

Multimodal Discriminant Analysis of Biomarkers in Alzheimer's Disease

Samantha de Azevedo Castro
 Faculdade de Tecnologia Termomecânica
 São Bernardo do Campo, Brasil
 samanthazevedo@gmail.com

Luciano Sanchez e Carlos Busatto Filho
 Faculdade de Medicina de São Paulo
 São Paulo, Brasil

Carlos Eduardo Thomaz
 Centro Universitário da FEI
 São Bernardo do Campo, Brasil

Abstract—This study proposes an analysis of several markers for Alzheimer's Disease (AD) that will predict the evolution from Mild Cognitive Impairment (MCI) to AD. The markers consist of image information, genetics, cognitive and demographic data, totaling 22 markers. The training set consisted of randomly selected 30 individuals with AD and 36 controls from an international benchmark database. With this multivariate approach, it was possible to predict with 72% accuracy a sample of 108 individuals with Mild Cognitive Impairment (MCI) who have or have not converted to AD. Among those who converted (58 subjects), it was possible to predict the conversion in 80% of the cases, with up to 3 years in advance. Since MCI is an intermediate condition between a normal aging brain and dementia, these results are promising because our experiments have considered differences between the confirming and non-confirming markers, contextualizing in a more realistic way the difficulty of early prediction of AD.

I. INTRODUÇÃO

A perda cognitiva na Doença de Alzheimer (DA) possui um avanço progressivo, não há cura e o diagnóstico definitivo é realizado apenas através de exame *post-mortem*. Avanços recentes como a descoberta do gatilho molecular que dá início ao processo degenerativo no cérebro [1] reforçam a necessidade de trabalhos que objetivem o diagnóstico precoce da doença, permitindo assim o desenvolvimento de tratamentos que diminuam a velocidade de agravamento, gerando mais qualidade de vida aos indivíduos com DA.

Em particular, o estudo recente realizado por Jack Junior et al. (2010) [2] descreve um modelo hipotético de desenvolvimento da DA, onde evidências apoiam que o início da doença ocorre quando o indivíduo está cognitivamente normal e está relacionado com o processamento anormal da proteína amilóide beta, levando à formação de placas de abeta no cérebro. Após um período de latência, a disfunção neuronal e a neurodegeneração se iniciam e podem ser medidas via líquido cérebro espinal (CSF) e ressonância magnética estrutural, como mostra a Figura 1. Este modelo relaciona os principais estágios da DA e os marcadores ligados a cada estágio e seus sintomas, que passam necessariamente pela condição chamada de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Percebe-se que determinados marcadores, tais como abeta e tau, são mais preditivos do que outros, embora a confirmação de demência somente seja possível quando todos atingem magnitude diferente de zero.

Dentro deste contexto, este trabalho analisa e combina informações genéticas com diferenças principalmente

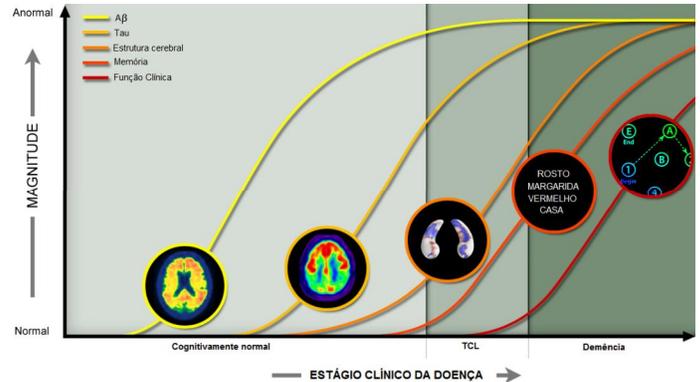


Fig. 1. Modelo hipotético de evolução da DA [2].

anatômicas e cognitivas, descritas, respectivamente, por exames de imagem e clínicos, utilizando um modelo multimodal baseado em classificação estatística multivariada e fusão de dados de tipos distintos para predição de indivíduos diagnosticados previamente com CCL que poderão ou não converter para DA.

