

ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
MESTRADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

MARIANA PASTRO MORAIS

**CLASSIFICAÇÃO DE LATERALIDADE HEMISFÉRICA DE LINGUAGEM EM IMAGENS DE
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Porto Alegre

2020

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**CLASSIFICAÇÃO DE LATERALIDADE HEMISFÉRICA DE
LINGUAGEM EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
FUNCIONAL UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA**

MARIANA PASTRO MORAIS
BACHAREL EM FÍSICA MÉDICA

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
ENGENHARIA ELÉTRICA**

Porto Alegre
Março, 2020

**CLASSIFICAÇÃO DE LATERALIDADE HEMISFÉRICA DE
LINGUAGEM EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
FUNCIONAL UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA**

MARIANA PASTRO MORAIS
BACHAREL EM FÍSICA MÉDICA

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANA MARIA MARQUES DA SILVA

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Porto Alegre
Março, 2020



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

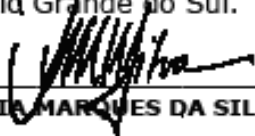
ESCOLA POLITÉCNICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA - PPGE

**CLASSIFICAÇÃO DE LATERALIDADE HEMISFÉRICA DE
LINGUAGEM EM IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
FUNCIONAL UTILIZANDO APRENDIZADO DE MÁQUINA**

CANDIDATA: MARIANA PASTRO MORAIS

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



DRA. ANA MARIA MARQUES DA SILVA - ORIENTADORA

BANCA EXAMINADORA



DR. RODRIGO COELHO BARROS - PPGCC - PUCRS



DR. CÉSAR AUGUSTO MISSIO MARCON - PPGE - PUCRS

PUCRS

Ficha Catalográfica

M827c Morais, Mariana Pastro

Classificação de Lateralidade Hemisférica de Linguagem em Imagens de Ressonância Magnética funcional utilizando Aprendizado de Máquina / Mariana Pastro Morais . – 2020.

83 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva.

1. Ressonância Magnética funcional. 2. Aprendizado de Máquina. 3. Neurolinguagem. 4. Lateralidade Hemisférica Cerebral. I. Silva, Ana Maria Marques da. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

Este trabalho é dedicado aos inúmeros pacientes que me deparei ao longo da minha graduação em Física Médica, e que de alguma forma me motivaram a fazer da ciência mais uma ferramenta de diagnóstico e terapia de patologias, em especial as neurológicas.

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer aos professores que inspiraram este projeto e me deram a base do conhecimento necessário para que este trabalho chegasse ao fim: Alexandre Rosa Franco, Dario Azevedo, Fernando de Castro, Maria Cristina de Castro e minha orientadora, Ana Maria Marques da Silva, que com tanta dedicação me ajudou a concluir esta etapa.

Aos colegas do LABIMA e do NIMed, em especial Guilherme Froes, Marcelo Bergmann, Milton Rosenbach e Luis Vinicius Moura, que dedicaram seus valiosos tempos durante os estudos para me elucidar questões de computação e me inspirar a finalizar este trabalho. Sem a ajuda de vocês, muitos dos meus *insights* não teriam sequer existido.

Um agradecimento mais que especial à, então, doutoranda Nathalia Esper Bianchini, que dedicou seu tempo com muito carinho, e cuja ajuda foi fundamental para que todo este trabalho fosse realizado. Não esquecendo do agradecimento ao Dr. Ricardo Paganin que contribuiu significativamente para a conclusão deste trabalho, dedicando seu tempo para classificar a lateralidade dos pacientes e possibilitar a finalização deste estudo.

Agradeço também aos meus familiares, amigos, colegas de trabalho e de profissão por acompanharem de perto essa jornada, sempre me dando forças para acreditar no meu potencial. O meu muito obrigada a cada um de vocês.

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

“Estude! Não para saber mais, mas para saber melhor.” (Sêneca)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmos de aprendizado de máquina utilizados na literatura médica.....	27
Figura 2. Modelo de neurônio computacional.....	29
Figura 3. Curvas das funções de ativação.	30
Figura 4. Modelos gráficos de algumas funções de ativação: (a) Sigmoid; (b) tanh; (c) ReLu.....	36
Figura 5. Diagrama das principais etapas de pré-processamento.	44
Figura 6. Representação do sinal e seus respectivos valores de beta (valores exemplo).	44
Figura 7. Fluxograma das etapas da proposta.	47
Figura 8. Exemplo de gráficos gerados por cada voxel de uma RMf.	51
Figura 9. Exemplo de gráficos gerados por cada voxel de uma RMf.	51
Figura 10. Exemplo de RMf com valores de coeficiente de ativação por região.	52
Figura 11. Mapa esquemático das ativações por hemisfério cerebral.....	55
Figura 12. Dados estatísticos referentes ao Teste de concordância Kappa obtidos pelo SPSS.....	64
Figura 13. Dados estatísticos referentes ao Teste Kappa.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição dos dois componentes de arquitetura da RNA MLP do Orange.	35
Tabela 2. Paradigma das tarefas utilizadas durante aquisição das imagens.	49
Tabela 3. Comandos utilizados no AFNI para geração de coeficientes de ativação.	52
Tabela 4. Relação de número de dados e sujeitos para treino e teste.....	57
Tabela 5. <i>Threshold</i> e <i>p</i> utilizados na análise visual de lateralidade realizada pelo neurorradiologista nas imagens de RMf.....	59
Tabela 6. Dados estatísticos referentes aos valores de IL.....	61
Tabela 7. Dados estatísticos referentes aos valores de beta.....	62
Tabela 8. Relação dos dados de treino das arquiteturas testadas na configuração da RNA MLP.	65
Tabela 9. Relação dos dados de teste das arquiteturas de RNA MLP.....	66
Tabela 10. Dados de treino das arquiteturas selecionadas.....	67
Tabela 11. Relação dos dados de treino das arquiteturas testadas, na configuração de RNA MLP escolhida.	67
Tabela 12. Desempenho das RNAs para cada lateralidade.....	68
Tabela 13. Desempenho da RNA Logistic/L-BFGS-B com 6 neurônios na camada escondida, com dados inéditos.	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição de valores de IL por lateralidade.	60
Gráfico 2. Distribuição de valores de beta por lateralidade.	62
Gráfico 3. Comparação entre RNA e IL para dados inéditos.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACERTA	Avaliação de Crianças em Risco de Transtorno de Aprendizagem
AFNI	do inglês <i>Analysis of Functional NeuroImages</i> , que significa Análise de Neuroimagens Funcionais
AM	Aprendizado de Máquina
ATP	do inglês <i>Adenosine Triphosphate</i> , que significa Adenosina Trifosfato
AUC	do inglês <i>Area Under ROC Curve</i> , que significa Área Sob a Curva ROC
BOLD	do inglês <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i> , que significa Nível de Dependência de Oxigenação no Sangue
CA	do inglês <i>Classification Accuracy</i> , que significa Classificação de Acurácia
DL	do inglês <i>Dichotic Listening</i> , que significa Escuta Dicótica
fMRI	do inglês <i>functional Magnetic Resonance Imaging</i> , que significa Imagem de Ressonância Magnética funcional
FOV	do inglês <i>Field of View</i> , que significa Campo de Visão
IA	Inteligência Artificial
IL	Índice de Lateralidade
LABIMA	Laboratório de Imagens da PUCRS
MEG	Magnetoencefalografia
MLP	do inglês <i>Multilayer Perceptron</i> , que significa Perceptron Multicamada
NIMed	Núcleo de Imagens Médicas da PUCRS
PET	do inglês <i>Positron Emission Tomography</i> , que significa Tomografia por Emissão de Pósitrons

PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMf	Ressonância Magnética funcional
RNA	Rede Neural Artificial
ROI	do inglês <i>Region of Interest</i> , que significa Região de Interesse
SVM	do inglês <i>Support Vector Machine</i> , que significa Máquina de Vetores de Suporte
TE	Tempo de Eco
TMS	do inglês <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> , que significa Estimulação Magnética Transcraniana
TR	Tempo de Repetição

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE GRÁFICOS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
SUMÁRIO	13
RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	21
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	22
3.1. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL	22
3.2. LINGUAGEM CEREBRAL E ÁREAS DE WERNICKE E BROCA	24
3.2.1. BILATERALIDADE HEMISFÉRICA	25
3.3. APRENDIZADO DE MÁQUINA E REDE NEURAL ARTIFICIAL <i>MULTILAYER PERCEPTRON</i>	26
3.3.1. ARQUITETURA DA REDE NEURAL	32
3.4. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE LATERALIZAÇÃO DA LINGUAGEM EM RMF – ESTADO DA ARTE.....	38
3.5. PROCESSAMENTO DE IMAGENS DE RMF	43
4. METODOLOGIA.....	46
4.1. BASE DE DADOS	47
4.2. EXTRAÇÃO DO COEFICIENTE DE ATIVAÇÃO	50
4.3. CÁLCULO DO ÍNDICE DE LATERALIDADE.....	53
4.4. CONFIGURAÇÃO E VALIDAÇÃO DA RNA MLP.....	56
4.4.1. DADOS DE TREINO (CONFIGURAÇÃO).....	56
4.4.2. DADOS DE TESTE (VALIDAÇÃO)	58

4.5. ANÁLISE VISUAL POR ESPECIALISTA.....	58
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	60
6. CONCLUSÕES	73
7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS	75
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

RESUMO

PASTRO MORAIS, Mariana. *Classificação de lateralidade hemisférica de linguagem em imagens de ressonância magnética funcional utilizando Aprendizado de Máquina*. Porto Alegre. 2020. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL.

Embora a área cerebral de linguagem tenha sua localização anatômica definida pelas áreas de Wernicke e de Broca, alguns pacientes acometidos com tumores cerebrais têm suas topografias de ativação alteradas, devido a um fenômeno chamado translocação de linguagem. A ressonância magnética funcional (RMf) é um método de diagnóstico por imagem que evidencia as áreas de linguagem, contribuindo para um correto planejamento cirúrgico de retirada de tumores. Apesar da detecção das áreas de ativação cerebral por inspeção visual ser a mais utilizada na clínica, alguns trabalhos vêm utilizando técnicas de Aprendizado de Máquina, como *Support Vector Machine*, Regressão Logística, Árvores de Decisão, entre outras. Este trabalho tem como objetivo avaliar a aplicação de uma técnica de classificação de lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem utilizando Aprendizado de Máquina. Os coeficientes de ativação das áreas de interesse em imagens de RMf foram extraídos por meio do software AFNI. Uma rede neural artificial *Multilayer Perceptron* foi configurada, de modo a determinar a probabilidade de as áreas de linguagem estarem alocadas em determinado hemisfério cerebral. O desempenho da rede neural foi avaliado por meio da comparação estatística com o Índice de Lateralidade e com a análise visual. Os resultados mostraram que a RNA MLP tem potencial para ser um método auxiliar para classificação de lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem.

Palavras-Chave: Ressonância Magnética Funcional, Aprendizado de Máquina, Neurolinguagem, Lateralidade Hemisférica Cerebral.

ABSTRACT

PASTRO MORAIS, Mariana. *Classification of Hemispheric Lateralization in functional Magnetic Resonance using Machine Learning*. Porto Alegre. 2020. Master. Graduation Program in Electrical Engineering, PONTIFICAL CATHOLIC UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL.

Although the cerebral language area has its anatomical location defined by Wernicke's area and Broca's area, some patients affected with brain tumors have their activation topographies altered due to a phenomenon called language translocation. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is a diagnostic imaging method that highlights language areas, contributing to the correct surgical planning of tumor removal. Despite the detection of brain activation areas by visual inspection being the most used at the clinic, some studies have been using Machine Learning techniques, such as Support Vector Machine, Logistic Regression, Decision Trees, and others. This work aims to evaluate the application of a technique for classification language area laterality to be using Machine Learning. The activation coefficients of the areas of interest in fMRI images were extracted using the AFNI software. A Multilayer Perceptron artificial neural network was set up in order to determine the probability of the language area are allocated in a certain cerebral hemisphere. The performance of the neural network was assessed by means of statistical comparison with the Laterality Index and the visual analysis. The results showed that MLP RNA has the potential to be an auxiliary method for classifying cerebral hemispheric laterality in the language area.

Key-words: Functional Magnetic Resonance, Machine Learning, Neurolanguage, Cerebral Hemispheric Laterality.

1. INTRODUÇÃO

Os avanços crescentes na área da medicina, aliadas à engenharia e à computação, abriram novas possibilidades para o diagnóstico de doenças, principalmente as neurológicas. Equipamentos de alta tecnologia são cada vez mais utilizados, a fim de obter exames com melhor qualidade de imagem. Devido a esse crescente uso de equipamentos na área diagnóstica, novas patologias são detectadas e novas alternativas de tratamento podem ser estudadas.

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um fenômeno utilizado no diagnóstico por imagem que utiliza um intenso campo magnético para gerar imagens internas do corpo humano. O campo magnético gerado pelo magneto da RMN interage diretamente com os spins dos átomos de hidrogênio do corpo humano (GIL; GERALDES, 2002). Uma vez que a maior parte do corpo humano é composta por hidrogênio – devido à sua prevalência nas moléculas de água – há uma biodisponibilidade de átomos de hidrogênio no corpo humano que possibilita essa interação, produzindo o alinhamento destes átomos. A emissão de um pulso de radiofrequência ressonante com a região do corpo a ser estudada excita os spins dos átomos de hidrogênio, retirando-os do alinhamento. Ao cessar da emissão de radiofrequência, os spins tendem a voltar ao seu estado estável de alinhamento com o campo magnético, emitindo um sinal de radiofrequência e possibilitando o mapeamento de sua localização através das bobinas receptoras. Devido a esta tecnologia, as imagens por RMN possibilitam identificar, com alta resolução espacial,

a diferença entre substância branca e substância cinzenta, bem como entre tecidos saudáveis e lesões (HUETTEL; SONG; McCARTHY, 2004).

Nas cirurgias de retirada de tumores cerebrais, existe a possibilidade de os pacientes perderem funções primárias, como fala, movimento e tato. O planejamento pré-cirúrgico de ressecção de lesões cerebrais é fundamental para evitar o prejuízo funcional dos pacientes, seja em área de linguagem, seja nas demais áreas. Por esta razão, existem diversos procedimentos de classificação das áreas cerebrais de linguagem que devem ser realizados antes da retirada de tumores.

Uma das abordagens utilizadas para identificar as áreas nas quais os pacientes possuem suas funções primárias alocadas, assim como a sua translocação após o aparecimento do tumor, é o exame de Ressonância Magnética funcional (RMf) (SUNAERT, 2006). Outros procedimentos são o Teste de Wada e a Eletrocorticografia. O Teste de Wada e a Eletrocorticografia são exames invasivos, que aumentam o risco e também o tempo de recuperação em pacientes com patologias, como lesões cerebrais (PARTOVI et al., 2012). Além da RMf, existem outras técnicas não invasivas, como PET (*Póstron Emission Tomography*), MEG (Magnetoencefalografia) e TMS (Estimulação Magnética Transcraniana, em português), também empregadas em pacientes acometidos com tumores cerebrais, contudo são utilizadas para determinar a localização do córtex sensorial e motor. Entretanto, entre todas essas técnicas, a RMf é considerada padrão-ouro na detecção da ativação cerebral (HOU; BATHIA; CARPENTER, 2016).

No cérebro, o processamento sensorial e cognitivo é assimétrico em relação aos hemisférios cerebrais. Embora os dois hemisférios estejam em comunicação contínua, diferenças entre os processamentos nos hemisférios esquerdo e direito têm sido comumente relatadas em numerosos estudos de neuroimagem funcional. A

linguagem foi a primeira função cognitiva cuja dominância hemisférica foi comprovada por estudos de Paul Broca e Carl Wernicke no final do século XIX. Sabe-se que danos em determinadas áreas do hemisfério dominante resultam em distúrbios de linguagem (afasias) que não ocorrem após danos no hemisfério não dominante. No entanto, sabe-se que fatores genéticos, de desenvolvimento, ambientais e patológicos podem influenciar a lateralidade da linguagem (BINDER et al., 1997).

A técnica de RMf possibilita a identificação das áreas de Wernicke e de Broca, responsáveis pela linguagem. Tais áreas podem sofrer translocação devido ao crescimento de um tumor em hemisfério dominante de funções primárias (NADKARNI et al., 2015). Para determinar esta lateralidade das ativações, é necessário realizar um processamento nos sinais de RMf, além de criar paradigmas adequados para cada paciente, de forma que os resultados obtidos sejam o mais próximo possível do verdadeiro.

