



# Uso da matriz de coocorrência para a diferenciação longitudinal de imagens de ressonância magnética de pacientes de Alzheimer, pacientes de comprometimento cognitivo leve e indivíduos saudáveis

**Palavras-Chave:** análise de textura, imagens cerebrais, atlas anatômico

A. F. Nascimento<sup>\*1</sup>, D. L. M. de Oliveira<sup>\*1</sup>, R. V. da Silveira<sup>1</sup>, I. Ribeiro<sup>2</sup>, T. Magalhães<sup>2</sup>, F. Cendes<sup>2</sup>, M. L. F. Balthazar<sup>2</sup>, G. Castellano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IFGW-UNICAMP, <sup>2</sup>FCM-UNICAMP

<sup>\*</sup>Estas autoras contribuíram igualmente para este trabalho

---

## INTRODUÇÃO:

A técnica de obtenção de imagens por ressonância magnética (RM) é hoje um dos métodos mais utilizados para a realização de estudos in vivo do corpo humano e suas patologias, de forma não invasiva. A RM gera imagens digitais, que podem ser analisadas com métodos de processamento de imagens, como a análise de textura – esta permite descrever uma imagem em função de uns poucos parâmetros. Existem diversas abordagens para a extração de parâmetros de textura de uma imagem, sendo que para imagens médicas, uma das mais utilizadas tem sido a abordagem estatística, e dentro desta, a matriz de coocorrência (MCO) [1,2]. Parâmetros baseados na matriz de coocorrência têm apresentado diferenças estatisticamente significantes em imagens de RM de indivíduos normais e pacientes com anomalias em regiões anatômicas que parecem normais sob uma inspeção visual simples da imagem.

A MCO permite a extração de parâmetros estatísticos de uma imagem através da análise da distribuição espacial de pares de pixels. A matriz é calculada definindo uma direção e uma distância, e contando os pares de pixels com determinados valores de cinza separados por essa distância nessa direção. Portanto, para uma imagem com  $N$  níveis de cinza, a MCO é uma matriz  $N \times N$ , onde cada elemento  $(i, j)$  da matriz corresponde ao número de pares de pixels com valores  $i$  e  $j$  encontrados na imagem, separados pela distância definida na direção definida. Existe uma matriz de coocorrência para cada distância dada. Em geral, costumam-se calcular 20 MCOs, para as distâncias de 1 a 5 pixels, nas direções horizontal, vertical e duas diagonais. Um exemplo de MCO é mostrado

na Figura 1c, construída a partir da imagem da Figura 1a com distância entre pixels igual a 1 na horizontal.

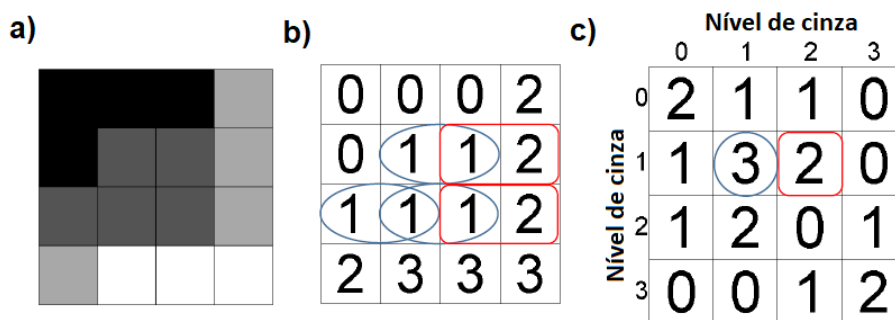


Figura 1: a) Imagem de 4x4 pixels. b) Valores correspondentes à intensidade de cada pixel. c) MCO correspondente à imagem em (a), com distância igual a 1 na horizontal. Figura adaptada de [3].

O objetivo deste trabalho foi estudar a técnica de análise de textura, em especial, a baseada na matriz de coocorrência, e aplicá-la a imagens cerebrais de RM de pacientes com a doença de Alzheimer (DA), pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), e indivíduos saudáveis, obtidas em dois momentos. A ideia foi verificar se esta técnica poderia ajudar a detectar a evolução dessas condições (DA e CCL).

