

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FEI

SAMANTHA DE AZEVEDO CASTRO

**ANÁLISE MULTIMODAL DISCRIMINANTE DE MARCADORES PARA A DOENÇA
DE ALZHEIMER**

São Bernardo do Campo

2014

SAMANTHA DE AZEVEDO CASTRO

**ANÁLISE MULTIMODAL DISCRIMINANTE DE MARCADORES PARA A DOENÇA
DE ALZHEIMER**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro Universitário da FEI para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica, sob orientação do Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz.

São Bernardo do Campo

2014

Castro, Samantha de Azevedo

Análise multimodal discriminante de marcadores para a Doença de Alzheimer / Samantha de Azevedo Castro. São Bernardo do Campo, 2014.
64 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário da FEI.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz.

1. Doença de Alzheimer. 2. Análise multimodal discriminante. 3. Processamento de sinais. I. Thomaz, Carlos Eduardo, orient. II. Título.

CDU 681.32



Centro Universitário da **FEI**

APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÃO ATA DA BANCA JULGADORA

PGE-10

Programa de Mestrado de Engenharia Elétrica

Aluno: Samantha de Azevedo Castro

Matrícula: 112105-2

Título do Trabalho: Análise multimodal discriminante de marcadores para a doença de alzheimer.

Área de Concentração: Processamento de Sinais

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Data da realização da defesa: 21/03/2014

ORIGINAL ASSINADA

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

APROVADO ☒

REPROVADO ☐

São Bernardo do Campo, 21 de Março de 2014.

MEMBROS DA BANCA JULGADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

Ass.: _____

Prof.^a Dr.^a Neli Regina Siqueira Ortega

Ass.: _____

Prof. Dr. Paulo Sérgio Silva Rodrigues

Ass.: _____

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

ENDOSSO DO ORIENTADOR APÓS A INCLUSÃO DAS
RECOMENDAÇÕES DA BANCA EXAMINADORA

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação

Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz

A minha avó, que me motivou a
seguir essa linha de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz, obrigada pela confiança em mim depositada, pela oportunidade, e sobretudo pela paciência. Os ensinamentos adquiridos durante este trabalho certamente farão parte da minha vida pessoal e profissional e serão passados adiante.

Aos membros da banca Profa. Dra. Neli Ortega e Prof. Dr. Paulo Sérgio que disporem de seu tempo e conhecimento para analisar este trabalho. Obrigada pelos questionamentos, sugestões, elogios e críticas que contribuíram para aumentar a qualidade deste trabalho.

Aos professores da graduação Paulo Marcotti e Luciano Gaspar pelo incentivo para ingresso na carreira acadêmica. E a todos os professores e colegas da FEI por compartilharem seu conhecimento comigo, pelas horas de conversa e *insights* que certamente contribuíram para a elaboração deste trabalho e fizeram o percurso mais leve.

Aos amigos Vagner do Amaral e Vinicius Kamakura, obrigada pelo incentivo, disponibilidade e ajuda constantes.

À minha família, que contribuiu para a formação dos valores os quais me permitiram chegar até aqui.

Ao meu namorado, pelo apoio incondicional e por nunca me deixar duvidar da minha capacidade.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela bolsa concedida durante o curso.

Por fim, ao ADNI pela disponibilização da base de dados e a FM-USP, especialmente o Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho e o Luciano Sanchez, pela disponibilização do curso de SPM e pelas imagens de Ressonância Magnética pré-processadas e normalizadas. Sem esse material este trabalho não seria possível.

“There is a way to do it better – find it.”

Thomas A. Edison

RESUMO

A perda cognitiva na DA possui um avanço progressivo, não há cura e o diagnóstico definitivo é realizado apenas através de exame post-mortem. A necessidade de um diagnóstico mais preciso e precoce da doença é um grande desafio, tendo estimulado diversos pesquisadores das áreas de medicina e tecnologia da informação. Dentro deste contexto, este estudo propõe uma análise de diversos marcadores para a DA, com o objetivo de aumentar a acurácia de sistemas de predição baseados comumente em exames de imagem somente ou em um número muito limitado de marcadores. Mais especificamente, este trabalho analisa e combina informações por meio de um modelo multimodal baseado em classificação estatística (Máquinas de Vetores de Suporte) e fusão de dados de tipos distintos. Utilizando informações de imagem, genéticas, cognitivas e dados demográficos, totalizando 22 marcadores, e amostras selecionadas aleatoriamente de 30 indivíduos com DA e 36 controles obtidos de uma base de dados de referência internacional, foi possível prever com acurácia total de 72% uma amostra de 108 indivíduos com Transtorno Cognitivo Leve (TCL) que converteram ou não para DA. Entre os que converteram (58 indivíduos), foi possível prever essa conversão em 80% dos casos com até 3 anos de antecedência. Como o TCL é uma condição intermediária entre o envelhecimento normal do cérebro e a demência, tais resultados são promissores, uma vez que levam em consideração as diferenças entre os marcadores confirmadores e não confirmadores da doença, contextualizando de uma forma mais realista a dificuldade de predição antecipada desta doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Análise Multimodal Discriminante.

ABSTRACT

The cognitive impairment in AD has a progressive advance, there is no cure and the diagnosis is made only by postmortem examination. The need for an accurate and early diagnosis of this disease is a major challenge, spurring many researchers from medicine and information technology areas. Within this context, this study proposes an analysis of various markers for AD, aiming to increase the accuracy of prediction systems commonly based only on imaging or in a very limited number of markers. More specifically, this study analyzes and combines information through a multimodal model based on statistical classification (Support Vector Machines) and data fusion of different types. Using image information, genetic, cognitive and demographic data, totaling 22 markers, and randomly selected samples of 30 individuals with AD and 36 controls obtained from an international referenced database, was possible to predict with total accuracy 72% a sample of 108 individuals with Mild Cognitive Impairment (MCI) who converted to AD or not. Among those who converted (58 subjects), it was possible to predict this conversion in 80% of the cases with up to 3 years in advance. As MCI is an intermediate condition between normal brain aging and dementia, these results are promising, since they take into account differences between the markers confirming and not confirming the disease, contextualizing in a more realistic manner the difficulty of early prediction of this disease.

Alzheimer's Disease; Multimodal Discriminant Analysis.

LISTA DE TABELAS

1	Categorias e número de características no ADNI.	28
2	Desempenho do classificador para as diferentes características consideradas. . . .	29
3	Acompanhamento de indivíduos ADNI.	34
4	Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para classificação DA versus Controle.	47
5	Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para cada marcador classificado individualmente.	48
6	Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para o classificador com todos atributos (ALL), fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) e cada marcador classificado individualmente.	50

LISTA DE FIGURAS

1	Modelo hipotetico de evolução da DA. Fonte: Adaptado de (JUNIOR et al., 2010).	15
2	Hipocampo, responsável por formar e armazenar memórias - centro do aprendizado e linguagem. Fonte: Adaptado de Association (2014a).	18
3	Rede neural. Fonte: Adaptado de (ASSOCIATION, 2014a).	18
4	Estágio leve. Fonte: Adaptado de Association (2014b).	20
5	Estágio moderado. Fonte: Adaptado de Association (2014b).	20
6	Estágio severo. Fonte: Adaptado de Association (2014b).	21
7	Sistema fisiológico segundo Galeno. Fonte: Adaptado de Dunn (2003).	23
8	Atrofia cerebral evidente em um indivíduo com demência senil à direita, em comparação com um cérebro normal de mesma idade à esquerda. Fonte: Adaptado de Berchtold e Cotman (1998).	25
9	Desenho de Gaetano Perusini, um estudante de Alois Alzheimer, mostra neurônios em vários estágios de alteração neurofibrilar. Fonte: Adaptado de Berchtold e Cotman (1998).	26
10	Auguste D. em 18 de junho de 1902, na Instituição para Problemas Mentais III e para Epiléticos em Frankfurt. Fonte: Adaptado de Maurer et al. (2006).	27
11	Marcadores mais usados versus mais discriminantes em trabalhos multimodais de predição da DA. Fonte: Autor.	32
12	Conversão dos indivíduos TCL. Fonte: Autor.	35
13	Conversão dos indivíduos TCL por meses. Fonte: Autor.	35
14	Representação de neurônios saudáveis versus neurônios com depósitos de amiloide beta e emaranhados neurofibrilares, características etiológicas da DA. Fonte: Adaptado de (ASSOCIATION, 2014a).	38
15	Modelo de atribuição de pontos no ADAS. Fonte: Adaptado de (STUDY, 2007).	39
16	Modelo de formulário de aplicação do MMSE. Fonte: Adaptado de (BERTO-LUCCI et al., 1994).	40
17	Modelo de respostas ao teste <i>Clock Drawing</i> . Da esquerda para direita, na primeira fileira, os desenhos receberiam 5, 3 e 3 pontos. Da esquerda pra direita, na segunda fileira, os desenhos receberiam 3 e 0 pontos. Fonte: Adaptado de (ADNI, 2012).	41
18	Modelo de teste Digit Span. Fonte: Adaptado de (KIM et al., 2008).	42
19	Dois classificadores lineares em um espaço univariado. Fonte: Adaptado de (WEBB, 2003).	45
20	Arquitetura paralela de classificadores, considerando a combinação de 22 atributos. Fonte: Adaptado de (WEBB, 2003).	45

21	[Matriz de correlação entre 26 marcadores para a DA, onde a cor vermelho representa correlação diretamente proporcional e a cor azul representa correlação inversamente proporcional.] 1. Idade; 2. Peso; 3. MLDA; 4.MMSE; 5. t-tau (CSF); 6. Abeta42 (CSF); 7. p-tau181 (CSF); 8. CDR; 9. ADAS;10. ADAS Modificado; 11. Apoe Alelo 1; 12. Apoe Alelo 2; 13. FAQ; 14. Logical Memory (NB); 15. Clock Drawing (NB); 16. Verbal Learning Test 1(NB); 17. Verbal Learning Test 2 (NB); 18. Verbal Learning Test 3 (NB); 19.Verbal Learning Test 4 (NB); 20. Verbal Learning Test 5 (NB); 21. Verbal Learning Test 6 (NB); 22. List B (NB); 23. Digit Span (NB); 24. Category Fluency Animals (NB); 25. Category Fluency Vegetables (NB); 26. Logical Memory Delayed (NB). Fonte: Autor.	46
22	Comparativo de conversão entre o classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX). Fonte: Autor.	51
23	Comparativo de resultados entre o classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) separada por meses de conversão. Fonte: Autor.	52
24	Gráfico cumulativo dos resultados de acurácia para o classificador com todos marcadores (ALL) e a fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX). Fonte: Autor.	53
25	Definição de verdadeiros e falsos positivos e negativos. Fonte: Adaptado de (FITZPATRICK; SONKA, 2004)	63

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Motivação	14
1.2 Objetivo	16
1.3 Organização do Trabalho	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 A Doença de Alzheimer	17
2.1.1 O cérebro e a Doença de Alzheimer	17
2.1.2 Estágios	19
2.2 Um pouco de história	22
2.3 Estudos multimodais recentes	27
2.4 Contextualização	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 ADNI	33
3.1.1 Breve descrição / Acompanhamento de indivíduos	33
3.1.2 Amostra de dados	34
3.2 Marcadores	36
3.2.1 Exames de imagem e índice MLDA	36
3.2.1.1 Pré processamento	37
3.2.1.2 Índice de imagem MLDA	37
3.2.2 Marcadores genéticos	38
3.2.3 Exames cognitivos	39
3.2.4 Dados demográficos	43
3.3 Análise e Classificação	43
3.3.1 Matriz de correlação	43
3.3.2 Classificador SVM	44
3.3.3 Fusão de SVMs	44
4 RESULTADOS	46
4.1 Correlação entre marcadores	46
4.2 Classificação	47
4.3 Predição	49
5 CONCLUSÃO	53
5.1 Trabalhos futuros	54

REFERÊNCIAS 55

APÊNDICE A – Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA) . . . 59

APÊNDICE B – Acurácia, Sensibilidade e Especificidade 62

1 INTRODUÇÃO

Um cérebro humano adulto possui cerca de 100 bilhões de células nervosas, chamadas de neurônios, e cada uma dessas células se conecta com muitas outras formando uma rede de comunicação. Grupos específicos de neurônios em regiões distintas do cérebro são responsáveis por diferentes funções. Quando células nervosas dessas regiões sofrem dano não é possível exercer a função cerebral correspondente de forma apropriada, gerando um quadro de demência. Demência é um termo amplo que inclui a perda ou redução progressiva das capacidades cognitivas a ponto de prejudicar a autonomia do indivíduo (ASSOCIATION, 2012).

Na Doença de Alzheimer (DA), forma mais comum de demência, ocorre a perda da sinapse e degeneração neural devido ao acúmulo de placas de β -amilóide e emaranhados neurofibrilares compostos de amilóide tau no cérebro (WEINER et al., 2012). A condição chamada de Transtorno Cognitivo Leve (TCL), um estágio intermediário entre o envelhecimento habitual do cérebro e a demência, possui comprometimento cognitivo maior que o envelhecimento natural e menor que a DA e alta taxa de conversão para a DA (FERNANDES et al., 2012). A região do cérebro chamada hipocampo é o centro do aprendizado e da memória e, normalmente, essas células são as primeiras a serem danificadas. Por isso, perda de memória é um dos primeiros sintomas dessa doença (ASSOCIATION, 2012).

A primeira paciente diagnosticada com a DA data de 1907, no entanto há menções muito mais antigas no que diz respeito aos sintomas dessa doença. Em pouco mais de um século, embora tenhamos muito mais informações, vários dos mecanismos responsáveis pela forma mais comum de demência atualmente não foram descobertos, impossibilitando um diagnóstico com a antecedência necessária para intervenção por meio de medidas clínicas efetivas.

A perda cognitiva na DA possui um avanço progressivo, não há cura e o diagnóstico definitivo é realizado apenas através de exame *post-mortem* (THAL; BRAAK, 2005). A necessidade de um diagnóstico mais preciso e precoce da doença é um grande desafio, tendo estimulado diversos pesquisadores das áreas de medicina e tecnologia da informação. Por exemplo, trabalhos recentes multidisciplinares sobre classificadores de padrões com base em exames de imagem têm sido utilizados para prever a conversão de indivíduos com TCL para a DA com bons resultados (JACK et al., 1999) (FAN et al., 2008) (DAVATZIKOS et al., 2008) (FERNANDES et al., 2012).

1.1 Motivação

A DA corresponde a 50-80% dos casos diagnosticados de demência nos Estados Unidos e histórico familiar, grau de instrução e idade estão entre os principais fatores que devem ser

observados quanto à probabilidade de desenvolvimento dessa doença (ASSOCIATION, 2012). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 2001 a 2011 o número de brasileiros com 60 anos ou mais passou de 15,5 milhões para 23,5 milhões - um aumento de 55%. No Brasil não há estatísticas oficiais sobre a DA, mas estima-se que 6% da população idosa do país sofra dessa doença (SAUDE, 2012).

De acordo com o relatório World Alzheimer 2010 (WIMO; PRINCE, 2010), estima-se que há 35,6 milhões de pessoas vivendo com demência no mundo e espera-se que o número de incidência da DA dobre nos próximos 20 anos. Fatores como melhor qualidade de vida e grau de instrução são responsáveis pelo aumento dos casos, pois aumentam a expectativa de vida (WEINER et al., 2012).

