

Mapeamento Estatístico Paramétrico das Alterações Estruturais Cerebrais devido à Doença de Alzheimer e ao Transtorno Cognitivo Leve

Michel P. Fernandes¹, João R. Sato², Geraldo F. Busatto³ e Carlos E. Thomaz¹

¹FEI, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

²UFABC, Santo André, SP, Brasil

³USP, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

This work describes the Statistical Parametric Mapping (SPM) framework to automatically extract and detect relevant statistical information between human brain images. Our aim is to show how SPM may be useful to map brain regions affected by Alzheimer's Disease (AD) and consequently improve its early detection, due to the identification of common biomarkers present in patients diagnosed with Mild Cognitive Impairment (MCI). It is known clinically that the majority of MCI patients tends to progress to AD in the future. Our experiments are based on structural magnetic resonance images provided by the international Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The results obtained in this work are related to previous clinical findings published by others and highlight the cerebral atrophy regions present on AD, MCI and both.

1. Introdução

O estudo da Doença de Alzheimer (DA) tem se mostrado fundamental nos dias hoje. Além de ser um problema de saúde pública, pode ser também considerado como um problema de ordem econômica devido aos custos elevados associados ao seu tratamento. Por se tratar de uma doença da qual ainda não existe cura, é indispensável que se tenha o diagnóstico cada vez mais apurado dessa desordem cerebral para se dar início ao respectivo tratamento o mais cedo possível.

O caminho escolhido nas pesquisas recentes sobre o tema tem sido o de se utilizar tratamentos específicos para conter o avanço da DA logo no seu estágio inicial [24, 23], possivelmente caracterizado pelo Transtorno Cognitivo Leve (TCL). Apesar da identificação ser difícil tanto no início da demência, ou seja, no TCL, quanto na DA, atualmente existe consenso sobre os principais biomarcadores associados ao surgimento da DA [13, 12, 4, 3, 19], embora ainda a comprovação efetivamente somente seja pos-

sível através de exames *post mortem*. No entanto, pode-se acompanhar a evolução destes biomarcadores para ajudar na identificação da doença *in vivo*, cujo interesse é obviamente maior. Neste contexto, a análise de imagens de Ressonância Magnética (RM) estrutural tem sido muito utilizada por contemplar com maior clareza os primeiros sinais da doença devido à quantidade de informação existente neste tipo de dados cerebrais.

Um dos grandes desafios não somente para a identificação da DA como também para o uso de imagens médicas em geral é a transformação do conjunto de informações disponível em conhecimento clínico que poderá dar subsídio aos diagnósticos dos especialistas. Portanto, o uso de ferramentas de computação, que são capazes de analisar estatisticamente dados com dimensionalidade elevada, torna-se cada vez mais frequente e necessário à medida que a qualidade e os detalhes contidos nas imagens aumentam. Nos dias de hoje, a análise de imagens médicas é uma atividade que consome tempo dos especialistas e seu resultado efetivo nem sempre resultará no padrão completo e exclusivo que se deseja extrair. Por exemplo, em uma imagem médica de um paciente com DA objetiva-se fundamentalmente investigar o padrão de atrofia da substância cinzenta do cérebro [20] e, com menos relevância, as correspondentes regiões associadas ao líquido ou substância branca.

Este trabalho descreve diferenças estatisticamente relevantes entre imagens de RM de DA, TCL e sujeitos sem desordens cerebrais (controles) obtidas através da aplicação do arcabouço computacional denominado Mapeamento Estatístico Paramétrico [6] (MEP). Essas diferenças são representadas no espaço original de imagens para evidenciar as informações relevantes presentes simultaneamente nas amostras de DA e TCL consideradas. As amostras foram obtidas do banco de dados ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) [16] que é uma iniciativa patrocinada por inúmeras empresas, em grande parte do setor farmacêutico, que visa coletar o maior número de imagens de RM estrutural em boas condições e de forma padronizada para serem analisadas em pesquisas que poderão levar a no-

vas descobertas para o tratamento dessas doenças. Atualmente, foi constatado que a utilização do MEP em conjunto com a base de dados internacional padronizada ADNI é muito pouco utilizado na comunidade científica nacional o que torna este trabalho um dos primeiros publicados em língua portuguesa neste âmbito. Na comunidade internacional, entretanto, o uso do ADNI com MEP já é maior e com pesquisas voltadas para análise de imagens por tomografia (PET)[29] e imagens por RM estrutural[11, 2, 25] que é o foco deste trabalho.

