UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

FABRÍCIO HENRIQUE SIMOZO

**Caracterização e identificação de displasias corticais
focais em pacientes com epilepsia refratária através
de análise de imagens estruturais de ressonância
magnética nuclear**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: Física aplicada à
Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2018

FABRÍCIO HENRIQUE SIMOZO

Caracterização e identificação de displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através de análise de imagens estruturais de ressonância magnética nuclear

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Luiz Otávio Murta Junior.

Co-orientador:

Tonicarlo Rodrigues Velasco.

Versão corrigida

Versão original disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Simozo, Fabrício Henrique

Caracterização e identificação de displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através de análise de imagens estruturais de ressonância magnética nuclear / Fabrício Henrique Simozo; orientador Luiz Otávio Murta Junior, co-orientador Tonicarlo Rodrigues Velasco. Ribeirão Preto - SP, 2018.

111 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2018.

1. Displasia cortical focal.
2. Segmentação de volumes.
3. Imagens de ressonância magnética.
4. Análise de textura.
5. Aprendizado de máquina

Nome: SIMOZO, Fabrício Henrique

Título: Caracterização e identificação de displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através de análise de imagens estruturais de ressonância magnética nuclear

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

RESUMO

SIMOZO, F. H. **Caracterização e identificação de displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através de análise de imagens estruturais de ressonância magnética nuclear**. 2018. 111 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2018.

A displasia cortical focal (DCF) é uma das causas mais frequentes de epilepsia refratária. Na clínica, diferentes informações são usadas para localizar o foco epileptogênico, mas nenhum método é autossuficiente para evidenciar o local original das crises, associado com a presença da DCF. Embora haja relatos na literatura indicando alterações no padrão de distribuição de tons de cinza e morfologia dos voxels decorrentes da DCF, algumas limitações dos métodos desenvolvidos ainda impedem a utilização clínica. Nossa proposta foi investigar a capacidade de identificar DCF através de análises de espessura cortical e padrões de textura em imagens estruturais de Ressonância Magnética (RM), validando os métodos desenvolvidos a partir uma base de imagens retrospectiva, cujo tecido epileptogênico já havia sido ressecado e a DCF confirmada em análise histológica. A caracterização das DCF foi feita a partir da segmentação automática de tecido cortical saudável em conjunto com a segmentação manual da DCF feita por um especialista, e consiste na geração de mapas de característica e extração de valores de distribuições para comparação em análise estatística. Investigamos também a eficácia da detecção de DCF através do uso de algoritmos de aprendizado de máquina para classificação automática. Obtivemos precisão 0,81 e sensibilidade

0,87, colocando o método desenvolvido em par com outros métodos presentes na literatura. Entretanto, foi identificada uma grande dependência do desempenho de métodos de pré-processamento, como correção e segmentação automática.

Palavras-chave: 1. Displasia cortical focal. 2. Segmentação de volumes. 3. Imagens de ressonância magnética. 4. Análise de textura. 5. Aprendizado de máquina

ABSTRACT

SIMOZO, F. H. **Characterization and identification of focal cortical dysplasia in patients with refractory epilepsy through analysis of structural magnetic resonance images.** 2018. 111 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate Program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2018.

Focal Cortical Dysplasia (FCD) is one of the most frequent causes of refractory epilepsy. In clinical procedures, the information gathered from different techniques is used in order to locate the epileptogenic focus, associated with the presence of FCD. However, there is no self sufficient method to evidence the presence and location of such lesions and especially its extension. Although there are reports indicating change in gray scale intensity patterns and voxel morphology in the presence of DCF, limitations in developed methods still prevent their clinical use. Our proposal was to investigate the capability of identifying FCD through cortical thickness and texture patten analysis in structural MRI images, validating developed methods by utilizing a retrospective base of images from patients that were subjected to surgery, with the FCD being confirmed in histological analysis. Characterization of FCD was achieved from automatic segmentation of healthy cortex and manual segmentation of FCD tissue made by an specialist, and consists in the generation of texture or structural feature maps and comparison of distribution values in healthy or FCD tissue with statistical analysis. We also investigate the efficiency of FCD detection with Machine Learning automatic classification, obtaining precision of 0,81 and sensitivity of 0,87, placing our method on par with other methods in the literature. However, there is a major performance dependency of proposed method with pre-processing steps, like

registration and automatic segmentation.

Key-words: 1. Focal Cortical dysplasia. 2. Volume segmentation. 3. Magnetic Resonance Image. 4. Texture analysis. 5. Machine Learning

LISTA DE FIGURAS

1.1	Ilustração de conceitos por trás de aquisição das imagens de RMN.	6
1.2	Exemplos de DCF tipo II.	8
1.3	Exemplo de imagem digital.	13
1.4	Ilustração da importância de espaço de imagem.	14
1.5	Ilustração do <i>pipeline</i> de classificação supervisionada.	16
1.6	3D Slicer.	21
2.1	Exemplo de correção de inomogeneidade de campo magnético.	30
2.2	<i>3D SlicerSkull Stripping</i>	31
2.3	<i>Histogram Matching</i>	33
2.4	Exemplo de histogramas do <i>Histogram Match</i>	34
2.5	Exemplo de resultado do <i>Histogram Match</i>	35
2.6	<i>Pipeline</i> de pré-processamento	36
2.7	Exemplos de segmentação manual de FCDs.	38
2.8	Segmentação automática de tecidos cerebrais	40
2.9	Exemplos de máscaras corticais obtidas com marcação manual e segmentação automática	42
2.10	<i>Pipeline</i> de processamento	47
3.1	Mapa de cores para razões normalizadas entre DCF e CS para pacientes e características.	75
3.2	Mapa de cores para razões entre DCF e CS para pacientes e características Escore-Z.	88
3.3	Mapa de cores para porcentagem de comparações significativas entre DCF e CS.	98

3.4	Mapa de cores para porcentagem de comparações significativas entre DCF e CS para Escore-Z.	99
3.5	Exemplo de segmentação feita pelo classificador desenvolvido.	108
3.6	Exemplo de segmentação resultante do pós-processamento aplicado.	111
A.1	Cortes de exemplo da DCF no paciente 100.	128
A.2	Classificações para paciente 100.	131
A.3	Cortes de exemplo da DCF no paciente 101.	132
A.4	Classificações para paciente 101.	135
A.5	Cortes de exemplo da DCF no paciente 104.	136
A.6	Classificações para paciente 104.	139
A.7	Cortes de exemplo da DCF no paciente 107.	140
A.8	Classificações para paciente 107.	143
A.9	Cortes de exemplo da DCF no paciente 108.	144
A.10	Classificações para paciente 108.	147
A.11	Cortes de exemplo da DCF no paciente 111.	148
A.12	Classificações para paciente 111.	151
A.13	Cortes de exemplo da DCF no paciente 127.	152
A.14	Classificações para paciente 127.	155
A.15	Cortes de exemplo da DCF no paciente 128.	156
A.16	Classificações para paciente 128.	159
A.17	Cortes de exemplo da DCF no paciente 201.	160
A.18	Classificações para paciente 201.	163
A.19	Cortes de exemplo da DCF no paciente 202.	164
A.20	Classificações para paciente 202.	167
A.21	Cortes de exemplo da DCF no paciente 203.	168
A.22	Classificações para paciente 203.	171
A.23	Cortes de exemplo da DCF no paciente 205.	172
A.24	Classificações para paciente 205.	175
A.25	Cortes de exemplo da DCF no paciente 206.	176
A.26	Classificações para paciente 206.	179
A.27	Cortes de exemplo da DCF no paciente 207.	180

A.28 Classificações para paciente 207.	183
A.29 Cortes de exemplo da DCF no paciente 208.	184
A.30 Classificações para paciente 208.	187

LISTA DE TABELAS

1.1	Ilustração de matriz de confusão, resultante de classificações.	17
2.1	Parâmetros de aquisição de imagens T1 para controle.	26
2.2	Parâmetros de aquisição de imagens FLAIR e T1 para pacientes.	27
3.1	Valores de média e desvio padrão das distribuições de <i>Cluster Prominence</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	55
3.2	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Cluster Prominence</i>	56
3.3	Valores das distribuições de <i>Cluster Shade</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	57
3.4	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Cluster Shade</i>	58
3.5	Valores das distribuições de <i>Correlação</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	59
3.6	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Correlação</i>	60
3.7	Valores das distribuições de <i>Energia</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	61
3.8	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Energia</i>	62

3.9	Valores das distribuições de <i>Entropia</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	63
3.10	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Entropia</i>	64
3.11	Valores das distribuições de <i>Correlação de Haralick</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	65
3.12	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Correlação de Haralick</i>	66
3.13	Valores das distribuições de <i>Contraste</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	67
3.14	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Contraste</i>	68
3.15	Valores das distribuições de <i>Intensidade</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	69
3.16	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Intensidade</i>	70
3.17	Valores das distribuições de <i>Homogeneidade</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	71
3.18	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Homogeneidade</i>	72
3.19	Valores das distribuições de <i>Espessura Cortical</i> para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente.	73
3.20	Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corregistrada com o espaço do grupo controle para <i>Espessura Cortical</i>	74
3.21	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Cluster Prominence</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. . .	78

3.22	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Cluster Shade</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	79
3.23	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Correlação</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	80
3.24	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Energia</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	81
3.25	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Entropia</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	82
3.26	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Correlação de Haralick</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. . .	83
3.27	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Contraste</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	84
3.28	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Intensidade</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	85
3.29	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Homogeneidade</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	86
3.30	Valores de distribuição de escore-z obtido para <i>Espessura Cortical</i> em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias.	87
3.31	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 100$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	92
3.32	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 100$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	93
3.33	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 200$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	94
3.34	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 200$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	95
3.35	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 300$ e $I = 10000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	96
3.36	Resutados de teste Kruskal-Wallis com (<i>resample</i> $N_r = 300$ e $I = 10000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes.	97
3.37	Média de <i>score</i> por característica avaliada pelo <i>SKLearn</i>	102
3.38	Resultado de classificações LOPO para cada paciente.	104

3.39	Resultado de classificações LOPO para cada paciente.	105
3.40	Resultado de classificações LOPO para cada paciente.	106
3.41	Resultado de classificações LOPO para o conjunto total de dados. . .	109
3.42	Resultados finais de classificação pós-processamento.	110
A.1	Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 100.	129
A.2	Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	130
A.3	Resultado de classificação individual para paciente 100.	131
A.4	Resultado de classificações LOPO para paciente 100.	131
A.5	Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 101.	133
A.6	Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	134
A.7	Resultado de classificação individual para paciente 101.	135
A.8	Resultado de classificações LOPO para paciente 101.	135
A.9	Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 104.	137
A.10	Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	138
A.11	Resultado de classificação individual para paciente 104.	139
A.12	Resultado de classificações LOPO para paciente 104.	139
A.13	Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 107.	141
A.14	Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	142
A.15	Resultado de classificação individual para paciente 107.	143
A.16	Resultado de classificações LOPO para paciente 107.	143
A.17	Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 108.	145

A.18 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	146
A.19 Resultado de classificação individual para paciente 108.	147
A.20 Resultado de classificações LOPO para paciente 108.	147
A.21 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 111.	149
A.22 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	150
A.23 Resultado de classificação individual para paciente 111.	151
A.24 Resultado de classificações LOPO para paciente 111.	151
A.25 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 127.	153
A.26 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	154
A.27 Resultado de classificação individual para paciente 127.	155
A.28 Resultado de classificações LOPO para paciente 127.	155
A.29 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 128.	157
A.30 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	158
A.31 Resultado de classificação individual para paciente 128.	159
A.32 Resultado de classificações LOPO para paciente 128.	159
A.33 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 201.	161
A.34 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	162
A.35 Resultado de classificação individual para paciente 201.	163
A.36 Resultado de classificações LOPO para paciente 201.	163
A.37 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 202.	165
A.38 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	166

A.39 Resultado de classificação individual para paciente 202.	167
A.40 Resultado de classificações LOPO para paciente 202.	167
A.41 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 203.	169
A.42 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	170
A.43 Resultado de classificação individual para paciente 203.	171
A.44 Resultado de classificações LOPO para paciente 203.	171
A.45 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 205.	173
A.46 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	174
A.47 Resultado de classificação individual para paciente 205.	175
A.48 Resultado de classificações LOPO para paciente 205.	175
A.49 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 206.	177
A.50 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	178
A.51 Resultado de classificação individual para paciente 206.	179
A.52 Resultado de classificações LOPO para paciente 206.	179
A.53 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 207.	181
A.54 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	182
A.55 Resultado de classificação individual para paciente 207.	183
A.56 Resultado de classificações LOPO para paciente 207.	183
A.57 Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 208.	185
A.58 Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100.	186
A.59 Resultado de classificação individual para paciente 208.	187
A.60 Resultado de classificações LOPO para paciente 208.	187

LISTA DE ABREVIATURAS

ANTs	<i>Advanced Normalization Tools</i>
CLI	<i>Comand-Line Interface</i>
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
DCF	Displasia Cortical Focal
EEG	Eletroencefalograma
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
GM	<i>Grey Matter</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional Contra Epilepsia)
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
ITK	<i>Insight Toolkit</i>
LOPO	<i>Leave-One-Patient-Out</i> (Um paciente deixado de fora - forma de teste de classificadores automáticos em medicina)
MLP	<i>Multi-Layer Perceptron</i> (Perceptron multi-camada)
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> (Análise de componentes principais)
RF	<i>Random Forest</i> (Floresta Aleatória)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROI	<i>Region Of Interest</i> (Região de Interesse)

xx

WM   *White Matter*

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xix
1 Introdução	1
1.1 Epilepsia Refratária	1
1.2 Displasia Cortical Focal	2
1.2.1 Imagem por Ressonância Magnética	4
1.3 Padrões de imagem em DCF	7
1.3.1 Métodos já reportados na literatura	9
1.4 Imagem Digital	12
1.4.1 Conceito de operações em Imagens Digitais	13
1.5 Identificação Automática de Padrões	15
1.5.1 Random Forest	18
1.6 Objetivos	18
1.7 Hipóteses	19
1.8 <i>Softwares</i> e ferramentas utilizadas	19
1.8.1 3D Slicer	20
1.8.2 <i>Insight Segmentation and Registration Toolkit</i> (ITK)	22
1.8.3 FSL	22
1.8.4 <i>Advanced Normalization Tools</i> (ANTs)	22
1.8.5 <i>SciKit-Learn</i> (SKLearn)	23
1.8.6 Ferramentas adicionais	23

2	Metodologia	25
2.1	Imagens	25
2.1.1	Inclusão de pacientes e imagens	28
2.2	Ferramentas utilizadas para desenvolvimento de métodos	29
2.2.1	3DSlicer	29
2.3	Pré-Processamento	29
2.3.1	Inomogeneidade de campo magnético	30
2.3.2	<i>Skull Stripping</i>	31
2.3.3	Diferenças em nível de intensidade intra-sujeito	31
2.3.4	Filtro anisotrópico	36
2.4	<i>Pipeline</i> de processamento	37
2.4.1	Segmentação manual de DCFs	37
2.4.2	Segmentação de tecidos cerebrais	39
2.4.3	Criação de máscaras de córtex	41
2.4.4	Extração de características	43
2.4.5	<i>Templates</i> de cérebro saudável	44
2.4.6	Corregistros de imagens de pacientes e criação de máscaras de análise	46
2.4.6.1	Análise <i>voxel-a-voxel</i>	46
2.5	Pós-Processamento - Análise de dados	48
2.5.1	Comparação de distribuições	48
2.5.2	Classificações utilizando métodos de Machine Learning	49
2.5.3	Pós-processamento de classificação	51
3	Resultados e Discussões	53
3.1	Pré-Processamento	53
3.1.1	<i>Skull Stripping</i>	53
3.1.2	<i>Histogram Matching</i>	54
3.2	Pós-Processamento e análises	54
3.2.1	Comparação de distribuições: Características - DCF vs Córtex saudável	54
3.2.2	Comparação de distribuições: escore-z - DCF vs Tecido saudável	77

3.2.3	Comparação de distribuições: Teste Kruskal-Wallis - DCF vs Tecido saudável	90
3.2.4	Classificações utilizando métodos de Machine Learning	101
3.2.4.1	Scores de características	101
3.2.4.2	Classificação	103
3.3	Discussões gerais	112
3.3.1	Comparação com trabalhos similares	112
3.3.2	Considerações sobre protocolo de imagens utilizadas	113
3.3.3	Considerações sobre dependência de ferramentas automáticas .	114
3.3.4	Disponibilidade de software desenvolvido	116
4	Conclusões	117
	Referências Bibliográficas	119
	Apêndice A - Caracterização individual	127
A.1	Paciente 100	128
A.2	Paciente 101	132
A.3	Paciente 104	136
A.4	Paciente 107	140
A.5	Paciente 108	144
A.6	Paciente 111	148
A.7	Paciente 127	152
A.8	Paciente 128	156
A.9	Paciente 201	160
A.10	Paciente 202	164
A.11	Paciente 203	168
A.12	Paciente 205	172
A.13	Paciente 206	176
A.14	Paciente 207	180
A.15	Paciente 208	184
	Anexo A - Comitê de Ética e Pesquisa	189

INTRODUÇÃO

1.1 Epilepsia Refratária

Epilepsia é o nome dado a condições caracterizadas pela predisposição à ocorrência de crises epiléticas, que são descargas neuronais excessivas produzidas por um grupo ou grupos de neurônios [1]. A epilepsia pode ser um transtorno transitório, sendo que, em cerca de 70% a 80% dos pacientes, o uso de drogas antiepiléticas (DAEs) é capaz de controlar as crises [2]. Infelizmente algumas dessas crises não podem ser controladas com DAE, caracterizando a chamada epilepsia farmacorresistente ou epilepsia refratária. Pacientes com epilepsia farmacorresistente sofrem com crises frequentes, cuja recorrência pode levar a danos irreversíveis ao desenvolvimento e à qualidade de vida [3,4]. Nestes casos, a melhor intervenção médica para minimizar ou eliminar as crises é o tratamento cirúrgico. Entretanto, a cirurgia somente pode ser indicada se há a localização inequívoca da zona epileptogênica (ZE), área do encéfalo que gera as crises e cuja ressecção completa ou desconexão leva à interrupção das crises [5]. Infelizmente, os requisitos são difíceis de serem obtidos em grande parte dos casos. Assim, ressalta-se a importância de desenvolver métodos de análise de imagens e visão computacionais modernos que poderiam auxiliar o neurologista e o neurocirurgião a identificar a presença e a extensão de lesões epileptogênicas sutis, como as Displasias Corticais Focais (DCF).

1.2 Displasia Cortical Focal

Em 1971, Taylor e colaboradores publicaram 10 casos clínicos em que as partes do cérebro onde havia atividade elétrica anormal foram cirurgicamente removidas em pacientes com epilepsia [6]. Os investigadores notaram anormalidades histológicas em que não existia a expansão usual notada em tumores benignos e chamaram as lesões de uma forma particular de displasia cortical localizada. As lesões possuíam características histopatológicas heterogêneas que não se manifestavam necessariamente em todos os casos. Os pesquisadores mencionaram resultados semelhantes que haviam sido relacionados com esclerose tuberosa, mas não apresentavam características clínicas, radiológicas ou histológicas que caracterizavam a esclerose. Hoje, com o advento de técnicas mais avançadas para o diagnóstico, ficou mais fácil de identificar essas lesões, que foram nomeadas de Displasias Corticais Focais (DCFs), e sabe-se que estas são a causa mais frequente de epilepsia refratária em crianças, histologicamente comprovada em quase 50% das crianças submetidas à cirurgia em epilepsia, e a terceira causa mais frequente em adultos, encontrada em cerca de 20% dos casos [7]. Tornou-se óbvio que as DCFs eram entidades heterogêneas, com características clínicas e de imagem distintas, e diferentes respostas cirúrgicas [7–11], intimamente relacionadas com o subtipo patológico. Assim, foram propostas classificações para que haja mais consistência durante o atendimento ao paciente. A classificação utilizada atualmente foi proposta pela Comissão de Diagnóstico da Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy* - ILAE), que incluiu também peritos em classificação das lesões [12]. A classificação é dada como:

DC tipo I

- Tipo IA: laminação cortical anormal radial
- Tipo IB: laminação cortical anormal tangencial
- Tipo IC: laminação radial e tangencial anormal

DC tipo II

- Tipo IIA: neurônios dismórficos

- Tipo IIB: neurônios dismórficos e células de balão

DC tipo III (associada a uma lesão principal)

- Tipo IIIA: laminação cortical temporais anormal associada com a esclerose hipocampal (EH)
- Tipo IIIB: laminação cortical anormal adjacente a um tumor glial ou glioneuronal
- Tipo IIIC: laminação cortical anormal ao lado de uma malformação vascular
- Tipo IIID: laminação cortical anormal adjacente a qualquer outra lesão adquirida no início da vida (por exemplo, trauma, isquemia, infecção).

A DCF tipo II, que é o alvo deste estudo, é caracterizada por células aberrantes e é assumido ser verdadeiramente uma malformação do desenvolvimento, o que é apoiado pelas semelhanças entre DCF tipo II e lesões cerebrais de esclerose tuberosa. Os neurônios dismórficos podem apresentar tanto o aspecto de um neurônio piramidal ou um fenótipo inter neuronal [12], de modo que, aparentemente, a displasia celular pode afetar diferentes linhagens celulares. As células em balão são consistentes com a glia displásica [12,13], que representa a mesma linhagem que os neurônios piramidais dismórficos. Alterações da substância branca associadas podem ser moderadas ou severas, e têm sido relacionadas a uma distribuição heterotópica de células displásicas e neurônios ao longo do caminho de migração, a falta ou perda de mielina, inflamação, satelitose oligodendrocítica e astrocitose [14]. Na classificação de má formações, a DC tipo II em consequência é entendida como um defeito de proliferação / apoptose [15]. Além disso, há alguma evidência de que pode resultar de uma neurogênese e retenção excessiva de células da preplaca nas fases tardias da corticogênese [16].

As DCF são lesões tradicionalmente difíceis de diagnosticar e, mesmo quando a lesão é identificada, a determinação de seus limites é geralmente difícil e imprecisa, pois as bordas entre DCF e tecido saudável não são sempre bem definidas. É possível encontrar trabalhos com resultados positivos na detecção de DCF. Os estudos utilizam diferentes técnicas para detecção e segmentação, como

detecção de assimetrias em texturas [17], espessura cortical, borramento e outros aspectos morfológicos [18], métodos baseados em criação de modelos deformáveis [19], métodos que utilizam textura [20, 20, 21], análises voxel-a-voxel [22] e método com comparação de indivíduos saudáveis [23]. Cada um destes métodos propostos é capaz de identificar DCFs dentro dos testes executados em seus respectivos estudos. Porém, por vezes os relatos falham em discussões básicas de análise em imagens, como esclarecimento de protocolos de aquisição, pré-processamento utilizado e até condições de inclusão e exclusão de pacientes e eventualmente indivíduos saudáveis. Além disso, as ferramentas propostas nestes estudos não estão disponíveis para a comunidade científica de forma prática e de fácil acesso. Existe, portanto, a necessidade de se estimular criação e divulgação de métodos e resultados de forma aberta para que os *softwares* e dados possam ser utilizados em novos estudos e auxiliar a inclusão de métodos computacionais na rotina clínica. Esta iniciativa ocasiona, potencialmente, melhor condicionamento de médicos e especialistas a diagnosticar e decidir por tratamentos e intervenções médicas para pacientes de epilepsia refratária.

1.2.1 Imagem por Ressonância Magnética

Neste estudo, são utilizadas imagens digitais obtidas pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), ou Imagens por Ressonância Magnética (IRM).

A técnica de aquisição de imagens por Ressonância Magnética Nuclear é relativamente segura, não invasiva e fornece meios de diferenciar diferentes propriedades de tecidos [24]. A técnica consiste basicamente em aplicar um forte campo magnético constante $\vec{B}_0$, que interage com os núcleos dos átomos de Hidrogênio (ou outro átomo desejado) presentes nas moléculas do objeto de estudo, fazendo com que seus *spins* se alinhem, precessionando em torno da direção de aplicação do campo (Figura 1.1 A). Os *spins* podem se alinhar tanto no sentido do campo (paralelo) ou no sentido oposto do campo (anti-paralelo), com a maioria ocupando o estado paralelo, por ser o estado de menos energia.

Considerando uma população de *spins* em um volume definido, como a maioria possui o estado paralelo, a magnetização média deste volume na direção

do campo $\vec{B}_0$, chamada magnetização longitudinal, é positiva. Como os *spins* precessionam ao redor do eixo do campo aplicado com fase aleatória, a magnetização média deste volume na direção perpendicular ao campo, chamada magnetização transversal, é nula.

Ao aplicar-se radiação eletromagnética na frequência de precessão do *spin*, na banda de radiofrequência (RF), há ressonância e absorção de energia pelos núcleos. A magnetização total do conjunto de núcleos é alterada dependendo de como é aplicada a radiação RF (que se dá por pulsos), e tende a retornar ao valor inicial, de menor energia (Figura 1.1 C). Ao tempo que a magnetização longitudinal leva para retornar ao valor inicial, é associada a grandeza T_1 . Ao tempo que a magnetização transversal leva para retornar ao valor inicial, é associada a grandeza T_2 .

Existem várias propriedades físicas que podem ser medidas através do uso de técnicas de ressonância magnética, e cada uma destas propriedades pode ser adquirida ou estimada a partir de uma sequência de pulsos, que manipula os *spins* dos prótons para que a medida desejada possa ser obtida. As imagens utilizadas neste estudo são imagens volumétricas obtidas ponderadas em T1 e T2-FLAIR, a partir de sequências gradiente-eco (para imagens T1) e Inversão-Recuperação (para imagens T2-FLAIR). O termo FLAIR corresponde a *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (Inversão e Recuperação para atenuação de fluídos), uma técnica que reduz o sinal que seria proveniente de regiões com alta concentração de água, permitindo que os demais tecidos sejam representados com maior contraste na imagem resultante.

A recuperação do valor de magnetização longitudinal, à qual é associado T_1 , se dá pela troca da energia extra adquirida pelos núcleos com o meio. Se o meio é líquido, fica mais difícil para que os núcleos transfiram essa energia, portanto, líquidos tem valor alto de T_1 , enquanto meios com moléculas maiores recebem essa energia mais facilmente, tendo valor de mais baixo [25]. Na imagem volumétrica de RMN, o valor de cada *pixel* reflete o sinal recebido de uma região do objeto de estudo, que por sua vez reflete as propriedades físicas medidas pela sequência executada. Com isso, diferentes tecidos, possuindo diferentes propriedades físicas, podem ser diferenciados nas imagens obtidas. A imagem 1.1 ilustra alguns conceitos importantes em RMN.

Figura 1.1: Imagem ilustrativa de conceitos importantes em aquisição de imagens RMN. A) Precessão de um spin ao redor de um campo magnético externo $\vec{B}_0$. Repare na variação $d\phi$ que se aplica no plano transversal à direção de $\vec{B}_0$, fazendo com que o vetor $\vec{\mu}$ altere sua direção. B) Mapeamento de frequência de precessão do spin em função da posição z . Utilizando-se uma banda de frequência definida por $\gamma(B_0 + G_z z_0)$, excitam-se apenas os spins contidos na distância definida por TH ao redor da posição desejada z_0 . C) Trajetória do spin de um próton excitado por ressonância enquanto este retorna para a precessão de equilíbrio. Repare que, no momento inicial, a projeção longitudinal da magnetização do spin é nula enquanto a transversal é máxima. Ao longo do trajeto, a magnetização transversal diminui e a longitudinal aumenta. Repare também que o spin continua em precessão, girando ao redor da direção z . D) Gráfico da recuperação da magnetização longitudinal ao longo do tempo após a excitação e E) gráfico da perda de magnetização transversal ao longo do tempo após a excitação. Repare que as duas magnetizações obedecem comportamentos exponenciais, de forma que, em cada instante de tempo t , a soma das duas magnetizações é igual a magnetização total do spin, M_0 . Adaptada de [24].

1.3 Padrões de imagem em DCF

Por se tratarem de anomalias heterogêneas, potencialmente pequenas, e com pouca informação *a priori* de localização espacial, a identificação de displasias é significativamente difícil. Clinicamente, são utilizadas diferentes técnicas para auxiliar o isolamento da zona epileptogênica a partir de estimativas de atividade cerebral e anormalidades estruturais, com sinal de EEG, imagens por RMN e *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT). Em todas as medidas obtidas, a identificação da DCF parte do pressuposto de que esta causa uma alteração nos valores esperados para tais medidas. Em medida de atividade cerebral, é esperado que a DCF tenha correlação com a presença da zona epileptogênica, que gera a atividade anormal cerebral que caracteriza as crises epilépticas. Sob o ponto de vista de medida estrutural, como o caso da imagem por RMN, a identificação das DCFs é relacionada com a alteração nas estruturas identificadas na imagem resultando em padrões considerados anormais.

Figura 1.2: *Displasias podem se manifestar de várias formas diferentes. Nesta imagem, temos três exemplos de displasias de pacientes diferentes que se manifestam como alteração no nível de intensidade. Estas DCF são de fácil identificação, porém, existem casos em que a detecção pode ser difícil. Superior: Sequências FLAIR. Inferior: Sequências T1. Esquerda: Lesão na região temporal superior direita. Centro: Lesão na região temporal esquerda. Direita: Lesão na região parietal esquerda. É notável que existe mais facilidade em identificar lesões nas sequências FLAIR do que nas imagens T1, pois a imagem FLAIR, devido à atenuação do sinal proveniente de líquidos, tem maior contraste entre diferenças de sinais de tecidos.*

1.3.1 Métodos já reportados na literatura

Bernasconi e colaboradores apresentam um mapa gerado a partir de métricas em imagens T1 de espessura cortical, gradiente e intensidade relativa de cada *voxel* [21]. O método foi testado com a avaliação de dois especialistas para os 16 pacientes e 20 controles, tanto nas imagens de MR quanto nos mapas gerados. As classificações apresentaram acurácia, sensibilidade e especificidade de 91,7%, 87,5% e 95% para o mapa gerado e 87,5%, 50% e 100% em imagens de RM, respectivamente.

