI; PRICE CATHY J.AND FRISTON; ASH-BURNER, 2005). Os dados levantados de volumes de matéria branca e matéria cinzenta de cada paciente foram comparados ao grupo de controle. Os pacientes indicados com diferenças no volume de matéria branca e matéria cinzenta, foram analisados considerando as medidas de intensidade dos tiques com a escala de Yale (YGTSS) e outras síndromes como TDAH. Suas conclusões foram de que em pacientes com ST, houve diminuições no volume de matéria branca localizado no córtex pré frontal, orbital e medial, e um aumento em matéria cinzenta significativa sendo maior no núcleo pulvinar do tálamo esquerdo.

Müller et al. (2009) analisou dois grupos: 19 pacientes com ST com média de idade de 30,4 e 20 pacientes de controle com a média de idade de 31,7. Dos pacientes com ST, 12 se encontravam sem dosagem de medicamento com 6 deles por pelo menos a 1 ano. Os pacientes foram analisados um a um pelos especialistas na síndrome sendo classificados através de três escalas, sendo elas: i) YGTSS para definir a intensidade dos tiques; ii) Y-BOC para determinar a presença de pacientes com TOC; iii) WURS-k para determinar a presença de pacientes com TDAH. Em relação à escala de T-BOC não foram encontrados o TOC em 18 pacientes e TOC leve em apenas 1. Com a tabela WURS-k apresentou TDAH em 4 pacientes. Em análise das imagens de Ressonância Magnética não foram encontradas atrofia focal de nenhuma região cerebral ou quaisquer alterações. Por fim, não houve alterações significativas no volume intracraniano médio entre pacientes com ST e controle.

Bradley Peterson et al. (1998) analisaram a impossibilidade de inibir os movimentos involuntários (tiques), pois estes podem desencadear fraquezas funcionais em

³https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596

um amplo distúrbio neuropsiquiátrico. Esta pesquisa procurou analisar a supressão de tiques através de imagens de RM em 22 adultos com Síndrome de Tourette. A captura das imagens aconteceu durante o esforço do paciente em inibir os movimentos e também no momento em que apresentava os tiques. Os pacientes vieram de um banco de dados do prontuário da universidade de Yale, escolhidos os pacientes com diversos tiques e conseguiam inibir nem que por pouco tempo os movimentos. As ativações medias de cada pixel de regiões foram comparadas utilizando mapas criados por deformações lineares de imagens anatômicas. Após a construção dos mapas, utilizaram método de correlação de Pearson para analisar as ativações de tiques regionais no cérebro. Os resultados demonstraram mudanças significativas em regiões como gânglios da base e no tálamo e nas regiões corticais anatomicamente conectadas, acreditando que essas áreas servem para realizar tarefas que demandam uma maior atenção, ou seja, a patogênese dos tiques envolvem modulações prejudicadas de atividade neuronal subcríticas.

Trabalhos relacionados ao uso de classificadores

Greene et al. (2016b) propõe uma abordagem utilizando método multivariado de support vector machine (SVM) analisando a relação de diversas variáveis ao invés de trabalhar com uma variável por vez (univariavel). O método tem como objetivo prever uma associação de crianças e adultos com ST se comparados a um grupo de controle, através de dois grupos de um total de 84 crianças, sendo, 42 com ST e 42 Controle, em uma faixa etária entre 8 – 15 anos. Utilizaram como filtro de exclusão, pacientes que apresentavam outras comorbidades além da síndrome ou tratamentos com algum fármaco. As imagens de RMs passaram por um pré-processamento, incluindo, interpolação e sincronização das slices, correção na orientação de cada slice e correção de pixel por normalização. Já as imagens de RMf foram processadas e utilizadas para um alinhamento de um atlas. Os autores utilizaram método Bootstrap para registrar as imagens ao atlas. O classificador SVM foi alimentado com um conjunto de treinamentos de dados rotulados constituído de 264 ROIs. Contudo, obtiveram resultados de alterações significativas através da SVM com acurácia de cerca de 70% de classificação de indivíduos com ST, demonstrando um melhor desempenho comparados a testes univariados.

Hongwei et al. (2016) utilizaram imagens de dois grupos de crianças sendo, 44 crianças com ST e 48 para compor o grupo de controle. Pacientes que apresentavam outras síndromes como TDAH, TOC e outras comorbidades foram excluídos das análises. Todos os indivíduos suprimiram os tiques durante os exames de ressonância magnética e assim obtidas as imagens em corte axial de DTI de todas as crianças. As imagens tiveram o cérebro removido via uso do *Brain Extraction Tool (BET)* tendo como resultado imagens 4D e também uma máscara binária foi criada para cada exame como ajuste de DTI para cada voxel. Após as correções imagens de anisotropia Fracional (FA) são extraídas e co-registradas, utilizando software FSL. Com auxílio do software ReliefF para seleções de características mais similares para que seja possível a classificação através do uso de Support Vector Machine(SVM), tendo resultados significativos na utilização do método Tract-Based Spatial Statistics(TBSS) para analisar dados de difusão e SVM para diagnóstico de crianças com ST com precisão de 88,04%.

3.3 Discussões

Todo o estudo e agrupamento de artigos aqui apresentados utilizaram imagens de diversas modalidades (RMf, RMs, PET, DTI). Estas modalidades se tornaram essenciais para um melhor entendimento das regiões que mais influenciam diretamente a Síndrome de Tourette. Porém, observamos que as modalidades de imagens mais utilizadas foram as de ressonância magnética. Em geral, os artigos aqui apresentados, focavam em análise em sua maioria de maneira clínica. Alguns artigos apresentaram técnicas de PDI mais voltadas para um pré-processamento, que consiste em remoção de ruídos, uso de filtros com objetivo de realce e melhoria de imagens. Analisando estes artigos, notamos alguns padrões de resultados de alterações de regiões, que se repetiam em cada artigo.

Após o levantamento mais detalhado de cada artigo, algumas regiões demonstraram serem mais frequentes em resultados. Áreas do sistema límbico como: tálamo, amígdala, hipocampo e Putamen, são mais estimuladas do que regiões do Córtex pré-frontal e Córtex cingulado. Entretanto, o córtex da ínsula, medial-orbito frontal e superior-frontal são importantes para a identificação da Síndrome de Tourette.

A importância de funções ligadas a cada região cerebral representa a importância com o entendimento da ST, pertencentes ao i) sistema límbico, relacionada com o controle emocional, ligando-se com o sistema nervoso; ii) córtex da ínsula, conhecida como um córtex rico em funções de estimulações ligados a dor, emoções e tomada de decisões; iii) córtex frontal, que tem como estimulações motoras, regulação de personalidade e humor; e iv) córtex cingulado, que objetiva a regulagem de funções autônomas e cognitivas como emoção e aprendizado. Nota-se um padrão de funções entre as regiões, pois elas se relacionam ou com o sistema nervoso, ou com reações motoras, comuns também na percepção de comorbidades com TDAH em indivíduos com a ST.

Não foi identificado um *dataset* público na revisão sistemática. Trabalhos que abordaram análises computacionais no contexto da Síndrome de Tourette foram pouco encontrados, além de abordagens, utilizando método de classificação via SVM para devidas comparações com este trabalho.

Capítulo 4

Materiais e Métodos

Neste capítulo são apresentados os materiais e métodos utilizados para a condução deste trabalho. Além disso, uma abordagem para identificação da Síndrome de Tourette utilizando regiões específicas também é contemplada.

4.1 Método proposto

O método proposto ilustrado pela Figura 4.1 foi dividido em cinco etapas sendo elas: i) Obtenção de imagens, leitura e organização das imagens; ii) segmentação das imagens RMs e a geração de matrizes binárias de regiões; iii) registro de modalidades de RMs em RMf; iv) geração de matriz de cada descritor para as extrações de características de texturas; v) classificação de regiões via SVM e NB.



Figura 4.1: Metodologia proposta.

4.1.1 Obtenção de imagens

Constituímos uma parceria internacional com o grupo de pesquisas da National Taiwan University, tendo como seus integrantes desta colaboração, os doutores Wang-Tso Lee e Chia-Jui Hsu.

Foram utilizadas imagens de RMs e RMf obtidas via um scanner da *SIEMENS* do modelo de série TrioTim. Foi obtido um total de 68 indivíduos separados em dois grupos, sendo 34 indivíduos com a ST e 34 de um grupo de controle. A Tabela 4.1 ilustra o levantamento total de pacientes, assim como sua faixa etária e a quantidade de gênero dentre os indivíduos.