2. Mapeamento Estatístico Paramétrico

O MEP é um arcabouço computacional de análise de neuroimagens que torna possível a investigação de diferenças locais na anatomia do cérebro humano. Este arcabouço implementa o método de morfometria baseada em voxel [6, 15] que, de forma sucinta, estima a distribuição de probabilidade das intensidades dos voxels para gerar mapas estatísticos paramétricos que possam determinar diferenças relevantes ou testar hipóteses sobre efeitos regionais específicos das amostras de interesse [8].

Desenvolvido na década de 90, pioneiramente por Karl Friston e colegas [6], para análise estatística de neuroimagens funcionais e o seu uso se intensificou na última década com trabalhos acadêmicos voltados para diversas áreas clínicas e com uso não exclusivamente em exames de imagem funcional, mas também de imagem estrutural [1, 10, 27, 20].

Para a geração dos mapas paramétricos, é preciso que as imagens por RM sejam antes pré-processadas. Este pré-processamento envolve algumas etapas que tem por objetivo identificar e separar a região de interesse, torná-la comparável para amostras diferentes, e suficientemente suavizada para atender na prática a suposição estatística de que a dispersão dos voxels segue uma distribuição Gaussiana.

Mais especificamente, as etapas de pré-processamento do MEP são: (1) normalização; (2) segmentação; e (3) suavização. Na primeira etapa de pré-processamento, realiza-se a normalização espacial das neuroimagens com o intuito de corrigir possíveis erros de aquisição e permitir o registro (alinhamento) de imagens de pessoas diferentes através da estimação de parâmetros de deformação usando um espaço anatômico de referencia, como o atlas de Talairach e Tournoux [28]. Essencialmente, a normalização espacial procura minimizar a soma da diferença dos quadrados entre as características da imagem de interesse e o atlas. Este processo pode usar uma variedade de modelos para o alinhamento, dentre eles: (i) transformação afim de 12 parâmetros, que constituem uma matriz de transformação espacial (translação, rotação, es-

cala e cisalhamento) nas direções (x, y, z) , (ii) funções de baixa frequência de base espacial (geralmente um conjunto cosseno ou de polinômios), e (iii) campo vetorial de deformação que especifica o mapeamento para cada voxel.

A segmentação da imagem bruta em substância branca, substância cinzenta e líquido 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 seguinte equação:

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

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 1. 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.

Na última etapa de pré-processamento, 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. Fundamentalmente, esse processo permite que a intensidade de cada voxel da imagem seja dada pela média ponderada dos valores dos voxels adjacentes, suavizando-se as bordas correspondentes [15]. Adicionalmente, essa etapa realiza a padronização estatística dos dados para que os erros associados a cada imagem sejam normalmente distribuídos. Portanto, esta etapa tende a aumentar a eficiência do teste estatístico das diferenças, suposto teoricamente como paramétrico [7].

Para geração dos mapas estatísticos, utiliza-se comumente o teste t de *Student* para calcular a probabilidade de haver diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de imagens pré-processadas [21]. 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:

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

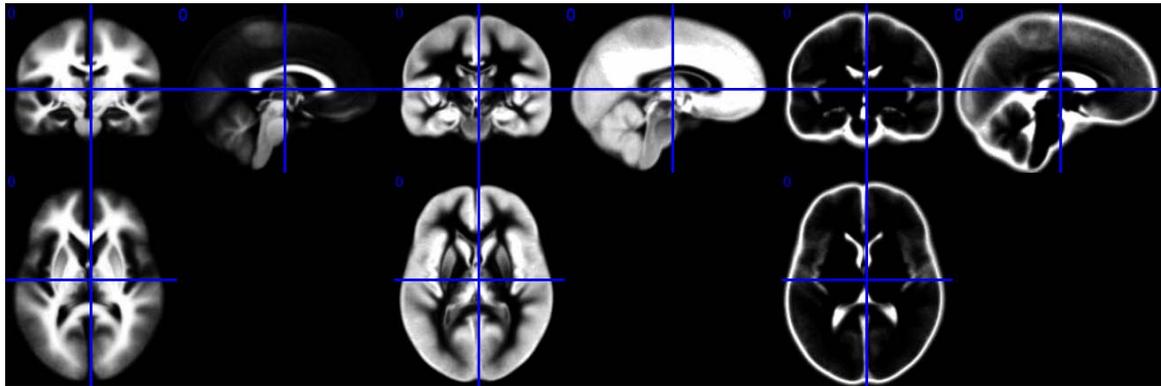


Figura 1. Mapas de probabilidades *a priori*: substância branca, substância cinzenta e líquor.