Antel e colaboradores apresentam um mapa na tentativa de melhorar a solução apresentada por Bernasconi, utilizando as mesmas três características, mas com métodos de extração mais avançados [26]. Foram testados 14 pacientes, e 11 pacientes tiveram contraste em DCF amplificados em $59 \pm 61.6\%$ em relação ao mapa anterior, e em um paciente, uma lesão que não era visível no mapa anterior se tornou visível no novo mapa. O pré-processamento é detalhado, mas a avaliação do método é qualitativa, sendo a única medida quantitativa apresentada a diferença de contraste entre o mapa do método anterior e o mapa do método novo.

Bergo e colaboradores apresentaram uma segmentação usando métricas de textura e de simetria em imagens T1 e um classificador *Reduced Coulomb Energy* (RCE) [17]. A classificação foi feita para 5 pacientes, e foi capaz de identificar as 5 DCFs, com cobertura média de 76,9% e nenhum falso positivo. Pré-processamento não é discutido, uma das imagens apresentadas aparenta ser pós-cirúrgica, e todas as DCFs tem volume extenso.

Huppertz apresenta um mapa gerado a partir da obtenção de escore-zs para interfaces entre WM e GM (chamadas de *Junction Images*), intensidade de GM e espessura cortical em imagens T1 [23]. O trabalho apresenta um grande número de exemplos de DCF e argumenta que o uso do mapa proposto pode auxiliar a detecção das lesões em que há alteração da morfologia cortical. O mapa foi gerado para 26 pacientes que já haviam recebido o laudo, e foi feito um novo laudo utilizando os mapas. Todas as má-formações foram identificadas, mesmo nos 16 destes pacientes que apresentaram laudo prévio negativo. É deixado claro no trabalho que o método é capaz de aumentar o contraste apenas alterações morfológicas, e DCFs que se manifestam como alterações em padrões de textura ou nível de intensidade não são destacadas nos mapas gerados.

Hong e colaboradores apresentaram um segmentador que interpola as interfaces interna e externa da GM em imagens T1, T2 e FLAIR, de onde são extraídas medidas de espessura cortical, curvatura, profundidade de sulcos, intensidade relativa e gradiente [27]. A classificação utilizada foi a Análise Discriminatória Linear de Fisher. Os pacientes selecionados possuíam laudo negativo, mas a região da DCF foi identificada posteriormente com análise mais detalhada por especialistas, e as segmentações manuais foram utilizadas para treinamento e avaliação de resultados. O classificador obteve 74% e 71% de sensibilidade e 100% e 95% de especificidade para imagens 3T e 1.5T, respectivamente, em relação à presença ou não de DCF nos pacientes.

Cantor-Rivera e colaboradores apresentaram um segmentador que utiliza *Support Vector Machines* linear e características extraídas de imagens T1, T2, DTI-FA e DTI-MD para identificação de epilepsia de lobo temporal [28]. O método utiliza um atlas com 78 Regiões de Interesse (ROI - *Region Of Interest*) em cada hemisfério cerebral, e extrai intensidade média e assimetria entre hemisférios para cada modalidade de imagem. No *pipeline* utilizado, cada ROI gera uma característica diferente, e as características são passadas por algoritmos de redução de dimensionalidade (PCA e ANOVA-K-Best). O trabalho apresenta resultado para diferentes combinações de SVM e redução de dimensionalidade, obtendo sensibilidade e especificidade de 100% para lobo temporal esquerdo e 62,5% e 100% para o lobo temporal direito, respectivamente. Porém, essas classificações foram obtidas com diferentes classificadores e diferentes combinações de características para cada hemisfério. O trabalho justifica a diferença em medidas de sensibilidade pelo tamanho amostral para os diferentes hemisférios.

Ahmed e colaboradores propuseram um método que utiliza reconstruções de superfície cortical de imagens T1 para calcular espessura cortical, contraste entre GM e WM, profundidade de sulcos, curvatura e distorção Jacobiana e utilizar algoritmos de *Machine Learning* (não-especificado) para classificação [29]. A lesão foi corretamente classificada em 6 de 7 pacientes com laudo positivo para DCF, com média de área de lesão identificada de 20,14% e taxa de falso positivo de 2,4%, e 14 de 28 pacientes com laudo negativo para DCF, com 2,47% de média área de lesão identificada e taxa de falso positivo de 1,04%. Vale ressaltar que esta análise

foi feita *voxel-a-voxel*. O treinamento para os pacientes com laudo negativo foi feito separadamente, utilizando a área de resecção como referência e *ground-truth* de presença de DCF, o que pode levar a erros.

Adler e colaboradores apresentaram um segmentador para detecção de DCF em pacientes pediátricos (idade média $11,57 \pm 3,96$), utilizando espessura cortical, borramento e intensidade além de métricas de morfologia de superfície cortical em imagens T1 e FLAIR [30]. O classificador utilizado foi uma rede neural com uma única camada oculta no *software* MATLAB. O uso das características de morfologia aumentou a sensibilidade do método de 59% para 73%. Especificidade não pode ser calculada pois o método é forçado a retornar uma única região de interesse por indivíduo analisado.

Embora existam estes indicativos na literatura da relação de DCF com padrões de imagens em RMN, não há um estudo sistemático e amplo acerca das alterações no padrão de tons de cinza e da textura nas imagens volumétricas observadas na camada cortical em IRM, principalmente sob o ponto de vista quantitativo. Sob o ponto de vista qualitativo, é possível concluir que estudos usualmente classificam padrões estruturais em imagens de RMN como alteração de espessura cortical, borramento na interface entre substância branca e cinzenta, alteração no nível de intensidade cortical, alteração no nível de intensidade subcortical, aparecimento de cistos, atrofia cortical e *transmantle*, que é a alteração estrutural de giros e sulcos com a manifestação de substância cinzenta onde seria esperado que houvesse substância branca.

É possível encontrar estudos que avaliam quantitativamente a ocorrência de cada anomalia e alteração de padrão em imagens de RM, como o feito por Kim e colaboradores [31]. Porém, é difícil encontrar esta quantificação sob o ponto de vista clínico, sendo difícil estimar a ocorrência de cada alteração sem o viés de processos de inclusão de pacientes em estudos.

Para o estudo descrito nesta tese, os padrões de DCF são classificados em 3 categorias:

- Alteração em nível de intensidade cortical ou subcortical
- Presença de borramento entre interface de substâncias branca e cinzenta

- Alteração morfológica caracterizada por atrofia ou *transmantle* cortical

1.4 Imagem Digital

As imagens de RM utilizadas neste estudo são obtidas como imagens digitais, que são nada mais que representações computacionais que podem ser interpretadas visualmente. Normalmente, são tratadas como matrizes, onde cada elemento da matriz possui um ou mais valores de intensidade armazenados. Cada elemento desta matriz é chamado de *pixel* (*Picture Element*) ou, quando trata-se de imagens 3D ou volumétricas, o nome *voxel* (*Volume Pixel*) é comumente utilizado. A Figura 1.3 mostra a ampliação de uma região de uma imagem, exemplificando os *pixels* que compõe esta região.

Uma imagem digital possui várias informações além dos valores de seus pixels. Número de dimensões, quantidade de pixels por dimensão e *Field of View* (FOV), por exemplo, devem ser armazenados juntamente com os valores para que a imagem seja reproduzida. Em casos de imagens médicas, usualmente, ainda mais informações devem ser armazenadas, como informações de paciente (data de nascimento, nome, código de identificação interna, sexo, dentre outros), e informações de aquisição (modalidade de imagem, data de exame, parâmetros para aquisição, dentre outros).

No caso de imagens médicas, um dos padrões mais usados para armazenamento e transferência de imagens é o DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Imagens DICOM obtidas de equipamentos de imageamento médico possuem todas as informações sobre paciente e parâmetros de aquisição que seriam necessárias para sua caracterização e utilização no estudo.

Imagens digitais comumente são representações de objetos reais. Nestes casos, é importante notar que as imagens e seus *pixels* possuem correspondências com dimensões e posições reais, no momento de captura da imagem do objeto. Desta forma, o tamanho dos *pixels* e da própria imagem podem conter informações importantes para interpretação da mesma. Em imagens médicas, onde parte do corpo humano é representada, o conceito de **espaço da imagem** pode exigir ainda mais atenção, principalmente em etapas de processamento e análise exigindo comparações de objetos, segmentações, dentre outras.

Figura 1.3: Exemplo de imagem digital. Na esquerda, segmento de imagem de ressonância magnética, representando região do lobo frontal direito do cérebro de um indivíduo. É possível reparar que a imagem é dividida em segmentos individuais, *pixels*, que tem um tamanho definido pelas dimensões dx e dy .

Espaço de imagem consiste, tecnicamente, do conjunto de valores exigidos para definir as posições e dimensões da imagem. Para imagens 3D, o espaço é posto por um ponto de origem $P(x_o, y_o, z_o)$, quantidades de *voxels* em cada direção (N_x, N_y, N_z), espaçamento de *voxels* em cada dimensão, que correspondem ao tamanho de cada *voxel* individual (d_x, d_y, d_z), além da orientação e posição do objeto representado. É dito que duas imagens digitais estão no mesmo espaço se representam o mesmo objeto ou objetos análogos, com as mesmas dimensões, nas mesmas posições, e mesma orientação (Figura 1.4).

1.4.1 Conceito de operações em Imagens Digitais

Por se tratarem essencialmente de matrizes de números, dados da representação dos *voxels* das imagens podem ser utilizados em diversas operações.

Estas operações podem envolver, dentre outras:

- Manipulação da imagem. Alteração nos valores de intensidade dos *voxels* da imagem para execução de alguma tarefa. e.g. Filtros, *Histogram Matching*, etc.
- Caracterização de nível de intensidade de *voxels*. Extração de características a partir do histograma da imagem, sem informação de posição de voxels. e.g.

Figura 1.4: Ilustração da importância de espaço de imagem. As imagens da esquerda e da direita representam o mesmo objeto, e possuem o mesmo tamanho em pixels. Porém, os objetos não estão na mesma posição relativa na imagem, além de os tamanhos de cada pixel serem diferentes. Com isso, os objetos representados nas imagens possuem tamanhos relativos diferentes. Para que as duas imagens estejam ocupando o mesmo espaço, é necessário que os tamanhos dos pixels sejam iguais *além* de os objetos estarem ocupando exatamente a mesma posição nas duas imagens.

média e desvio padrão da distribuição de nível de intensidade para todos os *voxels* da imagem ou de uma determinada ROI.

- Caracterização de imagem com informação de posição. Criação de novas imagens com valores que são extraídos a partir da imagem original. e.g. Mapas de característica, onde cada *voxel* representa o valor da característica de uma vizinhança centrada naquele *voxel* na imagem original.

Neste estudo, uma quantidade extensa de operações foi desenvolvida e utilizada nos *pipelines* de processamento. Estas operações envolvem tanto manipulações quanto extração de valores, e são descritas detalhadamente em suas respectivas sub-seções na seção de Metodologia 2.

1.5 Identificação Automática de Padrões

Como DCFs podem ser de difícil identificação e a localização de tais lesões é de grande auxílio para determinação da ZE, o uso de métodos robustos para verificação de regiões anormais em imagens cerebrais é uma abordagem direta que pode fornecer informações importantes para planejar o tratamento dos pacientes. Atualmente, os métodos computacionais para processamento e análise voltados a identificação de padrões que apresentam melhor desempenho são os que envolvem algoritmos de aprendizado de máquina.

Em 1936, o primeiro algoritmo de reconhecimento de padrões foi sugerido [32]. Tratava-se de uma proposta de ajustar uma função linear capaz de diferenciar a média de duas populações levando-se em conta várias características, podendo então estimar a qual das duas populações um novo valor seria pertencente. Desde então, uma série de novas formas de se obter classificações a partir de um conjunto de características para cada amostra foram propostas [33–35].

Basicamente, classificações automáticas são feitas utilizando-se algoritmos que são capazes de identificar diferenças em conjuntos de características entre diferentes classes. O classificador recebe um conjunto de dados, consistindo em amostras e características de cada amostra. No resultado final, cada amostra terá uma classe fornecida, resultante do *pipeline* interno do classificador.

Uma das formas de se fazer esta classificação é utilizando o chamado aprendizado supervisionado, que consiste em fornecer, junto com o conjunto de características, a classificação para cada amostra ao algoritmo, durante a etapa de desenvolvimento do mesmo. O algoritmo separa as amostras fornecidas em um subconjunto para treino e um subconjunto para teste. O subconjunto para treino é utilizado para que o algoritmo ajuste seus parâmetros de acordo com a classificação fornecida. Então, o algoritmo tenta classificar o subconjunto de teste de acordo com os parâmetros ajustados e verifica qual foi o desempenho em relação à classificação prévia (*ground truth*) fornecida. A Figura 1.5 ilustra este processo.

Como característica, define-se qualquer medida capaz de caracterizar as amostras sob uma certa perspectiva. Em relação a padrões de texturas em imagens, os descritores de Haralick [36] podem ser utilizados como tais características. Os

Figura 1.5: Exemplo com amostras de três diferentes classes e duas características medidas. Cada amostra possui um valor para cada característica (eixos) e uma classe (cor). Estas amostras são divididas em dois grupos, um para treino e um para teste. No treino, o classificador identifica como determinar as classes de cada amostra a partir do grupo de treino. No teste, o classificador busca determinar a classe de cada amostra com os parâmetros definidos na fase de treino. No final, pode-se determinar a performance do classificador analisando acertos e erros das classificações.

descritores de Haralick são quantificações obtidas através da Matriz de Coocorrência determinada para a imagem. Estas grandezas permitem análise de padrões de textura de uma forma direta e eficiente, podendo auxiliar na identificação de alterações estruturais nas imagens de RMN. Para que as alterações nos padrões de textura sejam identificadas automaticamente, os descritores precisam ser analisados por ferramentas capazes de reconhecer padrões e identificar diferenças significativas em determinadas regiões.

Sob o ponto de vista de utilização em pesquisa e clínica para identificação de displasias, é interessante notar que o algoritmo de classificação supervisionado pode ser treinado com valores de características e classificações encontrados para vários pacientes, posteriormente utilizando esta informação para tentar classificar as

características obtidas de um novo paciente.

É importante também notar que, ao contrário de testes estatísticos clássicos normalmente utilizados para análise comparativa entre distribuições, como testes de variância, algoritmos de *Machine Learning* podem considerar todo o espaço de características em seus modelos e em suas classificações. Desta forma, são capazes de identificar, além de padrões em cada característica individualmente, padrões em comportamentos multivariados, que ocorrem entre duas ou mais características. Todavia, classificadores são capazes de fornecer informações práticas a respeito das características avaliadas. Tomando-se os devidos cuidados, se um classificador é capaz de identificar corretamente diferentes classes, pode-se afirmar com segurança que as características analisadas refletem padrões diferentes para as diferentes classes. Por esse motivo, classificações com algoritmos de *Machine Learning* vêm sendo muito utilizadas em estudos comparativos quantitativos na área médica, já que esta apresenta exigência de aplicabilidade prática para métodos aplicados no ambiente clínico.

Classificações têm desempenho medido através de métricas extraídas da matriz de confusão, que é uma tabela contendo Verdadeiro Positivo (VP), Verdadeiro Negativo (VN), Falso Positivo (FP) e Falso Negativo (FN), conforme ilustrado na Tabela 1.1.

Tabela 1.1: Ilustração de matriz de confusão, resultante de classificações. VN = Verdadeiro Negativo, FN = Falso Negativo, FP = Falso Positivo, VP = Verdadeiro Positivo. r é referente à classificação real, e c é referente à classificação resultante do método automático.

	N_c	P_c
N_r	VN	FP
P_r	FN	VP

Desta tabela, é possível extrair as seguintes métricas de desempenho tanto para a classe P quanto para a classe N :

$$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (1.1)$$

$$\text{Sensitividade} = \text{Revocação} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (1.2)$$

$$\text{Precisão} = \frac{VP}{VP + FP} \quad (1.3)$$

Onde revocação indica o quanto o método é capaz de detectar os positivos reais, especificidade indica o quanto o método é capaz de evitar falso positivos e precisão indica o quanto o quão confiável é a classificação do método para aquela classe.

1.5.1 Random Forest

O classificador *Random Forest* (RF - Floresta Aleatória) é um *ensemble*, um conjunto de classificadores mais simples (Árvores de Decisão) que somam seus resultados para a determinação das classes das amostras fornecidas [37]. Na fase de treino, um número aleatórios de amostras é selecionado para cada uma das árvores, e as características que a árvore utilizará para se adaptar às amostras é selecionado a partir das mesmas. Com isso, são criadas N árvores capazes de, cada uma, se adaptar a um sistema mais simples do que o sistema completo.

No teste, cada árvore faz uma classificação individual de cada amostra, retornando um valor de probabilidade daquela amostra pertencer a cada uma das classes. O classificador então retorna a classificação para as amostras levando em consideração o voto de cada uma das árvores individuais.

Este algoritmo já foi utilizado com sucesso em dados biológicos e não-lineares [38,39], além de, por se tratar de Árvores de Decisão, ser um algoritmo de fácil interpretação.

1.6 Objetivos

O objetivo principal do presente projeto é desenvolver, testar e aprimorar métodos computacionais para operações em imagens de RMN para identificação de padrões ocorrentes na presença de DCF em pacientes com epilepsia. Desta forma, será composta uma ferramenta para auxiliar médicos e especialistas na identificação das DCF.

Para a realização deste objetivo, alguns objetivos secundários podem ser traçados, diretamente relacionados ao objetivo primário ou derivando deste:

- Separação e classificação de padrões de textura para imagens de RM de pacientes com DCF para potencial criação de banco de imagens e dados, auxiliando futuros estudos de classificação e identificação de DCFs.
- Criação de uma série de métodos computacionais, implementados como módulos para o *software* 3D Slicer, que podem separadamente ser utilizados para outras aplicações.
- Avaliação de métodos pré-existentes de bibliotecas de processamento e análise de imagens médicas sob a perspectiva de utilização para identificação de lesões potencialmente sutis, como as DCF.

A ferramenta desenvolvida será disponibilizada através de módulos para o *software* 3D Slicer [40].

1.7 Hipóteses

Investigaremos se a utilização de novas técnicas de processamento de imagem e desenvolvimento de novos métodos e *pipelines*, tendo em vista a caracterização rigorosa de padrões de textura e morfologia de DCF em comparação ao córtex saudável, podem permitir melhoras na identificação de DCF feita por métodos computacionais, obtendo-se melhor taxa de detecção e cobertura do que podemos encontrar na literatura atual.

Investigaremos se é possível a determinação e separação de características de padrões de DCF em imagens de RM 3 T a partir de dados obtidos com protocolos clínicos.

1.8 *Softwares* e ferramentas utilizadas

Para testar as hipóteses e atingir os objetivos do estudo, foi necessário o desenvolvimento de uma série de métodos, além da criação de diferentes *pipelines* a partir de ferramentas já existentes e distribuídas de forma gratuita e *open-source*.

Nesta seção, serão descritos *Softwares* e ferramentas que foram utilizadas nas etapas dos *pipelines* desenvolvidos.

1.8.1 3D Slicer

O *software* 3D Slicer, ou simplesmente Slicer, é um *software open-source* desenvolvido e mantido por pesquisadores afiliados à Universidade de Harvard e tem como objetivo a criação de uma plataforma de pesquisa para desenvolvimento de métodos de processamento e visualização de imagens e dados clínicos através de uma interface familiar e de fácil utilização, além de facilitar transferência de informação e métodos de processamento entre pesquisadores de diferentes instituições [40].

O Slicer possui três formas diferentes para desenvolvimento de métodos de processamento:

- *Scripted Modules*: Módulos em linguagem Python. Permitem controle de objetos de dados carregados no *software*, além de manipulação das imagens e uso de outros módulos disponíveis.
- *CLI Modules*: Módulos em linguagem C++. Usualmente recebem dados de entrada e retornam dados de saída como um *software* independente, mas que usam a estrutura do Slicer para executar suas tarefas. Por seguir esta estrutura, podem ser executados por linha de comando no sistema operacional, mas também podem ser utilizados a partir da interface gráfica do Slicer.
- *Loadable Modules*: Módulos em linguagem C++. Permitem o controle total de objetos de dados carregados no *software*, manipulação de imagens e outros módulos, além de controle sobre elementos de interface gráfica e outros recursos intrínsecos definidos em mais baixo nível dentro do Slicer. São os módulos que permitem o maior controle sobre a aplicação, mas muitas vezes tal controle não é necessário. Tendo em vista que também é a forma mais complexa para desenvolvimento dos módulos, normalmente só é utilizado quando a aplicação demanda tal controle.

Todos os módulos desenvolvidos para o Slicer podem ser disponibilizados na *Slicer Extension Manager*, de onde pode ser acessado e utilizado por qualquer usuário em qualquer plataforma em que o *software* é oferecido.

Por permitir uso de linguagem C++ e Python para a implementação de módulos, o Slicer fornece também a possibilidade do uso de diversas ferramentas já implementadas e disponibilizadas, facilitando desenvolvimento de métodos mais complexos. Dentre as bibliotecas permitidas para o desenvolvimento de módulos, destacam-se o *Insight ToolKit* (ITK), que é um conjunto de ferramentas para leitura, processamento, análise e escrita de imagens computacionais, e o *SciKit-Learn*, uma biblioteca em Python com diversas ferramentas envolvendo *Machine Learning*, desde pré-processamento até classificação ou regressão com métodos avançados.

Figura 1.6: Página inicial do software em que todos os módulos foram implementados e executados. Este software permite implementação de métodos em C++ ou Python em forma de módulos que podem ser disponibilizados pelo Slicer Extension Manager para usuários em qualquer plataforma.

1.8.2 *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK)

O ITK é um pacote de ferramentas que fornece uma grande quantidade de métodos e ferramentas para processamento e análise de imagens médicas [41]. O ambiente ITK é oferecido em diversas linguagens, sendo inicialmente desenvolvido em C++. Possui diversos métodos implementados, com uma grande quantidade de classes para uso de filtros, transformações, manipulações, operações, leitura e escrita para imagens de vários formatos, incluindo Nifti e DICOM.

Os diversos métodos fornecidos pelo ITK podem ser utilizados para a criação de *pipelines* de processamento e análise com facilidade e compatibilidade interna e externa.

Por ser amplamente utilizado, o uso do ITK é ainda mais difundido e permite ótima integração com *softwares* que já se utilizam de tal sistema, como o Slicer e a biblioteca ANTs.

1.8.3 FSL

O FSL (*FMRIB Software Library*) é uma biblioteca contendo métodos para processamento e análise de imagens estruturais e funcionais [42]. Possuindo diversas ferramentas e implementações de métodos úteis na execução dos *pipelines* deste estudo, esta biblioteca foi utilizada em conjunto com a biblioteca ANTs e o software 3D Slicer para complementar as necessidades do estudo.

Dentre as ferramentas em que o FSL se destaca sob o ponto de vista de processamento estrutural, pode-se destacar o BET (*Brain Extraction Tool*) [43]. O BET é uma ferramenta com bom desempenho para identificar o cérebro de humanos em imagens de RMN, gerando uma imagem contendo apenas o cérebro a partir de uma imagem com crânio, pele, e outros tecidos não desejados em análises posteriores.

1.8.4 *Advanced Normalization Tools* (ANTs)

ANTs é um pacote desenvolvido utilizando-se de ITK para oferecer ferramentas de corregristo, segmentação, operações matemáticas e análises de imagens médicas [44]. Métodos de análise de espessura cortical [45, 46] e corregristo [47] são muito bem documentados e utilizados, incluindo em estudos

para comparações das ferramentas disponíveis com outras ferramentas já oferecidas à comunidade científica, como o *Freesurfer* [48–50].

Além de ser considerado estado-da-arte em segmentação e correção, as ferramentas disponíveis no pacote ANTs são fáceis de ser utilizadas e implementadas dentro de *pipelines* de processamento e análise, devido à atenção que seus desenvolvedores tiveram com a modularização dos métodos. Sendo assim, é mais fácil a utilização destas ferramentas do que outras disponíveis em pacotes como SPM ou FreeSurfer dentro de *pipelines* externos de processamento.

1.8.5 *SciKit-Learn* (SKLearn)

SciKit-Learn é um pacote de ferramentas com algoritmos estado-da-arte para uso em *Machine Learning* para análises supervisionadas e não-supervisionadas [51]. O pacote foi desenvolvido em Python e traz API focada para simplicidade em uso e performance. Como dependências, o SKLearn possui as bibliotecas Scipy e Numpy, que são comuns para aplicações onde é necessária manipulação de matrizes de dados.

Tratando-se de facilidade de uso, desempenho e algoritmos fornecidos, esta ferramenta possui grande vantagem quanto às demais, justamente por se utilizar da linguagem Python para implementação de métodos utilizando sua API. Alternativas, como o software em Java WEKA [52] não fornecem estrutura suficiente para leitura, manipulação e processamento de grande quantidade de dados, exigência de diversos estudos envolvendo análise de dados biomédicos.

Além de fornecer métodos para pré-processamento de dados, manipulação para *cross-validation* e ferramentas para otimização de parâmetros, o SKLearn oferece diversos classificadores pré-implementados, como o K* [53] e o *Random Forest* [37], muito utilizados para classificação de dados biomédicos [38, 39, 54].

1.8.6 Ferramentas adicionais

Todos os métodos foram desenvolvidos em sistema operacional Linux Mint 17.3 Rosa Cinnamon 64-bit, em um Desktop com CPU Intel Core i7-3770, 8GB de memória RAM, e GPU NVIDIA GeForce GT 640.

O uso de Linux facilita o desenvolvimento e aplicações de *softwares* e ferramentas devido a alta modularização de pacotes de desenvolvimento,

disponibilidade de compiladores e interpretadores embutidos no sistema ou oferecidos por terceiros, além da utilidade prática do terminal Shell.

METODOLOGIA

Neste capítulo, serão descritos os métodos desenvolvidos e utilizados para criação dos *pipelines* de aquisição, seleção, processamento e análise das imagens de pacientes de epilepsia e de indivíduos saudáveis para o grupo controle. Métodos e algoritmos que não foram desenvolvidos ou implementados durante a execução do projeto estão descritos no capítulo 1.

2.1 Imagens

Como os estudos executados possuíram natureza retrospectiva, a aquisição das imagens foi limitada a protocolos e procedimentos de rotina clínica para pacientes com epilepsia ou indivíduos controle que já possuíam imagem adquirida e autorização para uso destas imagens em pesquisas. Esta utilização foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, CAAE: 63475616.7.0000.5407, aprovado com Parecer Consubstanciado de número 1.984.671, com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto como instituição co-participante. O parecer encontra-se no Anexo A.

As imagens adquiridas são IRM, de modalidades T1, T2 e FLAIR. Dentro da rotina clínica, os parâmetros de aquisição das imagens pode variar, dependendo da requisição de especialistas ou de necessidades especiais de cada paciente. Com isso, apesar de haver um protocolo pré estabelecido para aquisição de IRM em epilepsia, algumas imagens não estão padronizadas. Além disso, como o grupo controle foi selecionado tendo em vista a faixa etária, algumas imagens com diferentes parâmetros foram utilizadas. As tabelas 2.1 e 2.2 mostram todas as informações

que foram obtidas a partir dos cabeçalhos das imagens de pacientes e indivíduos saudáveis nos estudos.

Tabela 2.1: *Parâmetros de aquisição de imagens T1 para controle. N Controles indica o número de sujeitos que tiveram a imagem adquirida com estes parâmetros. TR = Tempo de Repetição, TE = Tempo de Eco, Dim = Dimensões da imagem.*

N Controles	Protocolo	Sequência	TE(ms)	TR(ms)	Matriz
28	VBM SENSE	GR	3.20	7	240 240 160
4	VBM SENSE	GR	3.20	7	240 240 180
1	VBM SENSE	GR	3.20	7	240 240 170
1	preGdSENSE	GR	3.40	7	400 400 180
1	SENSE	GR	3.34	7	240 240 144
1	SENSE	GR	3.47	7	240 240 144
1	preGdSENSE	GR	3.35	7	400 400 180
1	preGdSENSE	GR	3.34	7	400 400 160
1	preGdSENSE	GR	3.39	7	400 400 180
1	Vol SENSE	GR	3.47	7	240 240 180
1	SENSE	GR	3.35	7	240 240 160

Tabela 2.2: *Parâmetros de aquisição de imagens FLAIR e T1 para pacientes. TR = Tempo de Repetição, TE = Tempo de Eco, Dim = Dimensões aproximadas de cada voxel da imagem (D_x D_y D_z).*

Paciente	Protocolo	Sequência	TE(ms)	TR(ms)	Voxel Dim (aproximado)
1	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
2	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
3	AX SENSE	IR	125	11000	0.40 0.40 5.00
4	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
5	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
6	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
7	AX	IR	330	5000	0.83 0.83 3.00
8	AX SENSE	IR	125	11000	0.41 0.41 5.00
9	AX	IR	331	5000	0.49 0.49 2.97
10	VISTA	IR	335	5000	0.60 0.60 1.00
11	AX	IR	125	11000	0.41 0.41 4.00
12	VISTA AX	IR	306	5000	0.44 0.44 5.00
13	AX	IR	330	4000	1.00 1.00 1.50
14	AX	IR	125	11000	0.39 0.39 5.00
15	AX	IR	331	5000	0.60 0.60 2.97
1	Vol SENSE	GR	3.38	7	0.6 0.6 1.29
2	Vol SENSE	GR	3.34	7	1.0 1.0 1.0
3	Vol SENSE	GR	3.38	7	1.0 1.0 1.0
4	Vol SENSE	GR	3.41	7	1.0 1.0 1.0
5	Vol SENSE	GR	3.421	7	1.0 1.0 1.0
6	Vol SENSE	GR	3.378	7	1.0 1.0 1.0
7	Vol SENSE	GR	3.201	7	1.0 1.0 1.0
8	Vol SENSE	GR	3.363	7	1.0 1.0 1.0
9	VBM	GR	3.201	7	1.0 1.0 1.0
10	256mm	GR	2.533	5.7	1.0 1.0 1.0
11	VBM	GR	3.201	7	1.0 1.0 1.0
12	Vol SENSE	GR	3.334	7	1.0 1.0 1.0
13	256mm	GR	2.53	5.9	1.0 1.0 1.5

O trabalho foi desenvolvido através de colaboração entre o laboratório de Computação em Sinais e Imagens Médicas (CSIM) e do Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). Todos os pacientes de epilepsia que passam pelo CIREP são submetidos a uma série de exames e procedimentos para o diagnóstico e acompanhamento da epilepsia. Existem exames de rotina que são feitos para todos os pacientes, porém, alguns casos demandam atenção especial ou confirmação do diagnóstico através de outras técnicas e ferramentas. A decisão de se executar outros procedimentos ou exames é feita por um grupo de especialistas. Dentre os possíveis procedimentos incluem-se aquisição de sinais EEG intracraniano, imagens por RMN, imagens de Medicina Nuclear SPECT, dentre outros.