II. TRABALHOS MULTIMODAIS RECENTES E DESAFIOS ATUAIS

Nos últimos anos, o entendimento e conhecimento científico sobre DA cresceram de maneira considerável. Diversos pesquisadores de diversas áreas desenvolveram pesquisas com o intuito de antecipar a predição. Inicialmente, as pesquisas utilizavam principalmente exames de imagem estrutural do cérebro como referência. Avanços tecnológicos permitiram um maior conhecimento sobre os mecanismos da DA e a descoberta de outros marcadores que pudessem ser úteis para a predição da doença. Passou-se então a combinar estes marcadores, com a intenção de obter maior acurácia nestes classificadores. Contudo, a diversidade de combinação de atributos, normalmente executada sem um estudo prévio da importância singular e conjunta de cada atributo, pode ser a causadora da baixa efetividade de alguns modelos de classificadores existentes hoje. E, em casos onde classificadores conseguem um alto desempenho na separação, tais como o trabalho de Mark Van Gils [3], semelhante ao presente estudo, os marcadores mais discriminantes e usados para o resultado estão evidentemente associados aos estágios mais avançados da DA como, por exemplo, o marcador CDR (Clinical Dementia

Rating), impossibilitando o provável diagnóstico antecipado da doença.

Considerando oito artigos recentes de visibilidade internacional sobre o tema, apurou-se, por meio de um critério simples de contagem onde os marcadores foram decrescentemente elencados pelo número de aparições nestes trabalhos, quais são os marcadores mais utilizados e os mais discriminantes em sistemas de predição da DA [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]. Na Figura 2, pode-se observar praticamente os mesmos atributos em ambas as listas. Pode-se notar que marcadores de imagem de ressonância magnética estrutural ainda são os mais usados e mais discriminantes na predição da DA. Informações extraídas do CSF - t-tau, p-tau e Abeta42 - ficam em segundo lugar nas duas classificações devido às intrínsecas relações com os depósitos de placas de proteínas e degeneração neural, características etiológicas da doença.

MAIS USADOS		MAIS DISCRIMINANTES	
MRI	8	MRI	33
CSF	8	CFS	19
CDR	5	NB	14
MMSE	5	APOE	8
NB	5	IMC	6
PET	4	PET	5
APOE	3	CDR	4
ADAS	3	ADAS	1
FAQ	2	MMSE	1

Fig. 2. Marcadores mais usados e a quantidade de vezes em que foram mencionados nos testes dos 8 artigos analisados versus marcadores mais discriminantes e a quantidade de vezes em que cada marcador foi citado como discriminante nos diversos testes de classificação dos 8 artigos analisados. Índice de Massa Corporal (IMC)

Marcadores cognitivos e neuropsicológicos, tais como MMSE, ADAS, CDR, FAQ e bateria de testes neuropsicológicos (NB) também apresentam relevância na predição, mas alguns destes (MMSE, CDR e FAQ) são fundamentalmente confirmadores da doença.

III. MATERIAL

A. Amostra de dados

Foram selecionados aleatoriamente dados de 30 indivíduos com DA, 36 indivíduos controles e 108 indivíduos com CCL da base de dados ADNI (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative) [11]. Para todos os indivíduos há informação de imagem, genética, cognitiva e demográfica, conforme descrito a seguir. Todas essas informações referem-se somente ao momento de inclusão dos indivíduos na base de dados, e além dessas informações, os indivíduos CCL possuem dados de conversão para DA. Dos 108 indivíduos CCL analisados, 58 converteram de CCL para DA e 50 não converteram, em exames de acompanhamento com periodicidade de pelo menos 12 meses.

B. Marcador de imagem

Na base de dados ADNI todos os indivíduos possuem exame de Ressonância Magnética (RM) estrutural e aproximadamente 50% dos indivíduos possuem Tomografia por Emissão de Pósitrons Fluorodesoxiglicose ou *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography* (PET-FDG). Portanto, optou-se por utilizar dados de RM neste estudo.

C. Marcadores bioquímicos e genéticos

Foram utilizados os seguintes marcadores e suas derivações correspondentes:

- Amilóide beta, $A\beta$ ou Abeta, é parte principal das placas amilóides encontradas em indivíduos com DA [12].

- Proteína tau tem como função ajudar na formação de microtubulos nos neurônios, fundamentais para o processo de comunicação neural. Um dos componentes importantes dos emaranhados fibrilares encontrados no cérebro de indivíduos com DA é uma forma anormalmente fosforilada da proteína tau, o p-tau.