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 o número total de amostras do grupo 1 e do grupo 2. O desvio padrão ponderado do conjunto de amostras é definido como:

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)(\sigma_{1,i})^2 + (N_2 - 1)(\sigma_{2,i})^2}{N_1 + N_2 - 2}}, \quad (3)$$

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

Calculado 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:

$$H_0 : \bar{\mu}_1 = \bar{\mu}_2, \quad (4)$$

$$H_1 : \bar{\mu}_1 \neq \bar{\mu}_2. \quad (5)$$

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 [14]. 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.

3. Base de Dados ADNI

A base de dados ADNI [16] contempla imagens por RM estrutural e informações clínicas adicionais como, por exemplo, sexo, idade, pontuações em testes cognitivos, dentre outros, para três grupos distintos e previamente conhecidos ou diagnosticados: DA, TCL e controles. O projeto é hospedado no acervo de imagens do LONI (*Laboratory of Neuro Imaging*) IDA (*Image Data Archive*) da Universidade da Califórnia¹.

Os participantes do ADNI foram recrutados em 50 localidades dos Estados Unidos e do Canadá, sendo 233 controles cognitivamente saudáveis em idade avançada seguidos por 3 anos, 410 indivíduos com TCL amnésico seguidos por 3 anos e 200 indivíduos com DA inicial seguidos por 2 anos. Os critérios gerais de inclusão no ADNI foram: indivíduos entre 55-90 anos de idade, sem histórico de depressão ou outra condição psiquiátrica, ausência de medicações psicoativas, pontuação 4 ou menor no teste de *Hachinski* [22] modificado, e 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 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 Re-*

¹ <http://ida.loni.ucla.edu>

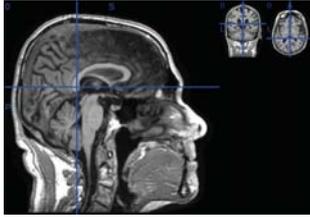


Figura 2. Imagem de RM estrutural disponibilizada pelo ADNI (sem pré-processamento).

lated 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 equipamentos de fabricantes diferentes. Por isso, durante a fase de planejamento do ADNI, desenvolveu-se protocolos específicos para cada fabricante com o objetivo de maximizar a utilidade científica das imagens coletadas. Também foi realizado monitoramento e calibração dos equipamentos e das imagens através de correções geométricas baseadas em objetos de testes (*phantom* antropométrico) [16, 18] para assegurar a consistência das imagens adquiridas em múltiplos locais. Os protocolos foram elaborados tomando como referência sequências 3D T1 para análises morfométricas. As imagens estão disponíveis em resoluções de 1.5T e 3.0T, e podem ser lidas no formato *Analyze* e no formato *NIFTI* (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*), mais atual.

4. Experimentos

Todos os experimentos deste trabalho foram realizados utilizando-se o *software* SPM5 [9] e o método de morfometria baseado em intensidade do voxel. As imagens por RM estrutural dos 3 grupos de amostras considerados (DA, TCL e controles) são do tipo T1, adquiridas em *scanners* de 1.5T e salvas no formato NIFTI. A Figura 2 ilustra uma imagem do ADNI sem pré-processamento utilizada neste trabalho.

Como o número total de imagens por RM estrutural por grupo é distinto, utilizou-se: 200 imagens para DA, 410 para TCL e 233 para controles. Para o conjunto de amostras de DA, 49% são mulheres e 52% homens; para o TCL, 36% são mulheres e 64% são homens, e para o grupo de controles, 48% são mulheres e 52% são homens. Adicionalmente, para os pacientes classificados como DA, mais da metade possui o teste CDR igual 1 e os demais com CDR 0.5. Para pacientes com TCL, a maioria (99%) possui o resultado do CDR com valor de 0.5. Todos os controles possuem CDR igual 0.0.