Para a execução deste projeto, foram utilizadas imagens de RMN provenientes do banco de imagens do CIREP. Todos os pacientes considerados já haviam passado por cirurgia. Nenhum paciente foi submetido a qualquer tipo de procedimento além dos procedimentos de rotina e eventuais procedimentos decididos pela equipe de especialistas durante o tratamento e planejamento cirúrgico.

O HCFMRP conta com um Centro de Imagens que possui aparelhos de Ressonância Magnética Nuclear para aquisições de imagens de pacientes de diversos setores e departamentos. O aparelho usado na aquisição das imagens utilizadas neste estudo é um aparelho de 3.0T, modelo Achieva Extra Series (Philips, Best, Holanda), instalado no Centro de Imagens em setembro de 2008.

2.1.1 Inclusão de pacientes e imagens

Uma lista de pacientes foi avaliada em conjunto com um especialista em epilepsia. Destes pacientes, foram separados os casos de DCF tipo IIa e IIb. DCFs do tipo II foram selecionadas por serem bem localizadas e definidas, facilitando identificação de alteração de padrões nas etapas iniciais de classificação.

Dos pacientes com DCF tipo IIa e IIb, foram selecionados apenas pacientes com imagens *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR) e T1 pré-cirúrgicas adquiridas no mesmo dia. Imagens FLAIR são as imagens onde alterações em padrões podem ser mais bem observadas, sendo as imagens utilizadas para tal propósito em rotina clínica. Imagens T1 possuem contraste entre substância cinzenta

e branca relativamente constante inter-paciente, facilitando segmentação automática de tecidos.

Da lista inicial de pacientes, apenas 15 se mantiveram no estudo final. Este número limitado foi ainda mais reduzido devido à necessidade da segmentação manual das DCFs, que pode ser feita apenas para estes casos por limitações de tempo e pessoal.

2.2 Ferramentas utilizadas para desenvolvimento de métodos

Além das ferramentas já existentes utilizadas, diversos métodos precisaram ser desenvolvidos ao longo dos estudos. Para o desenvolvimento destes métodos, algumas ferramentas foram utilizadas.

2.2.1 3DSlicer

O *software* 3DSlicer foi utilizado tanto por suas ferramentas já fornecidas quanto pela facilidade em desenvolver e distribuir módulos e extensões para manipulação, processamento e análise de imagens.

Os módulos desenvolvidos para o 3DSlicer foram implementados tanto em C++ quanto em Python, utilizando ferramentas como ITK, Scikit-Learn, numpy e scipy.

Todos os módulos desenvolvidos serão eventualmente disponibilizados no *Extension Manager* do *Software* 3DSlicer, podendo ser utilizados por quaisquer usuários.

2.3 Pré-Processamento

O *pipeline* de pré-processamento, ao qual todas as imagens foram submetidas, é composto pelas seguintes etapas:

- Correção de inhomogeneidade de campo magnético - Método N4BiasFieldCorrection (ANTs)
- *Skull Stripping* - Método FSL-BET (*Brain Extraction Tool*)

- *Histogram Matching* - Método ImageMath->HistogramMatch (ANTs)
- Filtro de Ruídos - Método ImageMath->PeronaMalik (ANTs)

2.3.1 Inomogeneidade de campo magnético

Todas as IRM obtidas foram pré-processadas para correção de inomogeneidade no campo magnético utilizando-se um filtro N4 [55]. Este filtro é responsável por atenuar distorções causadas pela não uniformidade do campo de radiofrequência aplicado para que ocorra a ressonância magnética dos *spins*. Este artefato é de baixa frequência espacial, que resulta em um artefato na imagem em que o nível de intensidade de tecidos similares é alterado dependendo da localização espacial deste tecido.

Figura 2.1: Exemplo de correção de inomogeneidade de campo magnético. Na direita, imagem antes da correção. No centro, campo de inomogeneidade estimado pelo algoritmo N4. Na direita, imagem corrigida. Repare que é possível identificar alterações de intensidade na imagem da esquerda (região superior do cérebro), que são mitigadas na imagem da direita.

2.3.2 *Skull Stripping*

Todas as imagens passaram pelo processo chamado *Skull Stripping*, onde a região da imagem que contém o cérebro é isolada. Idealmente, a imagem resultante possui apenas *cerebrospinal fluid* (CSF), *Grey Matter* (GM) e *White Matter* (WM). Esta etapa foi executada utilizando o *Brain Extraction Tool* (BET), do pacote de ferramentas FSL. A Figura 2.2 mostra um exemplo de resultado obtido com a ferramenta.

Figura 2.2: Exemplo de operação de *Skull Stripping* feita pelo algoritmo *BET*. Esquerda: Imagem completa de indivíduo. Centro: Máscara reconhecida pelo algoritmo. Direita: Imagem do cérebro extraída de imagem original.

Em 4 pacientes e 10 controles, a ferramenta BET não funcionou como desejado, necessitando a variação de um dos três parâmetros adotados. Para os outros casos, o algoritmo funcionou corretamente com os seguintes parâmetros:

- *Fractal intensity threshold* = 0.35
- *Robust brain centre estimation (iterates several times)* = *TRUE*
- *Bias field & neck cleanup* = *TRUE*

Todos os outros parâmetros utilizados são os padrões do algoritmo.

2.3.3 Diferenças em nível de intensidade intra-sujeito

Como na rotina clínica existe uma variabilidade de parâmetros de aquisição de imagem a ser utilizados, posicionamento do indivíduo na máquina,

posicionamento de bobinas de aquisição, variabilidade de propriedades físicas intra-sujeito, dentre outros, é esperado que imagens selecionadas para o estudo possuam diferentes distribuições de intensidade [56].

Apesar de especialistas em imagens neurológicas conseguirem contornar estes fatores alterando os níveis de brilho e contraste na representação da imagem pelo *software* de visualização e monitores, além de o cérebro humano ser capaz de se adaptar quando há diferenças sutis de intensidade intra-sujeito, métodos computacionais são influenciados com a existência de tal variabilidade.

Para diversas análises quantitativas presentes neste estudo, a padronização dos níveis de intensidade é essencial. Comparação de valores de distribuição e razões entre médias de características são extremamente sensíveis à variabilidade de nível de intensidade.

A ferramenta de *Histogram Matching* do pacote ANTs foi utilizada nesta etapa. A implementação do ANTs para o algoritmo nada mais é do que o uso da classe *Histogram Matching Image Filter* do ITK, e foi utilizada simplesmente por conveniência de uso.

Todas as imagens tiveram o histograma corrigido utilizando uma imagem pré-selecionada como referência. Esta imagem foi selecionada devido à facilidade em se diferenciar tons de intensidade para cada um dos três tecidos cerebrais - CSF, GM e WM. Os parâmetros utilizados em todos os casos são:

- Number of bins = 255
- Number of points = 255
- useThresholdAtMeanIntensity = TRUE

As a Figura 2.3 mostra histogramas antes da operação, a Figura 2.4 mostra histogramas após a operação, e a figura e 2.5 imagens antes e após a operação.

Figura 2.3: Histogramas de imagens de quatro diferentes indivíduos saudáveis com a mesma modalidade de imagem (T1). Nota-se que, apesar de possuírem certa semelhança, as distribuições de níveis de intensidade não são iguais mesmo após a normalização (todas as imagens possuem valores que vão de 0 a 255). Esta diferença é suficientemente grande para interferir no resultado de métodos computacionais que se baseiam na obtenção de características a partir das distribuições locais de níveis de intensidade.

Figura 2.4: Histogramas das imagens resultantes da operação de Histogram Match feita pelo algoritmo oferecido pelo pacote ANTs. A imagem no canto superior esquerdo foi usada como referência para as outras três imagens.

Figura 2.5: *Imagens antes e depois da operação de Histogram Match feita pelo algoritmo oferecido pelo pacote ANTs. Superior: Imagens antes do Histogram Match. Inferior: Imagens após o Histogram Match. A imagem da esquerda foi usada como referência para as outras três imagens.*

2.3.4 Filtro anisotrópico

Outro fator que pode se alterar em diferentes aquisições de imagens é nível de ruído. Para minimizar os efeitos de ruído nas imagens, foi utilizado um filtro anisotrópico, em imagens de controle e pacientes.

A implementação do filtro utilizada foi a contida no pacote ANTs, presente no executável *ImageMath* sob o nome de *Perona Malik*, com os seguintes parâmetros:

- Number of iterations = 5
- Conduance = 5

Figura 2.6: Esquematização do pipeline de pré-processamento, envolvendo etapas de correção de inhomogeneidade de campo, Skull Stripping, Histogram Matching e filtro gaussiano. Todas as imagens, tanto de controle quanto de pacientes, passam pela etapa de pré processamento individualmente. Esta etapa é importante para a normalização dos níveis de intensidade e isolamento da região do cérebro dos indivíduos para análises das próximas etapas.

2.4 Pipeline de processamento

O processamento para determinação de possíveis DCF nas imagens do cérebro de pacientes envolve uma série de etapas, enumeradas na lista abaixo e Figura 2.10.

- Segmentação manual de tecidos (2.4.1)
- Segmentação de tecidos cerebrais (2.4.2)
- Extração de características (2.4.4)
- Criação de *template* de cérebro saudável (2.4.5)
- Pós-processamento para análise e identificação de regiões anormais (2.5)

2.4.1 Segmentação manual de DCFs

Lesões de DCF são heterogêneas e exigem grande conhecimento e experiência para que sejam localizadas de forma correta e precisa. A existência de uma localização a priori de DCF é de grande importância para extração e análise de capacidade das características em diferenciar tecidos saudáveis de DCF.

A segmentação das lesões para este estudo foi feita por um neurologista experiente. As marcações foram feitas utilizando como referência as imagens FLAIR de cada paciente, que são normalmente utilizadas para visualização das DCF na rotina clínica, utilizando o editor de máscaras do software 3DSlicer.

A Figura 2.7 mostra exemplos de segmentação manual de DCF.

Figura 2.7: Exemplos de segmentações de FCD feitas por um especialista manualmente, utilizando o software 3D Slicer e imagens FLAIR de pacientes. Superior: Paciente com FCD em forma de aumento da espessura cortical. Inferior: Paciente com FCD em forma de alteração em nível de intensidade cortical. DCFs são indicadas com círculos vermelhos.

Nesta etapa, foram marcadas regiões do córtex que possuíam anomalias estruturais (discutidas na seção 1.3) que condiziam com diagnóstico dos pacientes. É importante notar que os diagnósticos destes pacientes já haviam sido confirmados a partir de achados histopatológicos.

2.4.2 Segmentação de tecidos cerebrais

Todas as imagens, tanto de controle quanto de pacientes, passaram pela segmentação de tecidos utilizando a ferramenta disponível no pacote ANTs, chamada *Atropos* [57]. A segmentação é necessária não só para a utilização na etapa de extração de característica, mas também para auxiliar a criação das imagens de visualização do resultado final.

A segmentação pelo *Atropos* foi feita utilizando 3 tecidos, já que a etapa de *Skull Stripping* resulta, teoricamente, em imagens contendo apenas CSF, GM e WM. Portanto, a ferramenta foi executada usando 3 classes alvo.

Este foi o único parâmetro alterado, e valores de *segmentation priors*, *posterior formulation* e *label propagation* foram mantidos em valores padrão. Esta etapa também possui filtro N4, para inomogeneidade de campo, porém, como o filtro N4 foi executado previamente, esta etapa do algoritmo foi removida.

A Figura 2.8 mostra um exemplo de segmentação automática de tecidos cerebrais.

Figura 2.8: Exemplo de segmentação de tecidos pelo algoritmo Atropos, oferecido pelo pacote ANTs. (A) Imagem T1 original. (B) Imagem segmentada. A máscara representa os tecidos e cores da seguinte forma: Verde = CSF, Amarelo = GM, Laranja = WM. (C) e (D) são representações da mesma segmentação, mas mostrando apenas o contorno e com nível de transparência alterado.

O objetivo da segmentação automática de tecidos é fornecer aos métodos de processamento informação extra de classificação prévia ou para auxiliar a separação e comparação de distribuições de níveis de intensidade de imagens e mapas.

Nos casos de imagens de pacientes, existe a possibilidade de que lesões de DCF atrapalhem a segmentação automática dos tecidos. Porém, como para estes casos existe a classificação manual de córtex com DCF, as segmentações automáticas podem ser posteriormente corrigidas, garantindo que as máscaras resultantes possuam valores de classes corretos tanto para GM quanto para WM.

Com isso, porém, é adicionado um viés na etapa de segmentação, e não há a garantia de que, apenas automaticamente, o método seja capaz de segmentar córtex saudável e DCF na mesma máscara.

A máscara de CSF obtida nesta etapa é utilizada para a exclusão deste tecido do restante do processamento e análise.

2.4.3 Criação de máscaras de córtex

Dois tipos de máscaras de córtex foram utilizadas para as análises.

- Máscaras contendo um *label* indicando o que é córtex saudável e o que é DCF. Estas máscaras são obtidas a partir da segmentação manual feita pelo especialista e da segmentação automática feita pelo algoritmo Atropos.
- Máscaras contendo estruturas corticais análogas nos hemisférios esquerdo e direito. Estas máscaras são obtidas a partir do atlas de estruturas corticais Harvard-Oxford [58].

Estas máscaras são utilizadas em etapas futuras para comparação de distribuições entre regiões e são ilustradas na Figura 2.9.

Figura 2.9: Exemplos de máscaras corticais obtidas com marcação manual e segmentação automática para três diferentes pacientes. Na linha superior, máscara no espaço nativo de cada um dos três pacientes de exemplo. Na linha inferior, máscara no espaço MNI. Segmentação do córtex saudável (amarelo) foi obtida automaticamente pelo algoritmo Atropos. Segmentação da DCF (verde) foi feita manualmente por um especialista.

2.4.4 Extração de características

A extração de características é a etapa mais importante do *pipeline*. Nesta etapa, características de textura e morfologia são estimadas a partir das imagens de controles e pacientes, para que possam ter valores comparados e analisados sob a perspectiva da presença de displasia.

Para extração de características, foi desenvolvido um módulo CLI para o 3DSlicer, utilizando classes do ITK para leitura, extração e escrita.

As características de textura foram extraídas de acordo com o proposto por Haralick et al. [36], sendo estas Energia, Entropia, Correlação, Contraste, *Cluster Shade*, *Cluster Prominence* e Correlação de Haralick. Estas características foram selecionadas pois os métodos para cálculo das mesmas está disponível na biblioteca ITK. De acordo com o proposto por Haralick et al., as características são extraídas a partir da obtenção de uma matriz de coocorrência, que quantifica a ocorrência de valores de níveis de intensidade em sequência para diferentes direções na imagem. Para isso, as imagens são primeiramente convertidas para que os níveis de intensidade se encaixe em 8 *bins*. A matriz de coocorrência foi calculada para cada imagem axial do volume 3D, utilizando 4 direções (0°, 45°, 90° e 135°) e tamanho $3 \times 3 \times 1$. A janela efetiva 2D foi usada pois os *voxels* das imagens FLAIR dos pacientes utilizados não são isométricos, possuindo resolução muito menor no eixo Z. Com isso, a imagem resultante para cada característica possui em cada *voxel* o valor da característica para sua vizinhança $3 \times 3 \times 1$.

Dado que $g(i, j)$ é o elemento da matriz de coocorrência na posição (i, j) , pode-se definir as características avaliadas como:

$$\text{Cluster Prominence} = CP = \sum_{i,j} ((i - \mu) + (j - \mu))^4 g(i, j) \quad (2.1)$$

$$\text{Cluster Shade} = CS = \sum_{i,j} ((i - \mu) + (j - \mu))^3 g(i, j) \quad (2.2)$$

$$\text{Contraste} = Ct = \sum_{i,j} (i - j)^2 g(i, j) \quad (2.3)$$

$$\text{Correlação} = Cr = \sum_{i,j} \frac{(i - \mu)(j - \mu)g(i, j)}{\sigma^2} \quad (2.4)$$

$$\text{Correlação de Haralick} = CrH = \frac{\sum_{i,j} (i,j)g(i,j) - \mu_t^2}{\sigma_t^2} \quad (2.5)$$

$$\text{Energia} = En = \sum_{i,j} g(i,j)^2 \quad (2.6)$$

$$\text{Entropia} = Et = -\sum_{i,j} g(i,j) \log_2 g(i,j), \quad \text{ou } 0 \quad \text{se } g(i,j) = 0 \quad (2.7)$$

$$\text{Homogeneidade} = Hm = \sum_{i,j} \frac{1}{1 + (i - j)^2} g(i,j) \quad (2.8)$$

onde $\mu = \sum_{i,j} i \cdot g(i,j) = \sum_{i,j} j \cdot g(i,j)$, $\sigma = \sum_{i,j} (i - \mu)^2 \cdot g(i,j) = \sum_{i,j} (j - \mu)^2 \cdot g(i,j)$, e μ_t e σ_t são, respectivamente, a média e o desvio padrão da soma das linhas (ou colunas, devido à simetria) da matriz de coocorrência.

Além das características de textura, o próprio nível de intensidade das imagens é utilizado como característica, It .

Como característica morfológica, foi utilizada a espessura cortical. Para a obtenção desta medida, foi utilizada a ferramenta DiReCT (*Diffeomorphic Registration based Cortical Thickness*), fornecida pelo pacote ANTs [45]. Esta ferramenta utiliza corregristo da interface entre WM e GM com a superfície da GM para estimar a distância entre estas superfícies em cada região do córtex. Este método tem desempenho semelhante ao aclamado e muito utilizado *Freesurfer* para a obtenção de medidas de espessura cortical [48].

Assim, para cada voxel v na imagem I , é possível delimitar um conjunto de características $C_I(v)$ tal que:

$$C_I(v) = \{CP, CS, Cr, En, Et, CrH, Ct, It, Hm, Esp\}_{Iv} \quad (2.9)$$

Estas características são extraídas tanto para indivíduos do grupo controle quanto para pacientes, utilizando as imagens adquiridas através de sequência FLAIR.

2.4.5 *Templates* de cérebro saudável

O primeiro passo para a identificação de anormalidades no córtex é a criação de uma definição de normalidade. Esta etapa é a razão para a seleção de imagens

de indivíduos para o grupo controle e a extração de características de tais imagens.

Uma das hipóteses deste estudo é que a presença de lesões corticais como as DCF alterem níveis de características de imagem. Sendo assim, é esperado que as DCF nos pacientes possa ser indicada por valores que se distanciem do considerado normal em cada região da imagem.

Como existe uma variabilidade de morfologia e posicionamento do cérebro em cada exame de RMN, é impossível a comparação quantitativa entre duas imagens, usando-se coordenadas de imagem como referência, sem uma operação de transformação para garantir que as imagens ocupem o mesmo espaço.

Para a criação do padrão de normalidade a partir do grupo controle é necessária a adoção de um espaço padrão. Para o caso deste estudo, o padrão adotado como referência foi o padrão MNI152, onde 152 imagens de indivíduos adultos diferentes foram corregistradas, resultando em uma imagem média [59]. Este padrão MNI152 possui imagens tanto com e sem o processo de *Skull Stripping* executado.

Para a obtenção das imagens *template* neste estudo, as imagens FLAIR de cada indivíduo do grupo controle (após a execução de etapas de pré-processamento) foram corregistradas com a imagem do padrão MNI152. As transformações resultantes dos corregritos foram então aplicadas em cada um dos mapas obtidos durante a etapa apresentada em 2.4.4. O corregrito utilizado foi o corregrito *Symetrical Image Normalization* (SyN) [60], disponível no ANTs.

A partir desta etapa, a imagem estrutural e os mapas de cada característica para cada indivíduo do grupo controle encontram-se no mesmo espaço de imagem, o espaço MNI152.

É possível então a criação dos *templates*, que são simplesmente imagens contendo média e desvio padrão, calculados *voxel-a-voxel*, das imagens do mesmo tipo para todos os indivíduos do grupo controle.

Estes *templates* gerados representam as distribuições *voxel-a-voxel* de cada uma das características extraídas das imagens, ou seja, para cada *voxel*, tem-se a representação de como cada característica se manifesta dentro do conjunto de indivíduos do grupo controle para aquele *voxel*.

Assim, pode-se testar a normalidade de regiões da imagem de RM dos

pacientes comparando-se os valores de características obtidos com os valores de cada *template*.

2.4.6 Corregistros de imagens de pacientes e criação de máscaras de análise

Tendo-se os *templates* para cada característica, resta ainda definir a etapa do pipeline para comparação destas imagens com os mapas de pacientes.

Cada paciente, assim como cada controle, possui uma imagem estrutural e a sequência de mapas de característica (2.9) extraídos para esta imagem. Além disso, para os pacientes, existe uma marcação da localização da DCF, feita pelo especialista (2.4.1) e a segmentação estrutural (2.4.2) em 3 tecidos.

Para a análise dos valores de característica, pode-se proceder de duas diferentes formas:

- Análise *voxel-a-voxel*
- Análises de distribuição em diferentes tecidos

2.4.6.1 Análise *voxel-a-voxel*

Para que haja a comparação *voxel-a-voxel* para cada característica, as imagens de cada paciente e os *templates* devem estar no mesmo espaço. Para isso, o corregristo entre o espaço MNI152 e o espaço nativo de cada paciente é feito.

A imagem transformada é a imagem referência (os *templates*). Tanto a transformação dos *template* quanto dos pacientes pode introduzir erro no processamento. O uso das etapas de processamento no espaço nativo de cada paciente foi escolhido pois, por se tratarem de imagens médias, é esperado que os *templates* tenham melhor interpolação do que as imagens de cada paciente.

Com a transformação para o corregristo "*MNI152 – Espaço Nativo*", é possível obter um mapa de escore-z para cada característica, *voxel-a-voxel*. Este mapa vai indicar o quanto o valor para aquela posição naquele mapa se diferencia da distribuição normal definida pelos *templates*.

$$Z_f(v) = \frac{C_f(v) - TempMed_f(v)}{TempDev_f(v)} \quad (2.10)$$

onde $Z_f(v)$, $C_f(v)$, $TempMed_f(v)$ e $TempDev_f(v)$ são, respectivamente, o valor do escore-z, o valor do mapa de característica, o valor da média do *template* e o valor do desvio padrão do *template* para a característica f no voxel v . É importante também citar que, assim que calculado, o valor de escore-z passa por um filtro de *outliers*, onde valores inferiores a -5 e superiores a 5 são zerados.

Com a obtenção dos escore-z para cada característica, obtêm-se um vetor total de característica:

$$C_I(v) = \{CP, CS, Cr, En, Et, CrH, Ct, It, Hm, Esp, ZCP, ZCS, ZCr, ZEn, ZEt, ZCrH, ZCt, ZIt, ZHm, ZEsp\}_{Iv}$$

Figura 2.10: Esquemática do pipeline de processamento, envolvendo etapas de extração de características de pacientes, segmentação, criação de mapas escore-z e valores de distribuições. Este pipeline é aplicado a todos os pacientes. Os dois bancos de dados resultantes são analisados de diferentes formas nas etapas de pós-processamento.

2.5 Pós-Processamento - Análise de dados

Após todas as etapas descritas nas seções anteriores, têm-se:

- *Templates* com média e desvio padrão, no espaço MNI152, para cada característica
- Mapas de característica, no espaço nativo, para cada característica e paciente
- Mapas de escore-z, *voxel-a-voxel*, no espaço nativo, para cada característica e paciente
- Máscaras de córtex saudável e com DCF no espaço do paciente
- Máscaras de CSF, GM e WM para cada paciente
- Distribuição de DCF e córtex saudável para cada característica e paciente
- Distribuição de região de DCF e região de córtex saudável nos *templates*, para cada característica e máscara de paciente

Destas imagens, máscaras e distribuições é possível extrair caracterizações quantitativas de DCF para cada paciente, cruzar distribuições de características com métodos estatísticos e treinar classificadores automáticos para identificação das DCF por métodos computacionais. Estas análises são feitas basicamente em duas etapas: Comparação de distribuições e classificação com métodos automáticos.

2.5.1 Comparação de distribuições

É possível utilizar todas as imagens geradas para obtenção de resultados extensivos de quantificação das distribuições de características. Este tipo de análise não retorna informação de localização em um primeiro momento, porém, é extremamente útil para análise da capacidade de cada característica em diferenciar córtex com DCF e córtex saudável em cada caso estudado.

Nesta comparação, são cruzadas médias de distribuições das regiões definidas pelas máscaras de tecido saudável e DCF, além de ser possível fazer testes monovariados, utilizando-se ferramentas estatísticas (teste Kruskal-Wallis [61]).

As distribuições que foram avaliadas nesta comparação são

- Valor de características em DCF *vs* Córtex saudável, para o paciente e controle.
- Valor de escore-z em DCF *vs* Córtex saudável de cada paciente.
- Valor de característica em região da DCF do paciente *vs* região da DCF no controle.
- Valor de característica em região da DCF do paciente *vs* região análoga no hemisfério oposto do paciente.

2.5.2 Classificações utilizando métodos de Machine Learning

A etapa de classificação consiste na última e mais importante etapa de análise deste estudo. O *pipeline* de classificação foi definido para utilizar todas as informações que puderam ser obtidas nas outras etapas em uma ferramenta puramente prática, podendo ser traduzida diretamente para uso clínico.

Com o vetor de característica para cada *voxel* de cada imagem definido pela equação 2.4.6.1, é possível utilizar diretamente cada *voxel* como uma amostra, alimentando o algoritmo de classificação com uma quantidade massiva de informação.

A ferramenta de classificação foi desenvolvida em Python, utilizando a biblioteca SciKit-Learn. O *pipeline* definido consiste das seguintes etapas:

- Leitura de vetores de característica para cada amostra, contendo classificação (mapa córtex saudável + segmentação manual de DCF).
- Pré-processamento de dados, incluindo normalização de características.
- Divisão de grupo de treino e teste, com método de validação cruzada *Leave-One-Patient-Out* (LOPO), que consiste em, para cada paciente, utilizar todos os outros pacientes na etapa de treino, e testar a classificação para apenas aquele paciente. É uma variação da *Leave-p-Out* (LpO), em que todas as p amostras deixadas de fora do teste pertencem ao mesmo paciente.
- Classificação e criação de mapas.

Utilizando-se a validação cruzada LOPO, garante-se que não há nenhum viés na classificação causado por inclusão de informações do próprio paciente. Isso também garante que a ferramenta é testada sob um ponto de vista de aplicação clínica, onde não há informação prévia do paciente antes da classificação.

Durante a execução do *pipeline*, é possível extrair informações adicionais após cada etapa concluída. Estas informações são úteis para avaliar as diferentes características analisadas sob a perspectiva de *Machine Learning*, confrontando-as com as informações obtidas pelos testes estatísticos e comparações de média. Informações que podem ser extraídas são:

- Score de características avaliados por algoritmos de *Feature Selection*, para cada paciente
- Classificação interna de cada paciente
- Classificação *LOPO*

O classificador testado foi o *Random Forest*. Este classificador foi selecionado devido aos bons resultados que obteve nos testes iniciais feitos no laboratório, além da facilidade de interpretação de métodos envolvendo Árvores de Decisão.

Devido a capacidade da RF de se adaptar às características faz com que não seja necessária a seleção prévia. Além disso, o treinamento deste classificador pode ser feito utilizando-se pesos diferentes para as diferentes classes. Com isso, o desbalanceio de classes (fato de existirem menos *voxels* DCF do que *voxels* de córtex saudável) não é um problema.

Com o uso de duas classificações diferentes (interna e LOPO), é possível analisar a capacidade dos classificadores em encontrar as amostras de DCF em um ambiente com viés de valores (teste individual) e um ambiente completamente sem viés de valores (teste LOPO).

O teste LOPO fornece resultados que dependem diretamente da generalização dos classificadores treinados e é o único com relevância clínica. Porém, os testes individuais também são apresentados como uma maneira extra de caracterização das DCFs de cada paciente.

2.5.3 Pós-processamento de classificação

Como a classificação é feita *voxel-a-voxel*, o resultado será um mapa em que cada *voxel* possui a classe determinada de forma independente em relação à seus vizinhos. Com isso, é esperado que *voxels* dentro da DCF possuam classificação negativa, e *voxels* fora da DCF possuam classificação positiva, caracterizando erros pontuais do classificador.

Para representar os resultados finais de uma forma mais robusta, foram executados filtros morfológicos para ressaltar aglomerações de *voxels* classificados como DCF e eliminar os *voxels* classificados como DCF isolados.

Neste pós-processamento, foram utilizadas operações simples de erosão e dilatação binária, em ordem:

- Erosão - *kernel* esférico de raio 1mm.
- Dilatação - *kernel* esférico de raio 1mm. (caracterizando operação de abertura, em conjunto com etapa passada)
- Dilatação - *kernel* esférico de raio 3mm. (para ressaltar ainda mais os locais de aglomeração)

Os mapas obtidos por esta etapa podem ser então comparados com a localização da marcação manual de DCF, criando-se uma tabela com Verdadeiro Positivo, Falso Positivo e Falso Negativo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão apresentados os resultados finais do projeto, com suas respectivas discussões.

3.1 Pré-Processamento

As etapas de pré-processamento têm como objetivo a preparação de dados para que sejam usados para o processamento. Discussões e considerações sobre etapas de pré-processamento estão incluídas nesta seção.

3.1.1 *Skull Stripping*

Apesar de robusto, o método BET do FSL não funcionou para todas as imagens inicialmente incluídas no estudo. Como outros algoritmos de *Skull Stripping* também não foram capazes de segmentar o cérebro dos pacientes, as imagens foram consideradas de baixa qualidade e foram removidas do estudo. Isto ocorreu para 2 pacientes e 5 controles.

É importante notar, porém, que as imagens excluídas nesta etapa ocorreram antes da segmentação manual das DCF, e o método funcionou para todos os sujeitos incluídos no estudo final.

Além disso, é importante citar as imagens eram visivelmente similares às imagens em que o algoritmo funcionou corretamente (sem grandes falhas na estrutura cerebral ou grandes alterações de intensidade), tornando difícil a identificação da causa do problema.