Desde a primeira referência sobre esse tipo complexo de demência, há pouco mais de um século atrás, não há conhecimento de um tratamento que reduza a progressão da doença, tal como todos os mecanismos biológicos responsáveis pelo seu desenvolvimento. Portanto, há uma necessidade de encontrar (bio)marcadores que possam tanto predizer a doença, quanto medir a eficácia de possíveis novos tratamentos (WEINER et al., 2012).

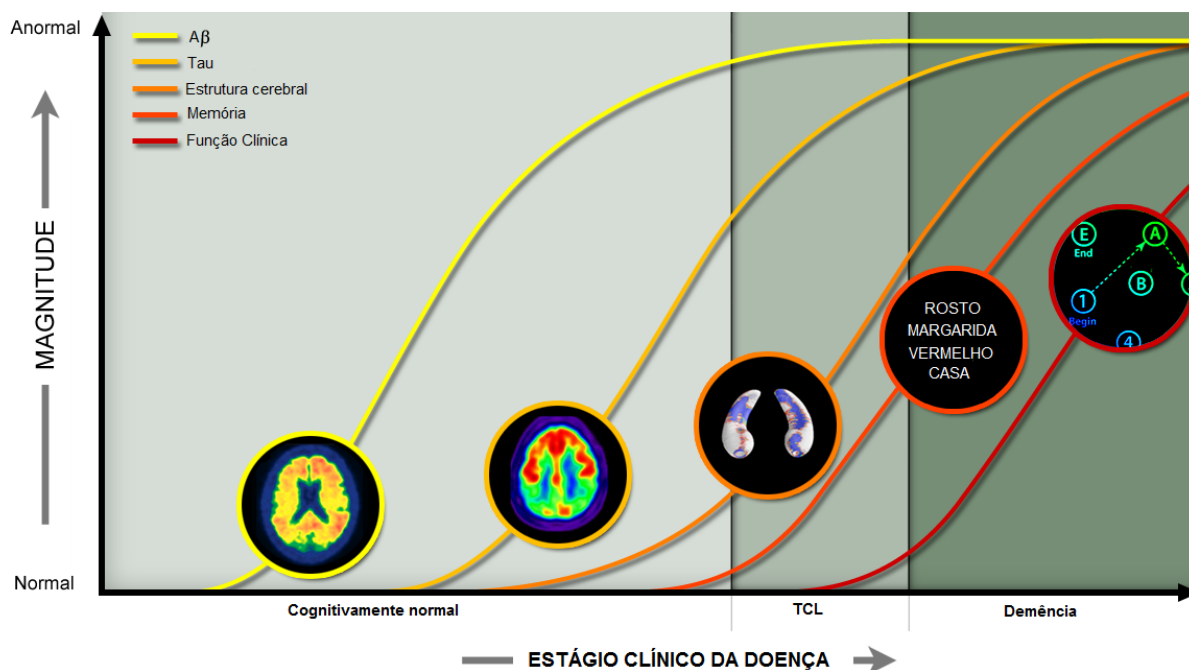


Figura 1 – Modelo hipotético de evolução da DA.
Fonte: Adaptado de (JUNIOR et al., 2010).

O estudo realizado por Junior et al. (2010) apresenta um modelo hipotético de desenvolvimento de Alzheimer, onde evidências apóiam que o início da DA ocorre quando o indivíduo está cognitivamente normal e está relacionado com o processamento anormal da proteína amiloide beta, levando à formação de placas de abeta no cérebro. Após um período de latência, a disfunção neuronal e a neurodegeneração se iniciam e podem ser medidas via líquido cérebro espinal (CSF) e ressonância magnética estrutural. Este modelo, apresentado na Figura 1, relaciona os principais estágios da DA e os marcadores ligados a cada estágio e seus sinto-

mas. Percebe-se que determinados marcadores, tais como abeta e tau, são mais preditivos do que outros, embora a confirmação de demência somente seja possível quando todos atingem magnitude diferente de zero.

Avanços recentes como a descoberta do gatilho molecular que dá início ao processo degenerativo no cérebro (COHEN et al., 2013) e resultados promissores em testes com a técnica de estimulação cerebral profunda em indivíduos com a DA (BIBLE, 2012) (LAXTON et al., 2010) (STONE et al., 2011) reforçam a necessidade de trabalhos que objetivem o diagnóstico precoce da doença, permitindo assim o desenvolvimento de tratamentos que diminuam a velocidade de agravamento, gerando mais qualidade de vida aos indivíduos com DA.

1.2 Objetivo

Dentro do contexto descrito, a dissertação de mestrado em questão propõe uma análise de diversos marcadores para a DA, com o objetivo de aumentar a acurácia de sistemas de predição baseados comumente em exames de imagem somente (SILVER; MONTANA; NICHOLS, 2011; MISRA; FAN; DAVATZIKOS, 2009; FILIPOVYCH; DAVATZIKOS, 2011) ou em um número muito limitado de marcadores (KOHANNIM et al., 2010; LEMOINE; RAYBURN; BENTON, 2010; CUINGNET et al., 2011; GILS et al., 2010). Mais especificamente, esse trabalho analisa e combina informações genéticas com diferenças principalmente anatômicas e cognitivas, descritas, respectivamente, por exames de imagem e clínicos, por meio de um modelo multimodal baseado em classificação estatística e fusão de dados de tipos distintos.

1.3 Organização do Trabalho

Este trabalho é composto por 5 capítulos. No capítulo 2, apresenta-se uma introdução à DA, seguida de uma breve revisão bibliográfica em ordem cronológica, estudos recentes na área e uma contextualização sobre suas contribuições. No capítulo 3, são discutidos os marcadores utilizados neste estudo, bem como os métodos de análise e classificação empregados. Os resultados obtidos estão relacionados no capítulo 4. E, por fim, no capítulo 5 está presente a conclusão e possibilidades de trabalhos futuros.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Doença de Alzheimer

2.1.1 O cérebro e a Doença de Alzheimer

O cérebro, o órgão mais complexo do corpo humano, possui 3 partes principais: o cérebro, o cerebelo e o tronco cerebral. O cérebro preenche a maior parte do crânio, controla os movimentos e está envolvido na lembrança, resolução de problemas, pensamento e sentimento. O cerebelo fica na parte de trás da cabeça, embaixo do cérebro e controla coordenação e equilíbrio. O tronco cerebral fica abaixo do cérebro e na frente do cerebelo, conecta o cérebro à medula espinhal e controla funções automáticas como respiração e frequência cardíaca (ASSOCIATION, 2014a).

A superfície enrugada do cérebro é uma camada externa chamada córtex. Essa é uma região especializada do cérebro que é fortemente ligada a algumas funções determinadas como interpretar sensações, cheiros e sons, gerar pensamentos, controlar movimentos voluntários, formar e armazenar memórias, resolver problemas e fazer planos (ASSOCIATION, 2014a). A Figura 2 destaca o hipocampo, região do cortex com papel fundamental na formação e armazenamento de memórias.



Figura 2 – Hipocampo, responsável por formar e armazenar memórias - centro do aprendizado e linguagem.
Fonte: Adaptado de Association (2014a).

O verdadeiro trabalho no cérebro ocorre nas pequenas células individuais, chamadas de neurônios. Um cérebro adulto possui cerca de 100 bilhões de neurônios, com ramificações que se conectam com mais de 100 trilhões de pontos, formando uma rede neural. ilustrada na Figura 3. Os neurônios conectam-se uns aos outros através de sinapses e pulsos elétricos, que viajam na rede neural formando a base de memórias, pensamentos e sentimentos. A conexão entre esses neurônios desencadeia a liberação de substâncias químicas chamadas neurotransmissores. Estes viajam através da sinapse também, carregando a informação para os outros neurônios (ASSOCIATION, 2014a).



Figura 3 – Rede neural.
Fonte: Adaptado de (ASSOCIATION, 2014a).

Na DA a comunicação entre os neurônios é prejudicada, ocasionando morte de neurônios e perda de tecido cerebral. O córtex encolhe, afetando o pensamento, planejamento e memória. Este encolhimento é especialmente grave na região do córtex chamada hipocampo, que desempenha um papel fundamental na formação de novas memórias, especialmente a mais recente (ASSOCIATION, 2014a).

No exame *post-mortem* de um cérebro diagnosticado com DA é possível visualizar muito menos células nervosas do que em um cérebro saudável da mesma idade, placas anormais de proteínas (amilóide beta) e emaranhados fibrilares compostos de fios torcidos de outra proteína (proteína tau) (ASSOCIATION, 2014a). No entanto, a progressão da DA varia muito. Pessoas com DA vivem uma média de 8 anos, mas algumas pessoas podem sobreviver até 20 anos. Esses números dependem da idade no momento do diagnóstico, em que fase da DA se ocorreu o diagnóstico e a existência de outros problemas de saúde (ASSOCIATION, 2014b).

2.1.2 Estágios

O Alzheimer's Association evidencia 7 fases da DA, baseadas no sistema desenvolvido pelo Dr. Barry Reinsberg - diretor clínico do Centro de Pesquisa de Envelhecimento e Demência da Universidade de Medicina de Nova Iorque (ASSOCIATION, 2014b). Este sistema se inicia com o indivíduo cognitivamente normal e termina com enrijecimento dos músculos. Nem todos indivíduos com DA apresentam todas as fases (ou estágios) sintomáticas na mesma ordem e as fases podem se sobrepor (ASSOCIATION, 2014b).

No estágio inicial da DA as mudanças podem ocorrer durante 20 anos (ou mais) antes do diagnóstico, o estágio moderado normalmente dura entre 2 e 10 anos e o estágio severo persiste por 1 e até 5 anos (ASSOCIATION, 2014b). São eles, mais detalhadamente:

Estágio 1 - Sem comprometimento (funcionamento normal).

O indivíduo não tem problemas de memória. Avaliação médica não mostra nenhuma evidência de sintomas de demência (ASSOCIATION, 2014b).

Estágio 2 - Declínio cognitivo muito leve (mudanças de envelhecimento normal ou primeiros sinais da DA).

O indivíduo pode sentir lapsos de memória, como esquecimento da localização de objetos do dia a dia e palavras familiares. No entanto, sintomas de demência não podem ser detectados durante um exame médico disponível atualmente (ASSOCIATION, 2014b).

Estágio 3 - Declínio cognitivo leve (estágio inicial da DA pode ser diagnosticado em apenas alguns indivíduos).

Familiares, amigos e colegas de trabalho começam a notar dificuldades. Durante um exame médico é possível detectar problemas de memória e concentração (ASSOCIATION, 2014b). As principais dificuldades incluem:



Figura 4 – Estágio leve.
Fonte: Adaptado de Association (2014b).

- a) Problemas com palavras ou nomes certos;
- b) Dificuldade para lembrar nomes quando apresentado a novas pessoas;
- c) Dificuldades visíveis para realizar tarefas no trabalho ou em ambientes sociais, esquecendo material que acabou de ler;
- d) Perda de objeto valioso;
- e) Aumento de problemas relacionados a planejamento e organização de tarefas.

A Figura 4 mostra as principais regiões do cérebro no estágio inicial da DA.

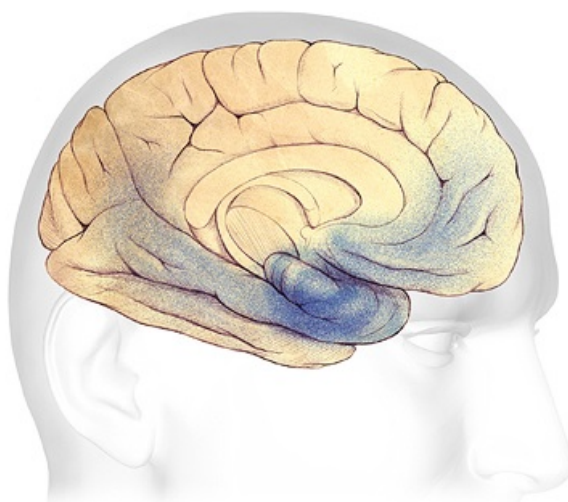


Figura 5 – Estágio moderado.
Fonte: Adaptado de Association (2014b).

Estágio 4 - Declínio cognitivo moderado (estágio inicial ou precoce da Doença de Alzheimer).

Nesse estágio, uma entrevista médica deve ser capaz de identificar sintomas em diversas áreas (ASSOCIATION, 2014b), representadas na Figura 5, como:

- a) Esquecimento de eventos recentes;
- b) Diminuição da capacidade de realizar calculos mentais desafiadores;
- c) Maior dificuldade em realizar tarefas complexas, como planejar um jantar ou pagar contas;
- d) Esquecimento da própria história pessoal;
- e) Mau humor ou afastamento em situações social ou mentalmente desafiadoras.

Estágio 5 - Declínio cognitivo moderadamente severo (estágio moderado ou intermediário da DA).

Falhas de memória e pensamento são notadas e, o indivíduo começa a precisar de ajuda nas tarefas do dia a dia (ASSOCIATION, 2014b). Nesse estágio, aqueles com DA devem apresentar os seguintes sintomas:

- a) Dificuldade para lembrar o próprio endereço ou telefone;
- b) Confusão sobre onde está ou que dia é hoje;
- c) Problemas com atividades aritméticas e mentais menos desafiadoras;
- d) Necessidade de ajuda para escolher a roupa apropriada para o clima ou ocasião;
- e) Ainda recorda detalhes sobre si mesmo e sobre sua família;
- f) Não necessidade de ajuda para comer ou utilizar o banheiro.

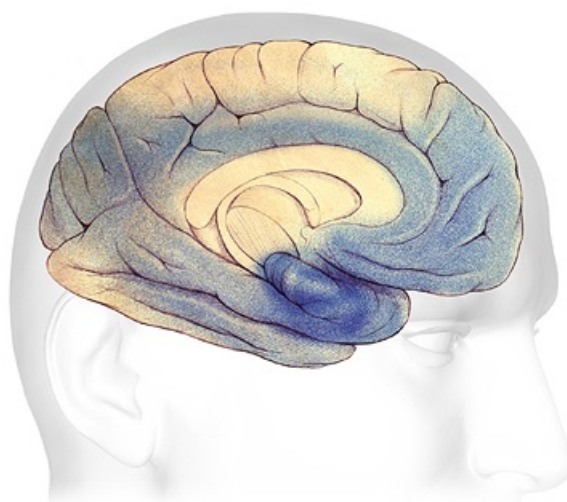


Figura 6 – Estágio severo.
Fonte: Adaptado de Association (2014b).

Estágio 6 - Declínio cognitivo severo (estágio moderadamente severo ou intermediário da DA).

Problemas de memória continuam a piorar, mudanças de personalidade se tornam mais frequentes e o indivíduo necessita de ajuda com as atividades do dia a dia. A Figura 6 ilustra as regiões mais afetadas (ASSOCIATION, 2014b). Neste estágio pode ocorrer:

- a) Esquecimento de experiências recentes;
- b) Lembrança do próprio nome e dificuldade de lembrar a história pessoal;
- c) Distinção de rostos de desconhecidos e conhecidos, mas tem dificuldade pra lembrar o nome de um ente próximo;
- d) Necessidade de ajuda para se vestir adequadamente;
- e) Grandes alterações nos padrões de sono;
- f) Necessidade de ajuda para ir ao banheiro;
- g) Alterações de personalidade e comportamento, incluindo desconfiança e delírios ou comportamento compulsivo;
- h) Tendência a se perder em locais antes conhecidos.