- O gene APOE está localizado no cromossomo 19 e possui ligação com a ocorrência da DA tardia. As três diferentes formas do APOE, também chamadas de alelos, so APOE $\epsilon 2$, APOE $\epsilon 3$ e APOE $\epsilon 4$. Indivíduos com DA tendem a possuir APOE $\epsilon 4$ mais que indivíduos que não desenvolveram a doença. Portanto, este é o mais conhecido fator preditivo de risco de desenvolvimento da DA [13]. A Apolipoproteína E, possui papel particular na formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares e liga-se a proteína tau, diminuindo a sua taxa inicial de fosforilação e formação de filamentos [14].

D. Marcadores clínicos e cognitivos

Além dos exames de RM e marcadores genéticos, este trabalho utilizou resultados de alguns dos exames cognitivos também disponíveis no ADNI [11]. São eles Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (Alzheimer Disease Assessment Scale - ADAS), Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental State Examination - MMSE), Desenho de Relógio (Clock Drawing), Teste de Aprendizado Auditivo Verbal (Rey Auditor Verbal Learning Test -RAVLT), Lista B (List B), Teste de Memória Lógica - Imediato (Logical Memory Test), Teste de Memória Lógica - Delay (Logical Memory Test

Delayed), Teste de Extensão de Dígitos (Digit Span), Teste de Fluência Verbal (Category Fluency Test), Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) e Questionário de Avaliação Funcional (Functional Activities Questionnaire - FAQ).

Dentre os testes cognitivos citados, um dos testes mais utilizados é o MMSE. O teste consiste em 30 perguntas de orientações espacial e temporal, cálculo, memorização e compreensão. O limiar de pontuação está entre 0 e 30, e é atribuído 1 ponto para cada questão respondida corretamente. Portanto, alta pontuação no teste indica um bom estado cognitivo. O MMSE é aplicado em um período inferior a 30 minutos e normalmente é empregado para guiar a necessidade de outros exames. A Figura 3 ilustra um modelo de formulário do teste.

ORIENTAÇÃO NO TEMPO Em que ano nós estamos? Em que estação do ano nós estamos? Em que mês nós estamos? Em que dia da semana nós estamos? Em que dia do mês nós estamos?
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO Em que Estado nós estamos? Em que cidade nós estamos? Em que bairro nós estamos? O que é este prédio em que estamos? Em que andar nós estamos?
REGISTRO Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Certo? As palavras são: CARRO [pausa], VASO [pausa], BOLA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim. [Permita cinco tentativas, mas pontue apenas a primeira]
ATENÇÃO E CÁLCULO [Série de 7] Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7? [Dê um ponto para cada acerto] Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, soletre a palavra MUNDO de trás para frente. [Dê um ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado]
MEMÓRIA DE EVOCACÃO Peça: Quais são as três palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas]
LINGUAGEM [Aponte o lápis e o relógio e pergunte]: O que é isto? [lápis] O que é isto? [relógio] Agora eu vou pedir para o Sr(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: "NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ". Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr(a) fazer uma tarefa: [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa] e em seguida jogue-o no chão. Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta] Peça: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam]

Fig. 3. Modelo de formulário de aplicação do MMSE [15].

Outro teste cognitivo relevante é o *Clock Drawing*, que mede habilidade de entendimento de comando do indivíduo ao ser encorajado a desenhar um relógio de ponteiro a partir de instruções verbais e habilidade de cópia ao ser incentivado a reproduzir um desenho de relógio presente na parte superior do formulário. A pontuação varia entre 0 e 5 pontos, de acordo com critérios como formato circular do relógio, posição correta dos ponteiros e numeração correta, conforme pode-se observar na Figura 4. Pontuação alta neste teste indica uma boa condição cognitiva.