3.1.2 *Histogram Matching*

Nenhum método perfeito foi encontrado para a operação de *Histogram Match*. O próprio método escolhido pode incluir distorções na imagem, principalmente se tratando das imagens de pacientes, que possuem a DCF potencialmente se diferenciando em intensidade de *voxel*. Resultados sem *Histogram Match* se mostraram piores, por isso foi assumido que a distorção causada pela etapa é melhor do que a variabilidade natural das diferentes imagens.

3.2 Pós-Processamento e análises

3.2.1 Comparação de distribuições: Características - DCF vs Córtex saudável

Nesta subseção, são apresentados os resultados da comparação de média e desvio padrão das distribuições de intensidade dos mapas de característica.

Primeiramente, são apresentados os dados extraídos utilizando as máscaras de córtex saudável e DCF para cada paciente. Estas medidas são apresentadas em duas tabelas para cada característica, mostrando para cada indivíduo:

- Tabela com valores de média e desvio padrão de cada característica. Cada característica é dividida em duas distribuições diferentes (córtex saudável e DCF), e os valores são obtidos tanto para os pacientes quanto para o grupo controle, utilizando a máscara de cada paciente corrigida ao espaço MNI152.
- Tabela com comparação entre as médias de características de paciente e grupo controle para cada região indicada pela máscara. São apresentados valores de razão normalizados entre *paciente/controle*, além da razão destes valores normalizados.

Esta análise é a primeira capaz de fornecer quantificação das DCF em relação ao tecido saudável. Para as tabelas de razão entre as médias, é interessante que a razão entre região de DCF e região de córtex saudável para cada paciente seja diferente de 1 (indicando diferença entre as médias), enquanto a razão entre região

de DCF e região de córtex saudável no grupo controle seja igual a 1 (indicando que não há diferença entre estas regiões no cérebro saudável). Por fim, a diferença entre as médias das regiões para os pacientes é normalizada pela diferença no controle. Desta forma, a ocorrência de valores diferentes simplesmente pela variação natural de intensidade do córtex é mitigada. As Tabelas 3.1 à 3.20 mostram os resultados obtidos para esta análise. Uma tabela mostrando mapa de cores a partir de valores de razão obtidos é apresentada na Figura 3.1.

Tabela 3.1: Valores de média e desvio padrão das distribuições de Cluster Prominence para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. P = Paciente, C = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e registradas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	0,03 $\pm$ 0,51	0,01 $\pm$ 0,04	3,68 $\pm$ 5,33	2,65 $\pm$ 3,47
101	0,07 $\pm$ 1,26	0,01 $\pm$ 0,06	3,76 $\pm$ 5,60	2,14 $\pm$ 2,57
104	0,65 $\pm$ 3,40	0,12 $\pm$ 1,20	4,40 $\pm$ 6,86	2,41 $\pm$ 6,10
107	0,07 $\pm$ 0,58	0,01 $\pm$ 0,12	3,97 $\pm$ 5,76	3,60 $\pm$ 3,88
108	0,04 $\pm$ 0,93	0,02 $\pm$ 0,35	3,28 $\pm$ 4,63	3,16 $\pm$ 4,23
111	0,36 $\pm$ 2,12	0,16 $\pm$ 1,26	4,25 $\pm$ 6,44	1,41 $\pm$ 1,77
127	0,13 $\pm$ 2,41	0,00 $\pm$ 0,00	3,44 $\pm$ 6,47	3,84 $\pm$ 3,58
128	0,11 $\pm$ 1,12	0,00 $\pm$ 0,01	2,58 $\pm$ 5,16	5,33 $\pm$ 5,74
201	0,25 $\pm$ 1,32	0,03 $\pm$ 0,15	4,52 $\pm$ 6,21	3,16 $\pm$ 4,13
202	0,31 $\pm$ 2,76	0,03 $\pm$ 0,73	4,60 $\pm$ 6,43	2,98 $\pm$ 3,48
203	0,53 $\pm$ 3,59	0,17 $\pm$ 1,62	4,73 $\pm$ 6,91	5,40 $\pm$ 10,46
205	0,78 $\pm$ 5,45	0,01 $\pm$ 0,04	4,59 $\pm$ 6,71	0,32 $\pm$ 0,65
206	0,92 $\pm$ 7,03	0,07 $\pm$ 0,13	4,49 $\pm$ 6,18	1,58 $\pm$ 2,46
207	0,28 $\pm$ 2,55	0,02 $\pm$ 0,09	4,92 $\pm$ 7,16	6,45 $\pm$ 4,79
208	0,26 $\pm$ 3,96	0,00 $\pm$ 0,01	4,01 $\pm$ 5,38	2,23 $\pm$ 3,01

Tabela 3.2: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Cluster Prominence. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	0,25	0,72	0,35
101	0,14	0,57	0,25
104	0,19	0,51	0,37
107	0,15	0,91	0,17
108	0,60	0,97	0,62
111	0,46	0,33	1,39
127	0,02	1,11	0,01
128	0,04	2,07	0,02
201	0,11	0,70	0,16
202	0,10	0,65	0,15
203	0,33	1,14	0,29
205	0,02	0,07	0,25
206	0,07	0,35	0,20
207	0,07	1,31	0,05
208	0,02	0,56	0,03

Tabela 3.3: Valores das distribuições de Cluster Shade para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. *P* = Paciente, *C* = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	127,88 $\pm$ 0,42	127,89 $\pm$ 0,06	125,71 $\pm$ 2,48	125,39 $\pm$ 1,39
101	119,21 $\pm$ 0,95	119,23 $\pm$ 0,11	125,65 $\pm$ 2,62	125,58 $\pm$ 1,20
104	127,93 $\pm$ 2,83	127,97 $\pm$ 1,01	125,84 $\pm$ 3,36	125,72 $\pm$ 2,60
107	127,86 $\pm$ 0,50	127,88 $\pm$ 0,12	125,66 $\pm$ 2,69	125,73 $\pm$ 1,88
108	132,75 $\pm$ 0,64	132,76 $\pm$ 0,40	125,81 $\pm$ 2,21	125,77 $\pm$ 1,91
111	122,84 $\pm$ 1,64	122,87 $\pm$ 1,05	125,69 $\pm$ 3,06	125,72 $\pm$ 0,96
127	110,10 $\pm$ 2,17	110,15 $\pm$ 0,03	125,89 $\pm$ 3,05	125,63 $\pm$ 1,85
128	122,91 $\pm$ 0,79	122,94 $\pm$ 0,03	126,07 $\pm$ 2,35	126,40 $\pm$ 2,98
201	126,07 $\pm$ 0,87	126,12 $\pm$ 0,13	125,76 $\pm$ 2,96	125,93 $\pm$ 1,91
202	101,51 $\pm$ 2,70	101,77 $\pm$ 0,90	125,78 $\pm$ 3,01	125,58 $\pm$ 1,86
203	127,40 $\pm$ 2,51	127,43 $\pm$ 1,19	125,75 $\pm$ 3,33	125,99 $\pm$ 4,94
205	123,09 $\pm$ 3,01	123,25 $\pm$ 0,07	125,78 $\pm$ 3,23	126,04 $\pm$ 0,35
206	122,20 $\pm$ 4,29	122,44 $\pm$ 0,21	125,77 $\pm$ 2,90	125,82 $\pm$ 1,02
207	127,34 $\pm$ 1,81	127,39 $\pm$ 0,12	125,80 $\pm$ 3,48	125,79 $\pm$ 2,68
208	129,39 $\pm$ 2,68	129,46 $\pm$ 0,04	125,77 $\pm$ 2,52	125,73 $\pm$ 1,23

Tabela 3.4: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Cluster Shade. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,00	1,00	1,00
101	1,00	1,00	1,00
104	1,00	1,00	1,00
107	1,00	1,00	1,00
108	1,00	1,00	1,00
111	1,00	1,00	1,00
127	1,00	1,00	1,00
128	1,00	1,00	1,00
201	1,00	1,00	1,00
202	1,00	1,00	1,00
203	1,00	1,00	1,00
205	1,00	1,00	1,00
206	1,00	1,00	1,00
207	1,00	1,00	1,00
208	1,00	1,00	1,00

Tabela 3.5: Valores das distribuições de Correlação para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. *P* = Paciente, *C* = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	183,30 $\pm$ 54,24	181,80 $\pm$ 52,91	218,83 $\pm$ 15,34	222,52 $\pm$ 14,54
101	183,70 $\pm$ 54,02	180,19 $\pm$ 46,07	219,28 $\pm$ 15,10	221,11 $\pm$ 14,76
104	183,85 $\pm$ 51,51	182,57 $\pm$ 55,26	217,20 $\pm$ 17,21	223,14 $\pm$ 17,44
107	182,75 $\pm$ 54,02	180,69 $\pm$ 51,77	218,83 $\pm$ 15,21	216,19 $\pm$ 13,05
108	181,90 $\pm$ 54,00	179,53 $\pm$ 51,59	217,39 $\pm$ 16,42	214,75 $\pm$ 16,32
111	185,08 $\pm$ 53,14	187,71 $\pm$ 53,48	219,06 $\pm$ 15,64	218,51 $\pm$ 15,03
127	174,05 $\pm$ 55,49	176,67 $\pm$ 45,79	213,96 $\pm$ 20,51	224,22 $\pm$ 11,74
128	183,37 $\pm$ 54,03	179,51 $\pm$ 56,33	200,95 $\pm$ 23,71	209,02 $\pm$ 20,74
201	185,69 $\pm$ 52,67	184,97 $\pm$ 55,00	218,44 $\pm$ 15,84	209,94 $\pm$ 17,13
202	177,72 $\pm$ 56,77	176,27 $\pm$ 59,25	218,09 $\pm$ 16,00	212,55 $\pm$ 16,94
203	185,13 $\pm$ 54,44	175,38 $\pm$ 57,28	218,49 $\pm$ 16,09	218,37 $\pm$ 21,00
205	187,32 $\pm$ 53,67	181,09 $\pm$ 57,33	217,90 $\pm$ 16,39	203,37 $\pm$ 20,94
206	176,60 $\pm$ 55,31	188,72 $\pm$ 49,71	218,25 $\pm$ 15,90	213,30 $\pm$ 18,64
207	183,04 $\pm$ 52,06	180,87 $\pm$ 55,80	217,82 $\pm$ 16,59	216,44 $\pm$ 14,02
208	184,47 $\pm$ 54,53	173,06 $\pm$ 55,23	218,47 $\pm$ 15,54	215,13 $\pm$ 17,84

Tabela 3.6: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Correlação. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	0,99	1,02	0,98
101	0,98	1,01	0,97
104	0,99	1,03	0,97
107	0,99	0,99	1,00
108	0,99	0,99	1,00
111	1,01	1,00	1,02
127	1,02	1,05	0,97
128	0,98	1,04	0,94
201	1,00	0,96	1,04
202	0,99	0,98	1,02
203	0,95	1,00	0,95
205	0,97	0,93	1,04
206	1,07	0,98	1,09
207	0,99	0,99	0,99
208	0,94	0,99	0,95

Tabela 3.7: Valores das distribuições de Energia para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. P = Paciente, C = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	138,20 $\pm$ 80,90	158,99 $\pm$ 81,87	63,32 $\pm$ 21,26	70,01 $\pm$ 18,12
101	136,65 $\pm$ 81,36	182,45 $\pm$ 81,21	63,53 $\pm$ 21,16	65,23 $\pm$ 18,84
104	115,69 $\pm$ 80,64	126,03 $\pm$ 77,97	62,07 $\pm$ 24,64	69,23 $\pm$ 22,10
107	138,20 $\pm$ 81,53	170,36 $\pm$ 80,19	62,74 $\pm$ 21,59	64,40 $\pm$ 21,07
108	152,84 $\pm$ 81,21	171,01 $\pm$ 80,19	63,73 $\pm$ 22,93	67,58 $\pm$ 24,09
111	117,80 $\pm$ 78,91	123,80 $\pm$ 78,07	62,12 $\pm$ 22,03	72,67 $\pm$ 21,01
127	159,62 $\pm$ 79,81	194,20 $\pm$ 75,36	60,36 $\pm$ 30,34	50,14 $\pm$ 14,03
128	134,07 $\pm$ 81,33	156,52 $\pm$ 77,78	43,87 $\pm$ 38,55	65,46 $\pm$ 35,65
201	118,02 $\pm$ 79,64	142,30 $\pm$ 80,00	61,20 $\pm$ 22,05	69,50 $\pm$ 25,83
202	128,91 $\pm$ 76,41	138,17 $\pm$ 73,63	61,67 $\pm$ 22,45	69,95 $\pm$ 31,57
203	117,88 $\pm$ 76,63	147,45 $\pm$ 78,85	61,05 $\pm$ 22,70	74,91 $\pm$ 31,15
205	116,12 $\pm$ 76,50	153,32 $\pm$ 76,17	62,01 $\pm$ 23,09	96,88 $\pm$ 29,95
206	95,71 $\pm$ 65,37	85,67 $\pm$ 61,27	61,97 $\pm$ 22,81	74,95 $\pm$ 28,33
207	140,56 $\pm$ 84,35	149,63 $\pm$ 78,83	61,58 $\pm$ 24,04	52,80 $\pm$ 15,87
208	113,91 $\pm$ 74,33	171,15 $\pm$ 77,70	62,27 $\pm$ 21,32	66,84 $\pm$ 23,59

Tabela 3.8: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Energia. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,15	1,11	1,04
101	1,34	1,03	1,30
104	1,09	1,12	0,98
107	1,23	1,03	1,20
108	1,12	1,06	1,06
111	1,05	1,17	0,90
127	1,22	0,83	1,47
128	1,17	1,49	0,78
201	1,21	1,14	1,06
202	1,07	1,13	0,95
203	1,25	1,23	1,02
205	1,32	1,56	0,85
206	0,90	1,21	0,74
207	1,07	0,86	1,24
208	1,50	1,07	1,40

Tabela 3.9: Valores das distribuições de Entropia para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. P = Paciente, C = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	64,23 $\pm$ 49,29	51,93 $\pm$ 46,72	129,27 $\pm$ 26,75	121,06 $\pm$ 22,89
101	64,87 $\pm$ 49,89	38,86 $\pm$ 45,08	129,05 $\pm$ 26,57	126,04 $\pm$ 20,85
104	82,74 $\pm$ 57,92	73,23 $\pm$ 50,75	130,56 $\pm$ 32,26	122,30 $\pm$ 25,07
107	64,83 $\pm$ 51,19	44,97 $\pm$ 44,39	129,79 $\pm$ 27,71	128,58 $\pm$ 24,34
108	52,72 $\pm$ 44,90	44,22 $\pm$ 43,42	126,54 $\pm$ 29,82	125,10 $\pm$ 26,44
111	79,47 $\pm$ 54,99	75,18 $\pm$ 51,51	130,71 $\pm$ 28,64	117,77 $\pm$ 19,27
127	58,59 $\pm$ 50,77	36,73 $\pm$ 45,89	115,18 $\pm$ 46,75	144,02 $\pm$ 21,72
128	66,67 $\pm$ 51,58	51,63 $\pm$ 41,85	82,16 $\pm$ 65,90	132,00 $\pm$ 41,20
201	80,79 $\pm$ 55,74	61,60 $\pm$ 47,11	132,51 $\pm$ 28,25	122,54 $\pm$ 30,24
202	74,86 $\pm$ 49,57	66,45 $\pm$ 43,59	132,11 $\pm$ 28,93	123,34 $\pm$ 34,00
203	78,23 $\pm$ 52,44	58,62 $\pm$ 47,46	132,23 $\pm$ 29,83	120,31 $\pm$ 38,15
205	80,83 $\pm$ 53,33	53,49 $\pm$ 41,23	131,66 $\pm$ 29,25	96,34 $\pm$ 25,86
206	95,50 $\pm$ 48,86	105,22 $\pm$ 46,63	131,75 $\pm$ 29,03	116,98 $\pm$ 26,82
207	62,27 $\pm$ 52,12	56,57 $\pm$ 44,84	132,40 $\pm$ 30,77	142,69 $\pm$ 20,75
208	83,17 $\pm$ 50,42	45,34 $\pm$ 42,90	131,12 $\pm$ 26,68	124,65 $\pm$ 25,55

Tabela 3.10: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Entropia. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	0,81	0,94	0,86
101	0,60	0,98	0,61
104	0,89	0,94	0,95
107	0,69	0,99	0,70
108	0,84	0,99	0,85
111	0,95	0,90	1,05
127	0,63	1,25	0,50
128	0,77	1,61	0,48
201	0,76	0,93	0,82
202	0,89	0,93	0,95
203	0,75	0,91	0,82
205	0,66	0,73	0,90
206	1,10	0,89	1,24
207	0,91	1,08	0,84
208	0,55	0,95	0,57

Tabela 3.11: Valores das distribuições de Correlação de Haralick para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. *P* = Paciente, *C* = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	36,84 ± 17,20	43,55 ± 15,45	40,71 ± 10,61	45,90 ± 8,61
101	37,74 ± 17,46	41,07 ± 13,88	41,23 ± 10,39	42,00 ± 8,37
104	29,95 ± 16,73	28,98 ± 12,34	39,57 ± 13,23	44,23 ± 12,42
107	32,22 ± 15,32	35,43 ± 12,68	40,87 ± 10,57	38,74 ± 6,79
108	35,60 ± 15,14	31,14 ± 13,65	39,24 ± 11,76	38,78 ± 8,61
111	31,97 ± 15,73	36,62 ± 16,14	41,07 ± 11,50	40,63 ± 6,35
127	42,28 ± 17,38	34,79 ± 10,43	36,13 ± 16,96	43,82 ± 8,52
128	33,60 ± 16,49	25,72 ± 12,95	23,84 ± 20,78	31,52 ± 17,20
201	31,04 ± 15,73	33,55 ± 15,73	40,62 ± 11,76	36,54 ± 10,14
202	41,51 ± 17,69	40,30 ± 13,85	40,36 ± 12,22	39,74 ± 8,14
203	38,86 ± 18,62	41,32 ± 14,98	40,73 ± 12,14	42,80 ± 16,14
205	34,53 ± 16,86	28,06 ± 11,35	40,20 ± 12,27	33,22 ± 9,58
206	36,09 ± 15,70	46,99 ± 21,47	40,43 ± 12,11	36,86 ± 8,70
207	27,05 ± 13,86	26,79 ± 10,25	40,19 ± 12,78	39,99 ± 10,45
208	41,20 ± 19,21	30,82 ± 11,30	40,54 ± 11,18	40,07 ± 9,57

Tabela 3.12: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Correlação de Haralick. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,18	1,13	1,05
101	1,09	1,02	1,07
104	0,97	1,12	0,87
107	1,10	0,95	1,16
108	0,88	0,99	0,89
111	1,15	0,99	1,16
127	0,82	1,21	0,68
128	0,77	1,32	0,58
201	1,08	0,90	1,20
202	0,97	0,99	0,99
203	1,06	1,05	1,01
205	0,81	0,83	0,98
206	1,30	0,91	1,43
207	0,99	1,00	1,00
208	0,75	0,99	0,76

Tabela 3.13: Valores das distribuições de Contraste para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. P = Paciente, C = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	$1,27 \pm 2,34$	$0,86 \pm 1,04$	$13,28 \pm 11,06$	$10,55 \pm 8,90$
101	$1,43 \pm 3,20$	$0,69 \pm 1,12$	$13,38 \pm 11,31$	$9,79 \pm 7,04$
104	$3,70 \pm 9,49$	$1,70 \pm 4,01$	$15,16 \pm 13,18$	$9,24 \pm 10,63$
107	$1,32 \pm 2,85$	$0,65 \pm 1,13$	$13,85 \pm 11,68$	$13,71 \pm 9,46$
108	$1,13 \pm 2,34$	$0,90 \pm 1,85$	$12,43 \pm 10,40$	$12,15 \pm 9,66$
111	$2,47 \pm 6,26$	$1,76 \pm 4,22$	$14,36 \pm 12,44$	$7,95 \pm 4,63$
127	$1,00 \pm 5,02$	$0,41 \pm 0,54$	$11,74 \pm 12,52$	$15,40 \pm 9,14$
128	$1,47 \pm 3,54$	$0,70 \pm 0,63$	$8,80 \pm 11,75$	$16,74 \pm 11,82$
201	$2,14 \pm 3,86$	$1,02 \pm 1,18$	$15,13 \pm 12,25$	$11,89 \pm 10,35$
202	$2,10 \pm 8,71$	$0,86 \pm 2,03$	$15,16 \pm 12,48$	$12,71 \pm 9,94$
203	$2,46 \pm 6,68$	$1,30 \pm 3,71$	$15,33 \pm 13,12$	$14,03 \pm 17,58$
205	$3,88 \pm 9,68$	$1,25 \pm 1,10$	$15,07 \pm 12,79$	$3,88 \pm 2,82$
206	$4,48 \pm 12,87$	$2,71 \pm 2,09$	$14,93 \pm 12,27$	$8,22 \pm 6,70$
207	$1,82 \pm 5,40$	$0,94 \pm 1,10$	$15,68 \pm 13,46$	$20,16 \pm 10,01$
208	$2,18 \pm 7,10$	$0,70 \pm 0,75$	$14,10 \pm 11,17$	$10,11 \pm 8,07$

Tabela 3.14: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Contraste. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	0,67	0,80	0,84
101	0,48	0,73	0,66
104	0,46	0,61	0,75
107	0,50	0,99	0,50
108	0,80	0,98	0,82
111	0,71	0,55	1,28
127	0,41	1,31	0,31
128	0,48	1,90	0,25
201	0,48	0,79	0,61
202	0,41	0,84	0,49
203	0,53	0,92	0,58
205	0,32	0,26	1,25
206	0,61	0,55	1,10
207	0,52	1,29	0,41
208	0,32	0,72	0,45

Tabela 3.15: Valores das distribuições de Intensidade para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. P = Paciente, C = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	0,61 $\pm$ 0,10	0,69 $\pm$ 0,06	0,52 $\pm$ 0,11	0,57 $\pm$ 0,07
101	0,61 $\pm$ 0,10	0,71 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,11	0,54 $\pm$ 0,05
104	0,53 $\pm$ 0,18	0,56 $\pm$ 0,12	0,50 $\pm$ 0,15	0,57 $\pm$ 0,11
107	0,60 $\pm$ 0,10	0,68 $\pm$ 0,07	0,52 $\pm$ 0,11	0,52 $\pm$ 0,07
108	0,61 $\pm$ 0,11	0,60 $\pm$ 0,07	0,51 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,07
111	0,58 $\pm$ 0,13	0,64 $\pm$ 0,09	0,52 $\pm$ 0,12	0,56 $\pm$ 0,04
127	0,69 $\pm$ 0,05	0,69 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,20	0,49 $\pm$ 0,11
128	0,59 $\pm$ 0,12	0,55 $\pm$ 0,08	0,31 $\pm$ 0,26	0,39 $\pm$ 0,19
201	0,61 $\pm$ 0,11	0,68 $\pm$ 0,08	0,51 $\pm$ 0,13	0,49 $\pm$ 0,13
202	0,65 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,13	0,54 $\pm$ 0,07
203	0,59 $\pm$ 0,13	0,66 $\pm$ 0,06	0,51 $\pm$ 0,13	0,57 $\pm$ 0,15
205	0,59 $\pm$ 0,12	0,60 $\pm$ 0,06	0,51 $\pm$ 0,13	0,54 $\pm$ 0,02
206	0,63 $\pm$ 0,09	0,68 $\pm$ 0,07	0,51 $\pm$ 0,13	0,52 $\pm$ 0,04
207	0,58 $\pm$ 0,14	0,60 $\pm$ 0,05	0,50 $\pm$ 0,14	0,48 $\pm$ 0,11
208	0,63 $\pm$ 0,08	0,64 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,12	0,53 $\pm$ 0,05

Tabela 3.16: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Intensidade. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,14	1,10	1,04
101	1,17	1,01	1,15
104	1,06	1,14	0,93
107	1,14	0,99	1,15
108	0,97	1,03	0,94
111	1,09	1,07	1,02
127	1,00	1,07	0,93
128	0,92	1,27	0,73
201	1,12	0,96	1,16
202	1,03	1,06	0,98
203	1,13	1,12	1,01
205	1,02	1,06	0,96
206	1,08	1,03	1,05
207	1,05	0,95	1,10
208	1,01	1,03	0,98

Tabela 3.17: Valores das distribuições de Homogeneidade para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. *P* = Paciente, *C* = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	215,10 $\pm$ 35,86	224,67 $\pm$ 29,00	160,84 $\pm$ 25,93	169,46 $\pm$ 21,98
101	213,68 $\pm$ 38,53	232,35 $\pm$ 27,58	161,07 $\pm$ 25,76	166,23 $\pm$ 19,21
104	199,86 $\pm$ 46,39	210,02 $\pm$ 35,25	156,46 $\pm$ 30,74	169,56 $\pm$ 22,66
107	214,12 $\pm$ 38,52	229,08 $\pm$ 27,28	159,67 $\pm$ 27,41	161,80 $\pm$ 23,32
108	220,71 $\pm$ 38,16	229,28 $\pm$ 26,82	160,40 $\pm$ 30,51	165,16 $\pm$ 24,22
111	202,92 $\pm$ 44,00	209,16 $\pm$ 35,97	158,53 $\pm$ 27,92	173,42 $\pm$ 15,88
127	224,53 $\pm$ 29,12	236,90 $\pm$ 23,26	147,71 $\pm$ 52,82	148,72 $\pm$ 22,73
128	211,49 $\pm$ 41,87	225,24 $\pm$ 25,11	105,15 $\pm$ 78,84	152,64 $\pm$ 31,02
201	203,65 $\pm$ 41,10	218,68 $\pm$ 30,04	157,11 $\pm$ 27,40	166,95 $\pm$ 28,20
202	211,76 $\pm$ 31,59	218,40 $\pm$ 25,62	157,21 $\pm$ 27,92	165,43 $\pm$ 30,47
203	204,34 $\pm$ 41,87	219,45 $\pm$ 32,43	156,44 $\pm$ 29,34	168,45 $\pm$ 36,18
205	204,27 $\pm$ 39,70	224,60 $\pm$ 24,47	157,67 $\pm$ 27,99	190,60 $\pm$ 19,71
206	192,87 $\pm$ 38,94	191,20 $\pm$ 31,38	157,51 $\pm$ 27,84	173,40 $\pm$ 22,51
207	212,80 $\pm$ 44,54	221,98 $\pm$ 27,88	156,39 $\pm$ 29,32	147,73 $\pm$ 20,49
208	204,40 $\pm$ 35,57	229,53 $\pm$ 25,19	159,19 $\pm$ 25,92	166,45 $\pm$ 22,83

Tabela 3.18: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Homogeneidade. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,04	1,05	0,99
101	1,09	1,03	1,05
104	1,05	1,08	0,97
107	1,07	1,01	1,06
108	1,04	1,03	1,01
111	1,03	1,09	0,94
127	1,06	1,01	1,05
128	1,07	1,45	0,73
201	1,07	1,06	1,01
202	1,03	1,05	0,98
203	1,07	1,08	1,00
205	1,10	1,21	0,91
206	0,99	1,10	0,90
207	1,04	0,95	1,10
208	1,12	1,05	1,07

Tabela 3.19: Valores das distribuições de Espessura Cortical para cada valor da máscara de córtex com lesão para cada paciente. *P* = Paciente, *C* = Controle. As máscaras de córtex saudável e DCF são definidas inicialmente para pacientes e corrigidas para o espaço MNI, para obtenção das distribuições das mesmas regiões em indivíduos saudáveis.

Paciente	P. Saudável	P. DCF	C. Saudável	C. DCF
100	2,16 $\pm$ 1,35	2,69 $\pm$ 1,94	1,55 $\pm$ 1,21	2,21 $\pm$ 1,62
101	1,62 $\pm$ 1,07	1,89 $\pm$ 1,44	1,53 $\pm$ 1,19	1,16 $\pm$ 1,03
104	2,04 $\pm$ 1,13	2,35 $\pm$ 1,89	1,51 $\pm$ 1,21	2,06 $\pm$ 1,59
107	1,83 $\pm$ 0,97	2,55 $\pm$ 2,31	1,55 $\pm$ 1,19	0,67 $\pm$ 0,60
108	2,35 $\pm$ 1,23	2,24 $\pm$ 2,15	1,40 $\pm$ 1,17	0,87 $\pm$ 0,89
111	1,69 $\pm$ 1,07	1,18 $\pm$ 1,01	1,60 $\pm$ 1,22	1,07 $\pm$ 0,79
127	2,15 $\pm$ 1,20	2,76 $\pm$ 1,44	1,34 $\pm$ 1,35	1,63 $\pm$ 0,72
128	1,88 $\pm$ 1,12	0,32 $\pm$ 0,60	0,76 $\pm$ 1,03	1,79 $\pm$ 1,30
201	2,39 $\pm$ 1,20	3,74 $\pm$ 2,62	1,59 $\pm$ 1,16	0,76 $\pm$ 0,82
202	3,10 $\pm$ 1,40	1,90 $\pm$ 2,26	1,63 $\pm$ 1,19	0,53 $\pm$ 0,54
203	1,92 $\pm$ 1,04	3,08 $\pm$ 2,07	1,57 $\pm$ 1,18	2,82 $\pm$ 2,00
205	1,92 $\pm$ 0,90	0,48 $\pm$ 0,68	1,51 $\pm$ 1,18	0,06 $\pm$ 0,21
206	1,97 $\pm$ 1,20	1,32 $\pm$ 1,52	1,64 $\pm$ 1,22	0,73 $\pm$ 0,78
207	1,94 $\pm$ 1,04	0,82 $\pm$ 0,95	1,62 $\pm$ 1,21	0,64 $\pm$ 0,55
208	2,34 $\pm$ 1,10	1,30 $\pm$ 1,78	1,56 $\pm$ 1,19	0,58 $\pm$ 0,75

Tabela 3.20: Valores de razão entre córtex saudável e DCF para as máscaras de córtex com lesão para o paciente e para a máscara corrigida com o espaço do grupo controle para Espessura Cortical. Também é exibida a razão entre as razões de paciente e controle. Nesta tabela, é esperado que os valores de razão para paciente sejam diferentes de 1, e os valores de razão para controle sejam próximos de 1. Com isso, a razão entre razões também deve ser diferente de 1 e com valor próximo ao valor da razão para o paciente.

