

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FEI
MICHEL PEREIRA FERNANDES

**UM ESTUDO SOBRE PREDIÇÃO
DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR MEIO
DA CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA DE
IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
ESTRUTURAL DO ENCÉFALO**

São Bernardo do Campo
2011

MICHEL PEREIRA FERNANDES

**UM ESTUDO SOBRE PREDIÇÃO
DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR MEIO
DA CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA DE
IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
ESTRUTURAL DO ENCÉFALO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro
Universitário da FEI, como parte dos requisitos
necessários para obtenção do título de mestre em
Engenharia Elétrica, sob orientação do Prof. Dr.
Carlos Eduardo Thomaz.

São Bernardo do Campo
2011

Fernandes, Michel Pereira

Um estudo sobre predição da doença de Alzheimer por meio da classificação estatística de imagens por ressonância magnética estrutural do encéfalo / Michel Pereira Fernandes. São Bernardo do Campo, 2011. 106 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário da FEI.
Orientador: Prof. Carlos Eduardo Thomaz

1. Mapeamento Estatístico Univariado. 2. Mapeamento Estatístico Multivariado. 3. Classificação Multivariada. 4. Imagem por Ressonância Magnética. 5. Transtorno Cognitivo Leve. 6. Doença de Alzheimer. 7. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). I. Thomaz, Carlos Eduardo, orient. II. Título.

CDU 001.8



APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO ATA DA BANCA JULGADORA

PGE- 10

Centro Universitário da FEI

Programa de Mestrado de Engenharia Elétrica

Aluno: Michel Pereira Fernandes

Matrícula: 1091131

Título do Trabalho: **Um estudo sobre predição da doença de Alzheimer por meio da classificação estatística de imagens por ressonância magnética estrutural do encéfalo.**

Área de Concentração: Inteligência Artificial Aplicada à Automação

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Data da realização da defesa: 24 / agosto / 2011

A Banca Julgadora abaixo-assinada atribuiu ao candidato o seguinte:

APROVADO

REPROVADO

São Bernardo do Campo, 24, 08, 2011.

MEMBROS DA BANCA JULGADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Ass.: _____

Prof. Dr. Agenor de Toledo Fleury

Ass.: _____

Profª. Drª. Ana Carolina Lorena

Ass.: _____

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

**ENDOSSO DO ORIENTADOR APÓS A INCLUSÃO DAS
RECOMENDAÇÕES DA BANCA EXAMINADORA**

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

À minha esposa, meus pais e meu irmão.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por permitir conseguir ter as condições necessárias para concluir mais esta etapa em minha jornada acadêmica. A minha esposa, principal alicerce de minha família, que soube compreender os momentos mais críticos deste trabalho, me incentivado sempre a continuar e seguir até o fim. Aos meus pais e ao meu irmão por terem me ajudado a seguir em meu caminho não importando o tamanho dos desafios.

Ao meu orientador Dr. Carlos Eduardo Thomaz agradeço aos conselhos e principalmente aos incentivos. Lições que aprendi e que multiplicarei em minha vida profissional e em meu caminho acadêmico. Aos demais professores do programa de mestrado da FEI agradeço pelo convívio, paciência e missão cumprida, representado por este trabalho final. Expresso meu profundo agradecimento ao Dr. João Ricardo Sato, que realizou uma ajuda fundamental para o êxito de todos os experimentos deste trabalho desde a fase de qualificação, onde suas considerações auxiliaram na conclusão deste trabalho. De forma semelhante, agradeço ao Dr. Geraldo Busatto Filho, suas considerações foram indispensáveis para validar grande parte deste trabalho. Ao Luciano Sanchez por sua colaboração irrestrita do início ao fim. Aos meus amigos que formei na turma do mestrado pelos momentos de estudo, pelos trabalhos em equipe e principalmente pelas críticas recebidas durante o curso. Ao meu colega Ms. Albert da Costa Xavier que me ensinou os primeiros passos na plataforma Latex.

Ao projeto ADNI pela disponibilidade do banco de imagens bem como as informações clínicas utilizada neste trabalho.

*”A única possibilidade de
descobrir os limites do possível
é aventurar-se um pouco além deles,
para o impossível.”
Arthur C. Clarke*

Resumo

O aumento da expectativa de vida da população, resultado do avanço da sociedade em diversas áreas, principalmente na área da saúde, ocasionou o aparecimento de novas enfermidades, como a demência, atingindo grande parte da população idosa. Dentre os casos de demência, 25% evoluem para a Doença de Alzheimer (DA). A DA é caracterizada pelo comprometimento de funções cognitivas ligadas a memória, por essa razão à medida que a doença avança mais severos são os efeitos sobre o paciente. Atualmente a DA não tem cura. O desafio dos especialistas é a antecipação do diagnóstico para o início do tratamento cada vez mais cedo. Uma das estratégias de identificação antecipada da DA é por meio da identificação dos casos do Transtorno Cognitivo Leve (TCL). O TCL representa um estágio de pré-demência, entre o envelhecimento natural e a demência. Sua característica marcante é o alto grau de conversão para a DA, representado por mais da metade do total de pacientes. Identificar nos casos do TCL quais converterão para DA é o principal objetivo deste trabalho. Para alcançar este objetivo é proposto o uso de ferramentas de automação computacional que permitem avaliar as informações extraídas das imagens por ressonância magnética, além da correlação das causas e seus efeitos. Tais resultados são difíceis de serem alcançados por análises clínicas devido à grande dimensionalidade dos dados. Os métodos computacionais mais recentes são baseados em análises univariada e multivariada. Por meio dessas análises são obtidos mapas estatísticos que permitem investigar as principais diferenças presentes nos tecidos cerebrais e correlacionar a evolução clínica com seus efeitos. De forma adicional, é explorado e validado, por meio de um classificador multivariado, quais pacientes com TCL poderão evoluir para a DA. Foram analisadas cerca de 720 imagens médicas para os experimentos executados. Os resultados mostram que a metodologia empregada é promissora para a predição dos casos de TCL, confirmados clinicamente, com até 4 anos de antecedência. Todas as análises foram realizadas utilizando-se a base de dados de referência internacional na literatura acadêmica, denominada ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*).

Palavras-chave: modelo univariado; mapeamento estatístico univariado; modelo multivariado; mapeamento estatístico multivariado; classificação multivariada; imagem por ressonância magnética; Transtorno Cognitivo Leve; TCL; Doença de Alzheimer; DA; ADNI.

Abstract

The increased life expectancy of the population, result of society's development in many areas, especially in health, led to the emergence of new diseases such as dementia, affecting mostly the elderly population. Among the cases of dementia, 25% progress to Alzheimer's Disease (AD). AD is characterized by impairment of cognitive functions linked to memory, and consequently as the disease progresses more severe are the effects to the patient. Currently, the DA has no cure. The challenge for the experts is the anticipation of diagnosis to an early initiation of therapy. One of the strategies for early identification of AD is by identifying cases of Mild Cognitive Impairment (MCI). MCI is a pre-dementia stage, between the natural aging and dementia. Its important characteristic is the high degree of conversion to AD, represented by more than a half of all patients. To identify which cases of MCI converts to AD is the main goal of this study. To achieve this goal we propose the use of computer automation frameworks for assessing the information extracted from magnetic resonance images with greater detail, further analyzing the correlation of causes and effects. These results are difficult to be achieved by medical expert tests because of the high dimensionality of the data involved. The most recent computer methods are based on univariate and multivariate analyzes. Using these methods it was possible to obtain statistical maps that allow us to assess the main differences present in brain tissue and to correlate with their clinical effects. Additionally we have explored a multivariate classifier and validated which patients with MCI will progress to AD regarding the discriminant features extracted by the classifier. We have carried out experiments including 720 magnetic resonance images. Our results have showed that the methodology is promising for the prediction of MCI, where in some cases the prediction, confirmed clinically, has been made 4 years in advance. All experiments have been performed using the international database available from the ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), a reference in the academic literature.

Keywords: univariate model; univariate statistical mapping; multivariate model; multivariate statistical mapping; multivariate classification; magnetic resonance imaging; MRI; mild cognitive impairment; MCI; Alzheimer Disease; DA; ADNI;

Sumário

1	Introdução	7
1.1	Objetivos geral e específicos	9
1.2	Organização do Trabalho	10
2	Revisão Bibliográfica	12
2.1	Aspectos Básicos sobre Imagens de Ressonância Magnética	12
2.2	O TCL, envelhecimento natural e evolução	15
2.2.1	Diagnóstico Clínico	17
2.2.2	Tratamento Clínico	21
2.3	A DA, definições e resumo histórico	22
2.3.1	Diagnóstico Clínico	27
2.3.2	Tratamento Clínico	36
2.4	Considerações Complementares	36
3	Métodos	38
3.1	Evolução em Computação de Imagens Médicas por RM	38
3.1.1	Introdução	38
3.1.2	Cronologia	39
3.2	Pré-Processamento de Imagens	44
3.2.1	Normalização Espacial	44
3.2.2	Segmentação	45
3.2.3	Suavização	48
3.3	Modelo Estatístico Massivamente Univariado	49
3.3.1	Teste de Hipóteses	49
3.4	Modelo Estatístico Multivariado	51
3.4.1	Máquinas de Vetores Suporte para Classificação Linear	51

<i>SUMÁRIO</i>	2
3.4.2 Projeção de Hiperplano para Predição de Modelo Classificatório . . .	54
3.4.3 Classificador Multivariado	55
4 Experimentos e Resultados	57
4.1 Base de Dados Internacional ADNI	57
4.2 Mapeamento Visual das Diferenças Univariadas Estatisticamente Relevantes	60
4.3 Mapeamento e Classificação do Modelo Estatístico Multivariado	64
4.3.1 Mapeamento Visual das Diferenças Multivariadas Estatisticamente Relevantes	64
4.3.2 Classificação Estatística Multivariada	70
4.4 Projeção de Amostras e Predição da Classificação	73
5 Conclusão	84
5.1 Trabalhos Futuros	86
Referências	98
Glossário	99

Lista de Figuras

1.1	Custo da demência mundial comparado às receitas das grandes empresas	8
1.2	Custo da demência mundial comparado às economias de países	8
2.1	Equipamento para aquisição de imagem por RM	13
2.2	Exemplos de imagens de RM do tipo T2, T1 e DP respectivamente	15
2.3	Linha do tempo e as evoluções para TCL e DA	16
2.4	Heterogeneidade do TCL	18
2.5	Atrofia do hipocampo em um paciente clinicamente com DA provável	30
2.6	Atrofia cerebral na DA	31
2.7	Placas amilóides corticais e emaranhados neurofibrilares	32
2.8	Representação da comparação de neurônios saudáveis e afetados pela DA	33
3.1	Fluxograma do processo de pré-processamento de imagens médicas.	44
3.2	Processo de normalização espacial.	45
3.3	Mapas de probabilidade <i>a priori</i> de tecido de substância branca, substância cinzenta e líquido.	46
3.4	Imagem médica segmentada em substância branca.	47
3.5	Imagem médica segmentada em substância cinzenta.	47
3.6	Imagem médica segmentada em líquido.	47
3.7	Imagem médica segmentada em substância cinzenta e suavizada.	48
3.8	Fluxo das etapas envolvidas na análise massivamente univariada.	51
3.9	Representação da separação linear de hiperplano utilizando o SVM.	52
3.10	Representação da projeção de amostra em hiperplanos previamente treinados no modelo de classificação SVM (MOURÃO-MIRANDA et al., 2006).	54
3.11	Fluxo das etapas envolvidas na classificação multivariada.	55

4.1	Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. DA versus controles.	61
4.2	Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. TCL versus controles.	62
4.3	Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. Regiões de mútua semelhança relevante, DA em vermelho, TCL em azul e regiões mútuas em lilás (adição das cores azul e vermelha).	63
4.4	Histograma de discriminância de <i>voxel</i> do mapa estatístico multivariado para o grupo DA versus controles. As regiões destacadas representam 5% de maior intensidade em módulo.	65
4.5	Histograma de discriminância de <i>voxel</i> do mapa estatístico multivariado para o grupo DA versus TCL. As regiões destacadas representam 5% de maior intensidade em módulo.	66
4.6	Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. DA versus controles.	67
4.7	Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. TCL versus controles.	68
4.8	Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. Regiões de mútua semelhança relevante, DA em vermelho, TCL em azul e regiões mútuas em lilás (adição das cores azul e vermelha).	69
4.9	Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e DA (negativos no eixo x).	71
4.10	Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e TCL (negativos no eixo x).	72
4.11	Etapas utilizadas no processo de predição de pacientes com TCL para con- versão ou não da DA	73
4.12	Gráfico radial de projeção da evolução do grupo de pacientes DA. DA valores negativos e controle valores positivos	75
4.13	Gráfico radial de projeção da evolução do grupo de pacientes TCL. DA valores negativos e controle valores positivos.	76

- 4.14 Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e DA (negativos no eixo x) com pacientes projetados de TCL considerando apenas os resultados da primeira aquisição. 77
- 4.17 Gráfico de projeção dos grupos controle, DA e TCL junto ao resultado do teste de cognição Mini Mental (classificação no eixo x e resultado do Mini Mental no eixo y) 78
- 4.15 Gráfico radial do resultado do teste de cognição Mini Mental (MMSE) para cada visita de aquisição de imagem de pacientes com DA. 79
- 4.16 Gráfico radial do resultado do teste de cognição Mini Mental (MMSE) para cada visita de aquisição de imagem de pacientes com TCL. 80
- 5.1 Gráfico de projeção do grupo TCL baseado no treinamento em controles versus DA e controles versus TCL (valores negativos indicam características de TCL ou DA e valores positivos indicam características de controle) . . . 86

Lista de Tabelas

1.1	Evolução da DA com a idade	9
2.1	Critério NINCDS-ARDA	28
4.1	Quadro com dados de conjuntos de imagem por RM disponíveis para a pesquisa	59
4.2	Quadro explicativo para o conceito de avaliação dos resultados pelo sistema classificador	70
4.3	Quadro com os principais indicadores de desempenho do processo de classificação multivariado utilizando o SVM	71
4.4	Quadro com dados de desempenho do modelo estatístico multivariado comparando com os efeitos nos testes de cognição clínico	81
4.5	Quadro com dados de desempenho do modelo estatístico multivariado comparando com os efeitos nos testes de cognição clínico	81
4.6	Tabela com a classificação baseada em navegação de hiperplano dos casos de TCL no hiperplano de DA, comparando os casos de conversão confirmada pelo ADNI.	82

Capítulo 1

Introdução

O avanço da sociedade nas áreas de saneamento, medicina, educação, alimentação dentre outras áreas, está ocasionando um crescimento acelerado da população idosa no mundo, aumentando a expectativa de vida das pessoas.

No Brasil, em 1900, segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹), a expectativa de vida ao nascer do brasileiro era de 33,7 anos. Já em 2010 essa expectativa passou para 73,4 anos e a projeção para 2041 é de 80,09 anos. Em função destes dados apontarem para uma população idosa em grande número, Orestes e Jorge (FORLENZA; ALMEIDA, 2006) mostraram que a área dos transtornos neurológicos que estão associados ao envelhecimento representa um campo de grande importância para a saúde pública nacional, especialmente sobre os custos envolvidos na assistência das doenças.

Devido a esta alta incidência dos casos de demência, os custos para atender a doença cresce a cada ano. Comparativamente, esses custos se equivalem, se fosse uma empresa, à maior empresa do mundo em termos da receita anual, a frente da Walmart (414 bilhões de dólares) e da Exxon Mobil (311 bilhões de dólares). Se a doença fosse um país seria a décima oitava economia mundial ficando entre a Turquia e a Indonésia. Estima-se que os custos para o ano de 2010 tenham sido de 604 bilhões de dólares (Figura 1.1 e Figura 1.2).

¹http://www.ibge.gov.br/series_estatisticas/exibedados.php?idnivel=BR&idserie=POP321

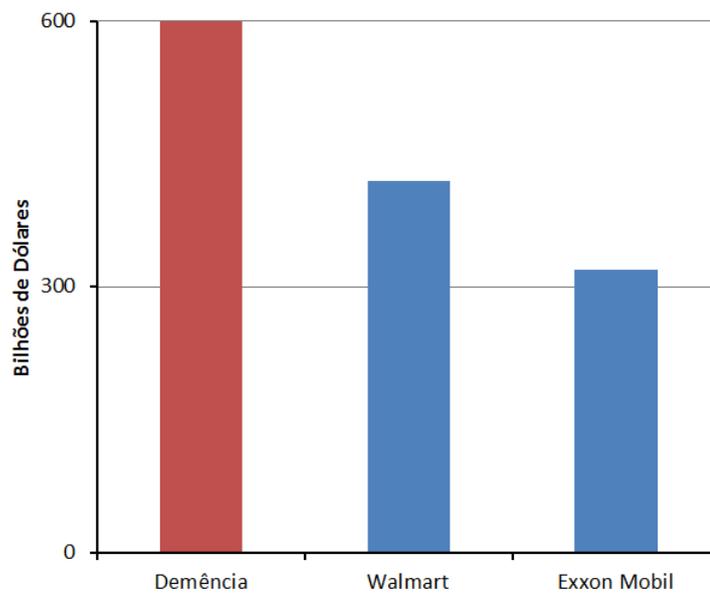


Figura 1.1: Custo da demência comparado às receitas das grandes empresas. Fonte: Adaptado de *World Alzheimer Report 2010 Alzheimer's Disease International*.

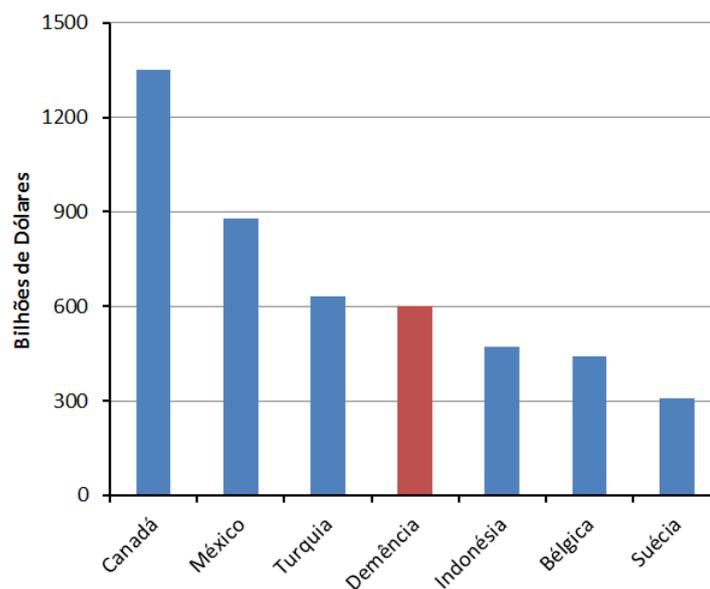


Figura 1.2: Custo da demência mundial comparado às economias de países. Fonte: Adaptado de *World Alzheimer Report 2010 Alzheimer's Disease International*.

Embora os países desenvolvidos tenham a maior quantidade de pacientes com transtornos neurológicos, seu custo em relação ao PIB (Produto Interno Produto) é menor do que os países em desenvolvimento quando ponderado pela quantidade de pacientes. Por exemplo, o custo da demência para a América do Norte representa 1,06% do PIB (com 4,3 milhões de pacientes) enquanto que na América do Sul tem-se 1,02% (com 0,6 milhões de pacientes), segundo o *World Alzheimer Report 2010 Alzheimer's Disease International*.

Esses números mostram o grande impacto na economia para os países em desenvolvimento com o avanço da demência.

Além disso, é verificado que dentre as doenças relacionadas a transtornos neurológicos e a idade avançada, a Doença de Alzheimer (DA) é a que mais prevalece. A medida que a idade avança, a proporção de casos de demência que evolui para DA é cada vez maior, chegando a responder pela quarta parte de todas as demências quando a pessoa acometida tem 85 anos ou mais, conforme ilustrado na Tabela 1.

Idade	Demência	DA
65 anos ou mais	5% a 8%	3% a 4%
75 anos ou mais	12% a 20%	Em torno de 10%
85 anos ou mais	25% a 50%	Em torno de 25%

Tabela 1.1:
Evolução da DA com a idade.
Fonte: (FORLENZA; ALMEIDA, 2006)

A dificuldade de diagnóstico precoce da DA é o maior desafio da doença, uma vez que se sua identificação for muito tardia o tratamento não poderá contribuir muito para a desaceleração da doença, já que ela ainda não tem cura. O ideal é que ela seja detectada precocemente para que o início dos tratamentos seja realizado o quanto antes.

Uma das estratégias de se antecipar o diagnóstico da DA é identificar sinais que indiquem o início da demência. Uma linha de pesquisa neste sentido é o estudo do Transtorno Cognitivo Leve (TCL) ou também conhecido como *Mild Cognitive Impairment* (MCI), que é um estágio inicial de demência, onde se verificou que a maioria dos pacientes com este transtorno evolui para DA ao longo dos anos.

1.1 Objetivos geral e específicos

O objetivo geral deste trabalho é a realização de um estudo estatístico sobre predição de DA utilizando as informações discriminantes extraídas de imagens médicas de ressonância magnética do cérebro humano. As informações extraídas das imagens correspondem ao ponto de vista anatômico e não clínico.

Por meio dos conjuntos de imagens médicas de grupos de pacientes previamente categorizados clinicamente será utilizado um arcabouço computacional onde se pretende verificar a classificação dos três grupos de pacientes utilizados nesta pesquisa (DA, TCL e

controle). Primeiramente as imagens passarão por um processo de preparação conhecido como pré-processamento cujo objetivo principal é extrair a informação de interesse de cada imagem e tornar todas as imagens padronizadas para permitir a comparação entre todas elas em uma mesma análise. Posteriormente, na fase de classificação, será determinado o quão distante uma certa imagem estará dentre os grupos analisados. O maior interesse da pesquisa é promover um melhor direcionamento para os casos onde o diagnóstico não é trivial, ou seja, os casos intermediários. Em conjunto também será realizado o mapeamento estatístico das regiões cerebrais mais discriminantes. Este mapeamento tem a finalidade de apontar as principais estruturas cerebrais afetadas pelas enfermidades e evidenciar as regiões de comum relevância entre os grupos estudados.

Este trabalho, além de classificar, deverá validar se o modelo adotado está correto por meio dos dados de acompanhamento clínico disponíveis no banco de dados utilizado. Portanto, pretende-se avaliar o desempenho do classificador para os indivíduos com acompanhamento. A validação do modelo será importante, pois os casos de classificação intermediária poderão ter uma nova análise quando for realizado o sistema de predição. Além disso será possível confirmar os casos de conversão de pacientes com TCL para DA do modelo utilizado por meio das informações clínicas disponíveis.

Especificamente, será utilizada a ferramenta computacional SPM (FRISTON et al., 1995) para as etapas de pré-processamento, que incluirão a padronização das imagens, segmentação dos tecidos de interesse e suavização das informações. Essas etapas preparatórias são necessárias para as análises estatísticas utilizadas. Dentre os métodos de análise estatística multivariada, será investigado o método SVM de classificação e mapeamento para comparação das estruturas cerebrais tanto para a separação dos grupos analisados bem como para o modelo preditor. Os modelos multivariados têm sido utilizados nos últimos 5 anos (SUN et al., 2007; TEIPEL et al., 2007; KLOPPEL et al., 2008; SPULBER et al., 2008; PLANT et al., 2010; CUINGNET et al., 2011) e seus resultados oferecem boas perspectivas.

1.2 Organização do Trabalho

O trabalho está estruturado em 5 capítulos. O próximo capítulo apresenta uma revisão bibliográfica abordando uma introdução sobre os aspectos básicos a respeito da aquisição de imagens por ressonância magnética. Também será explicado as principais

características sobre a DA e o TCL, como diagnóstico clínico, biomarcadores, uso de neuroimagem além de expor os principais tratamentos para cada doença. No capítulo 3, será abordado os métodos utilizados neste trabalho, que inclui um estudo cronológico sobre o que está sendo utilizado nestes últimos anos para auxiliar no tratamento e classificação de imagens médicas, sobretudo nas enfermidades da DA e TCL além do estudo aprofundado dos processos de pré-processamento de imagens e dos modelos estatísticos univariado e multivariado utilizados. No capítulo 4, serão descritos a base de dados investigada no trabalho, os experimentos realizados e seus resultados. Por fim, no capítulo 5, será apresentada a conclusão bem como o direcionamento para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Este capítulo tem por objetivo descrever os aspectos básicos sobre imagens por ressonância magnética e os aspectos relevantes das doenças estudadas. Serão explicados os conceitos mais importantes do TCL, que constitui o principal estágio predecessor da DA, além de detalhar as principais características a cerca da DA.

2.1 Aspectos Básicos sobre Imagens de Ressonância Magnética

Muitas áreas médicas têm sido beneficiadas com o avanço tecnológico das técnicas de neuroimagem nos últimos anos, sobretudo por serem cada vez menos intrusivas e não produzirem efeitos colaterais. Além disso, evidencia-se um número maior de informações conforme a tecnologia dos equipamentos avança, o que tem permitido o estudo dos tecidos *in vivo* com um maior detalhamento de informações e a realização de investigações preventivas de acompanhamento.

Com a utilização dos exames de imagem por Ressonância Magnética (RM) foi possível o diagnóstico de diversas doenças por meio da análise das imagens geradas. Como esta técnica utilizada no exame não utiliza radiações nocivas, seu uso corriqueiro não produz qualquer tipo de prejuízo ao paciente e é recomendável para o acompanhamento repetitivo de doenças progressivas como, por exemplo, as demências cerebrais (AMARO; YAMASHITA, 2001).

Hoje em dia, os equipamentos de RM têm em sua grande maioria o formato semelhante a de um cubo com comprimento de 3 m, por 2 m de largura, e 2 m de altura, com um tubo interno que atravessa o magneto da parte dianteira até a parte traseira, no

qual o paciente deve ficar posicionado durante o exame (MASON et al., 2001), conforme ilustrado na Figura 2.2.



Figura 2.1: Equipamento para aquisição de imagem por RM. (Fonte: <http://health.howstuffworks.com/medicine/tests-treatment/mri.htm> Acessado em 06/03/2010)

A técnica de RM é baseada essencialmente no magnetismo do núcleo do átomo de hidrogênio devido ao seu núcleo ser o menor existente, tendo em sua composição apenas um próton. Este próton por sua vez, carregado positivamente, tem um movimento giratório em torno do próprio eixo que gera um campo magnético de pequena intensidade. A escolha do uso do átomo de hidrogênio para a composição da imagem por RM é em razão, principalmente, por ser o átomo em maior quantidade em organismos biológicos devido ao acúmulo de água e também pelo campo magnético do núcleo do hidrogênio, que é maior dentre os demais átomos. Na ausência de campo magnético exterior, o *spin* magnético dos núcleos dos prótons tem direção diferente, o que resulta na soma vetorial de todos eles ser nula (OTADUY; LEITE, 2004).

A obtenção de um sinal de RM consiste em colocar o paciente a ser examinado imerso em um campo magnético muito alto da ordem de 0,2 T a 3,0 T (Tesla), dependendo do aparelho e de que nível de detalhamento se deseja extrair. Este campo magnético, chamado de campo magnético externo, é gerado pela corrente elétrica proveniente de um supercondutor no magneto. Para manter suas características de supercondução é necessário mantê-lo em temperatura controlada muito baixa, da ordem de até 4 K. Geralmente se obtém o controle desta temperatura com o uso de substância refrigerante, como

o hélio líquido. O campo magnético é maior e mais homogêneo no centro do magneto, onde o paciente será posicionado (OTADUY; LEITE, 2004; MASON et al., 2001). Os *spins* magnéticos, após receberem o efeito do campo magnético externo, orientam-se em paralelo ou anti-paralelo, o que corresponde a níveis energéticos diferentes. Os *spins* magnéticos anti-paralelos necessitam de mais energia do que os paralelos. Por isso, no estado de equilíbrio, temos um pequeno excesso de *spins* magnéticos em paralelo ao campo magnético. O resultado é que a soma vetorial de todos os *spins* magnéticos é diferente de nulo, ou seja, temos uma magnetização total em paralelo ao campo magnético externo. Os *spins* magnéticos começam a fazer um movimento de precessão em torno do campo magnético externo, com uma frequência determinada de Larmor que é proporcional a intensidade do campo magnético externo e a constante giromagnética de cada núcleo. A frequência do hidrogênio em um campo magnético externo de 1,5 T é de aproximadamente de 63 MHz (OTADUY; LEITE, 2004; AMARO; YAMASHITA, 2001).

Apesar de existir uma magnetização não nula ainda não é possível realizar a medição por que é necessário deslocar a magnetização para um eixo perpendicular ao campo magnético externo transversal. Com o efeito da ressonância, transpomos a magnetização do eixo longitudinal ao eixo transversal por meio de uma onda de radiofrequência (RF) eletromagnética de mesma frequência com campo magnético do magneto, perpendicular ao campo magnético externo. Desta forma temos o cancelamento do campo magnético externo e somente a influência do campo magnético do magneto (OTADUY; LEITE, 2004).

Depois da transposição da magnetização para o eixo transversal, é removido o efeito da onda de RF e é iniciada a medição. A leitura da medição é obtida pela tensão elétrica induzida pelo movimento de precessão da magnetização transversal em torno ao campo magnético externo, conhecido por Decaimento de Indução Livre (DIL). A tensão elétrica do DIL diminui ao longo do tempo devido ao processo do relaxamento para restabelecimento do equilíbrio magnético inicial, onde há o relaxamento longitudinal e o relaxamento transversal, descritos respectivamente pelas constantes de tempo T1 e T2. Quanto maior essas constantes, maior o tempo de relaxamento. A constante T2 é sempre menor ou igual a constante T1, pois a magnetização transversal decresce mais rapidamente do que a magnetização longitudinal, que demora para retornar ao estado de equilíbrio inicial. Os valores das constantes de T1 e T2 dependem da intensidade

das interações entre os *spins* magnéticos e da frequência com que estas interações estão sendo moduladas, por isso elas dependem das propriedades moleculares de cada tecido. É possível diferenciar tecidos de gordura, substâncias branca e cinzenta cerebral, edemas ou líquido do encéfalo, dentre outros tecidos, devido a seus diferentes tempos de relaxamento (AMARO; YAMASHITA, 2001; OTADUY; LEITE, 2004).

