

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA
COMPUTAÇÃO**

Klaus Fritzsche

**Métodos Computacionais para a Determinação da
Correlação entre Aтроfias Cerebrais e Disfunções
Cognitivas**

dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do grau de mestre em Ciência da Computação.

Prof. Dr. rer. nat. Aldo von Wangenheim

Florianópolis, Junho de 2006

Métodos Computacionais para a Determinação da Correlação entre Aтроfias Cerebrais e Disfunções Cognitivas

Klaus Fritzsche

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de mestre em Ciência da Computação, área de concentração Telemedicina e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação.

Raul Sidnei Wazlawick

Banca Examinadora

Prof. Dr. rer. nat. Aldo von Wangenheim

Roger Walz

Agma Juci Machado Traina

Marino Bianchin

Sumário

Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	viii
Resumo	ix
Abstract	xi
1 Introdução	1
1.1 Motivação	2
1.2 Possíveis Aplicações	3
1.3 Requisitos	3
1.4 Trabalhos Relacionados	4
1.5 Linhas Gerais	6
2 Contexto Médico	8
2.1 Estrutura e Função do Cérebro	8
2.2 Características do Cérebro com Mal de Alzheimer	9
2.3 Causas da Doença	10

2.4	Curso da Doença	11
2.5	O Diagnóstico do Mal de Alzheimer	12
2.6	Comprometimento Cognitivo Moderado e Detecção Precoce da Demência	14
2.7	O Tratamento Atual do Mal de Alzheimer	18
2.8	Outras demências e doenças relacionadas	19
3	Técnicas Fundamentais	21
3.1	Imagens do Cérebro	22
3.2	Normalização espacial	23
3.3	Normalização da intensidade	26
3.4	Cérebros medianos e estimativas de atrofia	29
3.5	Segmentação histológica	31
3.6	Análise local	33
4	Experimentos	37
4.1	Material	37
4.2	Obtenção de características	39
4.3	Classificação	41
4.3.1	Análise dos componentes principais	41
4.3.2	Análise da variância	42
4.3.3	Discriminante linear Fisher	43
4.3.4	Redes neurais artificiais	45
4.4	Configuração dos experimentos	46
4.5	Resultados dos experimentos	49

5	Conclusão e trabalhos futuros	54
A	Pessoas condicionadas	57
	Referências Bibliográficas	61

Lista de Figuras

2.1	Estrutura de um neurônio típico	9
2.2	Decurso de envelhecimento saudável, Comprometimento Cognitivo Moderado e Mal de Alzheimer [pro 05]	16
3.1	Normalização espacial	23
3.2	Imagem do cérebro mediano do ICBM	24
3.3	Transformação de co-seno discreto em duas dimensões [ASH 99]	25
3.4	Funções básicas co-senóides discretas de transformações [ASH 99]	26
3.5	Normalização do histograma	27
3.6	Vermelho indica tecido causando pico local no histograma	28
3.7	Cérebro mediano de indivíduos saudáveis	29
3.8	Desvio padrão do cérebro mediano	30
3.9	Substância cinzenta do campo de probabilidade apriori	31
3.10	Substância branca do campo de probabilidade apriori	31
3.11	Fluido cérebro-espinhal do campo de probabilidade apriori	31
3.12	Máscara cerebral do campo de probabilidade apriori	32
3.13	Segmentação exemplar de substância cinzenta	32

3.14	Segmentação exemplar de substância branca	32
3.15	Segmentação exemplar de fluido cérebro-espinhal	33
3.16	Segmentação exemplar da máscara cerebral	33
3.17	Lobos do cérebro humano	34
3.18	Lobo frontal	35
3.19	Lobo parietal	35
3.20	Lobo temporal	36
4.1	Imagens da diferença entre um indivíduo de controle (fileira superior) e um paciente com Alzheimer (fileira inferior)	40
4.2	Volume cerebral e planos de corte	41
4.3	Redes neurais artificiais	45
4.4	Progressão exemplar do erro médio elevado ao quadrado no decurso do treinamento	47
4.5	Características mais relevantes Alzheimer/Controle	52
4.6	Características mais relevantes Comprometimento Cognitivo Moderado/Controle	53
4.7	Características mais relevantes Alzheimer/ Comprometimento Cognitivo Moderado	53

Lista de Tabelas

2.1	Estimativa anual em 12 estudos de incidencia de Alzheimer [BAC 93] . . .	17
2.2	Taxas anuais de converção de Comprometimento Cognitivo Moderado para o Mal de Alzheimer (6 estudos) [BAC 93]	18
2.3	Doenças relacionadas	20
4.1	Informações demográficas e resultados de textos de pacientes	38
4.2	Resultados de classificador FLD	50
4.3	Resultados de classificador ANN	51
4.4	Análise “Anova”	52

Resumo

O Mal de Alzheimer tornou-se, nos tempos modernos, um grande desafio para a saúde pública, visto que a média de idade nos países industrializados tem crescido gradativamente. A cura para essa doença ainda não foi encontrada, e o desenvolvimento de novos tratamentos têm se tornado um tópico de grande interesse na área de pesquisa. Diagnósticos imparciais, bem fundamentados e precoces são indispensáveis a fim de permitir uma imediata observação médica e intervenção.

Este trabalho visa propor uma seqüência de passos de análise de imagens obtidas através de ressonância magnética de maneira totalmente automatizada para se precisar o estágio de desenvolvimento da atrofia do cérebro. Foi testada a utilidade da análise para fornecer informações diagnósticas nos casos de Mal de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Moderado, um período transitório de deficiência cognitiva que é considerado um pré-estágio do mal de Alzheimer. Os resultados foram validados num grupo misto de 68 indivíduos através da distinção entre indivíduos com Mal de Alzheimer, Comprometimento Cognitivo Moderado e indivíduos de controle saudáveis, com a utilização de classificadores lineares e Redes Neurais Artificiais.

O melhor classificador identificou com acuidade pacientes com o Mal de Alzheimer em 80% dos casos, e indivíduos saudáveis do grupo de controle em 85% dos casos. Reconhecendo mais de 8 em cada 10 indivíduos em um grupo de saudáveis e com Comprometimento Cognitivo Moderado, o método também valida uma indicação precoce de Mal de Alzheimer.

A capacidade discernente desta simples, porém tão poderosa análise é

capaz de competir com outras metodologias semi-automáticas - e que por isso se tornam mais demoradas. Plenamente aplicável e eficiente em estações de trabalho tradicionais, a análise de imagens pode ser aplicada à prática clínica diária sem a necessidade de novos investimentos. A sua aceitação clínica pode ser facilitada pela compreensibilidade intuitiva dos cálculos aplicados. Se os resultados puderem ser revalidados por estudos clínicos posteriores, a análise incrementará a diagnose e o tratamento do Mal de Alzheimer, principalmente em seus estágios iniciais, além de servir como uma ferramenta de medição do progresso dos tratamentos.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) has turned out to be a major public health challenge as the population's median age in the industrialized world has been gradually increasing. No cure for this disease has yet been found and the development of new treatments has become a topic of major research interest. Impartial, sensitive and early diagnoses of the disease are indispensable to allow immediate medical observation and intervention.

This thesis aims to propose a sequence of fully automated MRI-based image analysis steps to measure the development stage of atrophy in the brain. The usability of the analysis on providing diagnostic information on AD and Mild Cognitive Impairment (MCI) was tested. MCI is a transitional period of cognitive impairment which is considered to be a pre-stage of the AD. The results have been validated on a mixed group of 68 subjects by distinguishing between AD patients, MCIs and healthy controls using linear classifiers and artificial neural networks (ANNs).

The best classifier identified unseen AD patients correctly in 80% of the cases and control subjects in 85%. Recognizing more than 8 out of 10 MCI subjects in a group of MCIs and controls, the method also yields an early indication of AD.

The discriminative power of this simple but yet so powerful analysis can compete with other semi-automatic and thus more time-consuming methodologies. Performing well on usual workstations the image analysis could be performed in daily clinical practice without further investments. The clinical acceptance could be facilitated by the intuitive comprehensibility of the applied calculations. If the results can be

verified by further clinical studies, the analysis will improve AD diagnoses and treatment especially in early stages and also provide a tool for measuring the success of therapies.

Capítulo 1

Introdução

O Mal de Alzheimer é a debilidade mais freqüente em pacientes com idade avançada. Devido ao gradativo aumento da expectativa de vida da população, verifica-se a tendência ao aumento de sua ocorrência. Nenhuma cura definitiva foi encontrada para a doença. A escolha do tratamento correto e o desenvolvimento de novos tratamentos dependem significativamente de um diagnóstico confiável da doença, bem como de métodos apropriados de verificação precisa e objetiva do progresso e sucesso das terapias.

Estudos recentes demonstram que o Comprometimento Cognitivo Moderado pode ser considerado um estágio inicial da doença. Um diagnóstico bem fundamentado da Deficiência permitirá uma intervenção médica imediata [PET 01] (Seção 2.6). Uma observação médica precoce permite que vários sintomas da doença sejam tratados a tempo, a fim de que o paciente possa viver uma vida normal no ambiente doméstico. Poderá ainda auxiliar o paciente e sua família a se planejar para o futuro e decidir sobre opções de tratamentos enquanto o paciente ainda é capaz de participar das decisões.

Após discorrer sobre os motivos deste trabalho na Seção 1.1, este capítulo discute as possíveis aplicações da metodologia e requisitos nas Seções 1.2 e 1.3. O capítulo se encerra com uma pesquisa acerca do estado da arte (Seção 1.4) e uma visão

geral sobre esta dissertação na Seção 1.5.

1.1 Motivação

Na prática, a principal ferramenta de avaliação de pacientes com Mal de Alzheimer são testes neuropsicológicos que verificam habilidades como linguagem e memória. O Mini-Exame de Estado Mental é o procedimento mais difundido [FOL 75] (Ver Seção 2.5 para mais detalhes sobre diagnósticos atuais de Alzheimer).

Em 2004, o Grupo de Trabalho de Neuroimagem da Associação de Alzheimer ressaltou a importância de se desenvolver indicadores por imageamento do progresso da doença para subsidiar diagnósticos no seu Relatório de Consenso [ALB 04]. Tal declaração tem o apoio da Academia Americana de Neurologia, a qual enfatiza a premente demanda por técnicas de imagem capazes de detectar a patologia de Alzheimer em indivíduos assintomáticos, na sua Revisão em 2001 [KNO 01].

Os relatórios afirmam que tais indicadores não somente elevam os conhecimentos acerca da doença e a ajudam a fornecer informações prognósticas sobre os pacientes, mas podem também oferecer opções baratas para se descobrir terapias que possam retardar o Mal de Alzheimer. Medições que se relacionam diretamente à extensão da patologia molecular subjacente ainda não estão disponíveis *in vivo*. A ressonância magnética pode atuar como um indicador *in vivo* da degeneração estrutural neural e subsidiar objetivamente o diagnóstico do médico.

Hoje, a aproximação mensural da atrofia cerebral se baseia no delineamento manual das regiões de interesse ou através da extração das taxas totais de atrofia do cérebro, obtidas semi-automaticamente, a partir de séries de imagens de ressonância magnética. Nenhum destes métodos foi aprovado para uso clínico de rotina. Uma ferramenta totalmente automática e confiável seria um instrumento por demais valioso para a prática clínica diária, bem como para aplicações em pesquisas.

1.2 Possíveis Aplicações

O método aplicado atualmente para diagnosticar o Mal de Alzheimer não proporciona resultados suficientes. Conforme afirmado na Seção 2.5, as taxas médias de sensibilidade e especificidade na prática clínica atual se encontram em torno de 80% e 70% respectivamente. Um diagnóstico preciso e definitivo pode apenas ser alcançado em análises “post mortem”. Por conseguinte, uma detecção precoce e confiável da doença, em outras palavras, um diagnóstico confiável do Comprometimento Cognitivo Moderado, faz-se necessário.

Esta dissertação propõe uma metodologia que possa complementar a base de conhecimentos a partir da qual se obtém um diagnóstico. Os testes neuropsicológicos combinados a uma medição objetiva da atrofia cerebral obtida de maneira totalmente automatizada podem proporcionar melhores resultados diagnósticos, além de influenciar na qualidade do tratamento da doença.

Sendo totalmente automatizada e portanto capaz de ser aplicada a grandes bancos de dados, a metodologia se mostra útil a aplicações em pesquisa. Pode, por exemplo, medir o sucesso das terapias ou proporcionar novas idéias e descobertas acerca da degeneração estrutural neural que acompanha o Mal de Alzheimer.

1.3 Requisitos

Foram definidos os principais requisitos para a metodologia desenvolvida como sendo totalmente automatizada e não baseada em rotulação. Deverá ser aplicável na prática clínica diária sem custos adicionais de hardware e portanto rodar em computadores das estações de trabalhos já utilizadas.

A respeito da parte médica do sistema, um subsídio objetivo ao diagnóstico do Mal de Alzheimer e, talvez mais importante, uma indicação precoce da doença, foi o foco deste trabalho.

A longo prazo, há questões a se preocupar a depender do grau de aceitação por parte dos médicos. Uma caixa-preta que ofereça apenas uma decisão diagnóstica inexequível dificilmente será aceita pelos médicos. É importante que todos os passos da metodologia sejam rastreáveis e compreensíveis, mesmo para aqueles que não são peritos em informática.

1.4 Trabalhos Relacionados

O objetivo do diagnóstico assistido por computador com base em ressonância magnética tem sido foco de interesse considerável em pesquisas recentes. Vários métodos manuais e semi-automáticos têm sido estudados e considerados de grande valia para auxiliar nos diagnósticos dos médicos.

Medições volumétricas do lobo temporal medial têm revelado sinais típicos do Mal de Alzheimer [GEO 97, FRI 99, dL 93, ERK 93]. O hipocampo é a estrutura mais largamente estudada em termos do Mal de Alzheimer [BOT 02, GOS 02, vdP 05] atingindo taxas de classificação correta de 88,14% através da análise de função discriminante e pacientes com o Mal e indivíduos saudáveis de controle [BOT 02]. Holodny et al. medem o volume dos ventrículos laterais [HOL 98]. O papel córtex ento-hirnal comparado ao hipocampo a fim de determinar o grau de atrofia em casos de Comprometimento Cognitivo Moderado ainda não foi determinado [ALB 04].

Uma análise da distribuição do fluido cérebro-espinhal, a qual inclui estágios manuais, levou a resultados muito bons [THA 00]. Uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 93% foram obtidas ao diferenciar pacientes com o Mal dos indivíduos saudáveis de controle através de classificação estatística. A distância inter-uncal (distância entre dois pontos cerebrais) pode ser medida manualmente em volumes de ressonância magnética e levou a resultados mistos que variaram de dotados de nenhum poder discriminatório a bom poder discriminatório [MAY 86, LAA 95, SEA 88, KES 91, JAC 92, KIL 93].