Estágio 7 - Declínio cognitivo muito severo (estágio severo ou último estágio da DA).

No último estágio da DA, os indivíduos perdem a capacidade de manter uma conversação e, eventualmente, de controlar os próprios movimentos. Nesse estágio, os indivíduos necessitam de ajuda com os cuidados pessoais, como comer ou utilizar o banheiro e ainda podem falar palavras ou frases. Também pode haver a perda da capacidade de sorrir e sentar sem ajuda. Os reflexos se tornam anormais, ocorre o enrijecimento de músculos e incapacidade de engolir alimentos (ASSOCIATION, 2014b).

2.2 Um pouco de história

Embora o primeiro texto conhecido referenciando a demência hoje conhecida como Doença de Alzheimer tenha sido publicado em 1907, por Alois Alzheimer (ALZHEIMER, 1907), relatos da época greco-romana já demonstravam diminuição contínua das funções cognitivas em alguns idosos.

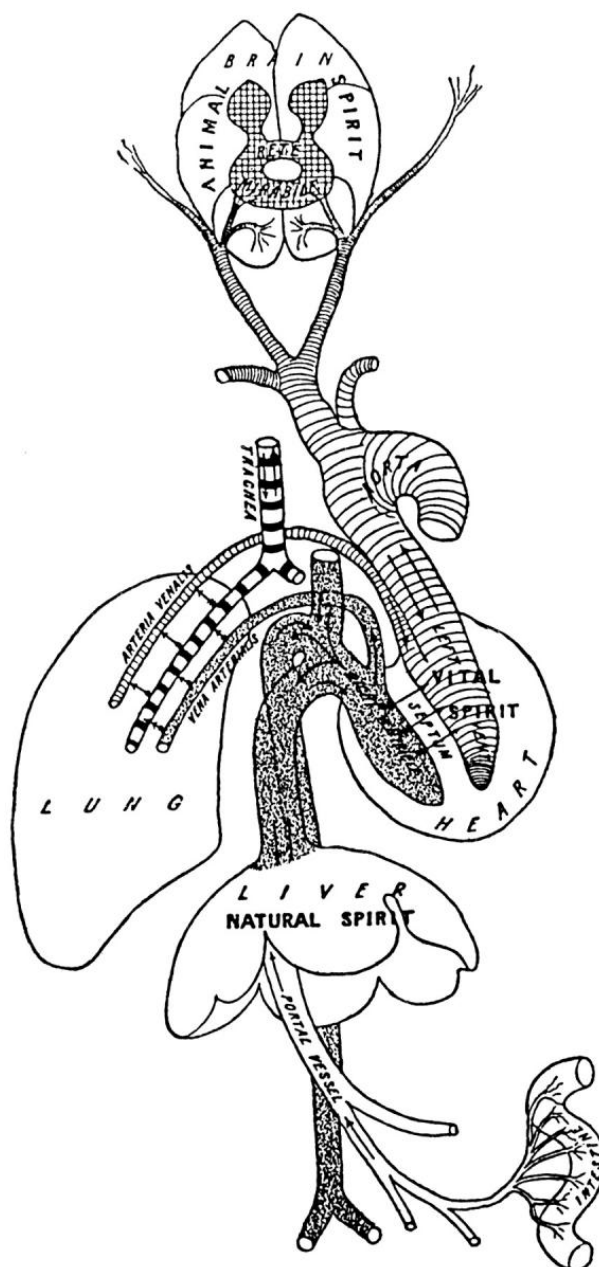


Figura 7 – Sistema fisiológico segundo Galeno.
Fonte: Adaptado de Dunn (2003).

Pitágoras [571 a.C. - 497 a.C.] (JAMESON, 1811), Hipócrates [460 a.C. - 370 a.C.] (COXE et al., 1846), considerado pai da Medicina, Platão [427 a.C. - 347 a.C.] e Aristóteles [384 a.C. - 322 a.C.] (BERCHTOLD; COTMAN, 1998) notaram a deterioração das faculdades mentais em pessoas com idade avançada. No entanto, impunham esse declínio como inevitável consequência do envelhecimento. Cícero [106 a.C. - 43 a.C.] observou que essa debilidade senil, também chamada de delírio ou loucura, não acomete todas as pessoas com idade avançada e sugeriu que uma vida mentalmente ativa poderia prevenir, ou ao menos postergar, essa debilidade (CICERO, 1923). Cláudio Galeno [130 d.C. - 200 d.C.] classificou demência em pessoas de idade avançada como uma doença mental e, a partir daí, foram dados os primeiros passos no que diz respeito à classificação de demência (COXE et al., 1846). A Figura 7 mostra

o sistema fisiológico segundo Galeno. Contudo, o diagnóstico de demência senil descrito pelos físicos e filósofos greco-romanos inclui uma série de desordens como deficiência de vitaminas, derrame cerebral, depressão, infecção, dentre outras e, o termo demência senil tem tido seu significado alterado ao longo dos séculos, à medida que a capacidade de diagnóstico médico avança (BERCHTOLD; COTMAN, 1998).

Após as descobertas de Cláudio Galeno e até o século XVI o tema permaneceu praticamente estagnado em consequência do declínio e queda do império romano e posteriormente devido a restrições impostas pela igreja. No único progresso notável da época, Roger Bacon [1214-1294] escreveu um trabalho intitulado “Métodos de Prevenção do Aparecimento da Senilidade” (Methods of Preventing the Appearance of Senility) (TORACK, 1983), no qual identifica o cérebro como fonte das funções intelectuais, teoria originalmente apresentada no século VI a.C. pelo físico e anatomista Alcmeão, contrariando a teoria de Aristóteles de que o coração seria fonte da vida e inteligência humana (BERCHTOLD; COTMAN, 1998). Como fato inusitado da época, William Shakespeare [1564 –1616] fez distinções claras entre demência senil e “demência simples” em seus personagens, além de comentar alterações cognitivas e afetivas que acompanham a demência senil, à frente da literatura médica do período (SHAKESPEARE, 2001). Em 1583, Barrough publicou as principais divisões das desordens cognitivas conhecidas naquela época, baseado na classificação elaborada por Cláudio Galeno. Foram feitas distinções entre frenesi, obsessão, letargia, melancolia, coma, catatonia, apoplexia, epilepsia e perda de memória, subdividida em perda de memória simples e perda da sanidade, além de enfatizar anormalidades no cérebro como fonte desses distúrbios. Após a dissecação humana tornar-se aceita, iniciou-se uma busca por mudanças físicas no cérebro relacionadas com desordens mentais. Em 1684, Thomas Willis realizou uma classificação precisa de causas de demência baseada no seu conhecimento clínico e anatômico. Foram elas: fatores congênitos, idade, ferimento na cabeça, abuso de álcool e drogas, doença e epilepsia prolongada (BERRIOS, 1987).

Matthew Baillie [1761–1823] foi provavelmente o primeiro médico a notar que o cérebro de pessoas com demência em idade avançada apresentava ventrículos de tamanho aumentado, cheios de água e com consistência consideravelmente mais firme que a de pessoas normais. Contudo, Baillie não reconheceu esses fatores como sinais de atrofia (BERRIOS, 2000). A Figura 8 demonstra evidente atrofia cerebral em um indivíduo com demência senil à direita, em comparação com um cérebro normal da mesma idade à esquerda.

Demência senil foi reconhecida pela primeira vez como caso clínico e definida como queda da percepção e memória na idade avançada em 1776 (CULLEN, 1784), por William Cullen [1710-1790].



Figura 8 – Atrofia cerebral evidente em um indivíduo com demência senil à direita, em comparação com um cérebro normal de mesma idade à esquerda.

Fonte: Adaptado de Berchtold e Cotman (1998).

Não houve nenhum progresso radical desde o período greco-romano até o século XIX no que diz respeito à conceitualização de demência. E, somente em 1860, tornou-se a haver interesse pela diminuição no peso do cérebro (BERRIOS, 2000). No entanto, somente em 1864 essa diminuição do peso foi adotada como atrofia e teve sua primeira descrição no trabalho de Samuel Wilks (WILKS, 1864). A partir dessa definição, atrofia cerebral se tornou constante na definição patológica de demência (BERCHTOLD; COTMAN, 1998).

Em 1907, Alois Alzheimer descreveu uma nova patologia do cérebro. Sua paciente Auguste D., cuja foto está descrita na Figura 10, faleceu alguns anos após a internação na Instituição para Problemas Mentais III e para Epilépticos em Frankfurt, na qual trabalhava. Foi notado um rápido decaimento da memória, desorientação no tempo e espaço, dificuldade em reter informações, sintomas de uma demência não usual.



Figura 9 – Desenho de Gaetano Perusini, um estudante de Alois Alzheimer, mostra neurônios em vários estágios de alteração neurofibrilar.

Fonte: Adaptado de Berchtold e Cotman (1998).

No exame *post mortem* desta paciente, Alzheimer notou um emaranhado particular de fibrilas, degeneração neural e depósito de uma substância particular no cortex, e comentou que:

“There are without any doubt many more psychic illnesses than listed in our textbooks. In some of these instances a later histological examination will subsequently reveal peculiarities of the specific case” (ALZHEIMER, 1907).

A Figura 9 mostra neurônios em vários estágios de alteração neurofibrilar, desenhado por Gaetano Perusini, estudante de Alois Alzheimer.

Nos anos seguintes à descrição publicada por Alzheimer, casos similares foram citados na literatura médica. Outros médicos (BERRIOS, 2004) começaram a considerar que a condição descrita por Alois Alzheimer era, certamente, uma doença nova e relatórios distintos da época já referenciavam a condição dos pacientes como “doença de Alzheimer” (BERCHTOLD; COTMAN, 1998), denominação ainda corrente nos dias atuais.



Figura 10 – Auguste D. em 18 de junho de 1902, na Instituição para Problemas Mentais III e para Epilépticos em Frankfurt. Fonte: Adaptado de Maurer et al. (2006).

2.3 Estudos multimodais recentes

No estudo realizado por Vemuri et al. (2009) foram avaliados 399 indivíduos, 109 controles, 192 TCL e 98 DA da base ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) com o objetivo de correlacionar o resultado de classificadores utilizando informação de imagem clínicas com resultados de exames cognitivos e dados demográficos. Foi utilizado o método de amostragem “*bootstrap resampling*” para estimar a diferença no modelo univariado AUROC (“Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve”) para os vários preditores. Não foi encontrada uma correlação significativa entre os marcadores de fluido cerebrospinal (CSF) e os testes cognitivos em nenhum dos 3 grupos analisados. No entanto, um determinado índice

denominado STAND (“Structural Abnormality Index”) mostrou-se correlacionado com alguns exames cognitivos nos grupos TCL e DA ($p \leq 0,01$). O índice STAND também mostrou-se mais preditivo que os marcadores CSF tanto se utilizado sozinho quanto no modelo multimodal.

Mark van Gils et al. (2010) apresentaram um trabalho com o objetivo de encontrar a melhor combinação de marcadores para diagnóstico da DA a partir de dados heterogêneos. Foram coletados dados de 821 pacientes das bases de dados ADNI e Kuopio L-MCI, dos quais 229 são controles, 402 TCL divididos em progressivo (pTCL) e estável (sTCL) e 281 DA. Foram utilizados exames e dados de acompanhamento de 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses dos pacientes e o conjunto de dados para análise foi composto por exames de Ressonância Magnética (RM), FDG-PET, marcadores e informações clínicas (1). Um conjunto de 50 Support Vector Machines (SVMs) foi empregado e, utilizando as 50 melhores características classificatórias, de acordo com critérios tais como mínima redundância-máxima relevância, os classificadores foram treinados com 75% e testados com 25% da base de dados. Como resultado, apresentado na Figura 2, o classificador AD versus pTCL alcançou 84% de acurácia e, após adicionar mais características obteve-se 94%. O mesmo ocorre na classificação DA versus sTCL e pTCL versus sTCL, onde a acurácia passou de 93 a 99% e 81 a 87% com a adição de mais características, respectivamente. É importante salientar que não foi observado um aumento na porcentagem de acerto após o acréscimo de aproximadamente 10 características. Nas categorias DA, pTCL e sTCL versus controle obtiveram-se 100% de acurácia.

Tabela 1 – Categorias e número de características no ADNI.

Categorias e números de atributos na base de dados ADNI	
Informação demográfica (demographic information)	16
Histórico médico (medical history)	19
Resumo de diagnóstico (diagnostic summary)	28
Diagnóstico e lista de sintomas (diagnosis and symptoms checklist)	28
Alterações (baseline changes)	16
Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (Alzheimer Disease Assessment Scale – ADAS)	23
ApoE	3
Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating – CDR)	7
Fluido cérebro-espinhal (Cerebrospinal fluid – CSF)	4
Questionário de Avaliação Funcional (Function Assessment Questionnaire – FAQ)	11
Escala de Depressão Geriátrica (Geriatric Depression Scale – GDS)	17
Hachinski Modificado (Modified Hachinski – MH)	17
Mini Exame do Estado Mental (Mini-Mental State Exam – MMSE)	31
Ressonância Magnética	136
Testes Moleculares	93
Bateria de Testes Neuropsicológicos (NB)	46
Inventário de Questionário Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire – NIQ)	1
Tomografia – PET	9

Fonte: Adaptado de Gils et al. (2010).

Tabela 2 – Desempenho do classificador para as diferentes características consideradas.

Classificação	Características de uma única categoria	Categorias combinadas	Característica mais importante da categoria
DA vs. P-TCL	84%	94%	CDR
DA vs. S-TCL	93%	99%	MMSE
DA vs. Controles	100%	100%	CDR, NB
P-TCL vs. S-TCL	81%	87%	NB
P-TCL vs. Controles	100%	100%	CDR
S-TCL vs. Controles	100%	100%	CDR

Fonte: Adaptado de Gils et al. (2010).

Kohannim et al. (2010) utilizaram uma SVM com um algoritmo que combina imagem e outros marcadores para classificar 158 ADs, 366 TCLs e 213 controles, totalizando 737 indivíduos. Foram consideradas informações de volume do hipocampo, ventrículos e medida de atrofia dos lóbulos temporais com base em exame de RM, marcadores CSF t-tau, p-tau e $a\beta 42$, genótipo ApoE, Índice de Massa Corporal (IMC), idade e sexo. O estudo teve como objetivo a avaliação de uma abordagem multimodal para predição do declínio cognitivo em indivíduos com TCL. As amostras foram inseridas randomicamente dentro dos grupos de testes. As medidas de RM utilizadas foram os atributos mais discriminantes para a separação entre DA e controles, com acurácia de 82%. PET e $a\beta 42$ foram os marcadores mais relevantes na separação de TCLs e controles, com acurácia de 70% e, por fim, utilizando todos os marcadores em conjunto, foi possível selecionar um terço dos indivíduos com maior probabilidade de declínio cognitivo.

O estudo elaborado por Ewers et al. (2010) teve como objetivo prever a conversão de TCL para DA, baseado em marcadores e exames neuropsicológicos. Foram utilizados os marcadores RM como marcador estrutural do cérebro, CSF como marcador genético e ADAS, MMSE e AVLT como exames neuropsicológicos. Foram selecionados aleatoriamente 397 indivíduos TCL, 193 DA e 229 controles da base de dados ADNI. Todos os marcadores foram avaliados estatisticamente. Uma combinação de t-tau, $a\beta$ e RM ou testes neuropsicológicos apresentaram a melhor acurácia, 64%. No entanto, surpreendentemente, modelos apresentando somente 1 atributo mostraram-se comparáveis aos modelos multimodais. O cortex entorrinal (RM) utilizado sozinho, por exemplo, obteve acurácia de 68%.

