

Avaliação da entropia dos mapas de transferência de magnetização como biomarcador para a doença de Alzheimer

PRB. Diniz^{**}, MG. Querido^{***}, LRP. Dantas^{****}, FJR. Sales^{*****}

*Núcleo de Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFPE (NUTES-HC-UFPE), Recife, Brasil

**Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde (CCS- UFPE), Recife, Brasil

***Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde (CCS- UFPE), Recife, Brasil

****Faculdades Integradas ICESP/PROMOVE, Brasília, Brasil

*****Depto. de Eng. Biomédica, Centro de Tecnologia e Geociências (CTG-UFPE), Recife, Brasil

e-mail: paula.diniz@nutes.ufpe.br

Abstract – *Alzheimer Disease has been causing memory damages and dementia, usually in elderly people, and has become one of the greatest age related problems as life expectancy increases worldwide. Image-based features, like the entropy of MRI, have been showing encouraging results into other degenerative disorders like in Multiple Sclerosis. This study analyzed whether the entropy of Magnetization Transfer Ratio (MTR) images should be applied as a biomarker for AD, once MTR is an MRI technique which presents sensibility to neuronal degeneration. A 33 patient sample divided into three classes was used - Alzheimer Disease (DA), Mild Cognitive Impairment (CCL) and Healthy Control Group (CS) - with the following distribution: 09 AD, 11 CCL and 13 DA patients each. First of all, a volumetric analysis of white matter (WMVA) and gray matter (GMVA) have been performed on MTR images. WMVA was not able to discriminate the groups ($P>0.05$). In the other hand, GMVA was able to discriminate DA patients of the other groups ($P<0.05$) but has not shown a significant difference between CCL and CS. The entropy of MTR images was not able to significantly discriminate the groups however further analysis should be performed to verify whether other image-based features may be used to discriminate DA from CCL and CS patients..*

Palavras-chave: *Alzheimer Disease, Magnetic Resonance Imaging, Magnetisation Transfer Imaging, Image-Based Biomarkers, Neuroimaging.*

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma progressiva que mais frequente em idosos, ocasionando perdas de memória. No início dessas, não é simples diferenciar uma perda “normal” - associada ao envelhecimento - do “Comprometimento Cognitivo

Leve” (CCL), estado clínico com sintomática similar à DA mas com evolução distinta.

Visando diferenciar a DA de outras causas de demência diversos exames são usados no processo de diagnóstico outras causas de demência [1]. A inclusão de marcadores de baseados em neuroimagens têm sido utilizados melhorar a especificidade para o diagnóstico da doença. Atualmente, a atrofia cerebral visível na imagem por Ressonância Magnética (RMI) tem sido utilizada para diagnóstico e acompanhamento clínico.

A volumetria é uma técnica quantitativa que envolve medições em diferentes momentos. No entanto, em estágios iniciais da doença, a volumetria isolada pode ser insensível a alterações sutis. Em uma recente revisão da literatura foi evidenciado que a volumetria hipocampal automática discrimina grupos indivíduos com DA de controles saudáveis, em 83% dos casos. Adicionalmente, obtém 73% de sucesso quando os controles são comparados com indivíduos com declínio cognitivo leve (DCL) [2].

Desta forma, é de extrema importância a busca por técnicas de ressonância magnética quantitativa adicionais e entre as utilizadas está a taxa de transferência de magnetização (MTR).

Estudos realizados utilizando um grupo com indivíduos saudáveis e pacientes com DA, demonstrou que a MTR é sensível a alterações provocadas pela doença. Foram encontradas alterações no hipocampo, no lobo parietal e na porção posterior do cíngulo [3-4]. Há a hipótese de que essa variação da MTR pode estar relacionada à disfunção mitocondrial, proposta como associada à neurodegeneração em DA [1].

A análise de medidas baseadas na investigação do histograma do mapa de MTR permite a avaliação de novos marcadores. Em 2002, van der Flier e colaboradores analisaram que o histograma do mapa de MTR pode fornecer índices associados a lesões estruturais cerebrais[5].

A entropia do mapa de MTR é geralmente aplicada em doenças como a Esclerose Múltipla (EM). Diniz e colaboradores mostram que a entropia permite melhorar a diferenciação de lesões teciduais entre pacientes com EM e controles saudáveis [6]. Os autores propõem que a entropia observada na MTR é sensível à perda de complexidade nos tecidos alterados pela EM. Em relação a doença de Alzheimer, essa técnica ainda não foi testada. Acredita-se que possa identificar alterações relacionadas à desmielinização da SB desses pacientes.

Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar se a entropia das imagens dos mapas MTR pode ser utilizada como um biomarcador para diferenciar pacientes com DA de pacientes com CCL e controles saudáveis.

Materiais e métodos

A amostra é composta por 33 indivíduos, agrupados como: nove (09) controles saudáveis (CS), onze (11) com CCL e treze (13) com DA. Esses foram recrutados do Serviço de Geriatria de um hospital universitário, avaliados de 2004 a 2006. Os grupos foram pareados por idade. Este estudo obteve a aprovação do comitê de ética e seguiu as diretrizes de estudos com humanos.

Para a segmentação e análise volumétrica foi utilizada uma sequência Gradiente-Echo 3D (GRE-3D), ponderada no tempo da relaxação longitudinal (T1) (Tempo de Repetição (TR)=9,7 ms / Tempo de Eco (TE)=4,0 ms / “flip angle”=12°), field of view (FOV) 256 mm, com matriz de 256x256 e partição de 1 mm de espessura, com voxel isotrópico de 1 mm.

Os mapas de MTR foram obtidos a partir de duas sequências: Sequência gradiente-eco 3D (MPRAGE) no plano axial paralelo ao plano bicomissural, com TR=34ms, TE=11 ms, flip angle = 30 graus, slab-thickness de 200mm e 40 partições proporcionando cortes com 5mm de espessura, matriz de 167x256, FOV 240 mm e uma aquisição – SEM PULSO DE TM (transferência de magnetização). A segunda é do tipo gradiente-eco 3D (Spoiled Gradient Recalled - SPGR) idêntica à acima descrita, – COM ADIÇÃO DE PULSO DE TM gaussiano com 7,68 ms de duração, 500 graus de ângulo de pulso efetivo e 1,5 kHz off-ressonância. Todo o protocolo foi adquirido em um equipamento de 1,5 Teslas da marca Siemens.

As imagens foram segmentadas utilizando o software FreeSurfer® versão 5.0 [7], obtendo os volumes da Substância branca (SB) e Substância Cinzenta (SC). Em seguida, o volume foi

normalizado em relação ao intracraniano total (VIT) e armazenados em percentual.

A análise do mapa de MTR teve como resultado os valores de entropia da SC e da SB, obtidas das imagens ponderadas em T1, pelo software Classify [8].

O mapa de MTR é uma imagem da diferença percentual de transferência de magnetização (TM) que é calculada, voxel-a-voxel, a partir de um par de sequências idênticas, exceto pelo o pulso de TM, utilizando a equação (2):

$$MTR = \frac{M_0 - M_1}{M_0} * 100 \quad (1)$$

Onde M_0 é a intensidade de sinal dos pixels sem pulso TM, M_1 é a intensidade de sinal dos pixels com pulso de TM. Para o cálculo do mapa de MTR usamos o mincmath [9].

$$H = - \sum_{i=1}^N P(i) \log_2 P(i) \quad (2)$$

A entropia é definida através da eq. (2), onde $P(i)$ é a probabilidade de um dado tom i na referida imagem e N é o total de tons, estimada a partir do histograma normalizado.

Para comparação entre os grupos, a análise da normalidade das amostras com o teste Shapiro-Wilk. Quando a normalidade foi aceita usou-se o teste de análise de variância (ANOVA) com teste de Tukey post hoc. Caso contrário, usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Resultados

O volume da SB não foi capaz de diferenciar os grupos ($p>0,05$). Apenas o volume das regiões hipointensas em T1 presentes na SB discriminou os demais grupos (CS e CCL).

Já o volume da SC total conseguiu diferenciar os grupos DA e CCL ($p=0,030$), assim como os pacientes DA e CS ($p=0,007$). Não observamos diferença significativa entre o grupo de idosos saudável e o CCL ($p=0,762$).

Na análise da entropia do mapa de MTR da SB foi identificado que não há diferença significativa ($p<0,05$) entre grupos. No gráfico 3, observa-se a comparação entre as médias dos grupos.

Quando avaliamos a entropia do mapa de MTR da SC foi visto que não há diferença significativa ($p<0,05$) entre grupos. No gráfico 4, observa-se a comparação entre as médias dos grupos. Na comparação entre CS e DA, o P -value encontrado foi igual a 0.05.

Gráfico 1. Comparação entre os grupos quanto a volume da substância branca cerebral.