Paciente	Razão Paciente	Razão Controle	Razão Paciente/Controle
100	1,25	1,43	0,88
101	1,17	0,76	1,54
104	1,15	1,36	0,85
107	1,39	0,43	3,24
108	0,95	0,62	1,52
111	0,70	0,66	1,06
127	1,28	1,22	1,06
128	0,17	2,36	0,07
201	1,56	0,48	3,25
202	0,61	0,32	1,89
203	1,60	1,80	0,89
205	0,25	0,04	6,04
206	0,67	0,44	1,51
207	0,42	0,40	1,07
208	0,55	0,37	1,50

Paciente	CP	CS	Cr	En	Et	CrH	Ct	It	Hm	Esp
100	0,346	1,003	0,975	1,04	0,863	1,048	0,844	1,041	0,991	0,877
101	0,251	1,001	0,973	1,3	0,613	1,069	0,659	1,15	1,054	1,541
104	0,37	1,001	0,967	0,977	0,945	0,866	0,754	0,932	0,97	0,845
107	0,169	1	1,001	1,201	0,7	1,16	0,5	1,143	1,056	3,243
108	0,617	1	0,999	1,055	0,848	0,885	0,818	0,994	1,009	1,522
111	1,388	1	1,017	0,898	1,05	1,158	1,284	1,023	0,942	1,056
127	0,014	1,003	0,969	1,465	0,501	0,678	0,311	0,934	1,048	1,057
128	0,02	0,998	0,941	0,782	0,482	0,579	0,25	0,727	0,734	0,073
201	0,156	0,999	1,037	1,062	0,824	1,201	0,605	1,159	1,01	3,246
202	0,153	1,004	1,018	0,945	0,951	0,986	0,486	0,977	0,98	1,891
203	0,287	0,998	0,948	1,019	0,824	1,012	0,578	1,01	0,997	0,888
205	0,251	0,999	1,036	0,845	0,904	0,984	1,248	0,958	0,91	6,041
206	0,203	1,002	1,093	0,74	1,241	1,428	1,099	1,048	0,9	1,511
207	0,051	1	0,994	1,241	0,843	0,996	0,405	1,101	1,104	1,068
208	0,032	1,002	0,953	1,4	0,574	0,757	0,445	0,979	1,074	1,504

	<0,9		>1,1

F.H. Simozo - Caracterização e Identificação de DCFs

61

Figura 3.1: Mapa de cores para razões normalizadas entre DCF e CS para pacientes e características. Valores em cores apresentam casos em que a razão entre os valores médios de características entre pacientes e controle é distante de 1, indicando que há alteração neste valor com a presença de DCF.

É possível perceber que os resultados das Tabelas 3.1 a 3.20 refletem tanto comportamentos esperados como inesperados a respeito das médias das distribuições.

Primeiramente, percebe-se que, mesmo utilizando normalização e *Histogram Matching*, valores de características podem diferenciar entre grupo de pacientes e controle. Esta diferença pode ser justificada pelo fato de que os métodos de *Histogram Matching* que estariam disponíveis para correção não são totalmente capazes de corrigir diferenças em níveis de contraste entre voxels vizinhos, dependendo do protocolo de aquisição utilizado. Por este motivo, a análise foi feita tentando-se mitigar problemas causados por diferenças existentes em valores de característica através da normalização dos valores de paciente com os valores controle.

Outro comportamento observado é que algumas características, como *Cluster Shade* e *Correlação*, possuem estas razões com valores próximos a 1. Isto indica que as distribuições das características apresentam médias muito próximas, independentemente da presença de DCF ou não.

Além disso, mesmo as características que apresentam diferenças nas razões não necessariamente o fazem para todos os pacientes analisados. *Energia* e *Entropia*, por exemplo, apresentam valores próximos a 1 para alguns pacientes (100, 101, 108, 201, 202 e 203 para *Energia* e 104, 111, 202 e 205 para *Entropia*). Isso evidencia a heterogeneidade de DCFs, indicando que a mesma característica não será totalmente capaz de identificar todos os padrões que podem acusar a presença de DCF em imagens de RM. Este comportamento continua evidente nas análises posteriores.

A tabela representada pela Figura 3.1 evidencia a heterogeneidade da amostra de pacientes e DCFs, indicando que as razões entre as médias entre DCF e CS de pacientes e controle varia para cada caso. Porém, é notável que para todos os pacientes, existem pelo menos três característica com valor que se diferencia de 1.

3.2.2 Comparação de distribuições: escore-z - DCF vs Tecido saudável

As medidas analisadas de forma *voxel-a-voxel* resultam em mapas onde cada *voxel* possui um valor de escore-z para aquela característica. Porém, é possível também utilizar as mesmas máscaras da análise anterior para verificar se há a diferença significativa nos valores de escore-z dentro e fora das DCFs.

Para estas medidas, é interessante que os valores de escore-z para o córtex saudável seja próximo de 0, enquanto o valor para DCF seja o mais distante de 0 possível. Todos os resultados para esta análise estão nas tabelas a seguir (Tabelas 3.21 a 3.30). Uma tabela mostrando mapa de cores a partir de valores de razão obtidos é apresentada na Figura 3.2.

Tabela 3.21: Valores de distribuição de escore-z obtido para Cluster Prominence em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-0,491 $\pm$ 0,252	-0,442 $\pm$ 0,148	0,900
101	-0,483 $\pm$ 0,274	-0,416 $\pm$ 0,130	0,862
104	-0,448 $\pm$ 0,452	-0,438 $\pm$ 0,357	0,980
107	-0,486 $\pm$ 0,265	-0,489 $\pm$ 0,217	1,007
108	-0,479 $\pm$ 0,268	-0,452 $\pm$ 0,213	0,945
111	-0,437 $\pm$ 0,373	-0,311 $\pm$ 0,303	0,712
127	-0,455 $\pm$ 0,332	-0,608 $\pm$ 0,244	1,336
128	-0,320 $\pm$ 0,412	-0,603 $\pm$ 0,213	1,882
201	-0,489 $\pm$ 0,320	-0,390 $\pm$ 0,415	0,798
202	-0,482 $\pm$ 0,354	-0,473 $\pm$ 0,225	0,980
203	-0,452 $\pm$ 0,380	-0,505 $\pm$ 0,406	1,117
205	-0,444 $\pm$ 0,421	-0,262 $\pm$ 0,475	0,589
206	-0,460 $\pm$ 0,459	-0,282 $\pm$ 0,407	0,612
207	-0,503 $\pm$ 0,347	-0,562 $\pm$ 0,181	1,116
208	-0,480 $\pm$ 0,288	-0,438 $\pm$ 0,153	0,912

Tabela 3.22: Valores de distribuição de escore-z obtido para Cluster Shade em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	0,035 $\pm$ 0,109	0,000 $\pm$ 0,000	0,000
101	-0,873 $\pm$ 0,274	-0,924 $\pm$ 0,212	1,059
104	0,266 $\pm$ 0,370	0,305 $\pm$ 0,187	1,147
107	0,279 $\pm$ 0,171	0,275 $\pm$ 0,130	0,984
108	0,926 $\pm$ 0,266	0,939 $\pm$ 0,237	1,014
111	-0,389 $\pm$ 0,268	-0,428 $\pm$ 0,177	1,101
127	-2,172 $\pm$ 0,585	-1,926 $\pm$ 0,385	0,887
128	-0,463 $\pm$ 0,191	-0,393 $\pm$ 0,179	0,848
201	0,037 $\pm$ 0,200	0,036 $\pm$ 0,134	0,988
202	-3,067 $\pm$ 0,851	-3,268 $\pm$ 0,672	1,066
203	0,216 $\pm$ 0,303	0,229 $\pm$ 0,254	1,063
205	-0,344 $\pm$ 0,336	-0,480 $\pm$ 0,036	1,395
206	-0,457 $\pm$ 0,416	-0,517 $\pm$ 0,133	1,131
207	0,192 $\pm$ 0,270	0,175 $\pm$ 0,193	0,911
208	0,468 $\pm$ 0,276	0,529 $\pm$ 0,118	1,130

Tabela 3.23: Valores de distribuição de escore-z obtido para Correlação em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-0,185 $\pm$ 0,294	-0,217 $\pm$ 0,285	1,176
101	-0,185 $\pm$ 0,293	-0,215 $\pm$ 0,248	1,164
104	-0,172 $\pm$ 0,283	-0,197 $\pm$ 0,299	1,149
107	-0,188 $\pm$ 0,292	-0,188 $\pm$ 0,280	1,004
108	-0,181 $\pm$ 0,296	-0,182 $\pm$ 0,286	1,004
111	-0,177 $\pm$ 0,288	-0,167 $\pm$ 0,288	0,943
127	-0,203 $\pm$ 0,316	-0,238 $\pm$ 0,256	1,173
128	-0,084 $\pm$ 0,318	-0,159 $\pm$ 0,313	1,892
201	-0,171 $\pm$ 0,287	-0,131 $\pm$ 0,312	0,769
202	-0,207 $\pm$ 0,311	-0,201 $\pm$ 0,326	0,971
203	-0,174 $\pm$ 0,295	-0,246 $\pm$ 0,311	1,414
205	-0,160 $\pm$ 0,293	-0,081 $\pm$ 0,329	0,505
206	-0,208 $\pm$ 0,305	-0,127 $\pm$ 0,284	0,612
207	-0,177 $\pm$ 0,287	-0,194 $\pm$ 0,304	1,101
208	-0,176 $\pm$ 0,297	-0,220 $\pm$ 0,314	1,252

Tabela 3.24: Valores de distribuição de escore-z obtido para Energia em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	1,310 $\pm$ 1,580	1,610 $\pm$ 1,657	1,229
101	1,270 $\pm$ 1,579	1,748 $\pm$ 1,635	1,376
104	0,958 $\pm$ 1,550	0,994 $\pm$ 1,505	1,038
107	1,307 $\pm$ 1,589	1,789 $\pm$ 1,618	1,369
108	1,488 $\pm$ 1,597	1,678 $\pm$ 1,626	1,127
111	0,964 $\pm$ 1,535	0,951 $\pm$ 1,516	0,986
127	1,431 $\pm$ 1,558	1,744 $\pm$ 1,803	1,219
128	0,791 $\pm$ 1,422	1,494 $\pm$ 1,544	1,889
201	1,014 $\pm$ 1,538	1,205 $\pm$ 1,618	1,188
202	1,110 $\pm$ 1,466	1,224 $\pm$ 1,448	1,103
203	1,014 $\pm$ 1,491	1,245 $\pm$ 1,503	1,228
205	0,980 $\pm$ 1,489	0,740 $\pm$ 1,286	0,754
206	0,679 $\pm$ 1,337	0,245 $\pm$ 1,200	0,361
207	1,311 $\pm$ 1,622	1,490 $\pm$ 1,571	1,137
208	0,959 $\pm$ 1,455	1,682 $\pm$ 1,637	1,755

Tabela 3.25: Valores de distribuição de escore-z obtido para Entropia em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-1,378 $\pm$ 1,140	-1,472 $\pm$ 1,067	1,069
101	-1,337 $\pm$ 1,154	-1,933 $\pm$ 1,116	1,445
104	-0,981 $\pm$ 1,312	-1,049 $\pm$ 1,214	1,069
107	-1,359 $\pm$ 1,172	-1,765 $\pm$ 0,972	1,299
108	-1,552 $\pm$ 1,138	-1,662 $\pm$ 1,061	1,071
111	-1,042 $\pm$ 1,244	-0,944 $\pm$ 1,145	0,906
127	-1,244 $\pm$ 1,254	-2,467 $\pm$ 1,047	1,984
128	-0,770 $\pm$ 1,210	-1,543 $\pm$ 1,086	2,004
201	-1,075 $\pm$ 1,226	-1,239 $\pm$ 1,235	1,152
202	-1,150 $\pm$ 1,228	-1,220 $\pm$ 1,110	1,061
203	-1,080 $\pm$ 1,174	-1,316 $\pm$ 1,226	1,219
205	-1,067 $\pm$ 1,204	-0,705 $\pm$ 1,026	0,660
206	-0,740 $\pm$ 1,186	-0,237 $\pm$ 1,115	0,321
207	-1,399 $\pm$ 1,245	-1,804 $\pm$ 1,044	1,290
208	-0,988 $\pm$ 1,151	-1,723 $\pm$ 1,093	1,744

Tabela 3.26: Valores de distribuição de escore-z obtido para Correlação de Haralick em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-0,160 $\pm$ 0,968	-0,099 $\pm$ 0,867	0,614
101	-0,149 $\pm$ 0,959	-0,023 $\pm$ 0,751	0,157
104	-0,435 $\pm$ 0,929	-0,659 $\pm$ 0,853	1,513
107	-0,407 $\pm$ 0,884	-0,168 $\pm$ 0,707	0,412
108	-0,108 $\pm$ 0,983	-0,315 $\pm$ 0,824	2,914
111	-0,440 $\pm$ 0,890	-0,222 $\pm$ 0,874	0,504
127	0,140 $\pm$ 0,985	-0,375 $\pm$ 0,735	-2,678
128	-0,072 $\pm$ 0,881	-0,249 $\pm$ 1,176	3,445
201	-0,471 $\pm$ 0,887	-0,129 $\pm$ 1,125	0,274
202	0,069 $\pm$ 1,005	0,085 $\pm$ 0,897	1,230
203	-0,093 $\pm$ 0,994	-0,241 $\pm$ 0,933	2,606
205	-0,299 $\pm$ 0,927	-0,007 $\pm$ 0,921	0,024
206	-0,191 $\pm$ 0,921	0,591 $\pm$ 1,255	-3,102
207	-0,591 $\pm$ 0,858	-0,634 $\pm$ 0,652	1,072
208	0,060 $\pm$ 1,057	-0,391 $\pm$ 0,864	-6,486

Tabela 3.27: Valores de distribuição de escore-z obtido para Contraste em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-0,777 $\pm$ 0,386	-0,757 $\pm$ 0,259	0,975
101	-0,758 $\pm$ 0,407	-0,760 $\pm$ 0,240	1,002
104	-0,658 $\pm$ 0,643	-0,728 $\pm$ 0,501	1,105
107	-0,776 $\pm$ 0,398	-0,778 $\pm$ 0,291	1,003
108	-0,764 $\pm$ 0,407	-0,747 $\pm$ 0,330	0,978
111	-0,686 $\pm$ 0,519	-0,533 $\pm$ 0,458	0,778
127	-0,741 $\pm$ 0,489	-1,003 $\pm$ 0,355	1,354
128	-0,490 $\pm$ 0,579	-0,885 $\pm$ 0,305	1,806
201	-0,755 $\pm$ 0,444	-0,697 $\pm$ 0,447	0,923
202	-0,758 $\pm$ 0,539	-0,788 $\pm$ 0,345	1,040
203	-0,711 $\pm$ 0,488	-0,881 $\pm$ 0,555	1,240
205	-0,634 $\pm$ 0,582	-0,433 $\pm$ 0,677	0,683
206	-0,622 $\pm$ 0,662	-0,372 $\pm$ 0,531	0,597
207	-0,779 $\pm$ 0,504	-0,847 $\pm$ 0,247	1,087
208	-0,725 $\pm$ 0,432	-0,783 $\pm$ 0,262	1,080

Tabela 3.28: Valores de distribuição de escore-z obtido para Intensidade em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	0,662 $\pm$ 0,885	0,986 $\pm$ 0,597	1,489
101	0,647 $\pm$ 0,825	1,629 $\pm$ 0,785	2,519
104	0,325 $\pm$ 1,197	0,051 $\pm$ 1,247	0,156
107	0,563 $\pm$ 0,900	1,271 $\pm$ 0,673	2,256
108	0,808 $\pm$ 0,946	0,648 $\pm$ 0,766	0,802
111	0,437 $\pm$ 1,008	0,704 $\pm$ 0,815	1,611
127	1,213 $\pm$ 0,899	1,493 $\pm$ 0,686	1,231
128	0,432 $\pm$ 1,076	0,560 $\pm$ 1,122	1,297
201	0,686 $\pm$ 0,883	1,527 $\pm$ 1,178	2,228
202	0,947 $\pm$ 0,759	1,384 $\pm$ 0,667	1,461
203	0,524 $\pm$ 0,923	0,574 $\pm$ 0,925	1,096
205	0,561 $\pm$ 0,946	1,181 $\pm$ 0,977	2,107
206	0,814 $\pm$ 0,849	1,563 $\pm$ 0,964	1,919
207	0,529 $\pm$ 0,976	0,711 $\pm$ 0,696	1,344
208	0,835 $\pm$ 0,850	1,174 $\pm$ 0,844	1,407

Tabela 3.29: Valores de distribuição de escore-z obtido para Homogeneidade em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	1,329 $\pm$ 0,938	1,376 $\pm$ 0,812	1,035
101	1,282 $\pm$ 0,973	1,738 $\pm$ 0,838	1,355
104	1,045 $\pm$ 1,140	1,082 $\pm$ 1,072	1,035
107	1,318 $\pm$ 0,987	1,597 $\pm$ 0,708	1,212
108	1,473 $\pm$ 0,941	1,526 $\pm$ 0,784	1,036
111	1,022 $\pm$ 1,113	0,918 $\pm$ 0,950	0,898
127	1,409 $\pm$ 0,987	2,310 $\pm$ 0,720	1,639
128	0,824 $\pm$ 1,160	1,512 $\pm$ 0,771	1,835
201	1,117 $\pm$ 1,023	1,211 $\pm$ 1,031	1,085
202	1,269 $\pm$ 0,974	1,273 $\pm$ 0,845	1,003
203	1,091 $\pm$ 1,020	1,309 $\pm$ 1,083	1,200
205	1,111 $\pm$ 1,017	0,763 $\pm$ 0,870	0,687
206	0,893 $\pm$ 1,021	0,406 $\pm$ 0,950	0,455
207	1,339 $\pm$ 1,085	1,673 $\pm$ 0,755	1,250
208	1,084 $\pm$ 0,947	1,593 $\pm$ 0,786	1,470

Tabela 3.30: Valores de distribuição de escore-z obtido para Espessura Cortical em córtex saudável e DCF, bem como razão entre as duas médias. Estes valores ilustram o quanto cada voxel dentro da máscara de DCF se diferencia do grupo controle em relação aos voxel da máscara de córtex saudável. É desejado que o valor da razão seja diferente de 1.

Paciente	escore-z Saudável	escore-z DCF	Razão
100	-0,733 $\pm$ 1,365	0,140 $\pm$ 1,732	-0,191
101	-1,261 $\pm$ 1,142	-1,062 $\pm$ 1,413	0,842
104	-0,849 $\pm$ 1,140	-0,292 $\pm$ 1,670	0,343
107	-1,051 $\pm$ 1,049	0,590 $\pm$ 1,936	-0,562
108	-0,461 $\pm$ 1,225	0,065 $\pm$ 1,564	-0,141
111	-1,184 $\pm$ 1,127	-1,217 $\pm$ 1,050	1,028
127	-0,767 $\pm$ 1,165	0,348 $\pm$ 1,377	-0,454
128	-0,580 $\pm$ 1,086	-0,806 $\pm$ 1,234	1,391
201	0,772 $\pm$ 1,255	0,580 $\pm$ 1,600	0,751
202	1,137 $\pm$ 1,182	0,382 $\pm$ 1,678	0,336
203	0,412 $\pm$ 1,188	0,067 $\pm$ 1,631	0,164
205	0,492 $\pm$ 1,240	-0,276 $\pm$ 0,165	-0,562
206	0,340 $\pm$ 1,036	0,172 $\pm$ 1,277	0,506
207	0,396 $\pm$ 1,186	0,209 $\pm$ 1,467	0,528
208	0,767 $\pm$ 1,199	0,183 $\pm$ 1,258	0,239

Paciente	zCP	zCS	zCr	zEn	zEt	zCrH	zCt	zIt	zHm	zEsp
100	0,9	0	1,176	1,229	1,069	0,613	0,975	1,489	1,035	0,191
101	0,862	1,059	1,164	1,376	1,445	0,157	1,002	2,519	1,355	0,842
104	0,98	1,147	1,149	1,038	1,069	1,513	1,105	0,156	1,035	0,343
107	1,007	0,984	1,004	1,369	1,299	0,412	1,003	2,256	1,212	0,562
108	0,945	1,014	1,004	1,127	1,071	2,914	0,978	0,802	1,036	0,141
111	0,712	1,101	0,943	0,986	0,906	0,504	0,778	1,611	0,898	1,028
127	1,336	0,887	1,173	1,219	1,984	2,678	1,354	1,231	1,639	0,454
128	1,882	0,848	1,892	1,889	2,004	3,445	1,806	1,297	1,835	1,391
201	0,798	0,988	0,769	1,188	1,152	0,274	0,923	2,228	1,085	0,751
202	0,98	1,066	0,971	1,103	1,061	1,23	1,04	1,461	1,003	0,336
203	1,117	1,063	1,414	1,228	1,219	2,606	1,24	1,096	1,2	0,164
205	0,589	1,395	0,505	0,754	0,66	0,024	0,683	2,107	0,687	0,562
206	0,612	1,131	0,612	0,361	0,321	3,102	0,597	1,919	0,455	0,506
207	1,116	0,911	1,101	1,137	1,29	1,072	1,087	1,344	1,25	0,528
208	0,912	1,13	1,252	1,755	1,744	6,486	1,08	1,407	1,47	0,239

F.H. Simozo - Caracterização e Identificação de DCFs

62

Figura 3.2: Mapa de cores para razões entre DCF e CS para pacientes e características. Valores em cores apresentam casos em que a razão entre os valores médios de Escore-Z entre DCF e CS é distante de 1, indicando que há alteração neste valor com a presença de DCF.

Os resultados esperados eram que valores de escore-z para córtex saudável fossem próximos a 0, enquanto valores de escore-z para DCF fossem distantes de 0. É possível que o comportamento inesperado apresentado por estas características seja causado por dois fatores:

- O corregristo entre imagens de pacientes e controle pode não ter atingido desempenho desejado, resultando na falta de correspondência entre *voxels* de WM e GM. Esta falta de correspondência pode explicar alterações em escore-z final: Se os valores de distribuição da GM do paciente estão sendo comparados com valores de WM do controle, o valor de escore-z indicaria diferença de distribuições, mas que não reflete alteração em valores comparados entre córtex de paciente e córtex saudável.
- A normalização entre o grupo de pacientes e grupo controle pode não ter atingido desempenho desejado, resultando na obtenção de distribuições diferentes entre córtex de paciente e córtex controle.

O corregristo utilizado foi o corregristo SyN, da plataforma ANTs. Esta implementação foi a que obteve melhores resultados neste estudo, apesar de não apresentar resultados perfeitos. Se o corregristo estiver causando problemas nesta etapa, provavelmente não há soluções atuais viáveis que possam contornar este problema.

A normalização entre as imagens foi verificada, confirmando-se que há uma correspondência básica entre histograma, além de que a representação visual das imagens foi avaliada e a correspondência de níveis de intensidade foi reafirmada. Apesar de existirem diferenças que possam se manter mesmo com a normalização, todas as precauções foram tomadas para que os efeitos fossem minimizados.

Um conjunto de erro de corregristo e normalização pode explicar o porquê dos casos serem visualmente notáveis, porém não estarem demonstrando isto nos valores extraídos.

Ainda assim, quando normalizados pelo escore-z da região de córtex saudável (terceira coluna das tabelas), muitas características apresentam diferença considerável (valores diferentes de 1) para vários pacientes.

Normalmente, quando avalia-se valor de escore-z, é comum utilizar o valor p correspondente para teste de significância, onde $Z = \pm 1,96$ corresponderia a um valor $p = 0.05$. Porém, por se tratar de razão entre escore-z, o valor normalizado da terceira coluna não tem correspondência direta com valor de p .

Assim, mesmo que valores não sejam superiores à esse limiar é possível que sejam capazes de indicar presença de DCF se as distribuições de escore-z em córtex saudável e em DCF forem diferenciáveis por análises mais avançadas, que serão apresentadas nas próximas subseções. Estas análises avaliarão sob uma perspectiva direta e robusta o quanto cada característica pode ser utilizada para identificar a presença das DCF. As análises posteriores envolvem testes estatísticos (análises monovariadas) e testes com algoritmos de Machine Learning (análises multivariadas).

A tabela representada pela Figura 3.2, assim como a Figura 3.1, mostra que os pacientes e DCFs são heterogêneas, indicando que as razões entre as médias de Escore-Z para DCF e CS de pacientes e controle varia para cada caso. Como esperado, grande parte dos valores desta tabela são acima de 1,1. Isto é explicado

pelo fato de que, na presença da DCF, os valores da distribuição de intensidade de voxel tende a se distanciar da distribuição de normalidade, resultando em um Escore-Z maior. Com isto, a razão entre DCF e CS é maior que 1.

3.2.3 Comparação de distribuições: Teste Kruskal-Wallis - DCF vs Tecido saudável

A comparação entre médias das distribuições é útil para determinar, de forma geral, o quanto cada característica pode manifestar padrão diferente de intensidade na presença de DCF. Porém, esta análise não está completa sem a realização de uma comparação direta de distribuições entre DCF e córtex saudável para cada característica.

Como as distribuições para as características não passam em teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov), foi utilizado um método não paramétrico para a comparação de distribuições.

Um problema ao executar testes estatísticos para comparação de distribuições é o tamanho das amostras. Implementações de testes normalmente exigem distribuições pareadas de mesmo tamanho amostral, N , algo que não acontece neste estudo (o número de amostras em DCF é muito menor do que o número de amostras em córtex saudável). Além disso, quando N é grande, o resultado do teste é um valor p ínfimo, porém isso não necessariamente reflete que amostras são fáceis de se diferenciar. Neste estudo, onde o número de amostras em córtex saudável está em torno de 10^6 e o número de amostras em DCF está em torno de 10^3 , isto se torna um fator importante para determinar a análise a ser feita.

Para contornar esta adversidade, foram feitos testes estatísticos em subamostragens das distribuições resultantes. Em cada iteração, é reamostrado um número N_r de pontos da distribuição de córtex saudável e N_r de pontos da distribuição de DCF, sem substituição. Quanto menor o valor de N_r , menor a chance de o tamanho amostral ser um problema no resultado do teste, porém menor é a representatividade da distribuição subamostrada. Tendo isto em mente, foram utilizados três valores diferentes para N_r : 100, 200 e 300.

Para cada um destes valores, foram feitas 1000 iterações e testes Kruskal-Wallis. A porcentagem destes testes que retornou resultado significativo

($p < 0.01$), para cada característica e cada paciente, é apresentada nas tabelas 3.31 a 3.36. Uma tabela com mapa de cores para o valor $N_r = 200$ é apresentada na figura 3.3.

Nas tabelas, estas siglas são usadas por questão de espaço: CP=*Cluster Prominance*, CS=*Cluster Shade*, Cr=Correlação, En=Energia, Et=Entropia, CrH=Correlação de Haralick, Ct=Contraste, It=Intensidade, Hm=Homogeneidade, Esp=Espessura cortical. Para indicar o escore-z de cada característica, a letra Z antecede a sigla definida.