Walhovd et al. (2010) teve como propósito analisar estatisticamente marcadores para a DA que possam ser complementares para o diagnóstico e prognóstico da doença. Foram avaliados resultados de RM, PET e CSF para 42 controles, 73 TCLs e 38 DAs; e exames de acompanhamento por 2 anos de 36 controles, 51 TCLs e 25 DAs. Utilizando regressões e análise de correlação entre os marcadores, no modelo final, obteve-se a acurácia de 88% na classificação entre TCLs e DAs com os marcadores de RM, t-tau e $a\beta$. Os valores de acurácia

obtidos na análise multimodal foram muito próximos dos valores obtidos somente com imagens de RM.

Há três anos atrás, Gomar et al. (2011) analisaram 116 TCLs que converteram pra DA e 204 TCLs que não converteram pra DA num período de 2 anos e retirados da base de dados ADNI e informações de RM, CSF, ApoE e exames cognitivos, que totalizaram 25 variáveis, com o objetivo de investigar quais seriam os principais marcadores para predição da conversão de TCL para DA. Foram realizadas análises estatísticas como média, variância e teste t para comparações entre os marcadores, seguido do modelo de regressão logística. O índice cognitivo FAQ foi o principal responsável, aproximadamente 50% pela da variância preditiva de conversão para DA.

Em outro trabalho publicado recentemente, Davatzikos et al. (2011) utilizaram imagens de RM e marcadores CSF para prever a conversão para DA de 239 indivíduos com TCL do ADNI. Foi realizada um cálculo do índice SPARE-AD (“Spatial Pattern of Abnormalities for Recognition of Early AD”) nas imagens de RM e um classificador de padrões SVM foi utilizado para prever a conversão, combinando RM e CSF. O melhor índice de classificação de indivíduos que converteram para DA foi obtido utilizando somente o índice SPARE-AD, com 94,7%, seguido de p-tau/abeta com 89,5%.

Num estudo mais recente, Katherine R. Gray et al. (2012) selecionaram 147 indivíduos, dentre os quais são 37 DA, 75 TCL subdivididos em TCL estável e TCL progressivo, e 35 controles, a fim de propor um sistema multimodal para classificação da DA, baseado em volumes de RM, intensidade do voxel em PET e marcadores CSF e ApoE. Das imagens de ressonância magnética foram extraídos volumes de 83 regiões anatômicas do cérebro e os exames de PET foram convertidos em uma imagem estática e alinhados às imagens de RM. Classificadores baseados em árvore de decisão foram aplicados a cada uma das características separadamente, a fim de obter o valor classificatório individual e derivar as similaridades para aprendizado múltiplo. Para os experimentos, utilizou-se de 75% dos dados para treinamento e 25% para teste. As características foram divididas em 4 grupos: RM, PET, CSF e dados genéticos, e 3 pares de diagnóstico: AD versus controles, TCL versus controles e pTCL versus sTCL. Nos resultados individuais, para o diagnóstico AD versus controles a maior acurácia foi obtida no classificador PET - 86%, em TCL versus controles o melhor valor classificatório - 73,8% - foi obtido com dados genéticos e, pTCL versus sTCL foi melhor classificado com RM e obteve 55% de acurácia.

2.4 Contextualização

Nos últimos anos, o entendimento e conhecimento científico sobre a DA cresceram de maneira considerável. Diversos pesquisadores de diversas áreas desenvolveram pesquisas com o intuito de antecipar a predição.

Inicialmente as pesquisas utilizavam somente exames estruturais do cérebro como referência. Avanços tecnológicos permitiram um maior conhecimento sobre os mecanismos da DA e a descoberta de outros marcadores que pudessem ser úteis para a predição da doença. Passou-se então a combinar estes marcadores, com a intenção de obter maior acurácia nestes classificadores, em comparação aos que utilizam somente exames de imagem do cérebro. Contudo, a diversidade de combinação de atributos, normalmente executada sem um estudo prévio da importância singular e conjunta de cada atributo, pode ser o causadora da baixa efetividade de alguns modelos de classificadores existentes hoje. E, em casos onde classificadores conseguem um alto desempenho na separação, tais como o trabalho de Mark Gils et al. (2010), descrito na subseção anterior e muito semelhante ao presente estudo, os marcadores mais discriminantes para o resultado estão evidentemente associados aos estágios mais avançados da DA como, por exemplo, o marcador CDR, impossibilitando o provável diagnóstico antecipado da doença e, por consequência, diminuindo chances de tratamentos mais eficazes, ou mesmo um melhor acompanhamento do indivíduo.

Em um levantamento realizado nesta dissertação, que considerou artigos recentes de visibilidade internacional e alto fator de impacto científico sobre o tema (GILS et al., 2010) (GRAY et al., 2012) (KOHANNIM et al., 2010) (GOMAR et al., 2011) (WALHOVD et al., 2010) (VEMURI et al., 2009) (DAVATZIKOS et al., 2011) (EWERS et al., 2010), apurou-se quais são os marcadores mais utilizados e os mais discriminantes em sistemas de predição da DA. Na Figura 11, pode-se observar praticamente os mesmos atributos em ambas as listas, com uma ligeira variação a partir da terceira colocação. Pode-se notar que marcadores de imagem ainda são os mais usados e mais discriminantes na predição da DA (CASTRO; THOMAZ, 2013), usando um critério simples de contagem onde os marcadores foram decrescentemente elencados pelo número de aparições nestes trabalhos. Informações extraídas do CSF - t-tau, p-tau e Abeta42, ficam em segundo lugar nas duas classificações, devido às suas intrínsecas relações com os depósitos de placas de proteínas e degeneração neural, características etiológicas da doença.

MAIS UTILIZADOS		MAIS DISCRIMINANTES	
MRI	★★★★★	MRI	★★★★★
CSF	★★★★★	CSF	★★★★★
CDR	★★★★★	NB	★★★★★
MMSE	★★★★★	ApoE	★★★
NB	★★★★★	BMI	★★★
PET	★★★	PET	★★
ApoE	★★	CDR	★★
ADAS	★★	ADAS	★
FAQ	★	MMSE	★

Figura 11 – Marcadores mais usados versus mais discriminantes em trabalhos multimodais de predição da DA.
Fonte: Autor.

No entanto, estudos demonstram que indivíduos com níveis elevados de Abeta42 podem ser cognitivamente normais e não possuírem DA (JUNIOR et al., 2010). O mesmo comportamento ocorre com o genótipo APOE, associado a um adiantamento das alterações biológicas em portadores, caso venham a desenvolver a doença. Marcadores cognitivos e neuropsicológicos, tais como MMSE, ADAS, CDR, FAQ e bateria de testes neuropsicológicos (NB) também apresentam relevância na predição, mas alguns destes (MMSE, CDR e FAQ) são fundamentalmente confirmadores da doença.

Um dos maiores desafios da DA hoje, sem dúvida, consiste na predição mais antecipada possível de indivíduos que irão desenvolver a doença. Desta forma, acredita-se que uma combinação eficiente de marcadores, isto é, que leve em consideração a diferença entre os atributos confirmadores e não confirmadores da doença, seja passo-chave para a contextualização mais realista deste desafio.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ADNI

3.1.1 Breve descrição / Acompanhamento de indivíduos

Neste trabalho foram utilizadas as informações presentes na base de dados Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), um projeto multidisciplinar focado no entendimento e detecção precoce da DA.

O ADNI foi criado em 2004, com 67 milhões de dólares vindos de iniciativa público-privada e hoje¹ conta com 255 indivíduos com TCL, 320 indivíduos com *Late Transtorno Cognitivo Leve* (LTCL) e 335 indivíduos com *Early Transtorno Cognitivo Leve* (ETCL) com exames de acompanhamento aos 6, 12, 18, 24 e 36 meses, 340 indivíduos com DA com exames de acompanhamento aos 6, 12 e 24 meses, 425 indivíduos controles, e 104 indivíduos com *Significant Memory Concern* (SMC) com exames de acompanhamento aos 6, 12, 24 e 36 meses. Neste trabalho utilizou-se dados de indivíduos DA, TCL e controles.

Esta base de dados conta também com mais de 200 artigos publicados com informações do projeto somente nos primeiros 6 anos após a sua criação (WEINER et al., 2012). Na verdade, o ADNI tornou-se a fonte mais relevante e padronizada de dados para estudos relacionados a DA e tem contribuído para o entendimento biológico e patológico da DA, do TCL e do envelhecimento natural do cérebro humano (WEINER et al., 2012).

Além dos objetivos científicos, o ADNI tem como meta disponibilizar as informações presentes na base sem embargo. Portanto, qualquer um dos mais de 1300 pesquisadores cadastrados em 35 países diferentes podem acessar todas as informações disponíveis e submeter seus resultados. Somente em 2010, mais de 400.000 imagens e 1416 conjuntos de informações clínicas foram baixados da base (WEINER et al., 2012).

Para a aquisição dos dados disponíveis é necessário submeter uma solicitação de cadastro online, que inclui um termo de uso dos dados e um formulário com informações institucionais e pesquisa proposta onde se utilizará os dados do ADNI. As submissões são revisadas cuidadosamente e respondidas via e-mail. Também é necessária uma atualização anual sobre a pesquisa que utiliza dados da base, a fim de manter recente o cadastro de usuários ativos atualizado (ADNI, 2013).

No ADNI (ADNI, 2013), são considerados indivíduos controles aqueles que possuem até 70 anos e obtêm nota do MMSE entre 24 e 30, nota de CDR igual a 0, não depressivos, não TCL, e com nenhum tipo de demência. São considerados indivíduos com TCL aqueles que

¹Informação acessada em 15/10/2013.

possuem nota do MMSE entre 24 e 30, queixa de perda de memória, CDR igual a 0,5 e ausência de níveis significantes de perda cognitiva, ausência de demência clinicamente já diagnosiada e suas capacidades básicas preservadas. Níveis de TCL - *early ou late* - são definidos através do teste cognitivo *Wechsler Memory Scale Logical Memory II*. São considerados SMC indivíduos com queixa de esquecimento, sem avanço progressivo do transtorno e cognitivamente normais. E, por fim, são considerados indivíduos com DA moderada aqueles que possuem nota do MMSE entre 20 e 26, nota do CDR igual a 0,5 ou 1,0 e cumprem com os critérios NINCDS/ADRDA (*National Institute of Neurological e Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, também conhecida como *Alzheimer's Association*) de provável DA (MCKHANN et al., 1984) (WEINER et al., 2012).

Todos os indivíduos da base de dados possuem exame de imagem do cérebro (Ressonância Magnética), avaliação clínica e cognitiva em intervalos de tempo determinados, de acordo com a Tabela 3, mas é possível encontrar indivíduos com exames de acompanhamento de até 60 meses.

Tabela 3 – Acompanhamento de indivíduos ADNI.

	0 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Normal e SMC	X	X	X		X	X
TCL, LTCL e ETCL	X	X	X	X	X	X
DA	X	X	X		X	

Fonte: Autor.

Adicionalmente, todos indivíduos na base têm uma chave única de identificação que permite o acesso aos exames passados, atuais e de acompanhamento. Essa chave é numérica e contém 4 dígitos e não há informações cadastrais associadas ou aparentemente visíveis.

3.1.2 Amostra de dados

Neste trabalho foram selecionados aleatoriamente dados de 30 indivíduos com DA, 36 indivíduos controle e 108 indivíduos com TCL da base de dados ADNI. Para todos os indivíduos há informação de imagem, genética, cognitiva e demográfica, conforme descrito a seguir. Todas essas informações se referem somente ao momento de inclusão dos indivíduos na base de dados (0 meses segundo a Tabela 3).

Além dessas informações, os indivíduos TCL possuem dados de conversão para DA. Dos 108 indivíduos, 58 converteram de TCL para DA e 50 não converteram, de acordo com a Figura 12.

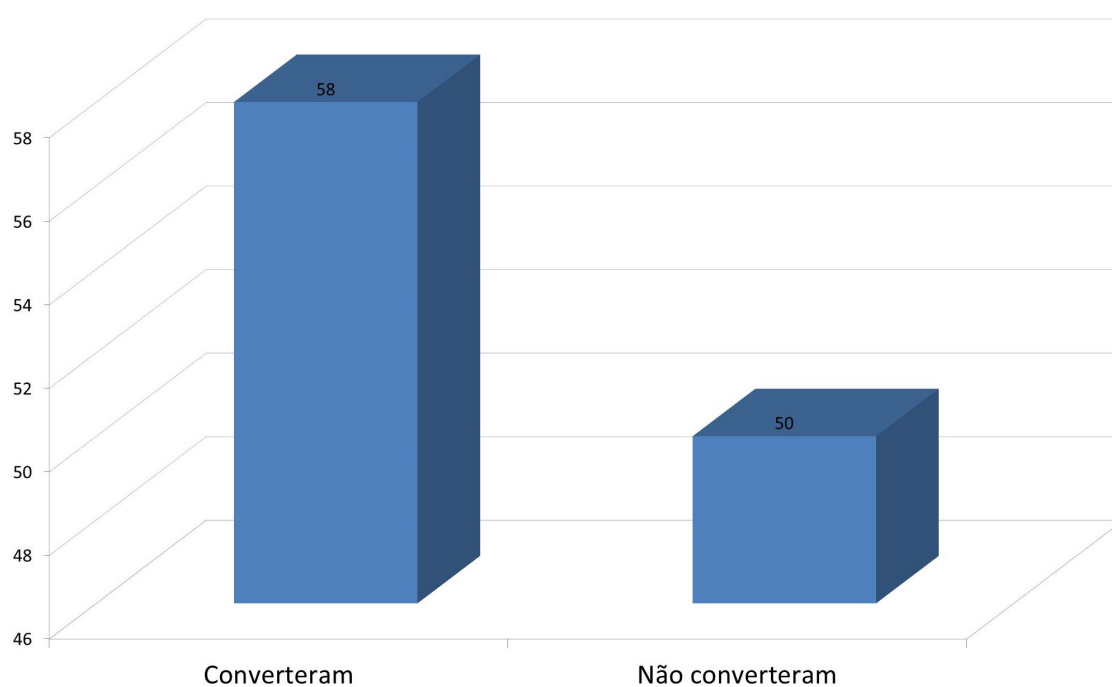


Figura 12 – Conversão dos indivíduos TCL.

Fonte: Autor.

Dos 58 indivíduos que converteram para DA, 6 converteram 6 meses após a entrada na base de dados, 9 indivíduos converteram após 12 meses, 10 indivíduos após 18 e 24 meses, 15 indivíduos converteram após 36 meses, 7 indivíduos após 48 meses e 1 indivíduo após 60 meses, conforme Figura 13.