Atributos	NC (N=34)	ST (N=34)
Idade (Anos)	6 a 14	6 a 13
Média (idade)	8,94	8,58
Gênero % Masculino	71%	68%

Tabela 4.1: Informações demográficas das amostras do dataset.

4.1.2 Segmentação do Volume

A segmentação do volume do cérebro utilizou o mesmo procedimento adotado por (DUARTE et al., 2020).

Inicialmente para realizar a segmentação do volume foi criado um arquivo de extensão bash (split.sh) a fim de extrair os ID's de cada paciente em um arquivo txt, levando em conta o diretório dos arquivos. O arquivo *bash* teve o intuito de executar a comunicação do *software FreeSurfer* com os ID's de cada paciente contendo 208 slices de RMs como dados de entrada para o início do processamento via *freesurfer*.

A Figura 4.2 (a) ilustra as imagens de RMs normalizadas via *FreeSurfer* comparadas com as mesmas já segmentadas por regiões, retornando em IDs representativos (rotulação) e alinhada a um atlas de regiões anatômicas como ilustrado na Figura 4.2 (b).

A Figura 4.3 (a) ilustra a sobreposição do atlas cerebral sobre a imagem normalizada. O *FreeSurfer* executa uma janela de rótulos referente a cor de cada região cerebral assim como representada na Figura 4.3 (b).

Foi construída uma matriz tridimensional binária para cada região. As regiões em análises eram armazenadas em uma matriz, gerando dois arquivos de saída no formato


Figura 4.2: Segmentação via FreeSurfer; (a) Imagem processada ; (b) Imagem segmentada Fonte: Autor.



Figura 4.3: Segmentação via FreeSurfer; (a) Sobreposição com atlas ; (b) Rotulação de regiões. Fonte: Autor.

(.nrrd). Desta forma, realizou-se o cálculo dos descritores baseando-se apenas nas regiões específicas.

4.1.3 Registro de imagens

Segundo Gonzalez e Woods (2008) o processo de registro trata-se de um alinhamento feito entre duas ou mais imagens, mesmo que de modalidades diferentes, mas que seja de mesma cena.

Após o processamento via *FreeSurfer*, preparamos os arquivos de imagens normalizadas de todo o cérebro de cada paciente, convertendo para o formato Nifti. Este arquivo foi utilizado como dados de entrada para a extração de características de texturas via descritores.

Para a realização do registro tivemos dois arquivos de entrada sendo as imagens RMs processadas via *FreeSurfer*, gerando um mapeamento do cérebro, para que assim fossem registradas com as imagens de RMf. Nesta etapa o registro relacionou coordenadas de imagens (linhas e colunas) com coordenadas geométricas (latitude e longitude), realizando multiplicações geométricas para que estas coordenadas de modalidade possa se alinhar corretamente. Existem funções que objetivam analisar a correlação de pontos similares entre imagens diferentes, para isto realizamos testes de algumas destas funções de registros sendo representadas a seguir:

1. Symetrized Correlation Ratio (SCR)

$$CR_I = \frac{1}{Var(B)} \sum_k \frac{nk}{N} Var(B_k)$$
(4.1)

Sendo: B_k é o conjunto da imagem B de intensidade de pixels nas coordenadas k; nk é o número de elementos de B_k gerado através de $N = \sum_k nk$; N é o número de voxels da imagem

Logo a fórmula simétrica tem fator de comutatividade dado pela Eq. 4.2.

$$SCR = CR_I + CR_{II} \tag{4.2}$$

2. Normalized Cross Correlation (NCC):

$$NCC = \cos\theta \frac{\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}}{|\mathbf{a}||\mathbf{b}|} = \frac{\sum_{i=1} a_i b_i}{\sqrt{\sum_{i=1} a_i^2 b_i^2}}$$
(4.3)

Sendo: θ o ângulo entre vetores a e b

3. Mutual Information (MI):

$$MI = -\sum_{i} \sum_{j} p(i,j) \log \frac{p(i,j)}{pI_1 oh(i) PI_2(j)}$$
(4.4)

Sendo: p(i, j) a distribuição da intensidade da imagem modelo $(I_1 oh)$ e da imagem alvo (I_2) do registro ; $pI_1 oh$ e PI_2 são estimativa de distribuição de probabilidade.

4. Normalized Mutual Information (NMI):

$$NMI_{(x,y)} = \frac{2 \cdot I(x,y)}{H(y) + H(C)}$$
(4.5)

Sendo: x a classe rotulada; y classe de clusterização; H() entropia; I(x, y) informação mútua entre x e y.

5. Entropy Correlation Coefficient (ECC): A entropia singular é calculada através da Eq 4.5 a seguir:

$$H(x) = \sum_{i=1}^{n} np(x_i) \log p(x_i)$$
(4.6)

A entropia conjunta é calculada através da Eq4.7a seguir:

$$H(x,y) = -\sum_{j=1}^{n} \sum_{i=1}^{m} p(x_j, y_k) \log p(x_j, y_k)$$
(4.7)

A Fórmula 4.8 a seguir calcula a métrica de informação mútua:

$$I(x;y) = H(x) + H(y) - H(x,y)$$
(4.8)

Logo a função ECC finalmente é representada na Eq4.9 seguinte:

$$H = \sqrt{\frac{I(x;y)}{\frac{1}{2}(H(x) + H(y))}}$$
(4.9)

4.1.4 Extração de característica

Precedente da extração de características, uma análise de possíveis exclusões de regiões em vista da construção da imagem obtida pelo *Scanner* de RM. A Figura 4.4 ilustra através de projeção sagital, um escurecimento de *pixel* na área inferior da imagem, identificado como regiões a serem excluídas nos próximos passos.



Figura 4.4: Regiões não mapeadas pelo Scanner de RM TrioTrin.

A etapa de extração de características tornou-se fundamental para o avanço das análises, considerando que processo realizou associações de particularidades de cada região que podem ser influentes no processo de classificação.

Utilizamos padrões de texturas de cada região de interesse ao invés de descritores de cores e formas, em vista de que cada pessoa possui diferenças, quando se trata desenvolvimento estrutural do cérebro, mesmo sem conter comorbidades.

Para este fim, a separação do volume em matrizes binárias correspondentes a cada região cerebral é realizada. Desta forma, cada paciente obteve um total de Nmatrizes, em que N representa o número de regiões anatômicas do volume cerebral. Os descritores de textura GLCM, GLSRM, GLSZM, e NGTDM são aplicados iterativamente em cada volume, considerando assim as características de textura apenas no volume de interesse.

A Figura 4.5 ilustra a parte do método até a extração de característica. O processo foi iniciado com o pré-processamento de dados de RMs de cada paciente via *software FreeSurfer*. Duas saídas foram obtidas através da primeira etapa, sendo: i) imagem normalizada enviada ao processo de registro; ii) regiões segmentadas para gerar matrizes binárias. Duas modalidades sendo, RMs normalizados e os dados originais de RMf foram utilizados para o processo de registro. Após esta etapa, a imagem registrada foi utilizada para a extração da matriz binária através das segmentações do *FreeSurfer*. Por fim, as características de texturas foram extraídas em matrizes de cada região anatômica, utilizadas como dados de entrada para os algoritmos de classificadores.



Figura 4.5: Fluxograma do processo de preparação para cálculo de descritor de textura.

4.1.5 Classificação

Abordamos as regiões cerebrais através de dois classificadores SVM e NB, que receberam como dados de entrada a matriz gerada por cada descritor. As matrizes foram geradas individualmente de cada de descritor para fins de comparações em cada cenário. Foram utilizadas 86 regiões cerebrais de um total de 68 pacientes.

Para a divisão de classes escolhemos a função de kernel "Linear", embasado nos resultados obtidos através da seção 5 na comparação com outros kernel. Contudo os resultados declararam que o modelo linear se tornou o mais adaptável aos nossos cenários. Além disso este modelo possui grande embasamento na literatura em trabalhos como (GREENE et al., 2016b), (HONGWEI et al., 2016) e (BEN-HUR et al., 2008). O processo necessita apenas do parâmetro de regularização C para determinar a qualidade da classificação. O valor da regularização influenciará na margem do hiperplano aceitando ou não a discrepância de dados, sendo, $x \leq C$ implica em uma margem maior, contrário x > C implica margem menor do hiperplano.