O método de avaliação mais comum da RMf para classificação de lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem é qualitativo, ou seja, o médico avalia imagens de forma visual (BENJAMIN et al., 2017). Isso significa que, em alguns casos nos quais as áreas de ativação são presentes em ambos os hemisférios (atividade bilateral), é difícil determinar as áreas de ativação que poderiam comprometer funções primárias do paciente (NORRELGEM et al., 2015). A existência de uma ferramenta computacional que realize uma avaliação quantitativa para a classificação da lateralidade tornaria o diagnóstico mais simples e confiável (GAZIT et al., 2016).

Nos últimos anos, abordagens de Aprendizado de Máquina (AM) vêm sendo utilizadas na área de diagnóstico por imagem para processamento, segmentação e análise de imagens médicas. Dentre alguns exemplos, a técnica de *Support Vector Machine* (SVM) foi utilizada para auxílio ao diagnóstico da doença de Alzheimer

(TRAMBAIOLLI; LORENA; ANGHINAH, 2009), a regressão logística foi utilizada para identificação de lateralidade hemisférica cerebral (GAZIT et al., 2016), os algoritmos *fuzzy* para identificação de câncer de próstata (TOSATTI et al., 2008), a mineração de dados para identificação de câncer de mama (HOLSBACH; FOGLIATTO; ANZANELLO, 2014) e a análise de componentes independentes para planejamento pré-operatório de linguagem (BRANCO et al., 2016), dentre outros.

Este estudo se propõe a desenvolver um método para determinar a lateralidade hemisférica de áreas de linguagem em exames de RMf utilizando uma técnica de Aprendizado de Máquina. A partir da extração de sinais de RMf de exames de sujeitos saudáveis com lateralidade hemisférica de linguagem bem definida e sujeitos acometidos com tumores cerebrais em áreas próximas à da linguagem, uma rede neural artificial do tipo *Multilayer Perceptron* (MLP) é treinada e testada. Além de o trabalho oferecer uma nova forma de obter o valor de Índice de Lateralidade (IL) para cada sujeito, também contribui para o estudo das limitações e potencialidades das abordagens de Aprendizado de Máquina para a solução deste problema.

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a aplicação de uma técnica de detecção da lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem utilizando Aprendizado de Máquina.

2.1. Objetivos Específicos

- Extrair os coeficientes de ativação dos hemisférios esquerdo e direito de cada sujeito utilizando dados de RMf;
- Determinar o Índice de Lateralidade a partir do cálculo de voxels ativos em cada região examinada, de cada sujeito analisado;
- Determinar a lateralidade hemisférica do sujeito por meio de inspeção visual realizada por médico neurorradiologista;
- Configurar a arquitetura de uma Rede Neural Artificial do tipo *Multilayer Perceptron* com os dados obtidos dos exames de RMf dos dois grupos de sujeitos (saudáveis e com lesões), cujas ativações de linguagem possuem, respectivamente, lateralidade hemisférica bem definida e de difícil interpretação, para treinamento e validação da rede;
- Comparar os valores obtidos pelo cálculo do Índice de Lateralidade e pela inspeção visual do médico especialista com os resultados gerados pela Rede Neural Artificial.

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Para descrever detalhadamente as etapas deste estudo, se faz necessária a descrição dos principais conceitos utilizados neste trabalho, principalmente em relação à aquisição de imagens por RMN, e ao funcionamento de uma rede neural artificial.

3.1. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A imagem por RMN foi uma tecnologia descoberta em várias etapas diferentes da história, e por vários cientistas ao redor do mundo. Em meados de 1950, Edward Purcell e Felix Bloch descreveram o efeito da ressonância magnética nuclear em sólidos e líquidos (parafina e água), ganhando o prêmio Nobel de Física por isso (GIL; GERALDES, 2002). Mais tarde, em 1970, Raymond Damadian demonstrou que as constantes de relaxação da água são bastante diferentes entre tumores malignos e tecidos saudáveis. Assim, nesta mesma década de 70, Paul Lauterbur e Peter Mansfield conseguiram gerar a primeira imagem por RMN da história (SLAVKOVSKY; UHLIAR, 2004). A partir de então, a técnica sofreu constantes mudanças até chegar à tecnologia atual, sendo um dos exames de imagem com maior qualidade diagnóstica na Medicina.

A tecnologia das imagens por RMN é baseada na interação entre um campo magnético externo e os átomos do corpo humano, ou – em outras palavras – “é um fenômeno em que partículas, contendo momento angular e momento magnético, exibem um movimento de precessão quando estão sob ação de um campo magnético” (MAZZOLA, 2009, p. 2).

Quando um sujeito exerce a função de leitura, compreensão e expressão da linguagem, por exemplo, o cérebro ativa regiões conhecidas como áreas de Wernicke e de Broca. Uma vez que o cérebro sofre uma maior oxigenação cerebral durante certas atividades, é possível mapear estas regiões através de técnicas sensíveis a este fenômeno. Assim, é possível determinar as regiões em que o paciente possui as funções primárias alocadas (HUETTEL; SONG; McCARTHY, 2004).

A RMf é uma modalidade de exame que se baseia no chamado efeito BOLD (*Blood-Oxygenation-Level Dependent*). Em 1936, o ganhador do Nobel de Química, Linus Pauling, descobriu em seus estudos que a molécula de hemoglobina possuía propriedades magnéticas que diferiam dependendo do seu nível de oxigênio. Desta forma, a hemoglobina oxigenada é diamagnética, enquanto a hemoglobina desoxigenada é paramagnética. Assim, a alteração da susceptibilidade magnética do sangue em um campo magnético causa defasamento de rotação, resultando em um decaimento de magnetização, que depende da constante de tempo de relaxação T2*. Pelo fato de o sangue desoxigenado afetar a susceptibilidade magnética, sequências de pulsos sensíveis a T2* mostram maior intensidade de sinal de RMN quando o sangue é altamente oxigenado, e menor intensidade de sinal de RMN nas regiões nas quais ele é altamente desoxigenado (HUETTEL; SONG; McCARTHY, 2004).

Deve-se esclarecer que, na investigação de fluxo sanguíneo em áreas cerebrais, o objeto de estudo são as demandas metabólicas de neurônios ativos, e não de atividade neuronal em si. A energia é necessária para manutenção e restauração de potenciais de membranas neuronais, necessárias para integração e sinalização. Mesmo pequenos aumentos na atividade neuronal podem resultar em um grande aumento da demanda de energia local. Por existirem reservas escassas de energia no cérebro, ela deve ser fornecida continuamente através de suprimento de

sangue ao cérebro. As fontes primárias de energia são glicose e oxigênio, usadas para criar ATP (adenosina trifosfato) nas células cerebrais. O oxigênio é ligado às moléculas de hemoglobina e trocado por dióxido de carbono residual em capilares (HUETTEL; SONG; McCARTHY, 2004).

3.2. LINGUAGEM CEREBRAL E ÁREAS DE WERNICKE E BROCA

Desde o século XIX, o modelo amplamente difundido de arquitetura de cognição de linguagem é o modelo conexionista de Wernicke-Lichtheim. As principais áreas corticais que constam nesse modelo são Broca e Wernicke, conectadas pelo fascículo arqueado, e as áreas complementares do giro angular, os córtices auditório e visual primários (BUCHWEITZ; MOTA, 2015).

A área de Broca fica localizada no giro frontal inferior do cérebro e é responsável pela expressão da linguagem, pois contém os programas motores da fala. A área que agrega Broca também é conhecida como *pars opercularis* (área 44 de Brodmann), *pars triangularis* (área 45 de Brodmann) e *pars orbitalis* (área 47 de Brodmann), e tem sido relacionada à produção de linguagem, gramática, fluência de linguagem e sequenciamento (ARDILA; BERNAL; ROSSELLI, 2016).

A área de Wernicke fica localizada no giro temporal superior, giro supramarginal e giro angular, e é a área responsável pela compreensão e recepção da linguagem, o que significa que podemos ativá-la sem necessariamente falar ou se comunicar, bastando ouvir ou ler para isso. Esta área está envolvida no reconhecimento de palavras e em associações de linguagem (ARDILA; BERNAL; ROSSELLI, 2016).

No cérebro humano, as áreas de Broca e Wernicke coexistem, mas não necessariamente precisam estar localizadas no mesmo hemisfério cerebral. Na maior parte dos seres humanos, elas vão se originar no mesmo hemisfério e são ativadas conforme as atividades de linguagem praticadas. No entanto, esta topografia pode ser

alterada por diversos fatores fisiológicos, entre eles o desenvolvimento de tumores ou lesões cerebrais (HOU; BATHIA; CARPENTER, 2016). Lesões de crescimento lento mostram maior lateralização do que lesões de crescimento rápido (KUNDU et al., 2013). Isso se deve à capacidade cerebral de sofrer translocação de funções primárias, principalmente quando a lesão está alocada no hemisfério dominante (HOU; BATHIA; CARPENTER, 2016). Ou seja, o cérebro lentamente altera a região responsável por determinada função, de forma a preservá-la.

3.2.1. BILATERALIDADE HEMISFÉRICA

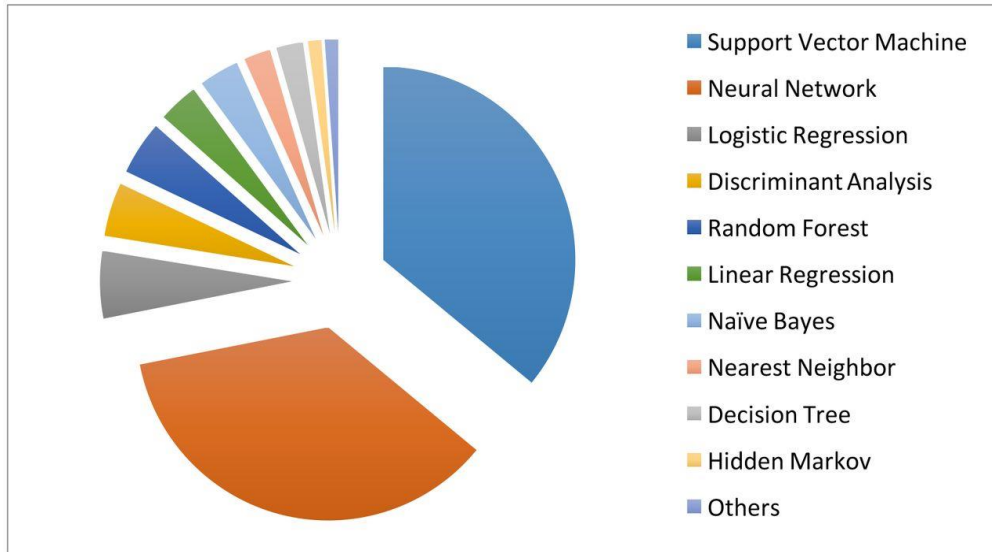
O fenômeno de bilateralidade ocorre quando as duas áreas responsáveis pela linguagem não se encontram no mesmo hemisfério. O surgimento de lesões cerebrais ou doenças, como tumores e epilepsia, pode ser responsável pela bilateralidade, embora também seja possível sua ocorrência no nascimento (ADCOCK, et al., 2003). Embora a bilateralidade seja comumente identificada através de exames de imagem, como a RMf, a literatura mostra que a comparação entre testes diferentes, como o Teste de Wada e a RMf, podem divergir em relação à bilateralidade do sujeito (ADCOCK, et al., 2003). Um sujeito com linguagem dominante no hemisfério esquerdo através do Teste de Wada, pode apresentar bilateralidade por RMf. Esta divergência está geralmente relacionada ao valor de *threshold* utilizado na RMf, e por isso a importância de se definir adequadamente os parâmetros do processamento de imagem. O domínio hemisférico da linguagem costuma ser estabelecido até os 5 anos de idade, contudo é possível ocorrer uma plasticidade tardia, aos 14 anos, ou ainda sua alteração na topografia durante a vida adulta, devido ao surgimento de lesões (ADCOCK, et al., 2003). Assim, o fenômeno de bilateralidade deve ser avaliado com especial atenção ao perfil do sujeito e aos parâmetros utilizados durante a análise dos dados.

3.3. APRENDIZADO DE MÁQUINA E REDE NEURAL ARTIFICIAL *MULTILAYER PERCEPTRON*

A Inteligência Artificial (IA) visa imitar funções cognitivas humanas e está trazendo uma mudança significativa para a área da saúde, impulsionada pelo aumento da disponibilidade de dados e pelo rápido progresso das técnicas de análise. As técnicas populares de IA incluem métodos de Aprendizado de Máquina para dados estruturados, como máquina de vetores de suporte (*Support Vector Machine, SVM*), Redes Neurais Artificiais (RNA), e aprendizado profundo (*Deep Learning*), como processamento de linguagem natural para dados não estruturados (JIANG et al., 2017).

Aprendizado de máquina é uma das formas de IA utilizadas na atualidade para criar algoritmos que desenvolvem capacidades de aprendizado independente. Existem diversas técnicas de AM, como Máquinas de Vetores de Suporte, Regressão Logística, Árvore de Decisão e Regressão, Redes Neurais Artificiais, dentre outras (FACELI et al., 2011). A técnica de AM escolhida para este trabalho é RNA do tipo *Multilayer Perceptron* (MLP). As RNAs são um dos tipos de algoritmos mais utilizados na literatura médica para resolução de problemas de detecção e classificação, conforme apresenta o gráfico de trabalhos publicados na literatura médica na Figura 1.

Figura 1. Algoritmos de aprendizado de máquina utilizados na literatura médica



Fonte: Jiang; et al. (2017, p. 234)

Uma RNA é uma estrutura computacional projetada para mimetizar a maneira pela qual o cérebro realiza uma particular tarefa de seu interesse. Os principais fatores que diferem as RNAs das redes neurais naturais são: 1) as redes neurais naturais não transmitem sinais negativos; 2) sua ativação é medida pela frequência com que emite pulsos – frequência essa de pulsos contínuos e positivos; 3) não são uniformes, e apresentam uniformidade somente em alguns pontos do organismo; 4) seus pulsos não são contínuos (VIEIRA et al., 2003).

A forma de organização dos neurônios em uma RNA (topologia) está intrinsecamente ligada ao problema que se deseja solucionar e é fator importante na definição da arquitetura a ser utilizada. Geralmente, as RNAs possuem uma camada de entrada, usada para receber os estímulos externos, e podem apresentar ou não camadas intermediárias. Um exemplo de RNA com camada intermediária é a MLP (ALBANEZ, 2017).

As RNAs MLP possuem uma ou mais camadas ocultas, também chamadas de camadas escondidas (*hidden layer*), de neurônios cuja função é processar os sinais

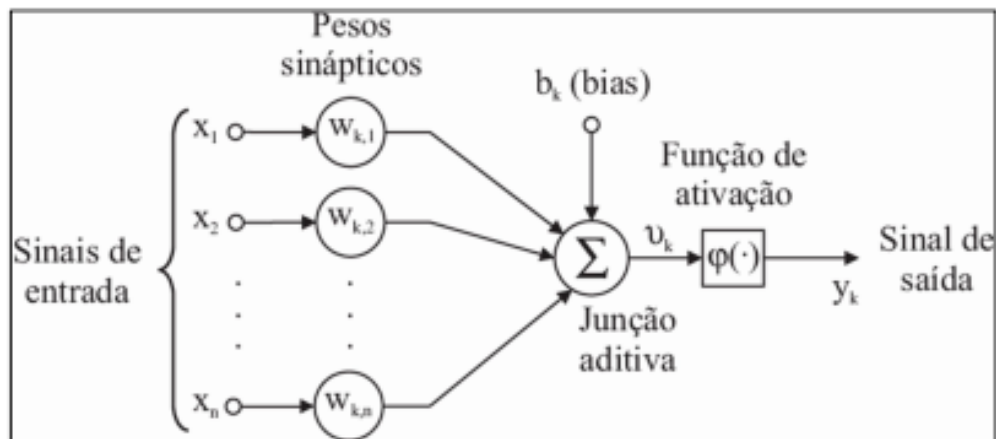
de entrada (*input layer*) antes de enviá-los aos neurônios de saída (*output layer*). Apesar de maior complexidade, essa arquitetura possibilita uma melhor qualidade de treinamento, pois a disposição dos neurônios com mais camadas possibilita resolver problemas não linearmente separáveis (ALBANEZ, 2017). Na RNA MLP cada neurônio recebe entradas a partir de camadas anteriores, com fluxo unidirecional de informações para a saída (PRATOLA; FRATE; LICCIARDI, 2011). O número de nós nas camadas escondidas define a complexidade e o poder da rede neural a um dado treinamento (KAVZOGLU, 2009). Cada neurônio desse tipo de rede possui uma função de ativação não-linear e diferenciável, tornando possível o cálculo do gradiente responsável pela indicação da direção de ajuste de pesos durante o treinamento. Os neurônios das camadas escondidas são responsáveis pelo poder de generalização da rede e adicionam-se uma ou mais camadas para este ajuste (HAYKIN, 2003). O número de neurônios nas camadas de entrada e saída segue as características do problema. No entanto, a melhor maneira de se estimar o número de neurônios nas camadas escondidas é através da tentativa e erro (ALBANEZ, 2017).