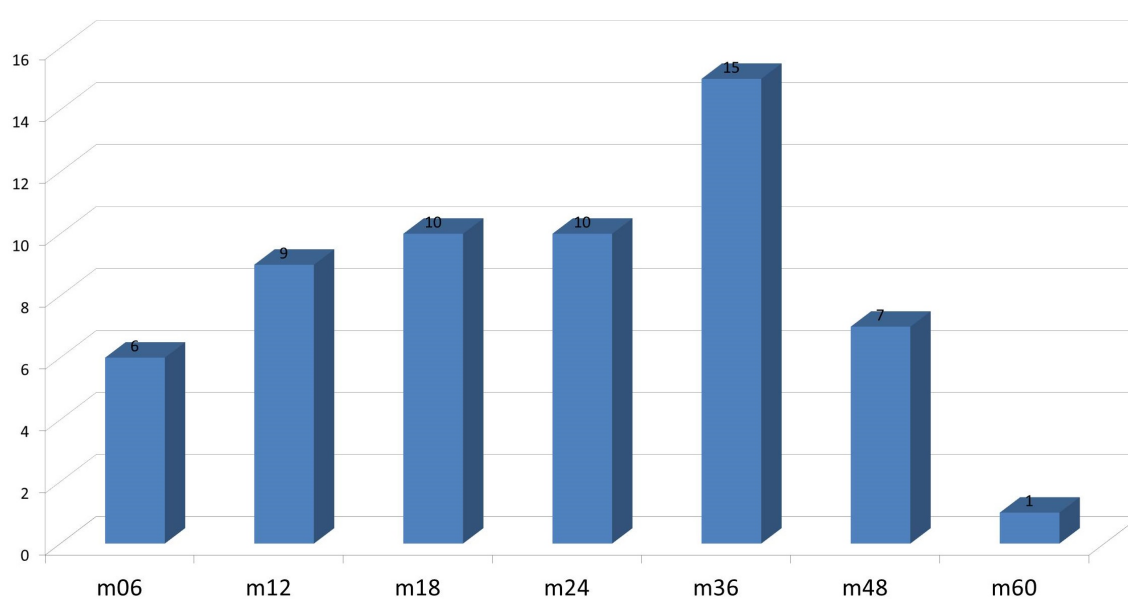


Figura 13 – Conversão dos indivíduos TCL por meses.

Fonte: Autor.

3.2 Marcadores

Biomarcador, ou marcador biológico, é um indicador de um estado biológico normal, patogênico ou de respostas farmacológicas e terapêuticas, ou seja, uma característica que pode ser medida e avaliada. São utilizados, principalmente, na identificação de risco para doenças e seu diagnóstico, progressão de doenças, avaliação da resposta a tratamentos e no desenvolvimento de medicamentos.

3.2.1 Exames de imagem e índice MLDA

Na base de dados ADNI todos os indivíduos possuem exame de Ressonância Magnética e aproximadamente 50% dos indivíduos possuem Tomografia por Emissão de Pósitrons ou *Positron Emission Tomography* (PET).

PET é uma técnica de imagem médica que produz uma imagem tridimensional de processos funcionais do corpo. O sistema detecta pares de raios gama emitidos por um radionuclídeo emissor de pósitron, o qual é introduzido no corpo em uma molécula biologicamente ativa (SAHA, 2010).

Ressonância Magnética (RM) ou, em inglês, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) é um procedimento utilizado para escanear o corpo de pacientes. A máquina de RM utiliza um campo magnético muito alto, entre 0,2 a 3,0 Tesla para criar imagens detalhadas do seu corpo, de acordo com o nível de detalhamento desejado (FERNANDES, 2011). O produto final é uma imagem 3D da área a ser examinada (TODAY, 2009).

A tensão elétrica induzida pela magnetização durante a aplicação do exame de RM diminui com o passar do tempo, de acordo com o processo de relaxamento para restauração do equilíbrio magnético inicial, onde acontece o relaxamento longitudinal, constante de tempo T1, e o relaxamento transversal, T2. Esses valores dependem da intensidade das interações magnéticas e das propriedades moleculares de cada tipo de tecido (FERNANDES, 2011). Neste trabalho utiliza-se a constante T1, devido a sua facilidade de distinção entre substância cinza, substância branca e líquido do cérebro.

3.2.1.1 Pré processamento

As imagens de RM utilizadas neste trabalho passaram por um procedimento de pré-processamento utilizando o pacote *Statistical Parametric Mapping* (SPM) (FRISTON et al., 2011) que inclui 3 etapas principais: normalização espacial, segmentação e suavização.

A Normalização espacial é a primeira etapa de pré-processamento e tem o intuito de corrigir possíveis erros de aquisição e permite a utilização de imagens de pessoas diferentes (FERNANDES, 2011). Cada indivíduo possui um tamanho e formato de crânio, e a normalização espacial permite que essas diferenças anatômicas sejam padronizadas a partir de um mapa médio de deformação, para que possam ser analisadas estatisticamente (FERNANDES, 2011).

A segmentação, segunda etapa de pré-processamento, consiste em separar a imagem de RM bruta em substância branca, substância cinza e líquor, para que o estudo possa utilizar a região de interesse com maior relevância científica. Neste trabalho foi utilizado o segmento de substância cinza, devido aos efeitos mais proeminentes da DA nessa região, em comparação com as demais (FERNANDES, 2011).

A última etapa, suavização, tem o propósito de reduzir as diferenças anatômicas das substâncias branca, cinza e líquor, através da aplicação de um filtro gaussiano (FRISTON et al., 2011). O tamanho do filtro não deve ser tão grande a ponto de comprometer a informação e tampouco tão pequeno que não minimize as imprecisões (FERNANDES, 2011). Neste trabalho o filtro utilizado foi de 8mm, de acordo com a maior parte dos trabalhos da área (FERNANDES, 2011).

3.2.1.2 Índice de imagem MLDA

A Análise de Discriminante Lineares (LDA) é um método estatístico multivariado de extração de informação criado por Fisher (FISHER, 1938) que separa, através de uma transformação linear, os dados de interesse em duas ou mais classes (FERNANDES, 2011).

Como marcador de RM estrutural do encéfalo, executou-se o critério de Fisher e o procedimento de projeção em hiperplanos Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis (MLDA) (THOMAZ; GIRALDI, 2010) para cálculo do índice de imagem, que pode variar entre números positivos e negativos, onde quanto mais negativo o valor, mais próximo o indivíduo está do grupo de Alzheimer e quanto mais positivo, mais próximo do grupo de controles (FERNANDES, 2011). Os detalhes do cálculo do índice estão descritos detalhadamente no Apêndice A deste trabalho.

3.2.2 Marcadores genéticos

Amilóide beta, ou $a\beta$, é um peptídeo processado a partir da APP (Proteína Precursora do Amilóide) e parte principal das placas amilóides encontradas em indivíduos com a DA (LAHIRI; MALONEY, 2010). Nos resultados encontrados na base de dados ADNI, indivíduos com DA possuem uma média de valor menor para $a\beta_{42}$ que indivíduos controles.

A proteína tau é encontrada em quantidade considerável nos neurônios e sua função é ajudar na formação de microtubulos nos neurônios, fundamentais para o processo de comunicação neural. Seu número está diretamente ligado a severidade da DA e um dos componentes importantes dos emaranhados fibrilares encontrados no cérebro de indivíduos com DA é uma forma anormalmente fosforilada da proteína Tau, o p-tau.

A Figura 14 exemplifica neurônios saudáveis e neurônios com depósitos de amilóide beta e emaranhados fibrilares.



Figura 14 – Representação de neurônios saudáveis versus neurônios com depósitos de amilóide beta e emaranhados neurofibrilares, características etiológicas da DA.

Fonte: Adaptado de (ASSOCIATION, 2014a).

A ApoE, ou Apolipoproteína E, é uma glicoproteína e uma das principais proteínas presentes no plasma humano. Possui papel particular na formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares e liga-se a proteína Tau, diminuindo a sua taxa inicial de fosforilação e formação de filamentos (OJOPI; BERTONCINI; NETO, 2004).

Em um estudo realizado em 1994 (CORDER et al., 1994), a ApoE e a DA foram associadas pela primeira vez. Observou-se uma maior frequência de ApoE $\epsilon 4$ em possíveis portadores da DA, comparados com indivíduos controles. O estudo mostrou que o risco de desenvolvimento da DA aumenta de 20 a 90% e a média de idade de início da DA cai de 84 para 68 anos com o número de alelos $\epsilon 4$.

3.2.3 Exames cognitivos

Além dos exames de Ressonância Magnética e marcadores genéticos, este trabalho utiliza resultados de exames cognitivos também disponíveis no ADNI, tais como:

- a) Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (Alzheimer Disease Assessment Scale – ADAS);
- b) Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental State Examination - MMSE);
- c) Desenho de Relógio (Clock Drawing);
- d) Teste de Aprendizado Auditivo Verbal (Rey Auditor Verbal Learning Test -RAVLT);
- e) Lista B (List B);
- f) Teste de Memória Lógica - Imediato (Logical Memory Test);
- g) Teste de Memória Lógica - Delay (Logical Memory Test Delayed);
- h) Teste de Extensão de Dígitos (Digit Span);
- i) Teste de Fluência Verbal (Category Fluency Test);
- j) Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating - CDR);
- k) Questionário de Avaliação Funcional (Functional Activities Questionnaire - FAQ).

Um teste importante, o ADAS é constituído de uma bateria de testes cognitivos que mede aprendizado, memória, produção e compreensão de linguagem, e orientação através de algumas tarefas. São elas: *Word Recall; Commands; Construction; Delayed Word Recall; Naming; Ideational Praxis; Orientation; Word Recognition; Recall Instructions; Spoken Language; Word Finding; Comprehension* e *Number Cancellation*. Quanto maior a pontuação no teste, mais afetada está a cognição do indivíduo, conforme ilustrado na Figura 15.

PONTUAÇÃO	
0 = 0-2	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente
1 = 3-5	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente
2 = 6-8	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente
3 = 9-11	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente
4 = 12-14	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente
5 = 15-17	itens (objetos e apontamentos) nomeados incorretamente

Figura 15 – Modelo de atribuição de pontos no ADAS.
Fonte: Adaptado de (STUDY, 2007).

O ADAS Modificado é o mesmo exame cognitivo aplicado com uma alteração somente na maneira como são dadas as pontuações. Ainda assim, quanto maior a pontuação no teste, mais prejudicada está a cognição do indivíduo.

O teste MMSE é um teste rápido composto por questões de orientação espacial, temporal, cálculo, memorização e compreensão, utilizado para avaliação da função cognitiva. O limiar de pontuação está entre 0 e 30, e é atribuído 1 ponto para cada questão respondida corretamente. Portanto, alta pontuação no teste indica um bom estado cognitivo. O MMSE é aplicado em um período inferior a 30 minutos e normalmente é usado para guiar a necessidade de outros exames. A Figura 16 ilustra um modelo de formulário do teste.

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

Figura 16 – Modelo de formulário de aplicação do MMSE.
 Fonte: Adaptado de (BERTOLUCCI et al., 1994).

Outro teste cognitivo relevante é o *Clock Drawing*, que mede habilidade de entendimento de comando do indivíduo ao ser encorajado a desenhar um relógio de ponteiro a partir de instruções verbais e habilidade de cópia ao ser incentivado a reproduzir um desenho de relógio presente na parte superior do formulário. A pontuação varia entre 0 e 5 pontos, de acordo com critérios como formato circular do relógio, posição correta dos ponteiros e numeração correta, conforme pode-se observar na Figura 17. Pontuação alta neste teste indica uma boa condição cognitiva.

Um teste cognitivo que verifica a memória esporádica, o RAVLT, avalia a capacidade do indivíduo de recordar 15 palavras imediatamente em 5 tentativas (*Trials I - V*). Após estas tentativas, é apresentada uma nova lista de palavras (*List B Trial*) ao indivíduo, encorajando-o a relembra-las. Após a administração da List B o indivíduo é solicitado a recordar novamente as palavras da primeira lista administrada (*Trial VI*). Decorridos 30 minutos (*30 minutes Delay*)

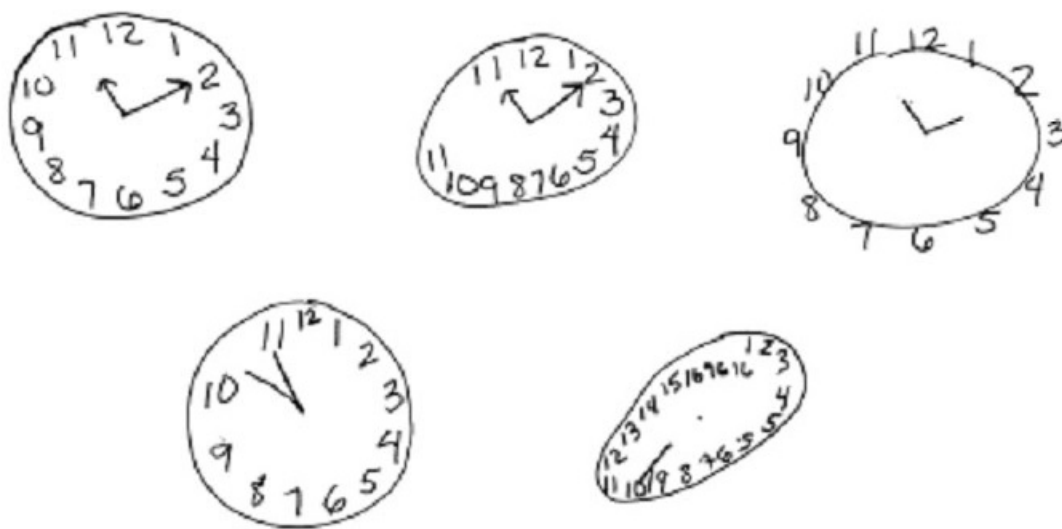


Figura 17 – Modelo de respostas ao teste *Clock Drawing*. Da esquerda para direita, na primeira fileira, os desenhos receberiam 5, 3 e 3 pontos. Da esquerda pra direita, na segunda fileira, os desenhos receberiam 3 e 0 pontos.
Fonte: Adaptado de (ADNI, 2012).

após a administração do *Trial VI* o indivíduo é encorajado a recordar novamente as palavras da primeira lista. E, finalmente, com o formulário de palavras da primeira lista, é solicitado que o paciente circule as palavras que imagina que foram lidas nas tentativas 1 a 5 (*Recognition Administration*). O intervalo de pontuação varia de 0 a 15, onde cada palavra recordada corresponde a 1 ponto. Desta forma, indivíduos com pontuação alta no teste possuem uma boa condição cognitiva.

Como teste de avaliação da memória também é utilizado o *Logical Memory Test*, que verifica a capacidade de memorização de uma história curta. O examinador lê uma história ao paciente e imediatamente após a leitura o paciente é encorajado a recontar a história a partir de sua memória. O *Logical Memory Test Delayed* é aplicado entre 30 e 40 minutos após o *Logical Memory Test* e consiste em solicitar que o paciente relembra a história lida no *Logical Memory Test*. Algumas palavras e frases-chave são tratadas como unidades da história e, cada item lembrado corretamente corresponde a 1 ponto, para um total de 25 pontos. Portanto, uma alta pontuação no teste indica um bom estado cognitivo.

Um teste também utilizado é o *Digit Span Forward e Backward*, que avalia memória de trabalho ou atenção. Neste caso, o examinador lê uma série de sequências numéricas de tamanho crescente e solicita que o paciente as repita corretamente no sentido normal e ao contrário. A pontuação total obtida é igual ao número de respostas corretas antes de dois erros consecutivos, no mesmo comprimento de dígitos. Deste modo, quanto maior a pontuação atingida, melhor o estado cognitivo do indivíduo. Na Figura 18, pode-se observar um exemplo de aplicação do teste.