Neste trabalho foi atribuído o valor de C=1 mantendo uma margem menor entre as classes evitando valores discrepantes. A função do kernel é expressa pela Eq. 4.10 apresentada a seguir:

$$min_{w,b}\frac{1}{2}w^Tw + C\sum_{i=1}max(0, 1 - y_i(w^T\phi(x_i) + b))$$
(4.10)

Sendo:

 $y = w \cdot x + b$

w,b = parâmetros de hiperplano;

- C = parâmetro de regularização (sendo estritamente positivo)
- x = variáveis de entrada

Com o treinamento SVM finalizado para cada descritor, procuramos iniciar o treinamento do NB visando uma classificação probabilística utilizando a classe de Naive Bayes Gaussiano (equação 4.11).

$$P(x_i|y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_y^2}} exp\left(-\frac{(x_i - \mu_y)^2}{2\sigma_y^2}\right)$$
(4.11)

sendo:

 σ = Valor médio de uma determinada classe.

 μ = Representa a matriz de covariância de classes.

Cada amostra de treinamento foi observada com o atributo de contagem de classes e a probabilidade de um total de *nclasses*, fazendo a contagem de número de rótulos diferentes da amostra.

A escolha do classificador SVM foi utilizada para comparação no estado-daarte com o trabalho (GREENE et al., 2016b). Identificamos a necessidade de comparar os diferentes comportamentos acrescentando o algoritmo de classificação Naive Bayes, tornando-se uma contribuição a mais na literatura. Entretanto, utilizar técnicas como *Deep Learning*, não se tornou possível, considerando a quantidade de imagens disponíveis no *dataset*.

4.1.6 Validação Cruzada

Para aumentar a confiança na geração do modelo, o método de validação cruzada foi aplicado para diversificar o conjunto de treinamento. Dentre eles, o modelo de validação cruzada k-fold visa subdividir o conjunto de amostras n em k partições no qual uma delas será utilizado para teste e o restante para treinamento. Ao todo, k iterações são aplicadas, permutando apenas, a divisão de teste (PEDRINI; SCHWARTZ, 2008).

Para este trabalho definimos estas variáveis da seguinte maneira, n=68 sendo o número de amostras em nosso dataset e k=10, ou seja, os dados serão divididos em 10 conjuntos com aproximadamente 7 amostras cada, sendo 8 conjuntos com 7 amostras e 2 conjuntos com 6 amostras, e treinados com 10 iterações. Ao final de cada iteração é treinado um modelo que resultará em uma taxa de accuracy (Acc), recall (R), precision (P) e fmeasure (F1), sendo calculada a média de cada métrica como resultado final, exemplificado na Figura 4.6.



Figura 4.6: Representação da validação cruzada no método proposto para n=68 e k=10. Fonte: Autor.

4.1.7 Voto Majoritário - Ensemble

Com objetivo de melhorar a eficiência da classificação, foi utilizado o algoritmo de voto majoritário ensemble Dogan e Birant (2019), visando realizar uma eleição de regiões cerebrais. O método buscou o melhor modelo da validação cruzada de todos os modelos treinados dentre os 10 conjuntos e iterações, utilizando a acurácia como métrica de avaliação principal. Neste trabalho utilizamos 86 regiões anatômicas, sendo assim cada região gerou um classificador específico tanto para SVM quanto para NB, ou seja, 86 classificadores SVM e 86 classificadores para NB. Portanto, este método combinou os três melhores resultados do classificador SVM, obtendo as regiões mais relevantes, e o mesmo processo foi aplicado ao NB.

4.2 Recursos computacionais

As imagens trabalhadas foram de pacientes submetidos ao exame de RM utilizando um scanner da *SIEMENS* do modelo de série TrioTim. O protocolo de aquisição da ressonância magnética incluiu ponderações em T1-weighted 3T com *voxel* de 3 mm e sequência de TR = 2000.0 e TE = 26.0. O processamento de dados foi feito utilizando iMAC com processador i5, 16 GB de memória RAM e sistema operacional *MacOS High Sierra* versão 10.13.6. Os dados de RMs foram pré-processados via *software FreeSurfer versão* 7, assim como a construção de programas via plataforma *spyder* em linguagem python versão 3.9 e a biblioteca de aprendizagem de máquina *scikit learn*.

4.3 Métricas para avaliação do desempenho dos resultados

Como método de avaliação, métricas baseadas nos elementos de uma matriz de confusão foram utilizadas. Para calcular as métricas foi necessário combinar os conceitos de *Verdadeiro-positivo* (VP), *Verdadeiro-negativo* (VN), *Falso-positivo* (FP), *Falsonegativo* (FN) ilustradas pela Tabela 4.2.

Foram utilizados quatro métricas para estas avaliações: (1) Recall - R; (2) Precision - P; (3) F-measure - F; (4) Accuracy - Acc.

Tabela 4.2: Matriz de confusão par	a o problema de	e classificação da	Síndrome de Tourette.
------------------------------------	-----------------	--------------------	-----------------------

	PADRÃO OURO		
PREDIÇÃO	VERDADEIRO	FALSO	
VERDADEIRO	Pacientes	Pacientes	
	diagnosticados	diagnosticados	
	corretamente com ST	incorretamente com ST	
	(VP)	(FP)	
	Pacientes	Pacientes	
FAISO	diagnosticados	Pacientes diagnosticados	
FALSO	Pacientes diagnosticados incorretamente sem ST	Pacientes diagnosticados corretamente sem ST	

As equações de cada métrica são definidas a seguir:

Recall (R) - Taxa de classificação correta por um total realizado, ou seja, a métrica informa a eficácia do método realizado dado pela Eq. 4.12 a seguir.

$$R = \frac{VP}{VP + FP} \tag{4.12}$$

Precision~(P)- Valor do total de dados de verdadeiros e falsos positivos, ou seja, total de pacientes com ST e sem ST que foram classificados corretamente dado pela Eq. 4.13 a seguir.

$$P = \frac{VP}{VP + FN} \tag{4.13}$$

F-measure (F) - Relação harmônica entre Recall e Precision conforme dado pela Eq. 4.14 a seguir.

$$F = \frac{2 * R * P}{R + P} \tag{4.14}$$

Accuracy (Acc) - Medida de desempenho da quantidades de dados classificados corretamente dado pela Eq. 4.15 a seguir.

$$Acc = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \tag{4.15}$$

Capítulo 5

Resultados e Discussões

Neste capítulo apresentamos os resultados desta dissertação separadas em duas categorias, sendo: i) uma abordagem do levantamento de regiões cerebrais via SVM e NB, especificando não só a função da região mas também sua validação em outros trabalhos sobre o estudo da ST; ii) uma abordagem do melhor cenário de cada descritor e classificador com objetivo de ilustrar e auxiliar as melhores configurações para cada tipo de análise específica.

Foi utilizado duas abordagens de classificação para comparar e analisar a técnica mais adequada. Após a primeira classificação, notou-se que alguns valores brutos estavam dificultando a análise das variações de cada modalidade. Portanto, foi utilizado o método de normalização de dados Z-score baseando na média de cada ponto e desvio padrão dos dados. Implementando a normalização nos dados extraídos, o fluxo de classificação de cada cenário foi repetido para que assim pudéssemos comparar os melhores métodos. O objetivo do z-score foi transformar o comportamento atual dos dados em uma distribuição normal, o que facilitou em análises de alterações significativas de regiões anatômicas.

Este trabalho tem por objetivo utilizar informações advindas das regiões cerebrais ao invés do cérebro como um todo. Para isso, o tecido cerebral foi segmentado em 86 regiões anatômicas. Para compor as possíveis variações do método proposto, foi utilizada a seguinte nomenclatura: **Descritor_Modalidade_Normalizado**, em que **Descritor** corresponde a característica de textura empregada (GLCM, GLRLM, GLSZM ou NGTDM), **Modalidade** ao tipo da imagem de entrada (RMs ou RMf), e **Normalizado** corresponde se foi utilizado normalização via Z-score (True ou False). As avaliações propostas neste trabalho têm como função demonstrar a melhor função de registro de imagens e discutir a eficiência, tanto das regiões identificadas pelo método comparadas à literatura, quanto da assertividade do método proposto de acordo com os classificadores.

5.1 Registro de imagens - definição da transformada

Para o devido alinhamento das imagens, cada função de registro foi testada em cinco imagens de diferentes pacientes de cada grupo (ST e Controle).