As RNAs já se mostraram bastante eficazes em estudos médicos. Nos estudos de Albanez (2017) a rede neural de pulso acoplado foi utilizada para segmentação de imagens médicas. Weiner et al. (2017) utilizou a rede neural para prognóstico de doença de Alzheimer. A rede neural baseada em sistemas *fuzzy* foi utilizada no trabalho de Fernandes (2007) para classificação de calcificações em mamografias, e no trabalho de Cosma et al. (2016) para previsão de estágio patológico em pacientes com câncer de próstata. Estes estudos mostram a ampla utilização das RNAs na identificação de patologias, o que contribui para obter novas formas de diagnóstico médico.

O neurônio é a unidade de processamento fundamental de uma RNA. Cada terminal de entrada do neurônio (que representa os dendritos em um neurônio real) recebe um valor. Esses valores recebidos são ponderados e combinados por uma função matemática f_a , que equivale ao processamento realizado pelo somatório (Figura 2). A saída da função é a resposta do neurônio para a entrada. Se supormos que o objeto x , com d atributos, representado na forma de vetor como $x = [x_1, x_2, \dots, x_d]^t$ e um neurônio, com d terminais de entrada, cujos pesos são representados na forma vetorial como $w=[w_1, w_2, \dots, w_d]$, a entrada total recebida pelo neurônio u pode ser definida pela Equação 1 (FACELI et al., 2011):

$$u = \sum_{j=1}^d x_j w_j \quad (\text{Equação 1})$$

Figura 2. Modelo de neurônio computacional

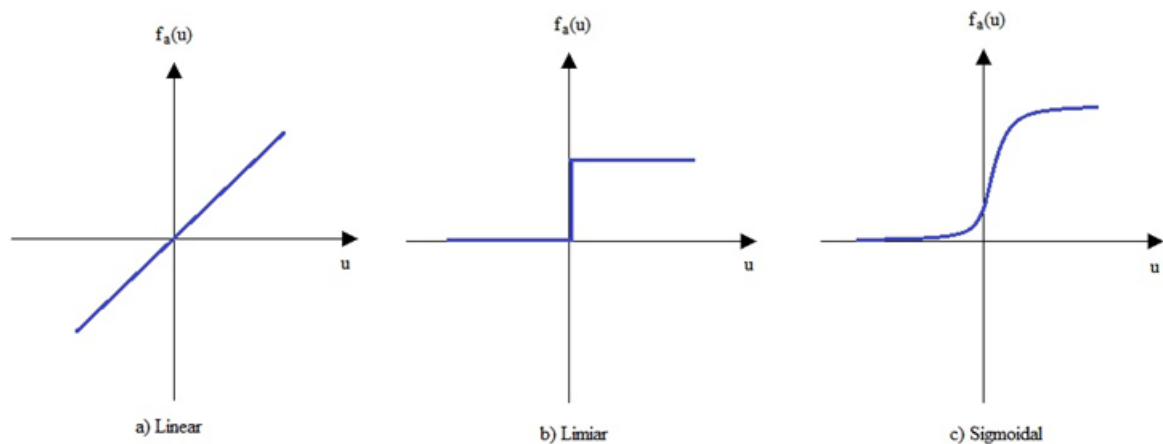


Fonte: HAYKIN, 2003.

O modelo que mais se aproxima da saída de um neurônio biológico pode ser matematicamente descrito pela função sigmoideal (conforme Figura 3.c), que é uma curva que apresenta uma função monotônica crescente, contínua e com propriedades assintóticas. Essas características são responsáveis por gerar valores graduais e não lineares num intervalo de amplitude de 0 a 1, o que se torna importante no controle do

aprendizado deste tipo de rede. A arquitetura da rede restringe-se ao tipo de problema no qual ela poderá ser utilizada – número de camadas, número de nós em cada camada e conexão entre os nós (HELEGDA, 2014). Além da função sigmoideal, existem também as funções limiar (binária) e linear. O uso da função linear identidade implica retornar como saída o valor de u (Equação 1), enquanto na função limiar, seu valor define quando o resultado da função será igual a 1 ou 0 (alternativamente, pode-se empregar o valor -1). Quando a soma das entradas recebidas ultrapassa o limiar estabelecido, o neurônio torna-se ativo (FACELI et al., 2011).

Figura 3. Curvas das funções de ativação.



Fonte: FACELI et al., 2011 (adaptado)

A função linear (a), como é possível ver no gráfico da Figura 3, é uma função crescente definida pela equação:

$$f(x) = x \quad \text{(Equação 2)}$$

Na função limiar (b), a saída do neurônio assume valor 0 quando seu resultado for negativo, e 1 caso contrário (por isso é também chamada de função binária), conforme Equação 3 (AMBROSIO, 2002).

$$f(u) = \begin{cases} 1 & \text{se } u \geq 0 \\ 0 & \text{se } u < 0 \end{cases} \quad (\text{Equação 3})$$

A função sigmoïdal (c), ou função logística, é descrita pela Equação 4, que é uma função estritamente crescente (AMBROSIO, 2002).

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-au}} \quad (\text{Equação 4})$$

Onde a é o parâmetro de inclinação da função (quanto maior o valor de a , mais inclinada se torna a curva) (AMBROSIO, 2002).

O treinamento é composto por um processo iterativo de ajustes aplicado aos seus pesos, que resulta na habilidade da rede em aprender por intermédio de exemplos e fazer inferências com o que aprendeu – melhorando gradativamente seu desempenho. Este aprendizado ocorre quando a rede neural converge, atingindo uma solução generalizada para um determinado problema. O algoritmo *back-propagation* é baseado no aprendizado supervisionado através de correção de erros, em que um padrão de entrada é apresentado, gerando uma resposta de cada unidade (nó) que, por sua vez, se propaga como uma nova entrada, e assim sucessivamente, até atingir a camada de saída e gerar uma resposta final. A configuração da arquitetura permite determinar o número de camadas escondidas, o mínimo erro que a rede deve atingir para cessar a reprodução de gerações, além de informar o número de épocas necessárias para atingir este mínimo erro (HELEGDA, 2014).

Para treinar o algoritmo *back-propagation* é necessário seguir um conjunto de regras bem definidas para a devida solução de um problema de aprendizado. Para a

execução de uma tarefa específica, a rede precisa aprender e adaptar-se, e esse pode ser considerado um problema devido a atualização de seus pesos sinápticos. O *back-propagation* realiza uma retropropagação do erro da saída para as camadas anteriores, e esse erro é o resultado da comparação entre a saída desejada e a saída real da rede. Esta retropropagação, em conjunto com uma função limiar de valores fracionários, possibilita a representação de funções não-lineares, resultando no treinamento da função como um todo. O esquema de aprendizado supervisionado consiste em uma saída para toda entrada apresentada à rede, sendo o valor da saída conhecido durante a etapa de treinamento. Por esta razão, é possível avaliar a resposta obtida com o respectivo valor desejado. Assim, a rede compara continuamente o erro entre a resposta atual e a resposta desejada, buscando ser o menor possível. Essas interações sucessivas são chamadas de épocas. A arquitetura da rede possibilita realizar os ajustes apropriados nos pesos e nos limiares das funções de ativação de cada conexão de forma a reduzir a diferença, até a convergência para o valor final desejado (HELEGDA, 2014).

Para utilizar o algoritmo *back-propagation* em situações práticas, é necessário um grande número de amostras previamente selecionadas e rotuladas como parâmetros de treinamento. O objetivo principal da utilização de uma RNA é obter um modelo que generalize um problema. Isto é, criar uma RNA capaz de responder a desconhecidas questões (padrões inéditos). Esta habilidade em avaliar novos valores pode ser interpretada como uma capacidade de armazenar conhecimento baseado em aprendizagem (HELEGDA, 2014).

3.3.1. ARQUITETURA DA REDE NEURAL

Uma RNA é caracterizada por dois aspectos básicos: arquitetura e aprendizado. Enquanto a arquitetura está relacionada ao tipo e número de unidades

de processamento e à forma como os neurônios estão conectados, o aprendizado diz respeito às regras utilizadas para o ajuste dos pesos da rede e que informação é utilizada pelas regras (FACELI et al., 2011).

O primeiro passo, portanto, para que uma RNA induza a um modelo para o conjunto de dados, é a definição de sua arquitetura, que geralmente é realizada por um processo de tentativa e erro, quando diferentes configurações são avaliadas antes de escolher uma delas. Nesse processo de busca, cada arquitetura investigada deve ser treinada e avaliada em relação a sua acurácia preditiva para o conjunto de dados de treinamento. Comumente a arquitetura é definida por um processo de busca exaustiva, que pode ser realizada por diversas abordagens, como a empírica (busca no espaço de diversas arquiteturas), a meta-heurística (combinação de características entre diversas RNAs), a poda ou *pruning* (utilização de um algoritmo de poda para remover conexões e neurônios irrelevantes) e a construtiva (insere novos neurônios gradualmente para melhorar a rede) (FACELI et al., 2011). A abordagem deste trabalho foi a empírica, onde todos os dados de treino são utilizados em diversas arquiteturas diferentes a fim de definir o modelo mais adequado para o conjunto de dados.

O software utilizado no trabalho, Orange Data Mining¹, oferece alguns recursos que possibilitam a configuração da arquitetura da rede neural, de forma a

¹ Orange Data Mining: <http://orange.biolabs.si>

adaptá-la aos dados utilizados. Dentre os parâmetros que definem a arquitetura de uma rede neural, existem a função de ativação, a amostragem e a topologia da rede (número de neurônios nas camadas escondidas). A configuração do número adequado de neurônios depende de alguns fatores, como número de exemplos de treinamento, quantidade de ruído nos exemplos, complexidade dos dados e sua distribuição estatística, por exemplo (FACELI et al., 2011).

A função de ativação permite que pequenas mudanças nos pesos sinápticos das redes neurais causem uma pequena alteração no *output* (saída do algoritmo), o que é fundamental para o correto aprendizado da rede neural. A função de ativação basicamente decide se um neurônio deve ser ativado ou não. A função de ativação é a transformação linear que fazemos ao longo do sinal de entrada. A saída transformada é então enviada para a próxima camada de neurônios como uma nova entrada. Uma vez que não temos a função de ativação, os pesos sinápticos fazem uma transformação linear, que é simples de resolver, mas limitada em relação a problemas complexos. Uma rede neural que não possui uma função de ativação é somente um modelo de regressão linear, e por isso a função de ativação – que faz uma transformação não-linear nos dados de entrada – torna-se capaz de aprender e executar tarefas mais complexas (NIELSEN, 2015).

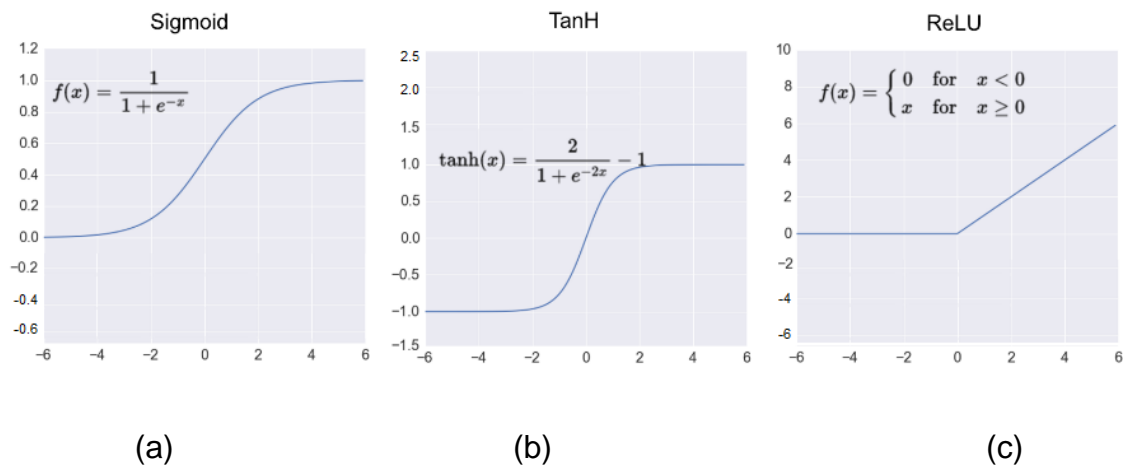
Existem diversas funções de ativação disponíveis para a implementação de RNAs. O software Orange disponibiliza quatro opções de “*Activation*” (função de ativação): *Identity*, *Logistic*, *tanh* e *ReLU*; e também três opções de “*Solver*” (solução para otimização de peso): L-BFGS-B (versão de memória limitada do algoritmo de Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno), SGD (*Stochastic Gradient Descent*) e ADAM (*Adaptive Moment Estimation*). O significado de cada opção encontra-se na Tabela 1:

Tabela 1. Descrição dos dois componentes de arquitetura da RNA MLP do Orange.

Activation	Identity	Ativação sem operação, útil para implementar gargalos lineares, também chamado de 'ponto de estrangulamento', designa um componente que limita o desempenho ou a capacidade de todo um sistema (BARROS; MOCCELLIN, 2004).
	Logistic	Função sigmoide logística. Essa função gera uma saída não linear que tenta empurrar valores de y para os extremos em um gráfico. É útil para classificar valores para uma classe específica.
	tanh	Função tangente hiperbólica. É uma função escalonada da função sigmoide, mas que mantém uma simetria em relação à origem do gráfico, variando de -1 a 1. É contínua e diferenciável em todos os pontos e é não linear, facilitando a retropropagação (<i>back-propagation</i>) nos erros.
	ReLU	Função de unidade linear retificada. É uma função que, por ser não linear, pode facilmente copiar os erros para trás e ter várias camadas de neurônios ativados. Ela não ativa todos os neurônios ao mesmo tempo, tornando a rede neural esparsa e conseqüentemente mais eficiente.
Solver	L-BFGS-B	Otimizador 'n' na família de métodos quase-Newtonianos (BYRD et al., 1995).
	SGD	Descida de gradiente estocástico (TADDY, 2019).
	Adam	Otimizador baseado em gradiente estocástico (DIEDERIK; BA, 2014).

A função de ativação *Sigmoid*, conforme é retratado na Figura 4(a), varia de 0 a 1 e mostra que uma pequena mudança em x resultaria em uma grande mudança em y. É uma função geralmente utilizada na camada de saída da classificação binária. Já a função de ativação *tanh*, representada na Figura 4(b), varia entre -1 e 1, e seus valores de saída são centralizados em torno de zero. Geralmente é utilizado em camadas ocultas. A função de ativação *ReLU*, representada na Figura 4(c), varia entre 0 e o próprio valor que entra no neurônio. É computacionalmente mais vantajoso se comparado às funções *Sigmoid* e *tanh*, pois possui um processamento menos exigente. Costuma ser uma função padrão para as camadas ocultas (GAJAWADA, 2019).

Figura 4. Modelos gráficos de algumas funções de ativação: (a) Sigmoid; (b) tanh; (c) ReLu.



Fonte: GAJAWADA, 2019 (Adaptado).

Além dos parâmetros listados acima, existem também o número de neurônios por camada escondida, a regularização e o número máximo de interações, todos configuráveis pelo usuário. O número de camadas escondidas é definido pelo i -ésimo elemento que representa o número de neurônios na i -ésima camada oculta. O termo de regularização é o parâmetro de penalidade L2, que representa o valor de alfa (ORANGE Data Mining, 2015). Para definir qual o melhor modelo de rede neural a ser utilizado, todas as combinações de ativação e otimização de peso foram testadas.

Um dos obstáculos para utilizar redes multicamadas era a ausência de um algoritmo para o treinamento dessas redes, o que foi superado com a proposta de um algoritmo de treinamento baseado em um gradiente descendente, denominado *back-propagation*. Para se utilizar esse algoritmo, é necessário que a função de ativação seja contínua, diferenciável e não decrescente, e a função de ativação do tipo sigmoideal obedece a esses requisitos (FACELI et al., 2011).