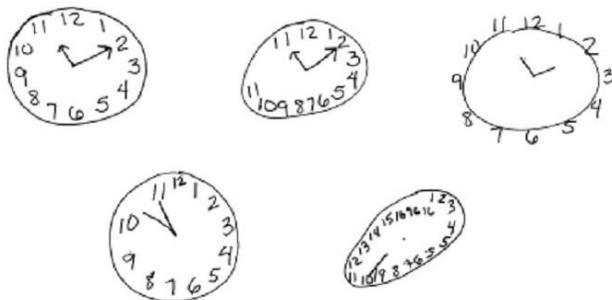


Fig. 4. Modelo de respostas ao teste *Clock Drawing*. Da esquerda para direita, na primeira fileira, os desenhos receberiam 5, 3 e 3 pontos. Da esquerda para direita, na segunda fileira, os desenhos receberiam 3 e 0 pontos [16].

E. Marcadores demográficos

Foram utilizados dados demográficos de idade e escolaridade, em anos de estudo, de todos os indivíduos analisados da base ADNI.

IV. MÉTODOS

A. Índice de Imagem

As imagens de RM passaram por um procedimento de pré-processamento realizado pelo programa *Statistical Parametric Mapping (SPM)* [17], que inclui 3 etapas principais [18]: normalização espacial, segmentação e suavização. Como marcador de RM estrutural do cérebro, executou-se o critério de Fisher e o procedimento de projeção em hiperplanos denominado Maximum Uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA) [19] para cálculo do índice de imagem, que pode variar entre números positivos e negativos, onde quanto mais negativo o valor, mais relacionado o indivíduo está ao grupo de Alzheimer e, quanto mais positivo, mais relacionado ao grupo controle [20].

B. Classificador SVM

Para classificação das amostras, utilizou-se Máquinas de Vetores de Suporte (SVM) [21]. Na etapa de treinamento, foi aplicado o método de estimativa de parâmetros leave-one-out para verificação do desempenho do classificador. Este tipo de estimativa de erro é recomendado para problemas onde o número de amostras é limitado e a consequente divisão dos padrões em conjuntos de treinamento e de teste, de tal forma que os mesmos detenham um número representativo de amostras, fica impossibilitada [22].

C. Fusão de SVMs

Existem diversos tipos de estruturas de fusão que podem ser aplicadas [23]. Este trabalho optou por utilizar uma arquitetura paralela, onde os resultados de cada classificador são transmitidos a um combinador (ou centro de fusão) para que a decisão seja tomada. Utilizou-se como método de decisão o *voto da maioria*. Cada classificador de cada marcador individual recebeu o mesmo peso de voto, e a decisão foi tomada com base na maioria de votos de DA ou controles para cada um dos indivíduos analisados.

V. RESULTADOS

A. Correlação entre marcadores

De posse das informações demográficas, clínicas, de imagem, cognitivas e genéticas descritas previamente, e as amostras de 30 indivíduos com DA, calculou-se a correlação de Spearman [23] para os 26 atributos disponíveis. Pode-se observar nas Figuras 5 e 6 que marcadores da NB (15-21) possuem alta correlação positiva entre si nos grupos DA e controle - neste último de forma mais discreta, indicando que apresentam fundamentalmente as mesmas informações. O mesmo comportamento ocorre com os marcadores ADAS (09) e ADAS Modificado (10), que apresentam também alta correlação positiva. O marcador CDR (08) apresenta alta correlação com os marcadores ADAS (09) e ADAS Modificado (10) apenas na matriz de indivíduos DA, pois o resultado do exame igual a zero em todos os indivíduos controles.