Os resultados de cada função de registro explicado na seção 4.1.3, são ilustrados em projeção axial pela Figura 5.1 e na projeção sagital na Figura 5.2.



Figura 5.1: Registro de RMf em RMs (Axial); (a) Função SCR; (b) Função NCC; (c) Função MI; (d) Função NMI; (e) Função ECC (Selecionada para este trabalho). Fonte: Autor.



Figura 5.2: Registro de fMRI em sMRI (Sagital); (a) Função SCR; (b) Função NCC; (c) Função MI; (d) Função NMI; (e) Função ECC (Selecionada para este trabalho). Fonte: Autor.

Analisando visualmente o alinhamento de imagem por imagem, observou-se que a função que melhor correspondeu aos contornos do cérebro foi a *Entropy Correlation Coefficient*. Portanto, após a escolha da função, o processo foi replicado a todas as imagens do *dataset*.

5.2 Avaliação das Regiões para a Classificação da ST

Antes de iniciar as análises das regiões, é importante a definição da configuração correta dos classificadores. Para o classificador SVM, três funções de kernel foram testadas para realizar a separação de classes são: i) linear; ii) sigmoid; iii) polinomial. A Tabela 5.1 apresenta os resultados de cada variação de kernel utilizada na combinação de todosdos descritores, para que este comportamento seja comparado e a melhor configuração seja selecionada.

Variação	Accuracy	Precision	Recall	F-Measure
SVM_linear_RMs	66,00%	$65,\!80\%$	65,20%	65,50%
SVM_linear_RMf	70,00%	69,20%	$78,\!80\%$	73,70%
SVM_polinomial_RMs	57,10%	59,20%	82,70%	69,00%
SVM_polinomial_RMf	61,20%	59,20%	89,30%	71,20%
SVM_sigmoid_RMs	69,80%	$69,\!80\%$	67,70%	68,70%
SVM_sigmoid_RMf	65,50%	70,50%	78,50%	$74,\!30\%$

Tabela 5.1: Comparação de variações de kernel.

Quatro métricas de avaliação foram utilizadas para identificar a melhor função para separação de classes (*i.e.* Acurácia, F-measure, Precision e Recall). Dentre elas, nossa proposta é maximizar o valor da Acurácia. A função linear obteve melhores resultados em imagens de RMf, e teve uma diferença mínima se comparado com a melhor acurácia (sigmoid) em imagens de RMs. Entretanto, devido aos exames mais recorrentes no estudo da ST serem da modalidade RMf, nós decidimos por manter a função de separação que maximizasse a acurácia desse tipo de modalidade. Além disso, trabalho no estado-da-arte utiliza com mais frequência a função de separação linear de classes (GREENE et al., 2016b). Nos testes realizados, a normalização não ofereceu diferenças significativas no valor final da Acurácia, apenas permutações das melhores regiões, conforme exemplificado nas próximas seções deste trabalho.

A literatura agrupa determinadas regiões como sendo as mais preditivas relacionadas a Síndrome de Tourette. Entretanto, devido ao fato de utilizarmos diversas variações do método proposto, foram classificadas 13 diferentes regiões que foram melhor representadas por cada cenário. Portanto, foi elaborado um meio de identificar se as regiões preditivas segundo a literatura se relacionavam com as regiões classificadas neste trabalho. Os resultados encontrados foram obtidos através da ordenação das melhores regiões por variação, conforme ilustrado nas Figuras A.1 a B.8 do Apêndice A e B, e para a combinação dos descritores as Figuras C.1 a C.4 do Apêndice C. As Figuras 5.4 (SVM) e 5.5 (NB) ilustram o comportamento de regiões de interesse, selecionadas de acordo com a revisão da literatura, utilizando o valor de acurácia. Os cenários dispostos nessas figuras apresentam direta relação com as figuras dos Apêndices A e B. O eixo horizontal corresponde aos cenários descritos anteriormente. O eixo vertical representa a posição da região nas figuras dos apêndices.

A figura 5.3 ilustra um exemplo da leitura adequada dos resultados. O cenário escolhido para este exemplo é o $Descritores_RMf_True$ (destacado em vermelho) pela figura 5.3(b) e referenciando também a figura 5.3(a). Sendo assim, ambas as ilustrações devem apresentar as 13 regiões anatômicas selecionadas segundo a literatura de acordo com a sua posição no ranking, seguindo da região com maior valor de classificação até a região de menor valor de classificação.



Figura 5.3: Exemplificação de leitura dos gráficos

A Figura 5.4 ilustra a classificação realizada via SVM das regiões mais significativas em pacientes com a Síndrome de Tourette. Dentre as regiões mais influentes na Síndrome de Tourette, segundo a Figura 5.4, esteve o sistema límbico, formado também por sub-regiões como amígdala direita, sendo muito preditiva em cenários formados por RMf. Segundo os estudos de SAH et al. (2003), a amígdala possui ligações diretas com processamentos de emoções, principalmente relacionado ao medo, que pode ocasionar transtornos de ansiedade e estresse pós-traumático.

Em conjunto ao sistema límbico na Figura 5.4, é observada também a região do tálamo direito, que desencadeia funções significativas ao estudo da ST, como, memória, atividades motoras, excitação emocional e outras atividades somatossensoriais. Estas atividades se tornam um medidor de frequência dos tiques, considerando a ligação da Síndrome de Tourette com o sistema nervoso. Por exemplo, com aumento de ansiedade, nervosismo e cansaço, a frequência de repetição e intensidade aumentam, tornando-se a inibição dos movimentos praticamente impossíveis.

Segundo o trabalho de Testini et al. (2016), a região do tálamo vem sendo de grande importância, combinadas com exames de estimulações profundas do cérebro (DBS) seja em pacientes com ST de intensidade média ou graves. Além de estimulações, há trabalhos como apresentado por Miller et al. (2010), que relataram um aumento do volume talâmicos em crianças e adultos com ST.

Em regiões corticais na Figura 5.4, os resultados foram advindos do Córtex Superior Frontal Direito (*ctx-rh-superiorfrontal*) - Região localizado acima do córtex préfrontal tem como função principal o controle de ações cognitivas, como um meio de inibição às necessidades de estímulos como, por exemplo, em uma situação de conflito. O córtex também se mantém relacionado a estímulos vocais, como a entonação da fala, citado em (HU et al., 2016).

Segundo Müller et al. (2009), regiões do córtex frontal em pacientes com ST, apresentaram diminuições na densidade de fibras em matéria branca.

Ainda se tratando do SVM na Figura 5.4, houve regiões que apresentaram baixo valor de classificação e consequentemente sendo menos preditivas, sendo elas: córtex posterior cingulado esquerdo (*ctx-lh-posteriorcingulate*), córtex medial orbito frontal esquerdo (*ctx-lh-medialorbitofronta*) e córtex esquerdo da ínsula (*ctx-lh-insula*).

A Figura 5.5 ilustra a classificação via técnica *Naive Bayes*, das regiões mais significativas em pacientes com a Síndrome de Tourette. A região direita do hipocampo encontra-se na parte superior da Figura 5.5, principalmente nos cenários com glrlm_RMf_True, glrlm_RMf_False, ngtdm_RMf_True e ngtdm_RMf_False, indicando ser uma região de bastante influência na ST. Segundo Anand e Dhikav (2012), o hipo-



Figura 5.4: Ranking de melhores regiões analisadas via SVM de acordo com a literatura.

campo está envolvido com funções de *loop* de aprendizagem, memória e possui conexões com vias nervosas à região da amígdala.

Alteração da região do hipocampo, como, a diminuição do volume, foi visto em trabalhos como o de Bradley S. Peterson et al. (2007), e segundo Worbe et al. (2010), foi representada como tendo uma diminuição de 3% em pacientes que apresentam ST juntamente o TOC.

Ilustrado na Figura 5.5, a região do córtex direito da ínsula (*ctx-rh-insula*), pois, esta sendo identificada na parte superior do gráfico. Segundo Uddin et al. (2017) esta região formada no interior do sulco lateral tem funções relacionadas aos estímulos da dor e emoções, como, raiva, medo, tristeza e felicidade.

No trabalho de Tinaz et al. (2015) a ínsula foi destacada como sendo uma região que possui alta comunicação com áreas motoras. A região possui influências em áreas do tálamo como uma resposta de necessidade dos tiques, mesmo quando os movimentos encontram-se em repouso.