O treinamento do algoritmo *back-propagation* é baseado na regra delta, que leva em consideração a iteração de duas fases, a fase para frente (*forward*) e a fase para trás (*backward*). Na fase *forward*, cada objeto de entrada é apresentado à rede, sendo estes objetos recebidos por cada um dos neurônios da primeira camada intermediária da rede (ponderado pelos pesos correspondentes). Cada neurônio nessa camada aplica a função de ativação, produzindo um valor de saída que será utilizado como um valor de entrada para as camadas seguintes. O processo continua até que os neurônios da camada de saída produzam um valor de saída que, comparado ao valor desejado para a saída desse neurônio, corresponda a um erro que será utilizado na fase *backward*, a fim de ajustar os pesos de entrada. O ajuste dos pesos de uma rede prossegue da camada de saída até a primeira camada intermediária (FACELI et al., 2011), conforme é ilustrado na equação abaixo:

$$w_{jl}(t + 1) = w_{jl}(t) + \eta x^j \delta_l \quad (\text{Equação 5})$$

Nesta equação, w_{jl} representa o peso entre um neurônio l e o j -ésimo atributo de entrada ou saída do j -ésimo neurônio da camada anterior, δ_l indica o erro associado ao l -ésimo neurônio e x^j indica a entrada recebida por esse neurônio (o j -ésimo atributo de entrada ou a saída do j -ésimo neurônio da camada anterior) (FACELI et al., 2011).

Os ciclos de apresentação dos dados de treinamento e eventuais ajustes de pesos no algoritmo *back-propagation* são iterados até que seja atingido um critério de parada. Podem ser utilizados diferentes critérios de parada, como por exemplo um número máximo de ciclos ou uma taxa máxima de erro. Para reduzir a ocorrência de *overfitting* (quando uma RNA prevê muito bem os dados de treino na qual foi treinada, mas não consegue prever dados inéditos – como consequência tem sua taxa de erro

umentando após comportar-se em queda), parte do conjunto de treinamento é usualmente separada, formando um conjunto de validação. Os dados do conjunto de validação são apresentados à rede a cada 'x' número de ciclos, a fim de avaliar a taxa de erro da rede para dados que não fazem parte do conjunto de treinamento (dados considerados inéditos para a rede). Se estas taxas de erro forem plotadas em um gráfico, se observa que no início do treinamento elas tendem a cair. Entretanto, em um dado momento elas começam a subir, o que pode ser um indício de que a rede parou de aprender e está se tornando superajustada (daí o termo *overfitting*) aos dados de treinamento. Neste ponto, o treinamento da rede deve ser finalizado. Esse processo de encerramento do treinamento é conhecido como validação cruzada ou *early stop* (FACELI et al., 2011).

3.4. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DE LATERALIZAÇÃO DA LINGUAGEM EM RMf – ESTADO DA ARTE

Antes do início dos estudos realizados por RMf, os procedimentos mais utilizados para classificação de lateralidade de linguagem eram o Teste de Wada e a Eletrocorticografia, ambos métodos invasivos (PARTOVI et al., 2012) e outros não invasivos, como exames de PET e medidas eletrofisiológicas da linguagem, mas nenhum chega a resultados tão satisfatórios como a RMf (NORRELGEM et al., 2015). Embora atualmente a RMf seja amplamente utilizada sem o uso de parâmetros quantitativos, a confiabilidade do diagnóstico médico na determinação da lateralidade e a superioridade da RMf frente ao teste de Wada a torna bastante utilizada (BENJAMIN et al., 2017).

Uma forma de detectar a probabilidade de a área da linguagem estar localizada em determinado hemisfério é o chamado *Dichotic Listening* (DL). Existem várias versões da DL, mas todas são baseadas no princípio de que as projeções

corticais auditivas contralaterais são mais fortes do que as projeções ipsilaterais. Assim, quando dois estímulos de fala concorrentes são apresentados a cada ouvido simultaneamente, muitas vezes, a média de respostas dos estímulos ao ouvido contralateral do hemisfério dominante da área de linguagem mostra vantagem sobre os estímulos apresentados ao ouvido ipsilateral. Ou seja, em indivíduos com dominância típica do idioma do lado esquerdo há, portanto, uma vantagem do ouvido direito. Este procedimento é mais fácil de realizar em crianças, pois não envolve leitura. Em vários estudos, descobriu-se que o DL tem boa concordância com o Teste de Wada (Hugdahl, 1997)¹, as imagens PET (Hugdahl, 1999)¹, RMf (van der Noort, 2008)¹ e as medidas eletrofisiológicas da linguagem (Brancucci, 2004-2005)¹, (¹citados por NORRELGEM et al., 2015).

No estudo de Norrelgen et al. (2015) foram utilizados dois paradigmas de RMf e dois índices de DL, e não houve resultados contraditórios entre ambos. A combinação de dados de RMf e DL é útil, pois reduz o risco de obter resultados incorretos. Mas os autores afirmam que a validade e confiabilidade dos dados de RMf dependem profundamente da tarefa de linguagem utilizada. A potencial limitação comentada no estudo de Norrelgen et al. (2015) é associada à análise de dados de RMf por inspeção visual dos padrões de ativação, ou seja, uma análise qualitativa.

Entre os métodos utilizados para determinar a lateralidade da linguagem, o Índice de Lateralidade é o mais amplamente aplicado, pois é uma análise quantitativa e que, portanto, torna o processo mensurável, apesar de diversas questões metodológicas que devem ser levadas em conta em sua determinação (SEGHIER, 2008).

O estudo de Kosla et al. (2012) apresenta diversos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de ressecção de tumores cerebrais, que tiveram suas

linguagens avaliadas antes e após a cirurgia. Em todos os pacientes foi realizada a ressecção do tumor, e suas falas foram avaliadas antes e depois do procedimento cirúrgico. Em vários pacientes foi analisada e observada disfasia (distúrbio da fala; dificuldade de estruturar ordenadamente as frases) após a cirurgia, o que mostra que o método de classificação de lateralidade a partir do cálculo do índice de lateralidade não garante que o paciente não terá prejuízos de linguagem no pós-cirúrgico.

Em contrapartida, Benjamin et al. (2017) ressalta a confiabilidade do diagnóstico médico na determinação de lateralidade, ao comparar uma análise quantitativa a uma análise qualitativa. A análise quantitativa foi feita com o cálculo do Índice de Lateralidade, usando voxels ativos de cada hemisfério. Já a análise qualitativa foi realizada através da avaliação clínica de três médicos especialistas da área, que são professores e publicam no campo da epilepsia (uma das áreas mais exploradas quando tratamos de lateralidade da linguagem). As avaliações médicas tiveram concordância entre 84 e 89%, significando que mesmo uma análise qualitativa pode ser confiável.

No estudo de Partovi et al. (2012) se concluiu que, se uma massa tumoral for detectada dentro de uma distância crítica das áreas de Broca e Wernicke do lado esquerdo, então uma RMf deve ser realizada a fim de verificar a localização das ativações. Esta distância crítica foi definida como a alteração no sinal T1 relacionada ao tumor, com ou sem realce pelo contraste. Outra evidência do estudo é a alta sensibilidade e especificidade da RMf para a lateralização da linguagem, mesmo quando se usam paradigmas diferentes e configurações experimentais diferentes – contrapondo os estudos de Norrelgen et al. (2015). Para determinar a lateralização da linguagem, o estudo utiliza o cálculo do IL por meio do software *BrainVoyager*, e

demonstra a viabilidade de realizar RMf para classificação de lateralidade da linguagem através do cálculo de IL das áreas de Wernicke e de Broca.

Os estudos de Partovi et al. (2012) e Kundu et al. (2013) mostram que a proximidade das áreas de ativação, como a área de Broca, com a região tumoral pode resultar em déficit de linguagem. Desta forma, tumores maiores são relacionados a um índice maior de bilateralidade, e que sujeitos que possuem uma curta distância entre o tumor e a área de linguagem adquirem afasia (perda total ou parcial da fala ou da compreensão da linguagem). Isso se deve à fisiologia do tumor. Lesões de crescimento lento mostram mais lateralização que lesões de crescimento rápido, o que poderia explicar o insucesso da RMf nos estudos de Kosla et al. (2012).

Na avaliação pré-cirúrgica da linguagem, tanto a localização como a lateralização das áreas funcionais são essenciais para a prevenção de déficits pós-operatórios, como afasia e disartria (dificuldade na pronúncia das palavras). O padrão-ouro para lateralização de linguagem era o teste de Wada. No entanto, este procedimento possui desvantagens, pois além de ser invasivo, pode apresentar complicações clínicas como sangramentos, infecção, além de desconforto para o paciente. Além disso, a interpretação dos resultados de Wada pode ser problemática porque não há nenhum procedimento padrão para testar a linguagem e a memória, e por isso uma minoria de pacientes pode produzir falsa lateralização. Ao longo dos anos, várias medidas quantitativas de lateralização baseadas na RMf foram propostas. Em sua forma mais básica, um Índice de Lateralização é um valor entre -1 e 1 que detalha a relação de atividade entre aglomerados homólogos dos hemisférios esquerdo e direito (GAZIT et al., 2016).

Como os neurocirurgiões estão tipicamente interessados em classificar os pacientes como tendo lateralização de linguagem esquerda, direita ou bilateral, os

algoritmos de classificação podem ser de grande ajuda. Tradicionalmente, esses métodos usavam um limite de ativação para classificar os sujeitos em grupos de lateralidade, mas essa classificação rigorosa pode ser arriscada, pois as classificações errôneas são inevitáveis. Em vez disso, fornecer à equipe clínica as probabilidades de lateralização do processamento de linguagem poderia ser mais benéfico. Tal tarefa pode se beneficiar da utilização de algoritmos probabilísticos de Aprendizado de Máquina.

O estudo de Gazit et al. (2016) utilizou a tarefa de geração de verbos para estimular a ativação repetida de áreas de linguagem com RMf. Utilizando uma abordagem *leave-one-out* e Regressão Logística, o conjunto de dados de cada sujeito que realizou o exame de Wada foi removido dos dados e o algoritmo teve que aprender com os dados dos demais participantes (conjunto de treinamento). Finalmente, a classificação do sujeito removido usando os parâmetros aprendidos do conjunto de treinamento foi avaliada contra o resultado de Wada (conjunto de teste). Esta é uma abordagem utilizada em Aprendizado de Máquina, principalmente para determinar o desempenho do algoritmo.

O estudo de Song e Chen (2014) utiliza Aprendizado de Máquina para determinar a lateralidade da linguagem em pacientes submetidos à RMf. Os voxels identificados com ativação foram usados para treinar uma *Support Vector Machine*. Um método baseado em SVM foi desenvolvido para analisar de forma unificada dados de RMf em *resting state* (estado de repouso) e dados relacionados à tarefa. A principal inovação do trabalho de Song e Chen foi formular o mapeamento de voxels ativos e conectados como um processo de detecção de *outliers*, com base no qual, a análise de dados de *resting state* ou de tarefa é realizada usando a mesma estrutura de Aprendizado de Máquina.

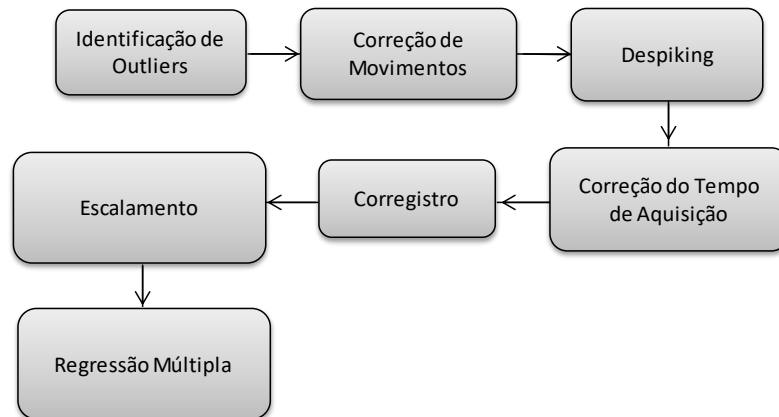
Portanto, o referencial bibliográfico mostra que análises qualitativas, apesar de muito utilizadas, não são suficientes para determinar com confiança a lateralidade hemisférica da linguagem em alguns pacientes. Para uma análise quantitativa simples, usa-se mais comumente o cálculo do IL dos sujeitos, de forma a quantificar as ativações cerebrais. Mas, em casos mais complicados, onde nem a inspeção visual e nem a análise quantitativa dão o suporte necessário para definir com precisão a lateralidade dessas áreas, o Aprendizado de Máquina pode auxiliar na classificação da lateralidade das ativações, servindo como uma complementação para a rotina diagnóstica de planejamentos pré-cirúrgicos de ressecção de lesões cerebrais.

3.5. PROCESSAMENTO DE IMAGENS DE RMf

Os dados de RMf são muito sensíveis a qualquer variável que interfira na aquisição das imagens, como artefatos provenientes de fontes de ruído (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004). A análise de dados em RMf envolve diversos fatores, como a correção de movimento, a correção temporal, a normalização espacial, a filtragem temporal, as análises estatísticas e, finalmente, a visualização dos resultados. O objetivo do processamento das imagens de RMf é remover, ao máximo, qualquer interferência que possa prejudicar a análise dos dados.

Em um exame de RMf é gerado um sinal de ativação no cérebro todo, que pode ser visualizado voxel a voxel. Um dos softwares mais utilizados para este processamento é o AFNI (*Analysis of Functional NeuroImages*), versão 19.1.06 “Caligula” (COX, 1996). Um exemplo das etapas de pré-processamento de um exame de RMf é mostrado na Figura 5.

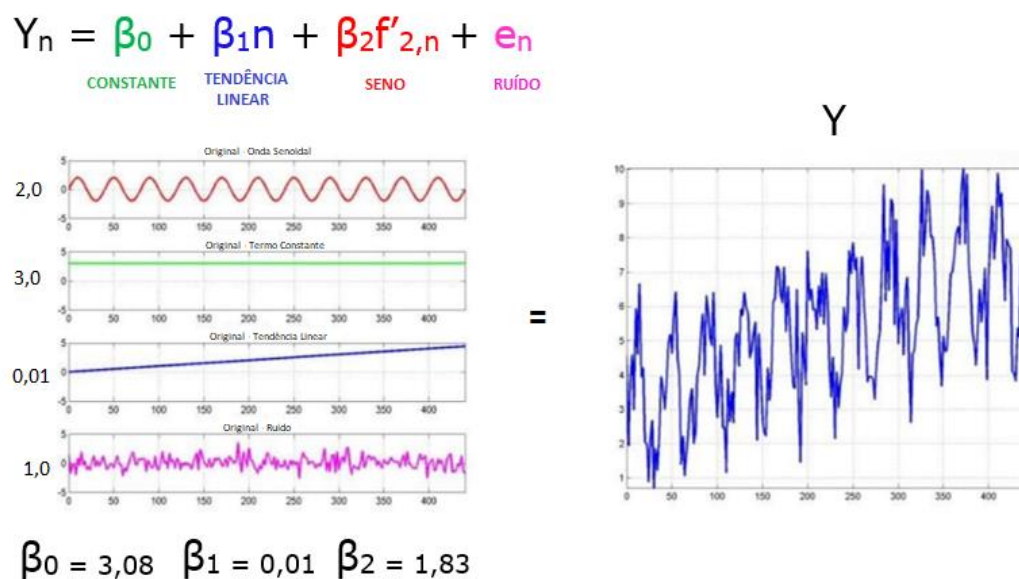
Figura 5. Diagrama das principais etapas de pré-processamento.



Fonte: Esper (2016).

Para obter os sinais de interesse, na busca pelas ativações cerebrais, é criada uma máscara que tem como objetivo delinear a região na qual se busca obter o sinal. Cada voxel possui um sinal que pode ser caracterizado por quatro elementos: uma constante (β_0), uma tendência linear (β_1), uma função senoide (que representa modelos de ativações conhecidas) (β_2), e um ruído (e_n), (Figura 6).

Figura 6. Representação do sinal e seus respectivos valores de beta (valores exemplo).