Nas etapas de pré-processamento do MEP, optou-se pela segmentação modulada para preservar as mesmas regiões cerebrais apesar das possíveis diferenças

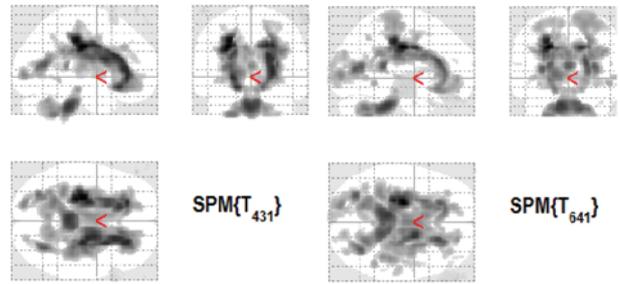


Figura 3. *Glass Brain*: Mapa de contrastes das diferenças estatísticas mais relevantes entre DA x controles (esquerda) e TCL x controles (direita).

devidos aos tamanhos das imagens, e utilizou-se o filtro Gaussiano de 8mm padrão para suavização das imagens, seguindo as heurísticas sugeridas por outros trabalhos da área [1]. Para validação das diferenças estatísticas encontradas entre as amostras de DA x controles e TCL x controles, fixou-se $p = 0.05$ e realizou-se o teste t de *Student* pareado para os correspondentes graus de liberdade de cada comparação.

5. Resultados

A Figura 3 ilustra as diferenças estatísticas entre os grupos analisados dois-a-dois, ou seja, entre DA e controles e entre TCL e controles. Este mapa de contrastes (*Glass Brain*) está projetado sobre um molde de cérebro padronizado e permite visualizar as diferenças estatísticas mais relevantes entre os grupos analisados.

Para melhor compreensão dos resultados e das regiões cerebrais demarcadas como coincidentes ou não, sobreposse o mapa de contrastes de cada análise em uma imagem de RM estrutural de um cérebro de controle, através do *software* MRICro [26]. A Figura 4 mostra esses resultados. As diferenças entre DA e controles são representadas pela cor vermelha. Para as diferenças entre TCL e controles, utilizou-se a cor azul e as características comuns entre as duas análises são representadas pela mistura das cores vermelha e azul, representadas em tons de rosa.

Pode-se observar pela Figura 4² que o processo de degeneração cerebral é mais evidente em DA do que em TCL, como já se esperava. Constata-se também que esse processo de degeneração em DA se manifesta fundamentalmente pela atrofia nas regiões do hipocampo, lobos tem-

² Para melhor visualização das diferenças relevantes em formato colorido favor acessar a versão eletrônica do artigo