Tem sido ressaltado pelo Grupo de Trabalho de Neuroimagem da Associação de Alzheimer que novas técnicas totalmente automatizadas de análise de imagens estão em desenvolvimento e têm potencial para viabilizar os mais poderosos indicadores do progresso da doença [ALB 04].

Stoeckel e Fung aplicam o Mapeamento Paramétrico Estatístico para realizar testes estatísticos no nível dos voxels levando a um diagnóstico com base na comparação da imagem estudada com um grupo de imagens normais [STO 04]. Frisoni et al. realizam morfometria baseada em voxels usando o Mapeamento Paramétrico Estatístico para medir a perda de substância cinzenta e contrastam pacientes com Alzheimer com indivíduos do grupo de controle [FRI 02]. O método se mostrou sensível à redução da densidade de substância cinzenta regional.

Thompson et al. consideraram mapas de substância cinzenta num único momento pontual melhores para distinguir pacientes com o Mal do grupo de controle ($p < 0.00027$) do que taxas longitudinais de perda para o volume cerebral total ($p < 0.003$) e taxas de perda de substância cinzenta total ($p < 0.04$) [THO 03].

Pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de Nova Iorque descobriram na taxa de perda de volume em um determinado período no lobo temporal medial um potencial indicador diagnóstico de Mal de Alzheimer. Eles classificaram os grupos de pacientes com o mal e indivíduos saudáveis em mais de 90% acerto dos casos [RUS 04].

Uma das mais importantes alternativas à ressonância magnética é análise da imagem de tomografia computadorizada pela emissão de um único fóton para diagnosticar o Mal de Alzheimer. O grau de afecção do Mal de Alzheimer nos padrões de perfusão (fluxo sanguíneo) do cérebro pode ser medido, por exemplo, através do cálculo dos valores médios nas regiões de interesse. Tais valores são analisados com o uso de funções discriminantes em [DAW 94, HAM 97]. Máquinas vetoriais de suporte são aplicadas para classificação baseada em voxels e seleção automatizada de função em imagens de tomografia computadorizada pela emissão de um único fóton [STO 04]. Obtém-se uma sensibilidade de 84,4% com especificidade de 90,9%.

Imagens tomográficas de emissão de pósitrons têm se mostrado uma ferramenta útil para o diagnóstico, principalmente quando combinadas às redes neurais artificiais [KIP 92]. Em [BUS 04] e [FRE 97], os autores demonstram a utilidade das redes neurais artificiais na classificação baseada exclusivamente no estado cognitivo e funcional do paciente. Em [FRE 97] as redes neurais artificiais se mostram claramente mais eficazes do que a análise linear padrão. Dados eletroencefalográficos são analisados a fim de proceder a uma classificação em [PRI 94]. Novamente, as redes neurais artificiais superaram com larga vantagem as técnicas lineares padrão de análise de discriminante multi-variável. Uma classificação de pacientes com Alzheimer e indivíduos do grupo de controle a partir de redes neurais artificiais, baseada na análise dos trombócitos dos indivíduos, é mostrada em [LUC 05].

Nenhum dos métodos aqui citados foi recomendado para uso clínico diário pela Academia Americana de Neurologia [KNO 01].

1.5 Linhas Gerais

É necessária uma investigação mais profunda para determinar o uso de métodos totalmente automatizados de mensuração de graus de atrofia [ALB 04, KNO 01]. Nesse estudo, aborda-se a questão através da aplicação de uma série de passos de análise de uma quantidade de imagens de ressonância magnética a fim de estudar alterações anatômicas no cérebro que possivelmente estejam ligadas a alguma demência e com isso precisar o estado de atrofia cerebral. Todos os passos são totalmente automatizados e os resultados obtidos foram analisados comparativamente segundo seu poder discriminatório, usando tanto a abordagem linear quanto as redes artificiais neurais.

No capítulo seguinte, introduzir-se-á o contexto médico deste trabalho. São destacados o diagnóstico clínico do Mal de Alzheimer, os possíveis métodos de detecção precoce da doença e abordagens terapêuticas atuais.

No capítulo 3 discute-se o pré-processamento dos dados e a geração das

séries de padrões. Técnicas de normalização e equalização são discutidas, bem como a geração de cérebros médios, a análise da atrofia local e técnicas de segmentação de tecido utilizadas para extrair informações complexas relativas ao estado de saúde do paciente.

A série de dados de referência utilizados nos experimentos deste estudo é descrita no Capítulo 4. Esse capítulo apresenta, também, uma visão geral dos resultados obtidos das séries padrão. São introduzidas as abordagens de classificação aplicadas e é apresentada a maior parte dos resultados obtidos.

No último capítulo, discutem-se os resultados e apresenta-se uma conclusão para a metodologia apresentada. Limitações e possíveis trabalhos futuros também são abordados no último capítulo.

Capítulo 2

Contexto Médico

O Mal de Alzheimer é uma doença cerebral progressiva e irreversível que causa comprometimento da memória e distúrbios em outras funções mentais como linguagem e percepção da realidade. 10% dos americanos acima de 65 anos são acometidos pela demência atualmente. Idade elevada é o maior fator de risco do Mal de Alzheimer. Além destes, alguns fatores genéticos de risco de desenvolvimento do Mal de Alzheimer foram identificados [KNO 01].

2.1 Estrutura e Função do Cérebro

Um cérebro humano saudável consiste de bilhões de neurônios que se comunicam entre si através de sinais químicos e biológicos. Um neurônio é formado por um corpo celular, um axônio envolvido por mielina, vários dendritos e uma membrana celular (Ver Figura 2.1). O axônio é responsável por transmitir informação aos outros neurônios. Eles recebem as mensagens através dos dendritos. Os neurônios são cercados e protegidos pelas chamadas células gliais.

Neurotransmissores desempenham um papel importante na comunicação. Eles são produzidos e lançados pelo neurônio por descargas elétricas (impulsos nervosos) a fim de atravessarem a pequena lacuna (sinapse) do terminal do

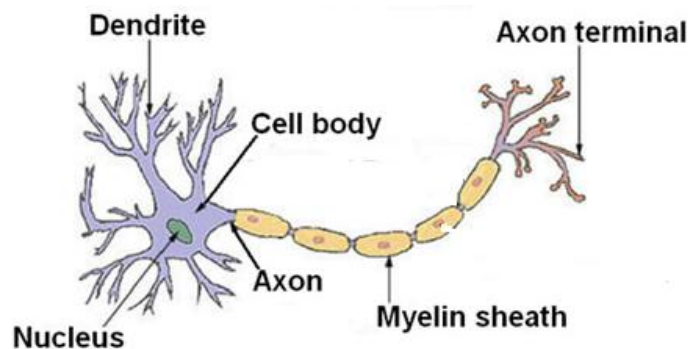


Figura 2.1: Estrutura de um neurônio típico

axônio e adentrarem o neurônio seguinte. Cada neurônio possui aproximadamente 15.000 sinapses.

A sobrevivência dos neurônios depende da sua comunicação, metabolismo, e mecanismos de reparo. O curso do Mal de Alzheimer envolve mudanças em todos esses processos neurais, causando sua morte. Neurônios são desenhados para funcionar por toda a vida e, na maioria dos casos, não serão substituídos após sua morte.

2.2 Características do Cérebro com Mal de Alzheimer

O dano cerebral causado pelo Mal de Alzheimer pode ser descrito por três características patológicas principais.

A primeira característica é o desenvolvimento de placas entre as células nervosas em certas regiões do cérebro. As placas consistem principalmente da proteína beta-amilóide, resíduos de neurônios e outros materiais celulares.

O ator inicial nesse processo é uma determinada enzima que corta a beta-amilóide da proteína amilóide precursora, cuja função na célula ainda não é amplamente conhecida. A beta-amilóide então se conecta a outros peptídeos de beta-amilóide e se dá o desenvolvimento de placas. A questão ainda não está respondida: por que, em alguns indivíduos, o modo danoso de se cortar a proteína amilóide precursora

é preferido em detrimento do modo saudável.

As placas podem danificar a função das sinapses. Os efeitos exatos ainda não foram descobertos, mas as placas não são a única causa da morte dos neurônios. Novas evidências indicam que as placas são mais um mecanismo de limpeza do cérebro do que os verdadeiros atores da doença [pro 05].

A segunda característica do cérebro doente são as cadeias de proteína retorcidas dentro das células ocorrentes em depósitos anormais chamados de “emaranhados neurofibrilares”. Eles consistem basicamente da proteína *tau* e de um elevado número de moléculas de fosfato que se encontram a eles ligados.

A agregação dessas cadeias causa o mau funcionamento e a morte das células. Comparado à beta-amilóide anormal, há indicação de que a tau anormal aparece posteriormente no decurso da doença.

A terceira característica é a perda gradual de conexões entre os neurônios. Os neurônios perdem as funções e morrem. Se regiões maiores forem afetadas, o cérebro começa a encolher. A este fenômeno se refere como atrofia [pro 05].

2.3 Causas da Doença

As pesquisas atuais encontraram apenas uma causa definida para apenas um tipo particular do Mal de Alzheimer. O caso particular é chamado de “Mal de Alzheimer de Início Precoce” e se desenvolve normalmente em pacientes aos 30, 40 ou 50 anos. Apenas para estes casos se pode afirmar definitivamente a doença é causada por mutação genética [pro 05].

O chamado “Mal de Alzheimer de Início Tardio” se desenvolve aos 65 anos ou mais e é responsável por 90% dos casos da doença. As causas do “Mal de Alzheimer de Início Tardio” ainda não são completamente determinadas. Os fatores mais importantes, contudo, parecem ser uma mistura de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. A importância de cada um dos fatores pode diferir de caso para caso.

Questões a serem abordadas em estudos posteriores incluem o entendimento da função da proteína amilóide precursora, e a compreensão do processo normal de envelhecimento a fim de obter novas idéias e conceitos sobre o Mal de Alzheimer. Ainda não se compreende porque a doença demora tanto tempo para se desenvolver.

No envelhecimento normal, observa-se também a morte dos neurônios e a diminuição da substância cinzenta. Além disso, os emaranhados e placas também se desenvolvem durante o envelhecimento normal. A questão é por que alguns indivíduos desenvolvem demência enquanto outros permanecem cognitivamente saudáveis, apesar de exames histológicos revelarem depósitos significativos de placas e emaranhados após a morte celular.

Um dos caminhos para a resposta pode levar às chamadas “reservas cognitivas” do cérebro. A capacidade do cérebro de contrabalancear danos severos pode depender fortemente de diferenças na estrutura genética, na educação, ocupação e atividades de lazer dos indivíduos.

2.4 Curso da Doença

A evolução do Mal de Alzheimer se dá normalmente de maneira lenta e gradual. Nenhum dos sintomas que se desenvolvem tipicamente é exclusivo dessa doença em vários de seus estágios. Problemas de memória recente e mudanças leves de personalidade, a exemplo de menor espontaneidade ou estado de apatia, são sintomas comuns do início da doença.

Em estágios avançados do Mal de Alzheimer, o comprometimento intelectual se estende aos domínios da linguagem (afasia), coordenação motora (apraxia), reconhecimento (agnosia) e outras funções relacionadas ao lobo frontal do cérebro (como tomada de decisões e planejamento). Tais processos ocorrem concomitantemente com perda (ou atrofia) neural (celular), combinados ao depósito de placas amilóides e

emaranhados neurofibrilares [wik 06].

Nos estágios finais, os indivíduos acometidos podem ser tornar incapazes de manter conversações, parecer desatenciosos ou dispersos, pouco cooperativos, e perderem o controle esfinteriano e da bexiga. A morte é, na maioria dos casos, causada pelo estado avançado de deterioração da saúde em geral, levando a pneumonia ou outros problemas. O decurso médio da doença, do momento em que é diagnosticada até a morte, é de 6 a 8 anos, mas pode variar de 2 a mais de 20 anos [BRO 06].

2.5 O Diagnóstico do Mal de Alzheimer

O Mal de Alzheimer pode ser diagnosticado em definitivo apenas através de exames “post mortem” do cérebro a fim de descobrir se as placas e emaranhados em certas regiões do cérebro, que são características da doença. Contudo, há formulações diagnósticas para diagnósticos in vivo de “possível Mal de Alzheimer” ou “provável Mal de Alzheimer”.

As formulações diagnósticas de demência que são mais largamente utilizadas na América do Norte são baseadas em definições contidas no Grupo de Trabalho da Associação do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos, Comunicativos e AVC - Mal de Alzheimer e Distúrbios Relacionados [MCK 84], o Manual de Diagnósticos e Estatísticas, 3ª Edição Revisada [Ame 87], e o Manual de Diagnósticos e Estatísticas, 4ª Edição [Ame 94]. Na 3ª Edição do Manual afirma-se:

A característica essencial da demência é o comprometimento da memória recente e antiga, associado ao comprometimento do raciocínio abstrato e do julgamento, outros distúrbios de funções complexas do córtex, ou mudanças de personalidade. O acometimento é severo o bastante a ponto de comprometer significativamente as atividades profissionais e sociais e

relacionamentos inter-pessoais. O diagnóstico da demência não é feito se estes sintomas ocorrerem [...] em delírio [...] [Ame 87].

Em seus parâmetros práticos, a Academia Americana de Neurologia aborda a questão, se os critérios atuais de diagnóstico forem capazes de estabelecer um diagnóstico confiável para o Mal de Alzheimer. Treze estudos foram avaliados, entre os quais todos utilizaram confirmação neuropatológica como o “padrão-ouro” [KNO 01]. Ambas as definições, de “Demência do Tipo Alzheimer” do “Manual de Diagnósticos e Estatísticas”, 3ª Edição Revisada e a de “provável Mal de Alzheimer” pelo Grupo de Trabalho da Associação do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos, Comunicativos e AVC - Mal de Alzheimer e Distúrbios Relacionados atingiram boa sensibilidade para o Mal de Alzheimer (média entre os estudos = 82%, variando de 49% a 100%) às expensas da especificidade (média dos estudos = 70%, variando de 47% a 100%) ou vice-versa na maioria dos estudos citados.

Bronstein e Pulst [BRO 06] retratam as atuais características clínicas do Mal de Alzheimer como sendo

- Demência - deterioração mental generalizada, perda significativa das habilidades intelectuais, severas o bastante a ponto de interferirem nas funções profissionais e sociais
- Início Gradual e Sutil dos Sintomas - curso sutil, progressivo e irreversível, com deterioração documentada ao longo do tempo
- Exclusão de todas as outras causas específicas de demência pelo histórico, exame físico, testes laboratoriais, psicométricos e outros estudos

Não há teste algum de laboratório que seja apropriado para uso de rotina na avaliação clínica de pacientes com suspeita de Mal de Alzheimer. Vários caminhos possíveis - genotipificação, imagens e bioindicadores - vêm sendo usados em pesquisas recentes, mas provas da validade de exames laboratoriais são difíceis.