Fonte: A autora

Através de uma regressão múltipla desses valores, obtém-se a média de toda a região da máscara. Este sinal é incluído em uma matriz de design composta por todos os componentes do sinal, exceto o ruído. Essa matriz gera três valores de beta (um para cada elemento da representação do sinal). A média simples desses três valores de beta é considerada o coeficiente de ativação daquela região do cérebro do paciente, conforme equação:

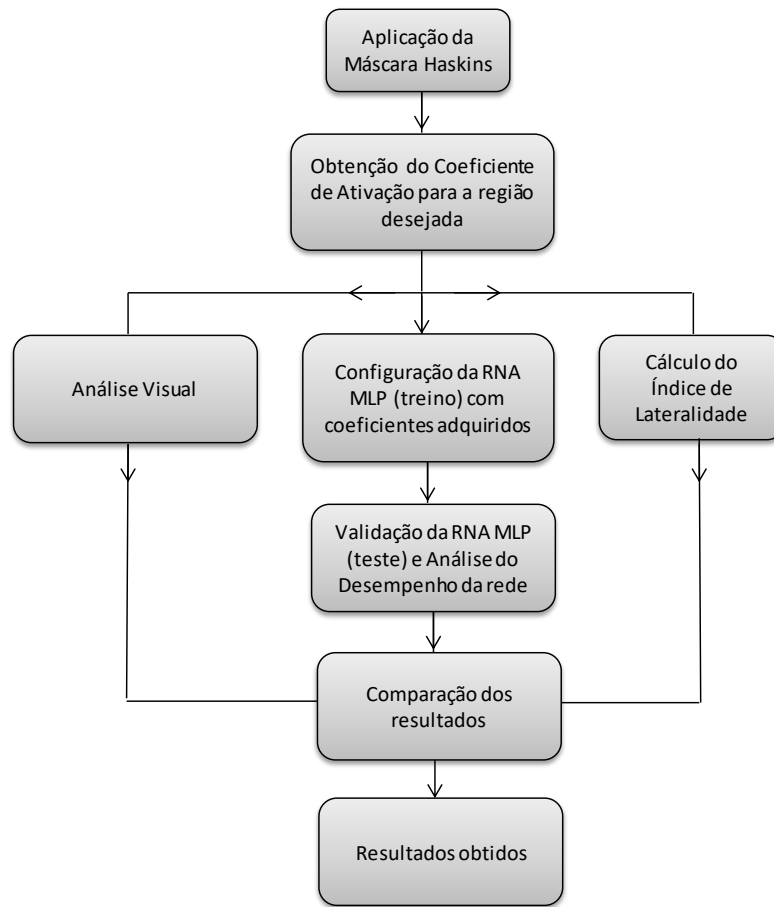
$$\text{Coeficiente de Ativação} = \frac{\beta_0 + \beta_1 + \beta_2}{3} \quad (\text{Equação 6})$$

Utilizando o software AFNI é possível extrair o sinal de cada voxel da região desejada, seja em forma de onda, seja em valores de beta. Criando máscaras com as regiões que se deseja investigar, extrai-se o sinal resultante desses voxels, de forma a compor um mapa de ativações de áreas como Broca e Wernicke. Uma vez que a área de Broca é composta por três regiões anatômicas distintas, podem ser gerados três valores referentes à área de Broca, para cada hemisfério. O mesmo ocorre com a área de Wernicke. Assim, um paciente possui diversos valores de coeficientes de ativação, que são utilizados para calcular seu IL, bem como treinar uma máquina de aprendizado para obter resultados de lateralidade hemisférica cerebral.

4. METODOLOGIA

A proposta deste trabalho é avaliar a aplicação de uma técnica de Aprendizado de Máquina para classificação de lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem, a partir de dados de RMf. Para tal, foram extraídos coeficientes de ativação das regiões cerebrais referentes à linguagem para treinamento de uma RNA do tipo MLP. Os resultados obtidos foram comparados com o IL e com a análise visual de um médico neurorradiologista. Para isso, foram desenvolvidas as etapas representadas na Figura 7, que serão detalhadas a seguir.

Figura 7. Fluxograma das etapas da proposta.



Fonte: A autora.

4.1. BASE DE DADOS

Este estudo utilizou dados retroativos de 66 sujeitos submetidos a exames de RMf em duas diferentes instituições, classificadas como SM e GE. Destes 66 sujeitos analisados pelo médico neurorradiologista, somente 48 tiveram suas lateralidades definidas pela inspeção visual. Os demais 18 sujeitos não mostraram dados suficientes para a classificação de lateralidade por análise visual.

Dos 66 sujeitos, 31 pertencem ao grupo denominado SM, são adultos com patologias caracterizadas por lesão cerebral em hemisfério dominante, submetidos a exames de RMf para planejamento cirúrgico de ressecção de lesões cerebrais, sob o

CAAE: 61107016.3.0000.5330. O equipamento utilizado neste grupo de sujeitos é da marca Siemens, modelo Magnetom Avanto 1,5T, localizado na cidade de Porto Alegre. As sequências de imagens utilizadas, nomeadas no padrão Siemens, foram: T1 estrutural “t1_mpr_tra” (TR: 1800ms, TE: 2,5ms), gradiente “gre_field_mapping” (TR: 400ms, TE: 7,4ms), ativação “act_MoCoSeries” (TR: 3650ms, TE: 30ms) e “EvaSeries_GLM” (TR: 3650ms, TE: 30ms), matriz de 208x256, FOV de 200x200mm, tamanho de voxel de 3,0x3,0x3,0mm.

Dentre os 66 sujeitos, 35 pertencem ao grupo denominado GE e são crianças saudáveis, em idade de leitura (entre 9 e 14 anos), vinculados ao projeto ACERTA sob o CAAE: 30895614.5.0000.5336, e submetidos a exames para identificação de área de linguagem. O equipamento utilizado neste grupo de sujeitos é da marca GE, modelo HDxT 3,0T, localizado na cidade de Porto Alegre. As sequências de imagens utilizadas foram: T1 estrutural (TR: 6,16ms, TE: 2,18ms), EPI (TR: 2000ms, TE: 30ms), matriz de 64x64, FOV de 220x220mm, tamanho de voxel de 3,44x3,44x3,60mm. Estes sujeitos foram selecionados por serem classificados como bons leitores e leitores regulares (sem apresentarem prejuízos em área de linguagem). Os sujeitos tiveram suas imagens de RMf processadas no software AFNI e foram disponibilizadas, já processadas, para este estudo.

Durante a aquisição dos exames, são realizadas diversas etapas para avaliação motora, de linguagem e somato-sensorial. Neste estudo foi avaliada, no grupo de sujeitos SM, somente a etapa de geração de verbos. A tarefa de geração de verbos consiste em citar substantivos durante o exame, enquanto o indivíduo é instruído a pensar em um verbo associado ao substantivo. Este processo é repetido até completar o total de palavras sugeridas.

No grupo de sujeitos GE, a etapa de linguagem avaliada foi a classificação de palavras. A tarefa de classificação de palavras consiste no sujeito classificar palavras surgidas em uma tela, em regulares, irregulares ou pseudopalavras.

No planejamento do equipamento Siemens, a tarefa consiste em 30 substantivos, sendo 10 irregulares e 20 regulares. As palavras são visualizadas pelo paciente a cada 4 segundos, e o *baseline* ocorre a cada 20 segundos. O *baseline* corresponde ao estado de repouso/devaneio do paciente, ocorrido durante a fase *resting state*. Já no planejamento do equipamento GE, a tarefa consiste na apresentação de 20 palavras regulares, 20 palavras irregulares e 20 pseudopalavras, com intervalo de apresentação de 10 segundos entre elas e o *baseline* de 189 segundos. É possível visualizar o paradigma das tarefas executadas em cada equipamento na Tabela 2:

Tabela 2. Paradigma das tarefas utilizadas durante aquisição das imagens.

Grupo de Sujeitos	Nº Palavras irregulares	Nº Palavras Regulares	Nº Pseudo Palavras	Timing Baseline	Total palavras	Intervalo entre palavras
SM	10	20	—	20 s	30	4 s
GE	20	20	20	189 s	60	10 s

Os pacientes foram submetidos a 16 tarefas cada. Os paradigmas possuem diferentes grupos de palavras para que sejam realizadas diversas tarefas de linguagem. O objetivo de realizar mais de uma tarefa de linguagem é para visualizar as áreas de ativação do paciente em diferentes situações. Cada tarefa gera um coeficiente de ativação de linguagem, que será utilizado no estudo para o treinamento da RNA MLP.

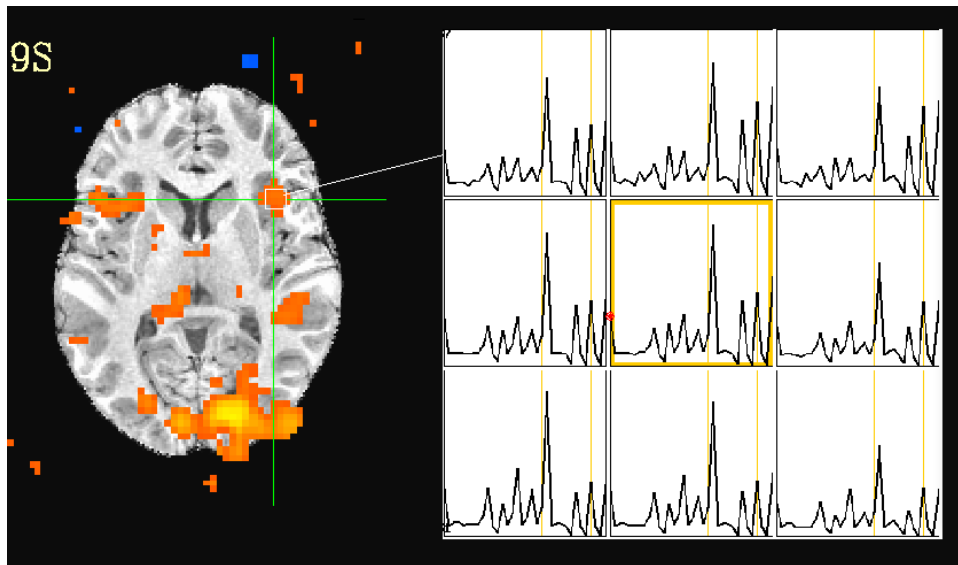
4.2. EXTRAÇÃO DO COEFICIENTE DE ATIVAÇÃO

Para pré-processamento e extração dos dados foi utilizado o AFNI, um software gratuito para fins de pesquisa composto por um conjunto de programas de processamento para C, para análise e exibição de dados de RMf (Fonte: <https://afni.nimh.nih.gov/>).

Esta etapa consiste em extrair os valores referentes aos coeficientes de ativação gerados pelos sinais de ativações cerebrais, de sujeitos submetidos a exames de RMf com paradigma de linguagem, originados pelo software AFNI. Neste software existem diversas máscaras que podem compreender o cérebro todo, ou somente a região de interesse. Para este estudo foi utilizada uma máscara denominada Máscara Haskins, criada pelo grupo de estudos do Laboratório de Imagens da PUCRS (LABIMA) no software AFNI, que extrai o sinal das regiões Wernicke e Broca dos lados direito e esquerdo. As regiões de Broca foram denominadas, do lado esquerdo, como 56 (*pars opercularis*), 57 (*pars orbitalis*) e 58 (*pars triangularis*), e seus pares do lado direito como 90, 91 e 92, respectivamente. As regiões de Wernicke foram denominadas do lado esquerdo como 68 (giro temporal superior) e 69 (giro supramarginal), e seus pares do lado direito como 102 e 103, respectivamente. De cada uma dessas regiões são extraídos valores de coeficiente de ativação e, portanto, cada sujeito possui dez valores de coeficiente de ativação, cinco para cada hemisfério cerebral. Cada número gerado, por meio do comando do AFNI, representa a estimativa média do parâmetro para o contraste em questão, em todos os voxels fornecidos, dentro de uma máscara (referente à região cerebral analisada).

Cada voxel da imagem de RMf possui um sinal que pode ser visto em forma de gráfico de intensidade ao longo do tempo no AFNI, conforme Figura 8.

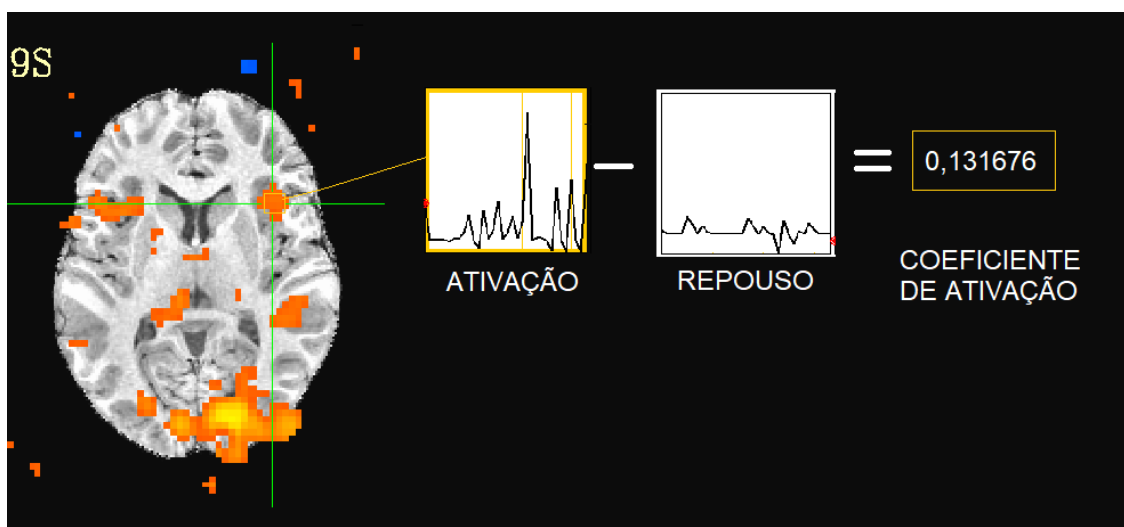
Figura 8. Exemplo de gráficos gerados por cada voxel de uma RMf.



Fonte: a autora.

A média desses sinais é comparado ao sinal de *resting state*. O resultado desta comparação gera um valor chamado de coeficiente de ativação (beta), conforme está representado na Figura 9. Este valor de beta é extraído do AFNI e neste trabalho é utilizado para treinar a rede neural.

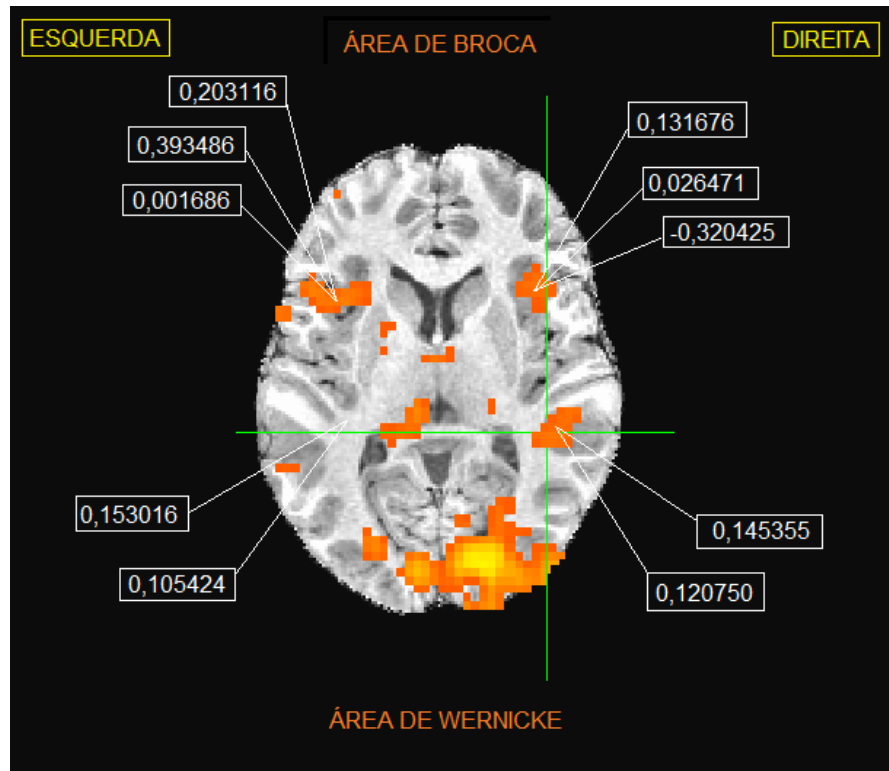
Figura 9. Exemplo de gráficos gerados por cada voxel de uma RMf.



Fonte: a autora.

Estes coeficientes de ativação estão presentes para cada região de interesse do sujeito. Portanto, cada paciente possui 10 coeficientes de ativação, conforme representado pelos números das caixas brancas na Figura 10.

Figura 10. Exemplo de RMf com valores de coeficiente de ativação por região.



Fonte: A autora.

Cada tarefa gera dez valores de beta (um para cada região cerebral), totalizando 160 valores de coeficiente de ativação para cada paciente, o que resulta em um total de 7680 coeficientes de ativação para serem treinados pela RNA MLP.

A entrada utilizada no AFNI para extração destes coeficientes abrange alguns comandos que resultam nos sinais desejados. Na Tabela 3 é mostrada a função de cada comando utilizado.

Tabela 3. Comandos utilizados no AFNI para geração de coeficientes de ativação.