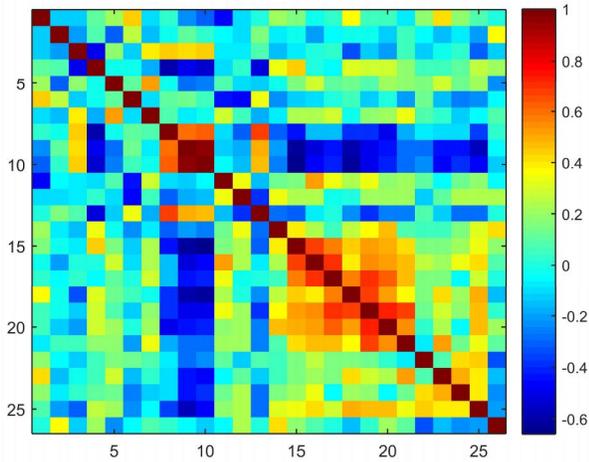


Fig. 5. Matriz de correlação entre 26 marcadores para indivíduos DA, onde a cor vermelho representa correlação diretamente proporcional e a cor azul representa correlação inversamente proporcional. 1. Idade; 2. Peso; 3. MLDA; 4. MMSE; 5. t-tau (CSF); 6. Abeta42 (CSF); 7. p-tau181 (CSF); 8. CDR; 9. ADAS; 10. ADAS Modificado; 11. Apoe Alelo 1; 12. Apoe Alelo 2; 13. FAQ; 14. Logical Memory (NB); 15. Clock Drawing (NB); 16. Verbal Learning Test 1 (NB); 17. Verbal Learning Test 2 (NB); 18. Verbal Learning Test 3 (NB); 19. Verbal Learning Test 4 (NB); 20. Verbal Learning Test 5 (NB); 21. Verbal Learning Test 6 (NB); 22. List B (NB); 23. Digit Span (NB); 24. Category Fluency Animals (NB); 25. Category Fluency Vegetables (NB); 26. Logical Memory Delayed (NB).

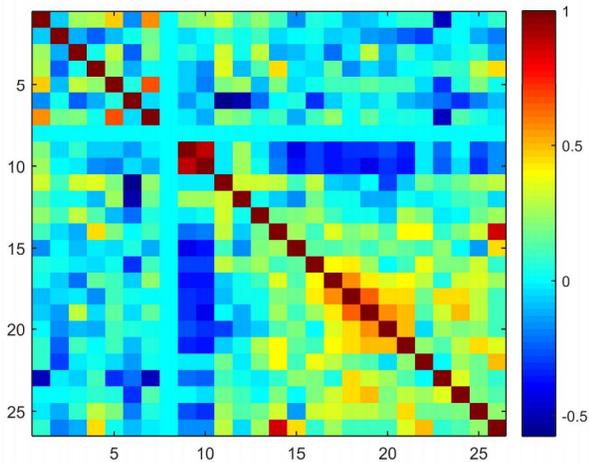


Fig. 6. Matriz de correlação entre 26 marcadores para indivíduos controles, onde a cor vermelho representa correlação diretamente proporcional e a cor azul representa correlação inversamente proporcional. 1. Idade; 2. Peso; 3. MLDA; 4. MMSE; 5. t-tau (CSF); 6. Abeta42 (CSF); 7. p-tau181 (CSF); 8. CDR; 9. ADAS; 10. ADAS Modificado; 11. Apoe Alelo 1; 12. Apoe Alelo 2; 13. FAQ; 14. Logical Memory (NB); 15. Clock Drawing (NB); 16. Verbal Learning Test 1 (NB); 17. Verbal Learning Test 2 (NB); 18. Verbal Learning Test 3 (NB); 19. Verbal Learning Test 4 (NB); 20. Verbal Learning Test 5 (NB); 21. Verbal Learning Test 6 (NB); 22. List B (NB); 23. Digit Span (NB); 24. Category Fluency Animals (NB); 25. Category Fluency Vegetables (NB); 26. Logical Memory Delayed (NB).

Optou-se então por utilizar 22 dos 26 marcadores disponíveis e trocou-se o marcador peso por escolaridade. Os marcadores cognitivos CDR e MMSE foram retirados pois são

usados para classificação do indivíduo nas categorias controle, CCL ou DA no ADNI, ou seja, a informação que esses marcadores apresentam é essencialmente confirmatória. O atributo ADAS Modificado apresentou alta correlação com o ADAS e, portanto, foi retirado dos experimentos de classificação e predição. O exame FAQ foi excluído por tratar-se de um marcador muito relevante para o diagnóstico clínico, o que normalmente ocorre quando as funções cognitivas do indivíduo já estão muito comprometidas e, novamente, a DA está praticamente confirmada.