Tem havido um crescente interesse em desenvolver indicadores para o Mal de Alzheimer através do sangue e particularmente pelo líquido cérebro-espinhal, que circunda o cérebro e a medula espinhal. Atualmente, tais procedimentos não são rotineiramente recomendados para determinar o diagnóstico do Mal de Alzheimer. Estratégias de medição linear e volumétrica por ressonância magnética e tomografia computadorizada para o diagnóstico do Mal de Alzheimer são discutidas na Seção 1.4. Elas também ainda não são recomendadas para o uso de rotina [KNO 01]. No momento, a diretrizes da Academia Americana de Neurologia classificam apenas o uso de neuroimagens estruturais com tomografia sem contraste ou ressonância na avaliação inicial dos pacientes com demência, conforme o caso. Contudo, recomendações para estudos futuros afirmam claramente:

Existe uma demanda crítica por bioindicadores para o Mal de Alzheimer, e a validação desses indicadores irá requerer estudos seccionais cruzados e longitudinais, além de estudos populacionais com confirmação de diagnóstico na autópsia. Se o objetivo terapêutico para os pacientes com demência for intervir antes que a doença diminua a função cognitiva, técnicas de imagem ou bioindicadores devem ser capazes de detectar a patologia de Alzheimer em indivíduos assintomáticos. [...] Mesmo se um bioindicador não aumentar substancialmente a precisão diagnóstica em pacientes sintomáticos, um bioindicador com alta sensibilidade e especificidade para um distúrbio de demência em pacientes sintomáticos poderá ser aplicado na detecção pré-sintomática [KNO 01].

2.6 Comprometimento Cognitivo Moderado e Detecção Precoce da Demência

Em pesquisas recentes, chamou-se a atenção para o período de transição do comprometimento da memória entre o envelhecimento normal e o estágio inicial do

Mal de Alzheimer, o chamado Comprometimento Cognitivo Moderado ou Amnésico (Ver Figura 2.2). O Comprometimento Cognitivo Moderado é um distúrbio de memória sutil, porém mensurável. Refere-se a um estado clínico do indivíduo que é definido através dos seguintes critérios [PET 01]:

- Problemas de memória, observados ou confirmados por um membro da família
- Comprometimento da memória comprovado por teste formal de memória
- Habilidades de funções do pensamento são normais
- Atividades da vida diária intactas
- Ausência de demência

Uma pessoa com Comprometimento Cognitivo Moderado sofre de problemas de memória mais graves do que aqueles esperados para o envelhecimento normal, mas não apresenta outros sinais de demência, tais como julgamento ou raciocínio comprometido.

Comparada à vasta base de conhecimentos acerca do Mal de Alzheimer, estudos sobre Comprometimento Cognitivo Moderado se encontram num estágio relativamente insipiente. Diversos testes estão sendo conduzidos a fim de determinar se as medidas terapêuticas são capazes de alterar o grau de avanço do mal de Alzheimer nos pacientes. Tais estudos enfatizam a necessidade de o clínico determinar os sinais mais precoces de Comprometimento Cognitivo [KNO 01]. No presente, não há diretriz profissional largamente aceita para o tratamento do Comprometimento Cognitivo Moderado. Comumente, o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Moderado é seguido de minuciosa observação médica.

Um primeiro estudo clínico significativo, publicado em abril de 2005 no New England Journal of Medicine, demonstrou que um tratamento poderia adiar a transição do Comprometimento Cognitivo Moderado para o Mal de Alzheimer [PET 05]. O estudo incluiu 750 indivíduos com Comprometimento Cognitivo Moderado

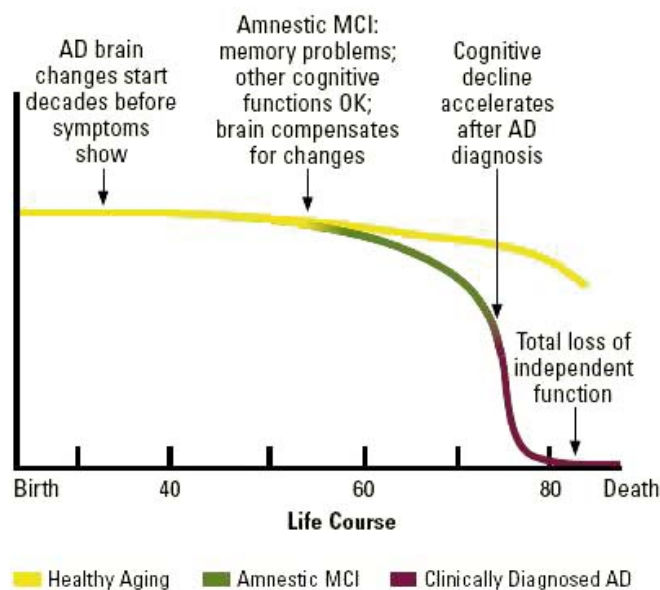


Figura 2.2: Decurso de envelhecimento saudável, Comprometimento Cognitivo Moderado e Mal de Alzheimer [pro 05]

e prosseguiu por três anos. Os indivíduos foram medicados com donezepil (Aricept), vitamina E ou placebo. A medicação com vitamina E não mostrou benefícios, mas o donezepil foi capaz de reduzir o risco de desenvolver o Mal de Alzheimer no primeiro ano.

O impacto financeiro de um diagnóstico e um tratamento de Comprometimento Cognitivo Moderado bem sucedidos é considerável. Nos Estados Unidos houve a ocorrência de 4 milhões de indivíduos com o Mal de Alzheimer em 1990 [Ame 87]. Até 2050, estima-se que esse número se eleve a 14 milhões [Ame 94]. O custo anual para o tratamento de pacientes com o Mal de Alzheimer nos Estados Unidos foi de aproximadamente US\$ 40.000 por paciente em 1998. Um tratamento bem sucedido de Comprometimento Cognitivo Moderado que possibilitasse o atraso da instalação do Mal de Alzheimer em apenas um ano poderia proporcionar uma economia significativa.

A relevância de um diagnóstico e um tratamento confiáveis de Comprometimento Cognitivo Moderado pode ser claramente notada ao se comparar as taxas de incidência de indivíduos afetados à população geral. A Tabela 2.1 mostra as

taxas estimadas anuais de incidência do Mal de Alzheimer na população de terceira idade normal. As taxas são as médias de 12 estudos realizados por Gao et al [GAO 98].

Tabela 2.1: Estimativa anual em 12 estudos de incidencia de Alzheimer [BAC 93]

Grupo de idade	Taxas anuais em %
60-64	0.06
65-69	0.19
70-74	0.51
75-79	1.17
80-84	2.31
85-89	3.86
90-94	5.49
95+	6.68

As taxas de conversão de Comprometimento Cognitivo Moderado para o Mal de Alzheimer têm se mostrado muito mais elevadas. A Tabela 2.2 mostra os resultados de quatro estudos demonstrando os números de pessoas com Comprometimento Cognitivo Moderado ou distúrbios similares.

Analisados conjuntamente, esses estudos indicam que indivíduos que sofrem de Comprometimento Cognitivo Moderado têm um risco elevado de evoluírem para o Mal de Alzheimer. As taxas de incidência variam de 0,2% na faixa etária de 65 a 69 a 3,9% na faixa de 85 a 89 na população em geral. O risco de um indivíduo com Comprometimento Cognitivo Moderado evoluir para o Mal de Alzheimer num dado ano foram estimadas entre 6% e 25%. Portanto, a detecção precoce e a capacidade de tratar o Comprometimento Cognitivo Moderado e retardar a sua evolução para o Mal de Alzheimer representariam um grande benefício.

No momento, o Comprometimento Cognitivo Moderado é diagnosticado principalmente pelo uso de instrumentos de verificação das funções

Tabela 2.2: Taxas anuais de conversão de Comprometimento Cognitivo Moderado para o Mal de Alzheimer (6 estudos) [BAC 93]

Estudo	Pessoas	Idade mediana, a	Tempo, y	Taxa anual em %
Mayo [PET 99]	66	81	4	12
Toronto [TIE 96b, TIE 96a]	107	74	2	14
Columbia [DEV 97]	127	66	2.7	15
MGH [DAL 00]	123	72	3	6
Seattle [BOW 97]	21	74	3.8	12
NYU [FLI 91]	32	71	2.2	25

cognitivas, incluindo o Mini-Exame de Estado Mental e baterias neuropsicológicas com ênfase na função da memória.

Um estudo conjunto do Centro Médico da Universidade de Duke em Durham, Carolina do Norte, e da Universidade do Sul do Illinois em Springfield, investigou o uso do Mini-Exame de Estado Mental na detecção precoce do Mal de Alzheimer [BEN 05]. Comparando os resultados do Mini-Exame de Estado Mental em um grupo de controle com 25 indivíduos idosos e 26 sujeitos com Comprometimento Cognitivo Moderado, o estudo encontrou diferenças significativas entre os resultados ($p < 10^{-2}$). De todo modo, a Academia Americana de Neurologia enfatiza a necessidade de se avaliar a validade do potencial de predição de outras variáveis mais confiáveis como as demográficas, genéticas e de imagens do cérebro em estudos futuros [KNO 01].

2.7 O Tratamento Atual do Mal de Alzheimer

Até o momento, não foi encontrado nenhum tratamento para o Mal de Alzheimer capaz de retardar ou reverter o progresso da doença. A medicação

com inibidores de colinesterase pode reduzir os sintomas recuperando o déficit dos neurotransmissores, que são os mensageiros químicos das células nervosas do cérebro. Inibidores de colinesterase evitam que uma certa enzima debilite os mensageiros químicos.

Contudo, tais drogas não são capazes de frear ou reverter o Mal de Alzheimer e pode melhorar as habilidades do paciente para pensar, memorizar e falar apenas por um curto período de tempo. Os efeitos no decurso da doença são limitados e a medicação pode causar uma série de feitos colaterais [pro 05].

A mais recente medicação para o Mal de Alzheimer chama-se memantina (Namenda). Ela reduz os níveis de glutamato dos neurotransmissores, que pode danificar os neurônios em certas circunstâncias. O medicamento, que foi aplicado de casos moderados a severos de Mal de Alzheimer, também não se mostrou capaz de retardar ou reverter a doença.

O Mal de Alzheimer pode trazer á tona alguns efeitos colaterais de ordem psiquiátrica tais como agitação, depressão, psicose ou ansiedade, que podem ser tratadas da mesma maneira que são tratadas em pacientes que não sofrem de Alzheimer.

2.8 Outras demências e doenças relacionadas

O Mal de Alzheimer é a mais comum entre as demências. Há vários outros distúrbios clínicos que podem causar uma demência. Algumas das doenças mais importantes estão listadas em ordem alfabética na Tabela 2.3.

Doenças como demência com corpos de Lewy, Mal de Parkinson, Mal de Huntington e demência frontotemporal também são doenças neurodegenerativas. Elas são, como o Mal de Alzheimer, caracterizadas pelos acúmulos anormais de proteínas no cérebro. Todas se desenvolvem ao longo de vários anos e alguns de seus sintomas são muito proximamente relacionados. Avanços futuros em pesquisas ainda poderão revelar mais semelhanças entre essas doenças.

Tabela 2.3: Doenças relacionadas

Trauma de cerebro e tumores
Infecção do sistema nervoso central
Doença Creutzfeldt–Jakob
Demência com Lewy bodies
Deficiência ácido fólico
Demência frontotemporal
Demência Huntington
Esclerose Múltipla
Pressão normal de hydrocephalus
Mal de Parkinson
Pernicious anaemia
Demência Vascular
Síndrome de Wernicke Korsakoff

Muitas das condições clínicas listadas na Tabela 2.3 podem ser diagnosticadas com alto grau de certeza e portanto não interferem no Mal de Alzheimer quanto à possibilidade de um diagnóstico errôneo. De todo modo, o diagnóstico do Mal de Alzheimer por exclusão das outras doenças possíveis só é bem sucedido até um certo nível.

Por conseguinte, qualquer sistema de suporte para um diagnóstico automatizado deve não apenas ser avaliado em relação ao seu poder de distinguir entre pacientes saudáveis mas também entre aqueles com Alzheimer e doenças relacionadas.

Capítulo 3

Técnicas Fundamentais

A fim de gerar informações diagnósticas para os diferentes grupos de indivíduos, faz-se necessário realizar comparações significativas entre os estudos de ressonância magnética. A aproximação literal das taxas de atrofia, qualquer tipo de análise local ou a segmentação histológica têm de ser precedidas de uma seqüência de passos de análise de imagem.

Primeiramente, é necessário encontrar a transformação que mapeia cada ponto em um volume a um ponto no segundo volume. Este passo é chamado de normalização espacial e é descrito em mais detalhes na Seção 3.2.

A Seção 3.3 introduz a equalização do histograma que foi desenvolvida a fim de garantir a compatibilidade das intensidades de voxels. Alguns dos indicadores de atrofia cerebral são baseados num mapa probabilístico que representa os valores médios em voxels e seu desvio padrão no volume cerebral. A Seção 3.4 introduz este conceito.

A Seção 3.5 discute o algoritmo de segmentação histológica aplicado para extrair a probabilidade de diferentes tipos de tecido em localidades diferentes num determinado volume cerebral. Para investigar as afecções locais da demência, foram extraídos localmente dados nos diferentes lobos e núcleos do cérebro. Os métodos aplicados são descritos na Seção 3.6.

3.1 Imagens do Cérebro

A imagem de ressonância magnética do cérebro teve seu desenvolvimento clínico no início da década de 1980. A modalidade de imagem depende da peculiaridade dos prótons para oscilar e absorver energia uma vez exposta a um campo magnético. Os núcleos lançam a energia absorvida após um certo intervalo de tempo, para retornar ao estado de equilíbrio.

Basicamente, a medição dessa energia re-radiada torna o sinal de ressonância magnética, uma vez medida paralelamente ao campo magnético (tempo de lançamento T1) e uma vez perpendicularmente ao campo magnético (tempo de lançamento T2).

A força do sinal e por conseguinte o contraste entre os tecidos cerebrais depende do T1, T2 e também da densidade de prótons num tecido. Para a maioria dos tecidos do corpo a densidade de prótons é homogênea e não provoca diferenças de sinal. T1 e T2 podem diferir consideravelmente e causar grandes contrastes entre tecidos moles.

As dependências do sinal observado nos três parâmetros T1, T2 e densidade de prótons podem ser manipuladas alterando-se a energia eletromagnética. Estas manipulações são chamadas “pesagens” e levam a uma variedade de técnicas de ressonância magnética, cada uma acentuando algumas propriedades distintas das demais.

Neste trabalho, foram utilizadas imagens T1 pesadas com altas sensibilidade para gordura, fluidos com alto conteúdo protéico e hemorragia subaguda. Ar, calcificação densa, tecido fibroso e sangue circulante emitem um sinal fraco e aparecem escuros nestas seqüências de ressonância magnética.

O fluido cérebro-espinhal dos diferentes tecidos cerebrais, substância cinzenta e substância branca aparecem escuros, cinza e brilhante respectivamente. A substância branca consiste predominantemente de axônios com suas bainhas de mielina, que possuem um tempo de relaxamento T1 curto, acarretando hiper-intensidade nas imagens pesadas T1. Devido ao seu conteúdo aquoso mais alto de 82% em relação

a 72%, a substância cinzenta aparece com uma densidade intermediária. O fluido cérebro-espinhal possui uma concentração de água muito alta, e portanto um baixo tempo de relaxamento, acarretando uma aparência escura.