Em ambos classificadores, SVM e NB, a região do córtex medial orbitofrontal direito (*ctx-rh-medialorbitofrontal*) foi bem classificada se posicionando nas áreas superiores do gráfico na maioria dos cenários. Há estudos que demonstraram reduções significativas no volume de matéria branca, assim como visto no trabalho de (GREENE et al.,



Figura 5.5: Ranking de melhores regiões analisadas via NB de acordo com a literatura.

2016a). Outros estudos levantam hipóteses de que estas alterações podem estar fortemente ligadas à dificuldade de aprendizagem, entre pacientes com ST, segundo (PALMINTERI; PESSIGLIONE, 2013). Esta região se torna grande influência, em vista de que a Síndrome de Tourette traz consigo grandes chances do indivíduo também apresentar outras comorbidades de aprendizado como Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

As regiões do tálamo, hipocampo e amígdala, todas relacionadas ao hemisfério direito, também foram representados em alta em ambos classificadores. Segundo o trabalho de Bradley S. Peterson et al. (2007), às duas regiões possuem alterações em comum, apresentadas por uma maior diminuição de volume em adultos com ST e não em crianças.

Além das análises de comportamentos individuais de cada descritor, replicamos o método, em uma matriz final formada por todos os descritores para que fosse possível comparar as regiões classificadas e as diferenças de acurácias. As Figuras 5.6 e 5.7 representam quatro cenários formados pela junção de todos os descritores, combinando-os com as modalidades e dados normalizados e não normalizados via *zscore*.

A Figura 5.6 ilustra a classificação de regiões anatômicas com a combinação de todos os descritores via SVM. Nota-se que a região do córtex medial orbito frontal direito demonstrou mais instável em todos os cenários sendo melhor classificada em cenários não normalizados, sendo eles: RMf False e RMs False, ambos atingindo posições a cima de 70 no eixo vertical. Contudo, duas regiões cerebrais encontraram-se sendo menos classificadas em mais de um cenário, são elas: i) córtex superior frontal esquerdo em RMs False e RMs True; ii) córtex posterior cingulado esquerdo (*ctx-lh-posteriorcingulate*) principalmente em exames de RMs. Relacionando os resultados da Figura 5.6 com a Figura 5.4. É



Figura 5.6: Ranking de melhores regiões da combinação de descritores analisados via SVM de acordo com a literatura.

interessante enfatizar que as regiões como, amígdala direita e hipocampo direito também são apresentados na área superior do gráfico, atingindo maiores valores de classificações em exames de RMf, enquanto em RMs, as mesmas regiões demonstraram quedas em suas classificações.

A Figura 5.7 ilustra as regiões mais classificadas com a combinação de todos os descritores via NB. Nesta representação as regiões mais classificadas, são elas: i) amígdala direita; ii) hipocampo direito; iii) córtex medial orbito frontal direito em, porém esta região demonstrou resultados menores nos demais cenários; iii) tálamo direito em RMs True e False. Porém, o córtex esquerdo da ínsula estando abaixo de 20 em três cenários sendo, RMf True, RMs True e RMs False. É notado novamente uma queda na classificação da amígdala e hipocampo direito nos exames de RMs, assim como nas figuras anteriores, tornando estas regiões mais internas do cérebro sendo melhores analisadas em exames que se tratam de sinais e não de estruturas.



Figura 5.7: Ranking de melhores regiões da combinação de descritores analisados via NB de acordo com a literatura.

E importante enfatizar que ao combinar os descritores de textura para uma nova análise, cada classificador destacou-se em uma localidade cerebral. Como, por exemplo, na classificação via SVM, Figura 5.6, obteve um melhor balanceamento entre regiões límbicas e corticais, enquanto em NB, Figura 5.7, as regiões do sistema límbico foram melhores classificadas.

5.3 Avaliação de Eficiência das Variações do Método

Nesta seção, abordamos uma análise visando avaliar os cenários utilizados neste trabalho, de modo a facilitar a escolha do melhor descritor para cada modalidade.

As Figuras 5.8 e 5.9 foram criadas utilizando *software Matlab*, tendo como valores de entrada a média das cinco regiões cerebrais mais significativas (*i.e.*, com maior acurácia) de cada variação. Os cenários definidos anteriormente, são ilustrados conforme o padrão: GLCM (cor preta), GLRLM (cor azul), GLSZM (cor rosa), NGTDM (cor vermelha) e combinação dos quatro descritores (cor laranja); RMs_True (círculo), RMs_False (quadrado), RMf_True (losango) e RMf_false (triângulo); o eixo vertical representa a porcentagem de *precision* e o eixo horizontal *Recall*, dentre as linhas em verde são ilustrados os valores de *F-measure*.

Na Figura 5.8, é ilustrado o comportamento dos diferentes descritores de textura aplicados na classificação via SVM. O tipo de cenário a ser aplicado depende puramente da modalidade a ser considerada.

Na Figura 5.8, alguns padrões foram observados, como o comportamento do descritor GLSZM é o mais considerado para abordagens focando em maior *precision* tendo como principal cenário em RMs False seguido da combinação de descritores no mesmo cenário. para um maior *recall* de dados, o descritor GLCM_RMf_True demonstra um melhor comportamento juntamente com NGTDM_RMf_True, porém em uma análise conjunta o NGTDM demonstrou ser o descritor com maior queda se comparado com os demais. Para uma análise de estabilidade de dados, a combinação dos descritores obteve um maior equilíbrio ao se comparado em conjunto, ou seja, todos os cenários se mantiveram com valores significativos variando em 63% à 65%.



Figura 5.8: Análise de F-measure de melhores cenários via SVM

É importante notar que as análises de exames funcionais os descritores que mais se destacaram foram GLRLM, GLCM para dados normalizados, seguida da combinação de todos os descritores, sendo este último, apresentando melhores comportamentos tanto para dados normalizados quanto não normalizados.

Na Figura 5.9, é ilustrada a atuação dos diferentes descritores de textura aplicados na classificação via NB. O descritor GLCM apresentou maior *precision*, porém em *recall* o GLCM em seus dois cenários em RMf se mantiveram próximos. Para uma análise que demanda um valor maior de *recall* destaca-se com os mesmos valores o descritor GLSZM e a Combinação dos descritores, ambos em seus cenários como RMf False.



Figura 5.9: Análise F-measure de melhores cenários via NB

Nesta classificação o descritor NGTDM em RMs True demonstrou o menor desempenho seguido da combinação dos descritores, neste mesmo cenário. É notado que exames de modalidade funcional tiveram comportamentos balanceados em relação a *precision*. Destaque para os melhores comportamentos de descritores sendo GLCM, GLRLM. Ainda na avaliação do classificador NB, foi observado que a combinação dos descritores não demonstrou ganhos significativos e nem um comportamento balanceado se comparados com o SVM.

Em ambas classificações, o descritor NGTDM demonstrou as maiores quedas de *precision*, principalmente em exame estrutural não normalizado. Em relação aos dados de *precision*, a classificação por SVM se destacou com o resultado GLSZM em 70% seguido da combinação de todos os descritores, atingindo um bom balanceamento entre os demais cenários. Na classificação NB a combinação dos descritores demonstrou baixo desempenho quando comparado ao SVM. Como, por exemplo, o descritor GLCM que mais se destacou em NB tendo altos valores de *precision*, sofreu quedas significativas quando foi classificado com SVM.

5.4 Discussões

Comparamos os nossos métodos e resultados com o trabalho de Greene et al. (2016b), que se assemelha por abordar o estudo da Síndrome de Tourette utilizando técnicas via classificadores, além de apresentar as principais diferenças de técnicas, ferramentas e resultados dos trabalhos.

Greene et al. (2016b) utilizaram técnicas de pré-processamento para interpolação de fatias, correção de movimento de cabeça normalização e remoção de ruído. Esta etapa inicial foi para preparar as imagens para construir um atlas através da média de duas varreduras de RMs. Estas imagens e o atlas foram registradas com o método de *Bootstrap*. O autor gerou uma matriz de correlação utilizando 264 regiões cerebrais. Estes dados foram adicionados ao classificador SVM e para classificação utilizando validação cruzada (LOOCV). Os resultados atingiram 70% na classificação de pacientes com ST com a modalidade RMf.

O nosso trabalho se diferencia por sua abordagem iniciando com pré-processamento com o software *freesurfer*. O *freesurfer* faz a correção, normalização e a segmentação das imagens de RMs em 86 regiões anatômicas, permitindo uma análise mais específica através da construção de um atlas destas regiões. Com o atlas construído, registramos as imagens de RMs em RMf através da função ECC. Após o registro, abordamos a utilização de quatro tipos de descritores e suas combinações para extrair características de texturas. Posteriormente, aplicamos o método de normalização de dados via *zscore* e como um meio de robustez finalizamos com a utilização de voto majoritário combinando as três melhores regiões anatômicas.