B. Classificação e Predição

Na Tabela I, pode-se observar os resultados de classificação dos indivíduos CCL para as métricas padrões de acurácia, sensibilidade e especificidade, para cada um dos 22 marcadores analisados. Nota-se que os marcadores idade e escolaridade tem acurácia em torno de 50%, indicando, como se esperava, que estes marcadores não são fatores de confusão para as amostras analisadas. Os marcadores de “Teste de aprendizado auditivo verbal” apresentaram valores próximos de acurácia, com exceção do “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, que obteve a maior acurácia individual - 73,15%. No entanto, há um desequilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade desse atributo, indicando que esse marcador é pouco específico, ou seja, classifica mais corretamente os indivíduos que converteram para DA e não muito corretamente os que não converteram. Pode-se observar a maior sensibilidade do “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, seguido do “Teste de aprendizado auditivo verbal 6”, abeta e “Teste de memória lógica - delay”. Com maior especificidade, excluindo os atributos idade e escolaridade, aparece o genótipo ApoE 1 com 96%.

	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade
ALL	72,22%	75,86%	68,00%
MAX	69,44%	55,17%	86,00%
Idade	46,30%	0,00%	100,00%
Escolaridade	46,30%	3,45%	96,00%
MLDA	53,70%	48,28%	60,00%
t-tau	62,96%	55,17%	72,00%
abeta	65,74%	77,59%	52,00%
p-tau	65,74%	60,34%	72,00%
ApoE 1	54,63%	18,97%	96,00%
ApoE 2	61,11%	58,62%	64,00%
ADAS	63,89%	67,24%	60,00%
Memória Lógica - Imediato	58,33%	63,79%	52,00%
Memória Lógica - Delay	63,89%	77,59%	48,00%
Desenho de relógio	50,00%	22,41%	82,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 1	60,19%	67,24%	52,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 2	62,96%	63,79%	62,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 3	67,59%	67,24%	68,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 4	66,67%	75,86%	56,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 5	73,15%	94,83%	48,00%
Teste de aprendizado auditivo verbal 6	66,67%	82,76%	48,00%
Lista B	52,78%	41,38%	66,00%
Teste de Extensão de Dígitos	52,78%	39,66%	68,00%
Fluência Verbal - Animais	48,15%	37,93%	60,00%
Fluência Verbal - Vegetais	54,63%	55,17%	56,00%

TABELA I. TABELA COMPARATIVA DE RESULTADOS DE ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA O CLASSIFICADOR COM TODOS ATRIBUTOS (ALL), FUSÃO DE SVMs PELO VOTO DA MAIORIA (MAX) E CADA MARCADOR CLASSIFICADO INDIVIDUALMENTE LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO INDIVÍDUOS CCL.

Nos experimentos de predição dos indivíduos CCL, os resultados do SVM com todos marcadores (ALL) foram comparados aos resultados da fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX). Observa-se que o classificador ALL obteve a segunda

maior acurácia geral, porém há um maior equilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade. O classificador MAX obteve o terceiro melhor índice de acurácia, mas assim como o “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, não há equilíbrio entre os demais índices. Nota-se que o classificador ALL obteve uma maior porcentagem de acerto dos indivíduos CCL que converteram para DA (sensibilidade) e o classificador MAX acertou mais indivíduos que não converteram (especificidade).

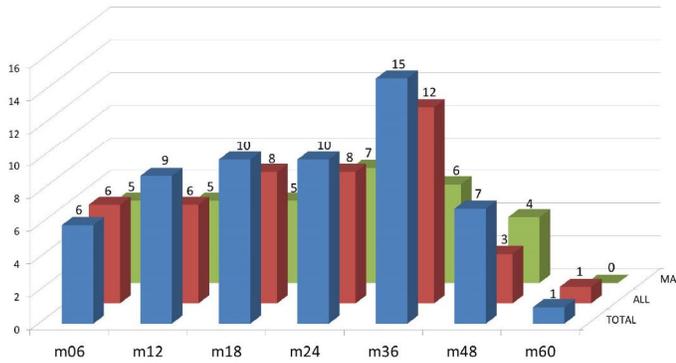


Fig. 7. Comparativo de resultados entre o classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) separada por meses de conversão.

Adicionalmente, comparou-se os resultados de predição dos classificadores de acordo com os meses de conversão. A Figura 7 descreve o total de conversão de pacientes CCL para DA separados por meses e o total de acertos dos classificadores ALL e MAX. Observa-se que o classificador ALL obteve um melhor desempenho e mostrou resultados preditivos mais satisfatórios em todos os meses, exceto no mês 48. Se for analisado o desempenho quanto aos indivíduos CCL que converteram para DA até 12 meses após entrada no ADNI, o classificador ALL alcançou claramente os melhores resultados.