Tabela 3.31: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 100$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	CP	CS	Cr	En	Et	CrH	Ct	It	Hm	Esp
100	0,18	0,01	0,02	0,22	0,20	0,81	0,22	1,00	0,23	0,24
101	0,87	0,01	0,14	0,91	0,88	0,33	0,89	1,00	0,91	0,08
104	0,08	0,01	0,01	0,08	0,07	0,02	0,08	0,01	0,09	0,04
107	0,52	0,02	0,03	0,60	0,57	0,32	0,60	1,00	0,65	0,06
108	0,10	0,01	0,03	0,15	0,10	0,49	0,10	0,61	0,16	0,12
111	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,32	0,02	0,78	0,03	0,83
127	0,66	0,01	0,01	0,74	0,74	0,72	0,74	0,02	0,75	0,80
128	0,28	0,05	0,02	0,32	0,26	0,95	0,28	1,00	0,35	1,00
201	0,40	0,04	0,01	0,40	0,42	0,07	0,48	0,99	0,47	0,92
202	0,11	0,01	0,01	0,07	0,08	0,01	0,14	0,55	0,11	0,93
203	0,60	0,01	0,14	0,58	0,58	0,10	0,54	1,00	0,60	0,96
205	0,82	0,06	0,04	0,85	0,87	0,72	0,90	0,04	0,90	1,00
206	0,15	0,03	0,19	0,10	0,16	0,87	0,05	0,97	0,05	0,89
207	0,03	0,01	0,01	0,05	0,03	0,01	0,03	0,03	0,06	1,00
208	1,00	0,02	0,27	1,00	1,00	0,97	1,00	0,02	1,00	1,00

Tabela 3.32: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 100$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	ZCP	ZSC	ZCr	ZEn	ZEt	ZCrH	ZCt	ZIt	ZHm	ZEsp
100	0,04	0,85	0,10	0,09	0,03	0,02	0,01	0,83	0,02	0,94
101	0,19	0,11	0,23	0,27	0,83	0,18	0,04	1,00	0,83	0,07
104	0,01	0,08	0,02	0,01	0,01	0,29	0,07	0,27	0,01	0,65
107	0,02	0,05	0,01	0,34	0,52	0,58	0,02	1,00	0,41	1,00
108	0,02	0,01	0,01	0,04	0,04	0,16	0,01	0,13	0,02	0,74
111	0,98	0,21	0,02	0,01	0,03	0,24	0,79	0,40	0,03	0,01
127	0,97	0,97	0,25	0,06	1,00	0,98	0,99	0,51	1,00	1,00
128	1,00	0,80	0,24	0,90	1,00	0,56	1,00	0,02	0,99	0,01
201	0,50	0,03	0,13	0,04	0,05	0,33	0,12	1,00	0,04	0,54
202	0,02	0,15	0,02	0,03	0,02	0,01	0,01	0,99	0,02	1,00
203	0,02	0,01	0,31	0,07	0,09	0,10	0,26	0,01	0,09	0,20
205	0,96	1,00	0,55	0,07	0,38	0,45	0,40	0,95	0,52	1,00
206	0,97	0,74	0,27	0,59	0,74	0,99	0,92	1,00	0,79	0,29
207	0,54	0,06	0,01	0,05	0,44	0,01	0,34	0,17	0,48	0,22
208	0,04	0,26	0,13	0,74	0,98	0,87	0,30	0,35	0,96	0,98

Tabela 3.33: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 200$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	CP	CS	Cr	En	Et	CrH	Ct	It	Hm	Esp
100	0,41	0,01	0,03	0,48	0,45	0,99	0,49	1,00	0,55	0,52
101	1,00	0,01	0,33	1,00	1,00	0,68	1,00	1,00	1,00	0,18
104	0,18	0,01	0,01	0,17	0,15	0,03	0,18	0,01	0,21	0,09
107	0,88	0,03	0,06	0,93	0,91	0,67	0,93	1,00	0,95	0,11
108	0,23	0,02	0,05	0,35	0,23	0,85	0,24	0,93	0,35	0,24
111	0,02	0,01	0,03	0,05	0,03	0,66	0,04	0,98	0,06	0,99
127	0,95	0,01	0,01	0,98	0,97	0,97	0,98	0,02	0,98	0,99
128	0,59	0,10	0,03	0,65	0,57	1,00	0,60	1,00	0,71	1,00
201	0,76	0,08	0,01	0,77	0,79	0,16	0,85	1,00	0,84	1,00
202	0,26	0,02	0,01	0,16	0,18	0,01	0,32	0,89	0,27	1,00
203	0,93	0,02	0,33	0,92	0,91	0,24	0,89	1,00	0,93	1,00
205	0,99	0,13	0,09	1,00	1,00	0,97	1,00	0,06	1,00	1,00
206	0,32	0,05	0,42	0,25	0,37	1,00	0,11	1,00	0,10	1,00
207	0,06	0,01	0,01	0,10	0,04	0,01	0,06	0,03	0,13	1,00
208	1,00	0,03	0,59	1,00	1,00	1,00	1,00	0,04	1,00	1,00

Tabela 3.34: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 200$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	ZCP	ZSC	ZCr	ZEn	ZEt	ZCrH	ZCt	ZIt	ZHm	ZEsp
100	0,08	1,00	0,24	0,18	0,05	0,05	0,01	0,99	0,03	1,00
101	0,45	0,24	0,50	0,58	0,99	0,41	0,08	1,00	0,99	0,15
104	0,02	0,18	0,04	0,01	0,02	0,61	0,15	0,59	0,01	0,95
107	0,03	0,10	0,01	0,69	0,88	0,91	0,03	1,00	0,78	1,00
108	0,02	0,01	0,01	0,08	0,07	0,38	0,01	0,29	0,03	0,98
111	1,00	0,46	0,02	0,01	0,04	0,53	0,99	0,76	0,07	0,01
127	1,00	1,00	0,53	0,12	1,00	1,00	1,00	0,87	1,00	1,00
128	1,00	0,99	0,53	1,00	1,00	0,90	1,00	0,04	1,00	0,01
201	0,85	0,05	0,30	0,07	0,10	0,68	0,26	1,00	0,06	0,88
202	0,02	0,37	0,03	0,06	0,04	0,01	0,01	1,00	0,02	1,00
203	0,02	0,02	0,65	0,16	0,21	0,25	0,56	0,01	0,22	0,45
205	1,00	1,00	0,89	0,14	0,74	0,83	0,75	1,00	0,88	1,00
206	1,00	0,98	0,59	0,91	0,98	1,00	1,00	1,00	0,99	0,61
207	0,89	0,13	0,01	0,10	0,80	0,01	0,69	0,39	0,85	0,47
208	0,09	0,56	0,29	0,98	1,00	1,00	0,64	0,71	1,00	1,00

Tabela 3.35: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 300$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	CP	CS	Cr	En	Et	CrH	Ct	It	Hm	Esp
100	0,62	0,01	0,03	0,70	0,67	1,00	0,72	1,00	0,75	0,73
101	1,00	0,01	0,51	1,00	1,00	0,87	1,00	1,00	1,00	0,30
104	0,30	0,01	0,01	0,28	0,25	0,04	0,30	0,01	0,36	0,12
107	0,98	0,04	0,09	0,99	0,99	0,86	0,99	1,00	1,00	0,16
108	0,39	0,03	0,07	0,54	0,38	0,97	0,37	0,99	0,55	0,37
111	0,03	0,01	0,04	0,06	0,04	0,86	0,05	1,00	0,09	1,00
127	1,00	0,01	0,02	1,00	1,00	1,00	1,00	0,03	1,00	1,00
128	0,81	0,17	0,06	0,87	0,80	1,00	0,82	1,00	0,89	1,00
201	0,93	0,13	0,01	0,93	0,94	0,27	0,97	1,00	0,97	1,00
202	0,42	0,02	0,01	0,26	0,30	0,01	0,50	0,98	0,43	1,00
203	0,99	0,02	0,52	0,99	0,99	0,37	0,98	1,00	0,99	1,00
205	1,00	0,21	0,14	1,00	1,00	1,00	1,00	0,10	1,00	1,00
206	0,51	0,07	0,64	0,40	0,57	1,00	0,17	1,00	0,15	1,00
207	0,09	0,01	0,01	0,15	0,07	0,01	0,08	0,05	0,20	1,00
208	1,00	0,04	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00	0,05	1,00	1,00

Tabela 3.36: Resultados de teste Kruskal-Wallis com (resample $N_r = 300$ e $I = 1000$ iterações) entre DCF e córtex saudável em pacientes. Valores representam a taxa de iterações que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0.01$). Valores próximos à 1 indicam que esta característica tem grande capacidade de diferenciar presença de tecido saudável. Valores próximos a 0 indicam que esta característica possui valores equivalentes de distribuição tanto em córtex saudável quanto em DCF.

Paciente	ZCP	ZSC	ZCr	ZEn	ZEt	ZCrH	ZCt	ZIt	ZHm	ZEsp
100	0,13	1,00	0,40	0,31	0,07	0,07	0,01	1,00	0,04	1,00
101	0,66	0,39	0,72	0,80	1,00	0,64	0,13	1,00	1,00	0,23
104	0,02	0,28	0,05	0,02	0,01	0,83	0,26	0,80	0,01	1,00
107	0,03	0,16	0,01	0,88	0,98	0,99	0,05	1,00	0,94	1,00
108	0,03	0,01	0,01	0,12	0,11	0,58	0,01	0,47	0,05	1,00
111	1,00	0,68	0,02	0,01	0,06	0,76	1,00	0,93	0,12	0,01
127	1,00	1,00	0,76	0,20	1,00	1,00	1,00	0,97	1,00	1,00
128	1,00	1,00	0,75	1,00	1,00	0,98	1,00	0,05	1,00	0,01
201	0,97	0,08	0,47	0,10	0,17	0,88	0,42	1,00	0,09	0,98
202	0,03	0,58	0,04	0,09	0,06	0,02	0,01	1,00	0,03	1,00
203	0,03	0,02	0,86	0,27	0,34	0,40	0,78	0,01	0,36	0,67
205	1,00	1,00	0,98	0,24	0,92	0,96	0,92	1,00	0,98	1,00
206	1,00	1,00	0,81	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,83
207	0,98	0,21	0,02	0,16	0,95	0,01	0,89	0,59	0,97	0,70
208	0,13	0,78	0,45	1,00	1,00	1,00	0,83	0,90	1,00	1,00

Paciente	CP	CS	Cr	En	Et	CrH	Ct	It	Hm	Esp
100	0,41	0,01	0,03	0,48	0,45	0,99	0,49	1	0,55	0,52
101	1	0,01	0,33	1	1	0,68	1	1	1	0,18
104	0,18	0,01	0,01	0,17	0,15	0,03	0,18	0,01	0,21	0,09
107	0,88	0,03	0,06	0,93	0,91	0,67	0,93	1	0,95	0,11
108	0,23	0,02	0,05	0,35	0,23	0,85	0,24	0,93	0,35	0,24
111	0,02	0,01	0,03	0,05	0,03	0,66	0,04	0,98	0,06	0,99
127	0,95	0,01	0,01	0,98	0,97	0,97	0,98	0,02	0,98	0,99
128	0,59	0,1	0,03	0,65	0,57	1	0,6	1	0,71	1
201	0,76	0,08	0,01	0,77	0,79	0,16	0,85	1	0,84	1
202	0,26	0,02	0,01	0,16	0,18	0,01	0,32	0,89	0,27	1
203	0,93	0,02	0,33	0,92	0,91	0,24	0,89	1	0,93	1
205	0,99	0,13	0,09	1	1	0,97	1	0,06	1	1
206	0,32	0,05	0,42	0,25	0,37	1	0,11	1	0,1	1
207	0,06	0,01	0,01	0,1	0,04	0,01	0,06	0,03	0,13	1
208	1	0,03	0,59	1	1	1	1	0,04	1	1

0 1

F.H. Simozo - Caracterização e Identificação de DCFs

66

Figura 3.3: Mapa de cores para porcentagem de comparações significativas entre DCF e CS. Esta tabela foi construída para os valores obtidos com $N_r = 200$.

Paciente	ZCP	ZSC	ZCr	ZEn	ZEt	ZCrH	ZCt	ZIt	ZHm	ZEsp
100	0,08	1	0,24	0,18	0,05	0,05	0,01	0,99	0,03	1
101	0,45	0,24	0,5	0,58	0,99	0,41	0,08	1	0,99	0,15
104	0,02	0,18	0,04	0,01	0,02	0,61	0,15	0,59	0,01	0,95
107	0,03	0,1	0,01	0,69	0,88	0,91	0,03	1	0,78	1
108	0,02	0,01	0,01	0,08	0,07	0,38	0,01	0,29	0,03	0,98
111	1	0,46	0,02	0,01	0,04	0,53	0,99	0,76	0,07	0,01
127	1	1	0,53	0,12	1	1	1	0,87	1	1
128	1	0,99	0,53	1	1	0,9	1	0,04	1	0,01
201	0,85	0,05	0,3	0,07	0,1	0,68	0,26	1	0,06	0,88
202	0,02	0,37	0,03	0,06	0,04	0,01	0,01	1	0,02	1
203	0,02	0,02	0,65	0,16	0,21	0,25	0,56	0,01	0,22	0,45
205	1	1	0,89	0,14	0,74	0,83	0,75	1	0,88	1
206	1	0,98	0,59	0,91	0,98	1	1	1	0,99	0,61
207	0,89	0,13	0,01	0,1	0,8	0,01	0,69	0,39	0,85	0,47
208	0,09	0,56	0,29	0,98	1	1	0,64	0,71	1	1

0 1

F.H. Simozo - Caracterização e Identificação de DCFs

69

Figura 3.4: Mapa de cores para porcentagem de comparações significativas entre DCF e CS para *Escore-Z*. Esta tabela foi construída para os valores obtidos com $N_r = 200$.

A influência do tamanho de N_r é notável ao se analisar as tabelas. Quanto maior N_r , maior a porcentagem de resultados significativos. Este comportamento pode ser explicado por dois fatores:

- 1- Um maior N_r garante que a nova distribuição represente melhor a distribuição original
- 2- Um maior N_r distorce o resultado do teste estatístico sem que a diferença em distribuições comparadas seja observada na prática

Como não é possível minimizar um dos problemas sem amplificar o outro, os resultados das comparações devem ser analisados com discrição. Pode-se, portanto, apenas afirmar que um valor próximo de 1 para a porcentagem de resultados significativos indica capacidade da característica de manifestar a presença de DCF, sem a garantia de que isto seja correto em todos os casos ou que este resultado possa ser utilizado na definição de um classificador de DCF.

Tendo isto em mente é possível perceber que, assim como a comparação entre médias já mostrava, as características *Cluster Shade* e *Correlação* não são capazes de diferenciar DCF de córtex saudável, enquanto outras características possuem resultados mais promissores, porém variados.

O Paciente 111 evidencia ainda mais a heterogeneidade das lesões DCF, tendo resultados de teste pouco significativos para características em que outros pacientes possuem muita significância (*Cluster Shade*, *Energia*, *Entropia*, *Contraste e Homogeneidade*), mas muita significância em *Correlação de Haralick*, característica em que alguns pacientes não apresentam significância. Já o paciente 104 aparentemente mostra baixa significância em todas as características, menos em valor de escore-z para espessura cortical.

Pode-se perceber que, pelas Figuras 3.3 e 3.4, grande parte dos pacientes apresenta grande número de comparações com diferença significativa entre as distribuições para pelo menos uma característica. O paciente 104 é o único que não apresenta uma porcentagem maior que 0.5 para nenhuma característica. Porém, na tabela de Escore-Z, é possível perceber que este escore para a espessura cortical apresenta alta porcentagem de diferenças significativas.

3.2.4 Classificações utilizando métodos de Machine Learning

3.2.4.1 Scores de características

A primeira análise envolvendo Machine Learning é a seleção de características. Esta análise retorna um valor para cada característica que indica o quanto esta é capaz de diferenciar entre as classes fornecidas para o classificador. Esta etapa não se trata de uma classificação, porém pode ser vista como métrica adicional para avaliar as características extraídas. Para cada paciente, cada característica é testada utilizando o método *K Best Features*, do pacote SciKitLearn. Este método testa a capacidade de cada característica em diferenciar as classes fornecidas, avaliando a correlação das características com a diferença de classes e a correlação das características entre si. O método retorna um escore para cada característica, tentando selecionar as características mais bem correlacionadas com a diferença de classes e menos correlacionadas entre si. A média dos escores para cada característica encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 3.37: Média de score por característica avaliada pelo SKLearn. Características são testadas individualmente para cada paciente, resultando em um score em cada caso. Características estão em ordem decrescente de média de scores.

Característica	Escore médio
Espessura	4122,30
Z - Espessura	3812,48
Z - Intensidade	2586,54
Intensidade	2484,33
Correlação de Haralick	1237,59
Homogeneidade	1120,94
Energia	1033,05
Z - Correlação de Haralick	1002,26
Entropia	937,09
Z - Entropia	627,29
Z - Homogeneidade	507,36
Z_Cluster_Prom	457,16
Z - Energia	409,20
Contraste	345,40
Z - Contraste	338,77
Z_Cluster_Shade	197,96
Z - Correlação	128,70
Cluster_Prom	86,39
Correlação	72,99
Cluster_Shade	10,64

Por esta tabela, pode-se perceber que medidas de *Intensidade* e *Thickness*, em conjunto com seus *escore-z*, são as melhores características para avaliar a presença de DCF. As características de textura, com exceção de *Cluster Prominence*, *Correlação* e *Cluster Shade*, possuem *score* maior do que seus respectivos *escore-z*. Isto pode ocorrer devido à capacidade das características em refletir padrões da imagem relacionados à DCF em relação à própria imagem, porém, pouca diferença destas características em relação às imagens do grupo controle.

É importante destacar que esta tabela apresenta apenas valor médio de *score*. Cada paciente tem sua própria ordem de características, com seus respectivos *scores*. Os valores de cada análise individual se encontram junto à caracterização dos pacientes.

3.2.4.2 Classificação

A segunda etapa é a classificação em si. Neste capítulo, serão mostrados apenas os resultados das classificações LOPO. As classificações individuais serão apresentadas na caracterização dos pacientes. Nas matrizes de confusão, cada linha representa a classe real da amostra, enquanto as colunas representam o resultado dado pelo classificador.

Tabela 3.38: Resultado de classificações LOPO para cada paciente. Na esquerda, matriz de confusão (Linhas determinam ground-truth para amostras, colunas determinam resultado do classificador para amostra). Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

Paciente 100						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	545453	1628	0,99	1,00	0,99	547081
DCF	7468	1056	0,39	0,12	0,19	8524

Paciente 101						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	536258	8	0,99	1,00	1,00	536266
DCF	4631	557	0,99	0,11	0,19	5188

Paciente 104						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	633653	30	0,98	1,00	0,99	633683
DCF	12476	819	0,97	0,05	0,12	13295

Paciente 107						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	580380	198	0,98	1,00	0,99	580578
DCF	9201	2337	0,92	0,20	0,33	11538

Paciente 108						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	490308	34	0,79	1,00	0,86	490342
DCF	132242	24613	1,00	0,16	0,27	156855

Tabela 3.39: Resultado de classificações LOPO para cada paciente. Na esquerda, matriz de confusão (Linhas determinam ground-truth para amostras, colunas determinam resultado do classificador para amostra). Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

Paciente 111						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	598955	11	0,99	1,00	1,00	598966
DCF	4283	563	0,98	0,12	0,21	4846

Paciente 127						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	190586	13	1,00	1,00	1,00	190599
DCF	506	11	0,46	0,02	0,04	517

Paciente 128						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	622941	186	1,00	1,00	1,00	623127
DCF	2230	771	0,81	0,26	0,39	3001

Paciente 201						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	656621	125	0,99	1,00	0,99	656746
DCF	9357	2969	0,96	0,24	0,39	12326

Paciente 202						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	1510664	8	1,00	1,00	1,00	1510672
DCF	4167	17	0,68	0,00	0,01	4184

Tabela 3.40: Resultado de classificações LOPO para cada paciente. Na esquerda, matriz de confusão (Linhas determinam ground-truth para amostras, colunas determinam resultado do classificador para amostra). Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

Paciente 203						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	835349	1358	0,99	1,00	0,99	836707
DCF	9317	789	0,37	0,08	0,13	10106

Paciente 205						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	565414	7	1,00	1,00	1,00	565421
DCF	804	1205	0,99	0,60	0,75	2009

Paciente 206						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	328670	17	0,99	1,00	0,99	328687
DCF	4224	2057	0,99	0,33	0,49	6281

Paciente 207						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	699705	37	0,99	1,00	1,00	699742
DCF	5335	873	0,96	0,14	0,25	6208

Paciente 208						
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	575299	127	1,00	1,00	1,00	575426
DCF	1206	1569	0,93	0,57	0,70	2775

É possível perceber que, para a maioria dos pacientes, a classificação obteve uma boa precisão e especificidade, porém baixa revocação.

O paciente 127 possui uma classificação ruim. Isso pode ser explicado pela forma que a DCF deste paciente se manifesta. Esta DCF é indicada pelo aumento da espessura cortical na região parietal esquerda superior, e não há qualquer alteração em nível de intensidade ou de padrões de textura além da espessura. Desta forma, como o classificador foi treinado para todos os outros pacientes, que apresentam uma heterogeneidade em formas de manifestação de DCF em mais de uma característica, o classificador pode não ter encontrado os padrões necessários para considerar a DCF.

O Paciente 202 também possui baixa quantidade de *voxels* identificados. Isso pode ser explicado pela aquisição da imagem do paciente, que é a única imagem FLAIR Vista, enquanto as outras imagens são FLAIR Axial. Isso indica que os padrões obtidos nestes tipos de imagem se diferem, e os classificadores treinados para um não são capazes de identificar os padrões do outro. Este resultado evidencia a necessidade de padronização e de quantidade de pacientes para o treino dos classificadores automáticos.

Foi testada a possibilidade de a imagem do paciente 202 estar interferindo negativamente no treino e classificação para os outros pacientes através da remoção desta imagem do treino durante as outras classificações. Os resultados obtidos se diferenciavam em apenas algumas dezenas de *voxels* nas matrizes de confusão, o que está dentro da variabilidade natural da classificação. Portanto, a imagem foi mantida no conjunto de dados para que este resultado pudesse ser apresentado.

Além destes, os pacientes 100, 203 e 208 apresentaram baixa precisão, indicando que, em alguns casos, o classificador pode retornar um número grande de Falso Positivo.

A Figura 3.5 mostra dois exemplos de segmentação obtida pelos classificadores. Os resultados para cada paciente podem ser encontrados no Apêndice 1.

Figura 3.5: Exemplo de segmentação feita pelo classificador desenvolvido. Na coluna da esquerda, imagem FLAIR original dos pacientes. Na coluna central, máscara contendo córtex saudável (segmentação automática) e DCF (segmentação manual). Na coluna da direita, máscara contendo classificação de córtex saudável e de DCF.

A Tabela 3.41 mostra a matriz de confusão e métricas de desempenho para o conjunto todo de dados.

Tabela 3.41: Resultado de classificações LOPO para o conjunto total de dados. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	Total					
	CS	DCF	Precisão	Revocação	escore-f1	N de amostras
CS	9370256	3787	0,98	1,00	0,99	9374043
DCF	207447	40206	0,91	0,16	0,28	247653

Analisando as classificações como um todo, obtêm-se $Preciso = 0,91$ e $Revocao = Sensitividade = 0,16$ para DCF. A especificidade da classe DCF, que é a revocação da classe CS, é $Especificidade = 1,00$.

As altas medidas de especificidade e precisão garantem que, quando um *voxel* é classificado como DCF, a probabilidade de que ele seja realmente DCF é grande.

A baixa medida de revocação indica que o classificador não é capaz de acusar corretamente todos o volume das DCF. Porém, pode-se perceber que, com exceção dos três pacientes citados com baixo número de indicação, todas as lesões foram acusadas pelo classificador.

Isso ocorre pois as medidas são obtidas por classificação *voxel-a-voxel*, e nem todos os *voxels* de DCF podem apresentar padrões de características identificáveis pelo classificador. Sob esta perspectiva, um algoritmo de pós processamento foi desenvolvido, retornando uma nova marcação automática que pode ser mais facilmente comparada com as marcações manuais de cada paciente.

Por isso, é necessária a etapa de pós-processamento para ressaltar aglomerações e eliminar *voxels* isolados que foram classificados como CDF.

Após esta operação, as máscaras foram comparadas com as máscaras de DCF. Se alguma região restante do pós-processamento se sobrepõe à região da DCF, foi considerado um Verdadeiro Positivo. Se alguma DCF não possui nenhuma região sobreposta à regiões restantes do pós-processamento, foi considerado um Falso Negativo. Se alguma região restante do pós-processamento não se sobrepõe à região

de DCF, foi considerado um Falso Positivo. A tabela 3.42 mostra os resultados obtidos para cada paciente e total, e a Figura 3.6 mostra dois exemplos de resultados do processamento.

Tabela 3.42: Resultados finais de classificação pós-processamento. Esta tabela leva em consideração cada DCF como um alvo a ser identificado, e considera se há ou não identificação verdadeira se houve sobreposição da segmentação pós-processamento com a segmentação manual de DCF.

patient	VP	FP	FN
100	1	4	0
101	1	0	0
104	1	0	0
107	1	1	0
108	1	0	0
111	1	0	0
127	0	0	1
128	1	0	0
201	1	0	0
202	0	0	1
203	1	1	0
205	1	0	0
206	1	0	0
207	1	0	0
208	1	0	0
Total	13	6	2

Figura 3.6: Exemplo de segmentação resultante do pós-processamento aplicado para dois pacientes. Na esquerda, segmentação manual da DCF. No centro, segmentação original gerada pelo classificador. Na direita, segmentação gerada pelo método de pós processamento.

Analisando os valores da tabela, encontra-se precisão de $13/19 = 0,68$ e sensibilidade de $13/15 = 0,87$. Como não há taxa de Verdadeiro Negativo, não é possível calcular especificidade.

O Paciente 100 possui 4 Falsos Positivo. Três destes Falso Positivos encontram-se no cerebelo. O cerebelo, juntamente com todas as regiões que poderiam ser consideradas problemáticas para a segmentação e classificação (como região frontal posterior aos olhos, por exemplo) da imagem de todos os pacientes foi removido automaticamente. Porém, erros no correto registro com a máscara de remoção criada podem resultar em resíduos na segmentação cortical, que foram classificados erroneamente. Eliminando este paciente da análise, obtém-se tanto precisão quanto sensibilidade de $12/14 = 0,86$.

Aplicando mais uma correção ao pós-processamento para melhorar a remoção do cerebelo, as medidas de precisão e sensibilidade se tornam $13/16 = 0,81$ e $13/15 = 0,87$, respectivamente.

Embora seja rigorosamente mais correto executar todo o *pipeline* novamente utilizando a nova máscara, a aplicação de tal antes ou depois da classificação do córtex gera exatamente os mesmos resultados em relação aos *voxels* que serão desconsiderados.

3.3 Discussões gerais

3.3.1 Comparação com trabalhos similares

O método desenvolvido neste estudo apresenta especificidade e sensibilidade de 0,81 e 0,87 considerando análise geral de identificação das regiões de DCF, e sensibilidade de 0,16 e especificidade 1,00 em relação à análise *voxel-a-voxel* no total. Isso coloca nosso método comparável aos melhores resultados obtidos nos estudos similares revisados na literatura.

As vantagens, quando comparado aos existentes, são:

- Boa performance em um grupo heterogêneo de DCFs, podendo identificar tanto DCFs com alteração morfológica e DCF com alterações de padrão de textura.
- Sem limitação de localização da DCF, podendo identificar padrões em qualquer

região cortical.

- Geração de mapas de característica e escore-z que podem ser utilizados para análise semi-automática além da análise automática fornecida.
- Disponibilidade da ferramenta de forma *open-source*.

E as desvantagens são:

- Alta dependência da segmentação do tecido cortical dos pacientes.
- Treinamento executado apenas em imagens FLAIR axial, tornando a identificação de lesões em imagens com resoluções não axiais melhores mais difícil.
- Difícil identificação de DCF quando há alteração de apenas uma das características avaliadas pelo classificador.

3.3.2 Considerações sobre protocolo de imagens utilizadas

O uso de diferentes protocolos para uma mesma modalidade de imagens na clínica se tornou um problema durante a execução deste trabalho. Para o uso das imagens na clínica, quando analisadas por médicos e especialistas, diferentes níveis de intensidade não são um problema, pois o ajuste de brilho e contraste em conjunto com a interpretação humana é capaz de minimizar possíveis diferenças de contraste e sinal-ruído entre diferentes tecidos e lesões. Porém, para uso em métodos computacionais, não há forma de se fazer esta correção e interpretação perfeitamente.

Em qualquer método automático de processamento e análise de imagem, é comum pensar que cada etapa potencialmente adiciona erro na medida final. Esse erro pode ser causado tanto por estimativas e aproximações quanto por uso de métodos que não cumprem o que se propõe de forma perfeita. Estes métodos são comuns, principalmente em análise médica. Etapas como *Skull Stripping*, corregristo, segmentação e até análise de imagens por *Machine Learning* são imperfeitas e seus erros são discutidos nas publicações originais.

A adição do método de *Histogram Match* provavelmente seria necessária de qualquer forma, pois há variação entre níveis de intensidade de diferentes tecidos intra-sujeito. Porém, ao adicionar a variável causada por diferença de protocolo, existe a chance de que o método tenha desempenho ainda pior do que o esperado.

Dentro desta perspectiva, é importante notar que, com a crescente necessidade de utilização de métodos computacionais para auxiliar o avanço da medicina em compreensão, diagnóstico, acompanhamento e planejamento de intervenções clínicas para diversas condições e doenças, existe também a necessidade de se padronizar os dados obtidos para deixar de introduzir fontes de erros nos métodos desenvolvidos.

Outro aspecto importante é a resolução de imagens disponíveis. A grande maioria dos pacientes apresentava apenas imagens FLAIR axial, que são imagens que possui boa resolução nos cortes axiais ($< 1 \times 1 \text{ mm}^2$), porém poucos cortes feitos ao longo do eixo Z (algumas chegando a 5 mm). O uso desse tipo de imagem limitou a análise feita a duas dimensões, além de potencialmente atenuar diferenças de padrões de textura que poderiam ocorrer com a presença da DCF se esta ocorrer entre cortes. É necessário também garantir que protocolos que gerem imagens melhores não só para análise computacional, mas também para a própria análise do neurologista.

A limitação nos protocolos de imagem disponíveis também impediu a investigação de outras modalidades de imagens, como PET/SPECT, mapas funcionais de EEG ou fMRI, que resultaria em uma análise mais completa em relação a todas as informações clinicamente disponíveis para investigação em epilepsia.

3.3.3 Considerações sobre dependência de ferramentas automáticas

Como é possível ser notado na revisão bibliográfica dos métodos estado-da-arte em segmentação de DCFs, nenhum método desenvolvido é plenamente capaz de satisfazer as condições necessárias para uso clínico. A definição de DCF envolve uma quantidade de diferentes lesões heterogêneas, e mesmo lesões do mesmo tipo, como as do tipo IIa e IIb, podem se manifestar de formas diferentes, exigindo, portanto, diferentes formas de análise para identificação e segmentação.

Uma das principais condições limitantes para quaisquer método desenvolvido

até então e para o método desenvolvido neste trabalho é a dependência de algoritmos de pré-processamento e segmentação já desenvolvidos. Estes algoritmos estão longe de estarem completamente aperfeiçoados, e mesmo que em teoria sejam funcionais, ainda existem problemas práticos que introduzem erros que são propagados até o resultado final. Para se melhorar a segmentação automática de lesões potencialmente sutis e heterogêneas como as DCF, são necessários:

- Garantir a padronização de protocolos clínicos que sejam capazes de auxiliar análises computacionais.
- Melhorar algoritmos de pré-processamento - *skull stripping*, *correção de inomogeneidade de campo*, melhoria de algoritmos de normalização de padrões de cinza (exigência minimizada pela padronização de protocolos de imagem).
- Melhorar algoritmos de segmentação de tecidos, para que seja possível a identificação cortical mesmo na presença de alterações de intensidade e conformação do córtex.
- Testar e melhorar os métodos já desenvolvidos utilizando os novos dados padronizados e pré-processados, para assim obter a identificação automática desejada

Cada uma destas limitações deve ser abordada por estudos específicos, e cada um destes problemas pode e deverá gerar vários trabalhos científicos, envolvendo teses e artigos, até chegarem ao estado necessário para identificação de DCF forma automática.

Enquanto isso, o que resta a ser feito é o desenvolvimento de métodos de análise de forma modular, que podem voltar a ser testados com facilidade a cada melhoria encontrada nos métodos de pré-processamento e processamento. É importante que estas ferramentas estejam disponíveis para o uso da comunidade científica de fácil acesso e possibilitando re-implementações para melhoras em compatibilidade e funcionamento.

Além disso, é destacada novamente a necessidade de caracterização de lesões DCF, como forma de ampliar e guiar o conhecimento adquirido sob a perspectiva de

análises computacionais. Tendo isso em vista, o Apêndice A foi desenvolvido como discussão extensiva e individual de cada caso de DCF incluído neste estudo.

Mapas de característica, entretanto, podem ser utilizados no diagnóstico clínico para auxiliar identificação de padrões anormais de textura, desde que sejam avaliados por especialistas em conjunto com outros métodos de imagem. Tendo isso em vista, a liberação do módulo do software capaz de gerar os mapas que foram produzidos e analisados neste estudo será liberada para o uso dentro do 3DSlicer com ou sem a avaliação automática de pós processamento.