Para a aquisição da imagem por RM é necessário escolher os parâmetros que vão determinar se o contraste da imagem final vai ser ponderado em T1, T2 ou em densidade de prótons (DP). Na imagem T1, tecidos com T1 longo aparecem com hipossinal e tecidos com T1 curto com hipersinal. Na imagem ponderada em T2, tecidos com T2 curto aparecem com hipossinal e tecidos com T2 longo aparecem com hipersinal. Na imagem ponderada em DP, o contraste T1 e T2 é minimizado de tal forma que o contraste final da imagem representa a DP no tecido. Devido a isso, em regiões onde se predomina o acúmulo de água como nos edemas e suas variantes é possível verificar o hipersinal na imagem ponderada em DP (OTADUY; LEITE, 2004). A Figura 2.2 mostra exemplos de imagens de RM dos tipos T1, T2 e DP.

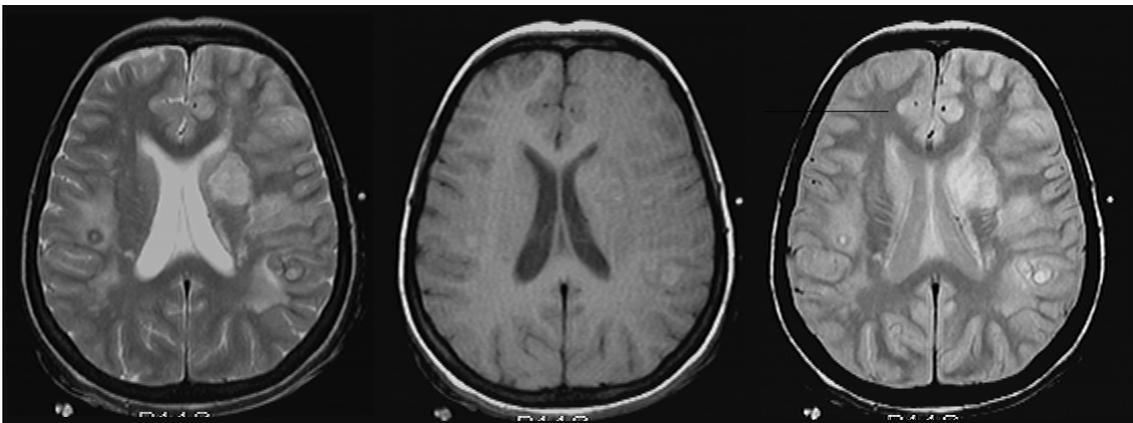


Figura 2.2: Exemplos de imagens de RM do tipo T2, T1 e DP respectivamente. Adaptado de (OTADUY; LEITE, 2004)

2.2 O TCL, envelhecimento natural e evolução

O TCL ou também conhecido por MCI (*Mild Cognitive Impairment*) é caracterizado por um estágio intermediário entre o envelhecimento natural e os primeiros indícios de demência como, por exemplo, a DA.

Existem muitos estudos que indicam que a maioria das pessoas diagnosticadas com TCL possuem uma taxa acelerada de conversão para a DA comparado com a po-

pulação em geral (PETERSEN et al., 1999). Na literatura, o conceito de TCL é dado a indivíduos com perda de memória além do normal do que se espera do envelhecimento natural (PETERSEN et al., 1999). Esses indivíduos podem ter um comprometimento leve em outros domínios cognitivos, porém o desempenho é considerado dentro do normal. De igual forma eles podem ter pequenas dificuldades em atividades do dia-a-dia consideradas não significantes clinicamente.

Envelhecimento natural e a evolução para o TCL

Hoje em dia não há acordo sobre a natureza ou grau de comprometimento ou substrato fisiopatológico para esse quadro clínico. Em consequência, a falta de conhecimento exato de alterações cognitivas no envelhecimento natural faz a caracterização precoce do TCL ser desafiadora (PETERSEN et al., 1999).

Estudos longitudinais de envelhecimento e demência em diversas comunidades identificaram que os indivíduos que desenvolveram comprometimento da memória não satisfizeram os critérios de DA (PETERSEN; MORRIS, 2003). Porém, ao longo do tempo, a maioria desses indivíduos progrediram para um diagnóstico provável de DA. O diagnóstico clínico de TCL descreve o estado de transição entre o envelhecimento natural e demência leve. Nesta fase de transição, há sinais objetivos de perda de memória leve, com preservação de outras funções cognitivas, como mencionado anteriormente.

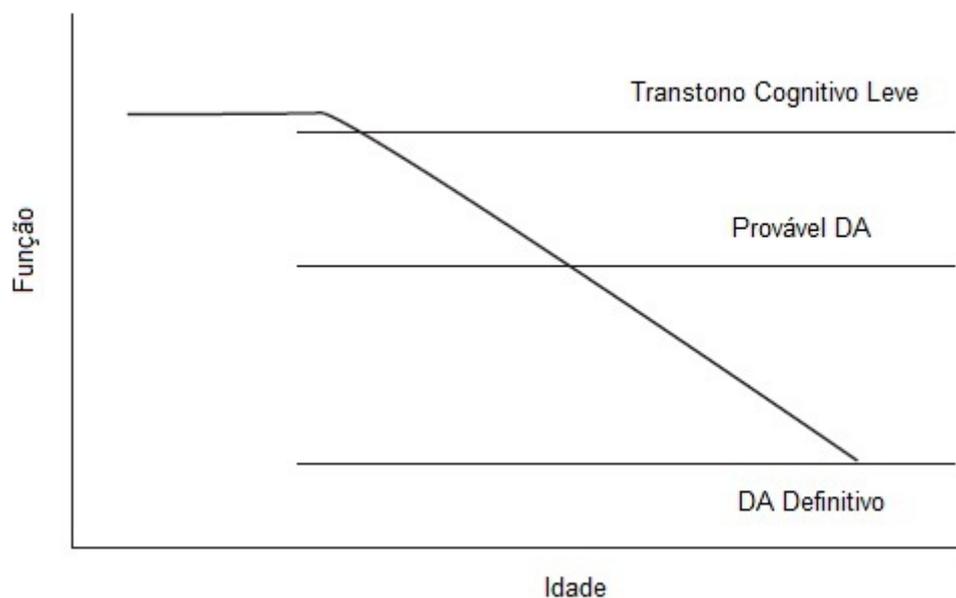


Figura 2.3: Esquema hipotético desde o envelhecimento natural através de comprometimento cognitivo leve à demência. Fonte: Adaptado de (BEAL et al., 2005)

É importante considerar que não há uma separação rígida entre envelhecimento natural e demência leve, mas sim uma zona de transição entre função normal e anormal em indivíduos que estão destinados a desenvolver demência. A Figura 2.4 mostra um esquema hipotético do envelhecimento natural até o comprometimento cognitivo (BEAL et al., 2005). Pode-se observar que o risco de contrair a DA aumenta a medida que a pessoa envelhece, mas não significa que todos a terão no futuro e nem pessoas com idades inferiores, por exemplo a 60 anos, estão livre de contraí-la, apesar de ser raro (POINIER; WHITEHOUSE, 2009).

2.2.1 Diagnóstico Clínico

Através de diversos estudos realizados na última década foram definidos alguns critérios clínicos para o TCL amnésico (BEAL et al., 2005), que seguem:

1. Queixas consistentes de memória e corroboradas por informante confiável;
2. Comprometimento de memória ou de outra função cognitiva demonstrável por exame neuropsicológico;
3. Desempenho normal das atividades da vida diária;
4. Funcionamento cognitivo global preservado;
5. Ausência de uma demência, como por exemplo a Demência Frontotemporal (DFT).

Existem outros pesquisadores que utilizam escalas de pontuação de testes de cognição para diagnosticar o TCL. As abordagens mais comuns envolvem o uso da escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) (MORRIS, 1993) e o *Global Deterioration Scale* (GDS) (REISBERG et al., 1982). A escala CDR classifica um indivíduo normal com CDR igual 0, demência questionável com CDR igual a 0,5, demência leve com CDR igual a 1, demência moderada com CDR igual a 2 e demência severa com CDR igual a 3. O GDS é outra escala similar ao CDR, que possui a seguinte classificação: indivíduos normais com GDS igual 0, normal porém com comprometimento subjetivo de memória com GDS igual a 2, demência leve com GDS igual a 3 e demência severa com GDS igual a 7. Alguns pesquisadores afirmam que para o diagnóstico de TCL é definido como o CDR igual a 0,5 e de maneira equivalente o GDS igual ou superior a 3. No entanto, nem todos os indivíduos classificados como CDR igual a 0,5 terão TCL, alguns poderão ter demência.

Igualmente, é mostrado que indivíduos com TCL poderiam ser classificados com GDS igual a 2 ou 3 (PETERSEN et al., 1999).

Tipos Clínicos

A descrição original do TCL implica em disfunção leve afetando apenas memória episódica. Apesar disso, foi verificado que alguns indivíduos apresentaram também comprometimento leve em outros domínios cognitivos ou comprometimento em apenas um domínio cognitivo não amnésico (BEAL et al., 2005). Devido a essas variantes, o diagnóstico do TCL foi separado em três subcategorias clínicas:

- (i) TCL amnésico,
- (ii) TCL de múltiplo domínio e
- (iii) TCL não amnésico de domínio único.

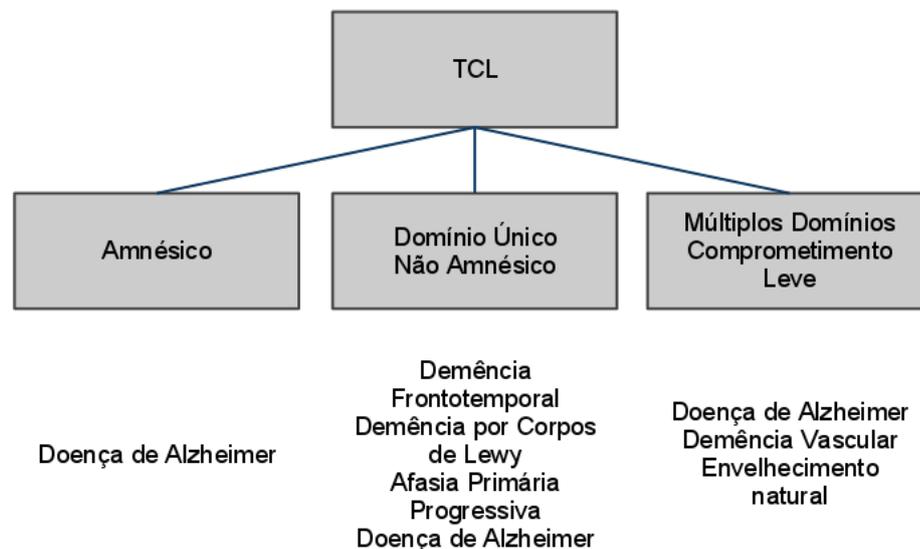


Figura 2.4: Diferenças entre a classificação dos tipos de TCL e suas consequências. Fonte: Adaptado de (BEAL et al., 2005)

O TCL amnésico se aplica a indivíduos com TCL onde se verifica comprometimento cognitivo limitado, principalmente em relação a memória episódica. Esta forma de TCL é a mais referenciada na literatura e quando ocorre em uma base degenerativa é muito provável que exista a progressão precocemente para DA. Por sua vez, o TCL de múltiplo domínio define indivíduos com TCL com comprometimento leve em múltiplos

domínios sem déficit global suficiente para justificar um diagnóstico de demência. Indivíduos com TCL de múltiplos domínios podem ter leves mudanças de comportamento, disfunção funcional, disfasia¹, agnosia visual² ou déficits visoespacial. Outras causas de TCL de múltiplo domínio incluem DA ou demência vascular. Já o TCL não amnésico de domínio único é definido por comprometimento leve cognitivo isolado de comportamento, função motora, linguagem, processamento visoespacial ou visoperceptivo, mas não memória episódica. Quando o TCL de domínio não amnésico ocorre em base degenerativa poderá representar precursor da Demência por Corpos de Lewy (DCL), ou degeneração lobar frontotemporal que incluem DFT, afasia progressiva primária, demência semântica ou disfasia progressiva não-fluente (BEAL et al., 2005).

Neuroimagem

O uso de neuroimagem é outra importante ferramenta para ajudar no diagnóstico do TCL (JACK, 2003). Tomografia computadorizada (TC) ou imagem por RM são úteis para excluir causas estruturais de declínio cognitivo incluindo tumores cerebrais, hematoma subdural, isquemia e infartos hemorrágicos e ainda fornecer uma ideia da densidade do dano vascular que pode estar presente nas áreas corticais e subcorticais. A utilização da neuroimagem é importante também para poder ajudar a localizar danos anatômicos relacionados. Já as lesões talâmicas pequenas que não podem ser identificadas em exame neurológico poderão ser vistas em uma imagem por RM. Da mesma forma, é possível ter uma melhor compreensão das mudanças que podem estar ocorrendo nas estruturas do lobo mesial temporal. O alargamento do foco de espaços peri-hipocampal seria consistente com a atrofia hipocampal e poderia explicar queixas sutis de comprometimento de memória episódica, enquanto que resultados de atrofia *perisylviana* ou parietal estaria em consonância com afasia não-fluente e apraxia³ (BEAL et al., 2005). Embora nenhum achado de imagem seja específico para um diagnóstico de TCL, um estudo longitudinal mostrou que os volumes de ressonância magnética do hipocampo no TCL são preditivos de conversão para a DA, mesmo quando a equação de previsão multivariada foi controlada pela idade, uso de estrógenos, testes neuropsicológicos, o estado do gene da apolipopro-

¹A disfasia é a perturbação da linguagem que consiste na má coordenação das palavras, associada a lesão cerebral.

²A agnosia visual é perda da capacidade de reconhecer objetos ou símbolos utilizando a visão.

³A apraxia é uma dificuldade de origem central na execução e sequencialização dos movimentos musculares necessários para a fala.

teína E, a história de doenças cardíacas de isquemia e hipertensão arterial (JACK, 2003), e correlaciona com evidência patológica de atrofia e morte neuronal (BOBINSKI et al., 1998). Outros pesquisadores também demonstraram que medidas do cortex entorrinal podem ser melhores medidas para comprometimento cognitivo precoce (CUINGNET et al., 2011; KILLIANY et al., 2000; XU et al., 2000; BOBINSKI et al., 1998). A neuroimagem funcional também pode ser uma ferramenta adicional útil com a detecção de anormalidades sutis em indivíduos com TCL (JOHNSON et al., 1998).

Biomarcadores

Não foi verificado até os dias de hoje um teste, por meio de um biomarcador, que possa prever quais casos diagnosticados como TCL irão desenvolver DA mesmo quando há alguns resultados sugestíveis em testes neuropsicométrico e de neuroimagem. Existem dois biomarcadores que têm sido utilizados em estudos de DA, que são as proteínas *tau* e $A\beta_{42}$ (conhecida também por β Amiloide) no Fluido Cerebrospinal (FCE) ou (*Cerebrospinal Fluid*) (CSF), também conhecido por líquido ou líquido cefalorraquidiano. Ambos biomarcadores têm sido avaliados em pacientes com TCL e podem aprimorar a predição de conversão para a DA (GRAFF-RADFORD et al., 2003). Os níveis da proteína *tau* no CSF não aumentaram em indivíduos com DA (GALASKO et al., 1997). Entretanto, estudos longitudinais têm demonstrado que o nível da proteína *tau* é aumentado em indivíduos com TCL e que posteriormente converterão para DA (SUNDERLAND et al., 1990). Uma análise longitudinal do plasma $A\beta_{42}$ em indivíduos que estão progredindo para a DA, por meio do TCL, revelaram que o plasma $A\beta_{42}$ declina no ano antes do TCL desenvolver e continua a diminuir durante o estágio do TCL (GRAFF-RADFORD et al., 2003).

Contribuição Genética

Estudos genéticos, que ainda dependem de maior avaliação, demonstram que aspectos genéticos do TCL amnésico também são similares aos que são clinicamente diagnosticados com provável DA. De maneira particular, parece existir uma representação maior do gene da ApoE ϵ_4 em indivíduos com TCL e alguns estudos apontam que a presença do alelo ϵ_4 pode prever a progressão da doença (BEAL et al., 2005).

2.2.2 Tratamento Clínico

Atualmente ainda não há tratamentos disponíveis para conter ou reverter a progressão que ocorre em pacientes com TCL. Porém, testes clínicos envolvendo novas terapias e novos medicamentos continuam a dar ênfase neste grupo de pacientes, pois é conhecido que aproximadamente em seis anos após o diagnóstico de TCL inicial, 80% serão convertidos em DA (BEAL et al., 2005).

Recentemente, uma classe de medicamentos baseado no inibidor de colinesterase está sendo utilizada e tem mostrado alguns benefícios em diminuir a progressão para os pacientes que já estão com DA (ROGERS et al., 1998). Estes inibidores de colinesterase que estão atualmente disponíveis para o tratamento na DA incluem: tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina. Apesar da eficácia destes medicamentos estar sendo avaliada atualmente com pacientes com TCL (BEAL et al., 2005), já existem resultados que apontam que o efeito destes medicamentos não é tão eficaz quanto se esperava, pois não foi verificada uma associação relevante do efeito dos medicamentos com a desaceleração da demência e posterior conversão para a DA (RASCHETTI et al., 2007; SCHUSTER, 2003). Os estrógenos são outra classe de medicamentos que tem mostrado estarem associados com a diminuição da progressão da disfunção cognitiva em pacientes com DA (ROGERS et al., 1998; WARING et al., 1999). Ainda há outra classe de medicamentos incluindo agentes anti-inflamatórios que utilizam o efeito do inibidor *Cyclo-Oxygenase-2* (COX-2) (PETERSEN, 2003).

Estudos Futuros

O entendimento do TCL é essencial para o entendimento de todos os transtornos neurodegenerativos, pois nos permite conceituar uma zona de transição, não só nas doenças demenciais, mas também em distúrbios de disfunção motora, como a Doença de Parkinson idiopática em que a intervenção terapêutica precoce pode paralisar o desenvolvimento da fase final da doença. Para Beal et al. (BEAL et al., 2005) o conceito de TCL está evoluindo. Percebe-se claramente um processo de identificação de pacientes saudáveis que estão em risco para o desenvolvimento posterior do TCL e da demência. A habilidade de prever qual grupo da população está em risco de desenvolver TCL permite cada vez mais cedo a detecção e intervenção.

O desenvolvimento de melhores técnicas de aquisição de imagem, avaliação neuropsicológica e biomarcadores estão atualmente em curso e vão refinar e melhorar a sensi-

bilidade do diagnóstico e de suas especificidades para a detecção da doença cada vez mais cedo e desta forma apontar tratamentos cujos resultados podem ser mais eficazes.

Ainda há um desafio para os pesquisadores que procuram por medicamentos que possam reverter os efeitos de demência para estes pacientes, visto que as descobertas e principais métodos de tratamento clínico, associados geralmente ao tratamento da DA, não tem a eficácia desejada para o TCL.

2.3 A DA, definições e resumo histórico

A demência não implica em uma doença específica ou mesmo uma patologia específica, é uma mudança na função cognitiva que é severa o bastante para comprometer as atividades diárias de um indivíduo (BEAL et al., 2005). Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edição (DSM-IV), demência pode ser definida como um comprometimento adquirido das funções cognitivas que incluem um declínio de memória além do que é esperado para a idade e pelo menos uma outra função cognitiva, como atenção, habilidades visoespaciais ou linguagem, ou declínio em atividades funcionais como planejamento, organização, sequenciamento ou abstração. O declínio não pode somente afetar habilidades emocionais mas também interferir em atividades profissionais e sociais. Os déficits não devem estar acompanhados pelo comprometimento de excitação (demência) ou verificado por outra condição psiquiátrica, como depressão ou esquizofrenia. Demência pode ser definida também como diagnóstico de etiologia possível, provável ou definida. A demência degenerativa implica a progressão da doença ao longo do tempo.

Embora os critérios do DSM-IV sejam geralmente úteis, um problema com o critério é que o prejuízo da memória é uma característica essencial. Apesar disso ser bastante comum na maioria das demências, em outras pode apresentar comprometimento em domínios que não são de memória. Se a apresentação inicial é uma mudança de personalidade ou comportamento, ao invés de memória, o diagnóstico pode ser Demência Frontotemporal. Em indivíduos com *parkinsonismo*, alucinações e flutuações no comportamento, Demência por Corpos de Lewy pode ser mais provável do que DA. A Demência Vascular (DV) pode envolver alterações abruptas do funcionamento de vasos arteriais com a obstrução dos vasos sanguíneos ou de doença embólica ou pode apresentar insidiosamente se a isquemia subcortical (pequeno derrame cerebral) é responsável pelas

alterações na função. A anomia proeminente com outras características do distúrbio de linguagem pode ser um sinal primário de afasia. Uma demência progressiva evoluindo rapidamente de semanas a meses com sintomas psiquiátricos e funções motoras sugere um distúrbio do prião como a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) (BEAL et al., 2005).

Resumo Histórico

O entendimento atual da DA evoluiu em três fases (MUNHOZ; FELDMAN, 2002):

- (i) a descrição inicial da DA,
- (ii) a associação entre o grau de patologia e a gravidade da doença e
- (iii) os fatores genéticos e avanços bioquímicos.

Dr. Alois Alzheimer publicou um relatório sobre "uma doença comum no córtex cerebral"(STELZMANN et al., 1995). Ele descreveu o caso de uma mulher com 51 anos de idade, August D., que inicialmente desenvolveu um transtorno delirante porém depois desenvolveu uma "rápida perda de memória". Exames *post-mortem* do seu cérebro revelaram um cérebro atrofiado, sem evidências de degeneração focal. Microscopicamente, ele descreveu a perda de células neuronais e "apenas um emaranhado de fibrilas que indica o lugar onde o neurônio foi previamente localizado"(FORSTL; LEVY, 1991; STELZMANN et al., 1995; KLUNEMANN et al., 2002).

Na década de 1960, Blessed et al. (BLESSED et al., 1968) relatou a associação entre o número de placas senis nas seções do córtex cerebral e o declínio em medidas de funcionamento intelectual entre os idosos. Ele também reconheceu que a DA foi a causa mais comum de demência.

Os avanços genéticos nos dias de hoje ajudaram a entender melhor o conhecimento atual da DA. As mutações da proteína precursora β -amilóide no cromossomo 21 e os genes presenilina 1 e 2 foram associados como familiar autossômica dominante de DA (SHERRINGTON et al., 1995; GEORGE-HYSLOP et al., 1996). A herança do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (ApoE) é considerada como um fator de risco para a herança de início tardio ou patogênese da DA (CORDER et al., 1993). Além disso, podem haver outros contribuintes genéticos a DA como o cromossomo 10 (ERTEKIN-TANER et al., 2000).

Riscos Associados e Fatores de Proteção

O aumento da idade é um dos fatores mais decisivos e importantes da DA. Seguido da idade, a presença do alelo da apolipoproteína E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) é outro fator de risco importante. Há três formas de alelos ApoE, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. No entanto, apenas o aumento do alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco tanto familiar e de início tardio (CORDER et al., 1993) e casos esporádicos (SAUNDERS et al., 1993) da DA, enquanto o alelo $\epsilon 2$ diminui o risco (CORDER et al., 1993). Um padrão semelhante de idade relacionado ao risco de declínio associado com o alelo $\epsilon 4$ e o aparente efeito protetor do alelo $\epsilon 2$ é observado em afro-americanos (GRAFF-RADFORD et al., 2002). O tempo de vida de risco da DA em um indivíduo sem histórico familiar é de 9% sem $\epsilon 4$ ApoE, no entanto, o risco aumenta em 29% se um indivíduo é portador de pelo menos um alelo $\epsilon 4$ (SESHADRI et al., 1995).

Outros fatores de risco conhecidos da DA incluem a doença cardiovascular, lesão cerebral traumática, depressão, baixo desempenho escolar ou profissional, idade dos pais no momento do nascimento, tabagismo, parente de primeiro grau com a Síndrome de Down, baixos níveis de ácido fólico e vitamina B12, e níveis plasmáticos de homocisteína total também são verificados (MORTIMER, 1995).

Os fatores de proteção incluem ensino superior, uso regular de medicação anti-inflamatória, uso de agentes para baixar o colesterol como as estatinas, terapia de reposição de estrógeno em mulheres em estado pós-menopausa, terapia anti-hipertensiva além de dieta rica em peixe (WOLOZIN et al., 2000). Em relação à dieta, um estudo aponta que alimentação baseada em frutos secos, peixe e legumes pode ser outro fator preventivo a DA dado o efeito dos ácidos graxos como o ômega 3, vitamina E ou folatos (GU et al., 2010).

Aspectos Clínicos Associados

A evolução clínica da DA pode ser dividida em três categorias:

- (i) insuficiência progressiva da memória,
- (ii) progressiva disfunção cortical (afasia⁴, apraxia, disfunção visoespacial) e
- (iii) distúrbios neuropsiquiátricos.

⁴A afasia é a perda da capacidade e das habilidades de linguagem falada e escrita.

O quadro clínico típico da doença é o início insidioso. No início apresenta-se com sinal de benignidade, é manifestado os sintomas mais evidentes quando a doença já evoluiu. Tem progressão gradual do distúrbio de memória amnésica com dificuldades de aprendizagem e memória. Nos estágios iniciais da doença, o comprometimento da memória geralmente é para informações recém adquiridas com preservação relativa de eventos remotos (BEAL et al., 2005).

O paciente é geralmente inconsciente de memória ou comprometimento cognitivo (anosognosia). O comprometimento da memória sozinho, porém, não é suficiente para fazer o diagnóstico de demência. Segundo os critérios da NINCDS-ARDA (*National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) exige-se que duas ou mais outras esferas de cognição sejam comprometidas, tais como apraxia, afasia e agnosia (MCKHANN et al., 1984). O diagnóstico de demência é realizado na base do cumprimento dos critérios clínicos e como tal, constitui um diagnóstico positivo, em vez de exclusão (SMALL et al., 1997). A correlação clínico-patológica é realmente muito alta, na faixa de 80% a 90% (GALASKO et al., 1994).

Durante a evolução da doença os pacientes geralmente desenvolvem distúrbio progressivo de linguagem com anomia⁵ e pode progredir para um quadro de fluente afasia. Os pacientes podem ser incapazes de realizar mais que uma atividade ao mesmo tempo ou executar tarefas complexas de rastreamento mental bem como ter outros domínios cognitivos comprometidos. Isto pode estar relacionado com a diminuição de concentração, dificuldade com aritmética mental ou tendência a se tornar confuso. Os pacientes se tornam menos capazes de realizar tarefas exigentes da vida diária, tais como a gestão de finanças e condução de veículos, perturbação do raciocínio abstrato, disfunção executiva (percepção, planejamento e julgamento), e perturbações de habilidades visoespaciais (manifestado através de desorientação geográfica ou ambiental e dificuldade de copiar figuras) (BEAL et al., 2005).

Todos os déficits cognitivos pioram com o tempo. O paciente vai se tornando progressivamente mais dependente de cuidados especiais, principalmente para alimentação e higiene. O platô da doença pode ocorrer quando o comprometimento cognitivo não se altera por um período de um a dois anos, mas a retomada da progressão ocorre (BEAL et al., 2005).

⁵Anomia é a dificuldade em encontrar palavras.

Sintomas neuropsiquiátricos são comuns em pacientes com DA (CHUNG; L., 2000). Existem quatro principais grupos de sintomas neuropsiquiátricos na DA:

- (i) perturbação do humor;
- (ii) delírios e alucinações;
- (iii) mudanças de personalidade;
- (iv) desordens de comportamento.

A mudança de personalidade pode ser a primeira alteração clínica observada na DA e pode ser vista em pelo menos 75% dos pacientes. A maioria dos casos se configura pela apatia que aparece no início da doença com sintomas de desinteresse em geral. Esses sintomas podem estar associados com a depressão (BEAL et al., 2005).

Conforme a doença progride, agitação e agressividade podem aparecer. Distúrbio comportamental pode ser observado em 30% a 85% dos pacientes e positivamente correlacionada com demência severa. Dentre todos os sintomas neuropsiquiátricos, este pode ser o mais difícil de gerenciar. Os pacientes podem ser tanto fisicamente quanto verbalmente violentos além de poderem ter incontinência urinária (BEAL et al., 2005).

Durante a progressão da demência se desenvolvem delírios, alucinações e outros comportamentos psicóticos. São verificados comumente delírios da mesma forma como alucinações auditivas e visuais. Não reconhecimento de pessoas também podem ocorrer (por exemplo, alegando que o cônjuge é um impostor) e também poderá se perder em ambientes e lugares que antes eram conhecidos (BEAL et al., 2005).

Os transtornos de humor podem ocorrer a qualquer momento até mesmo sem a doença, especialmente com a depressão. As taxas de depressão podem variar de 25% a 30% com DA provável e é possível encontrar casos onde a taxa pode chegar a 50% (ZUBENKO et al., 2003). Tekin e Cummings (TEKIN; CUMMINGS, 2001) especulam que a depressão pode estar relacionada com degeneração estrutural e mudanças bioquímicas no cérebro com perda neuronal em adrenérgicos, sistemas colinérgicos e serotoninérgicos.

Alterações motoras estão ausentes na DA até os últimos anos da doença. A presença de anormalidades focais, alterações da maneira de andar, convulsões precoces do curso clínico da DA torna-se improvável (BEAL et al., 2005).

Após o início da DA, os pacientes sobrevivem de dois a 20 anos, mas na maioria dos casos a sobrevivência da doença é de sete a dez anos. A taxa média anual de declínio reportado no MMSE (*Mini Mental State Examination*) é de quatro a cinco pontos. Os pacientes normalmente morrem de complicações de saúde como bronquite ou pneumonia (BEAL et al., 2005).