Verificou-se ainda que tanto na acurácia geral (72%), quanto na acurácia cumulativa dos 2 classificadores analisados, o ALL obteve os melhores resultados. A Figura 8 mostra o comparativo cumulativo de acurácia dos classificadores ALL e MAX dentre os indivíduos CCL que converteram para DA, onde percebe-se que o classificador ALL, que considera todos os marcadores simultaneamente, obteve 80% de acurácia cumulativa para predição com até 3 anos de antecedência.

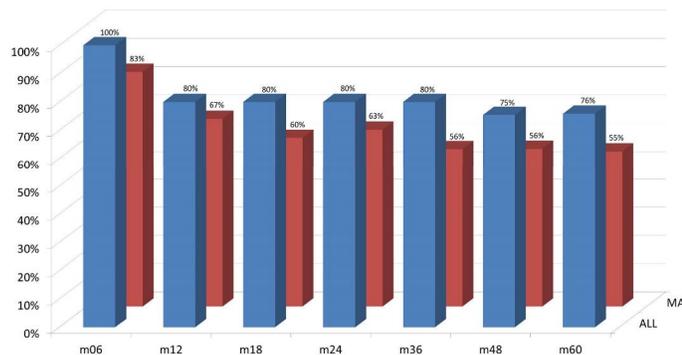


Fig. 8. Gráfico cumulativo dos resultados de acurácia para o classificador com todos marcadores (ALL) e a fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX).

VI. CONCLUSÃO

Este trabalho realizou um estudo sobre a fusão de marcadores para a DA, levando em consideração as diferenças entre marcadores confirmadores e não-confirmadores. Utilizando informações de imagem, genéticas, cognitivas e dados demográficos, totalizando 22 marcadores, e amostras selecionadas aleatoriamente de 30 indivíduos com DA e 36 controles obtidos do ADNI, foi possível prever com acurácia total de 80% e até 3 anos de antecedência uma amostra de 58 indivíduos com CCL que converteram para DA.

Como trabalhos futuros, acredita-se que experimentos com os dados de acompanhamento dos indivíduos de CCL possam aumentar a predição dos classificadores para os casos de conversão mais tardios. Os experimentos deste estudo mostraram que os marcadores “Memória Lógica - Delay”, ADAS e “Memória Lógica - Imediato”, quando combinados com os demais simultaneamente, são os mais discriminantes para o classificador SVM. Faz-se necessário investigar futuramente se essa relevância estatística é equivalente à análise clínica em prática. Da mesma maneira, a fusão de marcadores que considere pesos distintos descritos por clínicos especialistas também pode aumentar a eficiência da análise multimodal proposta.

AGRADECIMENTOS

A primeira autora deste trabalho gostaria de agradecer à CAPES pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- [1] S. I. Cohen, S. Linse, L. M. Luheshi, E. Hellstrand, D. A. White, L. Rajah, D. E. Otzen, M. Vendruscolo, C. M. Dobson, and T. P. Knowles, “Proliferation of amyloid-β42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 24, pp. 9758–9763, 2013.
- [2] C. R. Jack Junior, D. S. Knopman, W. J. Jagust, L. M. Shaw, P. S. Aisen, M. W. Weiner, R. C. Petersen, and J. Q. Trojanowski, “Hypothetical model of dynamic biomarkers of the alzheimer’s pathological cascade,” *The Lancet Neurology*, 2010.
- [3] M. van Gils, J. Koikkalainen, J. Mattila, S. Herukka, J. Lotjonen, and H. Soininen, “Discovery and use of efficient biomarkers for objective disease state assessment in alzheimer’s disease,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2010, pp. 2886–2889.
- [4] K. R. Gray, P. Aljabar, R. A. Heckemann, A. Hammers, and D. Rueckert, “Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of alzheimer’s disease,” *Neuroimage*, 2012.
- [5] O. Kohanim, X. Hua, D. P. Hibar, S. Lee, Y.-Y. Chou, A. W. Toga, C. R. Jack, M. W. Weiner, and P. M. Thompson, “Boosting power for clinical trials using classifiers based on multiple biomarkers,” *Neurobiology of aging*, vol. 31, no. 8, pp. 1429–1442, 2010.
- [6] J. J. Gomar, M. T. Bobes-Bascaran, C. Conejero-Goldberg, P. Davies, T. E. Goldberg *et al.*, “Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to alzheimer disease in patients in the alzheimer’s disease neuroimaging initiative,” *Archives of general psychiatry*, vol. 68, no. 9, p. 961, 2011.
- [7] K. Walhovd, A. Fjell, J. Brewer, L. McEvoy, C. Fennema-Notestine, D. Hagler, R. Jennings, D. Karow, A. Dale *et al.*, “Combining mr imaging, positron-emission tomography, and csf biomarkers in the diagnosis and prognosis of alzheimer disease,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 31, no. 2, pp. 347–354, 2010.
- [8] P. Vemuri, H. Wiste, S. Weigand, L. Shaw, J. Trojanowski, M. Weiner, D. Knopman, R. Petersen, C. Jack *et al.*, “Mri and csf biomarkers in normal, mci, and ad subjects diagnostic discrimination and cognitive correlations,” *Neurology*, 2009.