## METODOLOGIA:

Participaram deste estudo 52 indivíduos, sendo 17 saudáveis (idade  $68,1 \pm 6,0$  anos, 13 mulheres), 21 pacientes de CCL (idade  $69,9 \pm 5,2$  anos, 13 mulheres) e 14 pacientes de AD (idade  $36,3 \pm 8,2$  anos, 9 mulheres). Foram utilizadas duas imagens de RM ponderadas em T1 de cada indivíduo, espaçadas de ( $12,2 \pm 7,7$  meses), obtidas de uma base de dados do Laboratório de Neuroimagem da FCM – Unicamp. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp e todos os participantes deram seu consentimento antes da coleta dos dados.

Como os indivíduos possuem diferentes formatos de cabeça e podem se mexer durante a aquisição de dados, o pré-processamento se torna uma etapa fundamental para obter resultados comparáveis. Assim, o primeiro passo para extrair informações das imagens de RM foi usar o software SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) para fazer essas correções. Neste software, a imagem 3D é reorientada, definindo a sua origem, e depois ela é segmentada em substância branca, cinzenta e fluido cérebro-espinhal. Em seguida, a imagem é colocada em um espaço padrão (*MNI space*) [4], para o que, são definidos os limites em torno do cérebro e, por fim, é feito o corregristo da imagem que está sendo pré-processada e uma imagem de referência do atlas *Automated Anatomical Labeling (AAL)* [5], ou seja, a imagem sofre translações, rotações e escalonamentos, de forma a ficar na mesma orientação que a imagem de referência, e com as diferentes regiões

cerebrais todas aproximadamente nas mesmas coordenadas da referência. Com isso, é possível segmentar essa imagem nas diferentes regiões de interesse (ROIs, do inglês *regions of interest*) fornecidas pelo atlas, por meio da simples comparação entre a imagem processada e a imagem de referência do atlas.

Após a etapa de pré-processamento, foi usado um software desenvolvido no grupo [3] para calcular a MCO em 3D de forma isotrópica, ou seja, olhando os 26 vizinhos de cada voxel simultaneamente (Figura 2), para as distâncias 1 a 5 voxels.

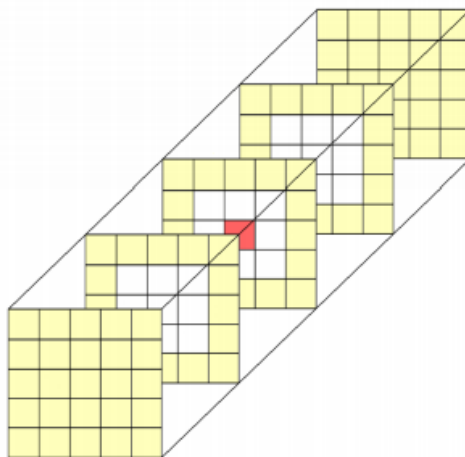


Figura 2: Imagem explicativa de como identificar os vizinhos de um voxel a uma distância 2, onde os vizinhos são representados pelos quadrados amarelos. Figura extraída de [3].

De cada MCO foram extraídos os seguintes 11 parâmetros de textura: uniformidade, contraste, correlação, variância, homogeneidade, entropia, média da soma, variância da soma, entropia da soma, variância da diferença e entropia da diferença. Estes foram calculados para as seguintes ROIs do AAL (todas para os dois hemisférios): Cerebelum\_8, Frontal\_Mid, Hippocampus, Occipital\_Mid, Postcentral, Precentral, Supp\_Motor\_Area, Thalamus.

Após a extração dos parâmetros de textura, foi feita uma análise estatística dos dados usando um teste t bicaudal pareado. O teste t é um teste estatístico de hipóteses usado para avaliar se há diferença significativa entre as médias de duas amostras. Nesse teste, a hipótese nula é definida como sendo médias iguais para as duas amostras. Para a hipótese alternativa existem duas possibilidades: a primeira considera que a média de uma amostra é maior que a média da outra amostra e é chamada de teste unicaudal; a segunda apenas considera que as médias são diferentes (bicaudal). Além disso, o teste t também pode ser pareado, ou seja, ele calcula a diferença entre observações emparelhadas.

Neste trabalho, foi calculada a média dos resultados de cada grupo para cada parâmetro para o primeiro e o segundo exame, e com o teste t foi feita a comparação entre as médias da primeira e da segunda instância do exame, entre os mesmos grupos. Assim, o teste t usado foi o

pareado bicaudal. Após a aplicação do teste, obtém-se o valor p, que representa a probabilidade de errar ao rejeitar a hipótese nula, então um valor p pequeno significa que os resultados são significantes. Foi utilizado um nível de significância de 0,05, ou seja, para  $p < 0,05$ , o resultado foi considerado satisfatório.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Ao aplicar o teste t intragrupo, ou seja, comparando as médias do mesmo grupo em instâncias diferentes, foram obtidos valores significantes para as três regiões mostradas na Tabela 1, apenas para o grupo CCL, no parâmetro correlação.