3.2 Normalização espacial

Todos os volumes de imagens foram re-alinhados e espacialmente normalizados a fim de eliminar ruídos de movimentos e de alocar dados de diferentes indivíduos em estruturas anatômicas comuns (Figura 3.1). Isto se deu por duas razões. Primeiramente, a anatomia não apresenta sempre os mesmos tamanhos e formas em indivíduos diferentes. Em segundo lugar, o indivíduo de quem as imagens estão sendo feitas não é colocado na mesma posição nas guias de referência do aparelho de ressonância. Após o processo de normalização, puderam ser feitas comparações significativas em voxels entre as imagens uma vez que a mesma posição no sistema de coordenadas do volume com diferentes volumes corresponde à mesma posição anatômica.

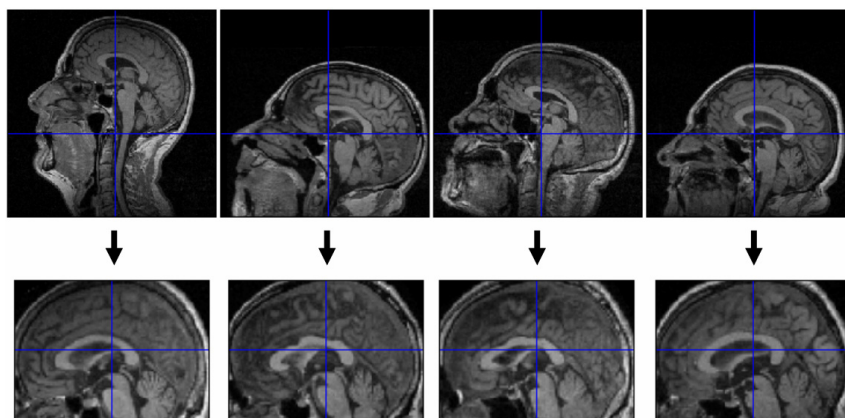


Figura 3.1: Normalização espacial

Utilizou-se o SPM5 [Sta 05] para registrar espacialmente os volumes coletados com um volume de referência unitário, um cérebro mediano criado pelo Consórcio ICBM [MAZ 01] (Figura 3.2). O atlas do cérebro mediano foi construído utilizando-se um método de registro baseado em transformações lineares e uma

transformação com polinômio de 5ª ordem dos indivíduos no espaço do atlas [Aut 05, WOO 98]. Os algoritmos do SPM minimizam a diferença entre a soma dos quadrados entre os volumes dos indivíduos e o cérebro mediano. O primeiro passo da normalização é determinar a transformação ótímo dos doze parâmetros. A isso se segue uma deformação não rígida definida por uma combinação linear de três funções básicas dimensionais discretas de co-seno [ASH 99].

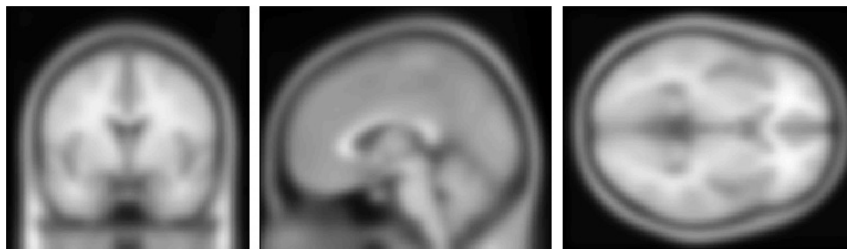


Figura 3.2: Imagem do cérebro mediano do ICBM

Escolheu-se esta abordagem por uma série de razões. A vantagem das funções básicas de co-seno está ligada à natureza dos campos de deformação requeridas para se mapear as imagens cerebrais previamente alinhadas linearmente. Uma transformação de Fourier indica a estrutura de baixa freqüência da variância que por sua vez pode ser otíamente representada por seu componentes de freqüência mais baixa. Uma combinação linear de um pequeno número de funções básicas apropriadas é capaz de estimar a deformação na base de algumas centenas de parâmetros.

Em geral, a normalização espacial utilizada pode ser chamada de uma abordagem não baseada em rótulos, não interativa e não linear. Devido a isso, não se limita à reprodutibilidade de qualquer rotulação, e o sistema resultante pode ser aplicado a qualquer estudo arbitrário do cérebro por ressonância magnética. Por serem não interativos, os resultados serão sempre objetivos e podem ser extraídos de grandes bases de dados sem necessidade de observação do usuário.

Todo o procedimento não envolve qualquer algoritmo derivado de gradiente ou uma minimização não linear. Aos se trabalhar de maneira completamente não interativa, o risco de encontrar solução local ou se deparar com grandes custos

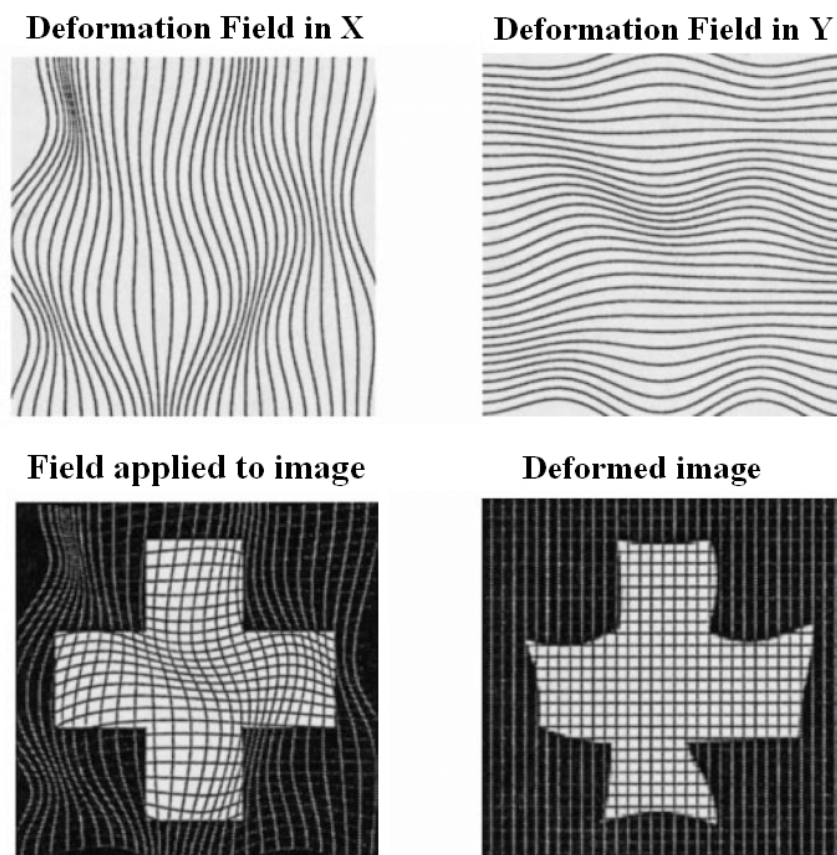


Figura 3.3: Transformação de co-seno discreto em duas dimensões [ASH 99]

computacionais pode ser diminuído. Uma solução explícita e singular que resolve a equação irá prover a solução.

Sem contratempos, pode-se simplesmente pensar em transformações capazes de se equiparar a qualquer imagem em qualquer recorte a ponto de não haver qualquer diferença entre ambas. Os contratempos do registro em algoritmos revelam, na verdade, as reais características do registro imposto. A extensão da preservação das contigüidades locais e a estacionariedade local dos operadores que mapeiam um volume para o outro são fatores importantes. No caso aqui estudado, a regularidade é imposta através da escolha de uma série de funções básicas regulares que ao mesmo tempo definem e restringem os espaços das transformações. Uma série de funções básicas co-senóides bidimensionais discretas é mostrada na Figura 3.4. Um exemplo esquemático de uma

transformação co-senóide discreta resultante é demonstrado na Figura 3.3.

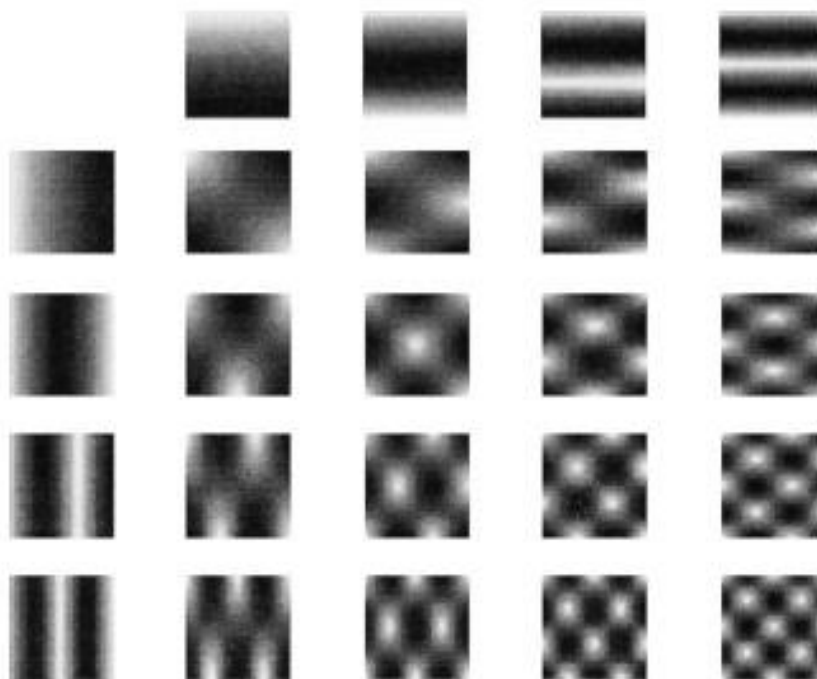


Figura 3.4: Funções básicas co-senóides discretas de transformações [ASH 99]

Experimentou-se também com outros algoritmos de registro. Os algoritmos AIR 5.0 que são distribuídos numa biblioteca c++ não mostraram uma performance comparável. O processo de registro freqüentemente resultou em mínimos locais e também requereram ações por parte do usuário para diferentes parâmetros ou limites.

3.3 Normalização da intensidade

As intensidades de voxels entre e dentro das imagens em ressonância magnética normalmente não podem ser diretamente comparadas sem prévia normalização. Para todos os experimentos, procedeu-se a uma normalização de intensidade em dois passos.

Imagens de ressonância magnética são normalmente corrompidas por um ruído variável que modula a intensidade da imagem. No primeiro passo, esses ruídos foram eliminados por um algoritmo de correção de bias que é implementado em SPM [Sta 05].

Os ruídos não representam algo significativo para a concepção visual, mas a sua remoção garante o processamento apropriado dos passos automatizados subsequentes. As variações de intensidade com as quais se lida são provocadas pelas características físicas do aparelho de imagem. Elas podem ser identificadas pela sua regularidade espacial característica que as distingue das variações causadas por diferenças nas propriedades dos tecidos. Eles normalmente incluem informação de frequência mais alta. Estimar e remover os campos de bias faz com que variações de intensidade dentro de cada um dos tipos de tecidos sejam mais constantes.

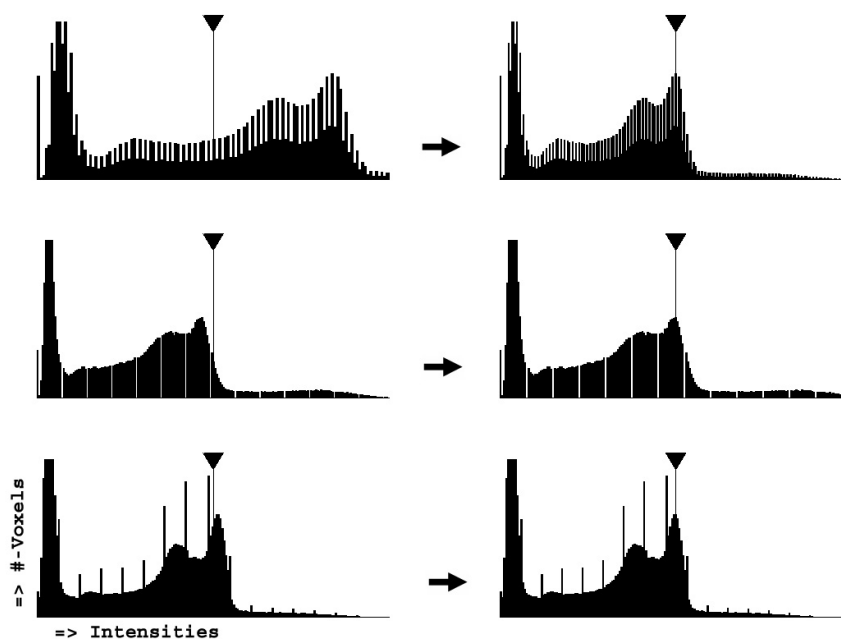


Figura 3.5: Normalização do histograma

Uma análise dos histogramas resultantes leva à conclusão segundo a qual é necessário um maior processamento a fim de garantir comparabilidade dos valores cinzas. A intensidade total ainda variava profundamente ao se compararem volumes

diferentes. O problema pode ser rastreado pela comparação dos histogramas na coluna da esquerda da Figura 3.5, na qual o histograma da primeira linha evidentemente mostra uma intensidade geral mais alta do que por exemplo o histograma da linha 2. Essas diferenças tiveram de ser resolvidas pela imposição de alterações as mínimas possíveis a fim de não destruir características específicas dos volumes cerebrais.

Foi desenhado um algoritmo puro para corrigir as intensidades gerais pela imposição de apenas um fator linear no volume. Esse algoritmo tinha de lidar com as lacunas e picos característicos no histograma causados pelas características do aparelho de imagem utilizado. Na literatura, essas peculiaridades dos volumes são denominadas características “comb-function”. A coluna da esquerda da Figura 3.5 ilustra isso exemplarmente. Os histogramas da primeira linha remetem literalmente às “combs”. Os histogramas da segunda linha revelam algumas fraturas no curso dos valores da intensidade e os histogramas da terceira linha mostram alguns dilatadores periódicos.