- [9] C. Davatzikos, P. Bhatt, L. M. Shaw, K. N. Batmanghelich, and J. Q. Trojanowski, "Prediction of mci to ad conversion, via mri, csf biomarkers, and pattern classification," *Neurobiology of Aging*, vol. 32, no. 12, pp. 2322–e19, 2011.
- [10] M. Ewers, C. Walsh, J. Q. Trojanowski, L. M. Shaw, R. C. Petersen, C. R. Jack, H. H. Feldman, A. L. Bokde, G. E. Alexander, P. Scheltens *et al.*, "Prediction of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance," *Neurobiology of aging*, 2010.
- [11] M. W. Weiner, D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu *et al.*, "The alzheimers disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 8, no. 1, pp. S1–S68, 2012.
- [12] D. K. Lahiri and B. Maloney, "Beyond the signaling effect role of amyloid-beta 42 on the processing of app, and its clinical implications," *Experimental neurology*.
- [13] M. A. van Es and L. H. van den Berg, "Alzheimers disease beyond apoe," *Nature genetics*, vol. 41, no. 10, pp. 1047–1048, 2009.
- [14] E. P. B. Ojopi, A. B. Bertoncini, and E. Dias Neto, "Apolipoproteína e ea doença de alzheimer," *Revista de Psiquiatria Clínica*, vol. 31, no. 1, pp. 26–33, 2004.
- [15] P. H. Bertolucci, S. M. Brucki, S. R. Campacci, and Y. Juliano, "O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade," *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 52, pp. 01 – 07, 03 1994.
- [16] ADNI, "Adni procedure manual," 2012, acessado em 29 Set. 2013. [Online]. Available: <http://www.adni-info.org/Scientists/Pdfs/adniproceduresmanual12.pdf>
- [17] K. J. Friston, J. T. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols, and W. D. Penny, *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images: The analysis of functional brain images*. Academic Press, 2011.
- [18] M. P. Fernandes, J. R. Sato, G. Busatto Filho, and C. E. Thomaz, "Classificação estatística e predição da doença de alzheimer por meio de imagens médicas do encéfalo humano," *Avanços em Visão Computacional*, vol. 1, pp. 1–26, 2012.
- [19] C. E. Thomaz, F. L. Duran, G. F. Busatto, D. F. Gillies, and D. Rueckert, "Multivariate statistical differences of mri samples of the human brain," *Journal of mathematical imaging and vision*, vol. 29, no. 2-3, pp. 95–106, 2007.
- [20] J. R. Sato, C. E. Thomaz, E. F. Cardoso, A. Fujita, M. d. G. M. Martin, and E. Amaro Jr, "Hyperplane navigation: a method to set individual scores in fmri group datasets," *Neuroimage*, vol. 42, no. 4, pp. 1473–1480, 2008.
- [21] V. Vapnik, *The nature of statistical learning theory*. Springer, 2000.
- [22] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*. Academic Press: Morgan Kaufmann, 1990.
- [23] A. R. Webb, *Statistical pattern recognition*. Wiley. com, 2003.