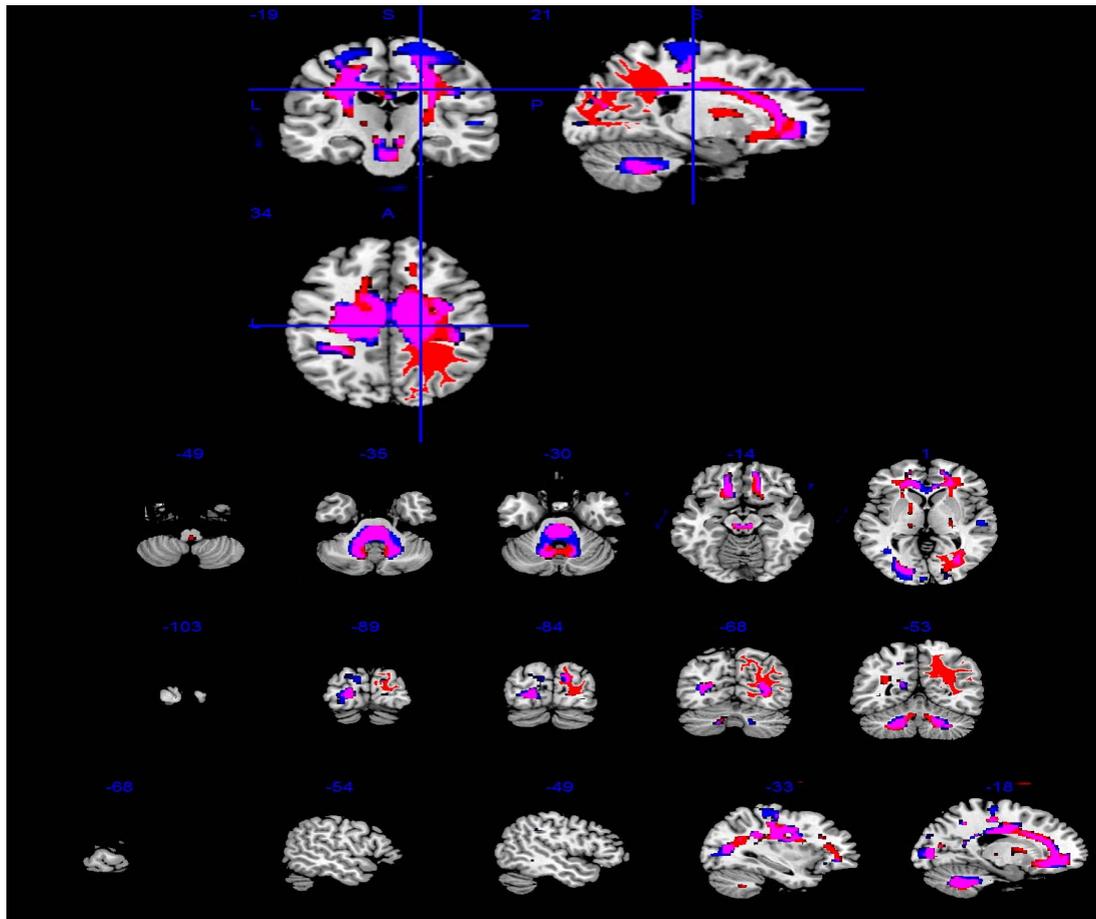


Figura 4. Diferenças relevantes devido a DA (cor vermelha), TCL (azul) e ambos (tons de rosa).

porais, corpo caloso, cerebelo e sistema ventricular. Algumas dessas regiões também são afetadas pelo TCL, porém em menor volume, indicando talvez um estágio inicial da DA se seguirem a mesma tendência de degeneração em exames consecutivos. Esses resultados de DA não são inéditos e já foram observados por outros trabalhos na literatura afim [17, 5].

6. Conclusão

Este trabalho descreveu o arcabouço computacional denominado mapeamento estatístico paramétrico utilizado para detectar e extrair automaticamente as diferenças cerebrais relevantes devido à DA e ao TCL em imagens por RM estrutural. Todas as imagens foram disponibilizadas pelo projeto ADNI. Os resultados mostram que o processo de degeneração do cérebro humano é característico em pacientes com DA e que há regiões coincidentes de atrofia cerebral entre DA e TCL. Embora tais conclusões tenham sido obtidas a partir de compara-

ções de médias entre grupos de pacientes e controles, sem uma análise mais específica para cada indivíduo, a identificação de marcadores comuns nos pacientes de DA e TCL pode ajudar a prever precocemente e acompanhar singularmente a evolução da DA em cada paciente. Trabalhos futuros terão como objetivo quantificar as diferenças estatísticas encontradas, como por região cerebral, indicando o volume de atrofia encontrada em cada grupo de pacientes estudados. De forma adicional será utilizado além do método de diferenciação estatística univariada que foi utilizado neste trabalho, o método multivariado e a comparação entre ambos os métodos.

Agradecimentos

Os dados utilizados na elaboração deste artigo foram obtidos do banco de dados ADNI. Como tal, os pesquisadores do ADNI forneceram os dados, mas não participaram da análise e elaboração deste relatório.