Outro teste utilizado, o *Category Fluency Test*, mede a memória semântica. O indivíduo examinado é encorajado a falar todos os diferentes exemplares das categorias semânticas

Teste de Extensão de Dígitos

	Coluna 1	Coluna 2
Teste progressivo	(3) 2-6-5	(3) 2-8-1
	(4) 1-5-2-3	(4) 1-9-5-2
	(5) 2-4-7-6-1	(5) 5-2-1-4-3
	(6) 4-2-1-9-3-7	(6) 8-5-3-1-4-7
	(7) 3-6-4-8-5-2-9	(7) 6-8-1-4-7-2-5
	(8) 7-5-8-2-9-6-1-3	(8) 2-8-5-9-7-3-1-4
	(9) 5-8-6-4-2-7-3-9-1	(9) 4-2-5-8-1-3-9-7-6
Teste regressivo	(2) 2-1	(2) 2-8
	(3) 5-8-4	(3) 3-2-8
	(4) 4-8-9-1	(4) 2-9-4-1
	(5) 6-8-7-2-1	(5) 3-5-9-7-6
	(6) 5-8-1-7-4-6	(6) 4-3-1-9-2-5
	(7) 8-5-3-6-7-2-9	(7) 5-3-2-4-1-6-8
	(8) 1-7-4-3-8-9-5-2	(8) 6-8-4-7-5-3-9-2

Número máximo de dígitos no teste para a frente () +
 Número máximo de dígitos no teste para trás () =
 Pontuação total ()

Figura 18 – Modelo de teste Digit Span.
 Fonte: Adaptado de (KIM et al., 2008).

de animais e vegetais dos quais consegue se lembrar em 60 segundos. A pontuação obtida é igual a quantidade de exemplares classificados corretamente. Por isso, indivíduos com maior pontuação tendem a ter uma melhor condição cognitiva.

Também como teste cognitivo fundamental, o CDR avalia as áreas de memória, orientação, capacidade de julgamento e de resolver problemas, a relação com o meio social, atividades domésticas e de lazer e cuidados pessoais através das tarefas *Memory, Orientation, Judgment and Problem Solving, Community Affairs, Home and Hobbies* e *Personal Care*. A tarefa de memória é a principal e as demais são consideradas secundárias para a definição da pontuação, que varia de 0 a 3 e indivíduos controles recebem pontuação igual a 0. O resultado do CDR, junta-

mente com o MMSE, é um dos fatores-chave para inclusão do indivíduo nos grupos controles, TCL ou DA do ADNI.

Como teste clínico, o FAQ mensura as atividades diárias como pagamento de contas, compras no supermercado, agendamentos, conduzir um automóvel e medicamentos no horário certo. O teste é administrado a cada visita clínica e a pontuação para cada item avaliado varia entre 0 e 3, onde 0 indica que o paciente não tem dificuldade para executar a tarefa cotidiana e 3 indica dependência do paciente para a realização da tarefa. O total de pontos pode chegar a 30 e são considerados indivíduos normais aqueles que obtêm 0 ou 1 na pontuação e, pontuação a partir de 9 indica possível prejuízo cognitivo.

Por último, os exames *Clock Drawing*, *RAVLT*, *List B*, *Logical Memory Test*, *Logical Memory Test Delayed*, *Digit Span* e *Category Fluency Test* pertencem à categoria *Neuropsychological Battery* (NB), ou Bateria Neuropsicológica, do ADNI (ADNI, 2012).

3.2.4 Dados demográficos

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

3.3 Análise e Classificação

3.3.1 Matriz de correlação

Para a construção da matriz de correlação entre os marcadores apresentados nesse trabalho, utilizou-se o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman (SPEARMAN, 1907). Esta é uma medida de correlação não paramétrica, utilizada principalmente quando não há suposição que a relação entre os atributos analisados seja linear, ou tenha alguma distribuição de probabilidade específica, como no caso deste trabalho.

O coeficiente de Spearman varia entre -1 e 1, onde 1 representa alta correlação proporcional e -1 representa alta correlação inversamente proporcional (SPEARMAN, 1907).

A fórmula de cálculo do coeficiente de Spearman pode ser descrita como

$$p = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n^3 - n}, \quad (1)$$

onde n é o número de pares (x_i, y_i) e d_i é igual aos postos de x_i dentre os valores de x menos postos de y_i dentre os valores de y . Caso todos os postos de x sejam iguais aos de y , então $d_i = 0$ e $p = 1$.

3.3.2 Classificador SVM

Máquina de Vetores de Suporte, ou Support Vector Machine (SVM) (VAPNIK, 2000), é um método de aprendizado supervisionado que analisa os dados de entrada e reconhece padrões. São apresentados exemplos das duas classes distintas a serem classificadas e um conjunto de treinamento é atribuído a cada uma das classes. O algoritmo constrói um modelo de separação e, quando são apresentados novos dados, projeta-os num hiperplano de separação ótimo (FUKUNAGA, 1990). O algoritmo de SVM utilizado, proposto por Yuh-Lee e O. L. Mangasarian em 2001, resolve o problema de otimização quadrática pelo algoritmo de Newton-Armijo (LEE; MANGASARIAN, 2001).

Na etapa de treinamento, foi utilizado o método de estimativa de parâmetros leave-one-out para verificação do desempenho dos classificadores. Este tipo de estimativa de erro de classificação é recomendada para problemas onde o número de amostras é limitado e a consequente divisão dos padrões em conjuntos de treinamento e de teste, de tal forma que os mesmos detenham um número representativo de amostras, fica impossibilitada (FUKUNAGA, 1990).

3.3.3 Fusão de SVMs

Fusão de dados é uma técnica que combina dados de diversos sensores e informação relacionada, com o propósito de melhorar a acurácia e fazer melhores inferências do que as realizadas por sistemas com um único sensor ou base de dados. Dois classificadores sozinhos podem não ser bons classificadores, mas se combinados, como no exemplo da Figura 19, geram um resultado ótimo (WEBB, 2003).

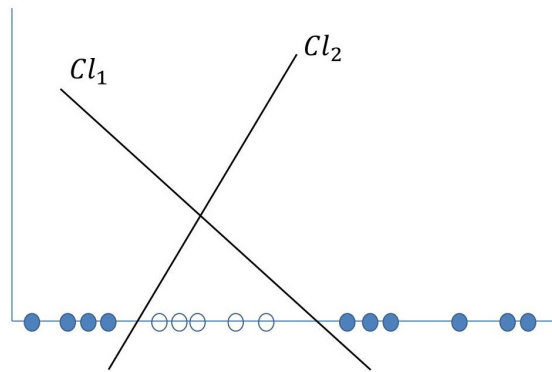


Figura 19 – Dois classificadores lineares em um espaço univariado.
Fonte: Adaptado de (WEBB, 2003).

Existem diversos tipos de estruturas de fusão que podem ser utilizadas. Este trabalho optou por utilizar arquitetura paralela, onde os resultados de cada classificador são transmitidos a um combinador, para que a decisão seja realizada pelo combinador ou centro de fusão (WEBB, 2003).

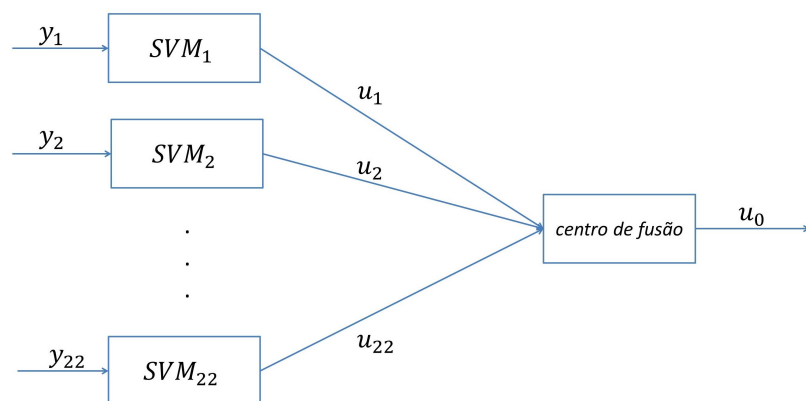


Figura 20 – Arquitetura paralela de classificadores, considerando a combinação de 22 atributos.
Fonte: Adaptado de (WEBB, 2003).

A Figura 20 mostra a arquitetura paralela de classificadores utilizada neste trabalho. O centro de fusão combina as decisões individuais de cada classificador para obtenção de uma decisão global (WEBB, 2003).

Utilizou-se como método de decisão do centro de fusão o *Voto da maioria*. Cada classificador individual recebeu o mesmo peso de voto, e a decisão foi tomada com base na maioria de votos de DA ou Controle para cada um dos indivíduos analisados (WEBB, 2003).

4 RESULTADOS

4.1 Correlação entre marcadores

De posse das informações demográficas, clínicas, de imagem, cognitivas e genéticas descritas no capítulo anterior e as amostras de 30 indivíduos com DA extraídos do ADNI e selecionados aleatoriamente, calculou-se a correlação de Spearman para os 26 atributos disponíveis.

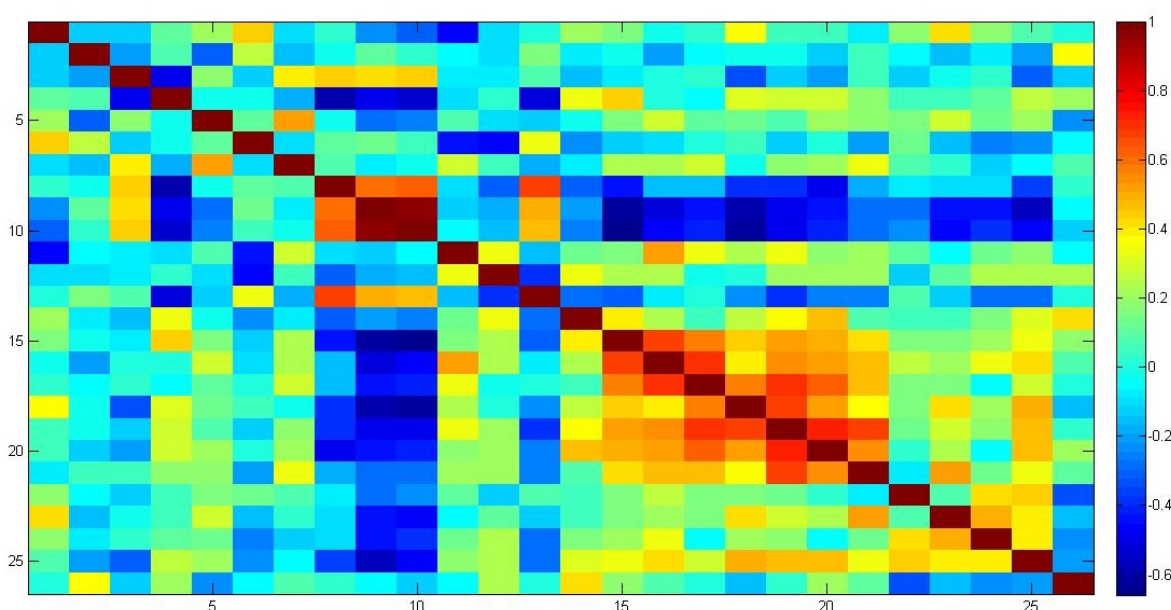


Figura 21 – [Matriz de correlação entre 26 marcadores para a DA, onde a cor vermelho representa correlação diretamente proporcional e a cor azul representa correlação inversamente proporcional.] 1. Idade; 2. Peso; 3. MLDA; 4. MMSE; 5. t-tau (CSF); 6. Abeta42 (CSF); 7. p-tau181 (CSF); 8. CDR; 9. ADAS;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

Fonte: Autor.

Pode-se observar pela Figura 21 que marcadores da NB (15-21 e 23-25) possuem alta correlação positiva entre si, indicando que apresentam fundamentalmente as mesmas informações. O mesmo comportamento ocorre com os marcadores ADAS e o ADAS Modificado e CDR (8-10), que apresentam alta correlação positiva entre si e alta correlação negativa entre os marcadores da NB (CASTRO; THOMAZ, 2013).

Para os resultados de classificação, optou-se por utilizar 22 dos 26 marcadores disponíveis e trocou-se o marcador peso por escolaridade. Os marcadores cognitivos CDR e MMSE foram retirados devido sua utilização na classificação do indivíduo nas categorias Controle, TCL ou DA na base de dados ADNI, ou seja, a informação que esse marcador apresenta é re-

dundante (ou confirmatório) ao grupo analisado. O atributo ADAS Modificado apresentou alta correlação positiva com o ADAS e, portanto, foi retirado dos experimentos de classificação. O exame FAQ foi excluído da classificação por tratar-se de um marcador muito relevante para o diagnóstico clínico, o que normalmente ocorre quando as funções cognitivas do indivíduo já estão muito comprometidas e, novamente a DA está praticamente confirmada.

4.2 Classificação

Nos experimentos de classificação de indivíduos DA versus controles, utilizou-se o método leave-one-out para cada marcador separadamente. Observa-se, na Tabela 4, que dentre os marcadores individuais, o índice MLDA obteve o melhor resultado, 94%, indicando que o exame de imagem é o melhor marcador na separação de indivíduos DA de controles. Também pode-se verificar que o classificador com todos marcadores (ALL) e a fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) obtiveram 100% de acurácia, especificidade de sensibilidade.

Tabela 4 – Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para classificação DA versus Controle.

	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade
ALL	100%	100%	100%
MAX	100%	100%	100%
Idade	50%	53%	47%
Escolaridade	55%	47%	61%
MLDA	94%	93%	94%
t-tau	73%	57%	86%
abeta	74%	83%	67%
p-tau	74%	63%	83%
ApoE 1	67%	30%	97%
ApoE 2	76%	80%	72%
ADAS	94%	90%	97%
Memória Lógica – Imediato	94%	97%	92%
Memória Lógica – Delay	92%	97%	89%
Desenho de relógio	70%	70%	69%
Teste de aprendizado auditivo verbal 1	73%	87%	61%
Teste de aprendizado auditivo verbal 2	76%	83%	69%
Teste de aprendizado auditivo verbal 3	88%	97%	81%
Teste de aprendizado auditivo verbal 4	92%	93%	92%
Teste de aprendizado auditivo verbal 5	92%	97%	89%
Teste de aprendizado auditivo verbal 6	91%	90%	92%
Lista B	59%	57%	61%
Teste de Extensão de Dígitos	86%	83%	89%
Fluência Verbal – Animais	74%	77%	72%
Fluência Verbal – Vegetais	74%	73%	75%

Fonte: Autor.

Nos experimentos de classificação dos indivíduos TCLs utilizou-se o classificador SVM (VAPNIK, 2000) para cada marcador separadamente. Na tabela 5 observa-se os resultados de classificação individuais de acurácia, sensibilidade e especificidade para cada um dos 22 marcadores analisados. Detalhes sobre os cálculos de acurácia, sensibilidade e especificidade estão presentes no Apêndice B desta dissertação.

Pode-se notar que os marcadores idade e escolaridade tem acurácia em torno de 50% e valores de especificidade e sensibilidade próximos de 100 e 0%, respectivamente, indicando que estes marcadores obtiveram valores de predição praticamente aleatórios, no entanto, podem contribuir com um bom resultado em um classificador com mais atributos.