Tabela 1: Resultados estatisticamente significantes da comparação entre as duas instâncias do grupo CCL (teste t) para o parâmetro "correlação" (média  $\pm$  desvio padrão). L = hemisfério esquerdo.

ROI	Distância da MCO	1ª instância	2ª instância	Valor p
Precentral_L	1	0,69 $\pm$ 0,03	0,69 $\pm$ 0,03	0,0005
Supp_Motor_Area_L	3	0,15 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,04	0,011
Supp_Motor_Area_L	4	0,04 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,03	0,005

O parâmetro correlação mede a dependência linear dos níveis de cinza entre voxels vizinhos [6]. A Tabela 1 mostra que este parâmetro diminuiu ao longo do tempo para o grupo CCL, indicando uma perda de dependência linear entre os voxels das ROIs Precentral e Supp\_Motor\_Area do hemisfério esquerdo ao longo do tempo. Ambas estas regiões estão associadas à função motora. Uma hipótese para este resultado é que o grupo CCL poderia apresentar uma perda motora sutil antes dos aparecimentos dos sintomas da DA. Outra hipótese, relacionada ao fato dos resultados serem na área motora, seria que os pacientes do grupo CCL não sejam somente aqueles que possam converter para DA, mas sim para outras doenças neurodegenerativas.

Também podemos ver, pela Tabela 1, que apesar da significância estatística, os valores das instâncias ficaram muito próximos. Esse fato, aliado a que apenas o grupo CCL apresentou diferenças significantes, pode indicar que o método não seja apropriado para detectar mudanças no intervalo de tempo considerado (12,2  $\pm$  7,7 meses). Por outro lado, nesse intervalo de tempo, realmente não esperávamos encontrar mudanças para o grupo sadio, mas sim para o grupo DA. Ainda assim, o fato da amostra (do grupo DA) ser pequena e heterogênea (pacientes com diferentes tempos de doença) pode ter contribuído para não detectarmos diferenças.

Ainda se pretende fazer comparações intergrupo, comparando as médias entre grupos diferentes, porém este tipo de comparação não é feito com o teste t, e sim com análise de covariância (ANCOVA) para corrigir efeitos de alguns parâmetros, como idade e escolaridade.

## CONCLUSÕES:

Até o momento, foram estudados os princípios físicos da ressonância magnética, a análise de textura, o método da matriz de coocorrência e os parâmetros de textura que podem ser extraídos desta. Foram extraídos parâmetros de textura da COM dos três grupos estudados (sadios, DA e CCL) em duas instâncias, e estes foram comparados utilizando o teste t. Pode-se identificar regiões associadas à função motora em que alguns valores dos parâmetros de textura são realmente diferentes para as diferentes instâncias do grupo CCL. Isso poderia se dever a uma perda motora sutil do grupo CCL antes dos aparecimentos dos sintomas da DA, ou ainda, os pacientes do grupo CCL poderiam evoluir para outras doenças neurodegenerativas que não a DA. Estas hipóteses deverão ser testadas com novas análises. Assim, o próximo passo é comparar os resultados dos parâmetros calculados intergrupos usando análise de covariância.

---

## BIBLIOGRAFIA

- [1] R. M. Haralick, K. Shanmugam, and I. Dinstein (1973). Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.* SMC-3(6): 610–621.
- [2] R. M. Haralick (1979). Statistical and structural approaches to texture. *Proc. IEEE* 67(5): 786–804.
- [3] Silveira, Rafael Vinicius da (2020). Characterization of healthy individuals using texture measurements extracted from magnetic resonance images. *Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Unicamp, Campinas.*
- [4] Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 243–249. doi: 10.1038/nrn756
- [5] N. Tzourio-Mazoyer et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15(1): 273–289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [6] Oliveira M. S., D’Abreu A., França Jr M. C., Lopes-Cendes I., Cendes F., Castellano G. (2012). MRI-Texture Analysis of Corpus Callosum, Thalamus, Putamen, and Caudate in Machado-Joseph Disease. *J Neuroimaging* 22:46-52. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00553.x