2.3.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da DA pode ser feito através de critérios do NINCDS-ADRDA (MCKHANN et al., 1984) ou do DSM-IV. A avaliação e o diagnóstico da DA exigem identificação das principais características clínicas e da exclusão de outras causas mais comuns de demência. As diretrizes do relatório do *American Academy of Neurology*, representadas na Tabela 2.1, informam que os critérios do DSM-IV e do NINCDS-ARDA para o diagnóstico da DA têm confiabilidade e validade e devem ser usados (KNOPMAN et al., 2001).

O ponto mais importante para se verificar o diagnóstico de demência é a investigação não somente do histórico do paciente mas também de um acompanhante confiável. Informações para a obtenção de histórico incluem uma mudança e um declínio no nível de habilidade do paciente para executar as decisões, planejar (refeições por exemplo), gerir finanças (contas, talão de cheques, pagamento de impostos), e de dirigir (por exemplo, se perder durante a condução de veículos, acidentes de trânsito). Também é pertinente o fato do paciente se repetir. Embora existam vários instrumentos que podem ser utilizados para obter essa informação, pode-se indagar sobre a capacidade do doente e dificuldades para realizar atividades típicas do cotidiano (BEAL et al., 2005).

Além do histórico do paciente, uma avaliação cognitiva como um instrumento para avaliar a função mental pode ser bastante útil, especialmente para realizar o acompanhamento do paciente. Instrumentos para esse fim incluem o *Mini Mental State Examination* (MMSE) (FOLSTEIN et al., 1975), o *Modified Mini Mental State* (3MS) (TENG; CHUI, 1987), o *Blessed Orientation Memory Concentration Test* (BOMC) (KATZMAN et al., 1983) e o *Short Test of Mental Status* (STMS) (KOKMEN et al., 1991). A entrevista estruturada fornecida pelo CDR é útil para caracterizar ainda mais a capacidade do paciente demente em vários domínios cognitivos e de desempenho funcional. Embora o CDR possa ser útil, não é superior aos outros.

O diagnóstico clínico de provável DA:
Demência estabelecida por exame clínico e mental e confirmada por testes neuropsicológicos;
Déficits em pelo menos dois domínios cognitivos;
Declínio cognitivo progressivo, incluindo a memória;
Nível normal de consciência;
Início entre as idades de 40 e 90 (o mais comum após os 65 anos);
Não há explicação médica ou neurológica possível.
O diagnóstico provável da DA é apoiado por:
Afasia progressiva, apraxia e agnosia;
Atividades da vida diária prejudicadas;
Histórico familiar de doença semelhante;
A atrofia do cérebro na tomografia computadorizada ou ressonância magnética, especialmente se progressiva;
CSF e EEG (Eletroencefalograma) normais ou inespecíficos.
Outras características clínicas consistentes com provável DA:
Platô em curso;
Sintomas: depressão, insônia, incontinência, ilusões, alucinações, reação verbal, emocional ou física violenta, distúrbios sexuais, perda de peso, durante os estágios avançados observa o aumento do tônus muscular, mioclonia e caminhar anormal;
Convulsões na doença avançada;
Tomografia computadorizada normal para a idade.
Características que fazem a DA incerta ou improvável:
Início agudo;
Sinais focais sensório-motor;
Convulsões ou distúrbios ao andar precoce.
O diagnóstico clínico da DA possível:
Demência atipicamente precoce ou em curso na ausência de outra explicação médica ou neuropsiquiátrica;
Demência com outra doença, não percebido como ser a causa da demência;
Para efeitos de pesquisa, um déficit focal progressivo cognitivo.
DA Definitivo:
Cumprir os critérios clínicos para a DA provável;
Tecido de confirmação (autópsia ou biópsia do cérebro).
Pesquisa de classificação da DA deve especificar:
Familiar?
O início precoce (antes dos 65 anos)?
Síndrome de Down (trisomia 21)?
Coexistente em outras doenças neurodegenerativas?

Tabela 2.1:

Critério do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's and Related Diseases Association* (NINCDS-ARDA).

(Adaptado de (MCKHANN et al., 1984))

Indivíduos que estão sendo avaliados para demência devem também ter um exame neurológico geral. Normalmente, no início da DA, esse exame é bastante normal, com exceção da avaliação do estado mental. No entanto, no decorrer do exame, outras características podem sugerir outros fatores para que a demência possa ser explicada. Por exemplo, descobertas de *parkinsonismo* podem sugerir um componente de corpos de Lewy ou a presença de reflexos assimétricos ou corte visual de campo ou outros sinais podem su-

gerir um componente vascular. Da mesma forma, se há outras características neurológicas como uma neuropatia periférica, estas podem sugerir problemas tóxicos ou metabólicos. A avaliação da função sensorial é importante, uma vez que pode afetar o estado mental e o exame neurológico. Finalmente, o exame neurológico deve ser complementado por um exame de um médico generalista procurando outras contribuições sistêmicas para o prejuízo cognitivo (BEAL et al., 2005).

Exame do Fluido Espinhal

Há pouca evidência para recomendar o uso rotineiro da punção lombar na avaliação de rotina de pacientes idosos da demência (BECKER et al., 1985). No entanto, na ausência de contra-indicações, pode haver certas circunstâncias clínicas em que o exame do líquido espinhal é recomendado. O médico pode suspeitar de um processo alternativo contribuindo nas demências caracterizado por uma alteração do estado mental subaguda, encefalopatia crônica, apresentação clínica incomum, início precoce da doença (menor que 65 anos), presença de febre ou rigidez de nuca, câncer sistêmico, pacientes imunocomprometidos ou doenças do colágeno. Se o exame do líquido espinhal é realizado, além de exames de rotina, tais como proteínas totais, glicose, hemograma, citologia, sorologia para sífilis, deverá também considerar as culturas para bactérias, fungos e microbactérias além de índices imunológicos, como índice de IgG (Imunoglobulina G), a taxa de síntese de IgG e Bandas Oligoclonais (BO). A positividade de qualquer um dos índices imunológicos indica inflamação e não DA. Pressão de abertura também deve ser registrada principalmente em pacientes com suspeita de hidrocefalia comunicante.

Neuroimagem

Neuroimagem estrutural com tomografia computadorizada sem contraste ou ressonância magnética é recomendado na rotina de avaliação de pacientes com demência e pode ser útil na exclusão de causas reversíveis e tratáveis de demência (KNOPMAN et al., 2001). Apreciação do hematoma subdural, neoplasias, infarto encefalomalácia traumático anterior, atrofia focal relevante e realce meningeal daria um diagnóstico diferente de DA. Atrofia das estruturas do lobo bilateral temporal medial, tais como o hipocampo, foi encontrada em pacientes com DA, como ilustrado na Figura 2.5 (JACK et al., 1997). No entanto, esta atrofia pode ser inespecífica e pode ser vista em outras condições, mas é certamente consistente com DA e é um marcador bastante sensível da fase patológica

e consequente estado cognitivo (FOX et al., 1999). Dados sobre medições longitudinais volumétricas do hipocampo também indicaram que a taxa de progressão da atrofia das pessoas com DA é superior à de controles normais (JACK et al., 1999) e pode preceder os sintomas clínicos de declínio cognitivo (FOX et al., 1996).

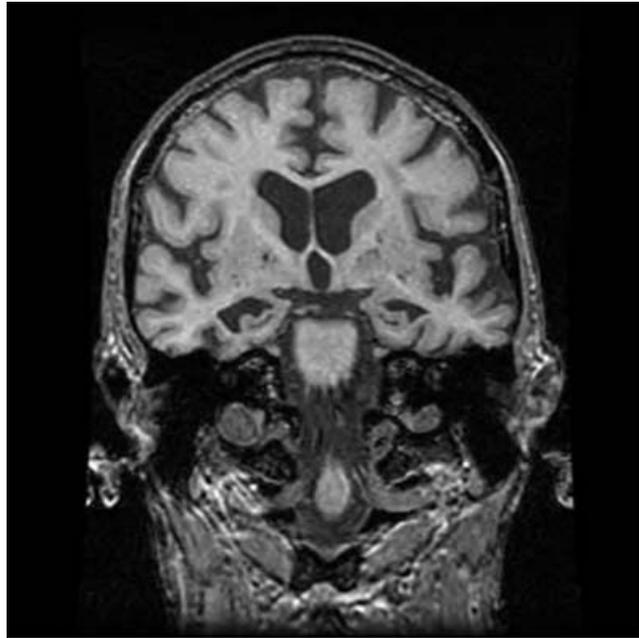


Figura 2.5: Imagem de Ressonância Magnética Coronal ponderado em T1 mostrando atrofia do hipocampo em um paciente clinicamente com DA provável. Fonte: (BEAL et al., 2005)

Imagens funcionais como tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) geralmente revelam hipoperfusão temporoparietal bilateral e do cíngulo posterior e hipometabolismo em DA. Diversos estudos de SPECT recomendam a importância da imagem funcional em aumentar a perspicácia do exame clínico no diagnóstico da DA e pode também se correlacionar com o estado patológico de Braak⁶ (VANGOOL et al., 1995; CLAUSS et al., 1994). Contudo, com base em estudos Classe II, a sensibilidade do SPECT tem sido menor do que o diagnóstico clínico (KNOPMAN et al., 2001).

Exames de imagem funcional podem ser especialmente úteis no diagnóstico diferencial das demências. Em particular, a capacidade de PET e SPECT para diferenciar demência frontotemporal, da DA pode ser útil com os temas demência frontotemporal mostrando hipoperfusão predominante e hipometabolismo nos lobos frontais com relativa reserva de estruturas posteriores (BEAL et al., 2005).

⁶Estágios nas alterações patológicas neurofibrilares do cérebro na DA.

Embora os testes de neuroimagem funcional mostrem um grande potencial, no momento, a *American Academy of Neurology* indicou que nem SPECT ou PET foram recomendados para uso rotineiro no diagnóstico inicial ou diferencial das demências (KNOPMAN et al., 2001).

Patogênese

A patogênese da DA pode ser subdividida em vários mecanismos que são interligados:

- (i) influências do envelhecimento;
- (ii) influências do ambiente (incluindo inflamação, exposição a substâncias tóxicas, infecção, homocisteína);
- (iii) influências genéticas (proteína precursora amilóide, apolipoproteína E, presenilinas);
- (iv) infartos cerebrais;
- (v) alterações estruturais microscópicas.

Não há nenhum mecanismo ou característica única que cause a DA, mas as contribuições relativas de cada componente conhecida até aqui que influenciam o indivíduo a desenvolver os sintomas da DA (BEAL et al., 2005).



Figura 2.6: Atrofia cerebral generalizada na DA. Fonte: (BEAL et al., 2005)

Os principais achados patológicos na DA são a atrofia cerebral generalizada, mostrada na Figura 2.6, placas amilóides corticais e emaranhados neurofibrilares, indicados na Figura 2.7. Outros achados neuropatológicos incluem filamentos do neurópilo, degeneração granuovacuolar, acumulação de lipocromo e Corpos de Hirano (CH).

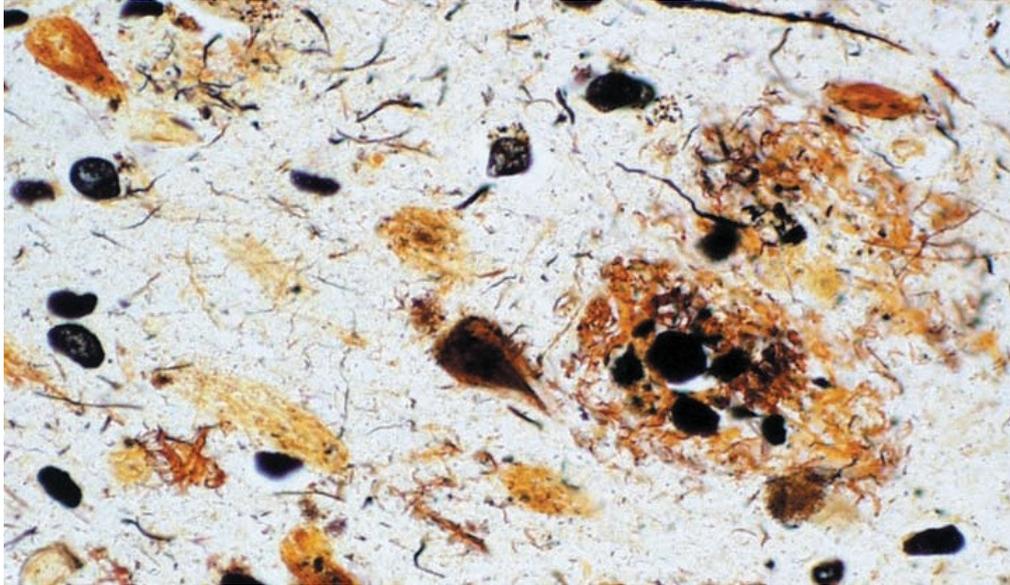


Figura 2.7: Fotomicrografia de placas amilóides corticais e emaranhados neurofibrilares. Fonte: (BEAL et al., 2005)

Uma teoria importante na patogênese da DA é em parte devido ao processamento anormal ou deposição de amilóide (SELKOE, 2000). Os peptídeos (biomoléculas formadas pela ligação de dois ou mais aminoácidos) $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ são derivados de clivagem diferencial proteolítica da Proteína Precursora Amilóide (β APP) ou (β PPA), uma proteína transmembrana com um amino-terminal extracelular e carboxi-terminal intracelular. Após a clivagem inicial do β APP por β -secretase no aminoácido 671, o β -secretase pode decompor em um ácido aminado 711 ou 713, resultando na formação dos $A\beta_{42}$ e $A\beta_{40}$, respectivamente. Embora ambas as espécies sejam detectadas no plasma e CSF, é a $A\beta_{40}$ que se encontra mais vezes com um pequeno componente do que $A\beta_{42}$. No entanto, é a menor espécie comum, $A\beta_{42}$, que é importante na patogênese da DA, em que os compostos *in vitro* de fibrilas de $A\beta_{42}$ formam mais rapidamente do que o composto $A\beta_{40}$, e o $A\beta_{42}$ por sua vez é depositado em placas extracelulares, conforme a Figura 2.8. Estas placas são conhecidas como placas senis ou placas amilóides. Esta deposição pode iniciar uma série de eventos que resultam em respostas inflamatórias e destruição celular (BEAL et al., 2005).

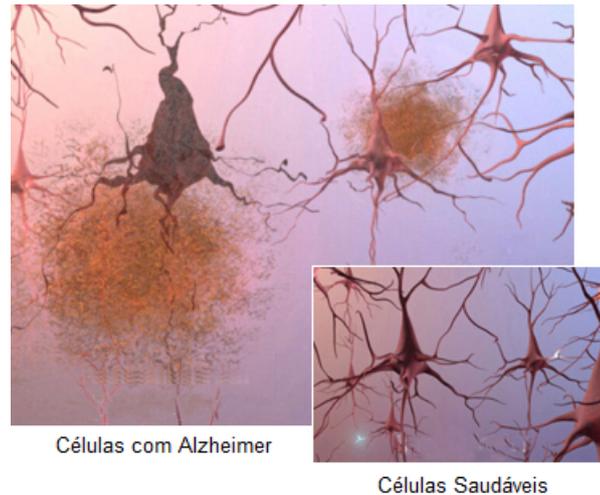


Figura 2.8: Representação da comparação de neurônios em pacientes com DA e pessoas saudáveis. Fonte: Adaptado de http://www.alz.org/brain_portuguese/10.asp Acessado em 19/10/2010

A outra característica patológica primária da DA envolve o processamento anormal da proteína *tau* e formação de emaranhados neurofibrilares. A fosfoproteína axonal *tau* é importante para a associação e estabilização dos microtúbulos (SPILLANTINI; GOEDERT, 1998). O *splicing* alternativo do *tau* mRNA (ácido ribonucléico mensageiro), do gene *tau* no cromossomo 17q21.2, produz seis isoformas do sistema nervoso central com três seqüências repetidas em *tandem* (3R-*tau*) ou com quatro seqüências repetidas em *tandem* (4R-*tau*) (SLEGTENHORST et al., 2000). As seqüências de repetição em *tandem* representam os principais locais de ligação dos microtúbulos. É através de *splicing* alternativo e do grau de fosforilação do *tau* que regula-se a sua ligação aos microtúbulos. A neurodegeneração e a patologia ocorre quando um ou ambos os mecanismos são rompidos, através de mutações ou outros mecanismos, resultando na agregação do *tau* anormal. Na DA, emaranhados neurofibrilares são compostos por filamentos de pares helicoidais que, por sua vez, foram encontrados principalmente no composto de *tau* hiperfosforilada (LEE et al., 2001). Em outros transtornos, a relação normal de 1:1 de 3R e 4R-*tau* em um cérebro humano adulto é interrompida, produzindo outros transtornos neurodegenerativos, como a degeneração corticobasal, a paralisia supranuclear progressiva e Doença com Grãos Argirofílicos (DGA), em que a forma predominante é 4R-*tau* (DICKSON, 1999).

Biomarcadores

Um biomarcador da DA poderia fornecer uma melhor acurácia clínica do diagnóstico da doença, identificar os indivíduos em risco, com o objetivo de empregar o tratamento precoce, além de determinar se o tratamento é eficaz. Um grupo de trabalho de marcadores biológicos para a DA descreveu as características de um biomarcador ideal (*The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and National Institute on Aging Working of Group*, 1998):

1. ser capaz de detectar uma característica fundamental da neuropatologia da DA;
2. ser validado nos casos confirmados com exames neuro-patológicos;
3. ser capaz de detectar DA no início de seu curso e distingui-la de outras demências;
4. ser confiável;
5. ser não-invasivo;
6. ser simples de executar;
7. ser barato.

Vários marcadores têm sido pesquisados até o momento e incluem a proteína *tau* no CSF, plasma e níveis do $A\beta$ no CSF, plaquetas isoformas de APP (*Amyloid Precursor Protein* ou Proteína Amilóide Precursora) e NTP (*Neuronal Thread Protein* ou Proteína de Filamento Neuronal).

Estudos tem mostrado que os níveis do CSF de $A\beta_{42}$ são reduzidos na DA em relação aos indivíduos de controle (GALASKO et al., 1998), mas não está claro se estes níveis são úteis no diagnóstico precoce. Da mesma forma, níveis da proteína *tau* no CSF foram mostrados ser elevados na DA em relação aos controles (GALASKO et al., 1997). A medição simultânea do CSF de $A\beta_{42}$ e *tau* pode ser um marcador diagnóstico útil, e estudos tem indicado sensibilidades e especificidades de 85% e 87%, respectivamente. No entanto, não se sabe se estes biomarcadores podem aumentar a precisão do diagnóstico médico.

O β APP também pode ser encontrado em tecidos periféricos, incluindo plaquetas. Três isoformas principais APP estão presentes nas membranas das plaquetas de descanso (BUSH et al., 1990) e pacientes com DA mostram alteração específica dos níveis dessas plaquetas. A medição da relação entre as isoformas foi mostrada:

- (i) para diferenciar DA de controles normais e demências sem DA (LUCA et al., 1998);
- (ii) para correlacionar com o declínio na cognição na DA e, portanto, pode ser um índice biológico da gravidade da perda cognitiva na DA (BASKIN et al., 2000);
- (iii) para mudar com a administração dos inibidores da colinesterase, como o donepezil, sugerindo que pode ser um marcador de atividade farmacológica (PADOVANI et al., 2001).

Apesar do β APP ser um biomarcador promissor, há alguns inconvenientes. Os pacientes em uso de medicação que afeta a função plaquetária, como anticolinérgicos, agentes antiplaquetários, medicamentos serotoninérgicos, anticoagulantes e corticosteróides, devem estar fora da medicação por pelo menos duas semanas. A retirada do sangue para a coleta de plaquetas pode ser um complicador.

Como informação complementar, as proteínas de filamento neuronais são uma família de proteínas que são normalmente expressas no cérebro e, sobretudo, nos cérebros de pacientes com DA (MONTE; WANDS, 1992). O aumento dos níveis de NTP foram encontrados em casos avançados da DA e correlacionados com progressão da demência (MONTE et al., 1992). O NTP pode ser medido tanto em fluido espinhal quanto em urina e é maior em pacientes com DA que nos controles (MONTE et al., 1992). Além disso, NTP pode distinguir indivíduos sem demência daqueles com DA e sem patologia da DA (KAHLE et al., 2000).

Variantes Clínicas

A apresentação típica da DA é o comprometimento da memória episódica anterógrada. No entanto, a DA pode apresentar-se como uma doença degenerativa focal (CASELLI, 1995). Além da forma focal amnésica, outros três padrões de apresentação focal têm sido descritos:

- (i) afasia progressiva;
- (ii) disfunção visual progressiva;
- (iii) disfunção motora biparietal ou apráxica progressiva.

As variantes da DA podem ser clinicamente similares e têm sobreposição entre outras doenças neurodegenerativas, como degeneração córtico-basal e demência frontotemporal. No entanto, apesar das apresentações variadas, a patologia pode revelar achados típicos da DA (GALTON et al., 2000). É a distribuição da patologia DA que determina a síndrome clínica e não a doença em si (GALTON et al., 2000). Compreender a progressão inicial típica da DA é importante, pois ela pode se apresentar em deficiências como a síndrome inicial amnésica para posterior envolvimento da linguagem visual, comprometimento funcional e práxis. A DA deve ser considerada clinicamente em qualquer síndrome cortical focal.

2.3.2 Tratamento Clínico

As estratégias de tratamento farmacológico da DA são:

- (i) prevenção da doença;
- (ii) tratamento sintomático;
- (iii) modificação da doença.

Atualmente, apenas dois tipos de tratamento da DA estão em uso: modificadores da doença, com o uso de antioxidantes, e tratamento sintomático com inibidores anticolinesterásicos. Outros medicamentos potenciais, como a redução de agentes do colesterol, a memantina e agentes anti-inflamatórias não-esteróides, tem associação para atrasar o início da DA. Terapia de substituição hormonal não parece retardar a progressão da doença ou melhorar a função cognitiva em mulheres (HENDERSON et al., 2000).

2.4 Considerações Complementares

O estudo da DA tem se mostrado muito importante nos dias hoje. Além de ser um problema de saúde pública, este pode ser também considerado como um problema de ordem econômica devido aos custos elevados em seu tratamento. Por se tratar de uma doença para a qual ainda não existe cura, é indispensável que se tenha o diagnóstico cada vez mais apurado para dar início ao tratamento mais cedo possível. O caminho escolhido nesta pesquisa, de buscar no início da demência, caracterizada possivelmente pelo TCL, tem sido uma estratégia promissora para conter o avanço da DA, com o objetivo de

utilizar tratamentos específicos no estágio inicial. Apesar da identificação ser difícil tanto no início da demência, ou seja no TCL, quanto na DA, atualmente existe consenso sobre os principais biomarcadores responsáveis. Dentre os biomarcadores que pode-se utilizar na identificação da doença *in vivo*, cujo o interesse é maior, a escolha da análise de imagem por RM estrutural é a mais indicada por contemplar com maior clareza os primeiros sinais da doença devido a quantidade de informação existente nas imagens (KNOPMAN et al., 2001; JACK et al., 1999). Além disso, tem o seu uso rotineiro recomendado pela academia, diferentemente dos exames funcionais do tipo PET e SPECT, por exemplo. Um dos grandes desafios, não somente para a identificação da DA como também para o uso de imagens médicas, em especial as de imagens por RM, é a transformação da informação em conhecimento que poderá dar subsídio significativo aos diagnósticos clínicos. Por esse caminho, o estudo e proposição de ferramentas de reconhecimento de padrões, que sejam capazes de analisar quantidades de dados cada vez maiores, tornam-se cada vez mais frequentes e necessários à medida que a qualidade e os detalhes de informação contidos nas imagens aumentam.

Capítulo 3

Métodos

Neste capítulo são apresentados os métodos investigados neste trabalho, que incluem os métodos de pré-processamento de imagens, extração das características relevantes e por fim, a classificação e mapeamento estatístico das informações baseados em três metodologias, que utilizam o modelo massivamente univariado, o modelo multivariado e a projeção de hiperplanos. Este último será responsável, principalmente, por validar o modelo de classificação utilizado.

3.1 Evolução em Computação de Imagens Médicas por RM

Esta seção tem por objetivo apresentar um estudo cronológico de pesquisas voltadas para automação do uso e investigação de imagens médicas. Com o objetivo de descrever os trabalhos mais importantes, os quais indicaram os principais caminhos seguidos nesta pesquisa, será apresentado um estudo cronológico das técnicas mais importantes utilizadas no tratamento e análise de imagens médicas por uso de computação.

3.1.1 Introdução

Hoje em dia a análise de imagens médicas é uma atividade que consome um tempo muito grande e seu resultado efetivo nem sempre resultará no padrão completo que se deseja extrair. Por exemplo, em uma imagem médica de um paciente com DA se deseja captar o padrão de atrofia na substância cinzenta do cérebro (KLOPPEL et al., 2008).

Existem diversos métodos de classificação de imagens médicas, porém em sua grande maioria são estudos univariados, utilizando somente a informação da imagem

médica, descartando outras informações adicionais que poderiam trabalhar de maneira cooperativa para enriquecer o modelo de análise.

A classificação de imagens médicas é um processo que depende de várias etapas intermediárias que podemos chamar de pré-processamento. Estas etapas incluem a normalização espacial, segmentação e suavização das imagens em regiões de interesse do cérebro, onde nesta pesquisa é considerada com maior ênfase a substância cinzenta.

A etapa de pré-processamento é crucial para todo o trabalho, pois é nesta fase onde serão corrigidas movimentações de pacientes, correções de contraste, correções geométricas, dentre outras, de tal forma que um conjunto de imagens de diferentes indivíduos possa ser comparado em um mesmo modelo estatístico.

3.1.2 Cronologia

A partir do ano de 2000 a comunidade acadêmica voltada à análise de imagens médicas começou a utilizar análise de morfologia do *voxel*, que é a unidade mínima de volume sistematizada.

As primeiras pesquisas que utilizaram um método amplamente conhecido hoje em dia, denominado SPM (*Statistical Parametric Mapping*) (FRISTON et al., 1995), como ferramenta para auxílio em análise de imagens médicas, foram realizadas durante os anos de 2000 a 2004. Estas pesquisas utilizaram somente o SPM sem nenhuma interação com outros métodos estatísticos ou classificatórios, simplesmente se explorou a segmentação e testes de hipóteses para verificação de grupos de imagem com sua correspondência clínica prévia.

Em 2000 foi realizada uma das primeiras pesquisas publicada em um periódico acadêmico que utilizou a morfologia de *voxel* com o uso do software SPM (BARON et al., 2001). A importância deste artigo é que ele abre precedente para que as informações e conhecimentos gerados a partir de um ensaio, utilizando ferramenta computacional automatizada, possam ser utilizadas como um descritor de uma condição específica. O artigo utilizou o SPM para evidenciar com detalhes a atrofia na substância cinzenta dentre grupos de análise, onde os resultados obtidos, sem a participação de um profissional específico, foram corroborados por especialistas e se torna um dos primeiros trabalhos a utilizar ferramentas computacionais no auxílio ao diagnóstico de doenças cognitivas.

Apesar de o SPM ser utilizado com maior frequência nos periódicos acadêmicos

especializados, existem também outros pesquisadores que utilizaram técnicas de análise e segmentação de imagens médicas diferentes e muito localizadas que são menos abrangentes. Será dado mais ênfase nas pesquisas onde os métodos e ferramentas sejam o menos restritivo possível e aplicados a pacientes com DA ou TCL.

Em 2005 foi publicada uma pesquisa que utiliza a análise longitudinal de imagem por RM de pacientes de TCL para verificar se elas se converterão para a DA (BARON et al., 2005). A base do estudo foi inteiramente realizada no SPM e na sua validação foi utilizado um teste de hipóteses. Neste artigo fica evidenciado não só o uso da ferramenta SPM, mas também a verificação da alta taxa de conversão do TCL para o DA.

Já em 2006 se inicia a utilização do SPM como parte de pré-processamento e a discriminação deixa de ser feita por teste de hipóteses e começa a ser realizada de forma separada (SANTOS et al., 2008). Fritzsche et. al (FRITZSCHE et al., 2006) propõe uma fase de classificação, separada com o uso de redes neurais artificiais, com significativo grau de sucesso na comparação do grupo de DA com controles, porém com baixa taxa de acerto quando comparamos grupos de TCL com DA. Um resultado importante da pesquisa foi a escolha do uso do PCA (*Principal Component Analysis*) (FUKUNAGA, 1990) como extrator de características, que tornou a fase de classificação muito mais rápida, pois tomou-se em conta somente as características mais expressivas.

Nos anos seguintes, houve um interesse especial nos sistemas de reconhecimento de padrões para classificação, sobretudo com a utilização do SVM (*Support Vector Machine*) (VAPNIK, 1995). Este classificador se sobressai especialmente quando é solicitada ao classificador a separação de somente duas classes.

O SVM, em linhas gerais, possui alta taxa de classificação com sucesso, por que ele determina um hiperplano que melhor separa dois grupos a medida que se maximiza a distância de cada classe ao hiperplano, ou seja, determina-se uma separação ótima entre duas classes. Serão explicados em maiores detalhes as características deste classificador mais adiante.

Em 2007 uma outra pesquisa utilizou uma abordagem multivariada para a classificação de pacientes em TCL (SUN et al., 2007). Foi ressaltada a diferença de se utilizar uma abordagem univariada linear de outra essencialmente multivariada, relacionando diversas outras informações. A estratégia de classificação escolhida foi através da Inferência de Bayes, onde foi criada uma rede de inferência que determina ou não a classificação de

um determinado paciente para o TCL. Apesar do objetivo do estudo ser a identificação de TCL em pacientes, o resultado é interessante, pois utiliza mais que uma variável e a relação entre elas foi extremamente robusta para classificar corretamente a doença.