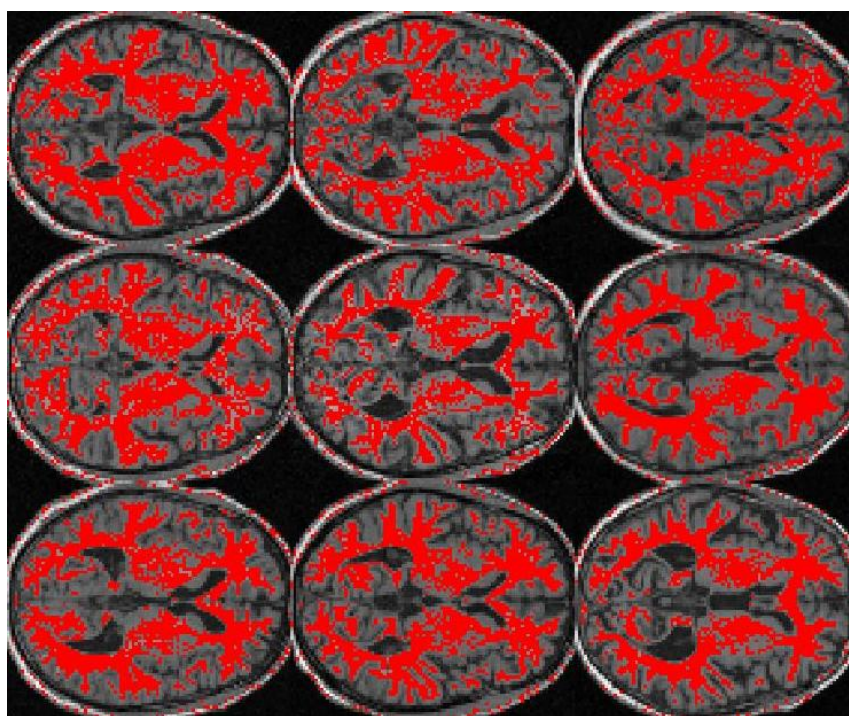


Figura 3.6: Vermelho indica tecido causando pico local no histograma

O algoritmo lida com essas peculiaridades pela busca do último extremo

local no histograma utilizando uma cascata de passos de busca indo da análise bruta de apenas algumas partes de histogramas até uma análise detalhada com resolução mais alta.

Uma transformação linear então compara esse ponto de referência entre os volumes. A coluna da direita na Figura 3.5 ilustra o resultado. A Figura 3.6 ilustra a qualidade do último extremo local como um ponto de referência apropriado. Todos os pixels no espectro do valor deste histograma foram marcados e lidos. Pode-se ver que a normalização foi predominantemente baseada em tecido cerebral, e não em ossos ou outro material adjacente.

3.4 Cérebros medianos e estimativas de atrofia

Os passos precedentes levam à uma série de volumes de imagens de ressonância magnética em um sistema de coordenadas espaciais com intensidades de voxels diretamente comparáveis. Isso possibilitou uma análise estatística das características dos diferentes grupos de pacientes trabalhando-se diretamente com os valores em voxels. Usou-se as intensidades médias em voxels (Figura 3.7) em conjunto com os desvios padrões em voxels (SD, Figura 3.8) dos indivíduos em cada posição a fim de construir um Atlas probabilístico do cérebro.

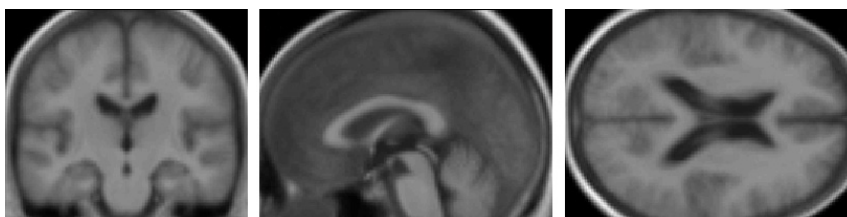


Figura 3.7: Cérebro mediano de indivíduos saudáveis

Baseando-se primariamente nas Seções 2.2 e 3.1, propõe-se que os desvios nos valores em pixels de um único indivíduo em relação ao atlas cerebral mediano proporcionem informações diagnósticas valiosas para o Mal de Alzheimer. A fim de avaliar esta coerência, calculou-se as imagens das diferenças entre dos indivíduos e

do atlas cerebral mediano. Num próximo passo, normaliza-se a diferença dos desvios padrões em voxels. O resultado formou a primeira série padrão P_D e pode ser vista na Figura 4.1, que compara uma imagem com diferença normalizada de um indivíduo do grupo de controle com aquela de um paciente com Alzheimer.

Este método de geração e comparação de cérebro mediano poderia ser aprimorado através da utilização de diferentes cérebros medianos para populações diferentes, considerando-se idade, sexo, etnia ou predisposição ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Para se alcançar isso, um número significativamente maior de conjuntos de dados de pacientes seria necessário a fim de substanciar estatisticamente os resultados.

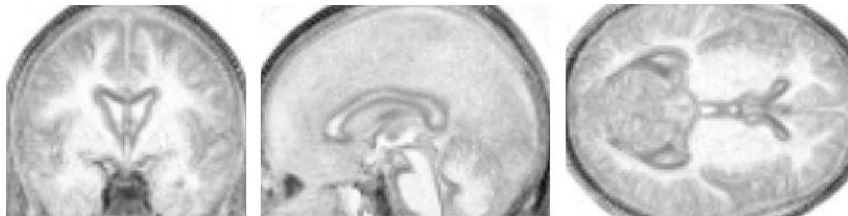


Figura 3.8: Desvio padrão do cérebro mediano

Para um melhor entendimento, considere-se o seguinte exemplo. A intensidade de voxels no volume cerebral do paciente i na posição x_0, y_0, z_0 é maior que o valor do atlas cerebral mediano na mesma posição de voxels por exemplo em 1,5 vezes o desvio padrão. Nesta situação, a série padrão P_D seria igual a -1.5 na mesma posição x_0, y_0, z_0 :

$$P_D^i(x_0, y_0, z_0) = -1.5$$

No trabalho subsequente tentou-se extrair algumas informações significantes deste padrão e avaliar o valor diagnóstico dos dados (ver Seção 4.2).

3.5 Segmentação histológica

Foram classificadas as áreas de substância cinzenta, substância branca e fluido cérebro-espinhal usando-se um algoritmo de segmentação histológica implementado em SPM5 [Sta 05]. O algoritmo utiliza o Atlas Probabilístico de Tecidos ICBM, que contém campos de probabilidades para cada tipo de tecido (Figura 3.9, 3.10 e 3.11). Estes campos representam a probabilidade de se encontrar um certo tipo de tecido numa posição específica para um volume que fora alinhado espacialmente.



Figura 3.9: Substância cinzenta do campo de probabilidade apriori



Figura 3.10: Substância branca do campo de probabilidade apriori



Figura 3.11: Fluido cérebro-espinhal do campo de probabilidade apriori



Figura 3.12: Máscara cerebral do campo de probabilidade a priori

Os resultados obtidos a partir da classificação formou as séries padrão P_g , P_w e P_c para a substância cinzenta, substância branca e fluido cérebro-espinhal respectivamente (Figuras 3.13, 3.14 e 3.15).

Foi empregada também uma máscara cerebral P_m que representa o campo de probabilidade para o tecido (substância cinzenta, substância branca ou fluido cérebro-espinhal) aparecer numa certa posição (Figuras 3.12 e 3.16). O valor $P_c^i(x_0, y_0, z_0)$ representa a probabilidade de se encontrar fluido cérebro-espinhal no volume do paciente i na posição x_0, y_0, z_0 .



Figura 3.13: Segmentação exemplar de substância cinzenta



Figura 3.14: Segmentação exemplar de substância branca



Figura 3.15: Segmentação exemplar de fluido cérebro-espinhal



Figura 3.16: Segmentação exemplar da máscara cerebral

3.6 Análise local

Os parágrafos seguintes descrevem os métodos que foram utilizados para se extrair informação sobre atrofia local dos volumes cerebrais.

Foram registrados todos os volumes à luz do Atlas Probabilístico Lobular ICBM a fim de extrair a informação correspondente. O atlas ICBM foi criado baseado em 53 indivíduos os quais também foram alinhados ao espaço do atlas. Os lobos do volume de cada indivíduo foram segmentados manualmente por médicos especialistas. A informação coletada foi calculada e teve a média extraída entre os indivíduos e usada para criar um campo probabilístico para a probabilidade de se encontrar a região especificada numa certa posição num cérebro de um adulto jovem alinhada ao espaço do atlas.

Nos experimentos descobriu-se que os lobos frontal, parietal e temporal proporcionam informações valiosas para o diagnóstico da doença. A seguir serão introduzidas essas áreas em maiores detalhes.

Os lobos frontais são localizados atrás da testa. Eles são posicionados à

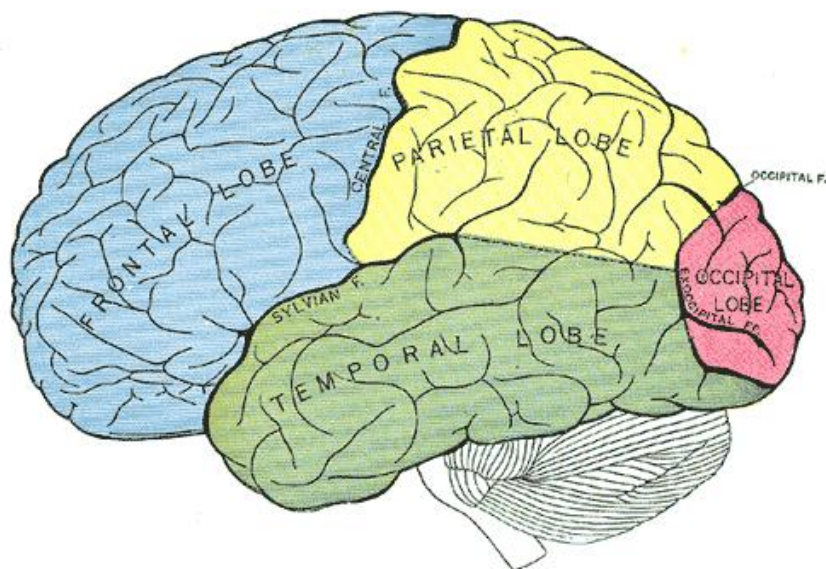


Figura 3.17: Lobos do cérebro humano

frente do lobo parietal e acima e à frente dos lobos temporais (ver Figura 3.18).

Os lobos frontais desempenham um papel no controle dos impulsos, julgamento, linguagem, memória, funções motoras, solução de problemas, comportamento sexual, socialização e espontaneidade. Eles estão também ligados ao planejamento, coordenação e execução [wik , “Frontal lobe”].

Os lobos frontais são responsáveis pela habilidade de identificar conseqüências futuras resultantes de ações presentes. Estão também envolvidos com a determinação de semelhanças e diferenças ou a escolha entre o bem e o mal. Os lobos frontais também desempenham o papel de retenção de longo prazo, memórias não ligadas a tarefas e emocionais [wik , “Frontal lobe”].

Os lobos parietais se encontram abaixo do osso parietal, o principal osso lateral do crânio. A palavra “parietal” vem do latim “parietalis” e significa “pertencente à parede”. Ele se posiciona acima do lobo occipital e atrás do lobo frontal (ver Figura 3.19).

O lobo parietal participa da integração das informações sensoriais dos

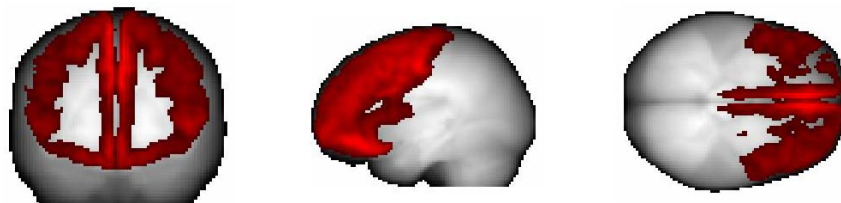


Figura 3.18: Lobo frontal

vários sentidos. Porções do lobo parietal são envolvidas com o processamento visual espacial, especialmente quando da manipulação de objetos no ambiente. Muito menos se sabe sobre este lobo do que os outros do cérebro [wik , “Parietal lobe”].

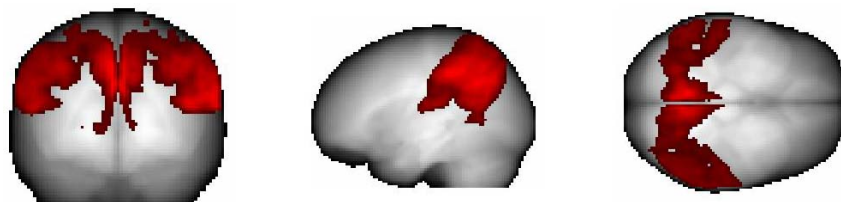


Figura 3.19: Lobo parietal

Os lobos temporais se localizam na lateral inferior, logo à frente do lobo occipital, abaixo da fissura silviana ou lateral. Os lobos temporais envolvem os hipocampus e o núcleo amigdalóide (ver Figura 3.20).

Partes do lobo temporal estão ligadas à audição e o processamento auditivo de alto nível. Isto também inclui discurso, para o qual o lobo temporal em particular parece ser especializado. As funções do lobo temporal esquerdo se estendem à compreensão, nomeação, memória verbal e outras funções lingüísticas. Algumas partes do lobo temporal parecem participar no processamento visual de alto nível de estímulos complexos como rostos, cenas, percepção e reconhecimento de objetos.

Há evidências que os lobos temporais mediais estão ligados à memória episódica/declarativa. Os hipocampus dentro dos lobos temporais médios parecem ser particularmente importantes para as funções de memória e o controle do comportamento espacial [wik , “Temporal lobe”].

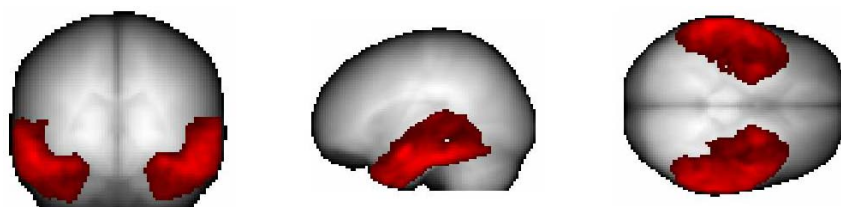


Figura 3.20: Lobo temporal

Capítulo 4

Experimentos

Este capítulo traça uma visão geral acerca do material utilizado (Seção 4.1) e descreve as informações extraídas das séries padrão (Seção 4.2). A Seção 4.3 fornece uma introdução às abordagens de classificação aplicadas. Nos experimentos, foi avaliado o poder de discriminação das características pela classificação de sujeitos não vistos. Os parâmetros e ajustes experimentais são descritos na Seção 4.4. A Seção 4.5 apresenta os resultados alcançados.