É importante enfatizar que em ambos os trabalhos foram utilizados classificadores e um modo distinto de validação cruzada. Ao contrário do método de Greene et al. (2016b) que utilizou validação cruzada *Leave-One-Out*-LOOCV, nós utilizamos validação cruzada k-fold explicado na seção 4.6. O LOOCV é uma variação de K-fold que realiza as permutações mantendo apenas uma amostra como conjunto de teste/validação a cada iteração, demandando portanto um alto esforço computacional e sendo mais suscetível a *overfitting*¹(WEBB et al., 2010).

¹Termo utilizado quando o modelo treinado simula perfeitamente os dados de treinamento, tornando-o impreciso a dados não-treinados (EDUCATION, s.d.)

5.4. DISCUSSÕES

A Tabela 5.2 a seguir ilustra o resumo da comparação entre o trabalho de (GREENE et al., 2016b) e aquele desenvolvido nesta dissertação.

	(GREENE et al., 2016b)	Método proposto	
Modalidade	RMs/RMf	RMs/RMf	
N ^o de imagens	84	68	
Nº de regiões anatômicas	264	86	
Construção do atlas	Média de varreduras	Freegurfor	
de regiões anatômicas.	de RMs	rieesuitei	
Registro	Bootstrap	ECC	
Normalização de	n/a^5	Zscoro	
dados	II/ a	ZSCOTE	
Classificador	SVM	SVM / NB	
Validação cruzada	LOOCV	k-Fold	
Média de acurácia de RMf	70%	76%	
em SVM	1070	1070	
Média de acurácia de RMs	n/a^5	68%	
em SVM	11/ a	0070	
Média de acurácia da combinação	n /o ⁵	000%	
de RMs em SVM	II/a	9070	
Média de acurácia da combinação	n/a^5	0507	
de RMf em SVM	11/a	00/0	

Tabela 5.2: Comparação da abordagem proposta com o trabalho de (GREENE et al., 2016b)

 ${}^{5}n/a = not available (Não disponível).$

A tabela 5.3 apresenta os resultados da combinação das três melhores regiões anatômicas do cérebro de cada cenário, utilizando a métrica de acurácia.

Nota-se alguns padrões de comportamento, como, por exemplo, as análises individuais de descritores em exames funcionais RMf demonstraram superior comparados aos exames estruturais RMs. Com tudo houve um aumento significativo quando as análises partem da combinação dos descritores, podendo chegar a 90% de preditividade em exames de RMs e 85% em RMf. Contudo, os cenários que demonstraram um menor desempenho comparado com os demais, são os relacionados com o descritor NGTDM em exames de RMs, atingindo valores de 57%, tornando este cenário não representativo na predição da Síndrome de Tourette. Portanto valores próximos a 50% deverão ser desconsiderados para a utilização.

A nossa abordagem apresentou resultados significativos que auxiliam possivelmente trabalhos futuros para estudar diferentes regiões. Por exemplo, alguns descritores apresentaram melhores resultados em áreas corticais, enquanto outros focaram no sis-

5.4. DISCUSSÕES

Cenários	Ensemble (3 melhores regiões)
Descritores_RMf_False	85%
Descritores_RMf_True	85%
Descritores_RMs_False	90%
Descritores_RMs_True	90%
glcm_RMf_False	76%
glcm_RMf_True	76%
glcm_RMs_False	72%
glcm_RMs_True	72%
glrlm_RMf_False	78%
glrlm_RMf_True	78%
glrlm_RMs_False	69%
glrlm_RMs_True	69%
glszm_RMf_False	78%
glszm_RMf_True	78%
glszm_RMs_False	74%
glszm_RMs_True	74%
ngtdm_RMf_False	71%
ngtdm_RMf_True	71%
ngtdm_RMs_False	57%
ngtdm_RMs_True	57%

Tabela 5.3: Resultado de acurácia do voto majoritário com a combinação das três melhores regiões anatômicas de cada cenário.

tema límbico. Isto se aplicou também aos classificadores, em que o SVM apresentou uma melhor representação dos resultados, notando-se grupos de regiões anatomicamente específicas, principalmente quando se tratou da combinação dos descritores, este obteve um maior balanceamento nos valores de *precision* nos quatro cenários. Na classificação via NB, ao utilizar esta combinação de descritores, não foram obtidos valores de *F-measure* e *precision* superiores que os descritores medidos de forma independente.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho foi proposta uma nova abordagem para a classificação da Síndrome de Tourette através do estudo das regiões anatômicas mais preditivas. Para este fim, foram utilizados exames de ressonância magnética estrutural e funcional, aplicando conceitos de processamento de imagens, extrações de características de textura e classificação via aprendizagem de máquina. Empregamos imagens de 68 indivíduo, obtidas através da parceria internacional com a *National Taiwan University*. O método proposto é composto por 5 etapas, sendo elas: i) obtenção de um *dataset*; ii) realizar segmentações das imagens de RMs via *freesurfer*, responsável por segmentar o cérebro em diferentes regiões anatômicas; iii) pós este processamento, as imagens de RMs são registradas para se alinharem às imagens de RMf através da função *Entropy Correlation Coefficient*; iv) na sequência, são extraídas as características de textura, utilizando as técnicas GLCM, GLRLM, GLSZM e NGTDM, aplicando em estrutura em 3D; v) as informações extraídas foram classificadas através do SVM e NB. Este fluxo foi aplicado para ambas modalidades.

Três principais desafios surgiram através da abordagem proposta: i) existência de base de imagens, não foram encontradas na literatura bases de dados públicas que agrupem consistentemente indivíduo que possuem ou não possuem a síndrome. ii) imageamentos médico, combinar diferentes modalidades de imagens e auxiliar em diversos tipos de análises; iii) elaboração de uma técnica de classificação, criando uma melhor variação ou cenário com modalidade, descritor e classificador.

No estado-da-arte são descritos estudos clínicos para o auxílio na detecção da síndrome. Este trabalho realizou um estudo para identificar indivíduos com a Síndrome de Tourette através do imageamento cerebral. Além disso, por se tratar de uma síndrome sem cura, um maior conhecimento destas regiões afetadas poderão prover novos métodos para o tratamento e possíveis reduções de intensidade das tiques.

Os resultados das regiões classificadas neste estudo se mostraram coerentes com a literatura. Através da literatura, regiões agrupadas ao sistema límbico, mais precisamente áreas como amígdala, tálamo e hipocampo demonstraram altos níveis de estimulações em momento de realização dos tiques. Já na região do hipocampo as alterações foram estruturais em relação ao avanço de idade de pacientes com ST se comparados ao grupo de controle. O sistema límbico, juntamente com regiões corticais, como, superior frontal direito e medial orbitofrontal direito, além de serem muito comentada na literatura, no método proposto estas regiões também demonstraram destaques, obtendo altos valores em suas classificações. Sendo assim tornando nosso trabalho uma prova de conceito demonstrando a eficiência de nossos resultados com o que vem sendo representados no estado da arte.

O sistema límbico tem como função de estimulações, respostas comportamentais, memória e emocional. Estas relações tornam-se significativas, considerando que a Síndrome de Tourette apresenta variações de intensidades que podem ser influenciadas de acordo com o sistema nervoso. Outra observação de suma importância para o entendimento foi as localizações dos hemisférios. As regiões mais classificadas estão relacionadas com o hemisfério direito do cérebro. Esta localização torna-se um indício de que a ST está relacionada mais com áreas emocionais, impulsivas e criativas do que regiões analíticas.

Devido à necessidade de exames e a ausência de uma base de dados pública, foi realizado uma parceria internacional com os doutores Wang-Tso Lee e Chia-Jui Hsu, do departamento de Pediatria da National Taiwan University. No entanto, outros contatos também foram realizados com outras instituições, são elas: Universidade de Marquette (Wisnconsin); Instituto de Saúde (Bethesda); *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)*; Universidade de Utah; Associação Solidária do TOC e Síndrome de Tourette (ASTOC) e Tourette Syndrome Association of America.