Comando	Função
3dROIstats	Exibe estatísticas sobre regiões mascaradas. Neste comando haverá uma linha de saída para cada <i>sub-brick</i> de cada conjunto

	de dados de entrada. Em cada linha estarão todas as estatísticas para cada valor de máscara.
-mask_f2short	Converte uma máscara em valores inteiros, por simples arredondamento. Esta opção é necessária quando o conjunto de dados de máscara é um arquivo 1D, que possui valores flutuantes.
-mask "input"	Utiliza o conjunto de dados "input" como uma máscara. É nesta etapa que se inclui a máscara criada de acordo com o perfil do paciente. Se um valor de n estiver presente, especifica qual o <i>sub-brick</i> da máscara para usar o comando 3dcalc. Se n não estiver presente, então 0 é assumido. Este comando é dependente do comando f2short, pois o conjunto de dados da máscara e o conjunto de dados de entrada devem ter o mesmo número de voxels, e esse "input" utilizado deve ter o comando short associado porque máscaras flutuantes não funcionarão sem a opção -mask_f2short neste software.
3dcalc	Este comando faz a aritmética voxel por voxel em conjunto de dados 3D. O programa assume que as computações voxel por voxel estão sendo realizadas em conjuntos de dados que ocupam o mesmo espaço e possuem a mesma orientação. Este comando não é utilizado diretamente na geração de coeficientes de ativação, mas é utilizado para gerar o arquivo no qual se calculam os coeficientes.

4.3. CÁLCULO DO ÍNDICE DE LATERALIDADE

Na RMf, a dominância hemisférica pode ser indicada por uma medida chamada Índice de Lateralidade. A avaliação de uma medida de IL significativa depende de vários fatores metodológicos que devem ser levados em conta ao interpretar os valores de IL ou compará-los entre os sujeitos. Estas incluem principalmente a natureza da quantificação das contribuições dos hemisférios esquerdo e direito, a localização dos volumes de interesse dentro de cada hemisfério, a dependência do limiar estatístico, valores limiares de IL, escolha da ativação e condições básicas, e a reprodutibilidade dos valores de IL (SEGHIER, 2008).

A principal razão para usar o valor de IL é facilitar a descrição da dominância hemisférica a partir de padrões de ativação funcional, porque é mais fácil

manipular um valor por indivíduo/contraste do que milhares de voxels (SEGHIER, 2008). Geralmente, o valor de IL é calculado usando a seguinte equação:

$$IL = (L-R) \div (L+R) \quad (\text{Equação 7})$$

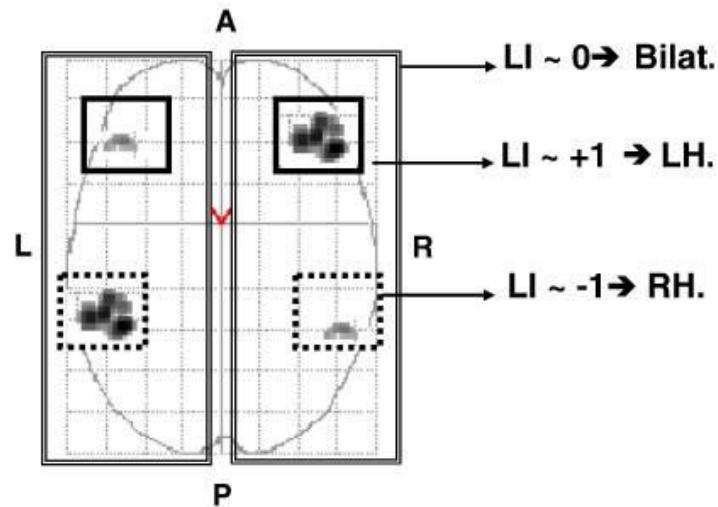
onde L é a medida realizada no lado esquerdo do cérebro (*Left*) e R é a medida realizada no lado direito do cérebro (*Right*). Essas medidas são quantidades representativas, medidas nas imagens de RMf para as contribuições de cada hemisfério.

Comumente, o IL é avaliado pela contagem do número de voxels que sobrevivem a um limiar fixo dentro das regiões L e R de interesse. Conseqüentemente, L e R são quantidades positivas. No entanto, alguns estudos mostram que essa medida não reflete adequadamente as diferenças entre os dois hemisférios, uma vez que as diferenças de intensidade não são levadas em consideração. Para levar essas diferenças em consideração, alguns autores apresentaram medidas alternativas como uma soma ponderada que resulta em uma medida estatística. Assim, o IL representaria a diferença estatística entre os dois hemisférios. Um dos problemas com o uso dessas medidas estatísticas é que L e R podem ser negativos, levando a uma interpretação errônea dos dados. Neste caso, é possível empregar uma expressão modificada da Equação 7, que leva em conta o sinal das grandezas L e R, como na seguinte equação (SEGHIER, 2008):

$$IL = (L-R) \div (|L|+|R|) \quad (\text{Equação 8})$$

A dominância hemisférica é tipicamente determinada pelo valor de IL. Se IL for aproximadamente zero, isto indica que o paciente pode ter ativações bilaterais. Se IL for positivo, significa ativações maiores no hemisfério esquerdo, e se IL for negativo, no hemisfério direito, conforme ilustrado na Figura 11.

Figura 11. Mapa esquemático das ativações por hemisfério cerebral.



Fonte: Seghier (2008, p. 596).

Neste trabalho, o IL foi obtido a partir da média de voxels considerados ativos na região de interesse por serem estatisticamente diferentes do estado de repouso, disponibilizado no software AFNI. O cálculo do IL é realizado utilizando a contagem dos voxels considerados ativos em cada hemisfério cerebral. No entanto, nem sempre o índice concorda com a lateralidade definida visualmente pelo médico neurorradiologista, por exemplo. Isso se deve ao fato de que, além de os dados possuírem ruído na imagem, devido ao movimento e provenientes da própria não-homogeneidade do campo magnético, também pode haver ativação em outras regiões fora da máscara de interesse (que não serão consideradas como voxels ativos). Desta forma, alguns sujeitos com translocação de linguagem podem não demonstrar ativação na região definida pela máscara e, portanto, o IL não será fidedigno, pois apenas considera os voxels dentro da máscara, sem considerar as ativações em outras regiões.

Assim, a lateralidade considerada correta (padrão-ouro), ou seja, a informação de lateralidade registrada para o treinamento da RNA, foi aquela definida

pela interpretação visual do médico neurorradiologista, que manipula a imagem para realizar o diagnóstico.

4.4. CONFIGURAÇÃO E VALIDAÇÃO DA RNA MLP

A etapa de configuração da rede neural contou com a utilização do software livre Orange: Data Mining Toolbox in Python, um kit de ferramentas de mineração de dados e aprendizado de máquina, versão 3.20, configurado em linguagem Python (DEMSAR et al., 2013).

Para configuração da arquitetura da RNA tipo MLP, alguns parâmetros precisam ser estabelecidos, de acordo com o tipo de treinamento que se deseja obter, como número de camadas escondidas, número de entradas e de saídas. Para inserir os dados de entrada e de saída, é necessário utilizar os coeficientes de ativação gerados por cada paciente nos arquivos de entrada do software Orange.

4.4.1. DADOS DE TREINO (CONFIGURAÇÃO)

Para o treinamento da rede foi utilizado o algoritmo *back-propagation*. Na fase de propagação, cada objeto de entrada é apresentado à RNA. O objeto é primeiramente recebido por cada um dos neurônios da primeira camada oculta. Os objetos são ponderados pelos pesos associados às conexões de entrada correspondentes ao neurônio e, em seguida, o valor total recebido é aplicado à função de ativação, e a saída produzida pela função é utilizada como entrada para o neurônio da próxima camada. Esse processo é repetido até os neurônios da camada de saída. Os valores gerados pelos neurônios da camada de saída são comparados com a saída desejada. O cálculo da diferença entre esses valores indica o erro cometido pela rede (FACELI et al., 2011).

O treinamento da RNA foi realizado em 38 sujeitos, que corresponde a 80% da amostra total de sujeitos (21 do grupo SM e 27 do grupo GE). Os dados são treinados em uma configuração em que a própria rede retira alguns dados, treina o grupo resultante e reinsere os dados faltantes para validação, chamada de avaliação cruzada (*leave-one-out*). Este processo é repetidamente realizado, até a obtenção de valores que atendam os parâmetros estipulados, como o máximo número de interações (estipulado em 200).

O software utilizado para o treino da rede neural (Mineração de Dados Orange) disponibiliza quatro opções de “*Activation*” (função de ativação para a camada oculta): Identity, Logistic, tanh e ReLu. Foram testadas as quatro opções de ativação, juntamente com as três opções de “*Solver*” (otimização de peso): Adam, L-BFGS-B e SGD. A partir do resultado das doze combinações, utilizando os 38 sujeitos, foram escolhidas duas diferentes RNAs que possuíram o melhor desempenho durante a etapa de treino. Após esta avaliação, um teste final foi realizado com as duas melhores configurações, utilizando 38 sujeitos na etapa de treino e 10 sujeitos na etapa de teste, conforme Tabela 4. Nestas duas combinações foram alterados somente os parâmetros de número de neurônios na camada escondida (3, 6 e 12 neurônios na camada escondida), e os resultados foram comparados.

Tabela 4. Relação de número de dados e sujeitos para treino e teste.

LATERALIDADE	DADOS DE TREINO	DADOS DE TESTE
ESQUERDA	28	7
DIREITA	8	2
BILATERAL	2	1
TOTAL	38	10

4.4.2. DADOS DE TESTE (VALIDAÇÃO)

O processo de teste da rede foi realizado com 20% da amostra total (10 sujeitos), sendo que estes dados de pacientes não foram utilizados na etapa de treinamento da RNA.

Para determinar qual o hemisfério dominante, ou se o sujeito possui ativação bilateral, a rede neural deve gerar uma saída com somente uma resposta, sobre qual hemisfério possui maior ativação (esquerdo, direito ou bilateral). Para isso, a rede neural calcula a probabilidade de a ativação estar alocada em cada hemisfério, e gera uma saída com o hemisfério de maior percentual. Caso houvesse uma resposta de igualdade ou aproximação percentual de ambos os hemisférios, deveria ser gerada uma resposta de ativação bilateral.

4.5. ANÁLISE VISUAL POR ESPECIALISTA

Foi avaliada a confiabilidade diagnóstica na classificação da lateralidade hemisférica através de inspeção visual por um médico neurorradiologista, com apresentação de imagens cuja ordenação fosse aleatória. O médico interpretou as imagens e determinou se a lateralidade do sujeito se encontrava no hemisfério esquerdo, direito ou em ambos (ativação bilateral). Para análise dos dados foi utilizado o software AFNI, versão 19.1.06 "Caligula", para visualização das imagens volumétricas. Todas as tarefas são avaliadas para classificação da lateralidade de linguagem, pois algumas tarefas podem gerar maior ativação em comparação com outras. Desta forma, é comum a avaliação de todas as tarefas realizadas pelo sujeito para se determinar a localidade de ativação. Para avaliação visual das imagens pelo neurorradiologista, foram utilizados diversos valores de *threshold* e *p* apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. *Threshold* e *p* utilizados na análise visual de lateralidade realizada pelo neurorradiologista nas imagens de RMf.

	Valor mínimo	Valor máximo	Média
<i>Threshold</i>	2,016	13,170	5,602
Valor de <i>p</i>	$9,3 \times 10^{-10}$	$4,4 \times 10^{-2}$	$5,06 \times 10^{-3}$

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

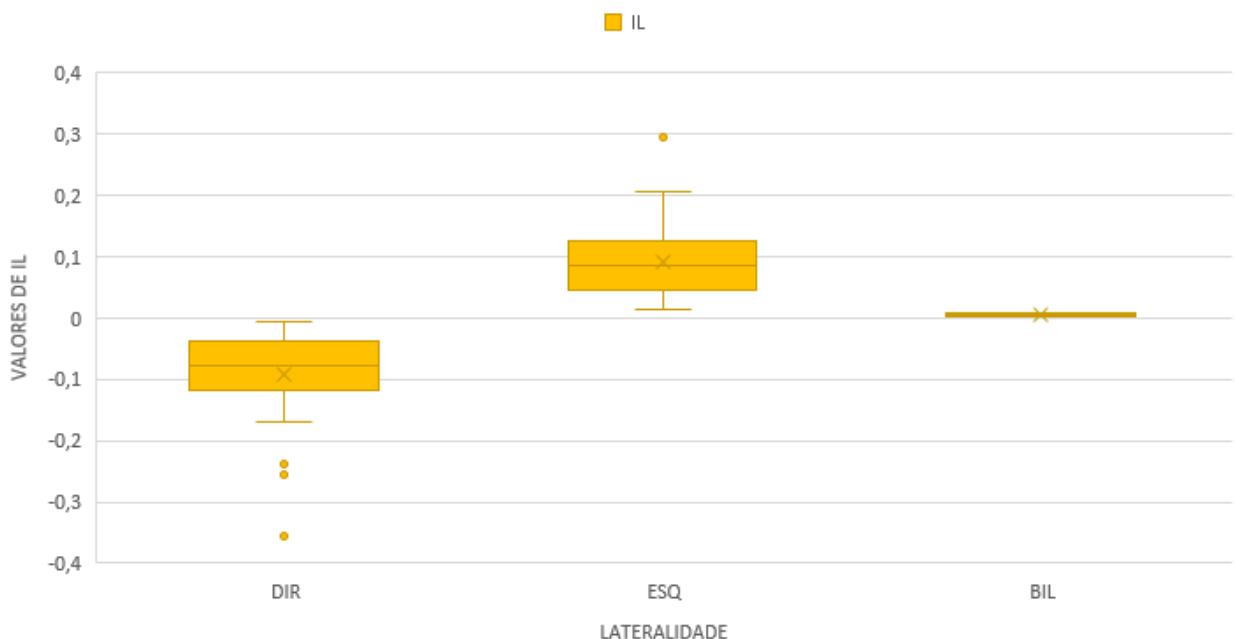
A análise estatística foi realizada em diversas etapas. Na primeira etapa há uma comparação estatística entre a distribuição de valores de IL e beta com o resultado da lateralidade do paciente. Na segunda etapa, há uma comparação entre os dados obtidos através da análise visual médica e do cálculo de IL. Na terceira etapa, são apresentadas as tabelas de resultados (dados de treino e de teste) com percentual de acerto de cada configuração de RNA, para os dados selecionados. Estes percentuais serviram de base para a determinação da arquitetura da RNA mais adequada para testar dados inéditos. Na quarta etapa, os dados não avaliados na análise visual médica (devido às dúvidas de interpretação do neurorradiologista) foram testados na RNA escolhida, e os resultados gerados foram comparados com os IL obtidos através do cálculo de voxels ativos.

A comparação dos valores de beta e de IL foi realizada por Teste de Hipóteses do tipo ANOVA. Para comparação entre os resultados obtidos com a utilização da RNA e os outros métodos, foi utilizado um teste de concordância, com cálculo do coeficiente de concordância Kappa. Todos os testes estatísticos foram obtidos por meio do software IBM SPSS *Statistics*, versão 23.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foi realizado um teste de hipótese com a amostra total de dados (66 sujeitos), em que os valores de IL foram relacionados às suas lateralidades (calculadas a partir da equação de IL). A equação de IL pode ser aplicada a todos os resultados, incluindo aqueles sujeitos que a análise visual se mostrou insuficiente para classificação de lateralidade. Todos os resultados de IL variaram entre lateralidades esquerda, bilateral e direita, e para sua análise foi utilizado o teste ANOVA. Os dados são apresentados no Gráfico 1. Em todos gráficos tipo *box-plot*, a linha horizontal que divide a caixa representa a mediana, a caixa é delimitada pelo primeiro (25%) e terceiro (75%) quartis da distribuição. Os círculos representam os valores de *outliers*. A cruz representa a média da distribuição.

Gráfico 1. Distribuição de valores de IL por lateralidade.



Fonte: A autora.