3.3.4 Disponibilidade de software desenvolvido

O uso dos métodos computacionais, incluindo extração de características ou classificação por Machine Learning, é promissor. Porém, o uso de métodos computacionais não é difundido, parte pela falta de intuitividade para o uso de tais métodos, parte pela falta de disponibilidade dos *softwares* desenvolvidos [62].

Tendo isto em vista, o *software* desenvolvido neste estudo será disponibilizado como módulo do 3DSlicer, e estará disponível no repositório de extensões - *Slicer Extension Manager* - a partir da publicação da ferramenta.

Este estudo utilizou implementações de algumas etapas de outras bibliotecas, como ANTs e FSL. Para garantir a compatibilidade da ferramenta desenvolvida com o 3DSlicer e todas as plataformas oferecidas pelo mesmo, implementações análogas que existem para o 3DSlicer foram utilizadas. Com isso, o resultado pode não ser exatamente o mesmo.

Uma versão que possibilita o uso de ferramentas externas, se disponíveis, também será disponibilizada, garantindo que exatamente o mesmo *pipeline* descrito neste documento seja possível de ser executado com mais facilidade.

CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um método computacional, utilizando ferramentas pré-existentes e implementações próprias e desenvolvidas ao longo da execução do projeto, capaz de identificar DCF tipo II em imagens FLAIR Axial de pacientes com epilepsia que apresentam este tipo de lesão. O método possui boas métricas de performance (especificidade 0,81 e sensibilidade 0,87) quando avaliados nos indivíduos incluídos no estudo. Porém, existe uma grande dependência da identificação de tais lesões e da segmentação automática do córtex.

Comparação com métodos estado-da-arte mostra que ainda não há uma ferramenta clínica capaz de satisfazer as condições necessárias para utilização clínica ampla, e cada estudo apresentado possui suas próprias limitações, este incluso, que variam desde utilização de protocolos clínicos não totalmente padronizados e dependência de métodos automáticos para pré processamento que não apresentam resultado prático perfeito.

O uso de diferentes formas de imagem, como imagens PET / SPECT, mapas funcionais derivados de sinais EEG, ASL e outras técnicas deve auxiliar a identificação de forma automática, além de permitir a criação de novos mapas para identificação semi-automática. Estas imagens não foram utilizadas neste estudo por questão de disponibilidade de pacientes contendo tais para estudo retrospectivo.

Os mapas gerados e analisados neste estudo foram produzidos por um módulo isolado que também será liberado para uso da comunidade científica. É possível que os mapas obtidos possam auxiliar a identificação de lesão de forma semi-automática, mas a hipótese ainda deve ser testada juntamente com especialistas em DCF. Além

disso, foi desenvolvido um banco de informações contendo todos os resultados e comparações obtidos e utilizados neste estudo, de forma individual a cada paciente. Estas iniciativas têm como objetivo auxiliar os avanços em metodologias capazes de identificar automaticamente este tipo de lesão.

A exigência de um *pipeline* complexo para a identificação das DCF, tarefa naturalmente difícil pela potencial sutileza e heterogeneidade, exige abordagens a diferentes etapas necessárias de pré e pós processamento. Por isso, técnicas já desenvolvidas deverão ser constantemente revisitadas, reestruturadas e aprimoradas para avaliação constante do impacto que cada novo método pode ter no resultado final, até que seja possível obter resultados robustos que possam ser utilizados com confiabilidade na rotina clínica.

O projeto foi realizado obedecendo normas e metodologias propostas no processo enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, CAAE: 63475616.7.0000.5407, aprovado com Parecer Consubstanciado de número 1.984.671, com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto como instituição co-participante. O parecer encontra-se no Anexo A.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- [1] FISHER, R. S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, v. 55, n. 4, p. 475–482, apr 2014. ISSN 00139580.
- [2] KWAN, P. et al. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2000.
- [3] SHEPPARD, E.; LIPPÉ, S. Cognitive outcome of status epilepticus in children. *Epilepsy research and treatment*, v. 2012, p. 984124, jan 2012. ISSN 2090-1356.
- [4] ROY, H. et al. Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy & behavior : E&B*, Elsevier B.V., v. 21, n. 4, p. 430–6, aug 2011. ISSN 1525-5069.
- [5] ROSENOW, F.; LÜDERS, H.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, v. 124, n. 9, p. 1683–1700, 2001.
- [6] TAYLOR, D.; FALCONER, M. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *Journal of Neurology*, . . . , n. Table 1, p. 369–387, 1971.
- [7] KRSEK, P. et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Annals of neurology*, v. 63, n. 6, p. 758–69, jun 2008. ISSN 1531-8249.
- [8] COLOMBO, N. et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 24, n. 4, p. 724–33, apr 2003. ISSN 0195-6108.

---

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

-
- [9] FAUSER, S. et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain : a journal of neurology*, v. 127, n. Pt 11, p. 2406–18, nov 2004. ISSN 1460-2156.
- [10] FRANCIONE, S. et al. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 74, n. 11, p. 1493–501, 2003. ISSN 0022-3050.
- [11] HILDEBRANDT, M. et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathologica*, v. 110, n. 1, p. 1–11, jul 2005. ISSN 0001-6322.
- [12] BLÜMCKE, I.; THOM, M.; ARONICA, E. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods. . . . , v. 52, n. 1, p. 158–174, 2011.
- [13] CEPEDA, C. et al. Pediatric cortical dysplasia: Correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. *Developmental Neuroscience*, v. 27, n. 1, p. 59–76, 2005. ISSN 03785866.
- [14] ADAMSBAUM, C. et al. Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: histological and neuroimaging correlations. *Pediatric radiology*, v. 28, n. 8, p. 583–90, aug 1998. ISSN 0301-0449.
- [15] BARKOVICH, A. J. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain : a journal of neurology*, v. 135, n. Pt 5, p. 1348–69, may 2012. ISSN 1460-2156.
- [16] ANDRES, M. et al. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, v. 15, n. 2, p. 194–210, feb 2005. ISSN 1047-3211.

- [17] BERGO, F.; FALCAO, A. FCD segmentation using texture asymmetry of MR-T1 images of the brain. *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, p. 424–427, 2008.
- [18] BESSON, P. et al. Automatic detection of subtle focal cortical dysplasia using surface-based features on MRI. In: *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. [S.l.]: IEEE, 2008. p. 1633–1636. ISBN 978-1-4244-2002-5.
- [19] COLLIOT, O.; MANSI, T. Improved segmentation of focal cortical dysplasia lesions on MRI using expansion towards cortical boundaries. *2006 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro*, p. 323–326, 2006.
- [20] ANTEL, S. B. et al. Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis. *NeuroImage*, v. 19, n. 4, p. 1748–1759, aug 2003. ISSN 10538119.
- [21] BERNASCONI, A. et al. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol*, v. 49, n. 6, p. 770–775, 2001. ISSN 1531-8249.
- [22] WANG, Z. I. et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Annals of Neurology*, v. 77, n. 6, p. 1060–1075, 2015. ISSN 03645134.
- [23] HUPPERTZ, H.-J. Morphometric MRI Analysis. In: *Dysphagia*. [s.n.], 2013. v. 39, n. 1, p. 73–84. ISBN 0009-918X.
- [24] HAACKE, E. M. et al. *Magnetic Resonance Imaging*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2014. 914 p. ISBN 9781118633953.
- [25] SCHILD, H. H. *MRI Made Simple*. [s.n.], 2005. 1–105 p. ISBN 3921817412.

- [26] ANTEL, S. Computational Models of MRI Characteristics of Focal Cortical Dysplasia Improve Lesion Detection. *NeuroImage*, v. 17, n. 4, p. 1755–1760, dec 2002. ISSN 10538119.
- [27] HONG, S. J. et al. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology*, v. 83, n. 1, p. 48–55, 2014. ISSN 1526632X.
- [28] CANTOR-RIVERA, D. et al. Detection of temporal lobe epilepsy using support vector machines in multi-parametric quantitative MR imaging. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Elsevier Ltd, v. 41, p. 14–28, 2015. ISSN 08956111.
- [29] AHMED, B. et al. Cortical feature analysis and machine learning improves detection of MRI-negative focal cortical dysplasia. *Epilepsy & Behavior*, Elsevier Inc., v. 48, p. 21–28, 2015. ISSN 15255050.
- [30] ADLER, S. et al. Novel surface features for automated detection of focal cortical dysplasias in paediatric epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, The Authors, v. 14, p. 18–27, 2017. ISSN 22131582.
- [31] KIM, H. et al. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: Impact of developmental abnormalities. *NeuroImage*, Elsevier Inc., v. 59, n. 4, p. 3178–3186, 2012. ISSN 10538119.
- [32] FISHER, R. A. The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems. *Annals of Eugenics*, v. 7, n. 2, p. 179–188, 1936. ISSN 1469-1809.
- [33] BOSER, B. E.; GUYON, I. M.; VAPNIK, V. N. A Training Algorithm for Optimal Margin Classifiers. *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory*, p. 144–152, 1992. ISSN 0-89791-497-X.
- [34] CORTES, C.; VAPNIK, V. Support-Vector Networks. *Chemical biology & drug design*, v. 297, p. 273–297, 2009. ISSN 1747-0285.
- [35] RUMELHART, D.; HINTON, G.; WILLIAMS, R. Learning Internal Representations by Error Propagation. In: *Readings in Cognitive Science*. Elsevier, 1988. v. 1, p. 399–421. ISBN 1558600132.

-
- [36] HARALICK, R. M.; SHANMUGAM, K.; DINSTEN, I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3, n. 6, p. 610–621, nov 1973. ISSN 0018-9472.
- [37] BREIMAN, L. Random Forests. *Machine Learning*, v. 45, n. 1, p. 5–32, dec 2001. ISSN 08856125.
- [38] LEBEDEV, A. et al. Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer’s disease with a good between-cohort robustness. *NeuroImage: Clinical*, v. 6, p. 115–125, 2014. ISSN 22131582.
- [39] MENZE, B. H. et al. A comparison of random forest and its Gini importance with standard chemometric methods for the feature selection and classification of spectral data. *BMC Bioinformatics*, v. 10, n. 1, p. 213, 2009. ISSN 1471-2105.
- [40] PIEPER, S. 3D Slicer. In: *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. [S.l.: s.n.], 2004. v. 2, p. 632–635. ISBN 0-7803-8388-5.
- [41] YOO, T. S. et al. Engineering and algorithm design for an image processing Api: a technical report on ITK—the Insight Toolkit. *Studies in health technology and informatics*, v. 85, p. 586–92, jan 2002. ISSN 0926-9630.
- [42] SMITH, S. M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, v. 23, p. S208–S219, jan 2004. ISSN 10538119.
- [43] SMITH, S. M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, v. 17, n. 3, p. 143–155, nov 2002. ISSN 1065-9471.
- [44] AVANTS, B. B.; TUSTISON, N.; SONG, G. Advanced Normalization Tools (ANTS). 2011.
- [45] DAS, S. R. et al. Registration based cortical thickness measurement. *NeuroImage*, Elsevier Inc., v. 45, n. 3, p. 867–879, 2009. ISSN 10538119.
- [46] TUSTISON, N. J. et al. The ANTs cortical thickness processing pipeline. *Proc. SPIE 8672, Medical Imaging 2013: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, v. 8672, p. 86720K, 2013. ISSN 16057422.

- [47] AVANTS, B. B. et al. The Insight ToolKit image registration framework. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 8, apr 2014. ISSN 1662-5196.
- [48] TUSTISON, N. J. et al. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *NeuroImage*, Elsevier Inc., v. 99, p. 166–179, 2014. ISSN 10959572.
- [49] KINI, L. G.; GEE, J. C.; LITT, B. Computational analysis in epilepsy neuroimaging: A survey of features and methods. *NeuroImage: Clinical*, The Authors, Chichester, UK, v. 11, n. 1, p. 515–529, jan 2016. ISSN 22131582.
- [50] CHEREL, M. et al. Automatic tissue segmentation of neonate brain MR Images with subject-specific atlases. In: OURSELIN, S.; STYNER, M. A. (Ed.). *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering*. [s.n.], 2015. v. 9413, p. 941311. ISBN 9781628415032. ISSN 0277-786X.
- [51] PEDREGOSA, F. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. v. 12, p. 2825–2830, oct 2011. ISSN 15324435.
- [52] HALL, M. et al. The WEKA data mining software. *ACM SIGKDD Explorations*, v. 11, n. 1, p. 10–18, 2009. ISSN 19310145.
- [53] CLEARY, J. G.; TRIGG, L. E. K*: An Instance-based Learner Using an Entropic Distance Measure. *Machine Learninginternational Workshop Then Conference*, v. 5, p. 1–14, 1995.
- [54] HOSSEINIFARD, B.; MORADI, M. H. M.; ROSTAMI, R. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer methods and programs . . .*, Elsevier Ireland Ltd, v. 109, n. 3, p. 339–345, 2013. ISSN 0169-2607.
- [55] TUSTISON, N. J. et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, jun 2010. ISSN 0278-0062.

-
- [56] FOCKE, N. K. et al. Voxel-based analysis of whole brain FLAIR at 3T detects focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, Blackwell Publishing Inc, v. 49, n. 5, p. 786–793, may 2008. ISSN 0013-9580.
- [57] AVANTS, B. B. et al. An Open Source Multivariate Framework for n-Tissue Segmentation with Evaluation on Public Data. *Neuroinformatics*, v. 9, n. 4, p. 381–400, dec 2011. ISSN 1539-2791.
- [58] CAVINESS, V. S. et al. MRI-Based Topographic Parcellation of Human Neocortex: An Anatomically Specified Method with Estimate of Reliability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 8, n. 6, p. 566–587, nov 1996. ISSN 0898-929X.
- [59] GRABNER, G. et al. Symmetric Atlasing and Model Based Segmentation: An Application to the Hippocampus in Older Adults. In: . [S.l.: s.n.], 2006. p. 58–66.
- [60] AVANTS, B. et al. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, v. 12, n. 1, p. 26–41, feb 2008. ISSN 13618415.
- [61] KRUSKAL, W. H.; WALLIS, W. A. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, v. 47, n. 260, p. 583, dec 1952. ISSN 01621459.
- [62] DUNCAN, J. S. et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *The Lancet Neurology*, Elsevier Ltd, v. 15, n. 4, p. 420–433, 2016. ISSN 14744422.

CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL

Neste apêndice, serão apresentados os dados obtidos separados por paciente, bem como discussões pertinentes específicas de cada caso.

Para cada paciente, serão apresentados:

- Imagem da DCF.
- Razões das distribuições obtidas pelas máscaras de córtex saudável e DCF, para cada característica e respectivo escore-z.
- Valor do teste estatístico de Kruskal-Wallis entre as distribuições para cada característica.
- Ordem e *score* de cada característica, analisados pelo método *SelectKBest* do SkLearn.
- Classificação utilizando 67% das amostras de cada paciente pra teste e testando nos outros 33% das amostras (classificação com viés).
- Classificação *Leave-One-Patient-Out* (LOPO), em que o classificador é treinado com todos os pacientes menos um, e testado para aquele paciente (classificação sem viés).
- Imagem com segmentação manual da DCF, segmentação automática da DCF (saída do classificador), e segmentação automática de DCF (pós-processamento).

A.1 Paciente 100

Figura A.1: Cortes de exemplo da DCF no paciente 100. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.1: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 100. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,249	0,720	0,346	-0,491 $\pm$ 0,252	-0,442 $\pm$ 0,148	0,900	0,180	0,040
CS	1,000	0,997	1,003	0,035 $\pm$ 0,109	0,000 $\pm$ 0,000	0,000	0,010	0,850
Cr	0,992	1,017	0,975	-0,185 $\pm$ 0,294	-0,217 $\pm$ 0,285	1,176	0,020	0,100
En	1,150	1,106	1,040	1,310 $\pm$ 1,580	1,610 $\pm$ 1,657	1,229	0,220	0,090
Et	0,809	0,936	0,863	-1,378 $\pm$ 1,140	-1,472 $\pm$ 1,067	1,069	0,200	0,030
CrH	1,182	1,128	1,048	-0,160 $\pm$ 0,968	-0,099 $\pm$ 0,867	0,614	0,810	0,020
Ct	0,671	0,795	0,844	-0,777 $\pm$ 0,386	-0,757 $\pm$ 0,259	0,975	0,220	0,010
It	1,142	1,097	1,041	0,662 $\pm$ 0,885	0,986 $\pm$ 0,597	1,489	1,000	0,830
Hm	1,044	1,054	0,991	1,329 $\pm$ 0,938	1,376 $\pm$ 0,812	1,035	0,230	0,020
Esp	1,249	1,425	0,877	-0,733 $\pm$ 1,365	0,140 $\pm$ 1,732	-0,191	0,240	0,940

Tabela A.2: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 100. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Intensity	7019.50719378
Z_Thickness	3394.82246978
Thickness	1302.82722296
Har_Correlation	1280.53854619
Z_Intensity	1133.30153202
Z_Cluster_Shade	853.952296964
Inv_Diff_Moment	600.353033373
Energy	553.67981477
Entropy	523.408165838
Z_Cluster_Prom	318.71958102
Z_Energy	301.776394459
Interia	274.571085414
Z_Correlation	101.986786802
Z_Entropy	57.9861669648
Z_Har_Correlation	34.4267188607
Z_Interia	22.3081503542
Z_Inv_Diff_Moment	20.8311084963
Cluster_Prom	20.4712704634
Correlation	6.42842425539
Cluster_Shade	4.04287144087

Tabela A.3: Resultado de classificação individual para paciente 100. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	180407	75	0.99	1.00	0.00	180482
DCF	1650	1218	0.94	0.42	0.59	2868

Tabela A.4: Resultado de classificações LOPO para paciente 100. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Figura A.2: Classificações para paciente 100. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.2 Paciente 101

Figura A.3: Cortes de exemplo da DCF no paciente 101. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.5: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 101. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,143	0,568	0,251	-0,483 $\pm$ 0,274	-0,416 $\pm$ 0,130	0,862	0,870	0,190
CS	1,000	0,999	1,001	-0,873 $\pm$ 0,274	-0,924 $\pm$ 0,212	1,059	0,010	0,110
Cr	0,981	1,008	0,973	-0,185 $\pm$ 0,293	-0,215 $\pm$ 0,248	1,164	0,140	0,230
En	1,335	1,027	1,300	1,270 $\pm$ 1,579	1,748 $\pm$ 1,635	1,376	0,910	0,270
Et	0,599	0,977	0,613	-1,337 $\pm$ 1,154	-1,933 $\pm$ 1,116	1,445	0,880	0,830
CrH	1,088	1,019	1,069	-0,149 $\pm$ 0,959	-0,023 $\pm$ 0,751	0,157	0,330	0,180
Ct	0,482	0,732	0,659	-0,758 $\pm$ 0,407	-0,760 $\pm$ 0,240	1,002	0,890	0,040
It	1,165	1,013	1,150	0,647 $\pm$ 0,825	1,629 $\pm$ 0,785	2,519	1,000	1,000
Hm	1,087	1,032	1,054	1,282 $\pm$ 0,973	1,738 $\pm$ 0,838	1,355	0,910	0,830
Esp	1,173	0,761	1,541	-1,261 $\pm$ 1,142	-1,062 $\pm$ 1,413	0,842	0,080	0,070

Tabela A.6: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 101. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Intensity	7280.35785993
Intensity	5422.00384609
Energy	1627.74774284
Entropy	1399.37291027
Z_Entropy	1366.99690237
Inv_Diff_Moment	1211.73887682
Z_Inv_Diff_Moment	1129.75940514
Z_Energy	470.462431349
Thickness	347.938785048
Z_Cluster_Prom	305.902793209
Interia	277.211033818
Har_Correlation	188.120003261
Z_Cluster_Shade	179.799963168
Z_Thickness	154.90524637
Z_Har_Correlation	89.051767221
Z_Correlation	54.7962782677
Correlation	21.7837680292
Cluster_Prom	11.3669117702
Cluster_Shade	2.1134743853
Z_Interia	0.095287895616

Tabela A.7: Resultado de classificação individual para paciente 101. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	176866	22	0.99	1.00	1.00	176888
DCF	981	811	0.97	0.45	0.62	1792

Tabela A.8: Resultado de classificações LOPO para paciente 101. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	536258	8	0.99	1.00	1.00	536266
DCF	4631	557	0.99	0.11	0.19	5188

Figura A.4: Classificações para paciente 101. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.3 Paciente 104

Figura A.5: Cortes de exemplo da DCF no paciente 104. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.9: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 104. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,190	0,513	0,370	-0,448 $\pm$ 0,452	-0,438 $\pm$ 0,357	0,980	0,080	0,010
CS	1,000	0,999	1,001	0,266 $\pm$ 0,370	0,305 $\pm$ 0,187	1,147	0,010	0,080
Cr	0,993	1,027	0,967	-0,172 $\pm$ 0,283	-0,197 $\pm$ 0,299	1,149	0,010	0,020
En	1,089	1,115	0,977	0,958 $\pm$ 1,550	0,994 $\pm$ 1,505	1,038	0,080	0,010
Et	0,885	0,937	0,945	-0,981 $\pm$ 1,312	-1,049 $\pm$ 1,214	1,069	0,070	0,010
CrH	0,968	1,118	0,866	-0,435 $\pm$ 0,929	-0,659 $\pm$ 0,853	1,513	0,020	0,290
Ct	0,460	0,610	0,754	-0,658 $\pm$ 0,643	-0,728 $\pm$ 0,501	1,105	0,080	0,070
It	1,059	1,137	0,932	0,325 $\pm$ 1,197	0,051 $\pm$ 1,247	0,156	0,010	0,270
Hm	1,051	1,084	0,970	1,045 $\pm$ 1,140	1,082 $\pm$ 1,072	1,035	0,090	0,010
Esp	1,152	1,364	0,845	-0,849 $\pm$ 1,140	-0,292 $\pm$ 1,670	0,343	0,040	0,650

Tabela A.10: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 104. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Thickness	3043.33591593
Thickness	939.377697195
Z_Har_Correlation	755.808741788
Z_Intensity	682.919444518
Inv_Diff_Moment	629.44024878
Interia	587.704364958
Intensity	394.657029823
Entropy	352.767142761
Cluster_Prom	313.979812333
Energy	214.345406711
Z_Interia	152.541426257
Z_Cluster_Shade	147.518294304
Z_Correlation	105.925227715
Har_Correlation	44.3910968422
Z_Entropy	35.055794701
Z_Inv_Diff_Moment	13.4801418182
Correlation	7.97607385801
Z_Energy	7.05545010253
Z_Cluster_Prom	5.34535833752
Cluster_Shade	2.68221812389

Tabela A.11: Resultado de classificação individual para paciente 104. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	209111	13	0.99	1.00	0.99	209124
DCF	2856	1523	0.99	0.35	0.51	4379

Tabela A.12: Resultado de classificações LOPO para paciente 104. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	633653	30	0.98	1.00	0.99	633683
DCF	12476	819	0.97	0.05	0.12	13295

Figura A.6: Classificações para paciente 104. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.4 Paciente 107

Figura A.7: Cortes de exemplo da DCF no paciente 107. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.13: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 107. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,153	0,906	0,169	-0,486 $\pm$ 0,265	-0,489 $\pm$ 0,217	1,007	0,520	0,020
CS	1,000	1,001	1,000	0,279 $\pm$ 0,171	0,275 $\pm$ 0,130	0,984	0,020	0,050
Cr	0,989	0,988	1,001	-0,188 $\pm$ 0,292	-0,188 $\pm$ 0,280	1,004	0,030	0,010
En	1,233	1,026	1,201	1,307 $\pm$ 1,589	1,789 $\pm$ 1,618	1,369	0,600	0,340
Et	0,694	0,991	0,700	-1,359 $\pm$ 1,172	-1,765 $\pm$ 0,972	1,299	0,570	0,520
CrH	1,100	0,948	1,160	-0,407 $\pm$ 0,884	-0,168 $\pm$ 0,707	0,412	0,320	0,580
Ct	0,495	0,990	0,500	-0,776 $\pm$ 0,398	-0,778 $\pm$ 0,291	1,003	0,600	0,020
It	1,140	0,989	1,153	0,563 $\pm$ 0,900	1,271 $\pm$ 0,673	2,256	1,000	1,000
Hm	1,070	1,013	1,056	1,318 $\pm$ 0,987	1,597 $\pm$ 0,708	1,212	0,650	0,410
Esp	1,394	0,430	3,243	-1,051 $\pm$ 1,049	0,590 $\pm$ 1,936	-0,562	0,060	1,000

Tabela A.14: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 107. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Thickness	26440.067863
Intensity	8185.80763232
Z_Intensity	7046.68564446
Thickness	5705.61018198
Energy	1761.34651093
Inv_Diff_Moment	1723.47642083
Entropy	1709.78364224
Z_Entropy	1370.0443904
Z_Energy	1042.98850136
Z_Inv_Diff_Moment	916.127684613
Z_Har_Correlation	836.522735838
Interia	630.826035464
Har_Correlation	501.392586985
Cluster_Prom	128.630317118
Cluster_Shade	22.2938833845
Correlation	16.5013699633
Z_Cluster_Shade	7.42481862031
Z_Cluster_Prom	1.77598387889
Z_Interia	0.401679610549
Z_Correlation	0.0727971393167

Tabela A.15: Resultado de classificação individual para paciente 107. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	191555	73	0.99	1.00	1.00	191628
DCF	1470	2301	0.97	0.61	0.75	3771

Tabela A.16: Resultado de classificações LOPO para paciente 107. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	580380	198	0.98	1.00	0.99	580578
DCF	9201	2337	0.92	0.20	0.33	11538

Figura A.8: Classificações para paciente 107. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.5 Paciente 108

Figura A.9: Cortes de exemplo da DCF no paciente 108. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.17: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 108. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,595	0,965	0,617	-0,479 $\pm$ 0,268	-0,452 $\pm$ 0,213	0,945	0,100	0,020
CS	1,000	1,000	1,000	0,926 $\pm$ 0,266	0,939 $\pm$ 0,237	1,014	0,010	0,010
Cr	0,987	0,988	0,999	-0,181 $\pm$ 0,296	-0,182 $\pm$ 0,286	1,004	0,030	0,010
En	1,119	1,060	1,055	1,488 $\pm$ 1,597	1,678 $\pm$ 1,626	1,127	0,150	0,040
Et	0,839	0,989	0,848	-1,552 $\pm$ 1,138	-1,662 $\pm$ 1,061	1,071	0,100	0,040
CrH	0,875	0,988	0,885	-0,108 $\pm$ 0,983	-0,315 $\pm$ 0,824	2,914	0,490	0,160
Ct	0,800	0,977	0,818	-0,764 $\pm$ 0,407	-0,747 $\pm$ 0,330	0,978	0,100	0,010
It	0,972	1,029	0,944	0,808 $\pm$ 0,946	0,648 $\pm$ 0,766	0,802	0,610	0,130
Hm	1,039	1,030	1,009	1,472 $\pm$ 0,941	1,526 $\pm$ 0,784	1,036	0,160	0,020
Esp	0,950	0,624	1,522	-0,461 $\pm$ 1,225	0,065 $\pm$ 1,564	-0,141	0,120	0,740

Tabela A.18: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 108. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Thickness	18999.5080634
Har_Correlation	10815.0808119
Inv_Diff_Moment	6831.03845147
Energy	5988.12752825
Z_Har_Correlation	5680.5684984
Entropy	4329.58074977
Intensity	3778.05681965
Z_Intensity	3695.04591327
Z_Energy	1652.9995526
Z_Cluster_Prom	1278.99492285
Interia	1214.42691733
Z_Entropy	1136.35239276
Thickness	743.749888233
Z_Inv_Diff_Moment	418.785063039
Z_Cluster_Shade	305.424048861
Correlation	233.645678492
Z_Interia	219.295619888
Cluster_Prom	46.2323257547
Cluster_Shade	10.9495515568
Z_Correlation	0.733909486376

Tabela A.19: Resultado de classificação individual para paciente 108. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	159593	2288	0.92	0.99	0.95	161881
DCF	14825	36870	0.94	0.71	0.81	51695

Tabela A.20: Resultado de classificações LOPO para paciente 108. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	490308	34	0.79	1.00	0.86	490342
DCF	132242	24613	1.00	0.16	0.27	156855

Figura A.10: Classificações para paciente 108. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.6 Paciente 111

Figura A.11: Cortes de exemplo da DCF no paciente 111. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.21: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 111. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,460	0,331	1,388	-0,436 $\pm$ 0,373	-0,311 $\pm$ 0,303	0,712	0,020	0,980
CS	1,000	1,000	1,000	-0,389 $\pm$ 0,268	-0,428 $\pm$ 0,177	1,101	0,010	0,210
Cr	1,014	0,998	1,017	-0,177 $\pm$ 0,288	-0,167 $\pm$ 0,288	0,943	0,020	0,020
En	1,051	1,170	0,898	0,964 $\pm$ 1,535	0,951 $\pm$ 1,516	0,986	0,020	0,010
Et	0,946	0,901	1,050	-1,042 $\pm$ 1,244	-0,944 $\pm$ 1,145	0,906	0,020	0,030
CrH	1,146	0,989	1,158	-0,440 $\pm$ 0,890	-0,222 $\pm$ 0,874	0,504	0,320	0,240
Ct	0,710	0,553	1,284	-0,686 $\pm$ 0,519	-0,533 $\pm$ 0,458	0,778	0,020	0,790
It	1,092	1,068	1,023	0,437 $\pm$ 1,008	0,704 $\pm$ 0,815	1,611	0,780	0,400
Hm	1,031	1,094	0,942	1,022 $\pm$ 1,113	0,918 $\pm$ 0,950	0,898	0,030	0,030
Esp	0,701	0,664	1,056	-1,184 $\pm$ 1,127	-1,217 $\pm$ 1,050	1,028	0,830	0,010

Tabela A.22: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 111. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	1078.41039653
Intensity	788.282171262
Z_Cluster_Prom	547.057133882
Har_Correlation	421.763932564
Z_Interia	416.24852591
Z_Intensity	339.122502077
Z_Har_Correlation	289.751757522
Z_Cluster_Shade	104.727800006
Inv_Diff_Moment	96.991624964
Interia	63.2051422326
Z_Inv_Diff_Moment	42.3574394355
Cluster_Prom	40.4505279736
Z_Entropy	29.5848109386
Entropy	29.1749452208
Energy	27.7690014154
Correlation	11.7712420909
Z_Correlation	5.78887164294
Z_Thickness	4.06796644388
Cluster_Shade	2.35224201765
Z_Energy	0.363124218558