Neste período de mestrado tivemos publicação no congresso 17th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis. Realização de trabalhos como: envolvimento na representação discente da pós graduação; membro de banca da comissão de avaliação de étnico racial da Universidade Estadual de Campinas (UNI- CAMP); facilitador de ensino em engenharias na Universidade Virtual do Estado de São Paulo (UNIVESP).

Em trabalhos futuros desta linha de pesquisa, sugerimos a utilização de abordagem para predição da ST através de outras técnicas de PDI e principalmente o uso de *Deep Learning*. Contudo, para que seja possível utilizar este método, necessitaremos obter uma base maior de dados, seja por meio da inclusão de pacientes, ou por técnicas de *data augmentation*. Além disso, espera-se utilizar novos modelos de imageamento cerebral como DTI e PET. Por fim, técnicas para a segmentação anatômicas focadas em regiões da substância cinzenta subcorticais, devem ser estudadas. Regiões como hipocampo, tálamo e corpo caloso, apresentam grande influência para a predição da Síndrome de Tourette.

A Figura 6.1 ilustra um mapa de atividades envolvidas para a construção e finalização deste trabalho.



Figura 6.1: Contribuições, colaboração e área principal de estudos.

Referências

ALENCAR, M. Segmentação de imagens. [S.l.: s.n.], 2014. maalencar.wordpress. com/2012/06/14/image-segmentation/. Acesso em: 02 fev. 2020.

ALEXANDER, A. L.; LEE, J. E.; LAZAR, M.; FIELD, A. S. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. Neurotherapeutics, 2007. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.

ANAND, K. S.; DHIKAV, V. Hippocampus in health and disease: An overview. Ann Indian Acad Neurol, v. 15, n. 4, p. 239–246, 2012. DOI: 10.4103/0972-2327.104323.

BASTIAN, C. et al. Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. **Neuroimage: Clinical, v. 4**, p. 1190–1197, 2014. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.11.011.

BEN-HUR, A. et al. Support vector machines and kernels for computational biology.
PLoS Computational Biology, v. 4, n. 10, 2008. DOI: 10.1371/journal.pcbi.
1000173.

BOHLHALTER, S.; ABELA, E.; HALLETT, M. Functional MRI of impaired finger dexterity in Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, v. 227, n. 1, p. 24–25, 2011. ISSN 0014-4886. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.11.006.

BRAMER, M. Ensemble Classification. London: Springer London, 2013. p. 209–220. ISBN 978-1-4471-4884-5. DOI: 10.1007/978-1-4471-4884-5_14. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4884-5_14>.

COLELLA, S. R. L. Segmentação dos pulmões e de suas lesões em imagens de tomografia computadorizada, p. 64, 2017. Tese (Mestrado) – Departamento de Tecnologia, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Tecnologia. DIAS, F. M. V.; KUMMER, A.; HOUNIE, A. G.; TEIXEIRA, A. L. Neurobiologia da síndrome de Tourette: a hipótese auto-imune pós-estreptocócica. pt. Archives of Clinical Psychiatry, scielo, v. 35, p. 228–235, jan. 2008. ISSN 0101-6083. DOI: 10.1590/S0101-60832008000600004.

DISEASE CONTROL, C. for; PREVENTION. Data and Statistics on Tourette Syndrome. [S.l.: s.n.], 2019. https://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/data.html. Acesso em: 02 fev. 2020.

DOGAN, A.; BIRANT, D. A Weighted Majority Voting Ensemble Approach for Classification, p. 1–6, 2019. DOI: 10.1109/UBMK.2019.8907028.

DUARTE, K. T. N.; GOBBI, D. G.; FRAYNE, R.; CARVALHO, M. A. G. de. Detecting Alzheimer's Disease based on Structural Region Analysis using a 3D Shape Descriptor, p. 180–187, 2020. DOI: 10.1109/SIBGRAP151738.2020.00032.

EDUCATION, I. C. What is overfitting? [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www. ibm.com/cloud/learn/overfitting>.

FENG, W. et al. A support vector machine based naive Bayes algorithm for spam filtering, p. 1–8, 2016. DOI: 10.1109/PCCC.2016.7820655.

FSTUTORIAL. Fixing a bad skull strip. **FsTutorial/SkullStripFix**_tktoolsFreeSurferWiki, 2014. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/SkullStripFix%5C_tktools>.

GALLOWAY, M. Texture analysis using gray level run lengths. Computer Graphics and Image Processing, v. 4, n. 2, p. 172–179, 1975. ISSN 0146-664X. DOI: 10.1016/S0146-664X(75)80008-6.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital image processing**. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall, 2008. Disponível em: <http://www.amazon.com/Digital-Image-Processing-3rd-Edition/dp/013168728X>.

GREENE, D. J. et al. Brain structure in pediatric Tourette syndrome. Molecular psychiatry, v. 22, p. 9, out. 2016. DOI: 10.1038/mp.2016.194.

GREENE, D. J. et al. Multivariate pattern classification of pediatric Tourette syndrome using functional connectivity MRI. **Developmental Science**, v. 19, n. 4, p. 581–598, 2016. DOI: https://doi.org/10.1111/desc.12407. GRIETHUYSEN, J. J. van et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. **Cancer Research**, v. 77, n. 21, 2017. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-0339.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios basicos. pt. Ciência Rural, scielo, v. 39, p. 1275–1283, jul. 2009. ISSN 0103-8478.

HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K. et al. Textural features for image classification. **IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics**, Ieee, n. 6, p. 610–621, 1973.

HOLMES, A.; ILLOWSKY, B.; DEAN, S. Introductory business statistics. [S.l.]: OpenStax College, Rice University, 2018.

HONGWEI, W. et al. Using support vector machines with tract-based spatial statistics for automated classification of Tourette syndrome children. Edição: Georgia D. Tourassi e Samuel G. Armato III. Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis, SPIE, v. 9785, p. 704–712, 2016. DOI: 10.1117/12.2216647.

HOUNIE, A. G. **Tiques, Cacoetes, Síndrome de Tourette**. 1. ed. The address: Artmed, jul. 2006. v. 1. (1). ISBN 8536305762.

HU, S.; IDE, J. S.; ZHANG, S.; LI, C.-s. R. The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response. **The Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 50, p. 12688–12696, 2016. DOI: 10.1523/jneurosci.1175–16.2016.

IMAGING, S. V. Watershed segmentation. [S.l.: s.n.], 2020. sdsad. Acesso em: 02 fev. 2020.

IRENE, N. et al. Amygdala hypersensitivity in response to emotional faces in Tourette's patients. **The World Journal of Biological Psychiatry**, Taylor & Francis, v. 11, n. 7, p. 858–872, 2010. DOI: 10.3109/15622975.2010.480984.

JOHNSON, K. A. et al. Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome: a multisite study. **Journal of Neurology**, **Neurosurgery & Psychiatry**, BMJ Publishing Group Ltd, v. 90, n. 10, p. 1078–1090, 2019. ISSN 0022-3050. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320379.

KAO, M.-Y. encyclopedia of algorithms. Springer Science, 2008. ISBN 978-0-387-30162-4.

REFERÊNCIAS

KARENINA, S. Síndrome de Tourette: Aspectos Psicossociais relacionados ao sofrimento persistente nas famílias que convivem com a doença-Sociedade e Família. **RedePsi**, 2012. Disponível em: .

KAWOHL, W. Functional magnetic resonance imaging of tics and tic suppression in Gilles de la Tourette syndrome. The World Journal of Biological Psychiatry. Psychiatric University Hospital Zurich, p. 567–570, 2009.

KITCHENHAM, B. A.; CHARTERS, S. Guidelines for performing Systematic Literature Reviews in Software Engineering. [S.l.], jul. 2007. Disponível em: <https: //www.elsevier.com/__data/promis_misc/525444systematicreviewsguide.pdf>.

LÓPEZ, R. G. et al. Adaptacion al espanol y validez diagnostica de la Yale Global Tics Severity Scale. **Revista de Neurologia**, Viguera Editores SLU, v. 46, n. 05, p. 261, 2008. DOI: 10.33588/rn.4605.2007481.

MAFRA, G. O túnel barulhento da Ressonância. [S.l.: s.n.], 2016. https://https: //blog.tnh1.com.br/blogdagilka/2016/11/09/o-tunel-barulhento-da-ressonanc ia/.

MAYO, C. S. Deep brain stimulation. [S.l.: s.n.], 2018. https://www.mayoclinic. org/tests-procedures/deep-brain-stimulation/about/pac-20384562. Acesso em: 20 jun. 2020.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional, p. 13, 2009.