Outra abordagem multivariada, também em 2007, foi realizada por Teipel et al. (TEIPEL et al., 2007). Nesta pesquisa foi utilizado um parâmetro de atrofia baseado nos espaços vazios do líquido cefalorraquidiano na forma de um mapa, onde suas características foram mapeadas através do PCA (JOLLIFE, 1986) e utilizadas de maneira multivariada para identificar os casos de TCL que evoluíram para DA, obtendo taxas de sucesso superiores a 80%, demonstrando a robustez do modelo.

A partir de 2008 o uso de classificadores se intensificou bastante em relação aos anos anteriores. Várias técnicas de classificação foram utilizadas, inclusive algumas com o uso de redes neurais artificiais, mas muitas pesquisas deram maior atenção para o uso do SVM. Na pesquisa de Kloppel et. al (KLOPPEL et al., 2008) é explorado o classificador SVM, com taxas de classificação de sucesso superiores a 95%, mesmo quando comparamos a DA com outra doença com aspectos clínicos muito semelhantes, que é o caso da DLFT (Degeneração Lobar Frontotemporal). Em comparação, um classificador baseado em redes neurais artificiais não foi capaz de identificar, como em Torabi et. al (TORABI et al., 2006).

Ainda em 2008 houve uma pesquisa muito similar ao objetivo pretendido neste trabalho, que é utilizar a informação da base de dados do ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) para verificar possíveis pacientes portadores de TCL que poderão converter para DA. No artigo de Spulber et al. (SPULBER et al., 2008) foi realizado um estudo onde é relacionada a taxa de atrofia cerebral anual com possíveis conversores de TCL para DA. A ideia principal é quanto maior a taxa de atrofia, maior será a probabilidade de se converter para DA.

Em 2010, Plant et al. (PLANT et al., 2010) propôs um modelo de mineração de dados baseado nas informações de *voxel* das imagens médicas pré-processadas para predição de quais casos de TCL poderão evoluir para a DA. O modelo de mineração baseia-se nos seguintes passos: seleção de informações discriminantes, agrupamento (*clustering*) e classificação. A fase de classificação utilizou três métodos, o primeiro baseado no SVM, o segundo baseado em Bayes e o terceiro chamado *Voting Feature Intervals* (VFI). Este último método, pouco difundido nos estudos relacionados ao processamento de imagens médicas, é um classificador baseado em entropia simples onde na fase de treinamento o

VFI constrói intervalos de classes para cada característica e cada classe, e por fim a classificação é feita por votação. Foi utilizada uma metodologia bem semelhante com a que foi empregada neste trabalho, que constitui em realizar uma base de treinamento com os grupos DA e controle, e posteriormente avaliar os pacientes com TCL nesta base de treinamento. O classificador VFI foi o que obteve melhor desempenho dentre os demais, com acurácia de 75%. Vale ressaltar que neste experimento foram utilizadas poucas amostras (32 pacientes para DA, 24 para TCL e 18 para controle), o que pode ser considerado muito pouco para avaliar o desempenho dos classificadores, principalmente em relação ao VFI, que pode possuir uma função diferenciada em predição de modelo, por exemplo.

Acompanhando a tendência de maior uso das ferramentas computacionais de avaliação de características para determinação precoce da DA, Cuingnet et al. (CUINGNET et al., 2011), realizou um estudo onde avaliou 10 abordagens que utilizaram métodos caracterizados por morfometria baseado em *voxel*, espessura cortical e anatomia do hipocampo para classificar os grupos formados por DA, TCL, TCL não conversor para DA e TCL conversor para DA. Os dados de avaliação destes métodos foram extraídos da base de dados do ADNI, e o principal objetivo foi verificar o desempenho desses métodos. Todos obtiveram 83% de acurácia. No entanto, foram realizados com diferentes tipos de amostras onde não se estabeleceu um padrão de comparação baseado, por exemplo, na idade, gênero, grau de formação acadêmica, o que torna a verificação destes resultados mais difícil. A pesquisa normalizou todos os dados previamente apresentados e incluiu a revisão dos processos de pré-processamento de imagens envolvidos afim de comprovar se estavam em um padrão de informações aceitável que não prejudicasse o resultado de classificação final. Os resultados mostraram que os métodos baseado em morfometria baseado em *voxel* foram os que obtiveram melhor desempenho dentre os outros métodos avaliados, inclusive os métodos baseados na análise da substância cinzenta confirmaram que a predominância dos efeitos tanto na DA quanto no TCL são melhor evidenciados nesse tipo de tecido cerebral. Além disso, cada método explora um aspecto diferente de classificação e seu maior benefício é que eles podem ser utilizados em conjunto para uma avaliação complementar e assim aumentar o valor global de classificação.

Peaez-Coca et al. (PEAEZ-COCA et al., 2011) propôs um estudo de avaliação do mapeamento de região de interesse com a avaliação do modelo estatístico e do modelo anatômico para o diagnóstico da DA. A avaliação de desempenho do novo modelo é

baseada na base de dados do ADNI, porém foi utilizado um volume de amostra baixo (20 pacientes) para a relevância estatística do modelo. Este estudo concluiu que, apesar de ambos os mapeamentos serem bons métodos de redução de características, o mapeamento de região de interesse estatístico tem um desempenho melhor do que o anatômico, especialmente por não se limitar exclusivamente a regiões específicas. Outro detalhe importante ressaltado no estudo é o uso de informações demográficas, como, principalmente, a idade, gênero e a presença ou ausência do genótipo ApoE. A inclusão destes dados melhorou o desempenho do classificador em 12%.

Comentários Complementares

A direção escolhida por este estudo se fundamenta nas principais características apresentadas no estudo cronológico mostrado previamente e das informações médicas e clínicas verificadas na introdução. O material de estudo utilizado, composto pelas imagens estruturais por RM, é uma das maneiras mais seguras de aquisição e acompanhamento de enfermidades cerebrais porque não utiliza nenhum material nocivo a saúde, como por exemplo, exposição a radiações ou medicamentos de contrastes de exames com uma série de efeitos colaterais (BEAL et al., 2005). Dentre os diversos modelos disponíveis para realizar esta pesquisa, foi escolhido o modelo de morfometria baseado em *voxel* porque, além de apresentar resultados satisfatórios, sua utilização é bastante versátil pois não requer, por exemplo, uma alta carga de processamento quando comparado com o modelo de avaliação de espessura cortical (CUINGNET et al., 2011). A extração das características para análise tanto univariada quanto multivariada será realizada pela segmentação da imagem por RM, separando-a em três tipos de tecidos: substância branca, substância cinzenta e líquido. As análises se concentraram na substância cinzenta, que biologicamente, é o tecido com maior impacto da DA no cérebro (FOX et al., 1999), fato que foi comprovado também em estudos prévios (CUINGNET et al., 2011). Será realizada uma avaliação dos principais métodos de análise estatística, o modelo univariado onde o foco de investigação é baseado somente na informação de cada *voxel* par-a-par, o modelo multivariado que, diferente do modelo univariado, utiliza toda a informação disponível para realizar a correlação estatística. Adicionalmente será estudada uma estratégia de predição e validação do modelo com a projeção de amostras dentro de grupos previamente treinados.

3.2 Pré-Processamento de Imagens

A Figura 3.1 ilustra o fluxograma de pré-processamento de imagens médicas adotado e composto, basicamente, das seguintes etapas: (i) coleta de dados, (ii) normalização, (iii) segmentação, (iv) suavização.

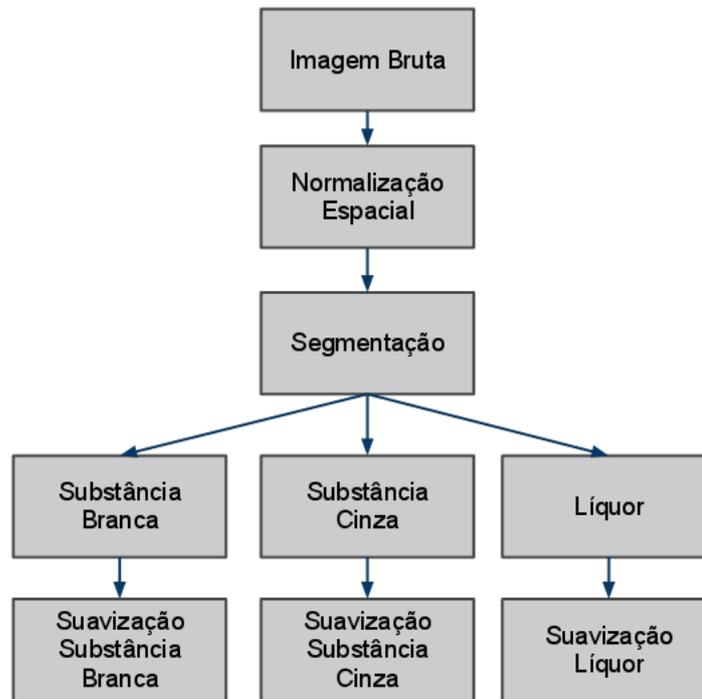


Figura 3.1: Fluxograma do processo de pré-processamento de imagens médicas.

3.2.1 Normalização Espacial

Na primeira etapa de pré-processamento é realizada a normalização espacial, que tem o objetivo de corrigir possíveis erros de aquisição e permitir o registro de imagens de pessoas diferentes através da estimativa de parâmetros de deformação de um espaço anatômico padronizado, como o atlas de Talairach e Tournoux (TALAIRACH; TOURNOUX, 1988) e que pode aumentar o número de graus de liberdade permitido em um modelo estatístico. O processo de normalização espacial é evidenciado na Figura 3.2.

A normalização espacial padrão determina a transformação espacial que minimiza a soma da diferença de quadrados entre uma imagem e uma combinação linear de um ou mais modelos padronizados (FRISTON et al., 2007). Inicia com um registro afim para combinar com o tamanho e a posição da imagem, seguido por uma deformação global não-linear para combinar a forma total do cérebro. Utiliza um modelo *bayesiano* para

simultaneamente maximizar a suavização das deformações.

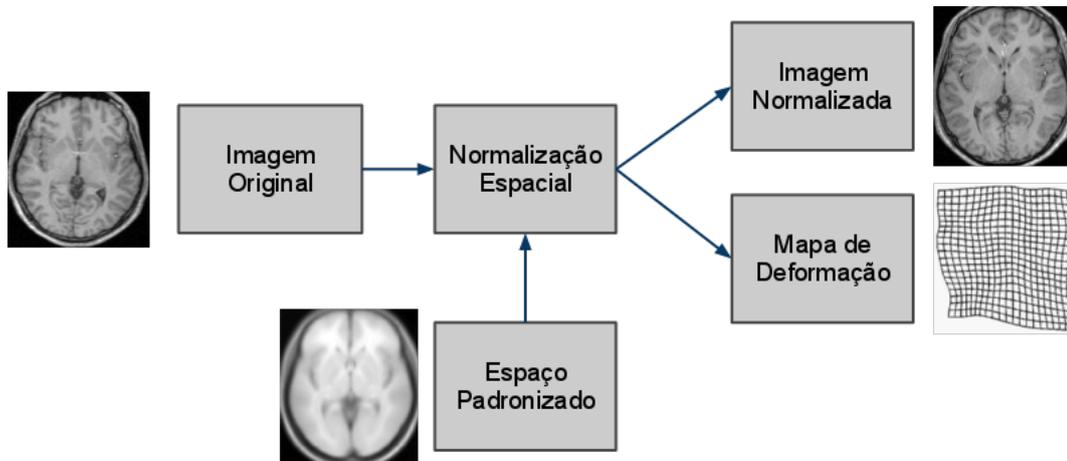


Figura 3.2: Processo de normalização espacial.

A estimativa de deformação, na normalização espacial, pode usar uma variedade de modelos para o mapeamento, dentre eles: (i) a transformação afim de 12 parâmetros, que constituem uma matriz de transformação espacial (translação, rotação, escala e cisalhamento) nas três direções possíveis, (ii) as funções espaciais base de baixa frequência (geralmente um conjunto cosseno ou polinômios) e (iii) um campo vetorial que especifica o mapeamento para cada ponto de controle (por exemplo, o *voxel*). A estimativa dos parâmetros de todos estes modelos pode ser acomodada em um modelo *bayesiano* simples, em que se está procurando encontrar os parâmetros de deformação θ que tem a máxima probabilidade *a posteriori*, definida por $p(\theta|y)$.

Dada a informação que se deseja normalizar com y , neste caso um atlas padronizado, obtemos a Equação 3.1 a seguir:

$$p(\theta|x)p(x) = p(x|\theta)p(\theta). \quad (3.1)$$

Por fim, a deformação é atualizada iterativamente usando o método de regressão linear Gauss-Newton para maximizar $p(\theta|y)$ utilizando o princípio verossimilhança. Isso envolve minimizar conjuntamente os potenciais de probabilidade *a priori* e *a posteriori* (FRISTON et al., 2007).

3.2.2 Segmentação

A segmentação da imagem bruta em substância branca (Figura 3.4), substância cinzenta (Figura 3.5) e líquido (Figura 3.6) serve para separar a região de interesse de acordo

com a relevância clínica de cada uma dessas substâncias em um determinado estudo. Por exemplo, para o estudo da DA, os efeitos são mais evidentes e os biomarcadores mais predominantes na substância cinzenta do que nas outras regiões. A diferenciação das substâncias cerebrais é realizada através da identificação de níveis de intensidade de voxel que, posteriormente, são separados em classes específicas para cada região, de acordo com a Equação 3.2 a seguir:

$$P(y_i|c_i = k, \mu_k, \sigma_k) = \frac{1}{(2\pi\sigma_k^2)} \exp\left(-\frac{(y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}\right), \quad (3.2)$$

onde y_i é a intensidade do voxel i , e μ_k e σ_k^2 são respectivamente a média e a variância da classe k . Os parâmetros μ_k e σ_k^2 são estimados a partir de mapas de probabilidade *a priori* de tecidos sobrepostos e ilustrados na Figura 3.3. Esses mapas de probabilidade de tecido foram construídos pelo *International Consortium for Brain Mapping*, utilizando-se imagens por RM de cérebros adultos sem desordens cerebrais e representam tanto uma média de intensidades quanto de posicionamentos espaciais dos voxels cerebrais.

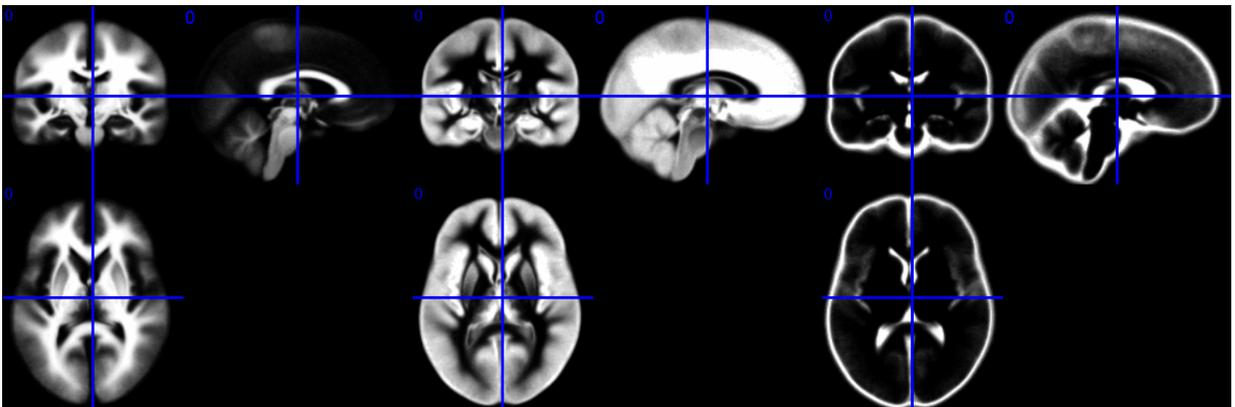


Figura 3.3: Mapas de probabilidade *a priori* de tecido de substância branca, substância cinzenta e líquido.

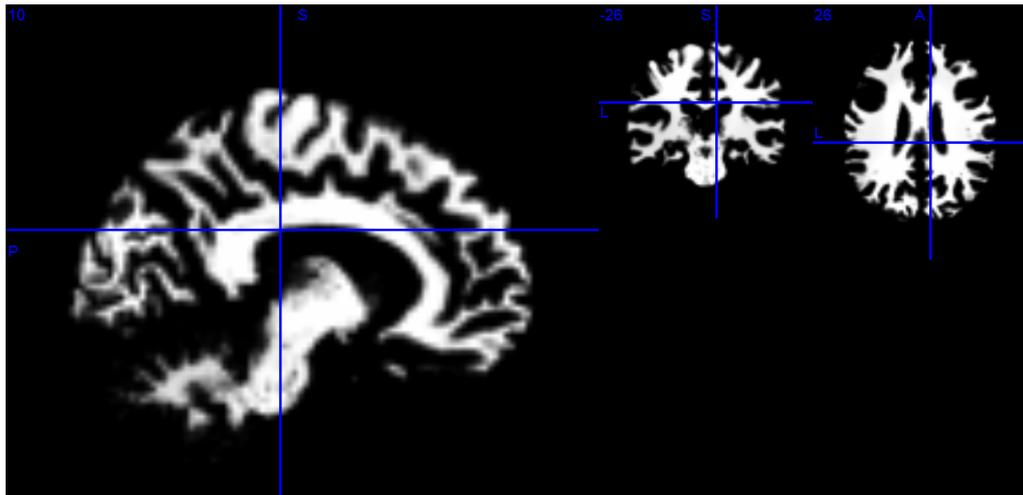


Figura 3.4: Imagem médica segmentada em substância branca.

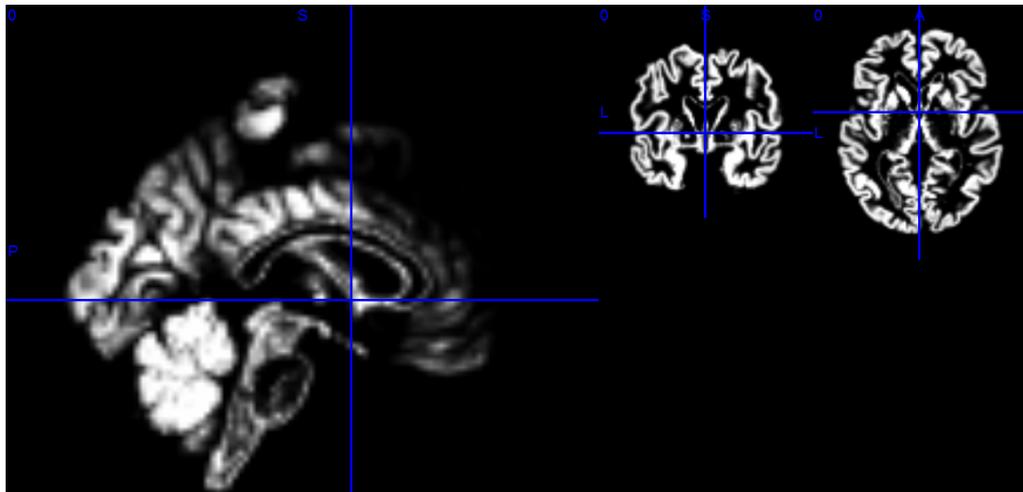


Figura 3.5: Imagem médica segmentada em substância cinzenta.

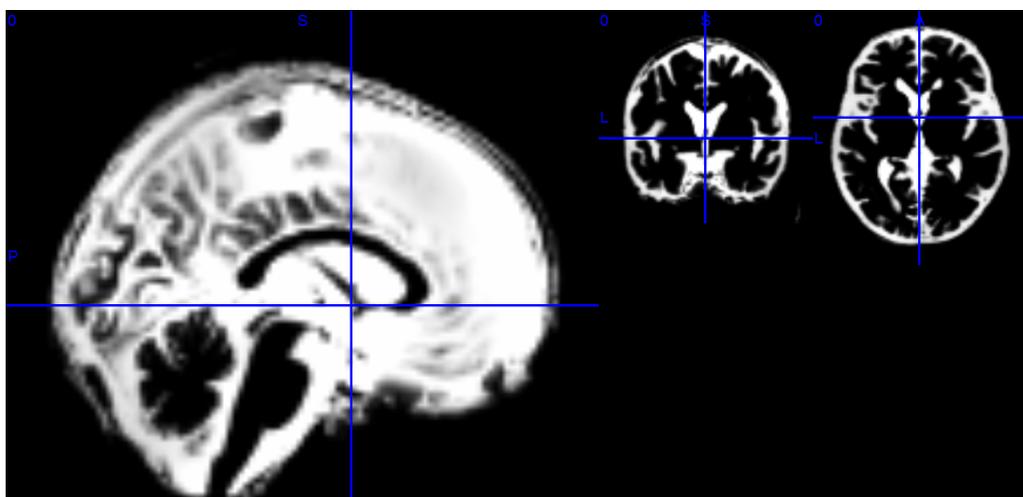


Figura 3.6: Imagem médica segmentada em Líquor.

3.2.3 Suavização

Na última etapa, a suavização tem o papel de reduzir variações devido a diferenças individuais na anatomia dos tecidos da substância branca, substância cinzenta e líquido, através da aplicação de um filtro gaussiano que faz com que a intensidade de cada *voxel* da imagem seja dada pela média ponderada dos valores dos *voxels* adjacentes, determinada pelo valor de comprimento do filtro, suavizando as bordas (GOOD et al., 2001). Além disso, esta etapa permite a uniformização dos dados estatisticamente para que os erros associados a cada imagem sejam normalmente distribuídos, portanto tende a aumentar a eficiência do teste estatístico paramétrico (FRISTON, 2004).

A largura de filtro não deve ser pequena o bastante para não minimizar as imprecisões e nem grande o suficiente para comprometer a informação. Segundo esta heurística, um valor consensual na maioria dos trabalhos na área é o valor de 8 mm (BARON et al., 2001), sendo este utilizado neste trabalho.

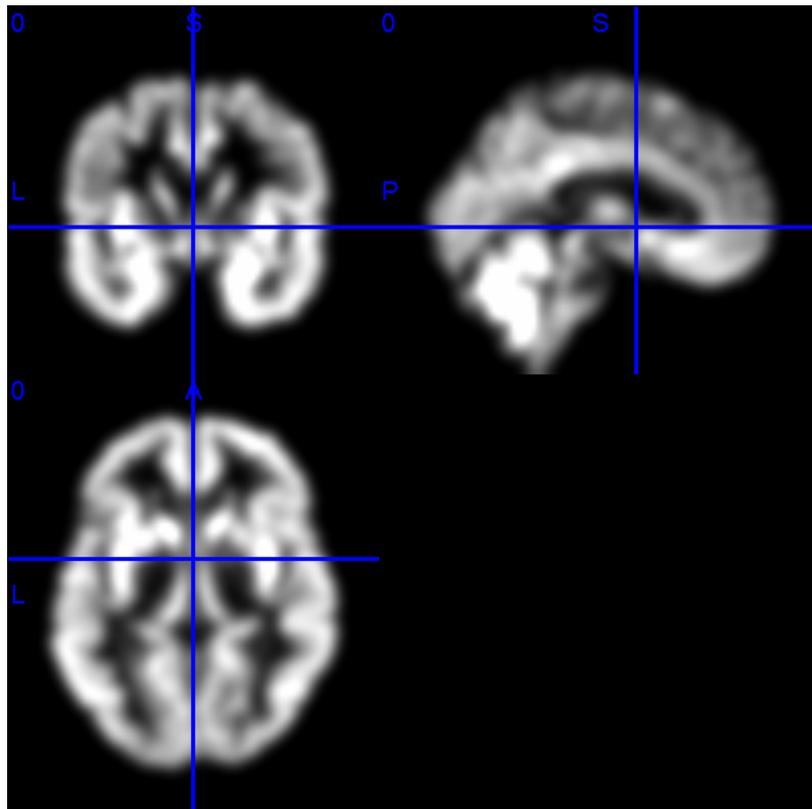


Figura 3.7: Imagem médica segmentada em substância cinzenta e suavizada.

3.3 Modelo Estatístico Massivamente Univariado

O modelo estatístico univariado é baseado no Modelo Linear Geral (MLG). O MLG expressa uma variável de resposta verificada em termos de uma combinação linear das variáveis em conjunto com um termo de erro associado (FRISTON et al., 2007). O MLG é também conhecido como Análise de Covariância ou Análise de Regressão Múltipla dentre outros e inclui variantes mais simples como o Teste de Hipóteses (teste t) para as diferenças entre médias em modelos como o de Resposta Impulsiva Finita (RIF).

O MLG pode ser descrito sucintamente pela Equação 3.3:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad (3.3)$$

onde Y é a matriz de resultados (dados de observação), X é a matriz de variáveis que representa o desenho experimental ou matriz de delineamento, β é a matriz dos parâmetros estimados (contribuição de cada componente na matriz de delineamento) e ε é a representação do erro ou resíduo (diferença entre os dados de observação, Y , e o que foi predito pelo modelo, $X\beta$) associado à amostra utilizada, que se assume que seja independente e normalmente distribuída (FRISTON et al., 1995). A forma matricial da Equação 3.4 considera o modelo MLG aplicado para cada n *voxel* analisado, em um estudo de imagem médica por RM, por exemplo, descrito por:

$$\text{vetor}(Y) = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 \cdots 0 \\ \vdots \cdots \vdots \\ 0 \cdots x_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}. \quad (3.4)$$

3.3.1 Teste de Hipóteses

Para geração dos mapas estatísticos univariados, utiliza-se comumente o teste t de *Student* para calcular a probabilidade de haver diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de imagens pré-processadas (LEAO RAFAEL D.; SATO, 2010). O t valor de cada voxel (t_k) é definido como a diferença aritmética entre as médias de cada grupo de amostras ponderada pelo desvio padrão do espalhamento das amostras, ou seja:

$$t_i = \frac{\bar{x}_{1,i} - \bar{x}_{2,i}}{\sigma_i \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}, \quad (3.5)$$

onde $\bar{x}_{1,i}$ e $\bar{x}_{2,i}$ são respectivamente as médias do voxel i para os grupos 1 e 2 de amostras, σ_i é o desvio padrão ponderado de todas as amostras para o voxel i , e N_1 e N_2 os números totais de amostras do grupo 1 e do grupo 2. O desvio padrão ponderado do conjunto de amostras é definido como:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)(\sigma_{1,i})^2 + (N_2 - 1)(\sigma_{2,i})^2}{N_1 + N_2 - 2}}, \quad (3.6)$$

onde $\sigma_{1,i}$ e $\sigma_{2,i}$ são respectivamente o desvio padrão do voxel i para os grupos 1 e 2.

Calculados os t valores dos voxels para os grupos de amostras analisados, pode-se utilizar o conceito de hipótese nula para definir as regiões do cérebro que apresentam diferenças significativas. Para que a diferença seja significativa, deve-se rejeitar a hipótese nula (H_0) e aceitar a hipótese alternativa (H_1), descritas como:

$$H_0 : \bar{\mu}_1 = \bar{\mu}_2, \quad (3.7)$$

$$H_1 : \bar{\mu}_1 \neq \bar{\mu}_2. \quad (3.8)$$

De acordo com a teoria do teste de hipóteses, dois tipos de erro podem existir nessa análise: Erro do tipo I, isto é, rejeitar H_0 quando esta é verdadeira, ou seja, afirmar que existe diferença estatística significativa quando ela não existe; Erro do tipo II, ou seja, não rejeitar H_0 quando esta é falsa, ou seja, afirmar que não existe diferença estatística significativa quando ela existe (GIRARDI et al., 2009). Normalmente, determina-se um nível de significância p que representa na prática uma taxa de erro aceitável dado o grau de liberdade do estudo. Usualmente, o valor de p é fixado em 5%, 1% ou 0.1%. Assim, determinada arbitrariamente a probabilidade p de se cometer o erro de tipo I e utilizando a diferença entre a quantidade total de amostras e a quantidade de grupos como grau de liberdade, calcula-se o valor da estatística do teste para cada voxel i . Se o valor absoluto da estatística calculado com os dados das amostras for maior que o valor teórico, então considera-se que a diferença encontrada no voxel i é estatisticamente relevante.

O fluxo das etapas envolvidas na análise massivamente univariada é ilustrado na Figura 3.8. Neste verifica-se que, após o pré-processamento, que compreende as etapas de normalização, segmentação e suavização, utiliza-se somente as imagens médicas referentes à região cerebral composta pela substância cinzenta com suavização. Como neste estudo

a região mais afetada pelas enfermidades analisadas é a substância cinzenta, as demais regiões são descartadas (FERNANDES et al., 2011).

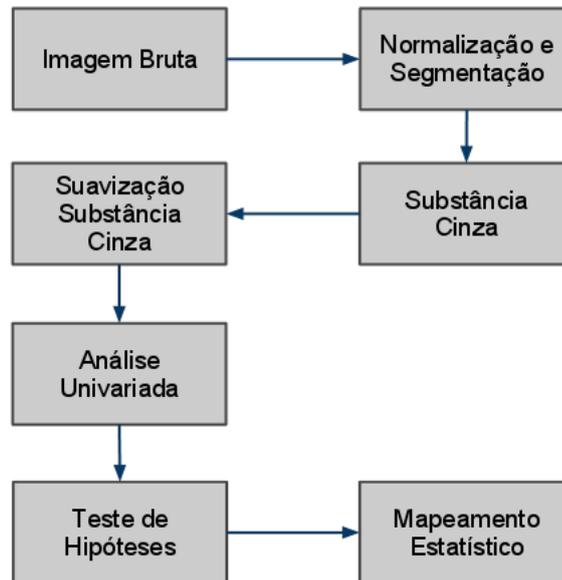


Figura 3.8: Fluxo das etapas envolvidas na análise massivamente univariada.

3.4 Modelo Estatístico Multivariado

O modelo multivariado tem o objetivo de verificar as diferenças estatisticamente relevantes entre diferentes grupos utilizando todas as informações disponíveis em uma mesma análise. O método SVM (*Support Vector Machines*) (VAPNIK, 1995) binário para a separação dos grupos analisados em duas classes tem sido o mais utilizado em classificação de imagens médicas por RM (CUINGNET et al., 2011; SATO et al., 2009; KLOPPEL et al., 2008; MOURÃO-MIRANDA et al., 2006). No contexto deste trabalho, as classes de interesse são DA versus controle e TCL versus controle.