Referências

- [1] J. Baron, G. Chételat, B. Desgranges, G. Perchey, B. Landeau, V. d. I. Sayette, and F. Eustache. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2001.
- [2] C. Davatzikos, P. Bhatt, L. Shaw, K. Batmanghelich, and J. Q. Trojanowski. Prediction of mci to ad conversion, via mri, csf biomarkers and pattern classification. *Neurobiology of Aging*, 2010.
- [3] S. M. de la Monte, L. Volicer, S. L. Hauser, and J. R. Wands. Increased levels of neuronal thread protein in cerebrospinal fluid of patients with alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, page 733–42, 1992.
- [4] S. M. de la Monte and J. Wands. Neuronal thread protein overexpression in brains with alzheimer's disease lesions. *Journal of the Neurological Sciences*, page 153–64, 1992.
- [5] N. C. Fox, E. K. Warrington, and P. A. Freeborough. Presymptomatic hippocampal atrophy in alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, page 2001–7, 1996.
- [6] K. Friston, J. Ashburner, S. Kebel, T. Nichols, and P. William. *Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- [7] K. J. Friston. Spatial registration and normalization of images, 2004.
- [8] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and F. R. J. Comparing functional (pet) images: the assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11:690–99, 1991.
- [9] K. J. Friston, A. P. Holmes, J. B. Poline, P. J. Grasby, S. C. Williams, R. S. Frackowiak, and R. Turner. Analysis of fmri time-series revisited. *NeuroImage*, pages 9675–85, 1995.
- [10] K. Fritzsche, R. D. Wangenheim, Aldo von and, and R. Unterhinninghofen. 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.
- [11] S. Gabriella, N. Eini, M. Stuart, S. Oded, C. Kewei, R. E. M., J. A. M., H. Merja, T. Susanna, W. Lars-Olof, V. Ritva, K. Miia, and S. Hilkka. Whole brain atrophy rate predicts progression from mci to alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2008.
- [12] D. Galasko, L. Chang, and R. Motter. 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*, page 937–45, 1998.
- [13] D. Galasko, C. Clark, and L. Chang. Assessment of csf levels of tau protein in mildly demented patients with alzheimer's disease. *Neurology*, pages 632–5, 1997.
- [14] L. H. Girardi and L. Cargnelutti, A. F. and Storck. Erro tipo I e poder de cinco testes de comparação múltipla de médias. *Revista Brasileira de Biometria*, page 23–36, 2009.
- [15] C. D. Good, I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. A. Henson, K. J. Friston, and R. S. J. Frackowiak. A voxel-based morphometry study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, page 21 – 36, 2001.
- [16] C. R. Jack, M. A. Bernstein, N. C. Fox, P. Thompson, G. Alexander, D. Harvey, B. Borowski, P. J. Britson, J. Whitwell, C. Ward, A. M. Dale, J. P. Felmlee, J. L. Gunter, D. L. Hill, R. Killiany, N. Schuff, S. Fox-Bosetti, C. Lin, C. Studholme, C. S. DeCarli, G. Krueger, H. A. Ward, G. J. Metzger, K. T. Scott, R. Mallozzi, D. Blezek, J. Levy, J. P. Debbins, A. S. Fleisher, M. Albert, R. Green, G. Bartzokis, G. Glover, J. Mugler, and M. W. Weiner. The alzheimer's disease neuroimaging initiative (adni): Mri methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, pages 685–91, 2008.
- [17] C. R. J. Jack, R. C. Petersen, and Y. C. Xu. Medial temporal atrophy on mri in normal aging and very mild alzheimer's disease. *Neurology*, page 786–94, 1997.
- [18] J. Jovicich, S. Czanner, D. Greve, E. Haley, A. van der Kouwe, R. Gollub, D. Kennedy, F. Schmitt, G. Brown, J. Macfall, B. Fischl, and A. Dale. Reliability in multi-site structural mri studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage*, pages 436–43, 2006.
- [19] P. J. Kahle, M. Jakowec, and S. J. Teipel. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in alzheimer's disease csf. *Neurology*, page 1498–504, 2000.
- [20] S. Kloppel, C. Stonnington, C. Chu, B. Draganski, R. Scapill, J. Rohrer, N. Fox, C. Jack, J. Ashburner, and R. Frackowiak. Automatic classification of mr scans in alzheimer's disease. *Brain*, 2008.
- [21] R. D. Leão, J. R. Sato, and C. E. Thomaz. Extração multilinear de informações discriminantes em imagens de ressonância magnética do cérebro humano. *Proceedings of the 10th Workshop de Informática Médica WIM'10*, page 1740–49, 2010.
- [22] C. Q. Mountjoy. Dementia and the hachinski scale. *British Journal of Hospital Medicine*, 39, 1988.
- [23] R. C. Petersen and J. C. Morris. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Oxford University Press, Inc., 2003.
- [24] R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, and E. Kokmen. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56:303–8, 1999.
- [25] S. Risacher, A. Saykin, J. West, L. Shen, H. Firpi, and B. McDonald. Baseline mri predictors of conversion from mci to probable ad in adni cohort. *Current Alzheimer Research*, 6, 2009.
- [26] C. Rorden and M. Brett. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12:191–200, 2000.
- [27] Y. Sun, S. Lv, and Y. Tang. Construction and application of bayesian network in early diagnosis of alzheimer. *International Conference on Complex Medical Engineering*, 2007.
- [28] P. Talairach and J. Tournoux. *A stereotactic coplanar atlas of the human brain*. Thieme Medical Publishers, 1988.
- [29] I. Yakushev, A. Hammers, A. Fellgiebel, I. Schmidtman, A. Scheurich, H. Buchholz, J. Peters, P. Bartenstein, K. Lieb, and M. Schreckenberger. Spm-based count normalization provides excellent discrimination of mild alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *Neu*, 44, 2009.