Na análise dos valores de IL, há uma variação entre as lateralidades relacionadas diretamente ao sinal positivo ou negativo de IL. Isso se deve ao fato de que a equação utilizada para determinar o IL gera somente valores negativos ou positivos, que indicam ativação direita ou esquerda, respectivamente. Para que o cálculo de voxels gere resultado bilateral, é necessário que o número de voxels ativos do lado esquerdo seja exatamente igual aos voxels ativos do lado direito, o que gera um resultado zero e, portanto, caracterizando lateralidade bilateral. Como essa condição é bastante improvável, é determinado um intervalo de IL que seja equivalente à ativação bilateral, ou seja, muito próximo de zero. Neste estudo o intervalo estipulado foi entre -0,009 e 0,009, pois o intervalo de IL variou entre -0,35 e 0,20 (valores já bem próximos de zero). Assim, os valores que estivessem dentro deste intervalo seriam considerados zero e, portanto, ativação bilateral. Os dados estatísticos se encontram na Tabela 6. Foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk em cada um dos grupos de sujeitos de IL. Os dados de IL do grupo de sujeitos com lateralidade esquerda estatisticamente obedecem a uma distribuição normal ($p=0,276$), enquanto a normalidade dos dados de IL dos sujeitos com lateralidade direita foi rejeitada ($p=0,00215$). Dessa forma, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para avaliar as diferenças estatísticas entre os dados de IL dos dois grupos. As duas distribuições são estatisticamente diferentes ($p = 4,8 \times 10^{-9}$)

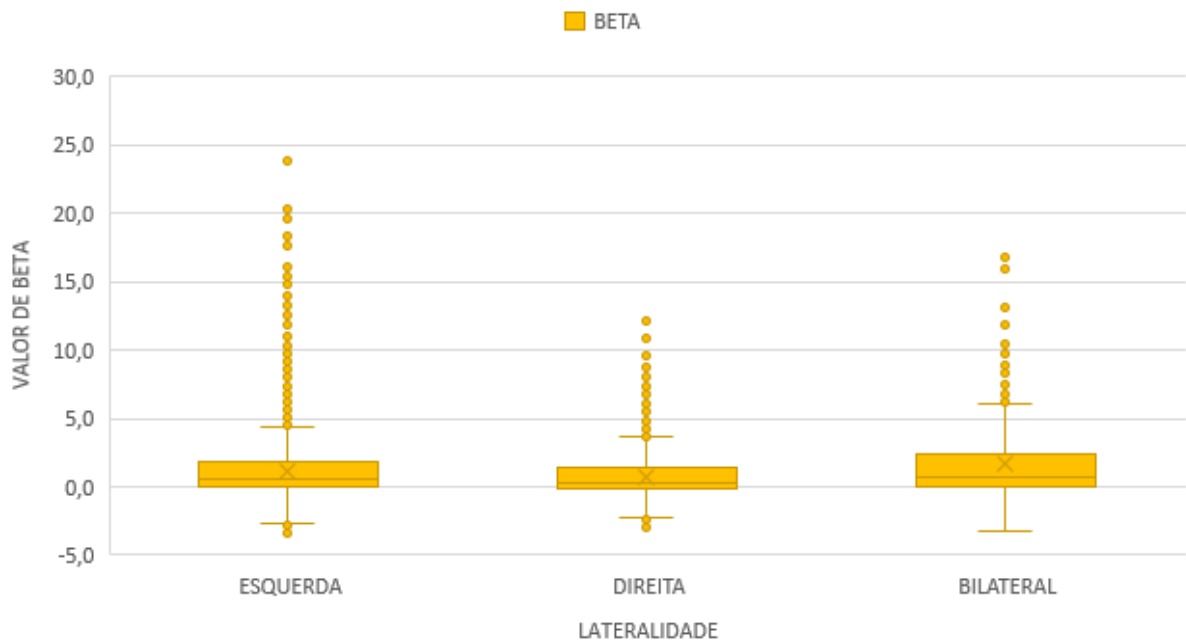
Tabela 6. Dados estatísticos referentes aos valores de IL.

LATERALIDADE	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
ESQUERDA	25	0,095	0,055	0,08887	0,01484	0,2062
BILATERAL	1	0,001	-	-	-	-
DIREITA	22	-0,100	0,078	-0,08763	-0,0067	-0,35626

Para a análise de valores de beta, foram utilizados 7680 dados, dos 48 sujeitos selecionados (a lateralidade relacionada ao beta é dada pela análise visual médica).

O teste estatístico utilizado no Gráfico 2, para comparação das três lateralidades relacionadas aos valores de coeficientes de ativação, foi o ANOVA, em virtude da grande quantidade de dados.

Gráfico 2. Distribuição de valores de beta por lateralidade.



Fonte: A autora.

Os gráficos *box-plot* mostram que a análise exclusiva do valor de coeficiente de ativação (beta) não é adequada para classificação de lateralidade de linguagem, pois não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0.0000$). Os dados estatísticos da média e desvio-padrão são expostos na Tabela 7.

Tabela 7. Dados estatísticos referentes aos valores de beta.

LATERALIDADE BETA	N	Média	Desvio Padrão
ESQUERDA	5600	1,175	2,071
BILATERAL	480	1,632	2,765
DIREITA	1600	0,761	1,576

Em ambos os gráficos é possível perceber que tanto a análise dos coeficientes de ativação, quanto a análise dos valores de IL, não são suficientes para determinar a lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem. Por esta razão, se faz necessária a introdução de um novo método, que utiliza diferentes características ou descritores (*features*) dos valores de coeficientes de ativação (beta), para classificação da lateralidade. Este método é baseado no Aprendizado de Máquina da RNA MLP.

A Figura 12 mostra os resultados do teste de concordância obtidos pelo software estatístico SPSS.

Figura 12. Dados estatísticos referentes ao Teste de concordância Kappa obtidos pelo SPSS.

Tabulação cruzada IL * ANALISE_VISUAL

			ANALISE_VISUAL			Total
			BILATERAL	DIREITA	ESQUERDA	
IL	BILATERAL	Contagem	0	0	1	1
		% em IL	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% em ANALISE_VISUAL	0,0%	0,0%	2,9%	2,1%
	DIREITA	Contagem	2	7	13	22
		% em IL	9,1%	31,8%	59,1%	100,0%
		% em ANALISE_VISUAL	66,7%	70,0%	37,1%	45,8%
	ESQUERDA	Contagem	1	3	21	25
		% em IL	4,0%	12,0%	84,0%	100,0%
		% em ANALISE_VISUAL	33,3%	30,0%	60,0%	52,1%
Total	Contagem	3	10	35	48	
	% em IL	6,3%	20,8%	72,9%	100,0%	
	% em ANALISE_VISUAL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	,204	,111	1,820	,069
Nº de Casos Válidos		48			

a. Não assumindo a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

Fonte: IBM SPSS Statistics

Na Figura 12 é mostrado que o valor de Kappa é de 0,204. Este valor é considerado de baixa concordância, o que evidencia que o IL não pode ser utilizado como determinante na avaliação de lateralidade, quando comparado à interpretação visual do médico.

A seguir, são apresentados os dados de treinamento para as diferentes arquiteturas de RNAs. Foram testadas doze combinações de RNAs para determinar o melhor desempenho de acordo com os dados de treino, conforme a Tabela 8.

Tabela 8. Relação dos dados de treino das arquiteturas testadas na configuração da RNA MLP.

CONFIGURAÇÃO REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP									
ATIVACÃO	NEURÔN. CAMADA ESCOND.	SOLVER	α	Nº MÁX. INTERA.	RECALL	AUC	CA	F1	PRECISION
Identity	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,649	0,711	0,669	0,642
Identity	6	SGD	1	200	0,658	0,682	0,658	0,671	0,692
Identity	6	Adam	1	200	0,526	0,615	0,526	0,555	0,608
tanh	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,601	0,711	0,669	0,642
tanh	6	SGD	1	200	0,632	0,622	0,632	0,632	0,632
tanh	6	Adam	1	200	0,632	0,654	0,632	0,642	0,656
Logistic	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,591	0,711	0,669	0,642
Logistic	6	SGD	1	200	0,737	0,468	0,737	0,625	0,543
Logistic	6	Adam	1	200	0,711	0,672	0,711	0,646	0,618
ReLu	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,686	0,711	0,669	0,642
ReLu	6	SGD	1	200	0,658	0,584	0,658	0,612	0,578
ReLu	6	Adam	1	200	0,605	0,541	0,605	0,578	0,553

Os dados da Tabela 8 mostram valores de desempenho para os 12 testes realizados com a RNA. Os valores de α (alfa) foram determinados por meio de tentativa e erro (foram também testados valores de 0,0001 e 0,05, sendo o melhor desempenho verificado ao se usar $\alpha=1$). O *Recall* é a razão dos números de verdadeiros positivos e o número de falsos negativos (o que pode ser considerado o percentual de acerto da RNA, pois varia de 0 a 1), AUC (*Area Under ROC Curve*) é um escore de classificação de previsões armazenadas (a área sob a curva ROC), o CA (*Classification Accuracy*) é um escore de classificação de precisão, o F1 é uma medida F que pode ser interpretada como uma média ponderada da precisão e recordação (onde uma pontuação F1 atinge seu melhor valor em 1 e pior valor em 0), e o *Precision* é a precisão (Fonte: Orange.biolab.si). O valor de *Recall* se mostrou melhor em seis casos avaliados (em negrito na Tabela 8), ou seja, estas redes obtiveram percentual de acerto de 71,1% (em 5 casos) e 73,7% (em 1 caso). Dentre as RNAs treinadas, a função de ativação *Logistic* aparece nos casos com melhor

desempenho, assim como a solução de otimização de peso *L-BFGS-B*. Posteriormente, a arquitetura da RNA foi treinada com os dados de teste. Nos dados de teste, dos 10 sujeitos selecionados, 7 possuíam ativação à esquerda, 2 ativação à direita e 1 ativação bilateral.

Na análise dos resultados de teste destas RNAs, os valores que mostraram melhor desempenho foram os destacados na Tabela 9.

Tabela 9. Relação dos dados de teste das arquiteturas de RNA MLP.

CONFIGURAÇÃO REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP									
ATIVACÃO	NEURÔN. CAMADA ESCOND.	SOLVER	α	Nº MÁX. INTERA.	PERCENTUAL DE ACERTO	ACERTOS			
						ESQ	BIL	DIR	TOTAL
Identity	6	L-BFGS-B	1	200	90,0	7	0	2	9
Identity	6	SGD	1	200	70,0	6	0	1	7
Identity	6	Adam	1	200	60,0	5	0	1	6
tanh	6	L-BFGS-B	1	200	90,0	7	0	2	9
tanh	6	SGD	1	200	60,0	5	0	1	6
tanh	6	Adam	1	200	60,0	5	0	1	6
Logistic	6	L-BFGS-B	1	200	90,0	7	0	2	9
Logistic	6	SGD	1	200	70,0	7	0	0	7
Logistic	6	Adam	1	200	90,0	7	0	2	9
ReLu	6	L-BFGS-B	1	200	90,0	7	0	2	9
ReLu	6	SGD	1	200	60,0	6	0	0	6
ReLu	6	Adam	1	200	90,0	7	0	2	9

Os dados de teste mostram que, em 6 arquiteturas, há um total de acertos de 9 em 10 casos (valores em negrito na Tabela 9). A partir da análise destes acertos, foi escolhida uma arquitetura para testes com alteração de número de neurônios na camada escondida. Os valores de função de ativação com melhor percentual de acerto foram *Logistic* e *ReLu* e, portanto, ambas configurações foram treinadas com diferentes valores de neurônios na camada escondida. Os resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Dados de treino das arquiteturas selecionadas.

CONFIGURAÇÃO REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP									
ATIVACÃO	NEURÔN. CAMADA ESCOND.	SOLVER	α	Nº MÁX. INTERA.	RECALL	AUC	CA	F1	PRECISION
Logistic	3	L-BFGS-B	1	200	0,684	0,564	0,684	0,629	0,594
Logistic	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,591	0,711	0,669	0,642
Logistic	12	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,601	0,711	0,669	0,642
ReLu	3	L-BFGS-B	1	200	0,684	0,703	0,684	0,650	0,623
ReLu	6	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,686	0,711	0,669	0,642
ReLu	12	L-BFGS-B	1	200	0,711	0,611	0,711	0,669	0,642

Embora na Tabela 10 sejam mostrados os resultados de percentual de acertos e precisão da RNA, os dados gerados na etapa de testes (Tabela 11) mostra um desempenho quase idêntico entre as amostras.

Tabela 11. Relação dos dados de treino das arquiteturas testadas, na configuração de RNA MLP escolhida.

CONFIGURAÇÃO REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP									
ATIVACÃO	NEURÔNIOS NA CAMADA ESCONDIDA	AUC	F1	PRECISION	CA	RECALL	ACERTOS		
							ESQ.	BIL.	DIR.
Logistic	3	0,913	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2
Logistic	6	0,891	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2
Logistic	12	0,891	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2
ReLu	3	0,891	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2
ReLu	6	0,891	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2
ReLu	12	0,891	0,853	0,812	0,900	0,900	7	0	2

Os dados da Tabela 11 mostram que a alteração no número de neurônios da camada escondida não apresenta diferença no desempenho geral da rede. Entretanto, mesmo com todas as situações mostrando zero acertos na ativação bilateral, foi possível verificar alterações no percentual de acerto da RNA através da tabela de dados gerada pelo software após o teste. Na Tabela 12 são mostrados os valores que a RNA retornou após o teste dos dados, com a probabilidade associada a cada lateralidade.

Tabela 12. Desempenho das RNAs para cada lateralidade.

CONFIGURAÇÃO REDE NEURAL ARTIFICIAL MLP							
ATIVACÃO	NEURÔNIOS NA CAMADA ESCONDIDA	SOLVER	LATERALIDADE NOMINAL	SUGESTÃO DA RNA	PROBABILIDADES		
					ESQ.	BIL.	DIR.
Logistic	3	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,800	0,048	0,151
Logistic	6	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,800	0,036	0,162
Logistic	12	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,800	0,026	0,172
ReLu	3	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,879	0,003	0,117
ReLu	6	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,908	0,002	0,089
ReLu	12	L-BFGS-B	BILATERAL	ESQUERDA	0,916	0,004	0,078

Na Tabela 12 é possível ver que há uma pequena diferença entre os percentuais que determinam a lateralidade de um sujeito com ativação bilateral. Os melhores desempenhos entre os resultados acima são aqueles que atingiram um percentual maior de chance de ser lateralidade bilateral (em negrito).

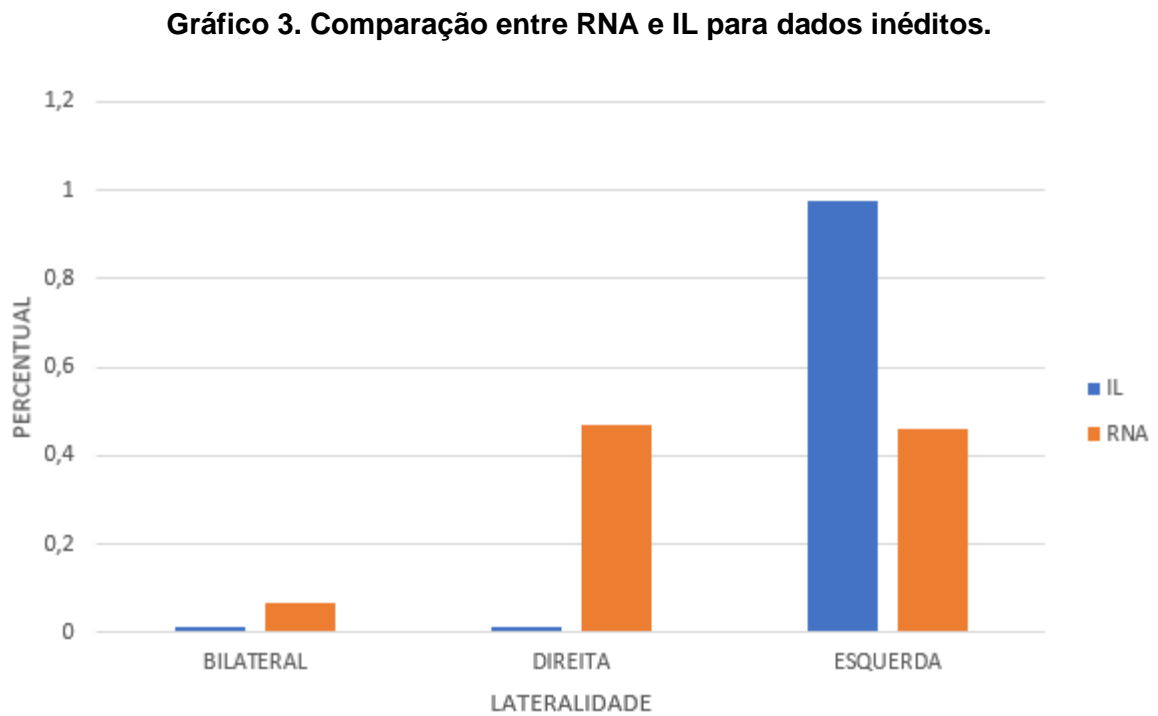
Entre as RNAs com as arquiteturas destacadas na Tabela 12, foi utilizada a de 6 neurônios na camada escondida para testar os dados inéditos (Logistic/L-BFGS-B). Os dados inéditos são compostos pelos 18 sujeitos que o médico neurorradiologista não conseguiu determinar a lateralidade através de análise visual. O resultado do teste da RNA para classificação dessas lateralidades foi comparado ao IL obtido pelo cálculo de voxels. Os resultados dos dados de treino para a RNA MLP foram os seguintes: AUC = 0,688; CA = 0,708; F1 = 0,684; Precision = 0,665 e Recall = 0,708. Os dados de teste são expostos na Tabela 13.

Tabela 13. Desempenho da RNA Logistic/L-BFGS-B com 6 neurônios na camada escondida, com dados inéditos.