4.1 Material

As imagens utilizadas nos experimentos foram fornecidas pelo Hospital Universitário Johannes Gutenberg, em Mainz, Alemanha. O conjunto de dados consistiu de 68 indivíduos (31 homens, 37 mulheres) com idades entre 51 e 86 anos. Todos os pacientes foram examinados entre março de 2001 e novembro de 2003 usando um Siemens Magnetom Sonata com série de MPRagem de alta resolução Tesla T1 de 1,5 com $TR=9,7s$, $TE=4s$ e um FOV de 22cm. Os resultados foram apresentados sob forma de matrizes de 25×256 voxels de 1,0mm em 180 cortes em orientação sagital. Entre os 68 indivíduos havia um grupo de 27 indivíduos de controle saudáveis que tiveram seu estado saudável comprovado através de testes neuropsicológicos. Os indivíduos de controle

Tabela 4.1: Informações demográficas e resultados de textos de pacientes

	Alzheimer (n=25)	Comprometimento (n=16)	Controle (n=27)
Idade (a)			
média (SD)	69,8 (7,5)	67,6 (9,1)	64,9 (8,8)
escala	52 - 86	51 - 80	51 - 85
Mulheres n (%)			
	20 (80)	7 (44)	10 (37)
Examina de “Mini Mental State”			
média (SD)	18,9 (4,6)	25,3 (2,3)	28,5 (1,1)
escala	8 - 27	22 - 29	26 - 30
Memória verbal			
média (SD)	1,1 (1,7)	3,3 (1,8)	6,8 (2,0)
escala	0 - 8	1 - 6	2 - 10
Memória figurativa			
média (SD)	1,2 (1,7)	3,4 (3,2)	8,3 (2,6)
escala	0 - 6	0 - 11	4 - 11
Habilidades visuospaciais			
média (SD)	- (-)	9,2 (2,3)	10,3 (1,2)
escala	-	4 - 11	7 - 11

(17 homens e 10 mulheres) não mostraram qualquer inclinação para o desenvolvimento de demência. Outros 16 indivíduos (9 homens, 7 mulheres) foram classificados como portadores de comprometimento cognitivo moderado. O restante dos indivíduos (5 homens, 20 mulheres) foram classificados com um diagnóstico de Mal de Alzheimer o qual foi baseado nos teste de estado mini-mental complementados por testes de memória verbal e figurativa e testes visuais espaciais. Não houve diferença significativa de idade entre os grupos de pacientes. A idade média \pm desvio padrão foi $67,0 \pm 8.6$ anos. A Tabela 4.1 traz mais detalhes sobre as características demográficas dos indivíduos estudados e os resultados de seus testes.

4.2 Obtenção de características

No reconhecimento de padrões, refere-se às características como sendo medições, atributos ou primitivas que derivam dos padrões que podem ser úteis à sua caracterização. Esta seção descreve o espaço de características, que algumas vezes é também chamado de espaço de representação.

Foi extraída uma série de seis características $f_1 \dots f_6$ das séries padrão P_D , P_c e P_m (Seção 3.5). Inicialmente, aproximou-se a atrofia global do cérebro pela soma da diferença de todo o volume (Figura 4.1) usando (4.1).

As taxas de atrofia regional foram extraídas de uma série de planos de corte (Figura 4.2) através das regiões dos lobos frontal, parietal e temporal levando a f_{2-4} como mostrado em (4.2), (4.3) e (4.4). Fazer referência à Seção 3.6 para maiores detalhes da análise regional.

$[\dots]$ denota uma operação de teto entre dois valores, no caso 0 e 3 vezes o desvio padrão. P_{FLobe} , P_{PLobe} e P_{TLobe} representam as probabilidades de um voxel pertencer ao lobo frontal, parietal ou temporal respectivamente. A análise local foi realizada com base nos atlas probabilísticos ICBM [MAZ 01] que foram introduzidos na Seção 3.6.

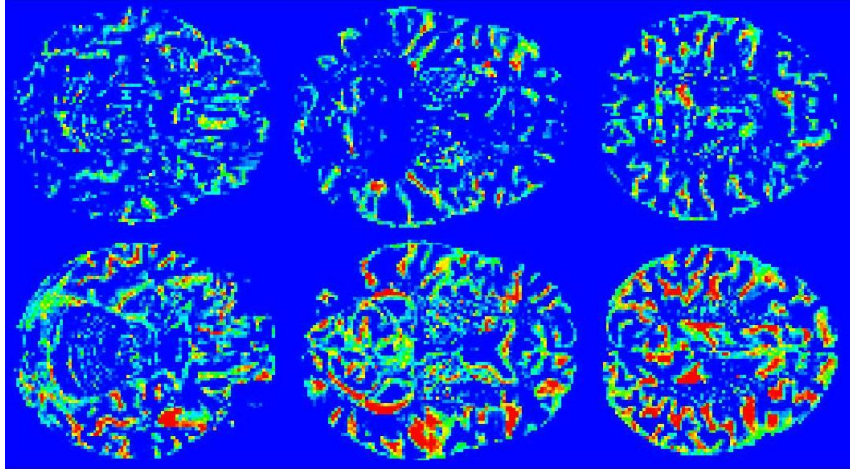


Figura 4.1: Imagens da diferença entre um indivíduo de controle (fileira superior) e um paciente com Alzheimer (fileira inferior)

$$f_1^i = \sum [P_D^i] \quad (4.1)$$

$$f_2^i = \sum_{planes} \mathbf{P}_{FLobe} \cdot [P_D^i] \quad (4.2)$$

$$f_3^i = \sum_{planes} \mathbf{P}_{PLobe} \cdot [P_D^i] \quad (4.3)$$

$$f_4^i = \sum_{planes} \mathbf{P}_{TLobe} \cdot [P_D^i] \quad (4.4)$$

A característica f_5 representa uma estimativa do volume cerebral que é coberta pelo fluido cérebro-espinhal com uma probabilidade maior que 50%. Para o paciente i a característica é calculada usando-se

$$f_5^i = \sum (P_c^i > 0.5). \quad (4.5)$$

A característica f_6 representa o volume total do cérebro. Utilizou-se a série padrão P_m para estimá-la.

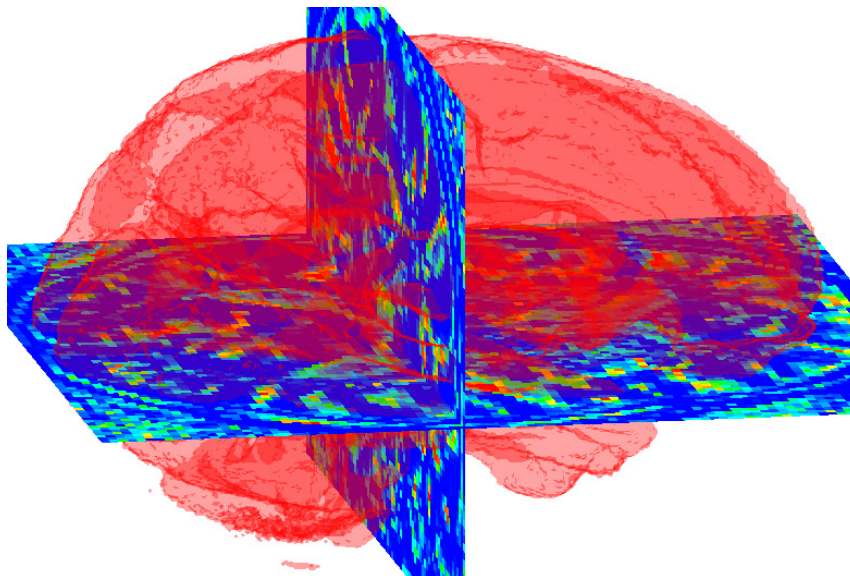


Figura 4.2: Volume cerebral e planos de corte

$$f_6^i = \sum (P_m^i > 0.5) \quad (4.6)$$

4.3 Classificação

4.3.1 Análise dos componentes principais

O sucesso na realização de uma tarefa de classificação depende normalmente do tamanho e qualidade do espaço da característica ou medição. Uma pequena quantidade de características na série de dados seria o ponto de partida ideal.

Uma análise de componentes principais é um método comumente usado com intuito de redução de dados desenhado para manter apenas os aspectos mais característicos das observações. Conseguir-se isto através da transformação linear de uma série de dados tal que o primeiro eixo do novo sistema de coordenadas, chamado de primeiro componente principal, representa a maior variância por qualquer projeção dos dados. O segundo eixo representa a segunda maior variância, e assim por diante.

Depois de se aplicar uma análise de componente principal a uma série de dados, ignoram-se as coordenadas de ordem mais alta no novo sistema de coordenadas sem perder aquelas características da série de dados que causa a maioria das suas variâncias. Em outras palavras, pode-se reduzir a dimensionalidade da série de dados de maneira não supervisionada concentrando-se nos componentes principais de menor ordem e ignorando-se os de maior ordem.

A seguir, assume-se uma média empírica de zero. Isto pode simplesmente ser obtido pela subtração da média empírica de distribuição da série de dados que antecede os cálculos.

Sejam d o número de dimensões observadas e n o número de observações. Com os dados armazenados em colunas na matriz \mathbf{X} de tamanho $d \times n$, uma análise de componente principal pode ser feita ao se achar a decomposição singular do valor das covariâncias observadas $\mathbf{C} = \mathbf{X}\mathbf{X}^T$:

$$\mathbf{C} = \mathbf{W}\mathbf{\Sigma}^2\mathbf{W}^T$$

A matriz de dados projetados \mathbf{Y} é então coletada pela projeção de \mathbf{X} no espaço reduzido. A projeção é definida pelos primeiros vetores singulares K de \mathbf{X} , ou as primeiras colunas K de \mathbf{W} , às quais se refere como \mathbf{W}_K :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{W}_K^T \mathbf{X}$$

A literatura se refere também à análise de componente principal como a transformação discreta de Karhunen-Loève (que leva os nomes de Kari Kahunen e Michel Loève) ou a transformação de Hotelling (que leva o nome de Harold Hotelling).

4.3.2 Análise da variância

Testes de interferência estatística podem contribuir grandemente para se escolher entre séries de características alternativas ou na avaliação da capacidade

discriminatória das características. Foi utilizado o teste Student t para determinar as capacidades das características. Refere-se a esse teste também como análise única de variância no caso de classe dupla. Ele assume as características para se adequar a uma distribuição normal e acessa seu poder de discriminação em relação às classes subjacentes.

O teste compara a real diferença entre duas médias em relação à variação nos dados (expressa como o desvio padrão da diferença entre as médias). Como resultado, a análise única de variância retorna uma medida de probabilidade (valor- p) para a hipótese nula de que as médias sejam iguais.

Seja s o desvio padrão geral da amostra e n e m os números de observações nas amostras x e y .

$$T = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s\sqrt{n^{-1} + m^{-1}}}$$

O valor- p obtido é a probabilidade de que o valor observado de T seja tão grande quanto ou maior sob a probabilidade de que a média de x (\bar{x}) seja igual à média de y (\bar{y}).

O valor desta probabilidade é útil não apenas para escolher a série de características mais apropriada dentro da pesquisa, mas também para fornecer uma referência padrão amplamente conhecida e comparável para outras abordagens de pesquisa relacionadas.

4.3.3 Discriminante linear Fisher

Refere-se ao discriminante linear Fisher como sendo um classificador binário e linear que maximiza o critério de separabilidade da classe. Descobriu-se que a função linear maximiza a separação entre grupos no sentido de maximizar a razão da soma dos quadrados dos elementos entre grupos à dos quadrados dos elementos intra-grupos. Os dados são classificados aplicando-se a função de decisão,

$$q(x) = W^T x + b,$$

que é parametrizada pela matriz de projeção W e as bias b . Estes parâmetros são calculados usando a matriz de dispersão de intra-classes S_w . Seja x_i uma série de vetores n de dimensão d . A média dessa série de dados é

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i$$

Existem duas classes C_1 e C_2 . A média da classe k contendo membros n_k é:

$$\bar{x}_k = \frac{1}{n_k} \sum_{x_i \in C_k} x_i$$

A matriz de dispersão de classes é então definida como

$$S_w = \sum_{k=1}^2 \sum_{x_i \in C_k} (x_i - \bar{x}_k)(x_i - \bar{x}_k)^T$$

A matriz de transformação que re-posiciona os dados separando-os ao máximo pode ser obtida de

$$W = S_w^{-1} (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$$

e a bias é calculada usando

$$b = -W^T \left(\frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2}{2} \right).$$

4.3.4 Redes neurais artificiais

As redes neurais artificiais são modelos adaptativos para a análise de dados que são inspirados no conhecimento fisiológico acerca da organização do cérebro humano.

Elas consistem de uma série de unidades idênticas interconectadas conhecidas como *neurônios*. As interconexões são usadas para enviar sinais de um neurônio para os demais. Em seu caminho através da interconexão, o sinal pode ser modificado por um *peso* ajustável de conexão (ver Figura 4.3).

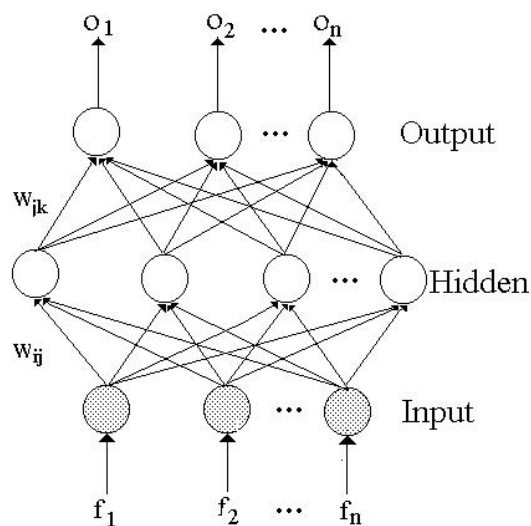


Figura 4.3: Redes neurais artificiais

As redes neurais artificiais podem ser vistas como aproximadores universais que não dependem de qualquer modelo subjacente. Elas são sistemas capazes de modificar sua estrutura interna de acordo com informações internas e externas que fluem através da rede. Elas são particularmente apropriadas para resolver problemas do tipo não linear, sendo capazes de reconstruir as regras aproximadas que impõem uma certa série de dados.

O problema de escolher uma arquitetura razoável é uma limitação no uso das redes neurais artificiais de alimentação para frente. Para a maioria das decisões,

há apenas uma guia teoricamente baseada e o projetista freqüentemente tem de confiar na heurística da tentativa e do erro. Outra limitação é a necessidade de pré-processamento correto dos dados de entrada: todos os atributos de entrada devem ser normalizados para se adequarem ao intervalo da unidade.

Uma outra grande desvantagem é que praticamente não há informação semântica disponível além da decisão de saída da rede. No caso em questão, um médico que realiza a tarefa de diagnóstico teria chances muito limitadas de perceber as razões para a decisão de saída.

Apesar desses problemas, as redes artificiais neurais foram úteis neste estudo para descobrir possíveis relações não lineares entre as características. Uma performance comparável das redes neurais e classificadores lineares proporciona evidências de que o problema de classificação subjacente é de natureza linear.

Neste experimento, foram “treinadas” exclusivamente redes neurais artificiais de alimentação para frente de forma supervisionada. Nas redes neurais artificiais de alimentação para frente, o sinal procede da entrada para saída atravessando todos os pontos apenas uma vez. Treinamento supervisionado significa que o resultado desejado do processamento já está definido. As redes são inicializadas com pesos aleatórios. Em cada passo do treinamento, uma função de erro que mede a distância entre a saída fixa desejada (alvo) e a saída obtida é calculada.

Em cada passo, os pesos das conexões são alterados a fim de minimizar o resultado da função de erro. Esta alteração seguiu o padrão de propagação traseira. O desenvolvimento do erro médio elevado ao quadrado no decurso do treinamento pode ser visto exemplarmente na Figura 4.4.