3.4.1 Máquinas de Vetores Suporte para Classificação Linear

As Máquinas de Vetores Suporte ou *Support Vector Machines* (SVM) (VAPNIK, 1995, 1998) são um método de classificação amplamente utilizado em bioinformática além de outras áreas de conhecimento devido a sua alta precisão, capacidade de lidar com alta-dimensionalidade e quantidade de informação e flexibilidade na modelagem de diversas fontes de dados (SCHOLKOPF et al., 2004).

O classificador SVM também é chamado de modelo não-paramétrico, pois ao con-

trário da inferência estatística clássica, os parâmetros não são pré-definidos e seu número de vetores suporte depende dos dados de treinamento utilizado. Os parâmetros que definem a capacidade do modelo são orientados a dados (*data driven*) de tal modo a corresponder à capacidade do modelo para a complexidade dos dados. Este é o paradigma básico da minimização do risco estrutural.

Nos casos onde as classes não podem ser separadas de forma linear, o SVM transforma a entrada original em um espaço característico de alta dimensionalidade por meio de mapeamentos não-lineares ou multi-quadráticos com a utilização de uma função *kernel* apropriada. Após esta etapa de transformação não-linear é encontrado o hiperplano linear ótimo de separação deste espaço em duas classes (HUANG et al., 2005).

Para uma classificação linear binária, seja o seguinte conjunto de treinamento formado por N pontos, onde cada entrada \vec{x}_i tem n atributos e está em uma das duas classes, ou seja, $y_i = -1$ ou $y_i = +1$.

$$f(\vec{x}) = \vec{w} \cdot \vec{x} + b = 0. \quad (3.9)$$

O hiperplano de separação pode ser descrito pela Equação 3.9, onde \vec{w} é o vetor normal ao hiperplano e $\frac{b}{\|\vec{w}\|}$ é a distância perpendicular do hiperplano até a origem, conforme a Figura 3.9.

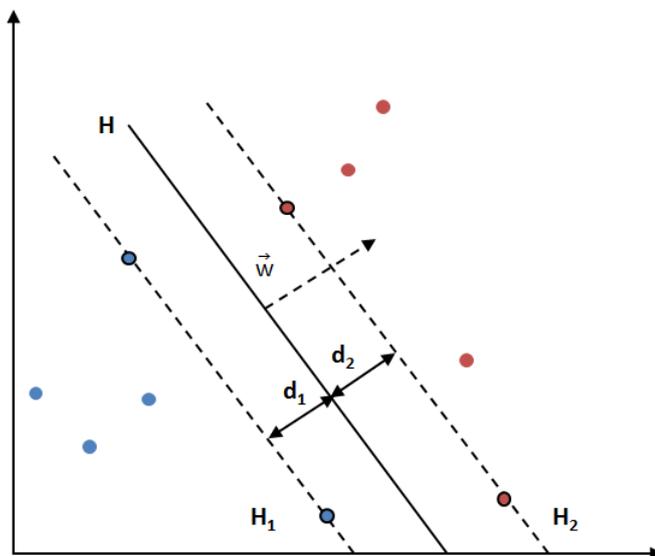


Figura 3.9: Representação da separação linear de hiperplano utilizando o SVM.

Os dados de treinamento podem ser discriminados em:

$$y_i = +1: \vec{x}_i \cdot \vec{w} + b \geq +1, \quad (3.10)$$

$$y_i = -1: \vec{x}_i \cdot \vec{w} + b \leq -1. \quad (3.11)$$

Considerando os pontos mais próximos da separação do hiperplano, os vetores suporte, pode-se descrever os planos como:

$$\text{para } H_1: \vec{x}_i \cdot \vec{w} + b = +1, \quad (3.12)$$

$$\text{para } H_2: \vec{x}_i \cdot \vec{w} + b = -1. \quad (3.13)$$

Para obter a separação ótima de hiperplano é necessário maximizar a margem do SVM, ou seja, manter os vetores suportes mais distantes possíveis do hiperplano. Minimizando o vetor \vec{w} e aplicando uma função de otimização quadrática com solução por Lagrange, primeiro obtém-se o vetor normal ao hiperplano de separação na Equação 3.14, depois os vetores suporte por meio das Equações 3.15 e 3.16:

$$\vec{w} = \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i \vec{x}_i, \quad (3.14)$$

$$\alpha_s y_s (\vec{x}_s \cdot \vec{w} + b) = 1, \quad (3.15)$$

$$\alpha_s y_s \left(\sum_{m \in S} \alpha_m y_m \vec{x}_m \cdot \vec{x}_s + b \right) = 1, \quad (3.16)$$

onde os multiplicadores de Lagrange, representados por α , dada a sua maximização pelas condições de otimização de Kuhn-Tucker, são valores positivos que correspondem aos vetores suporte, porque nesta condição se encontram nos hiperplanos H_1 e H_2 .

Por fim, a função de classificação é definida pela Equação 3.17 a seguir:

$$g(\vec{x}) = \text{sgn}(f(\vec{x})) = \text{sgn} \left(\sum_{\vec{x}_i \in \text{Vetores Suporte}} \alpha_i y_i \vec{x}_i \cdot \vec{x} + b \right). \quad (3.17)$$

3.4.2 Projeção de Hiperplano para Predição de Modelo Classificador

A projeção de hiperplano pode ser uma maneira versátil de verificar o comportamento de casos intermediários de classificação e apontar a direção de evolução para um determinado elemento. Este aspecto pode ser utilizado especialmente na área médica para verificar o andamento de uma determinada enfermidade e antecipar o caminho de deterioração para começar o quanto antes a estratégia de medicação, por exemplo.

Por meio dos hiperplanos gerados pelo classificador baseado em SVM pode-se utilizar a técnica de projeção em hiperplanos para verificar o comportamento de determinados elementos que não fizeram parte do conjunto de treinamento original afim de avaliar seu comportamento devido à semelhança ou correlação com os elementos originais. A Figura 3.10 mostra a representação da projeção de amostra em hiperplanos previamente treinados no modelo de classificação SVM.

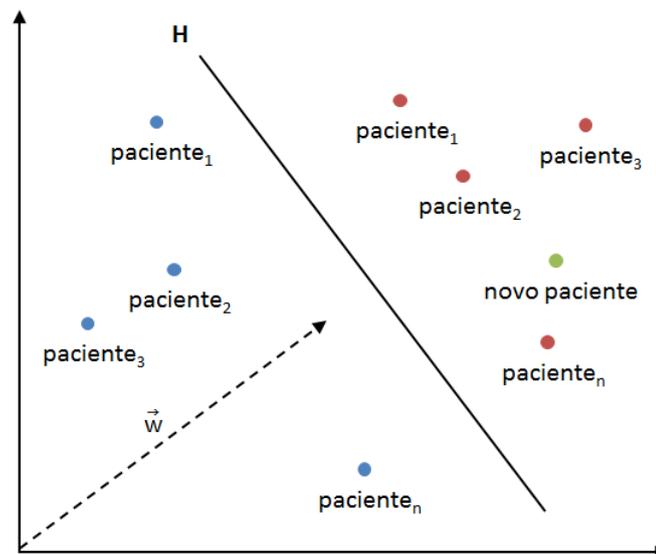


Figura 3.10: Representação da projeção de amostra em hiperplanos previamente treinados no modelo de classificação SVM. Adaptado de (MOURÃO-MIRANDA et al., 2006).

A projeção de um elemento externo ao treinamento no hiperplano ótimo utiliza a função da Equação 3.18 a seguir:

$$f(\vec{x}) = (\vec{x} \cdot \vec{w}) + b = 0. \quad (3.18)$$

Utilizando a técnica de validação cruzada, como por exemplo a do *Leave One Out* (LOO) (WESTON, 1999), é possível avaliar a generalização dos resultados da classificação

para verificar qual o desempenho do modelo preditivo. Este tipo de validação se baseia em, um primeiro momento, gerar os hiperplanos de separação com amostras previamente treinadas, depois projetar uma amostra que não participou da etapa do treinamento, para posteriormente o classificador definir em qual lado do hiperplano a mesma será projetada. Esta característica será explorada para a validação do modelo classificatório e acompanhamento preditivo dos pacientes com TCL.

3.4.3 Classificador Multivariado

A classificação multivariada realizada neste trabalho, com a utilização do método SVM, é composta das seguintes etapas, ilustradas esquematicamente pela Figura 3.11: (i) extração de características relevantes, (ii) treinamento dos grupos que se deseja classificar, (iii) teste e classificação.

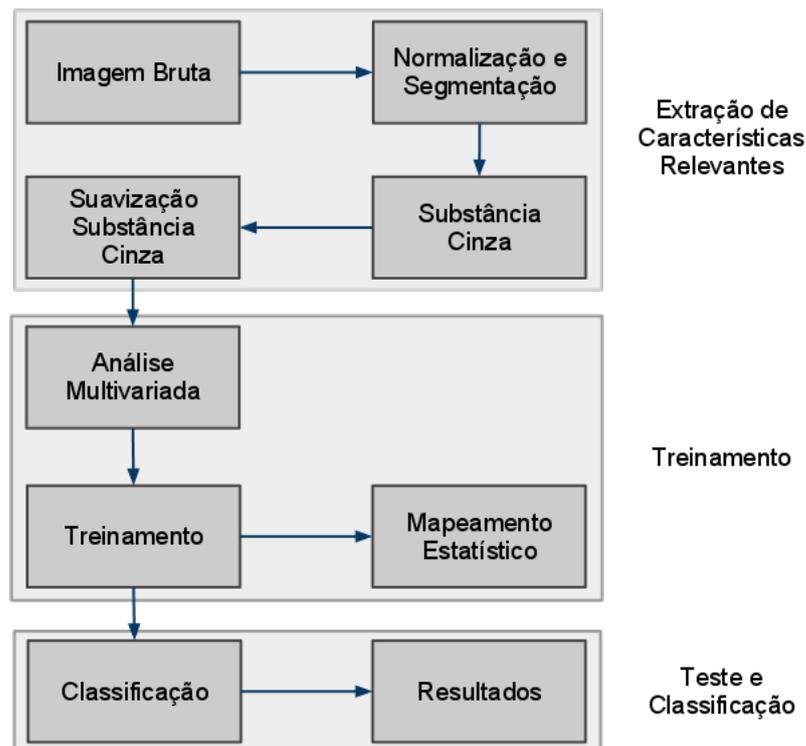


Figura 3.11: Fluxo das etapas envolvidas na classificação multivariada.

A extração das características relevantes das imagens médicas é realizada pelos processos de pré-processamento já apresentados, que incluem a normalização, segmentação e suavização. Foi priorizado a substância cinzenta devido aos efeitos das enfermidades estudadas se concentrarem, principalmente, neste tecido. Os demais componentes cerebrais

resultados da segmentação, como a substância branca e o líquido são descartados. Após a separação das imagens, cada uma delas é transformada em um vetor de informações cuja dimensão será dada pelo número de *voxels* da imagem pré-processada. Nesta pesquisa o tamanho da imagem tridimensional é de $91 \times 109 \times 91$ (x, y, z). A próxima etapa consiste no treinamento e aprendizado das imagens envolvidas. Nesta etapa o classificador realizará a melhor separação linear possível entre duas classes de acordo com os vetores de informações provenientes das imagens médicas, segmentadas e suavizadas. Por fim, na fase de testes, cada amostra será avaliada de acordo com o treinamento prévio realizado e desta forma o classificador determinará sua acurácia de classificação. A projeção corresponderá a quão distante uma classe da outra uma certa amostra estará de acordo com suas características relevantes. Assim pode-se estimar se uma dada amostra se aproxima mais de um determinado grupo ou de outro.

Capítulo 4

Experimentos e Resultados

Neste capítulo, é descrita em detalhes a base de dados que foi utilizada na pesquisa e nos experimentos. Também serão explicados os experimentos que visam avaliar os modelos estatísticos utilizados, apontando os achados em termos de classificação das imagens por RM, principalmente para os casos de pacientes com TCL que poderão evoluir para a DA. Por meio das informações clínicas disponíveis na base de dados será possível investigar o poder de predição na prática dos classificadores estatísticos para conversão de pacientes com TCL para DA.

4.1 Base de Dados Internacional ADNI

Este trabalho utilizou a base de dados internacional ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) tanto de imagens quanto de informações clínicas a respeito dos seus participantes. A base do ADNI é uma importante fonte de dados padronizada e suas imagens e demais informações são utilizadas em vários trabalhos relacionados na área em toda a comunidade científica (SPULBER et al., 2008; YAKUSHEV et al., 2009; CUINGNET et al., 2011), principalmente nas pesquisas mais recentes.

O projeto ADNI é uma iniciativa patrocinada por inúmeras empresas, em grande parte do setor farmacêutico, que visa coletar o maior número de imagens por RM estrutural em boas condições e de forma padronizada para serem analisadas em pesquisas que poderão auxiliar novas descobertas para o tratamento de doenças relacionadas a DA. O acervo contempla imagens e informações clínicas adicionais como, por exemplo, sexo, idade, pontuações em testes cognitivos, dentre outros, para três grupos distintos e conhecidos *a priori*: DA, TCL e controles (clinicamente sem nenhuma desordem cerebral). O projeto é hospedado no acervo de imagens do LONI IDA (*Laboratory of Neuro Imaging*

Image Data Archive) da Universidade da Califórnia¹.

Os participantes do banco de dados foram recrutados em 50 localidades nos Estados Unidos e no Canadá, sendo 233 controles cognitivamente saudáveis em idade avançada seguidos por 4 anos, 408 indivíduos com TCL amnésico seguidos por 3 anos e 200 indivíduos com DA inicial seguidos por 2 anos, detalhados na Tabela 4.1. Estes números refletem a situação do banco no final de 2010, pois o projeto tem atualização constante. Os critérios de inclusão no ADNI foram: indivíduos entre 55 e 90 anos de idade, sem histórico de depressão ou outra condição psiquiátrica, ausência de medicações psicoativas, pontuação 4 ou menor no teste de Hachinski modificado, ter parceiro fixo capaz de prover informações sobre funcionalidade em atividades diárias. Para os controles saudáveis foram pré-requisitos: pontuação entre 24 e 30 no teste Mini Mental e pontuação de 0 no *Clinical Dementia Rating* (CDR). Para pacientes com TCL foram pré-requisitos: queixas de problemas de memória, pontuação entre 24 e 30 no teste Mini Mental, perda de memória medida com o teste *Logical Memory II*, CDR de 0.5 e sem prejuízos funcionais nas atividades diárias. Para pacientes com a DA foram pré-requisitos: estar de acordo com os critérios de provável diagnóstico do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke e Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, pontuação entre 20 e 26 no teste Mini Mental e pontuação de 0.5 ou 1 no CDR.

As imagens por RM foram coletadas em diversos equipamentos de fabricantes diferentes, por isso durante a fase de planejamento do ADNI foram desenvolvidos protocolos específicos para cada fabricante, com o objetivo de maximizar a utilidade científica das imagens coletadas e minimizar o peso dos participantes na pesquisa. Também foi realizado monitoramento e calibração dos equipamentos e das imagens através de correções geométricas baseadas em objetos de testes como o *phantom* antropométrico para assegurar a consistência das imagens adquiridas em múltiplos locais. Os protocolos foram elaborados focando nas sequências 3D T1 para análises morfométricas.

Antes das imagens por RM estarem disponibilizadas, elas passam por 4 métodos de processamento depois de adquiridas: (i) correção de distorção espacial causada por gradiente de não linearidade (*GradWarp*), (ii) correção B1 para ajustar a intensidade de não uniformidade utilizando leituras B1 de calibração, (iii) correção de interferência de campo para reduzir a intensidade de homogeneidade causada por não uniformidades de

¹<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

radiofrequência e (iv) escala geométrica utilizando as leituras dos *phantoms* antropométricos após realizadas as imagens de cada participante para corrigir erros na calibração entre as leituras e as sessões (JACK et al., 2008; JOVICICH et al., 2006).

As imagens estão disponíveis em resoluções de 1,5 T e 3,0 T, e estão no formato padronizado NIFTI (*Neuroimaing Informatics Technology Initiative*) e no formato *Analyze*. O formato *Analyze* consiste em dois arquivos, um arquivo para o conjunto volumétrico de imagens e outro conhecido como cabeçalho que contém informações sobre a imagem, como o tipo de dados, as dimensões da imagem, e escala *voxel*. O formato NIFTI, mais atual, foi adaptado do formato *Analyze* e consiste em um único arquivo com a informação do conjunto volumétrico de imagem e detalhes sobre as transformações afins que devem ser aplicadas antes da visualização (JENKINSON, 2011).

Grupo	Scanner	Quantidade	Acompanhamento	Etapa
DA	1,5T	200	1 ^a Visita	<i>Screening</i>
DA	1,5T	164	2 ^a Visita	Mês 06
DA	1,5T	144	3 ^a Visita	Mês 12
DA	1,5T	111	4 ^a Visita	Mês 24
TCL	1,5T	408	1 ^a Visita	<i>Screening</i>
TCL	1,5T	359	2 ^a Visita	Mês 06
TCL	1,5T	338	3 ^a Visita	Mês 12
TCL	1,5T	291	4 ^a Visita	Mês 18
TCL	1,5T	252	5 ^a Visita	Mês 24
TCL	1,5T	139	6 ^a Visita	Mês 36
Controle	1,5T	233	1 ^a Visita	<i>Screening</i>
Controle	1,5T	214	2 ^a Visita	Mês 06
Controle	1,5T	203	3 ^a Visita	Mês 12
Controle	1,5T	170	4 ^a Visita	Mês 24
Controle	1,5T	118	5 ^a Visita	Mês 36

Tabela 4.1:

Quadro com dados de conjuntos de imagem por RM disponíveis para a pesquisa (dados consolidados no final de 2010, pois o projeto tem atualização constante).

Cada imagem tem anexado um arquivo de metadados. Este arquivo possui informações mais detalhadas a respeito da aquisição da imagem, como protocolo utilizado, data, correções efetuadas, etc., além de informações do próprio paciente, como identificador do ADNI (para ocultar identidade), sexo, idade, resultado de testes cognitivos (CDR, MMSE, etc.), dentre outras informações relevantes. Estes dados adicionais podem acrescentar novas variáveis principalmente em estudos comparativos e de classificação de

informações.

Para os experimentos foram utilizadas como amostras 179 imagens de cada grupo (DA, TCL e controle), 47 imagens de acompanhamento para o grupo DA e 45 imagens de acompanhamento para o grupo TCL, totalizando 629 imagens.

Além das informações de metadados anexadas às imagens, o projeto mantém bancos de dados em seu acervo contendo informações clínicas e genéticas de todos os participantes. Essas informações estão reunidas em planilhas de dados com a identificação do paciente preservada para o cruzamento de dados. Nesta pesquisa foram utilizadas as informações clínicas de casos de conversão do TCL para a DA para validação dos resultados de predição do classificador multivariado.

4.2 Mapeamento Visual das Diferenças Univariadas Estatisticamente Relevantes

Por meio da aplicação do SPM, foi realizado o mapeamento estatístico paramétrico que consistiu em uma sobreposição de uma imagem de um cérebro de referência com o mapa gerado pelo teste de hipóteses. Esse mapa é traduzido como regiões de atrofia cerebral significantes entre os grupos de estudo.

Foram utilizados três tipos de comparações neste trabalho: controle versus DA mostrado na Figura 4.1, controle versus TCL mostrado na Figura 4.2 e, por último, a intersecção das características da classificação entre controle versus DA e controle versus TCL mostrado na Figura 4.3. Essas comparações tem o intuito de evidenciar quais regiões do cérebro, com a análise de imagem médica por RM, dos pacientes com TCL, estão presentes na DA e vice-versa, ilustrando as principais semelhanças entre as duas enfermidades. Para visualização das diferenças estatísticas optou-se utilizar o nível de confiança de 95%, que corresponde ao p valor de 0,05.

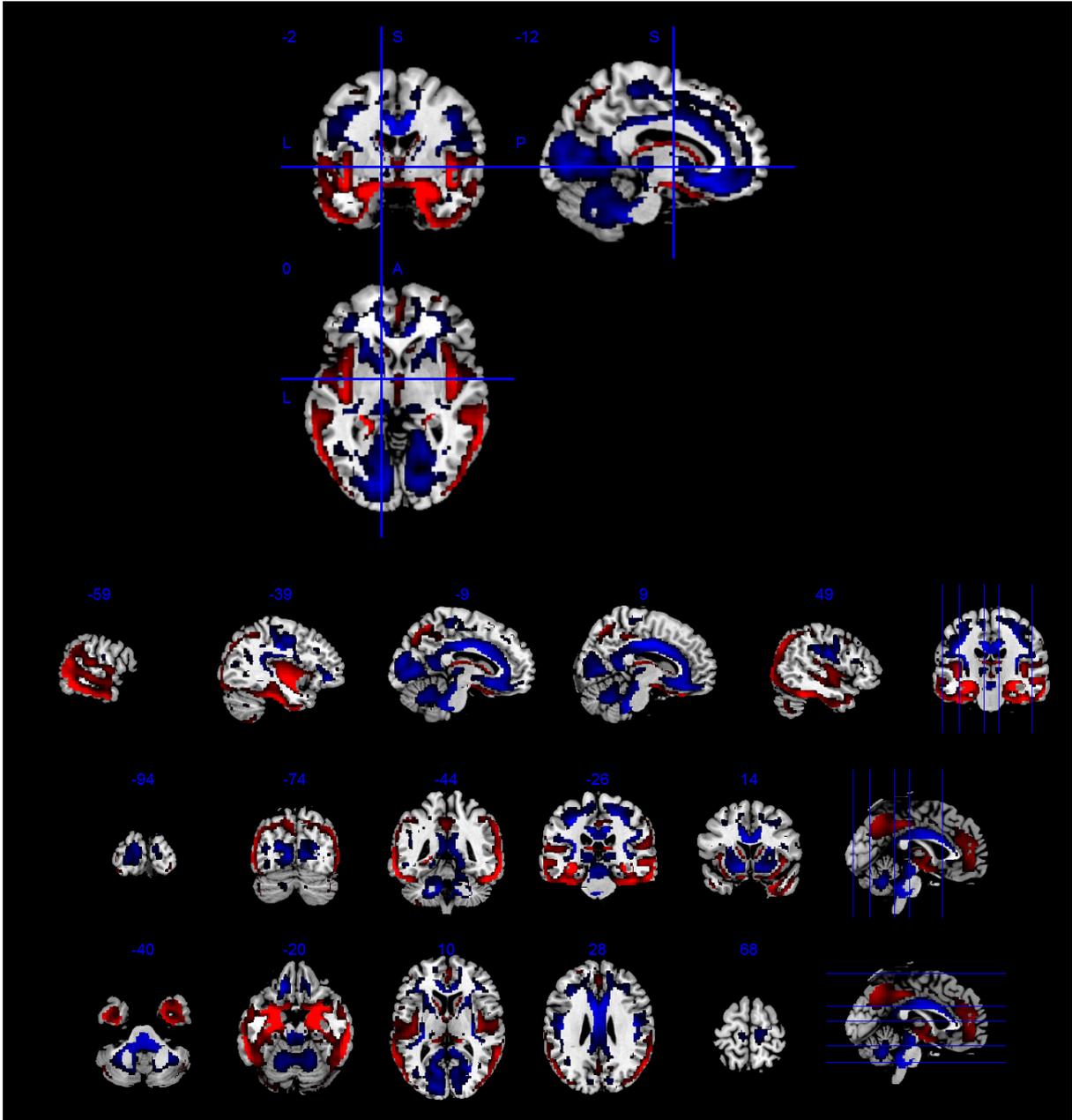


Figura 4.1: Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. DA versus controles.

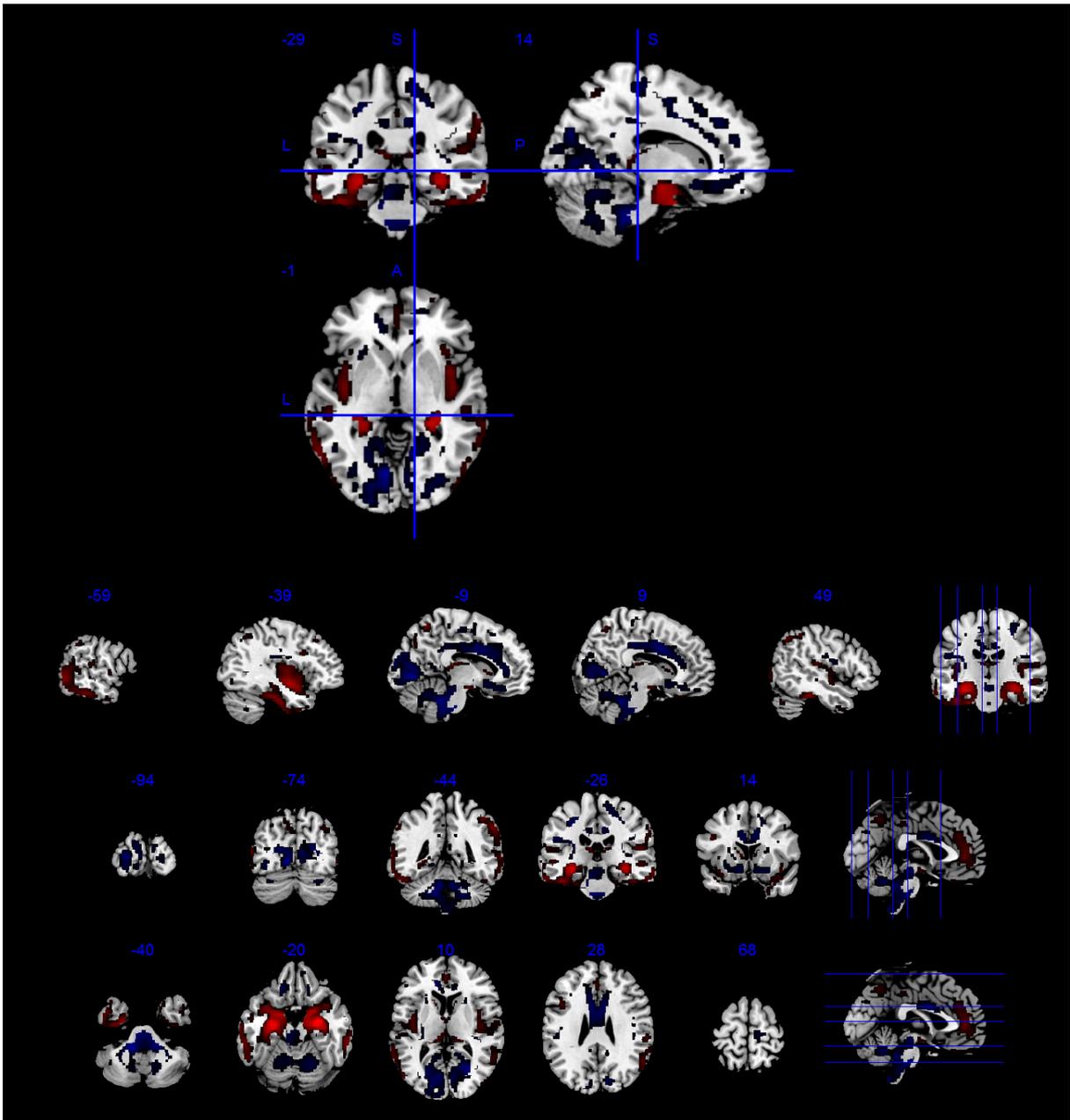


Figura 4.2: Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. TCL versus controles.

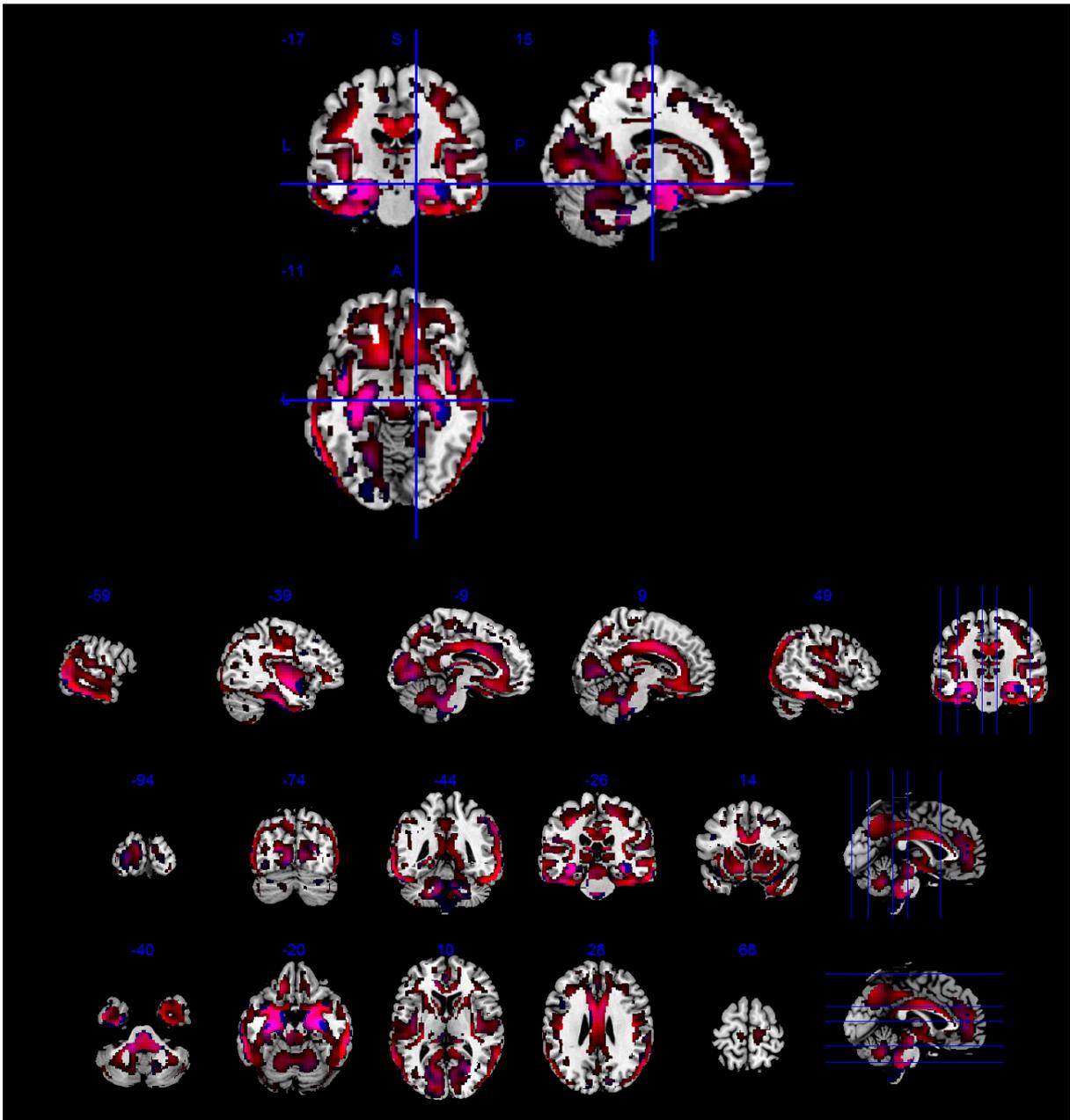


Figura 4.3: Mapeamento visual das diferenças univariadas estatisticamente relevantes. Regiões de mútua semelhança relevante, DA em vermelho, TCL em azul e regiões mútuas em lilás (adição das cores azul e vermelha).