SUJEITO	IL	RNA	RNA – PERCENTUAL PARA CADA LATERALIDADE		
			(BILATERAL)	(DIREITA)	(ESQUERDA)
1	DIREITA	ESQUERDA	0,042866261	0,375492492	0,581641247
2	ESQUERDA	ESQUERDA	0,0567555	0,27818415	0,665060349
3	DIREITA	DIREITA	0,045223487	0,54452597	0,410250543
4	ESQUERDA	DIREITA	0,04602952	0,533236115	0,420734365
5	ESQUERDA	DIREITA	0,048972646	0,766336796	0,184690557
6	DIREITA	ESQUERDA	0,042415836	0,064974168	0,892609996
7	DIREITA	ESQUERDA	0,022218046	0,036666714	0,94111524
8	ESQUERDA	DIREITA	0,041517411	0,601666927	0,356815661
9	ESQUERDA	ESQUERDA	0,011250273	0,013065059	0,975684667
10	DIREITA	ESQUERDA	0,023172822	0,043878564	0,932948614
11	DIREITA	ESQUERDA	0,029376411	0,052248889	0,918374701
12	ESQUERDA	ESQUERDA	0,07919068	0,33564072	0,585168601
13	DIREITA	ESQUERDA	0,014927521	0,016962169	0,96811031
14	ESQUERDA	ESQUERDA	0,010945786	0,01106947	0,977984744
15	ESQUERDA	ESQUERDA	0,033805762	0,188600433	0,777593806
16	ESQUERDA	DIREITA	0,066711433	0,470775484	0,462513082
17	ESQUERDA	ESQUERDA	0,061025393	0,447950928	0,491023679
18	DIREITA	ESQUERDA	0,007947868	0,010015141	0,982036991

Na Tabela 13 há dois sujeitos em destaque: 14 e 16. Estes sujeitos mostraram um exemplo de como ocorre a decisão da RNA na classificação da lateralidade hemisférica cerebral. No sujeito 14, há uma concordância entre as lateralidades sugeridas pela RNA e pelo IL (ambas esquerda). A RNA estipulou um percentual de 97,79% de chance de haver lateralidade à esquerda. No outro caso, do sujeito 16, há discordância entre as lateralidades. O IL sugere lateralidade à esquerda, enquanto a RNA sugere lateralidade à direita. Entretanto, é possível ver que o percentual sugerido pela RNA se comporta de maneira bem diferente. A RNA retornou um valor percentual de chance de ser lateralidade direita de 47,07%, enquanto sugere um percentual de 46,25% para lateralidade esquerda. Esse resultado mostra que a RNA atinge um limiar de indecisão entre as regiões, o que poderia caracterizar uma ativação bilateral com

ligeira ativação maior em um dos lados. O Gráfico 3 expõe os dois casos, para melhor visualização.



Na Figura 13 são expostos os dados obtidos por meio do teste de concordância Kappa, para a comparação entre IL e RNA no caso acima.

Figura 13. Dados estatísticos referentes ao Teste Kappa.**Tabulação cruzada IL * RNA**

			RNA		Total
			DIREITA	ESQUERDA	
IL	DIREITA	Contagem	1	7	8
		% em IL	12,5%	87,5%	100,0%
		% em RNA	20,0%	53,8%	44,4%
	ESQUERDA	Contagem	4	6	10
		% em IL	40,0%	60,0%	100,0%
		% em RNA	80,0%	46,2%	55,6%
Total	Contagem	5	13	18	
	% em IL	27,8%	72,2%	100,0%	
	% em RNA	100,0%	100,0%	100,0%	

Medidas Simétricas

		Valor	Erro Padronizado Assintótico ^a	T Aproximado ^b	Significância Aproximada
Medida de concordância	Kappa	-,286	,200	-1,294	,196
Nº de Casos Válidos		18			

a. Não assumindo a hipótese nula.

b. Uso de erro padrão assintótico considerando a hipótese nula.

Fonte: IBM SPSS Statistics

Na análise estatística mostrada, é possível ver que o valor de Kappa da Figura 13 (Kappa = -0,286) ficou bem abaixo do valor de Kappa da Figura 12 (Kappa = 0,204). Isso significa que a concordância da RNA com o IL no último teste foi bastante baixa em comparação à concordância do IL com a análise visual médica. Isso pode ser explicado pela dificuldade de a análise visual produzir um resultado nestes 18 sujeitos escolhidos.

Uma topografia de ativação bilateral pode causar dificuldades na análise, tanto na quantificação de voxels ativos através do cálculo de IL, quanto na interpretação visual de regiões de ativação (análise visual). Uma vez que não há um resultado nominal ou parâmetro que determine uma lateralidade “verdadeira”, a RNA traz uma

alternativa de análise, principalmente em casos em que a inspeção visual não é conclusiva.

6. CONCLUSÕES

Este trabalho buscou avaliar um método de classificação da lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem, utilizando dados de Ressonância Magnética funcional.

Os resultados mostraram que a RNA MLP tem potencial para ser um método auxiliar para classificação de lateralidade hemisférica cerebral em área de linguagem, podendo assim ajudar no diagnóstico de translocação de linguagem e no planejamento de ressecção cirúrgica em pacientes com lesões cerebrais. Para que a RNA MLP possa ter um desempenho mais confiável, é necessário que um maior número de dados provenientes dos equipamentos utilizados seja inserido no treinamento. Algumas das limitações deste trabalho foram o pequeno número de sujeitos de estudo em algumas classes e dados provenientes de apenas dois equipamentos. Assim, a configuração escolhida de RNA MLP foi ajustada para este conjunto de dados de RMf, não sendo adequada a sua utilização em outro grupo de dados, sem que haja novo treinamento.

Para que a RNA MLP retorne valores com maior percentual de acerto, são necessários mais dados de treino, assim como um maior número de sujeitos. Este estudo não abordou as variações provenientes do processo de aquisição da imagem e não-homogeneidades relacionadas a diferenças de campo magnético dos equipamentos.

O intuito desta dissertação foi desenvolver uma técnica que possa levar à criação de uma ferramenta computacional de uso clínico, na área de diagnóstico por imagem, em instituições hospitalares que utilizam exames de RMf. Os dados gerados pela RNA podem ser úteis para avaliar o percentual de chance de a lateralidade estar alocada em determinado hemisfério, de forma a facilitar o processo diagnóstico de classificação da lateralidade cerebral, principalmente em pacientes submetidos a cirurgias de retirada de lesões.

A continuidade do estudo pode levar a mais uma forma de quantificar as ativações cerebrais dos pacientes, visando complementar exames de RMf, principalmente em casos em que a lateralidade é de difícil classificação apenas por inspeção visual médica.

7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS

O Aprendizado de Máquina vem demonstrando seu auxílio ao diagnóstico de doenças, cada vez mais. Contudo para configurar um algoritmo com bom desempenho, que possa obter resultados satisfatórios, é necessária uma grande quantidade de dados de treino, que nem sempre estão disponíveis na Medicina. Além de uma grande disponibilidade de dados com alta qualidade da imagem e padronização dos protocolos de aquisição, também é necessário um alto processamento computacional, pois do contrário pode ficar inviável o treinamento de uma grande quantidade de dados.

Para trabalhos futuros, são sugeridas as seguintes etapas:

1. Aumentar a quantidade de dados e sujeitos;
2. Treinar a RNA com dados homogêneos em relação ao processo de aquisição (buscar uma menor variação decorrente do processamento das imagens);
3. Variar a arquitetura da RNA com o máximo possível de parâmetros, a fim de obter melhores comparações entre os desempenhos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADCOCK, J.; WISE, R.; OXBURY, J.; OXBURY, S.; et al. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. **NeuroImage**. Vol 18 (2003), pp.423-438.

ALBANEZ, Daniela de Oliveira. **Redes Neurais Artificiais Aplicadas à Segmentação de Imagens**. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Federal de Goiás. Programa de Pós-Graduação em Modelagem e Otimização. Catalão, 2017.

AMBROSIO, Paulo E. **Redes neurais artificiais no apoio ao diagnóstico diferencial de lesões intersticiais pulmonares**. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia. Ribeirão Preto, 2002.

ARDILA, A.; BERNAL, B.; ROSSELLI M. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. **Clinical Neuropsychology - Oxford University Press**. Vol. 31 (2016), pp.112-122.

BARROS, A.; MOCCELLIN, J. Análise da Flutuação do Gargalo em Flow Shop Permutacional com Tempos de Setup Assimétricos e Dependentes da Sequência. **Gestão & Produção**. Vol. 11 (2004), pp.101-108.

BENJAMIN, C.; WALSHAW, P.; HALE, K.; GAILLARD, W.; et al. Presurgical Language fMRI: Mapping of Six Critical Regions. **Human Brain Mapping**. Vol 38 (2017), pp. 4239-4255.

BINDER, J. R; FROST, J. A.; HAMMEKE, T.A.; COX, R. W.; RAO, S. M; PRIETO, T. Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, Vol 17, n. 1 (1997), pp. 353-362

BRANCO, P.; SEIXAS, D.; DEPREZ, S.; KOVACS, S. Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging for Language Preoperative Planning. **Frontiers in Human Neuroscience**. Vol 10, Nº 11 (2016).

BUCHWEITZ, A; MOTA, M. **Linguagem e Cognição – Processamento, aquisição e cérebro**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2015. 318 p.

BYRD, Richard H.; LU, Peihuang; NOCEDAL, Jorge; ZHU, Ciyou. A Limited Memory Algorithm for Bound Constrained Optimization, **SIAM Journal on Scientific Computing**, Vol 16 (1995), Nº 5, pp. 1190–1208, doi:10.1137/0916069.

COSMA, G.; ACAMPORA, G.; BROWN, D.; REES, R.; et al. Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model. **Plos One**. Vol 11, Nº 6 (2016).

COX, R. W. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. **Computers and Biomedical Research**, Vol. 29, pp. 162-173 (1996).

DEMSAR, J.; CURK, T.; ERJAVEC, A.; GORUP, C.; et al. Orange: Data Mining Toolbox in Python. **Journal of Machine Learning Research**, Vol. 14 (Aug, 2013), pp. 2349–2353.

DIEDERIK, Kingma; BA, Jimmy. Adam: A method for stochastic optimization. arXiv:1412.6980, 2014.

ESPER, Nathalia B. **Utilização de Métodos de Decomposição Empíricos no Pré-Processamento de Dados de Ressonância Magnética Funcional**. Dissertação de Mestrado apresentada à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. Porto Alegre, 2016.

FACELI, K.; LORENA, A.; GAMA, J.; CARVALHO, A. **Inteligência Artificial – uma abordagem de aprendizado de máquina**. Rio de Janeiro: LTC, 2011. 378 p.

FERNANDES, Fabiano. **Sistema Neuro-Fuzzy para Classificação de Calcificações em Mamogramas**. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Católica de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Gestão do Conhecimento e da Tecnologia da Informação. Brasília, 2007.

GAJAWADA, Sampath K. **The math behind Artificial Neural Networks**. Disponível em: <<https://towardsdatascience.com/the-heart-of-artificial-neural-networks-26627e8c03ba>> Acesso em: fev, 2020.

GAZIT, T.; ANDELMAN, F.; GLIKMANN-JOHNSTON, Y.; GONEN, T.; et al. Probabilistic Machine Learning for the evaluation of presurgical language dominance. **Journal of Neurosurgery**. Vol. 125 (2016), pp. 481-493.

GIL, Victor; GERALDES, Carlos. **Ressonância Magnética Nuclear – Fundamentos, métodos e aplicações**. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. 1012 p.

HAYKIN, Simon. **Redes Neurais: princípios e prática**. 2 ed. Porto Alegre: Bookman, 2003. 898 p.

HELEGDA, Lara. **Análise da associação entre interleucina-6 e doença cardiovascular e a busca de um modelo em redes neurais artificiais para identificação de risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica**. Tese de Doutorado apresentada à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Porto Alegre, 2014.

HOU, B.; BHATIA, S.; CARPENTER, J. Quantitative comparisons on hand motor functional areas determined by resting state and task BOLD fMRI and anatomical MRI for pre-surgical planning of patients with brain tumors. **NeuroImage: Clinical**. Vol 11 (2016), pp.378-387.

HOLSBACH, N.; FLOGLIATTO, F.; ANZANELLO, M. Método de mineração de dados para identificação de cancer de mama baseado na seleção de variáveis. **Ciência & Saúde Coletiva**. 19(4):1295-1304, 2014.

HUETTEL, Scott A.; SONG, Allen W.; McCARTHY, Gregory. **Functional Magnetic Resonance Imaging**. Massachusetts: 2004. 502 p.

JIANG, F.; JIANG, Y.; ZHI, H.; DONG, Y.; et al. Artificial intelligence in healthcare: past, presente and future. **Stroke and Vascular Neurology**. Vol. 2 (2017), pp.230-243.

KAVZOGLU, T. Increasing the accuracy of neural network classification using refined training data. **Environmental Modelling Software**. Vol 24, Nº 7 (2009), pp.850-858.

KOSLA, K.; PFAJFER, L.; BRYZSEWSKI, B.; JASKOLSKI D.; et al. Functional rearrangement of language areas in patients with tumors of the central nervous system using functional magnetic resonance imaging. **Polish Journal of Radiology**. Vol. 77, Nº 3 (2012), pp. 39-45.

KUNDU, B.; PENWARDEN, A.; WOOD, J.; GALLAGHER, T.; et al. Association of functional magnetic resonance imaging índices with postoperative language outcomes in patients with primary brain tumors. **Neurosurgical Focus**. Vol. 34, Nº 4 (2013).

MAZZOLA, A. Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**. Vol. 3, Nº 1 (2009), pp.117-129.

NADKARNI, T.; ANDREOLI, M.; NAIR, V.; YIN, P.; et al. Usage of fMRI for pre-surgical planning in brain tumor and vascular lesion patients: Task and statistical threshold effects on language lateralization. **NeuroImage: Clinical**. Vol. 7 (2015), pp.415-423.

NIELSEN, M. **Neural Networks and Deep Learning** (e-book). Determination Press, 2015.

NORRELGEN, F.; LILJA, A.; INGVAR, M.; AMARK, P.; et al. Presurgical language lateralization assessment by fMRI and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy. **NeuroImage: Clinical**. Vol. 7 (2015), pp.230-239.

ORANGE DATA MINING (site). **Neural Network**, 2015. Disponível em: <<http://docs.biolab.si/3/visual-programming/widgets/model/neuralnetwork.html>>. Acesso em: 26 janeiro 2020.

PARTOVI, S.; JACOBI, B.; RAPPS, N.; ZIPP, L.; et al. Clinical Standardized fMRI Reveals Altered Language Lateralization in Patients with Brain Tumor. **Journal of Neuroradiology**. Vol. 33 (2012), pp. 2151-57.

PRATOLA, C.; FRATE, F.; LICCIARDI, G.; Characterizing land cover from x-band cosmo sky-med images by neural networks. **Urban Remote Sensing Event**. Vol. 24, N° 7 (2011), pp.49-52

SEGHIER, Mohamed. Laterality index in functional MRI: methodological issues. **Magnetic Resonance Imaging**. Vol 26 (2008), pp.594-601.

SLAVKOVSKY, P.; UHLIAR, R. The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2003 to Paul C. Lauterbur, Peter Mansfield for magnetic resonance imaging. **Bratislava Medical Journal**. Vol 105 (7-8), pp.245-9.

SONG, X.; CHEN, N. A Unified Machine Learning Method for Task-related and Resting State fMRI data Analysis. **36º Conferência Internacional Anual de Engenharia IEEE**. 2014, pp.6426-6429.

SUNAERT, S. Presurgical planning for tumor resectioning. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. Vol 23, N° 6 (2006), pp.887-905.

TADDY, Matt. Stochastic Gradient Descent. **Business Data Science: Combining Machine Learning and Economics to Optimize, Automate, and Accelerate Business Decisions**. New York: McGraw-Hill. pp. 303–307, 2019.

TRAMBAIOLLI, L.; LORENA, A.; Silva, F.; ANGHINAH, R. Uso de Aprendizado de Máquina no Auxílio ao Diagnóstico de Alzheimer. REIC. **Revista Eletrônica de Iniciação Científica (Online)**. Vol III (2009), p. 1-15.

TOSATTI, M.; GALVÃO FILHO, J.; FORBECK, F.; FONSECA, A.; et al. Algoritmo híbrido genético-fuzzy aplicado em câncer de próstata. **Revista Eletrônica Hífen**. Vol 32, N° 62 (2008).

VIEIRA, A.; CAMINHA, F.; COSTA, R.; VENDRUSCULO, T. **Uma aplicação de Redes Neurais para diagnóstico da probabilidade de sobrevivência a Hepatite.** Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2003.

WEINER, M.; VEITCH, D.; AISEN, P.; BECKETT, L.; et al. Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. **Alzheimer's & Dementia.** Vol. 13 (2017), pp. e1-e85.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br