MECHELLI, A.; PRICE CATHY J.AND FRISTON, K. J.; ASHBURNER, J. Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. [S.l.]: Current Medical Imaging, 2005. v. 1. (2). DOI: 10.2174/1573405054038726.

MEYER, F. The watershed concept and its use in segmentation : a brief history. [S.l.: s.n.], 2012. eprint: 1202.0216.

MILLER, A. M. et al. Enlargement of Thalamic Nuclei in Tourette Syndrome. Archives of General Psychiatry, v. 67, n. 9, p. 955–964, set. 2010. ISSN 0003-990X. DOI: 10. 1001/archgenpsychiatry.2010.102. Disponível em: https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.102.

REFERÊNCIAS

MUELLNER, J. et al. Altered structure of cortical sulci in gilles de la Tourette syndrome: Further support for abnormal brain development. **Movement Disorders**, v. 30, n. 5, p. 655–661, 2015. DOI: 10.1002/mds.26207.

MÜLLER, K. et al. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. Bmc Neuroscience. Springer Science and Business Media LLC, p. 1–13, 2009. DOI: 10.1186/1471-2202-10-47.

MÜLLER-VAHL, K. R. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. **BMC**, 2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691409/.

NEUNER, I. et al. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. Frontiers in Human Neuroscience, v. 8, p. 362, 2014. ISSN 1662-5161. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00362.

NUNES, P. R.; TECELÃO, S. R.; NUNES, R. G. Ressonância magnética funcional: mapeamento do córtex motor através do efeito BOLD. **Saúde e Tecnologia**, 2014. DOI: 10.25758/set.1034.

OPAS. 10 principais causas de morte no mundo. [S.l.: s.n.], 2018. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0.

PALMINTERI, S.; PESSIGLIONE, M. Reinforcement Learning and Tourette Syndrome. International Review of Neurobiology Advances in the Neurochemistry and Neuropharmacology of Tourette Syndrome, p. 131–153, 2013. DOI: 10.1016/b978-0-12-411546-0.00005-6.

PEDRINI, H.; SCHWARTZ, W. Análise de imagens digitais: princípios, algoritmos e aplicações. [S.l.]: THOMSON PIONEIRA, 2008. ISBN 9788522105953.

PETERSON, B. et al. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Tic Suppression in Tourette Syndrome. Archives of general psychiatry, v. 55, p. 326–33, abr. 1998. DOI: 10.1001/archpsyc.55.4.326.

PETERSON, B. S. et al. Morphologic Features of the Amygdala and Hippocampus in Children and Adults With Tourette Syndrome. Archives of General Psychiatry, v. 64, n. 11, p. 1281, 2007. DOI: 10.1001/archpsyc.64.11.1281.

QUEIROZ, J.; GOMES, H. Introdução ao Processamento Digital de Imagens. Revista de Informática Teórica e Aplicada (RITA), v. 13, p. 11–42, jan. 2006.

SAH, P.; FABER, E. S. L.; LOPEZ DE ARMENTIA, M.; POWER, J. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 3, p. 803–834, 2003. PMID: 12843409. DOI: 10.1152/physrev.00002.2003.

SILVA, A. M. M.; PATROCÍNIO, A. C.; SCHIABEL, H. Processamento e Análise de Imagens Médicas. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 34–48, 2019. DOI: 10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p34-48.

STEEVES, T. D. L. et al. Extrastriatal dopaminergic dysfunction in tourette syndrome. Annals of Neurology, v. 67, n. 2, p. 170–181, 2010. DOI: 10.1002/ana.21809.

TEIXEIRA, L. L. C. et al. Síndrome de La Tourette: revisão de literatura. Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia, FapUNIFESP (SciELO), v. 15, n. 4, p. 492–500, 2011. DOI: 10.1590/s1809-48722011000400014.

TESTINI, P.; MIN, H.-K.; BASHIR, A.; LEE, K. H. Deep Brain Stimulation for Tourette's Syndrome: The Case for Targeting the Thalamic Centromedian-Parafascicular Complex. **Frontiers in Neurology**, v. 7, p. 193, 2016. ISSN 1664-2295. DOI: 10.3389/fneur. 2016.00193.

THIBAULT, G. et al. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification. In:

TINAZ, S.; MALONE, P.; HALLETT, M.; HOROVITZ, S. G. Role of the right dorsal anterior insula in the urge to tic in tourette syndrome. **ovement Disorders**, [s.l.], v. **30**, n. **9**, p. 1190–1197, 2015. DOI: 10.1002/mds.26230.

TURKSON, R. E.; QU, H.; MAWULI, C. B.; EGHAN, M. J. Classification of Alzheimer's Disease Using Deep Convolutional Spiking Neural Network. **Neural Processing Letters**, Springer Science e Business Media (LLC), 2021. DOI: 10.1007/s11063-021-10514-w.

UDDIN, L. Q. et al. Structure and function of the human insula. Journal of Clinical Neurophysiology, v. 34, n. 4, p. 300–306, 2017. DOI: 10.1097/wnp.00000000000377.

VALIZADEH, S. A. et al. Identification of individual subjects on the basis of their brain anatomical features. Scientific Reports, v. 8, n. 1, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-23696-6.

WEBB, G. et al. Leave-One-Out Cross-Validation. In: [s.l.: s.n.], jan. 2010. DOI: 10. 1007/978-0-387-30164-8_469.

WEBSTER, M. Feat. [S.l.: s.n.], 2018. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/ FEAT.

WELLS, M. M. (et al. **Duke Review of MRI Physics: Case Review Series**. [S.l.]: Elsevier, 2018.

WORBE, Y. et al. Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. **Brain**, v. 133, n. 12, p. 3649–3660, out. 2010. ISSN 0006-8950. DOI: 10.1093/brain/awq293.

YONGHUA, C. Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. Neuroimage: Clinical, v. 4, p. 1190–1197, 2014.

ZHANG, H.; PENG, Q. Design of Branch Definition Algorithm for Top-k Inverse Queries for Image Processing. hindawi, v. 2022, 2022. DOI: https://doi.org/10.1155/2022/ 3365161.

Apêndice A

Resultados com e sem Zscore para RMf

As Figuras A.1 a A.8 abordadas neste apêndice, ilustram a classificação de cada região de imagens de RMf utilizando SVM e NB. Nesta classificação, foram levantadas 86 regiões anatômicas que através da avaliação de eficiência demonstram a taxa em porcentagem da acurácia de um paciente ser corretamente diagnosticado com a Síndrome de Tourette.


Figura A.1: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLCM com Zscore



Figura A.2: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLCM sem Zscore



Figura A.3: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM com Zscore



Figura A.4: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM sem Zscore



Figura A.5: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLSZM com Zscore



Figura A.6: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLSZM sem Zscore



Figura A.7: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor NGTDM com Zscore



Figura A.8: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor NGTDM sem Zscore

Apêndice B

Resultados com e sem Zscore para RMs

As Figuras B.1 a B.8 abordadas neste apêndice ilustram a classificação de cada região de imagens de RMs utilizando SVM e NB. Nesta classificação, foram levantadas 86 regiões anatômicas que através da avaliação de eficiência demonstram a taxa em porcentagem da acurácia de um paciente ser corretamente diagnosticado com a Síndrome de Tourette.



Figura B.1: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLCM com Zscore



Figura B.2: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLCM sem Zscore



Figura B.3: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM com Zscore



Figura B.4: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLRLM sem *zscore*



Figura B.5: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor GLSZM com *zscore*



Figura B.6: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor com GLSZM sem *zscore*



Figura B.7: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor com NGTDM com *zscore*



Figura B.8: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região utilizando descritor com NGTDM sem *zscore*

Apêndice C

Resultados das combinações dos descritores

As Figuras C.1 a C.4 abordadas neste apêndice ilustram a classificação de cada região de imagens de RMs e RMf utilizando SVM e NB. Nesta classificação, foram levantadas 86 regiões anatômicas que através da avaliação de eficiência demonstram a taxa em porcentagem da acurácia de um paciente ser corretamente diagnosticado com a Síndrome de Tourette levando em consideração a combinação dos descritores.



Figura C.1: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região combinando os descritores sem *zscore* em RMs



Figura C.2: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região combinando os descritores com *zscore* em RMs



Figura C.3: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região combinando os descritores sem *zscore* em RMf



Figura C.4: Classificação de regiões anatômicas com a porcentagem de acurácia de cada região combinando os descritores com *zscore* em RMf