No mapeamento univariado pode-se verificar as regiões do cérebro com diferenças estatísticas mais evidenciadas e concentradas em certas estruturas do que outras, como por exemplo nas estruturas do hipocampo, lobos temporais, corpo caloso, cerebelo e sistema ventricular quando compara-se controles com DA. Na comparação entre controles e TCL, as diferenças são mais sutis, coincidindo em muitas regiões como aquelas detalhadas na DA, mas não tão localizadas. Este resultado evidencia o efeito da atrofia no tecido cerebral em maior escala de acordo com o biomarcador clínico baseado em neuroimagem utilizado

atualmente (CUINGNET et al., 2011).

As informações extraídas com este mapeamento coincidem com as informações clínicas esperadas para cada tipo de enfermidade, dadas as proporções que cada uma delas contém (KILLIANY et al., 2000; XU et al., 2000; BOBINSKI et al., 1998). O método de mapeamento univariado, que analisa a imagem por RM ponto-a-ponto, constrói um mapa estatístico com várias regiões que compreendem as diferenças entre os grupos analisados. Apesar dessas regiões serem esparsas, elas confirmam as estruturas cerebrais afetadas e constituem uma ferramenta estatística importante em evidenciar as principais características relevantes entre os grupos analisados.

4.3 Mapeamento e Classificação do Modelo Estatístico Multivariado

O mapeamento e classificação estatística de imagens foram realizadas por meio do aplicativo PROBID (*Pattern Recognition of Brain Image Data*) (MARQUAND et al., 2010), utilizando o classificador SVM binário com validação cruzada baseada no método *Leave One Subject Out*. As imagens foram classificadas em DA versus controle e TCL versus controle. Foram realizados dois tipos de análise. A primeira é baseada no mapeamento estatístico, que se assemelha ao mapeamento do modelo univariado apresentado anteriormente. Esta análise permite um estudo comparativo das principais evidências visuais extraídas pelos dois modelos (univariado e multivariado). A outra análise é baseada na classificação binária dos pacientes, que permite não somente avaliar o desempenho do classificador em separar os grupos de análise (DA, TCL e controle), mas também como utilizar a informação para um modelo preditor, especialmente para os casos de TCL que poderão evoluir para a DA.

4.3.1 Mapeamento Visual das Diferenças Multivariadas Estatisticamente Relevantes

O mapeamento visual estatístico multivariado foi realizado de maneira semelhante ao apresentado no modelo univariado. Afim de estabelecer uma comparação entre este mapeamento multivariado com o univariado apresentado, foi utilizado um limite de discriminância de *voxel* baseado nos grupos com maior valor em módulo que representa 5% do total de *voxels* do mapa estatístico. De acordo com as Figuras 4.4 e 4.5, tem-

se o histograma de valores de *voxel* para cada grupo analisado (DA versus controles e TCL versus controles). Nestas figuras foram destacados em vermelho os grupos de *voxels* utilizados nos mapeamentos.

Neste modelo, devido a sua característica, as diferenças estão mais concentradas em certas regiões que coincidem com as mesmas regiões verificadas no modelo univariado, como, por exemplo, na comparação entre os grupos DA e controle constatamos o efeito da degeneração cerebral principalmente nas regiões do lobo temporal e nos sulcos cerebrais evidenciadas nas Figuras 4.6 e 4.7. Na comparação entre os grupos TCL e controles, as diferenças também são minimizadas quando em comparação com o grupo DA. De forma análoga, as regiões afetadas coincidem principalmente na região do lobo temporal, em menor intensidade. Quando os mapas estatísticos tanto das diferenças relevantes dos grupos DA versus controle quanto dos grupos TCL versus controle são projetados em um mesmo mapa, indicado na Figura 4.8, se verifica a convergência das regiões comuns nas duas enfermidades, na região do lobo temporal e hipocampo, estruturas importantes do cérebro relacionadas ao gerenciamento de memória e validados clinicamente (BOBINSKI et al., 1998; BEAL et al., 2005).

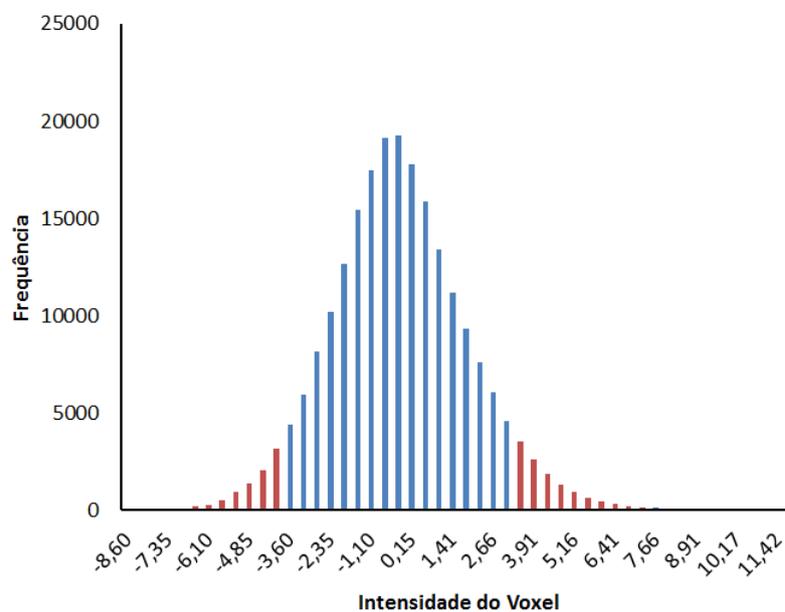


Figura 4.4: Histograma de discriminação de *voxel* do mapa estatístico multivariado para o grupo DA versus controles. As regiões destacadas representam 5% de maior intensidade em módulo.

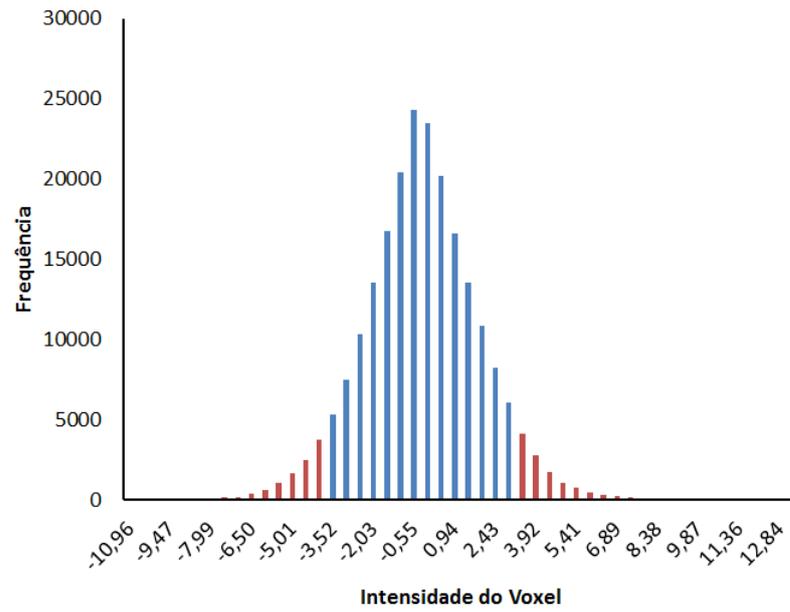


Figura 4.5: Histograma de discriminação de *voxel* do mapa estatístico multivariado para o grupo DA versus TCL. As regiões destacadas representam 5% de maior intensidade em módulo.

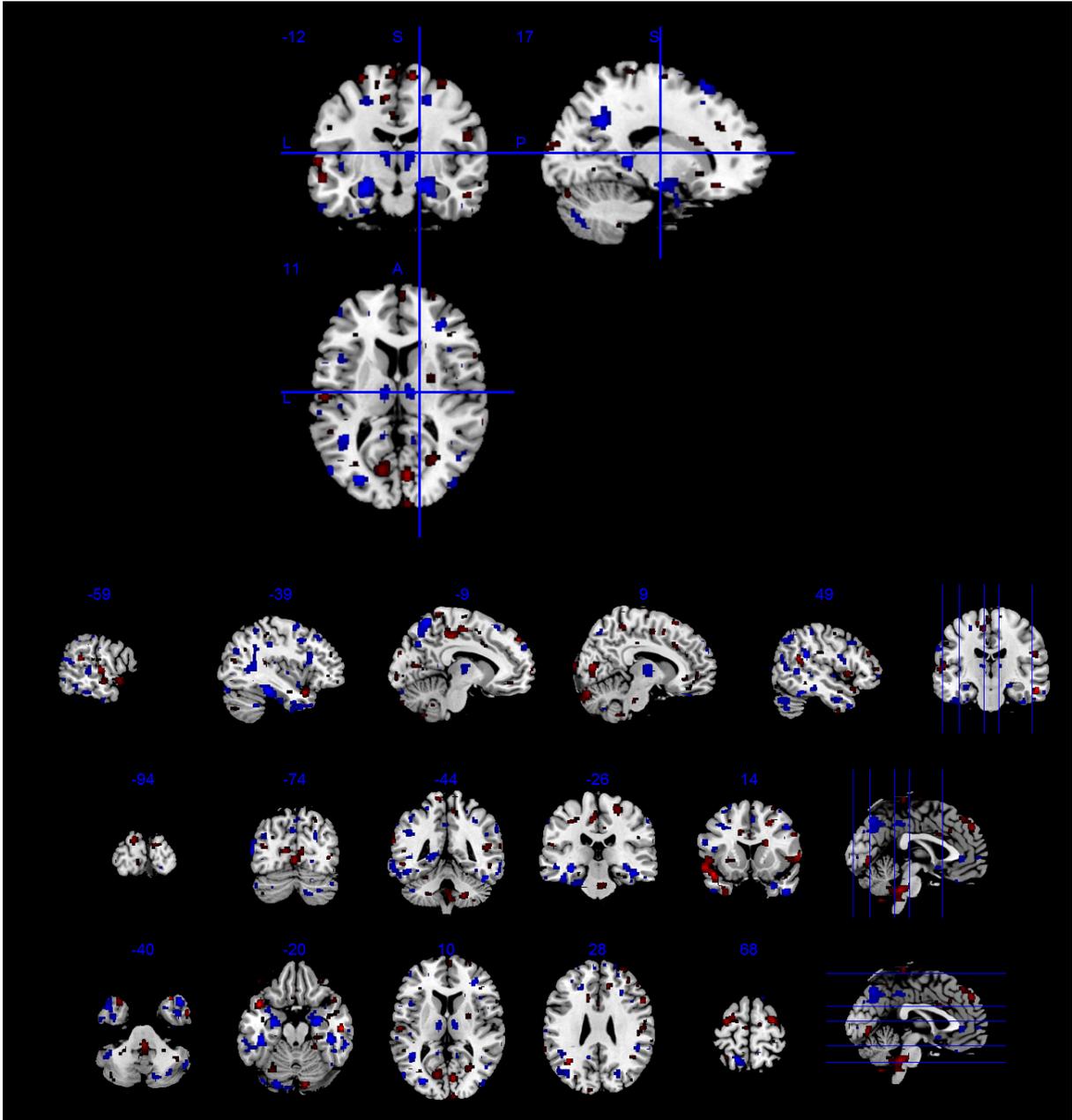


Figura 4.6: Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. DA versus controles.

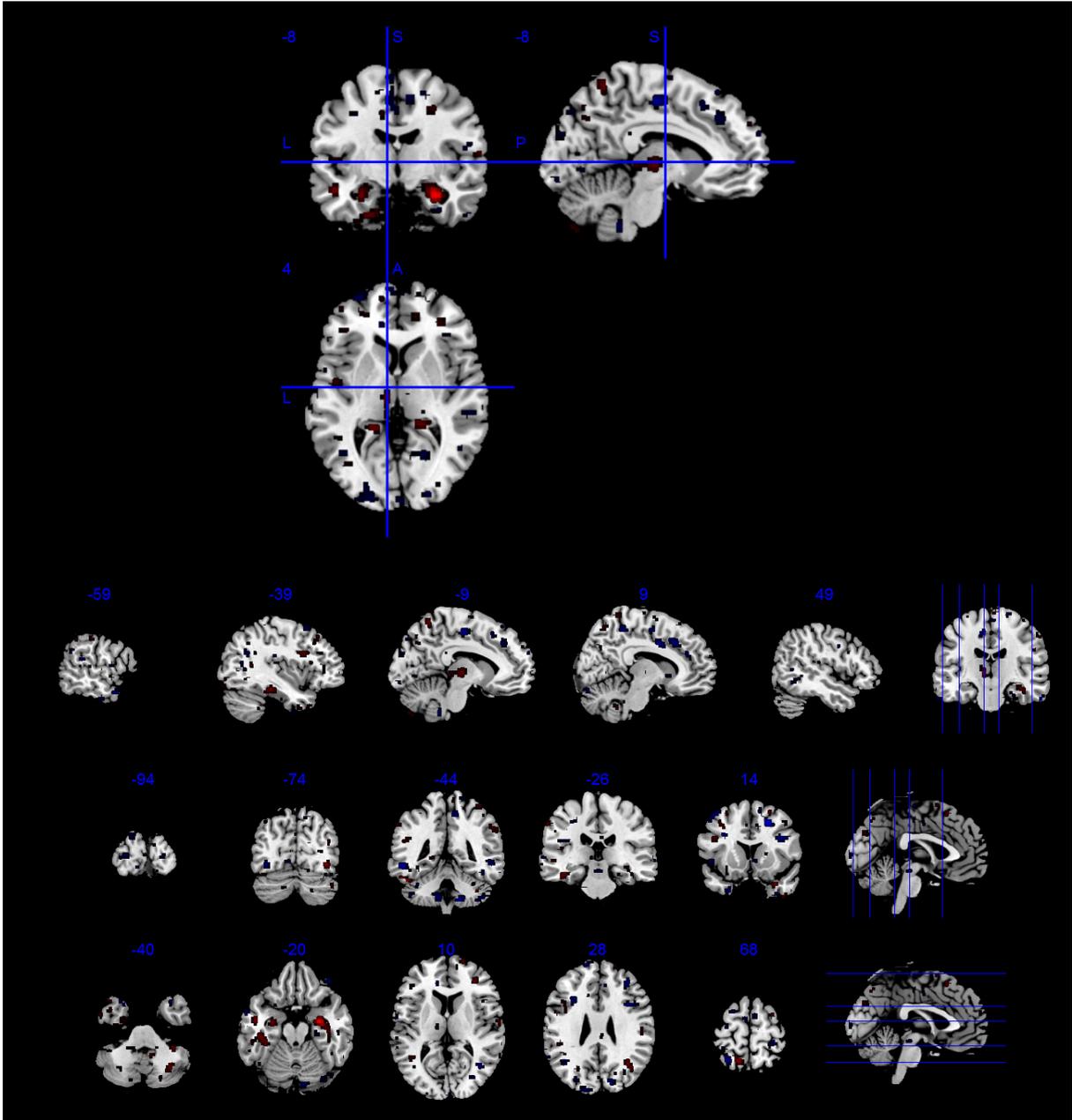


Figura 4.7: Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. TCL versus controles.

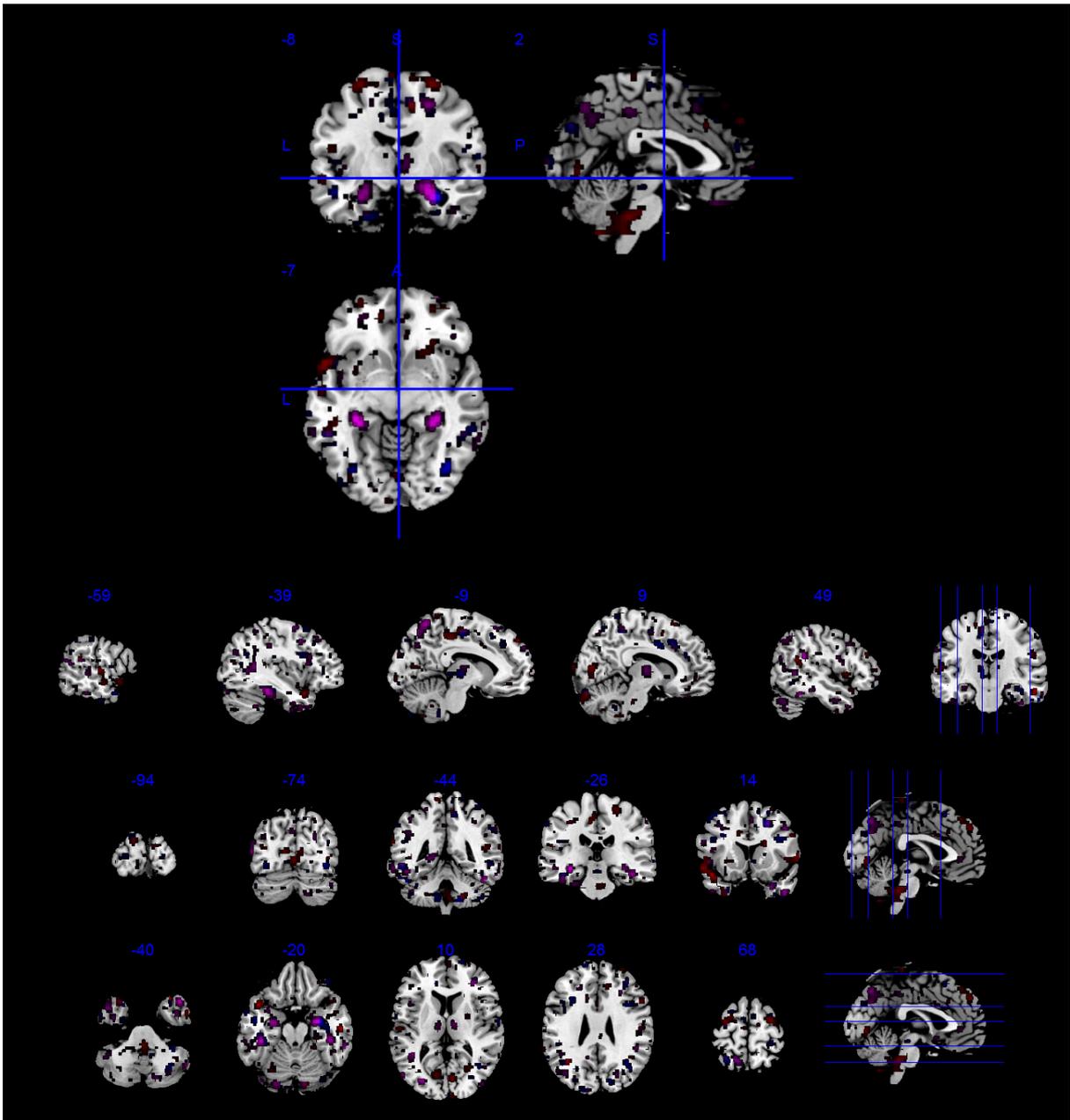


Figura 4.8: Mapeamento visual das diferenças multivariadas estatisticamente relevantes. Regiões de mútua semelhança relevante, DA em vermelho, TCL em azul e regiões mútuas em lilás (adição das cores azul e vermelha).

De acordo com os mapeamentos visuais apresentados, pode-se concluir que, em ambos os modelos, tanto univariado quanto multivariado, apesar de terem mapeamentos estatísticos diferentes, as regiões cerebrais estatisticamente relevantes convergem para as mesmas estruturas cerebrais devido a natureza tanto da DA quanto do TCL, principalmente explicado pela conversão dos casos de TCL para DA. Ainda não há consenso sobre todas as estruturas cerebrais que são afetadas no TCL, no entanto, pelo menos a região cerebral do hipocampo (BEAL et al., 2005) é constatada como um biomarcador, mesmo que

sutil, para descrever os efeitos do TCL. Essa estrutura também é afetada na DA e o que difere os efeitos de uma enfermidade da outra é o grau de intensidade da degeneração nas regiões afetadas. No modelo univariado se verifica muito mais regiões cerebrais identificadas como diferenças discriminantes entre os grupos comparados, portanto as diferenças estão muito mais localizadas devido a análise ser *voxel-a-voxel*. No modelo multivariado, onde se leva em consideração toda a informação cerebral com a utilização de todos os *voxels* disponíveis, pode-se verificar diferenças muito mais esparsas nas estruturas cerebrais. Além disso, como o mapa estatístico é proveniente de um processo de reconhecimento de padrões podemos utilizar esta informação não somente para apontar as diferenças entre grupos de análise mas também para predição de determinadas características, dentre elas a mais importante nesta pesquisa, que é a conversão de pacientes com TCL para a DA.

4.3.2 Classificação Estatística Multivariada

Para a classificação dos grupos controle versus DA foi obtido um alto nível de desempenho, com acurácia de 86,11%. A classificação do grupo controle versus TCL obteve um nível de desempenho inferior devido ao TCL se encontrar na fronteira entre o envelhecimento natural e a demência (BEAL et al., 2005) e obteve acurácia de 71,79%, conforme Tabela 4.3. A explicação de cada parâmetro de desempenho é exemplificada pela Tabela de conceitos 4.2 e os valores consolidados dos indicadores de avaliação foram obtidos por meio das Equações 4.1 (Sensibilidade), 4.2 (Especificidade) e 4.3 (Acurácia), descritas a seguir:

Resultado	Doença Presente	Doença Ausente
Positivo	VP (Verdadeiro Positivo)	FP (Falso Positivo)
Negativo	FN (Falso Negativo)	VN (Verdadeiro Negativo)

Tabela 4.2:

Quadro explicativo para o conceito de avaliação dos resultados pelo sistema classificador.

$$S = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (4.1)$$

$$E = \frac{VN}{FP + VN}, \quad (4.2)$$

$$A = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}. \quad (4.3)$$

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
DA x Controles	87,22%	85%	86,11%
TCL x Controles	73,74%	69,83%	71,79%

Tabela 4.3:

Quadro com os principais indicadores de desempenho do processo de classificação multivariado utilizando o SVM.

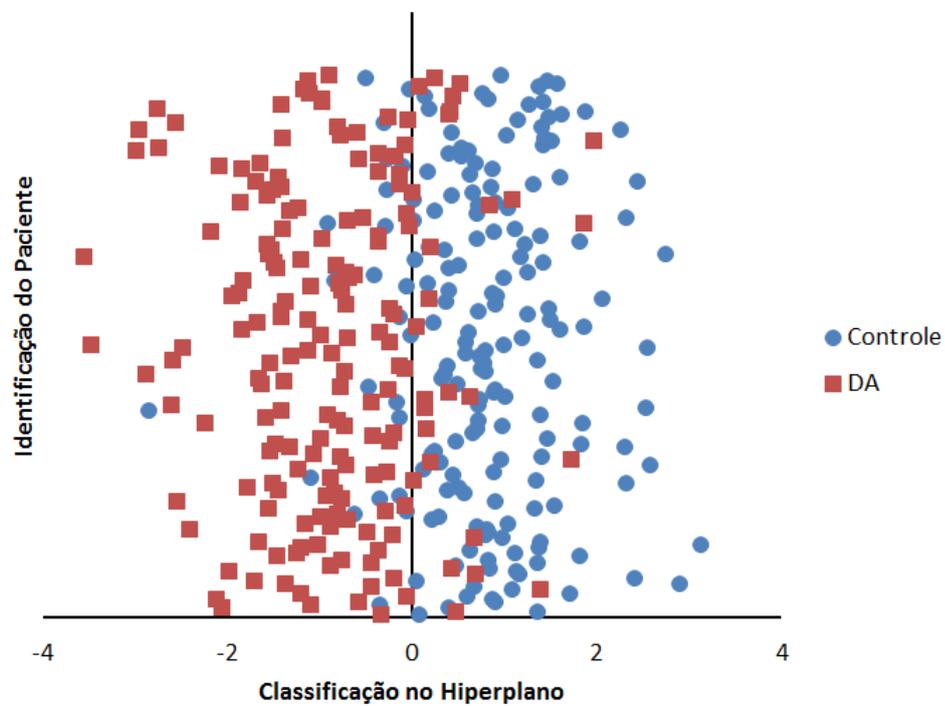


Figura 4.9: Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e DA (negativos no eixo x).

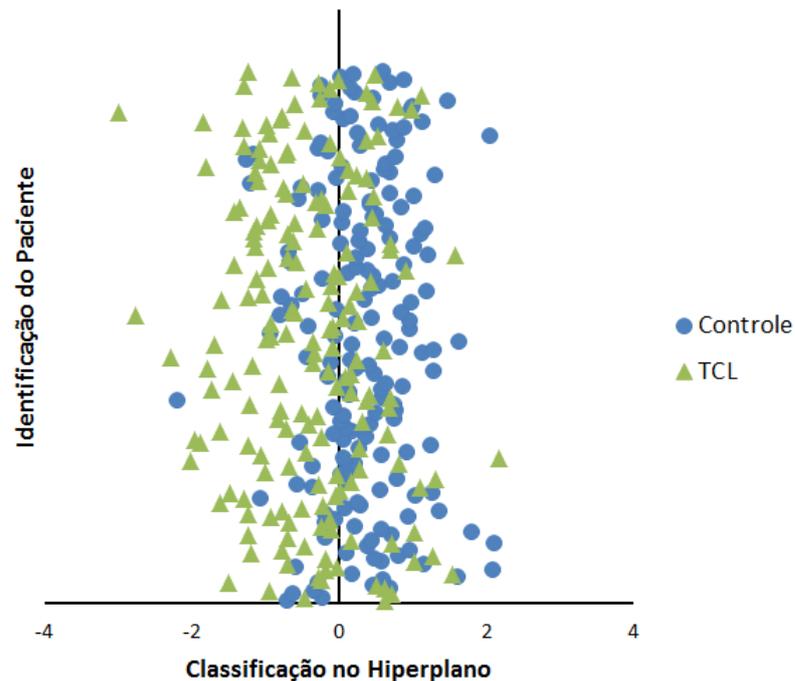


Figura 4.10: Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e TCL (negativos no eixo x).

Pode-se verificar no gráfico representado pela Figura 4.9 que o classificador conseguiu separar os dois grupos, baseado somente na informação contida na imagem por RM com uma baixa taxa de erro. Apesar da imagem por RM ser um importante biomarcador para auxiliar no diagnóstico da DA, ela não é o único critério adotado (MCKHANN et al., 1984), e isso pode ajudar a explicar os erros de classificação encontrados. Ainda é possível verificar que a classificação não somente separa as duas classes como também pode indicar a severidade dos efeitos da DA sob o ponto de vista do classificador. Por exemplo, pacientes classificados no grupo DA mais a esquerda (mais negativo no Gráfico 4.9) podem indicar uma progressão maior da doença enquanto os pacientes que se encontram na região de separação podem estar no início da DA.

Na classificação entre os grupos TCL e controles representada pela Figura 4.10, a separação entre os dois grupos não é tão evidente quanto nos grupos DA e controles. Isso é explicado pela natureza da TCL ser caracterizada pela transição gradual entre o envelhecimento natural e a demência. Assim como seu diagnóstico é considerado complexo sob o ponto de vista clínico, também é encontrada esta dificuldade sob o ponto de vista do classificador, que mesmo assim conseguiu separar os grupos de pacientes com taxa de acerto de aproximadamente de 72%. Da mesma maneira que foi comentado anterior-

mente, a severidade dos efeitos do TCL podem estar associadas à sua classificação, logo os pacientes mais a esquerda (mais negativo no Gráfico 4.10) podem indicar uma evolução maior da doença e, no caso, do TCL na maioria dos casos pode haver a conversão para a DA. Os pacientes que se encontram na região de separação podem indicar a própria transição entre o envelhecimento natural e a demência, conforme já discutido.

4.4 Projeção de Amostras e Predição da Classificação

A projeção de amostras tem por objetivo validar em que nível de severidade os efeitos no TCL estão e se é possível verificar sob o ponto de vista da base de treinamento do grupo DA e controle, se o paciente está no início do TCL ou com aspecto de estabilização, podendo ser classificado no hiperplano de controle. De forma contrária, se estiver em estado de progressão, poderá ser classificado como DA ou na região de fronteira, por exemplo. As etapas para realizar a projeção de hiperplanos são ilustradas pela Figura 4.11. Este experimento foi realizado com as 179 amostras de cada grupo (DA e controle) na primeira aquisição de imagem, logo a base total de treinamento reúne 358 imagens. Adicionalmente, o experimento utilizou imagens por RM em várias etapas de aquisição para realizar o acompanhamento da progressão da enfermidade e relacionar com a informação obtida exclusivamente pelo classificador. Portanto, é possível evidenciar casos de conversão em etapas diferentes de aquisição, de acordo com a progressão da enfermidade. As informações obtidas neste experimento são validadas pelos dados clínicos que estão disponíveis na base do ADNI, assim pode-se também constatar se houve confirmação dos casos de conversão ou não conversão preditos pelo classificador desde a primeira aquisição.