4.4 Configuração dos experimentos

Os experimentos de classificação aqui utilizados foram configurados em séries diferentes contendo até quatro características. O número de amostras é normalmente

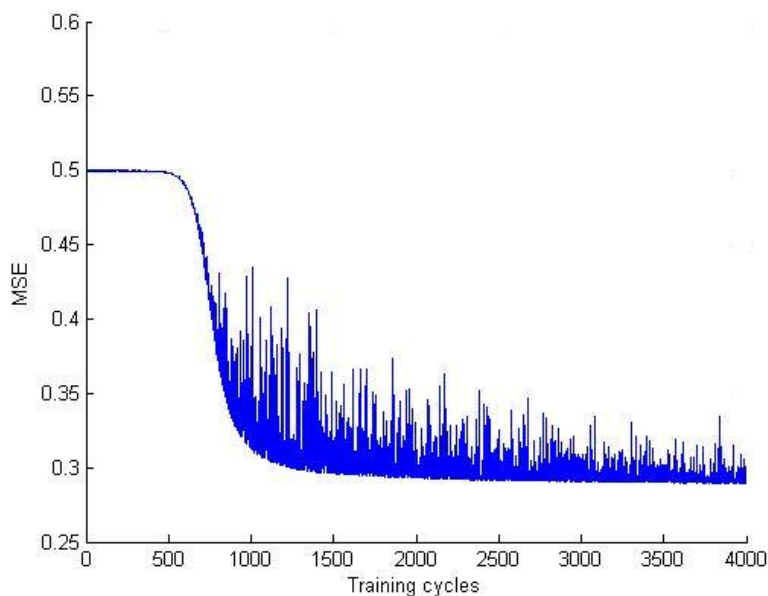


Figura 4.4: Progressão exemplar do erro médio elevado ao quadrado no decurso do treinamento

considerado pequeno se for menor que o número de dimensões/características. Nesse caso, fala-se de espaços quase vazios ou do problema da amostra insuficiente. Uma boa generalização dificilmente será obtida para esses casos quando se usa todo o espaço da característica. A fim de melhorar a generalização do classificador, prefere-se um número menor de características confiáveis.

Para uma melhora posterior procedeu-se a uma análise de componentes principais (ver seção 4.3.1) no treinamento de dados anteriormente ao envio de dados para o treinamento do classificador. Experimentou-se com diferentes quantidades de dimensões alvo. A mesma transformação foi então aplicada também às séries de testes anteriores à fase de teste.

Em todos os experimentos com redes neurais artificiais, escolheu-se uma arquitetura camada oculta única e determinou-se o número de pontos ocultos pelo aprendizado. Ao se aumentar o número de pontos numa camada oculta, aumenta-se também a flexibilidade da classificação, mas há a probabilidade de a rede se exceder em relação aos dados.

As redes foram desenhadas com o mesmo número de unidades de saída em relação ao número de classes para identificar. A saída de referência dos neurônios foi configurada em um para a classe depositada na rede e zeros para os outros neurônios de saída.

Variou-se também o número de ciclos de treinamento. Um número de 4.000 ciclos apresentou um bom desempenho. Não se alcançou um resultado significativamente melhor com mais de 4.000 ciclos.

Todas as redes eram redes de alimentação para frente integralmente conectadas com uma única camada oculta e o algoritmo padrão de aprendizado de propagação traseira. Usou-se o Simulador de Rede Neural Stuttgart em todos os experimentos. O Simulador de Rede Neural Stuttgart foi desenvolvido na Universidade de Stuttgart e é mantido atualmente na Universidade de Tübingen [Stu 00].

Todos os experimentos seguiram um protocolo de validação, que foi capaz de verificar a capacidade do modelo de generalizar os resultados obtidos na fase de teste. O desempenho de um sistema de reconhecimento de padrões é normalmente avaliado em termos de taxas de erro para todas as classes e uma taxa de erro geral. Quando essa avaliação de desempenho é baseada nos padrões da série de treinamento, os resultados serão em média números otimistas. A fim de se obter melhores estimativas do desempenho do sistema, é indispensável avaliá-lo usando uma série independente de padrões que não foram usados no seu desenho.

Em todos os experimentos, os dados foram divididos em duas séries de teste distintas. Foram ajustados os parâmetros no modelo usando-se apenas dados da série de teste. Uma vez fixado o modelo final, ele é testado na série de teste não vista. Esta metodologia propicia a medição da capacidade de generalização do classificador proposto. Para minimizar efeitos estatísticos sobre a escolha dos dados certos ou errados para as séries diferentes, os resultados consistiram em média de mais de 1.000 particionamentos escolhidos aleatoriamente.

4.5 Resultados dos experimentos

Nos experimentos com o grupo de pacientes com Alzheimer e o grupo de controle, o melhor classificador reconheceu corretamente os indivíduos com Alzheimer em 80% dos casos e classificou corretamente os indivíduos do grupo de controle em 85%. Os resultados exatos da classificação linear são mostrados na Tabela 4.2.

Esses resultados foram obtidos com base na análise volumétrica global dos diferentes tipos de tecidos. O volume total das regiões classificadas com comprometimento cognitivo moderado (ver Equação 4.5) em pacientes com Alzheimer é significativamente mais alto que o volume de comprometimento cognitivo moderado dos indivíduos saudáveis. Além disso, o volume total dos cérebros saudáveis (ver Equação 4.6) mostrou-se significativamente mais alto que o volume de cérebros com Alzheimer.

Os resultados da classificação não puderam ser melhorados através da inclusão de características adicionais como a análise regional ou a medição de atrofia global. Também não se perceberam indícios de dependências não lineares entre as diferentes características. A classificação através de redes neurais não melhorou os resultados.

As taxas de atrofia que foram calculadas seguindo as Equações 4.2 e 4.3 nas regiões do lobo frontal e do lobo parietal foram características importantes para identificar indivíduos com comprometimento cognitivo moderado dentro do grupo que continha indivíduos de controle e pacientes com comprometimento cognitivo moderado. A atrofia inicial nessas regiões parece ser um indicador importante para o Mal de Alzheimer em sua fase inicial.

A discriminação entre indivíduos de controle e pacientes com comprometimento cognitivo moderado chegou a uma sensibilidade de 81% e uma especificidade de 80% (Tabela 4.2). Novamente, o classificador linear demonstrou o melhor desempenho, e características adicionais e abordagens classificatórias mais sofisticadas não melhoraram os resultados.

Constatou-se que a discriminação entre indivíduos com comprometimento cognitivo moderado e pacientes com Alzheimer foi a mais difícil com base nas características que estão sob avaliação. Pacientes com Alzheimer foram corretamente classificados em 59% dos casos quando comparados a indivíduos com comprometimento cognitivo moderado, os quais foram corretamente identificados em 68% dos casos (ver Tabela 4.2).

Comparados aos indivíduos com comprometimento cognitivo moderado, os pacientes com Alzheimer mostraram um desenvolvimento posterior de atrofia principalmente na região do lobo temporal (Equação 4.4). A atrofia medida globalmente também mostrou bom desempenho ao diferenciar indivíduos com comprometimento cognitivo moderado de pacientes com Alzheimer (Equação 4.1).

Tabela 4.2: Resultados de classificador FLD

	Controle	Alzheimer	Proporção
Controle	85.0%	15.0%	54.5%
Alzheimer	19.6%	80.4%	45.5%

	Controle	Comprometimento	Proporção
Controle	80.3%	19.7%	60.0%
Comprometimento	18.7%	81.3%	40.0%

	Comprometimento	Alzheimer	Proporção
Comprometimento	68.0%	32.0%	44.4%
Alzheimer	41.1%	58.9%	55.6%

Os resultados da classificação que foram colhidos usando redes neurais artificiais estão listados na Tabela 4.3. Na tarefa de classificação multi-classe, os indivíduos de controle e pacientes com Alzheimer foram classificados corretamente em 85% e 80% dos casos respectivamente. Indivíduos com comprometimento cognitivo

moderado foram erroneamente classificados como pacientes com Alzheimer em 76% dos casos. A discriminação binária dos indivíduos de controle e pacientes com Alzheimer foi comparável ao desempenho do discriminante linear de Fisher.

O uso das redes neurais em geral não levou a melhoras significativas na classificação. Este fato indica que a dependência não linear entre as características e por conseguinte entre as taxas de atrofia das diferentes regiões são consideravelmente baixas.

Tabela 4.3: Resultados de classificador ANN

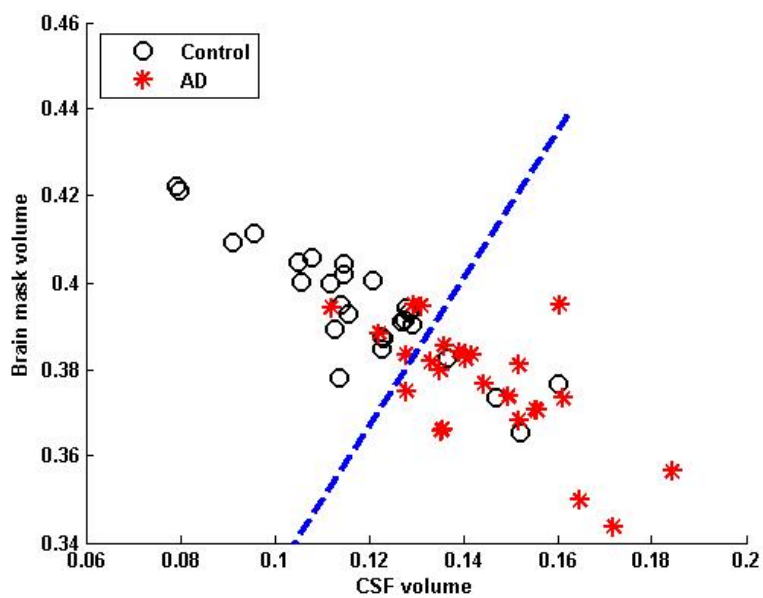
	Controle	Comprometimento	Alzheimer	Proporção
Controle	84.7%	0.0%	15.3%	40.0%
Comprometimento	24.5%	0.0%	75.5%	26.7%
Alzheimer	20.3%	0.0%	79.7%	33.3%

	Controle	Alzheimer	Proporção
Controle	84.7%	15.3%	54.5%
Alzheimer	17.4%	82.6%	45.5%

A tabela 4.4 lista os valores- p de acordo com a análise da variância que foi coletada para as características envolvidas (referir-se à Seção 4.3.2). As características mais relevantes em cada tarefa de reconhecimento são também mostradas em esquemas de separação nas Figuras 4.5, 4.6 e 4.7. Note-se que os valores absolutos são re-escalados a fim de se encaixarem no intervalo da unidade. As figuras foram incluídas para indicar a separabilidade das classes de forma quantitativa e se apresentar valores de interesse, de forma absoluta e quantitativa.

Tabela 4.4: Análise “Anova”

Alzheimer/Controles	Anova valor- p
CSF volume	$p < 10^{-5}$
Máscara de cérebro	$p < 10^{-4}$
Comprometimento/Controles	Anova valor- p
Atrofia lobo frontal	$p < 10^{-5}$
Atrofia lobo parietal	$p < 10^{-5}$
Alzheimer/Comprometimento	Anova valor- p
Atrofia lobo temporal	$p < 10^{-1}$
Atrofia global	$p < 1$

**Figura 4.5:** Características mais relevantes Alzheimer/Controle

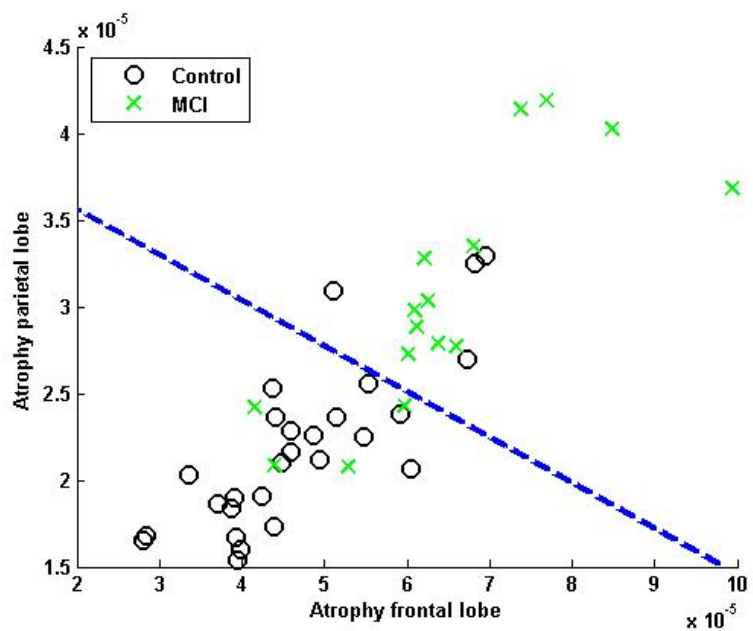


Figura 4.6: Características mais relevantes Comprometimento Cognitivo Moderado/Controle

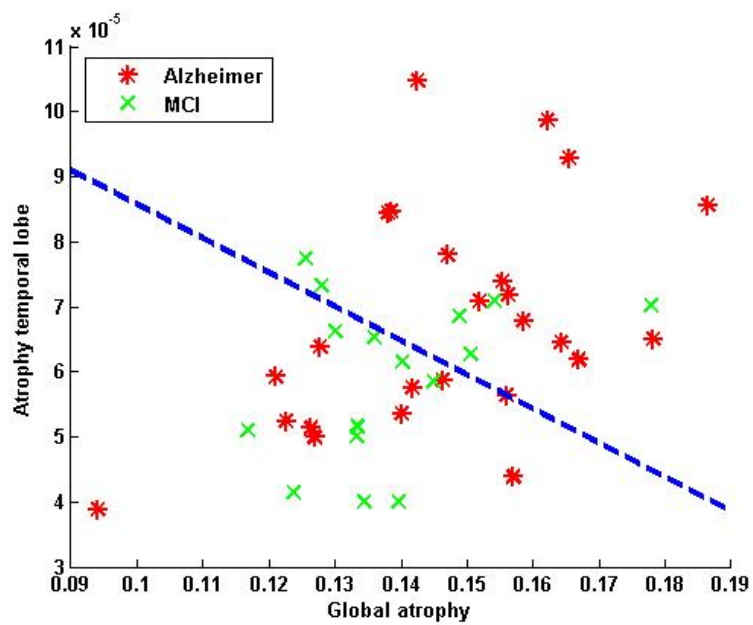


Figura 4.7: Características mais relevantes Alzheimer/ Comprometimento Cognitivo Moderado

Capítulo 5

Conclusão e trabalhos futuros

Propôs-se uma série de passos de análise de imagens que levaram a uma separabilidade linear promissora dos diferentes grupos de pacientes baseada num número reduzido de características relevantes. As características mostraram um poder discriminatório que permite a sugestão do diagnóstico de Mal de Alzheimer de maneira substanciada e totalmente automatizada, além de fornecer um indicador precoce da demência.