Tabela A.23: Resultado de classificação individual para paciente 111. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	197653	4	0.99	1.00	1.00	197657
DCF	1256	345	0.99	0.22	0.35	1601

Tabela A.24: Resultado de classificações LOPO para paciente 111. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	598955	11	0.99	1.00	1.00	598966
DCF	4283	563	0.98	0.12	0.21	4846

Figura A.12: Classificações para paciente 111. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.7 Paciente 127

Figura A.13: Cortes de exemplo da DCF no paciente 127. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.25: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 127. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,015	1,114	0,014	-0,455 $\pm$ 0,332	-0,608 $\pm$ 0,244	1,336	0,660	0,970
CS	1,001	0,998	1,003	-2,172 $\pm$ 0,585	-1,926 $\pm$ 0,385	0,887	0,010	0,970
Cr	1,015	1,048	0,969	-0,203 $\pm$ 0,316	-0,238 $\pm$ 0,256	1,173	0,010	0,250
En	1,217	0,831	1,465	1,431 $\pm$ 1,558	1,744 $\pm$ 1,803	1,219	0,740	0,060
Et	0,627	1,250	0,501	-1,244 $\pm$ 1,254	-2,467 $\pm$ 1,047	1,984	0,740	1,000
CrH	0,823	1,213	0,678	0,140 $\pm$ 0,985	-0,375 $\pm$ 0,735	-2,678	0,720	0,980
Ct	0,408	1,312	0,311	-0,741 $\pm$ 0,489	-1,003 $\pm$ 0,355	1,354	0,740	0,990
It	0,998	1,068	0,934	1,213 $\pm$ 0,899	1,493 $\pm$ 0,686	1,231	0,020	0,510
Hm	1,055	1,007	1,048	1,409 $\pm$ 0,987	2,310 $\pm$ 0,720	1,639	0,750	1,000
Esp	1,283	1,215	1,057	-0,767 $\pm$ 1,165	0,348 $\pm$ 1,377	-0,454	0,800	1,000

Tabela A.26: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 127. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Entropy	490.770784158
Z_Thickness	471.918003028
Z_Inv_Diff_Moment	430.211163472
Z_Interia	148.719620931
Z_Har_Correlation	140.803030909
Thickness	133.489203805
Z_Cluster_Prom	109.813593371
Energy	96.8025517756
Har_Correlation	95.9767357316
Entropy	95.6369918123
Inv_Diff_Moment	93.2176499918
Z_Cluster_Shade	91.6956480965
Z_Intensity	50.245977799
Z_Energy	20.8708038896
Interia	7.24653915422
Z_Correlation	6.41061006958
Cluster_Prom	1.46325373367
Correlation	1.1508295665
Intensity	0.533112687608
Cluster_Shade	0.359688994623

Tabela A.27: Resultado de classificação individual para paciente 127. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	62883	3	1.00	1.00	1.00	62886
DCF	141	42	0.93	0.23	0.37	183

Tabela A.28: Resultado de classificações LOPO para paciente 127. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	190586	13	1.00	1.00	1.00	190599
DCF	506	11	0.46	0.02	0.04	517

Figura A.14: Classificações para paciente 127. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.8 Paciente 128

Figura A.15: Cortes de exemplo da DCF no paciente 128. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.29: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 128. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,041	2,066	0,020	-0,320 $\pm$ 0,412	-0,603 $\pm$ 0,213	1,882	0,280	1,000
CS	1,000	1,003	0,998	-0,463 $\pm$ 0,191	-0,393 $\pm$ 0,179	0,848	0,050	0,800
Cr	0,979	1,040	0,941	-0,084 $\pm$ 0,318	-0,159 $\pm$ 0,313	1,892	0,020	0,240
En	1,167	1,492	0,782	0,791 $\pm$ 1,422	1,494 $\pm$ 1,544	1,889	0,320	0,900
Et	0,774	1,607	0,482	-0,770 $\pm$ 1,210	-1,543 $\pm$ 1,086	2,004	0,260	1,000
CrH	0,765	1,322	0,579	-0,072 $\pm$ 0,881	-0,249 $\pm$ 1,176	3,445	0,950	0,560
Ct	0,477	1,902	0,250	-0,490 $\pm$ 0,579	-0,885 $\pm$ 0,305	1,806	0,280	1,000
It	0,921	1,266	0,727	0,432 $\pm$ 1,076	0,560 $\pm$ 1,122	1,297	1,000	0,020
Hm	1,065	1,452	0,734	0,824 $\pm$ 1,160	1,512 $\pm$ 0,771	1,835	0,350	0,990
Esp	0,172	2,363	0,073	-0,580 $\pm$ 1,086	-0,806 $\pm$ 1,234	1,391	1,000	0,010

Tabela A.30: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 128. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Cluster_Prom	1407.53623831
Z_Interia	1395.78820668
Z_Entropy	1220.57408379
Z_Inv_Diff_Moment	1051.93086417
Z_Energy	729.555490894
Har_Correlation	684.835162769
Intensity	445.814598502
Z_Cluster_Shade	407.673175217
Inv_Diff_Moment	323.076225891
Entropy	254.332375038
Energy	227.748315178
Z_Correlation	165.648579815
Interia	141.66656841
Z_Thickness	129.575391026
Z_Har_Correlation	119.552211361
Z_Intensity	42.4424574852
Cluster_Prom	26.4707988571
Correlation	15.2619154899
Cluster_Shade	4.63721367468
Cluster_Shade	0.359688994623

Tabela A.31: Resultado de classificação individual para paciente 128. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	205660	2	1.00	1.00	1.00	205662
DCF	292	669	1.00	0.70	0.82	961

Tabela A.32: Resultado de classificações LOPO para paciente 128. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	622941	186	1.00	1.00	1.00	623127
DCF	2230	771	0.81	0.26	0.39	3001

Figura A.16: Classificações para paciente 128. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.9 Paciente 201

Figura A.17: Cortes de exemplo da DCF no paciente 201. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.33: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 201. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,109	0,698	0,156	-0,489 $\pm$ 0,320	-0,390 $\pm$ 0,415	0,798	0,400	0,500
CS	1,000	1,001	0,999	0,037 $\pm$ 0,200	0,036 $\pm$ 0,134	0,988	0,040	0,030
Cr	0,996	0,961	1,037	-0,171 $\pm$ 0,287	-0,131 $\pm$ 0,312	0,769	0,010	0,130
En	1,206	1,136	1,062	1,014 $\pm$ 1,538	1,205 $\pm$ 1,618	1,188	0,400	0,040
Et	0,762	0,925	0,824	-1,075 $\pm$ 1,226	-1,239 $\pm$ 1,235	1,152	0,420	0,050
CrH	1,081	0,900	1,201	-0,471 $\pm$ 0,887	-0,129 $\pm$ 1,125	0,274	0,070	0,330
Ct	0,476	0,786	0,605	-0,755 $\pm$ 0,444	-0,697 $\pm$ 0,447	0,923	0,480	0,120
It	1,115	0,962	1,159	0,686 $\pm$ 0,883	1,527 $\pm$ 1,178	2,228	0,990	1,000
Hm	1,074	1,063	1,010	1,117 $\pm$ 1,023	1,211 $\pm$ 1,031	1,085	0,470	0,040
Esp	1,564	0,482	3,246	0,772 $\pm$ 1,255	0,580 $\pm$ 1,600	0,751	0,920	0,540

Tabela A.34: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 201. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	14365.5907276
Z_Intensity	10832.4233503
Intensity	4698.480574
Z_Har_Correlation	1772.19492603
Inv_Diff_Moment	1631.68339314
Entropy	1442.01165504
Z_Cluster_Prom	1142.32523293
Energy	1123.96467329
Interia	1044.18663145
Cluster_Prom	357.116327092
Har_Correlation	307.088686311
Z_Thickness	281.372530423
Z_Correlation	229.722744898
Z_Entropy	216.222518006
Z_Interia	207.555762508
Z_Energy	186.558294252
Z_Inv_Diff_Moment	102.931810089
Cluster_Shade	38.1993201664
Correlation	2.20592573697
Z_Cluster_Shade	0.0579112906086

Tabela A.35: Resultado de classificação individual para paciente 201. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.36: Resultado de classificações LOPO para paciente 201. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	656621	125	0.99	1.00	0.99	656746
DCF	9357	2969	0.96	0.24	0.39	12326

Figura A.18: Classificações para paciente 201. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.10 Paciente 202

Figura A.19: Cortes de exemplo da DCF no paciente 202. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.37: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 202. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,099	0,648	0,153	-0,482 $\pm$ 0,354	-0,473 $\pm$ 0,225	0,980	0,110	0,020
CS	1,003	0,998	1,004	-3,067 $\pm$ 0,851	-3,268 $\pm$ 0,672	1,066	0,010	0,150
Cr	0,992	0,975	1,018	-0,207 $\pm$ 0,311	-0,201 $\pm$ 0,326	0,971	0,010	0,020
En	1,072	1,134	0,945	1,110 $\pm$ 1,466	1,224 $\pm$ 1,448	1,103	0,070	0,030
Et	0,888	0,934	0,951	-1,150 $\pm$ 1,228	-1,220 $\pm$ 1,110	1,061	0,080	0,020
CrH	0,971	0,985	0,986	0,069 $\pm$ 1,005	0,085 $\pm$ 0,897	1,230	0,010	0,010
Ct	0,407	0,838	0,486	-0,758 $\pm$ 0,539	-0,788 $\pm$ 0,345	1,040	0,140	0,010
It	1,034	1,058	0,977	0,947 $\pm$ 0,759	1,384 $\pm$ 0,667	1,461	0,550	0,990
Hm	1,031	1,052	0,980	1,269 $\pm$ 0,974	1,273 $\pm$ 0,845	1,003	0,110	0,020
Esp	0,611	0,323	1,891	1,137 $\pm$ 1,182	0,382 $\pm$ 1,678	0,336	0,930	1,000

Tabela A.38: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 202. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	3087.06550594
Z_Thickness	1699.3936049
Z_Intensity	1381.36064278
Intensity	484.941546404
Z_Cluster_Shade	233.896295497
Inv_Diff_Moment	184.332926257
Entropy	120.003198088
Interia	85.8620441118
Energy	61.3979866255
Cluster_Prom	41.4622232142
Cluster_Shade	38.0162346835
Z_Energy	25.3296025518
Har_Correlation	19.4124773689
Z_Entropy	13.4808376299
Z_Interia	13.0055745269
Z_Cluster_Prom	2.99440945491
Correlation	2.7149422181
Z_Correlation	1.52433684611
Z_Har_Correlation	1.05120776651
Z_Inv_Diff_Moment	0.0560213603535

Tabela A.39: Resultado de classificação individual para paciente 202. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.40: Resultado de classificações LOPO para paciente 202. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	1510664	8	1.00	1.00	1.00	1510672
DCF	4167	17	0.68	0.00	0.01	4184

Figura A.20: Classificações para paciente 202. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.11 Paciente 203

Figura A.21: Cortes de exemplo da DCF no paciente 203. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.41: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 203. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,328	1,142	0,287	-0,452 $\pm$ 0,380	-0,505 $\pm$ 0,406	1,117	0,600	0,020
CS	1,000	1,002	0,998	0,216 $\pm$ 0,303	0,229 $\pm$ 0,254	1,063	0,010	0,010
Cr	0,947	0,999	0,948	-0,174 $\pm$ 0,295	-0,246 $\pm$ 0,311	1,414	0,140	0,310
En	1,251	1,227	1,019	1,014 $\pm$ 1,491	1,245 $\pm$ 1,503	1,228	0,580	0,070
Et	0,749	0,910	0,824	-1,080 $\pm$ 1,174	-1,316 $\pm$ 1,226	1,219	0,580	0,090
CrH	1,063	1,051	1,012	-0,093 $\pm$ 0,994	-0,241 $\pm$ 0,933	2,606	0,100	0,100
Ct	0,529	0,915	0,578	-0,711 $\pm$ 0,488	-0,881 $\pm$ 0,555	1,240	0,540	0,260
It	1,128	1,117	1,010	0,524 $\pm$ 0,923	0,574 $\pm$ 0,925	1,096	1,000	0,010
Hm	1,074	1,077	0,997	1,091 $\pm$ 1,020	1,309 $\pm$ 1,083	1,200	0,600	0,090
Esp	1,600	1,801	0,888	0,412 $\pm$ 1,188	0,067 $\pm$ 1,631	0,164	0,960	0,200

Tabela A.42: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 203. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	11842.6431611
Intensity	3555.13009228
Energy	1485.67962413
Entropy	1399.29368281
Inv_Diff_Moment	1305.49409714
Z_Interia	1213.92411904
Z_Thickness	832.800210496
Z_Correlation	595.585829937
Z_Inv_Diff_Moment	455.181904232
Z_Entropy	404.101837369
Correlation	319.868195749
Interia	304.110146863
Z_Energy	240.070506662
Z_Har_Correlation	224.114364699
Z_Cluster_Prom	192.408460926
Har_Correlation	175.893841014
Cluster_Prom	99.265663983
Z_Intensity	29.5035790223
Z_Cluster_Shade	20.1131730806
Cluster_Shade	1.79764799181

Tabela A.43: Resultado de classificação individual para paciente 203. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.44: Resultado de classificações LOPO para paciente 203. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	835349	1358	0.99	1.00	0.99	836707
DCF	9317	789	0.37	0.08	0.13	10106

Figura A.22: Classificações para paciente 203. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.12 Paciente 205

Figura A.23: Cortes de exemplo da DCF no paciente 205. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.45: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 205. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,017	0,069	0,251	-0,444 $\pm$ 0,421	-0,262 $\pm$ 0,475	0,589	0,820	0,960
CS	1,001	1,002	0,999	-0,344 $\pm$ 0,336	-0,480 $\pm$ 0,036	1,395	0,060	1,000
Cr	0,967	0,933	1,036	-0,160 $\pm$ 0,293	-0,081 $\pm$ 0,329	0,505	0,040	0,550
En	1,320	1,562	0,845	0,980 $\pm$ 1,489	0,740 $\pm$ 1,286	0,754	0,850	0,070
Et	0,662	0,732	0,904	-1,067 $\pm$ 1,204	-0,705 $\pm$ 1,026	0,660	0,870	0,380
CrH	0,813	0,826	0,984	-0,299 $\pm$ 0,927	-0,007 $\pm$ 0,921	0,024	0,720	0,450
Ct	0,322	0,258	1,248	-0,634 $\pm$ 0,582	-0,433 $\pm$ 0,677	0,683	0,900	0,400
It	1,018	1,063	0,958	0,561 $\pm$ 0,946	1,181 $\pm$ 0,977	2,107	0,040	0,950
Hm	1,100	1,209	0,910	1,111 $\pm$ 1,017	0,763 $\pm$ 0,870	0,687	0,900	0,520
Esp	0,251	0,042	6,041	0,492 $\pm$ 1,240	-0,276 $\pm$ 0,165	-0,562	1,000	1,000

Tabela A.46: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 205. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	5058.78237612
Z_Intensity	860.020863023
Z_Thickness	769.877678901
Entropy	526.918493193
Inv_Diff_Moment	525.915308751
Energy	473.375551129
Z_Cluster_Prom	374.99177202
Z_Cluster_Shade	328.501260639
Har_Correlation	295.226757677
Z_Interia	239.338265265
Z_Inv_Diff_Moment	235.149892534
Z_Har_Correlation	198.59860083
Z_Entropy	181.321831564
Interia	148.040481846
Z_Correlation	146.364164865
Z_Energy	52.3788948106
Cluster_Prom	39.7463788242
Correlation	26.9787083876
Intensity	17.2809845999
Cluster_Shade	5.9011972438

Tabela A.47: Resultado de classificação individual para paciente 205. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.48: Resultado de classificações LOPO para paciente 205. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	565414	7	1.00	1.00	1.00	565421
DCF	804	1205	0.99	0.60	0.75	2009

Figura A.24: Classificações para paciente 205. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.13 Paciente 206

Figura A.25: Cortes de exemplo da DCF no paciente 206. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.49: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 206. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,072	0,353	0,203	-0,460 $\pm$ 0,459	-0,282 $\pm$ 0,407	0,612	0,150	0,970
CS	1,002	1,000	1,002	-0,457 $\pm$ 0,416	-0,517 $\pm$ 0,133	1,131	0,030	0,740
Cr	1,069	0,977	1,093	-0,208 $\pm$ 0,305	-0,127 $\pm$ 0,284	0,612	0,190	0,270
En	0,895	1,210	0,740	0,679 $\pm$ 1,337	0,245 $\pm$ 1,200	0,361	0,100	0,590
Et	1,102	0,888	1,241	-0,740 $\pm$ 1,186	-0,237 $\pm$ 1,115	0,321	0,160	0,740
CrH	1,302	0,912	1,428	-0,191 $\pm$ 0,921	0,591 $\pm$ 1,255	-3,102	0,870	0,990
Ct	0,605	0,551	1,099	-0,622 $\pm$ 0,662	-0,372 $\pm$ 0,531	0,597	0,050	0,920
It	1,079	1,030	1,048	0,814 $\pm$ 0,849	1,563 $\pm$ 0,964	1,919	0,970	1,000
Hm	0,991	1,101	0,900	0,893 $\pm$ 1,021	0,406 $\pm$ 0,950	0,455	0,050	0,790
Esp	0,671	0,444	1,511	0,340 $\pm$ 1,036	0,172 $\pm$ 1,277	0,506	0,890	0,290

Tabela A.50: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 206. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Z_Intensity	4767.6538164
Z_Har_Correlation	4372.20078072
Har_Correlation	2923.23498973
Intensity	2179.31025312
Thickness	1778.00526302
Z_Inv_Diff_Moment	1406.33447103
Z_Entropy	1106.69554877
Z_Cluster_Prom	935.458986381
Z_Interia	889.455182471
Z_Energy	650.497968251
Z_Correlation	430.528579737
Correlation	296.832087655
Entropy	243.966930192
Z_Thickness	160.261317185
Energy	145.64155666
Z_Cluster_Shade	128.767086315
Interia	118.206443131
Cluster_Prom	93.489343284
Cluster_Shade	19.6461584843
Inv_Diff_Moment	11.4248892953

Tabela A.51: Resultado de classificação individual para paciente 206. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.52: Resultado de classificações LOPO para paciente 206. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	328670	17	0.99	1.00	0.99	328687
DCF	4224	2057	0.99	0.33	0.49	6281

Figura A.26: Classificações para paciente 206. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.14 Paciente 207

Figura A.27: Cortes de exemplo da DCF no paciente 207. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.53: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 207. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,067	1,311	0,051	-0,503 $\pm$ 0,347	-0,562 $\pm$ 0,181	1,116	0,030	0,540
CS	1,000	1,000	1,000	0,192 $\pm$ 0,270	0,175 $\pm$ 0,193	0,911	0,010	0,060
Cr	0,988	0,994	0,994	-0,177 $\pm$ 0,287	-0,194 $\pm$ 0,304	1,101	0,010	0,010
En	1,065	0,857	1,241	1,311 $\pm$ 1,622	1,490 $\pm$ 1,571	1,137	0,050	0,050
Et	0,908	1,078	0,843	-1,399 $\pm$ 1,245	-1,804 $\pm$ 1,044	1,290	0,030	0,440
CrH	0,991	0,995	0,996	-0,591 $\pm$ 0,858	-0,634 $\pm$ 0,652	1,072	0,010	0,010
Ct	0,520	1,285	0,405	-0,779 $\pm$ 0,504	-0,847 $\pm$ 0,247	1,087	0,030	0,340
It	1,050	0,953	1,101	0,529 $\pm$ 0,976	0,711 $\pm$ 0,696	1,344	0,030	0,170
Hm	1,043	0,945	1,104	1,339 $\pm$ 1,085	1,673 $\pm$ 0,755	1,250	0,060	0,480
Esp	0,424	0,397	1,068	0,396 $\pm$ 1,186	0,209 $\pm$ 1,467	0,528	1,000	0,220

Tabela A.54: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 207. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	7158.34910751
Z_Entropy	653.767357241
Z_Inv_Diff_Moment	587.351128181
Intensity	269.621775823
Inv_Diff_Moment	262.948007886
Z_Intensity	215.577655708
Z_Cluster_Prom	174.963778134
Interia	161.948468186
Z_Thickness	152.001728083
Z_Interia	113.038688937
Z_Energy	75.6559605393
Entropy	73.9308071739
Energy	71.2292377103
Cluster_Prom	64.3606691658
Z_Cluster_Shade	24.7359722795
Z_Correlation	23.7559249275
Z_Har_Correlation	15.3098057156
Correlation	10.6585597923
Cluster_Shade	4.46147779531
Har_Correlation	2.06794054288

Tabela A.55: Resultado de classificação individual para paciente 207. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.56: Resultado de classificações LOPO para paciente 207. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	699705	37	0.99	1.00	1.00	699742
DCF	5335	873	0.96	0.14	0.25	6208

Figura A.28: Classificações para paciente 207. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

A.15 Paciente 208

Figura A.29: Cortes de exemplo da DCF no paciente 208. Dois cortes diferentes (superior e inferior) foram selecionados para melhor ilustrar a DCF. Esquerda: imagem sem marcação. Direita: imagem com marcação.

Tabela A.57: Médias e razões de características e taxa de significância para o paciente 208. R_p e R_c são as razões entre DCF e CS do paciente e controle, respectivamente. Z_{CS} e Z_{DCF} são as médias ($\pm$ desv. padrão) de escore-z no CS e DCF, respectivamente. KW e KW_z são os valores da taxa de significância do teste de Kruskal-Wallis para a característica e o escore-z da característica ($N_r = 100$).

	R_p	R_c	R_{pc}	Z_{cs}	Z_{DCF}	R_z	KW	KW_z
CP	0,018	0,557	0,032	-0,480 $\pm$ 0,288	-0,438 $\pm$ 0,153	0,912	1,000	0,040
CS	1,001	1,000	1,001	0,468 $\pm$ 0,276	0,529 $\pm$ 0,118	1,130	0,020	0,260
Cr	0,938	0,985	0,953	-0,176 $\pm$ 0,297	-0,220 $\pm$ 0,314	1,252	0,270	0,130
En	1,502	1,074	1,400	0,959 $\pm$ 1,455	1,682 $\pm$ 1,637	1,755	1,000	0,740
Et	0,545	0,951	0,574	-0,988 $\pm$ 1,151	-1,723 $\pm$ 1,093	1,744	1,000	0,980
CrH	0,748	0,988	0,757	0,060 $\pm$ 1,057	-0,391 $\pm$ 0,864	-6,486	0,970	0,870
Ct	0,319	0,717	0,445	-0,725 $\pm$ 0,432	-0,783 $\pm$ 0,262	1,080	1,000	0,300
It	1,012	1,034	0,979	0,835 $\pm$ 0,850	1,174 $\pm$ 0,844	1,407	0,020	0,350
Hm	1,123	1,046	1,074	1,084 $\pm$ 0,947	1,593 $\pm$ 0,786	1,470	1,000	0,960
Esp	0,554	0,368	1,504	0,767 $\pm$ 1,199	0,183 $\pm$ 1,258	0,239	1,000	0,980

Tabela A.58: Tabela com cada característica ordenadas por escore de classificação para o paciente 208. As características tiveram o escore calculado utilizando o método *SelectKBest*, do pacote *SKLearn*.

Característica	Score
Thickness	2479.21038693
Energy	1636.88413137
Entropy	1556.2360777
Inv_Diff_Moment	1382.9635366
Z_Entropy	1126.42497546
Har_Correlation	808.857715286
Z_Inv_Diff_Moment	799.853369983
Z_Energy	681.510261544
Z_Thickness	653.22462957
Z_Har_Correlation	503.954612376
Z_Intensity	441.396214091
Z_Cluster_Shade	135.056150564
Interia	121.784793377
Correlation	121.005708823
Z_Correlation	61.6963988689
Z_Cluster_Prom	59.1431699358
Z_Interia	49.8573246627
Intensity	25.5490889854
Cluster_Prom	11.3008737011
Cluster_Shade	2.13794098617

Tabela A.59: Resultado de classificação individual para paciente 208. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	545453	1628	0.99	1.00	0.99	547081
DCF	7468	1056	0.39	0.12	0.19	8524

Tabela A.60: Resultado de classificações LOPO para paciente 208. Na esquerda, matriz de confusão. Na direita, métricas extraídas da matriz. CS = Córtex Saudável, DCF = Displasia Cortical Focal.

	CS	DCF	precision	recall	f1-score	support
CS	575299	127	1.00	1.00	1.00	575426
DCF	1206	1569	0.93	0.57	0.70	2775

Figura A.30: Classificações para paciente 208. Apenas um corte que ilustrava a DCF foi selecionado. Superior esquerdo: DCF sem marcações. Superior direito: marcação manual. Inferior esquerdo: resultado da classificação por ML. Inferior direito: resultado do pós-processamento da segmentação.

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Disclaimer: O projeto foi realizado obedecendo normas e metodologias propostas no processo enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, CAAE: 63475616.7.0000.5407, aprovado com Parecer Consubstanciado de número 1.984.671, com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto como instituição co-participante.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Métodos para avaliação da extensão das displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através da análise de imagens de ressonância magnética nuclear

Pesquisador: Fabrício Henrique Simozo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63475616.7.0000.5407

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.984.671

Apresentação do Projeto:

A decisão por uso de técnicas cirúrgicas em casos de displasia cortical focal (DCF) em epilepsia refratária é, em grande parte, baseada na interpretação de imagens cerebrais obtidas com ressonância magnética. Atualmente, a interpretação dessas imagens é subjetiva e baseada na experiência do neurologista e cirurgião. Entretanto, ainda há indicação cirúrgica em casos sem evidência nas imagens, levando à conclusão de que um método de processamento automático das imagens possa melhorar o diagnóstico e o prognóstico de pacientes com DCF.

O projeto é relacionado ao doutorado do pesquisador responsável, na área de processamento de imagens. A proposta visa desenvolver métodos e ferramentas de processamento de imagens que possibilitem detectar e quantificar áreas de lesão ou DCF em imagens de ressonância magnética. Prevê-se o uso de imagens de pacientes do HCFMRP-USP que já tenham sido diagnosticados com epilepsia refratária e que já tenham sido submetidos a procedimento cirúrgico. Serão analisadas imagens, em retrospectiva, anteriores ao procedimento cirúrgico para avaliação do potencial da ferramenta em auxiliar no diagnóstico e indicação cirúrgica. Serão, também usados dados histológicos dos tecidos colhidos nas cirurgias (já realizadas) para avaliação e/ou validação dos resultados encontrados pela ferramenta a ser desenvolvida.

Serão considerados como participantes 30 pacientes assintomáticos (controle) e pacientes com

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

diagnóstico prévio de epilepsia, que tenham sido submetidos a cirurgia e tenham imagens pré cirurgia, além de registro histopatológico da peça cirúrgica.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver métodos e ferramentas para delimitar a extensão de DCF em imagens de ressonância magnética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são previstos riscos para os participantes, por se tratar de estudo retrospectivo. Os benefícios serão em âmbito científico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta embasamento bibliográfico adequado e atual, conta com metodologia condizente com os objetivos propostos e com os resultados esperados. A justificativa da pesquisa e os potenciais benefícios são condizentes com os riscos previsíveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pelo caráter retrospectivo da pesquisa, é solicitada dispensa de TCLE.

É apresentado orçamento, com previsão de financiamento próprio.

A carta de autorização do responsável pelo banco de imagens do CCI-HCFMRP-USP é apresentada, mas deve ser fornecida em papel timbrado e com carimbo do seu responsável. Além disso, fornecer o código/número do banco de imagens (ou do processo de instalação desse banco. Caso seja apenas um arquivo de imagens, e não um banco, mudar esse termo na carta de autorização.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A carta de autorização do responsável pelo banco de imagens do CCI-HCFMRP-USP é apresentada, mas deve ser fornecida em papel timbrado e com carimbo do seu responsável. Além disso, fornecer o código/número do banco de imagens (ou do processo de instalação desse banco). Caso seja apenas um arquivo de imagens, e não um banco, mudar esse termo na carta de autorização.

Adequar cronograma para prever início da seleção das imagens após a aprovação do projeto pelo CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

USP - FACULDADE DE
FILOSOFIA, CIÊNCIAS E
LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO

Continuação do Parecer: 1.984.671

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_816417.pdf	09/12/2016 10:41:53		Aceito
Outros	projeto_plataforma_brasil.pdf	09/12/2016 10:37:36	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	doc_fabricio_famb.docx	09/12/2016 10:28:19	Fabício Henrique Simozo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CARTA_DISPENSA_TCLE.docx	09/12/2016 10:19:57	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/12/2016 10:18:39	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Outros	termo_concordancia_hcfmrp.pdf	09/12/2016 10:17:29	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Folha de Rosto	1587_0001.pdf	08/12/2016 10:11:11	Fabício Henrique Simozo	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 27 de Março de 2017

Assinado por:
Marina Rezende Bazon
(Coordenador)

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Métodos para avaliação da extensão das displasias corticais focais em pacientes com epilepsia refratária através da análise de imagens de ressonância magnética nuclear

Pesquisador: Fabrício Henrique Simozo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63475616.7.3001.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.051.215

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da Instituição Proponente Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP e o HCFMRP_USP será uma coparticipante da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.051.215

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados na Plataforma Brasil e estão de acordo com as normas éticas vigentes. Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP concorda com o parecer da instituição proponente e aprova o HCFMRP-USP como coparticipante da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_816417.pdf	13/04/2017 21:18:43		Aceito
Outros	carta_resposta_cep.jpg	13/04/2017 21:17:46	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Outros	projeto_plataforma_brasil_novo.pdf	13/04/2017 13:10:01	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Outros	termo_concordancia_hcfmrp_novo.jpg	13/04/2017 12:48:28	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_816417.pdf	09/12/2016 10:41:53		Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.051.215

Outros	projeto_plataforma_brasil.pdf	09/12/2016 10:37:36	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	doc_fabricio_famb.docx	09/12/2016 10:28:19	Fabício Henrique Simozo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CARTA_DISPENSA_TCLE.docx	09/12/2016 10:19:57	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/12/2016 10:18:39	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Outros	termo_concordancia_hcfmrp.pdf	09/12/2016 10:17:29	Fabício Henrique Simozo	Aceito
Folha de Rosto	1587_0001.pdf	08/12/2016 10:11:11	Fabício Henrique Simozo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 08 de Maio de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br