Tabela 5 – Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para cada marcador classificado individualmente.

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

Fonte: Autor.

Os marcadores de “Teste de aprendizado auditivo verbal” apresentaram valores próximos de acurácia, com exceção do “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, que obteve a maior acurácia individual no classificador - 73,15%. No entanto, há um desequilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade desse atributo, indicando que esse marcador é pouco específico, ou seja, classifica mais corretamente os indivíduos que converteram pra DA e não muito corretamente os que não converteram.

Pode-se notar a maior sensibilidade do “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, seguido do “Teste de aprendizado auditivo verbal 6”, abeta e “Teste de memória lógica - delay”. Com maior especificidade, idade aparece com 100%, seguido da escolaridade e o genótipo ApoE 1 com 96%.

4.3 Predição

Nos experimentos de predição, os resultados do classificador com todos marcadores (ALL) foram comparados aos resultados da fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX), aplicados à predição dos indivíduos TCL que converteram para DA.

A tabela 6 apresenta os resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para o classificador com todos os atributos (ALL), a fusão de SVMs por voto da maioria (MAX) e os resultados individuais de cada classificador. Observa-se que o classificador ALL obteve a segunda maior acurácia geral, no entanto, há um maior equilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade. O classificador MAX obteve o terceiro melhor índice de acurácia, mas assim como o “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, não há equilíbrio entre os demais índices.

Tabela 6 – Tabela comparativa de resultados de acurácia, sensibilidade e especificidade para o classificador com todos atributos (ALL), fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) e cada marcador classificado individualmente.

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

Fonte: Autor.

O gráfico da Figura 22 mostra um comparativo entre os resultados de conversão do classificador com todos os atributos (ALL) e a classificação por fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX). Observa-se que o classificador ALL obteve uma maior porcentagem de acerto dos indivíduos TCL que converteram para DA e o classificador MAX acertou mais indivíduos que não converteram. No entanto, o classificador ALL obteve uma maior acurácia e os valores de sensibilidade e especificidade estão mais equilibrados.

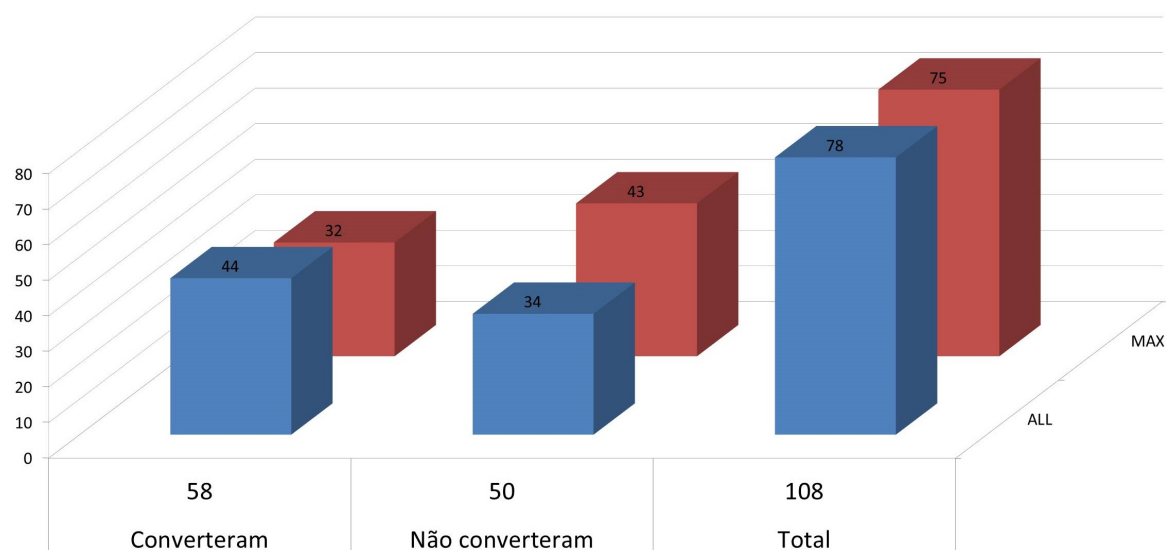


Figura 22 – Comparativo de conversão entre o classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX).

Fonte: Autor.

Adicionalmente, comparou-se os resultados de predição dos classificadores de acordo com os meses de conversão. A Figura 23 descreve o total de conversão de pacientes TCL para DA separados por meses e o total de acertos do classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX). Observa-se que o classificador ALL obteve um melhor desempenho e mostrou resultados preditórios mais satisfatórios em todos os meses, exceto o mês 48. Se for analisado o desempenho quanto aos indivíduos TCL que converteram para DA até 12 meses após à entrada do indivíduo na base de dados, quanto ao desempenho geral, o classificador ALL alcançou os melhores resultados.

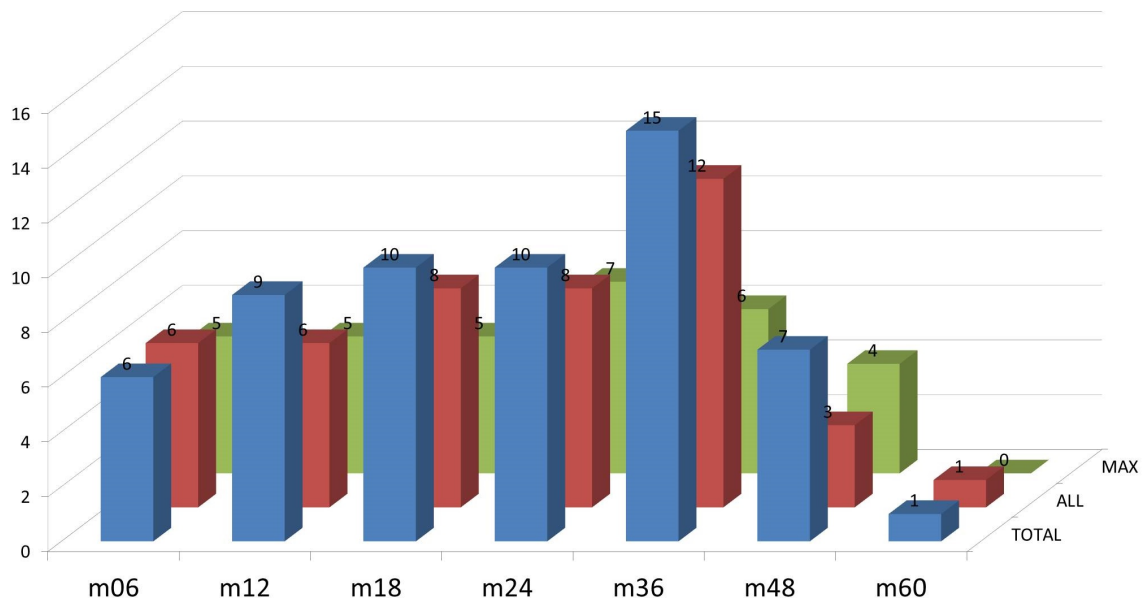


Figura 23 – Comparativo de resultados entre o classificador com todos atributos (ALL) e fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX) separada por meses de conversão.
 Fonte: Autor.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho realizou-se um estudo sobre a fusão de marcadores para a DA, com o propósito de aumentar a eficiência dos sistemas de predição existentes que utilizam apenas exame de imagem ou realizam uma fusão não criteriosa dos marcadores, sem levar em consideração as diferenças entre marcadores preditores versus marcadores confirmadores.

De acordo com os resultados apresentados em relação a matriz de correlação calculada neste trabalho, observou-se que seria possível reduzir ainda mais a dimensionalidade dos dados, visto que alguns marcadores não retirados dos resultados de classificação possuem alta correlação entre si, como os exames cognitivos “Teste de aprendizado auditivo verbal” 1 ao 6.

Nos resultados de classificação de indivíduos DA versus controles, foi obtido 100% de acurácia, sensibilidade e especificidade com os classificadores ALL e MAX e 94% de acurácia com o índice MLDA, reforçando que o desafio atual consiste na predição antecipada da doença.

No resultados de classificação de indivíduos TCL, a maior acurácia foi obtida no marcador “Teste de aprendizado auditivo verbal 5”, no entanto, o melhor equilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade foi obtido no classificador ALL, que atingiu a acurácia de 72%.

Verificou-se ainda que, tanto na acurácia geral, quanto na acurácia cumulativa dos 2 classificadores analisados, o ALL obteve os melhores resultados. A Figura 24 mostra o comparativo cumulativo de acurácia dos classificadores ALL e MAX dentre os indivíduos TCL que converteram para DA, onde nota-se que o classificador MAX obteve 80% de acurácia cumulativa para predição com até 3 anos de antecedência.

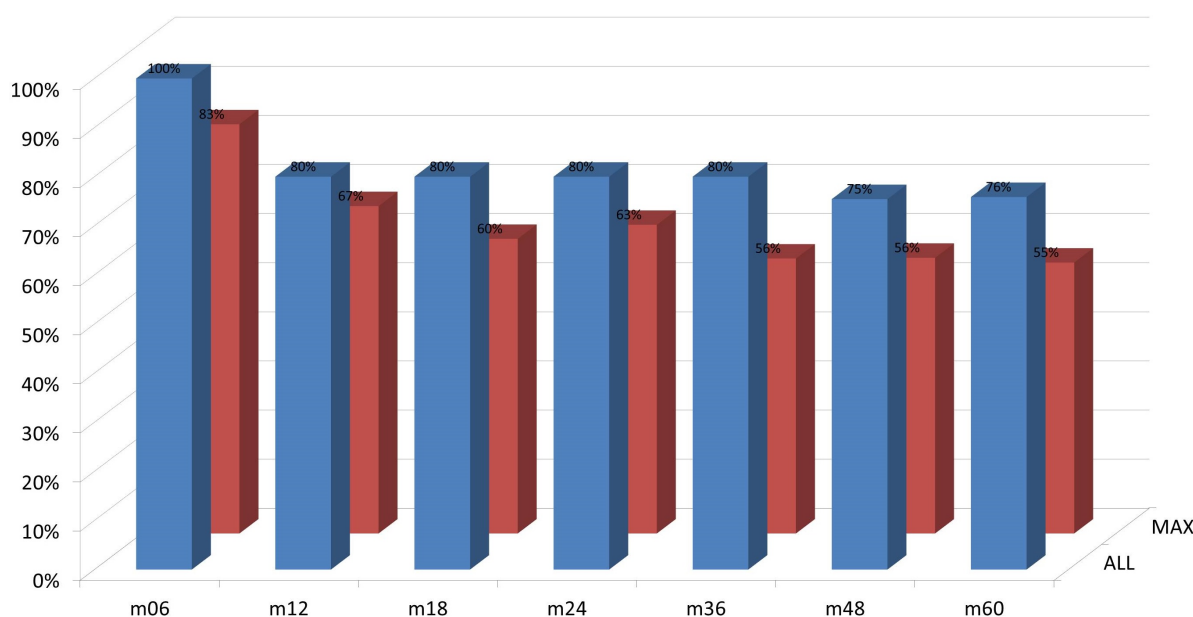


Figura 24 – Gráfico cumulativo dos resultados de acurácia para o classificador com todos marcadores (ALL) e a fusão de SVMs pelo voto da maioria (MAX).

Fonte: Autor.

A tentativa de implementar fusão de SVMs por AND e OR não obteve sucesso, pois em nenhum dos casos todos classificadores individuais apontavam para DA ou TCL. Entende-se que somente um atributo assinalando positivo não é um bom indicador da doença, e todos os atributos assinalando positivo significa que o diagnóstico clínico já pode ser efetuado, o que não condiz com o objetivo deste estudo.

5.1 Trabalhos futuros

Com base na revisão bibliográfica realizada e nos resultados obtidos, algumas sugestões foram elaboradas com o propósito de contribuir com o desenvolvimento de pesquisas sobre marcadores na predição da DA. Inicialmente, acredita-se que experimentos com os dados de acompanhamento do indivíduos TCL da base de dados, bem como a adição de outros marcadores como SORL1, ou *sortilin-related receptor* (ROGAEVA et al., 2007), possa aumentar a acurácia dos classificadores para os meses mais distantes da entrada na base de dados.

Também acredita-se que seja relevante a opinião clínica de um especialista na atribuição de pesos para os diferentes marcadores, bem como um estudo relacional entre mineração de dados e conhecimento clínico aplicados a predição da DA. Por exemplo, os resultados deste estudo mostram que os marcadores “Memória Lógica - delay”, ADAS e “Memória lógica - imediato” quando combinados com os demais, são os mais discriminantes segundo o SVM. Será que essa relevância estatística também se manifesta analogamente na análise clínica? Da mesma maneira, a fusão de marcadores que considere pesos distintos descritos por clínicos especialistas também pode aumentar a eficiência da análise multimodal. Seria válido tentar responder essas questões em trabalhos futuros.

REFERÊNCIAS

- ADNI. Adni procedure manual. 2012. Acessado em 29 Set. 2013. Disponível em: <<http://www.adni-info.org/Scientists/Pdfs/adniproceduresmanual12.pdf>>.
- ADNI. 2013. Acessado em: 24 Set. 2013. Disponível em: <<https://ida.loni.ucla.edu>>.
- ALZHEIMER, A. Über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. about a peculiar disease of the cerebral cortex.(translated by I. jarvik and h. greenson. **Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie und phy- chish-Gerichtliche Medizin**, v. 64, p. 146 – 148, 1907.
- ASSOCIATION, A. **Basics of Alzheimer's Disease**. 2012. Acessado em: 13 Mar. 2013. Disponível em: <http://www.alz.org/national/documents/brochure_basicsofalz_low.pdf>.
- ASSOCIATION, A. **Brain Tour**. 2014. Acessado em: 03. Mar. 2014. Disponível em: <http://www.alz.org/braintour/3_main_parts.asp>.
- ASSOCIATION, A. **Stages of Alzheimer**. 2014. Acessado em: 03. Mar. 2014. Disponível em: <http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp>.
- BERCHTOLD, N. C.; COTMAN, C. W. Evolution in the conceptualization of dementia and alzheimer's disease: Greco-roman period to the 1960s. **Neurobiology of aging**, Elsevier, v. 19, n. 3, p. 173–189, 1998.
- BERRIOS, G. Dementia: historical overview. **Dementia**, v. 2, p. 3–13, 2000.
- BERRIOS, G. E. Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history. **Psychological medicine**, Cambridge Univ Press, v. 17, n. 04, p. 829–837, 1987.
- BERRIOS, G. E. **The history of 'Alzheimer's disease'**. 2004. Acessado em: 02 Abr. 2013. Disponível em: <http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020951.html>.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma populaÃ§Ão geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, scielo, v. 52, p. 01 – 07, 03 1994. ISSN 0004-282X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1994000100001&nrm=iso>.
- BIBLE, E. **Alzheimer disease: Enhanced functional connectivity in AD after deep brain stimulation**. 2012. 356–356 p. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrneurol/journal/v8/n7/full/nrneurol.2012.105.html>>.
- CASTRO, S. A.; THOMAZ, C. E. Uma revisão atualizada sobre o uso de biomarcadores para a predição da doença de alzheimer. **Simpósio de Pesquisa do Grande ABC (SPGABC)**, 2013.
- CICERO, M. T. **Cato maior de senectute (44 A.C.)**. [S.l.]: Cambridge University Press, 1923.
- COHEN, S. I. et al. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 110, n. 24, p. 9758–9763, 2013.
- CORDER, E. et al. Protective effect of apolipoprotein e type 2 allele for late onset alzheimer disease. **Nature genetics**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 2, p. 180–184, 1994.
- COXE, J. R. et al. **The writings of Hippocrates and Galen**. [S.l.]: Lindsay and Blakiston, 1846.