Foi avaliado também o uso das redes neurais artificiais que são capazes de desempenhar tarefas não lineares e geralmente permitem uma melhor capacidade de discriminação. Experimentou-se também com redes neurais artificiais padrão de alimentação para frente e a retropropagação do algoritmo de aprendizado, mas não foi possível melhorar os resultados significativamente.

Embora os resultados das classificações sejam promissores, o uso da quantificação automatizada da atrofia cerebral como uma ferramenta clínica ainda não está ao alcance. A discriminação entre pacientes com Alzheimer, comprometimento cognitivo moderado e várias outras condições clínicas deve ser examinada. Se a metodologia não produzir características únicas capazes de separar a doença dos demais distúrbios, uma informação diagnóstica mais aprofundada tem de ser consultada a fim de evitar confusões (referir-se à Seção 2.8). Isso iria auxiliar a prática clínica diária, na

qual todos os distúrbios que podem externar uma sintomatologia semelhante ao Mal de Alzheimer devem ser excluídos ou descartados.

O Grupo de Trabalho de Neuroimagem da Associação de Alzheimer definiu que as médias para sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico do Mal de Alzheimer devem ser 81% e 70% [ALB 04]. Aqui não se analisou a acuidade dos resultados deste estudo comparativamente a diagnósticos patológicos. As investigações deste estudo se baseiam no diagnóstico clínico e em um teste padrão ouro. Os resultados deste estudo devem ser repetidos em outros grupos clínicos maiores e com follow-up clínico. O impacto de dados possivelmente obtidos incorretamente de alguma fonte nos resultados deste estudo dificilmente pode ser estimado a esta altura.

Um consórcio liderado pelo Instituto Nacional do Envelhecimento está lançando atualmente a promissora *Iniciativa para a Neuroimagem do Mal de Alzheimer* para fomentar pesquisas acerca de comprometimento cognitivo moderado e Mal de Alzheimer. As séries de dados coletados propiciarão um follow-up clínico confiável e um maior número de indivíduos a serem estudados. Isto possibilitará a consideração de características demográficas como idade, sexo ou grupo étnico na geração de cérebros medianos e portanto melhorará a acuidade das análises (ver Seção 3.4).

A validação estatística da abordagem adotada neste estudo diante de tal base de dados seria também um passo importante e significativo em trabalhos futuros. Com o sistema funcionando de maneira totalmente automatizada, a validação estatística seria mais fácil apenas com as séries apropriadas de dados que se encontram disponíveis.

Se os dados preliminares forem sustentados, então a metodologia deste trabalho provê diversas oportunidades. Poderia servir como uma valiosa ferramenta para a avaliação de novas terapias aplicadas às demências. Além do mais, poderia servir como novo suporte diagnóstico aplicável até mesmo num ambiente clínico de atividade intensa. A ressonância magnética é um recurso largamente disponível e o processamento dos dados é totalmente automático e rápido. A metodologia pode eficientemente auxiliar as técnicas clínicas. A análise automática pode significativamente superar o desempenho da observação humana na prática clínica e tem potencial para atuar como um indicador

precoce de demências, permitindo uma intervenção médica imediata.

Apêndice A

Pessoas condicionadas

Pacientes de Comprometimento Cognitivo Moderado

Identificação	MMSE ^a	VG ^b	FG ^c	VS ^d	Idade	Sexo
MCI-01	25	5	4	11	51	m
MCI-02	24	4	3	9	65	m
MCI-03	29	3	5	11	70	m
MCI-04	26	1	0	11	60	m
MCI-05	22	6	2	5	62	m
MCI-06	28	6	11	11	53	m
MCI-07	25	1	0	10	76	m
MCI-08	25	5	2	11	78	m
MCI-09	23	4	5	9	80	m
MCI-10	28	3	4	11	63	w
MCI-11	23	3	2	4	76	w
MCI-12	25	4	9	11	71	w
MCI-13	22	1	4	9	72	w
MCI-14	28	3	0	7	62	w
MCI-15	24	1	0	8	80	w
MCI-16	28	-	-	-	63	w

^aExame de “Mini Mental State”

^bMemória verbal

^cMemória figurativa

^dAbilidades visioespaciais

Pessoas saudáveis

Identificação	MMSE	VG	FG	VS	Age	Sex
PR-01	28	5	9	11	75	m
PR-02	28	8	11	-	54	m
PR-03	28	6	11	11	63	m
PR-04	30	7	11	11	67	m
PR-05	-	-	-	-	51	m
PR-06	29	6	9	11	81	m
PR-07	28	6	11	11	57	m
PR-08	28	10	11	-	60	m
PR-09	26	6	4	-	58	m
PR-10	28	9	9	9	67	m
PR-11	29	7	7	7	77	m
PR-12	28	2	5	-	63	m
PR-13	30	9	8	11	57	m
PR-14	28	7	11	11	70	m
PR-15	28	6	6	11	70	m
PR-16	28	10	11	11	60	m
PR-17	26	6	4	11	58	m
PR-18	30	8	10	11	73	w
PR-19	29	9	8	9	85	w
PR-20	-	-	-	-	71	w
PR-21	28	3	4	-	63	w
PR-22	30	5	11	-	61	w
PR-23	28	6	6	9	52	w
PR-24	30	9	6	-	56	w
PR-25	29	7	10	-	62	w
PR-26	30	6	9	-	69	w
PR-27	29	8	5	9	73	w

Pacientes de Alzheimer

Identificação	MMSE	VG	FG	VS	Age	Sex
AD-01	15	1	0	-	86	m
AD-02	27	1	2	-	61	m
AD-03	21	1	2	-	59	m
AD-04	24	2	0	-	70	m
AD-05	21	1	2	-	66	m
AD-06	16	0	3	-	72	w
AD-07	23	3	5	-	73	w
AD-08	8	0	0	-	77	w
AD-09	19	0	1	-	69	w
AD-10	16	0	0	-	69	w
AD-11	11	2	6	-	73	w
AD-12	12	2	0	-	75	w
AD-13	20	0	3	-	61	w
AD-14	23	1	0	-	66	w
AD-15	22	1	0	-	75	w
AD-16	19	0	0	-	78	w
AD-17	18	0	0	-	67	w
AD-18	24	1	3	-	52	w
AD-19	21	0	0	-	76	w
AD-20	22	8	0	-	70	w
AD-21	18	2	0	-	65	w
AD-22	14	1	0	-	72	w
AD-23	19	1	0	-	61	w
AD-24	24	0	2	-	73	w
AD-25	15	0	0	-	80	w

Referências Bibliográficas

- [ALB 04] ALBERT, M. et al. **The Use of MRI and PET for Clinical Diagnosis of Dementia and Investigation of Cognitive Impairment: A Consensus Report**. Available at:
<http://www.alz.org/Research/Papers/Imaging>.
- [Ame 87] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised. **American Psychiatric Association**, [S.l.], v., 1987.
- [Ame 94] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. **American Psychiatric Association**, [S.l.], v., 1994.
- [ASH 99] ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Nonlinear spatial normalization using basis functions. **Human Brain Mapping**, [S.l.], v.7, n.4, p.254–266, 1999.
- [Aut 05] Disponível em <<http://air.bmap.ucla.edu/>>. UCLA School of Medicine. Automated Image Registration.
- [BAC 93] BACHMAN, D. L. et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population. The Framingham Study. **Neurology**, [S.l.], v., n.43, p.515–519, 1993.
- [BEN 05] BENSON, A. D. et al. Screening for Early Alzheimer's Disease: Is There Still a Role for the Mini-Mental State Examination. **Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry**, [S.l.], v., n.7, p.62–67, 2005.
- [BOT 02] BOTTINO, C. M. et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. **International Psychogeriatrics**, [S.l.], v.14, n.1, p.59–72, March, 2002.
- [BOW 97] BOWEN, J. et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. **Lancet**, [S.l.], v., n.349, p.763–765, 1997.
- [BRO 06] BRONSTEIN, Y.; PULST, S. M. Alzheimer's Disease. **MedicineNet.com**, [S.l.], v.Diseases & Conditions, 2006.

- [BUS 04] BUSCEMA, M. et al. Artificial neural networks and artificial organisms can predict Alzheimer pathology in individual patients only on the basis of cognitive and functional status. **Neuroinformatics**, [S.l.], v.2, n.4, p.399–416, 2004.
- [DAL 00] DALY, E. et al. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. **Archives of Neurology**, [S.l.], v., n.57, p.675–680, 2000.
- [DAW 94] DAWSON, M. et al. Artificial neural networks that use single-photon emission tomography to identify patients with probable Alzheimer's disease. **European Journal of Nuclear Medicine**, [S.l.], v.21, n.12, p.1303–1311, December, 1994.
- [DEV 97] DEVANAND, D. P. et al. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S.l.], v., n.45, p.321–328, 1997.
- [dL 93] DE LEON, M. J.; GOLOMB, J.; ET AL. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. **Am J Neuroradiol**, [S.l.], 1993.
- [ERK 93] ERKINJUNTTI, T. et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. **Archives of Neurology**, [S.l.], v.50, p.305–10, 1993.
- [FLI 91] FLICKER, C.; FERRIS, S. H.; REISBERG, B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. **Neurology**, [S.l.], v., n.41, p.1006–1009, 1991.
- [FOL 75] 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**, [S.l.], v.12, n.3, p.189–198, November, 1975.
- [FRE 97] FRENCH, B. M.; DAWSON, M. R.; DOBBS, A. R. Classification and staging of dementia of the Alzheimer type: a comparison between neural networks and linear discriminant analysis. **Archives of Neurology**, [S.l.], v.54, n.8, p.1001–1009, August, 1997.
- [FRI 99] FRISONI, G. B. et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **Neurology**, [S.l.], v.52, p.91–100, 1999.
- [FRI 02] FRISONI, G. B. et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S.l.], v.73, p.657–664, 2002.
- [GAO 98] GAO, S. et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease. A meta-analysis. **Archives of General Psychiatry**, [S.l.], v., n.55, p.809–815, 1998.
- [GEO 97] GEORGE, A. et al. Imaging the brain in dementia: Expensive and futile? **American Journal Neuroradiology**, [S.l.], v.18, p.1847–1850, 1997.

- [GOS 02] GOSCHE, K. et al. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. **Neurology**, [S.l.], v.58, n.10, p.1476–1482, May, 2002.
- [HAM 97] HAMILTON, D. et al. Classification of mild Alzheimer's disease by artificial neural network analysis of SPET data. **Nuclear Medicine Communications**, [S.l.], v.18, n.9, p.805–810, September, 1997.
- [HOL 98] HOLODNY, A. I. et al. MR Differential Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease: Significance of Perihippocampal Fissures. **American Journal of Neuroradiology**, [S.l.], , n.19, p.813–819, May, 1998.
- [JAC 92] JACK, C. R. et al. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. **Neurology**, [S.l.], v.42, p.183–188, 1992.
- [KES 91] KESSLAK, J. P.; NALCIOGLU, O.; COTMAN, C. W. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. **Neurology**, [S.l.], v.41, p.51–54, 1991.
- [KIL 93] KILLIANY, R. J. et al. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. **Arch Neurol**, [S.l.], v.50, p.949–954, 1993.
- [KIP 92] KIPPENHAN, J. S. et al. Evaluation of a neural-network classifier for PET scans of normal and Alzheimer's disease subjects. **Journal of Nuclear Medicine**, [S.l.], v.33, n.8, p.1459–1467, August, 1992.
- [KNO 01] KNOPMAN, D. S. et al. Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (an Evidence-based Review). **Neurology**, [S.l.], v.56, p.1143–1153, 2001.
- [LAA 95] LAAKSO, M.; SOININEN, H.; ET AL. The Interuncal Distance in Alzheimer Disease and Age-Associated Memory Impairment. **American Journal of Neuroradiology**, [S.l.], v.16, p.727–734, April, 1995.
- [LUC 05] LUCA, M. D. et al. Artificial neural networks allow the use of simultaneous measurements of Alzheimer disease markers for early detection of the disease. **Journal of Translational Medicine**, [S.l.], v.27, p.3:30, July, 2005.
- [MAY 86] MAY, M. L. et al. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer's type dementia. **Journal of Computer Assisted Tomography**, [S.l.], v.10, p.802–809, 1986.
- [MAZ 01] MAZZIOTTA, J. C.; ET AL. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). **Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B (Biological Sciences)**, [S.l.], v.356, n.1412, p.1293–1322, 2001.

- [MCK 84] MCKHANN, G. et al. Mental and clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, [S.l.], v.34, n.7, p.939–944, July, 1984.
- [PET 99] PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome", journal = "Archives of Neurology. [S.l.], v., n.56, p.303–308, 1999.
- [PET 01] PETERSEN, R. C. et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). **Neurology**, [S.l.], v.56, p.1133–1142, 2001.
- [PET 05] PETERSEN, R. C.; ET AL. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v., n.352, p.2379–2388, June, 2005.
- [PRI 94] PRITCHARD, W. S. et al. EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, [S.l.], v.91, n.2, p.118–130, August, 1994.
- [pro 05] **Progress Report on Alzheimer's Disease 2004-2005**. November, 2005. NIH Publication Number: 05-5724.
- [RUS 04] RUSINEK, H.; ET AL. Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. **Neurology**, [S.l.], v.63, n.12, p.2354–2359, 2004.
- [SEA 88] SEAB, J. P. et al. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. **Magn Reson Med**, [S.l.], v.8, p.200–208, 1988.
- [Sta 05] Disponível em <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>>. UCL Institute of Neurology. Statistical Parametric Mapping.
- [STO 04] STOECKEL, J.; FUNG, G. SVM Feature Selection for Classification of SPECT Images of Alzheimer's Disease using Spatial Information. In: **COMPUTER AIDED DIAGNOSIS & THERAPY SOLUTIONS**, 2004. ICDM 2005, 2004.
- [Stu 00] Disponível em <<http://www-ra.informatik.uni-tuebingen.de/SNNS/>>. Developed at University of Stuttgart, maintained at University of Tuebingen. Stuttgart Neural Network Simulator.
- [THA 00] Thacker, N. A. et al., editors. **Quantification of the severity and distribution of cerebral atrophy provides diagnostic information in dementing diseases**. Proc. MIUA, 2000.
- [THO 03] THOMPSON, P. M.; ET AL. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, [S.l.], v.23, n.3, p.994–1005, 2003.

- [TIE 96a] TIERNEY, M. C. et al. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. **Neurology**, [S.l.], v., n.46, p.149–154, 1996.
- [TIE 96b] TIERNEY, M. C. et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. **Neurology**, [S.l.], v., n.46, p.661–665, 1996.
- [vdP 05] VAN DE POL, L. A. et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S.l.], 2005.
- [wik] . Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/>.
- [wik 06] **Alzheimer's Disease**. Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/>.
- [WOO 98] WOODS, R. P. et al. Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. **Journal of Computer Assisted Tomography**, [S.l.], v.22, p.153–165, 1998.