Figura 4.11: Etapas utilizadas no processo de predição de pacientes com TCL para conversão ou não da DA

O experimento de acompanhamento utilizou 30 sujeitos escolhidos aleatoriamente de cada grupo (DA, TCL e controle), totalizando 90 imagens. Como foi realizado um estudo de acompanhamento, estas 90 imagens dos três grupos estudados foram testadas em três etapas diferentes (aquisição ou *screening*, seis meses depois e 24 meses depois). Logo, o número de imagens totais envolvidas nos testes foi de 270 imagens. Foi constatado

que nem todos os pacientes possuem o mesmo acompanhamento, ou seja, podem ter a aquisição inicial e somente após 12 meses realizam outra aquisição, de modo que foi priorizado neste experimento os pacientes que possuem as três etapas de aquisição para permitir uma melhor comparação entre eles.

Para a validação da relação do parâmetro obtido na classificação com o diagnóstico clínico e também pelas características evidenciadas pela progressão foi projetada a classificação do grupo de pacientes com DA ao longo de 24 meses, com as três etapas de aquisição nos hiperplanos de classificação (no hiperplano da DA o valor de classificação é menor do que zero e para o hiperplano de controle o valor de classificação é maior do que zero). No gráfico da Figura 4.12 é possível constatar que, como a DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, e mesmo com a medicação atual, não é possível a sua regressão. As projeções confirmam o progresso constante da doença e nenhum sinal de regressão.

Aplica-se então o mesmo estudo de validação para o grupo de pacientes com TCL de acordo com o gráfico da Figura 4.13, onde é apresentado a evolução da enfermidade para este grupo de pacientes. Neste gráfico fica evidente a característica da velocidade da progressão da enfermidade ser muito mais lenta quando comparada com os efeitos da DA, que é muito maior do que a do TCL. Por esse motivo, verifica-se que os pacientes da primeira, segunda (após seis meses) e terceira (após 24 meses) etapa de aquisição ficam muito próximos uns dos outros, bem diferente quando compara-se a evolução da DA, onde para cada visita o aprofundamento dos efeitos da enfermidade é maior.

O próximo passo do experimento foi a projeção dos pacientes com TCL nos hiperplanos com base de treinamento dos grupos DA e controles. No gráfico da Figura 4.14, refletindo apenas os resultados da primeira aquisição, verifica-se a classificação onde há casos prevalecendo as características da DA (valor de classificação menor do que zero) e os casos onde prevalecem as características de controle (valor de classificação maior do que zero). Diante dessas informações é possível validar junto com as informações clínicas a tendência ou não de um paciente ser um convertedor para DA efetivo.

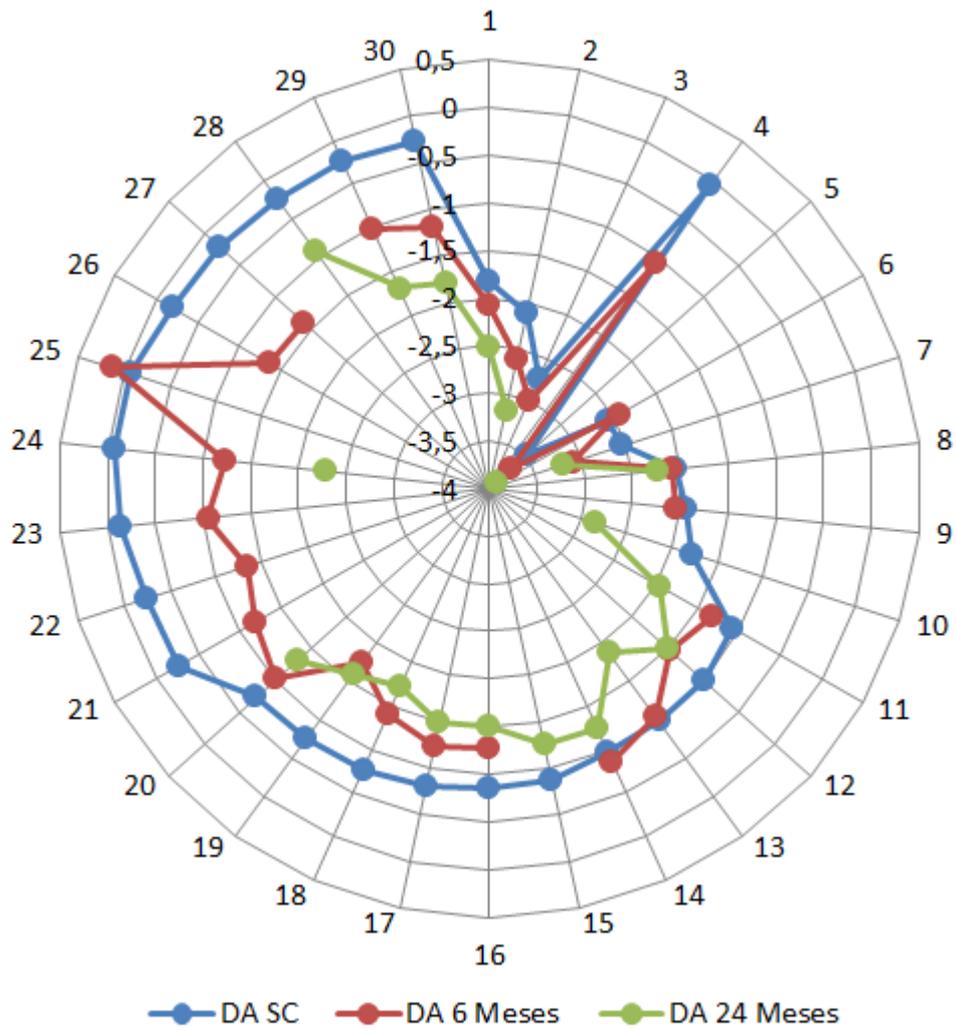


Figura 4.12: Gráfico radial de projeção da evolução do grupo de pacientes DA. DA valores negativos e controle valores positivos.

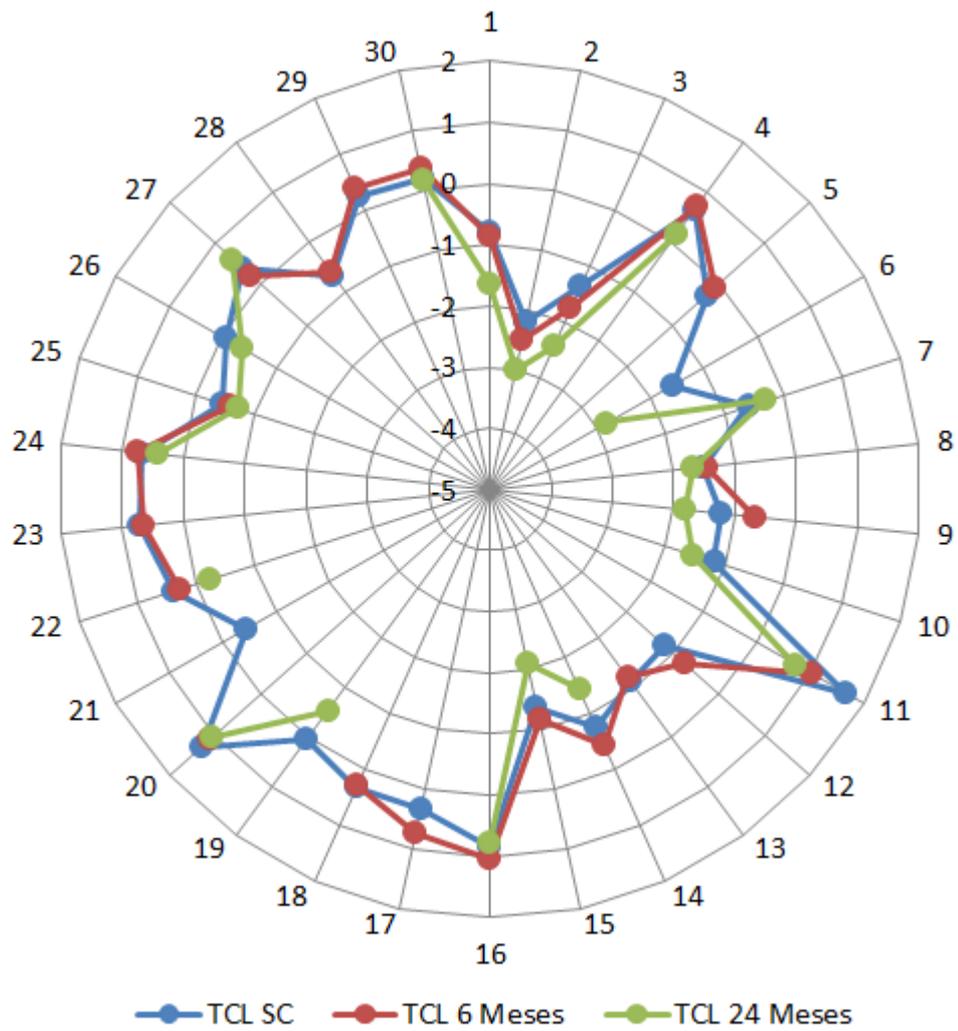


Figura 4.13: Gráfico radial de projeção da evolução do grupo de pacientes TCL. DA valores negativos e controle valores positivos.

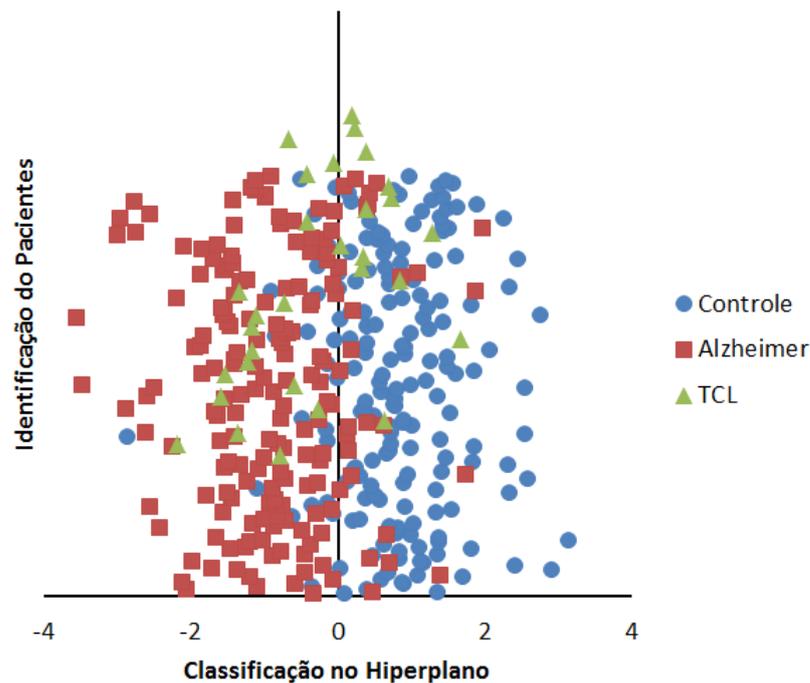


Figura 4.14: Gráfico de classificação dos grupos controle (positivos no eixo x) e DA (negativos no eixo x) com pacientes projetados de TCL considerando apenas os resultados da primeira aquisição.

A comparação da evolução tanto da DA quanto do TCL é melhor evidenciada nos gráficos das Figuras 4.12 e 4.13. Neste gráfico tem-se a informação da classificação representada pelo eixo radial. Se o valor deste eixo for positivo significa que está na zona de classificação de controle, se negativo está na zona de classificação da DA. Assim, as curvas para cada exame e acompanhamento ficam com a separação mais espaçadas para a amostra dos pacientes com DA. Para os pacientes com TCL elas ficam mais estreitas, pois o efeito da DA tem consequências em termos de degeneração cerebral evidenciada nas imagens por RM em volume e velocidade muito maior do que no TCL. Portanto, a cada etapa de aquisição, sob o ponto de vista de imagem e do classificador, é verificado o avanço da doença. O efeito da degeneração cerebral é acelerado devido a baixa expectativa de vida dos pacientes com DA, onde na maioria dos casos é de sete a 10 anos após o início (BEAL et al., 2005) da doença. Ainda é possível verificar pacientes com TCL que possuem uma grande probabilidade de evoluir para o DA cujo valor de classificação seja menor que zero ou na zona limítrofe, evidenciado por exemplo pelo paciente de número 2. O oposto também é verificado, isto é, pacientes com estabilização na zona de transição ou com valor de classificação maior do que zero, como por exemplo o paciente de número 27

onde todos os exames se encontraram na mesma região, ou seja, não houve uma evolução consistente dos efeitos da DA. Adicionalmente é mostrado nos gráficos das Figuras 4.15 e 4.16 o acompanhamento dos resultados dos testes de cognição Mini Mental (MMSE), que é um importante indicador utilizado como um dos critérios clínicos para determinar se o paciente possui TCL ou DA (BEAL et al., 2005), e também pode servir de acompanhamento do tratamento dessas enfermidades. Seus limiares de pontuação (ESCHWEILER et al., 2010; RUCCI et al., 2009) indicam a progressão da demência e existem pontuações que separam o TCL da DA. Para diagnóstico da DA, a de pontuação no Mini Mental é de 21 a 26 nos casos iniciais e de 10 a 14 nos casos severos, e para os casos de TCL a pontuação é de 21 a 28.

O gráfico ilustrado pela Figura 4.17 mostra o cruzamento das informações do resultado do teste de cognição Mini Mental com a informação obtida pelo classificador para os três grupos envolvidos (DA, TCL e controle) na primeira visita de aquisição, envolvendo 179 amostras de cada grupo. Fica comprovado que, quanto menor o resultado do teste Mini Mental, mais a classificação converge para casos de DA, ou seja, há um agrupamento dos pacientes da DA em zonas de pontuação baixa. Os pacientes com TCL ficam concentrados nas zona intermediária e, por fim, os casos de controle, ficam no topo da pontuação do Mini Mental.

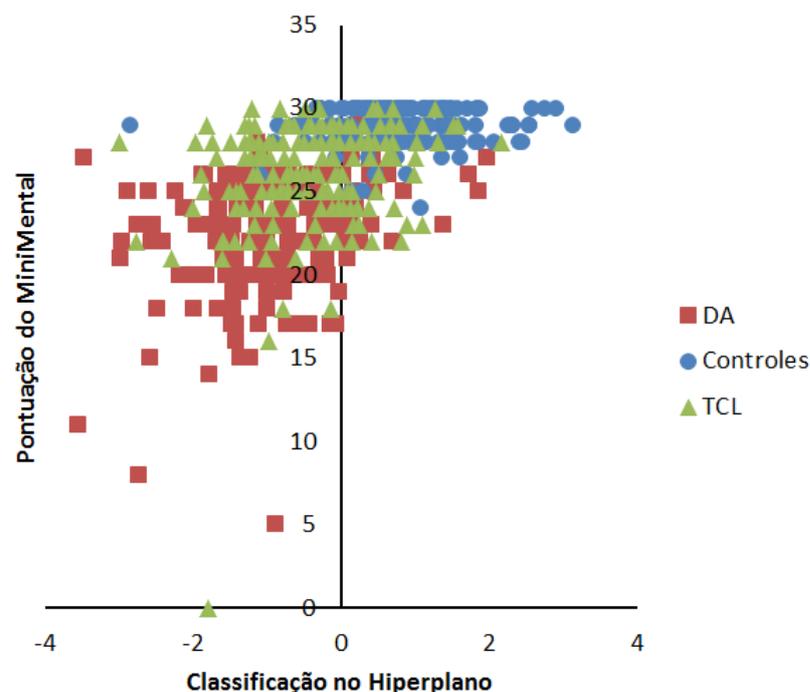


Figura 4.17: Gráfico de projeção dos grupos controle, DA e TCL junto ao resultado do teste de cognição Mini Mental (classificação no eixo x e resultado do Mini Mental no eixo y)

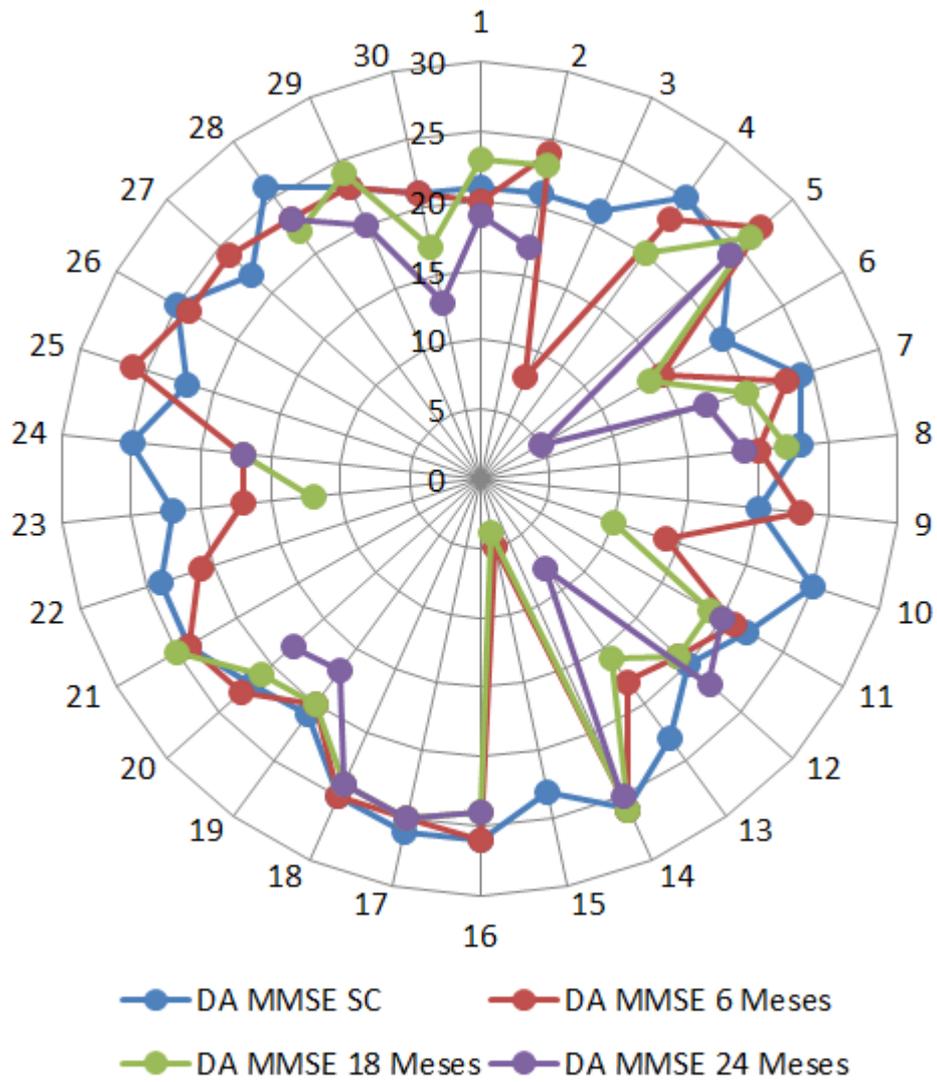


Figura 4.15: Gráfico radial do resultado do teste de cognição Mini Mental (MMSE) para cada visita de aquisição de imagem de pacientes com DA.

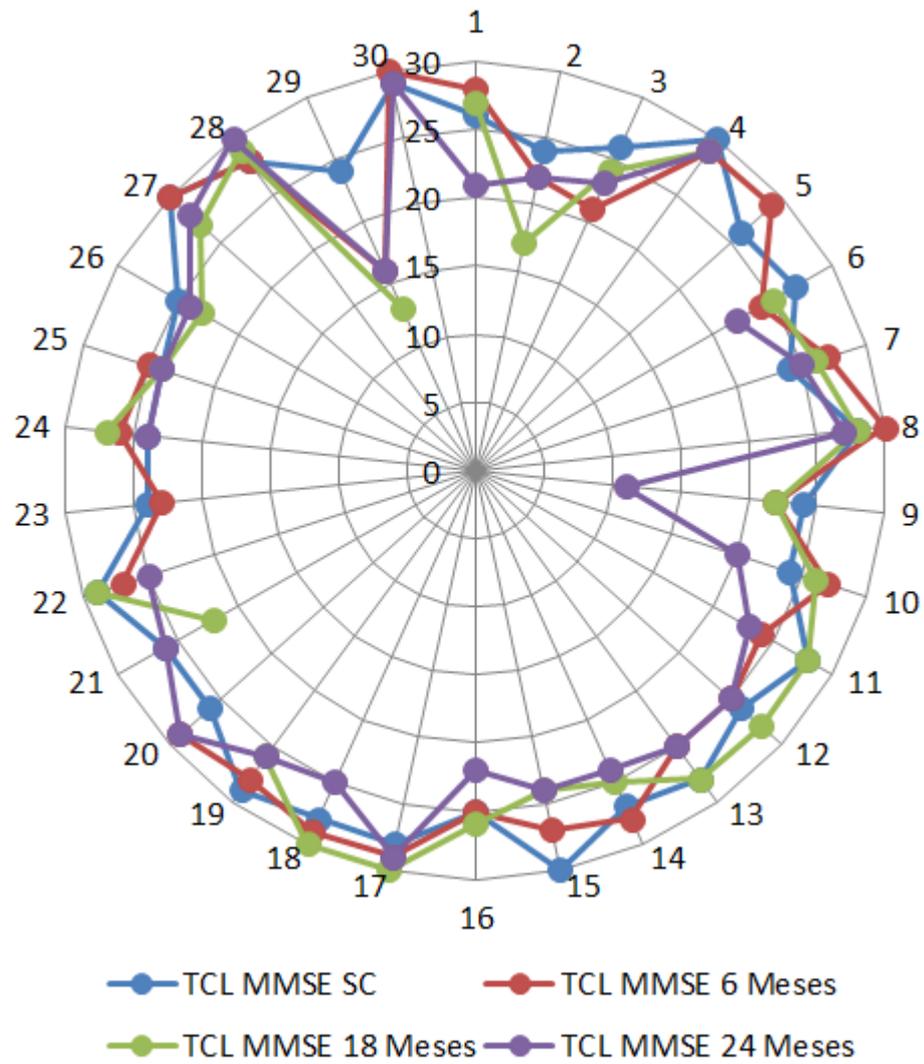


Figura 4.16: Gráfico radial do resultado do teste de cognição Mini Mental (MMSE) para cada visita de aquisição de imagem de pacientes com TCL.

Foram confirmados pelo acompanhamento clínico fornecido pela base do ADNI 87,5% de conversão dos pacientes TCL classificados de maneira preditiva para conversão para DA, levando em consideração somente a informação da imagem médica por RM. Em termos de acurácia, ou seja, confirmação dos pacientes convertedores e não confirmação para os pacientes não convertedores, o desempenho foi de 76,7%.

Indicador	Quantidade
Verdadeiro Positivo (VP)	14
Verdadeiro Negativo (VN)	9
Falso Positivo (FP)	5
Falso Negativo (FN)	2

Tabela 4.4:

Quadro com dados de desempenho do modelo estatístico multivariado comparando com os efeitos nos testes de cognição clínico.

Avaliando os dados de classificação mostrados no quadro da Tabela 4.6 é verificada uma taxa elevada de confirmação das informações de classificação, que indicam um bom desempenho do modelo preditivo. Para a avaliação da predição de conversão ou não dos pacientes com TCL foram utilizados os mesmos indicadores de desempenho utilizados anteriormente, que são: sensibilidade, especificidade e acurácia, descritos nas Equações 4.1, 4.2 e 4.3. Assim, obtém-se como Verdadeiro Positivo (resultado positivo e doença presente) um valor de 14 das 16 amostras confirmadas. Para Verdadeiro Negativo (resultado negativo e doença ausente) obtém-se o valor de nove das 14 amostras confirmadas. Para Falso Positivo (resultado positivo e doença ausente) obtém-se o valor de cinco amostras e para Falso Negativo (resultado negativo e doença presente) tem-se o valor de duas amostras. O resumo destes resultados estão descritos na Tabela 4.5.

Classificação	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Modelo Estatístico x Testes de Cognição	87,5%	64,3%	76,7%

Tabela 4.5:

Quadro com dados de desempenho do modelo estatístico multivariado comparando com os efeitos nos testes de cognição clínico.

Realizando uma avaliação mais completa dos resultados e da sua validação clínica de acordo com o que foi concluído com os dados da Tabela 4.6², verificamos que o modelo

²As informações ND (não definido) na Tabela 4.6 são devido à ausência de aquisição de imagem de um

Paciente		Classificação de Predição			Conversão DA Clínica	Confirmação
Ident.	Idade	1ªVisita	2ªVisita	4ªVisita		
1	74,9	-0,79461	-0,8492	-1,6597	Sim (5ªVisita, 2 anos)	✓
2	76,67	-2,1939	-2,4957	-3,0149	Sim (2ªVisita, 0,5 ano)	✓
3	73,5	-1,3687	-1,765	-2,4474	Não	✗
4	75,3	0,63533	0,73644	0,13702	Não	✓
5	79,89	-0,26161	-0,10006	ND	Não	✗
6	86,29	-1,5859	ND	-2,8244	Sim (4ªVisita, 1,5 anos)	✓
7	82,84	-0,59505	ND	-0,30472	Sim (7ªVisita, 4 anos)	✓
8	81,77	-1,5307	-1,4724	-1,7035	Sim (6ªVisita, 3 anos)	✓
9	56,81	-1,2188	-0,66401	-1,8249	Sim (4ªVisita, 1,5 anos)	✓
10	87,78	-1,1763	ND	-1,5435	Sim (4ªVisita, 1,5 anos)	✓
11	82,02	1,6732	1,0088	0,73405	Não	✓
12	62,19	-1,1742	-0,76552	ND	Sim (5ªVisita, 2 anos)	✓
13	77,07	-1,1143	-1,2034	ND	Sim (4ªVisita, 1,5 anos)	✓
14	61,66	-0,72683	-0,42392	-1,4065	Não	✗
15	70,52	-1,3511	-1,1541	-2,1038	Sim (3ªVisita, 1 ano)	✓
16	79,75	0,84755	1,0393	0,76782	Sim (2ªVisita, 0,5 ano)	✗
17	75,66	0,32715	0,75582	ND	Não	✓
18	65,16	0,33904	0,30631	ND	Não	✓
19	78,51	0,03779	ND	-0,52664	Sim (6ªVisita, 3 anos)	✓
20	75,03	1,2826	1,1003	1,0685	Não	✓
21	79,94	-0,43008	ND	ND	Sim (3ªVisita, 1 ano)	✓
22	64,71	0,38254	0,28761	-0,2342	Sim (4ªVisita, 1,5 anos)	✓
23	71,02	0,72424	0,65947	ND	Não	✓
24	75,98	0,68095	0,73789	0,42262	Não	✓
25	71,1	-0,42939	-0,57593	-0,71368	Sim (6ªVisita, 3 anos)	✓
26	74,16	-0,056789	ND	-0,37667	Não	✗
27	72,47	0,38824	0,22058	0,61694	Não	✓
28	68,02	-0,67679	-0,6302	ND	Não	✗
29	76,64	0,22907	0,39083	ND	Sim (1ªVisita, inicial)	✗
30	81,81	0,19246	0,3651	0,15992	Não	✓

Tabela 4.6:

Tabela com a classificação baseada em navegação de hiperplano dos casos de TCL no hiperplano de DA, comparando os casos de conversão confirmada pelo ADNI.

determinado paciente. A 2ª visita é após 6 meses após a primeira aquisição. A 3ª visita é após 12 meses da primeira aquisição. A 4ª visita é após 18 meses da primeira aquisição. A 5ª visita é após 24 meses da primeira aquisição. A 6ª visita é após 36 meses da primeira aquisição. A 7ª visita é após 48 meses da primeira aquisição. Nem todos os pacientes possuem exames em todas as visitas, ou seja, pacientes de DA podem coletar exames na 2ª visita e não na 3ª visita. A maior frequência de coleta de exames é do grupo de pacientes de TCL.

predição (ou seja, se um paciente com TCL converterá ou não para DA) é promissor. Das confirmações em que o classificador coincidiu com o dado clínico (14 de 16 ou 87,5% de acerto para os casos de conversão), apenas em um caso o classificador apontou conversão para DA em menos de um ano de antecedência (paciente com identificação 2). Nos demais casos o classificador já apontava conversão para DA com grande antecedência, superior ou igual a um ano, confirmada clinicamente nas etapas posteriores. O poder de predição chegou a ser de 4 anos de antecedência. Detalhando a predição de confirmação dos casos, temos: 1 confirmação na aquisição inicial, 2 confirmações com 6 meses de antecedência, 1 confirmação com 1 ano de antecedência, 5 confirmações com 1,5 anos de antecedência, 1 confirmação com 2 anos de antecedência, 3 confirmações com 3 anos de antecedência e por último, 1 confirmação com 4 anos de antecedência. Também é importante mencionar os casos de não conversão. O classificador constatou nove não conversões das 14 verificadas clinicamente. Como o objetivo principal é promover o tratamento dos pacientes convertedores cada vez mais cedo, estes resultados mostram a relevância de se utilizar tais ferramentas computacionais para avaliação de pacientes com TCL em complemento com o acompanhamento clínico.

Capítulo 5

Conclusão

Este trabalho utilizou o arcabouço computacional de análise de imagens médicas por RM que torna possível a investigação de diferenças locais na anatomia do cérebro humano. Este arcabouço implementa o método de morfometria baseado em *voxel* que, de forma sucinta, estima a distribuição de probabilidade das intensidade dos *voxels* para gerar mapas estatísticos paramétricos que possam determinar diferenças relevantes que permitem, antes de realizar qualquer tipo de análise, extrair as informações mais importantes. A extração dessas informações constitui a etapa de pré-processamento, que tem por objetivo normalizar as imagens com a finalidade de mantê-las em um mesmo espaço anatômico para permitir a comparação de pessoas diferentes em uma mesma análise. Após isso, são extraídas as regiões de interesse do cérebro por meio da segmentação de imagens. A última etapa do pré-processamento, a suavização, tem o objetivo de suavizar as bordas das imagens, processo que auxilia a eficiência dos testes estatísticos.