- CUINGNET, R. et al. Automatic classification of patients with alzheimer's disease from structural mri: A comparison of ten methods using the adni database. **Neuroimage**, Elsevier, v. 56, n. 2, p. 766–781, 2011.
- CULLEN, W. First lines of the practice of physic, 1784, ii, 4, c. **Elliot, Edinburg**, 1784.
- DAVATZIKOS, C. et al. Prediction of mci to ad conversion, via mri, csf biomarkers, and pattern classification. **Neurobiology of Aging**, Elsevier, v. 32, n. 12, p. 2322–e19, 2011.
- DAVATZIKOS, C. et al. Detection of prodromal alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. **Neurobiology of aging**, Elsevier, v. 29, n. 4, p. 514–523, 2008.
- DUNN, P. Galen (ad 129–200) of pergamun: anatomist and experimental physiologist. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health, v. 88, n. 5, p. F441–F443, 2003.
- EWERS, M. et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. **Neurobiology of aging**, Elsevier, 2010.
- FAN, Y. et al. Structural and functional biomarkers of prodromal alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. **Neuroimage**, Elsevier, v. 41, n. 2, p. 277–285, 2008.
- FERNANDES, M. P. Dissertação de mestrado: Um estudo sobre predicao da doenca de alzheimer por meio da classificacao estatística de imagens por ressonância magnetica estrutural do encefalo. Centro Universitário da FEI, 2011.
- FERNANDES, M. P. et al. **Classificação Estatística e Predição da Doença de Alzheimer por meio de Imagens Médicas do Encéfalo Humano**. [S.l.: s.n.], 2012.
- FILIPOVYCH, R.; DAVATZIKOS, C. Semi-supervised pattern classification of medical images: Application to mild cognitive impairment (mci). **NeuroImage**, Elsevier, v. 55, n. 3, p. 1109–1119, 2011.
- FISHER, R. A. The statistical utilization of multiple measurements. **Annals of eugenics**, Wiley Online Library, v. 8, n. 4, p. 376–386, 1938.
- FITZPATRICK, J. M.; SONKA, M. **Handbook of Medical Imaging, Volume 2: Medical Image Processing and Analysis**. [S.l.]: SPIE Press, 2004.
- FRISTON, K. J. et al. **Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images: The analysis of functional brain images**. [S.l.]: Academic Press, 2011.
- FUKUNAGA, K. **Introduction to statistical pattern recognition**. [S.l.]: Access Online via Elsevier, 1990.
- GILS, M. van et al. Discovery and use of efficient biomarkers for objective disease state assessment in alzheimer's disease. In: IEEE. **Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE**. [S.l.], 2010. p. 2886–2889.
- GOMAR, J. J. et al. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to alzheimer disease in patients in the alzheimer's disease neuroimaging initiative. **Archives of general psychiatry**, Am Med Assoc, v. 68, n. 9, p. 961, 2011.

GRAY, K. R. et al. Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of alzheimer's disease. **Neuroimage**, Elsevier, 2012.

JACK, C. et al. Prediction of ad with mri-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 52, n. 7, p. 1397–1397, 1999.

JAMESON, T. **Essays on the changes of the human body at its different ages**. Ayer Company Publishers, Incorporated, 1811. (Aging and old age). ISBN 9780405118180. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=_r83jEBIhOoC>.

JUNIOR, C. R. J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the alzheimer's pathological cascade. **The Lancet Neurology**, Elsevier, v. 9, n. 1, p. 119–128, 2010.

KIM, C.-J. et al. Comparison of various tests designed to assess the recovery of cognitive and psychomotor function after ambulatory anesthesia. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 55, n. 3, p. 291–297, 2008.

KOHANNIM, O. et al. Boosting power for clinical trials using classifiers based on multiple biomarkers. **Neurobiology of aging**, Elsevier, v. 31, n. 8, p. 1429–1442, 2010.

LAHIRI, D. K.; MALONEY, B. Beyond the signaling effect role of amyloid- β 42 on the processing of app, and its clinical implications. **Experimental neurology**, Elsevier, v. 225, n. 1, p. 51–54, 2010.

LAXTON, A. W. et al. A phase i trial of deep brain stimulation of memory circuits in alzheimer's disease. **Annals of neurology**, Wiley Online Library, v. 68, n. 4, p. 521–534, 2010.

LEE, Y.-J.; MANGASARIAN, O. L. Ssvm: A smooth support vector machine for classification. **Computational optimization and Applications**, Springer, v. 20, n. 1, p. 5–22, 2001.

LEMOINE, B.; RAYBURN, S.; BENTON, R. Data fusion and feature selection for alzheimer's diagnosis. In: **Brain Informatics**. [S.l.]: Springer, 2010. p. 320–327.

MAURER, K. et al. Has the management of alzheimer's disease changed over the past 100 years? **Lancet**, London: J. Onwhyn, 1823-, v. 368, n. 9547, p. 1619–1621, 2006.

MCKHANN, G. et al. Clinical diagnosis of alzheimer's disease report of the nincds-adrda work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 34, n. 7, p. 939–939, 1984.

MIGON, H. dos S.; GAMERMAN, D. **Statistical inference: an integrated approach**. [S.l.]: Arnold, 1999.

MISRA, C.; FAN, Y.; DAVATZIKOS, C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in mci patients, and their use in prediction of short-term conversion to ad: results from adni. **Neuroimage**, NIH Public Access, v. 44, n. 4, p. 1415, 2009.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; NETO, E. D. Apolipoproteína e ea doença de alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, SciELO Brasil, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004.

ROGAEVA, E. et al. The neuronal sortilin-related receptor sorl1 is genetically associated with alzheimer disease. **Nature genetics**, Nature Publishing Group, v. 39, n. 2, p. 168–177, 2007.

SAHA, G. B. **Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations**. [S.l.]: Springer, 2010.

SAUDE, P. da. **Mal de Alzheimer atinge 6 por cento dos idosos brasileiros**. 2012. Acessado em: 30 Mar. 2013. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21062>.

SHAKESPEARE, W. **As you like it**. [S.l.]: Classic Books Company, 2001.

SILVER, M.; MONTANA, G.; NICHOLS, T. E. False positives in neuroimaging genetics using voxel-based morphometry data. **Neuroimage**, Elsevier, v. 54, n. 2, p. 992–1000, 2011.

SPEARMAN, C. Demonstration of formulæ for true measurement of correlation. **The American Journal of Psychology**, University of Illinois Press, v. 18, n. 2, p. pp. 161–169, 1907. ISSN 00029556. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/1412408>>.

STONE, S. S. et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. **The Journal of Neuroscience**, Soc Neuroscience, v. 31, n. 38, p. 13469–13484, 2011.

STUDY, A. A. D. C. Adas cognitive behavior sample form. 2007.

TENORIO, E. Z.; THOMAZ, C. E. Analise multilinear discriminante de formas frontais de imagens 2d de face. 2011.

THAL, D.; BRAAK, H. Post-mortem diagnosis of alzheimer's disease. **Der Pathologe**, v. 26, n. 3, p. 201, 2005.

THOMAZ, C. E.; GIRALDI, G. A. A new ranking method for principal components analysis and its application to face image analysis. **Image and Vision Computing**, Elsevier, v. 28, n. 6, p. 902–913, 2010.

TODAY, M. N. **What Is MRI? How Does MRI Work?** 2009. Acessado em: 29. Out. 2013. Disponível em: <<http://www.medicalnewstoday.com/articles/146309.php>>.

TORACK, R. M. The early history of senile dementia. **Alzheimer's disease**. Free Press, New York, v. 24, 1983.

VAPNIK, V. **The nature of statistical learning theory**. [S.l.]: springer, 2000.

VEMURI, P. et al. Mri and csf biomarkers in normal, mci, and ad subjects diagnostic discrimination and cognitive correlations. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 73, n. 4, p. 287–293, 2009.

WALHOVD, K. et al. Combining mr imaging, positron-emission tomography, and csf biomarkers in the diagnosis and prognosis of alzheimer disease. **American Journal of Neuroradiology**, Am Soc Neuroradiology, v. 31, n. 2, p. 347–354, 2010.

WEBB, A. R. **Statistical pattern recognition**. [S.l.]: Wiley. com, 2003.

WEINER, M. W. et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. **Alzheimer's & Dementia**, Elsevier, v. 8, n. 1, p. S1–S68, 2012.

WILKS, S. Clinical notes on atrophy of the brain. **J. Ment.**, 1864.

WIMO, A.; PRINCE, M. J. **World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia**. [S.l.]: Alzheimer's Disease International, 2010.

APÊNDICE A – MAXIMUM UNCERTAINTY LINEAR DISCRIMINANT ANALYSIS
(MLDA)

Dada a matriz de espalhamento interclasses S_b descrita por

$$S_b = \sum_{i=1}^g N_i (\bar{\mathbf{x}}_i - \bar{\mathbf{x}})(\bar{\mathbf{x}}_i - \bar{\mathbf{x}})^T \quad (2)$$

E a matriz de espalhamento intraclasses S_w descrita por

$$S_w = \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} (\mathbf{x}_{i,j} - \bar{\mathbf{x}}_i)(\mathbf{x}_{i,j} - \bar{\mathbf{x}}_i)^T \quad (3)$$

onde $\mathbf{x}_{i,j}$ é o padrão n -dimensional j da classe π_i , N_i é o total de amostras de treinamento da classe π_i , e g é o número total de classes. O vetor $\bar{\mathbf{x}}_i$ é a média amostral da classe π_i (FUKUNAGA, 1990). O vetor de média global $\bar{\mathbf{x}}$ pode ser então reescrito como

$$\bar{\mathbf{x}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g N_i \bar{\mathbf{x}}_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{N_i} \mathbf{x}_{i,j}, \quad (4)$$

onde N é o total da amostras de treinamento, ou seja, $N = N_1 + N_2 + \dots + N_g$.

O propósito do LDA é encontrar a matriz de projeção W_{lda} que maximiza a razão entre o determinante da matriz de espalhamento interclasses S_b e o determinante da matriz de espalhamento intraclasses S_w , descrito pela equação 5 e conhecido como critério de Fisher (TENORIO; THOMAZ, 2011).

$$W_{lda} = \arg \max_W \frac{|W^T S_b W|}{|W^T S_w W|}, \quad (5)$$

O critério de Fisher é satisfeito quando a matriz de projeção W_{lda} é composta por, no máximo, pelos $(g - 1)$ autovetores de $S_w^{-1} S_b$, dos quais autovalores correspondentes não são nulos.

Contudo, quando o número total de exemplos N não é significativamente maior que o número de variáveis n ocorre uma instabilidade no cálculo. Para o tratamento deste problema de instabilidade, pode-se utilizar o método *Maximum uncertainty Linear Discriminant Analysis* (MLDA) (THOMAZ; GIRALDI, 2010). Este método fundamenta-se em substituir a matriz de espalhamento S_w por outra matriz regularizada S_w^* .

Para o cálculo dessa matriz, primeiro seleciona-se os autovetores Φ e os autovalores Λ de S_p , onde $S_p = \frac{S_w}{N-g}$;

Calcula-se a média dos autovalores $\bar{\lambda}$

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \lambda_j = \frac{Tr(S_p)}{n}; \quad (6)$$

Cria-se uma nova matriz de autovalores, baseada na dispersão dos maiores autovalores

$$\Lambda^* = diag[max(\lambda_1, \bar{\lambda}), \dots, max(\lambda_n, \bar{\lambda})]; \quad (7)$$

Por fim, calcula-se a matriz de espalhamento intraclasses regularizada

$$S_w^* = S_p^*(N - g) = (\Phi\Lambda^*\Phi^T)(N - g). \quad (8)$$

Por fim, com a matriz S_w^* , substitui-se o S_w da equação (5) por S_w^* e regulariza-se o critério de Fisher para problemas onde a amostra de treinamento é limitada, como no estudo em questão (TENORIO; THOMAZ, 2011).

APÊNDICE B – ACURÁCIA, SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Na validação dos resultados temos 3 medidas: acurácia, sensibilidade e especificidade.

Acurácia é a capacidade do método em acertar o diagnóstico, ou seja, a porcentagem de indivíduos classificados corretamente pelo método utilizado, neste caso, classificadores SVM e fusão de classificadores SVM.

Quando estamos diante de um estudo que tem como resultado o diagnóstico de presença ou ausência de uma doença, ou no caso deste estudo - conversão ou não conversão de doença, é necessário levar em consideração os parâmetros Sensibilidade e Especificidade. Sensibilidade é a habilidade do classificador em reconhecer os indivíduos TCL que converteram para DA, enquanto Especificidade é a habilidade do classificador em reconhecer indivíduos controle. Todos os índices variam de 0 a 100% (FITZPATRICK; SONKA, 2004).

DECISÃO DO ALGORITMO

		anormalidade presente	anormalidade não presente
SITUAÇÃO CLÍNICA	anormalidade presente	verdadeiro positivo	falso negativo
	anormalidade não presente	falso positivo	verdadeiro negativo

Figura 25 – Definição de verdadeiros e falsos positivos e negativos.
Fonte: Adaptado de (FITZPATRICK; SONKA, 2004)

Para o cálculo desses índices é necessário apresentar os conceitos de falso positivo, falso negativo, verdadeiro positivo e verdadeiro negativo. A Figura 25 ilustra a definição desses conceitos.

A decisão do classificador pode ser anormalidade presente ou não presente, enquanto a situação clínica do indivíduo também pode ser anormalidade presente ou não presente. Quando o classificador reporta anormalidade presente e o indivíduo realmente possui anormalidade, chamamos de verdadeiro positivo (VP). À medida que, quando o classificador reporta anormalidade e o indivíduo não possui anormalidade, chamamos de falso positivo (FP). Caso o classificador reporte anormalidade não presente e o indivíduo possui anormalidade, chamamos de falso negativo (FN). No entanto, se o classificador atribui ao indivíduo o status de não possui anormalidade e este de fato não possui anormalidade, chamamos de verdadeiro negativo (VN) (FITZPATRICK; SONKA, 2004).

O cálculo dos índices de sensibilidade e especificidade pode ser descrito por

$$sensibilidade = \frac{VPs}{VPs + FNs} \quad (9)$$

e

$$especificidade = \frac{VN_s}{VN_s + FP_s} \quad (10)$$

, onde VPs é o total de verdadeiro positivo, FNs é o total de falso negativo, VNs é o total de verdadeiro negativo e FPs é o total de falso positivos (FITZPATRICK; SONKA, 2004).

O classificador ideal deve possuir os 3 índices em 100%, isto é, todo indivíduo que possui anormalidade é reportado como anormalidade e todo indivíduo que não possui anormalidade é reportado como tal. Na prática, é importante que haja um equilíbrio entre os índices de sensibilidade e especificidade (FITZPATRICK; SONKA, 2004).

Este apêndice descreve de forma bastante prática estas medidas, ou seja, exatamente como foram calculadas neste trabalho e dentro do contexto clínico. No entanto, para uma revisão teórica e mais genérica destas probabilidades, sugere-se a referência (MIGON; GAMERMAN, 1999).