Por meio dos mapeamentos estatísticos, foi possível revelar quais as diferenças estatisticamente relevantes entre as enfermidades DA e TCL nas estruturas cerebrais. As diferenças encontradas podem complementar os estudos atuais relacionados com ambas as doenças e os efeitos que afetam cada uma das enfermidades, sobretudo no TCL, onde a possibilidade de antecipar a evolução para outros tipos de demência permite o tratamento clínico antecipado. Em ambos os modelos foram encontrados mapas característicos diferentes que, no entanto, se concentram em regiões cerebrais semelhantes. Nota-se, especialmente, a relevância da região do hipocampo, comum nas duas enfermidades, que estabelece efeitos semelhantes nos pacientes, porém em diferentes tipos de severidade.

Com o classificador multivariado foi possível, além verificar como o método classifica os grupos analisados, também constatar o efeito preditor do modelo estatístico

adotado. Na classificação de grupos, o desempenho de acurácia para separação dos grupos DA e controle obteve pouco mais de 86% de acurácia, nos grupos TCL e controle o resultado foi um pouco inferior, chegando a mais de 71% de acurácia. Estes resultados comprovam que o SVM conseguiu uma boa margem de classificação para todos os grupos analisados. Em relação a classificação do grupo TCL e controles o desempenho é mais baixo devido as diferenças entre os dois grupos serem bem menores quando comparando com a DA. Outros trabalhos na área obtiveram valores de desempenho semelhantes por meio desta e de outras técnicas de classificação quando se compararam os mesmos grupos envolvidos neste trabalho (CUINGNET et al., 2011).

Ao treinar uma base de dados com um número significativo de amostras de pacientes com DA e controle (total de 629 imagens), a avaliação de acompanhamento de 30 pacientes com TCL durante 24 meses em três etapas de aquisição (inicial, 6 meses depois e 24 meses depois) tornou-se um método promissor de predição dos efeitos da DA e posterior possibilidade de conversão dos pacientes com TCL. O modelo foi devidamente validado por meio das confirmações clínicas dos pacientes com conversão para DA, por meio do acompanhamento clínico que o projeto ADNI proporciona. O alto grau de confirmações verificadas, superior a 80%, e a grande capacidade de predição, confirmada pela previsão de conversões com pelo seis meses e até quatro anos de antecedência, podem indicar um caminho promissor do estudo da conversão de pacientes com TCL para DA.

Por fim, as diferenças estatísticas encontradas pelo modelo multivariado entre as enfermidades DA e TCL, podem ser verificadas no Gráfico 5.1. Neste gráfico há dois tipos de projeções, uma é baseada no treinamento de pacientes com DA e controles e a outra projeção é baseada no treinamento de pacientes com TCL e controles. O objetivo deste gráfico é evidenciar que ambas as enfermidades podem possuir características semelhantes e outras exclusivas, pois nem todos os pacientes com TCL evoluirão para DA, logo não deverão compartilhar das características da DA. Portanto é possível verificar as características que são exclusivas do TCL e não da DA, como por exemplo no paciente identificado como 30 que não obteve conversão clínica para DA. Da mesma forma, é possível verificar características semelhantes entre as duas enfermidades, como por exemplo, no paciente identificado como nove, onde as projeções são bem próximas umas das outras, além disso, este paciente obteve conversão clínica para DA confirmada. Esses resultados demonstram o bom desempenho do classificador na identificação das características de ambas as en-

fermidades, desde as que são semelhantes até as exclusivas e que podem diferenciar uma enfermidade da outra.

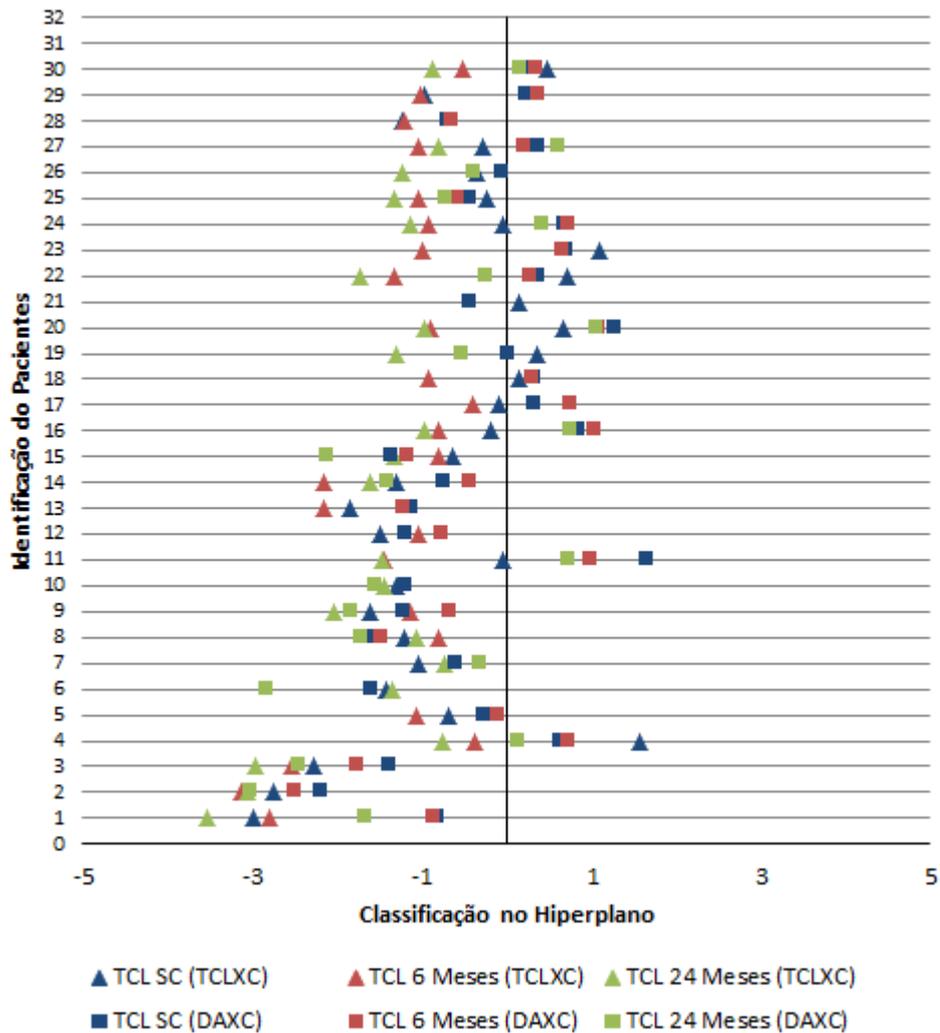


Figura 5.1: Gráfico de projeção do grupo TCL baseado no treinamento em controles versus DA e controles versus TCL (valores negativos indicam características de TCL ou DA e valores positivos indicam características de controle)

5.1 Trabalhos Futuros

Procurando aprimorar ainda mais os resultados encontrados, é possível utilizar outras técnicas de análise de imagens médicas, não somente baseando-se na substância cinzenta. Existem outras linhas de pesquisa que utilizam a medida de espessura cortical cerebral e a anatomia do hipocampo para acompanhar os efeitos das enfermidades estudadas (CUINGNET et al., 2011). Para maximizar a qualidade dos achados é sugerido não utilizar uma análise independente, mas uma análise combinada de diferentes técnicas, pois cada uma explora um aspecto diferente evidenciados pelas enfermidades.

Em relação aos modelos estatísticos analisados, sugere-se no modelo multivariado, a avaliação do modelo de discriminação linear baseado em extração de características relevantes pelo modelo LDA (*Linear Discrimination Analysis*) ou MLDA (*Maximum uncertainty Linear Discrimination Analysis*). Ambos modelos baseiam-se na diminuição do espalhamento das amostras e na maximização da distância média entre os grupos de separação (FISHER, 1936). Diferentemente do modelo empregado neste trabalho, onde somente os vetores de suporte são responsáveis pela definição do hiperplano, a separação do hiperplano leva em consideração a informação de toda a base de treinamento, o que pode contribuir para a extração de características discriminantes mais evidentes. Os resultados de acompanhamento podem se beneficiar dessas características dos modelos LDA e MLDA principalmente na evolução das enfermidades, pois os modelos analisam tanto as diferenças mais discriminantes quanto as menos discriminantes. Ainda em relação aos modelos estatísticos empregados, sugere-se utilizar outras informações além de somente a imagem médica no auxílio da classificação para compor um vetor de características. É possível utilizar informações clínicas associadas com diferentes pesos, como por exemplo, associar o gênero do paciente, relacionamento com o genótipo ApoE, grau de instrução, pontuação nos testes de cognição, etc. Estas informações complementares auxiliam a discriminar os pacientes quando somente as imagens não são suficientes. Adicionalmente, de modo a aprimorar os estudos de conversão de pacientes com TCL para DA sugere-se aumentar o número de pacientes de acompanhamento para o máximo possível para evidenciar se a razão das conversões bem sucedidas acompanham o incremento do grupo analisado.

A base de dados do ADNI deve ser utilizada em trabalhos futuros, pois se tornou um padrão da comunidade científica para validação de modelos de qualquer grupo de pesquisa. Sugere-se verificar quais informações clínicas e qual o incremento adicional o projeto forneceu mais recentemente. O projeto ADNI está em constante atualização de seu banco de informações, tanto com informações clínicas, incluindo acompanhamento genético quanto em relação as imagens por RM. Outra aprimoramento possível seria realizar trabalhos futuros com imagens de maior resolução espacial como os exames de aquisição de 3,0 T (Tesla). Essas imagens tem características importantes, dentre elas maior rapidez na aquisição do exame e maior nível de contraste (HO et al., 2010). As imagens de maior resolução já estão disponíveis na base do ADNI, porém em menor número em relação as imagens de 1,5 T. Sugere-se verificar o impacto de um maior nível

de detalhamento em função da melhora dos resultados já obtidos. Espera-se que com o uso deste tipo de imagem os resultados das análises como, por exemplo, para o grupo dos pacientes com TCL, sejam superiores por evidenciar diferenças anatômicas mais sutis.

Referências Bibliográficas

AMARO, J. E.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, 2001.

BARON, J.C. et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild alzheimer's disease. **NeuroImage**, 2001.

BARON, J.C. et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in mci a longitudinal mri study. **NeuroImage**, 2005.

BASKIN, F. et al. Platelet app isoform ratios correlate with declining cognition in ad. **Neurology**, p. 1907–9, 2000.

BEAL, M. Flint; LANG, Anthony E.; LUDOLPH, Albert C. **Neurodegenerative Diseases**. [S.l.]: Cambrige University Press, 2005.

BECKER, P. M. et al. The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the durham veterans administration/duke university study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 33, 1985.

BLESSED, G.; TOMLINSON, B. E.; ROTH, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjets. **The British Journal of Psychiatry**, p. 797–811, 1968.

BOBINSKI, M.; DELEON, M. J.; M., Tarnawskim. Neuronal and volume loss in ca1 of the hippocampal formation uniquely predicts duration and severity of alzheimer's disease. **Brain Research**, p. 267–9, 1998.

BUSH, A. I.; MARTINS, R. N.; RUMBLE, B. The amyloid precursor protein of alzheimer's disease is released by human platelets. **The Journal of Biological Chemistry**, p. 15977–83, 1990.

CASELLI, R. J. Focal and asymmetric cortical degeneration syndromes. **The Neurologist**, p. 1–19, 1995.

CHUNG, J. A.; L., Cummings J. Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in alzheimer's disease: Characteristics and treatment. **Neurologic Clinics**, p. 829–46, 2000.

CLAUSS, J. J.; HARSKAMP, F. van; BRETELER, M. M. The diagnostic value of spect with tc 99m hmpao in alzheimer's disease: a population-based study. **Neurology**, p. 454–61, 1994.

CORDER, E. H.; SAUNDERS, A. M.; STRITTMATTER, W. J. Gene dose of apolipoprotein e type 4 allele and the risk of alzheimer's disease in late-onset families. **Science**, p. 921–3, 1993.

CUINGNET, R. et al. Automatic classification of patients with alzheimer's disease from structural mri: A comparison of ten methods using the adni database. **NeuroImage**, v. 56, 2011.

DICKSON, D. W. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. **Journal of Neurology**, p. 6–15, 1999.

ERTEKIN-TANER, N.; GRAFF-RADFORD, N.; YOUNKIN, L. Linkage of plasma abeta42 to a quantitative locus on chromosome 10 in late-onset alzheimer's disease pedigrees. **Science**, p. 2303–4, 2000.

ESCHWEILER, G.W.; LEYHE, T.; KLÖPPEL, S.; HÜLL, M. New developments in the diagnosis of dementia. **Deutsches Aerzteblatt international**, v. 107, 2010.

FERNANDES, M. P.; SATO, J. R.; BUSATTO, G. F.; THOMAZ, C. E. Mapeamento estatístico paramétrico das alterações estruturais cerebrais devido à doença de alzheimer e ao transtorno cognitivo leve. **Workshop de Visão Computacional**, v. 2011, p. 22, 2011.

FISHER, R. A. The use of multiple measurements in taxonomic problems. **Annals of Eugenics**, v. 7, 1936.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state. a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, p. 189–98, 1975.

FORLENZA, O. V.; ALMEIDA, J. R. **Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos**. [S.l.]: Atheneu, 2006.

FORSTL, H.; LEVY, R. On certain peculiar diseases of old age. **History of Psychiatry**, p. 71–101, 1991.

FOX, N. C.; SCAHILL, F. I.; CRUM, W. R.; ROSSOR, M. N. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in ad. **Neurology**, p. 1687–9, 1999.

FOX, N. C.; WARRINGTON, E. K.; FREEBOROUGH, P. A. Presymptomatic hippocampal atrophy in alzheimer's disease: A longitudinal study. **Brain**, p. 2001–7, 1996.

FRISTON, K. et al. **Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images**. [S.l.]: Academic Press, 2007.

FRISTON, K.J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. **Human Brain Mapping**, v. 2, 1995.

FRISTON, K. J. **Spatial registration and normalization of images**. 2004. Disponível em: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/papers/SPM_1/SPM_1.pdf>.

FRISTON, K. J. et al. Analysis of fmri time-series revisited. **NeuroImage**, p. 9675–85, 1995.

FRITZSCHE, Klaus; WANGENHEIM ALDO VON AND, Rudiger Dillmann; UNTERHINNINGHOFEN, Roland. Automated mri-based quantification of the cerebral atrophy providing diagnostic information on mild cognitive impairment and alzheimer's disease. **19th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)**, 2006.

FUKUNAGA, K. **Introduction to Statistical Pattern Recognition, 2 Edition**. [S.l.]: Academic Press, 1990.

GALASKO, D.; CHANG, L.; MOTTER, R. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of alzheimer disease and relation to apolipoprotein e genotype. **Archives of Neurology**, p. 937–45, 1998.

GALASKO, D.; CLARK, C.; CHANG, L. Assessment of csf levels of tau protein in mildly demented patients with alzheimer's disea. **Neurology**, p. 632–5, 1997.

- GALASKO, D.; HANSEN, L. A.; KATZMAN, R. Clinical neuropathological correlations in alzheimer's disease and related dementias. **Archives of Neurology**, p. 888–95A, 1994.
- GALTON, C. J.; PATTERSON, K.; XUEREB, J. H.; HODGES, J. R. Atypical and typical presentations of alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. **Brain**, p. 484–98, 2000.
- GEORGE-HYSLOP, P. H. St. et al. Two homologous genes causing early-onset familial alzheimer's disease. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, p. 559–64, 1996.
- GIRARDI, L. H.; CARGNELUTTI, A. F.; STORCK, L. Erro tipo i e poder de cinco testes de comparação múltipla de médias. **Revista Brasileira de Biometria**, p. 23–36, 2009.
- GOOD, C. D. et al. A voxel-based morphometry study of ageing in 465 normal adult human brains. **NeuroImage**, p. 21 – 36, 2001.
- GRAFF-RADFORD, N.; LUCAS, J.; YOUNKIN, L.; YOUNKIN, S. Longitudinal analysis of plasma $a\beta_{42}$ in patients progressing from normal through mci to ad. **Neurology**, p. A245, 2003.
- GRAFF-RADFORD, N. R.; GREEN, R. C.; GO, R.C. Association between apolipoprotein e genotype and alzheimer's disease in african american subjects. **Archives of Neurology**, p. 594–600, 2002.
- GU, Y. et al. Food combination and alzheimer disease risk. **Archives of Neurology**, v. 67, 2010.
- HENDERSON, V.W.; PAGANINI-HILL, A.; MILLER, B. L. Estrogen for alzheimer's disease in women: Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. **Neurology**, p. 295–301, 2000.
- HO, A. J. et al. Comparing 3 t and 1.5 t mri for tracking alzheimer's disease progression with tensor-based morphometry. **Hum Brain Mapp**, v. 31, 2010.
- HUANG, T.M.; KECCMAN, V.; KOPRIVA, I. **Kernel Based Algorithms for Mining Huge Data Sets**. [S.l.]: Springer, 2005.

JACK, C. R. et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative (adni): Mri methods. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, p. 685–91, 2008.

JACK, C. R. Jr. **Magnetic Resonance Imaging. In Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease.** [S.l.]: Ox, 2003. 105 - 32 p.

JACK, C. R. Jr; PETERSEN, R. C.; XU, Y. C. Medial temporal atrophy on mri in normal aging and very mild alzheimer's disease. **Neurology**, p. 786–94, 1997.

JACK, C. R. Jr; PETERSEN, R. C.; XU, Y. C. Prediction of ad with mri-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. **Neurology**, p. 1397–403, 1999.

JENKINSON, M. **NIfTI-1 Data Format.** 05 2011.

JOHNSON, K. A. et al. Preclinical prediction of alzheimer's disease using spect. **Neurology**, p. 1563–71, 1998.

JOLLIFE, I. **Principal Component Anal.** [S.l.]: Springer, 1986.

JOVICICH, J. et al. Reliability in multi-site structural mri studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. **NeuroImage**, p. 436–43, 2006.

KAHLE, P. J.; JAKOWEC, M.; TEIPEL, S. J. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in alzheimer's disease csf. **Neurology**, p. 1498–504, 2000.

KATZMAN, R. et al. Validation of a short orientation-memory concentration test of cognitive impairment. **American Journal of Psychiatry**, p. 734–9, 1983.

KILLIANY, R. J.; GOMEZ-ISLA, T.; MOSS, M. Use of structural magnetic imaging to predict who will get alzheimer's dise. **Annals of Neurology**, p. 430–9, 2000.

KLOPPEL, Stephan et al. Automatic classification of mr scans in alzheimer's disease. **Brain**, 2008.

KLUNEMANN, H. H. et al. Alzheimer's second patient: Johann f. and his family. **Annals of Neurology**, p. 530–3, 2002.

KNOPMAN, D. S.; DEKOSKY, S. T.; CUMMINGS, J. L. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. **Neurology**, p. 1143–53, 2001.

KOKMEN, E. et al. The short test of mental status: Correlations with standardized psychometric testing. **Archives of Neurology**, p. 725–8, 1991.

LEAO RAFAEL D.; SATO, João; Thomas Carlos E. Extração multilinear de informações discriminantes em imagens de ressonância magnética do cérebro humano. **XXX Congresso da SBC**, v. 65727, 2010.

LEE, V. Y. M.; GOEDERT, M.; TROJANOWSKI, J. Q. Neurodegenerative tauopathies. **Annual Review of Neuroscience**, p. 1121–59, 2001.

LUCA, M. Di; PASTORINO, L.; BIANCHETTI, A. Differential levels of platelet amyloid beta precursor protein isoforms. **Archives of Neurology**, p. 1195–200, 1998.

MARQUAND, A. et al. **Pattern Recognition of Brain Image Data (PROBID). Academic toolbox for the analysis of MRI data using pattern recognition approaches.** 2010. Disponível em: <www.brainmap.co.uk/Programs/PROBID_user_guide_v1.03.pdf>.

MASON, G. F.; BEHARM, K. L.; KRYSTAL, J. H.; ROTHMAN, D. L. Aplicações da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, 2001.

MCKHANN, G. et al. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the nincls-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. **Neurology**, p. 939–44, 1984.

MONTE, S. M. de la; VOLICER, L.; HAUSER, S. L.; WANDS, J. R. . Increased levels of neuronal thread protein in cerebrospinal fluid of patients with alzheimer's disease. **Annals of Neurology**, p. 733–42, 1992.

MONTE, S. M. de la; WANDS, J. Neuronal thread protein overexpression in brains with alzheimer's disease lesions. **Journal of the Neurological Sciences**, p. 153–64, 1992.

MORRIS, J. C. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. **Neurology**, p. 2412–14, 1993.

MORTIMER, J. A. **The Epidemiology of Alzheimer's Disease: Beyond Risk Factors.** In **Research Advances in Alzheimer's Disease and Associated Disorders.** [S.l.]: John Wiley, 1995.

MOURÃO-MIRANDA, J. et al. The impact of temporal compression and space selection on svm analysis of single-subject and multi-subject fmri data. **NeuroImage**, v. 33, 2006.

MUNHOZ, D.; FELDMAN, H. Causes of alzheimer's disease. **Canadian Medical Association Journal**, p. 65–72, 2002.

OTADUY, M. G.; LEITE, C. C. **Princípios Físicos da Ressonância Magnética**. 2004. Disponível em: <www.hcnet.usp.br/inrad/departamento/graduacao/aula/Fisicabasicadaressonanciamagnetica.doc>.

PADOVANI, A.; BORRONI, B.; COLCIAGHI, F. Platelet amyloid precursor protein forms in ad: a peripheral diagnostic and pharmacological target. **Mechanisms of Ageing and Development**, p. 1997–2004, 2001.

PEAEZ-COCA, M.; BOSSA, M.; OLMOS, S. Discrimination of ad and normal subjects from mri: Anatomical versus statistical regions. **Neuroscience Letters**, v. 487, 2011.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment clinical trials. **Nature Reviews Drug Discovery**, p. 646–53, 2003.

PETERSEN, R. C.; MORRIS, J. C. **Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease**. [S.l.]: Oxford University Press, Inc., 2003.

PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**, v. 56, p. 303–8, 1999.

PLANT, C. et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on mri for the prediction of alzheimer's disease. **NeuroImage**, v. 50, 2010.

POINIER, A. C.; WHITEHOUSE, P. J. Alzheimer's disease. **Peace Helth**, 2009.

RASCHETTI, R.; ALBANESE, E.; VANACORE, N.; MAGGINI, M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: A systematic review of randomised trials. **PLOS Medicine**, v. 338, 2007.

REISBERG, B.; FERRIS, S.; DELEON, M. J.; CROOK, T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. **American Journal of Psychiatry**, p. 1136–9, 1982.

ROGERS, S. L. et al. A 24-week, double blind placebo-controlled trial of donepezil in patients with alzheimer's disease. donepezil study group. **Neurology**, p. 136–45, 1998.

RUCCI, P. et al. The structure of lifetime panic-agoraphobic spectrum. **Journal of Psychiatric Research**, v. 43, 2009.

SANTOS, Wellington; SOUZA, Ricardo Emmanuel; SILVA, Ascendino Flávio Dias e; FILHO, Plínio Bezerra Santos. Evaluation of alzheimer's disease by analysis of mr images using multilayer perceptrons and committee machines. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, 2008.

SATO, J. R. et al. Evaluating svm and mlda in the extraction of discriminant regions for mental state prediction. **NeuroImage**, p. 105–114, 2009.

SAUNDERS, A. M.; STRITTMATTER, W. J.; SCHMECHEL, D. Association of apolipoprotein e allele 4 with late onset familial and sporadic alzheimer's disease. **Neurology**, p. 1467–72, 1993.

SCHOLKOPF, B.; TSUDA, K.; VER, J.P. **Kernel Methods in Computational Biology**. MIT Press series on Computational Molecular Biolog. [S.l.]: MIT Press, 2004.

SCHUSTER, L. First cholinesterase inhibitor for mild cognitive impairment. **American Academy of Neurology**, v. 48, 2003.

SELKOE, D. J. **The Genetics and Molecular Pathology of Alzheimer's Disease: Roles of Amyloid and the Presenilins In Neurologic Clinics**. [S.l.]: W. B. Saunders, 2000. 903–21 p.

SESHADRI, S.; DRACHMAN, D. A.; LIPPA, C. F. Apolipoprotein e4 allele and the lifetime risk of alzheimer's disease. **Archives of Neurology**, p. 1074–9, 1995.

SHERRINGTON, R.; ROGAEV, E. I.; LIANG, Y. Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial alzheimer's disease. **Nature**, p. 754–60, 1995.

SLEGTENHORST, M. van; LEWIS, J.; HUTTON, M. The molecular genetics of the tauopathies. **Experimental Gerontology**, p. 461–71, 2000.

SMALL, G.; RABINS, P.; BARRY, P. Diagnosis and treatment of alzheimer's disease and related disorders. consensus statement of the american association for geriatric psychiatry, the alzheimer's association, and the american geriatrics soci. **Journal of the American Medical Association**, p. 1363–71, 1997.

SPILLANTINI, M. G.; GOEDERT, M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. **Trends Neuroscience**, p. 428–33, 1998.

SPULBER, G. et al. Whole brain atrophy rate predicts progression from mci to alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, 2008.

STELZMANN, R. A.; SCHNITZLEIN, H. N.; MURTAGH, F. R. An english translation of alzheimer's 1907 paper 'uber eine eigenartige erkanking der hirnrinde'. **Clinical Anatomy**, p. 429–31, 1995.

SUN, Yan; LV, Shipin; TANG, Yiyuan. Construction and application of bayesian network in early diagnosis of alzheimer. **International Conference on Complex Medical Engineering**, 2007.

SUNDERLAND, T.; WOLOZIN, G.; GALASKO, D. Longitudinal stability of csf tau levels in alzheimer patie. **Biological Psychiatry**, p. 750–5, 1990.

TALAIRACH, P.; TOURNOUX, J. **A stereotactic coplanar atlas of the human brain**. [S.l.]: Thieme Medical Publishers, 1988.

TEIPEL, Stefan J. et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict alzheimer's disease in mild cognitive impairment. **NeuroImage**, 2007.

TEKIN, S.; CUMMINGS, J. L. Depression in dementia. **The Neurologist**, p. 252–9, 2001.

TENG, E. L.; CHUI, H. C. The modified mini-mental state (3ms) examination. **Journal of Clinical Psychiatry**, p. 314–18, 1987.

TORABI, Meysam; ARDEKANI, Dehestani Reza; FATEMIZADEH, Emad. Discrimination between alzheimer's disease and control group in mr-images based on texture analysis using artificial neural network. **Intl. Conf. on Biomedical and Pharmaceutical Engineering (ICBPE 2006)**, 2006.

- VANGOOL, W. A. et al. Diagnosing alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. **Journal of Neurology**, p. 401–5, 1995.
- VAPNIK, V. N. **The nature of statistical learning theory**. [S.l.]: Springer-Verlag New York, Inc., 1995.
- VAPNIK, V. N. **Statistical Learning Theory**. [S.l.]: J.Wiley & Sons, Inc., 1998.
- WARING, S. C. et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of ad: A population-based stu. **Neurology**, p. 965–70, 1999.
- WESTON, J. Leave-one-out support vector machines. **Proceedings of the Sixteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence**, 1999.
- WOLOZIN, B. et al. Decreased prevalence of alzheimer's disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. **Archives of Neurology**, p. 1439–43, 2000.
- XU, Y. C.; JACK, C. R. Jr.; PET. Usefulness of mri measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in ad. **Neurology**, p. 448–52, 2000.
- YAKUSHEV, I. et al. Spm-based count normalization provides excellent discrimination of mild alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. **NeuroImage**, v. 44, 2009.
- ZUBENKO, G. S.; ZUBENKO, W. N.; MCPHERSON, S. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of alzheimer's disease. **American Journal of Psychiatry**, p. 857–66, 2003.

Glossário

3MS	<i>Modified Mini Mental State</i> , 29
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i> , 43, 57
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i> , 33, 34
APT	Atlas Probabilístico de Tecido, 46
BO	Bandas Oligoclonais, 29
BOMC	<i>Blessed Orientation Memory Concentration Test</i> , 29
CH	Corpos de Hirano, 32
COX-2	<i>Cyclo-Oxygenase-2</i> , 22
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i> , 21
DCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob, 23
DCL	Demência por Corpos de Lewy, 19
DGA	Doença com Grãos Argirofílicos, 34
DIL	Decaimento por Indução Livre, 15
DLFT	Degeneração Lobar Frontotemporal, 41
DP	Densidade de Prótons, 15
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition</i> , 23
DV	Demência Vascular, 23
EEG	Eletroencefalograma, 27
FCE	Fluido Cerebrospinal, 21
ICBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i> , 46
IgG	Imunoglobulina G, 29
LONI IDA	<i>Laboratory of Neuro Imaging Image Data Archive</i> , 57
LOO	<i>Leave One Out</i> , 54, 55
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> , 9
MLG	Modelo Linear Geral, 49

MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i> , 29
MPT	Mapas de Probabilidade de Tecido, 46
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i> , 34
NIFIT	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i> , 59, 60
NINCDS-ARDA	<i>National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i> , 25
NTP	<i>Neuronal Thread Protein</i> , 34
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> , 40
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , 31
PIB	Produto Interno Bruto, 9
PPA	Proteína Precursora Amilóide, 33
RIF	Resposta Impulsiva Finita, 49
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> , 31
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> , 39
STMS	<i>Short Test of Mental Status</i> , 29
SVM	<i>Support Vector Machine</i> , 40
TC	Tomografia Computadorizada, 20
TCL	Transtorno Cognitivo Leve, 9
VFI	<i>Voting Feature Intervals</i> , 42