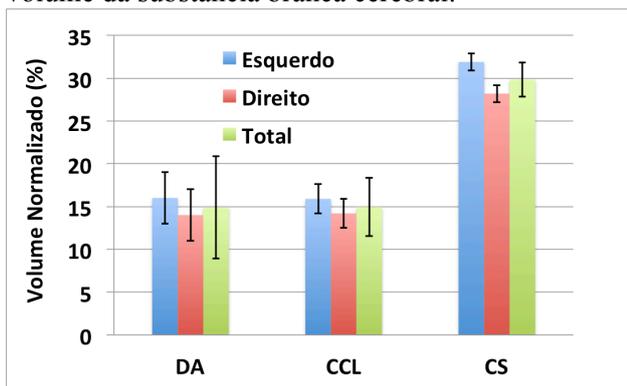


Gráfico 2. Comparação das médias encontradas entre os grupos na volumetria da substância cinzenta.

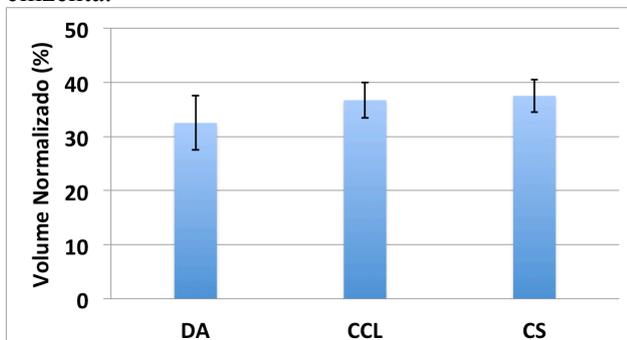


Gráfico 3. Comparação das médias da entropia do mapa de MTR da substância branca entre os grupos.

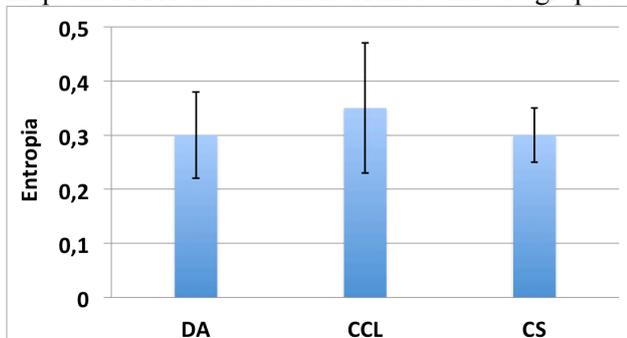
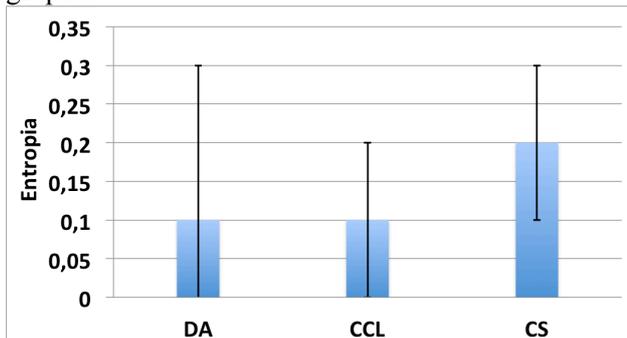


Gráfico 4. Comparação das médias da entropia do mapa de MTR da substância Cinzenta entre os grupos.



Discussão

As alterações neurobiológicas podem ser percebidas através da transferência de magnetização associada à perda neuronal, axonal e desmielinização [10]. Estudos em modelos animais têm demonstrado a sensibilidade da taxa de transferência de magnetização em regiões com acúmulo da proteína β -milóide [10]. Em humanos, estudos mostram baixos valores de taxa de transferência de magnetização tanto na SB quanto na SC, relacionados aos danos teciduais provocados pela doença [11]. Essas alterações são mais intensas no lobo temporal, córtex parietal, cíngulo anterior e hipocampo [12].

A entropia dos mapas de MTR como um biomarcador o dano tecidual não foi bem-sucedida nessa primeira avaliação, uma vez que não identificamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Nossa hipótese é que o classificador não tenha detectado a diferença de sinal em regiões de hipointensidade, onde as alterações são mais intensas, e o resultado é uma análise da substância branca aparentemente normal. Já os valores de entropia na substância cinzenta, apresentaram um resultado mais interessante, onde observamos um p-valor de 0,05 para a análise da SC total. Este achado pode estar relacionado ao tamanho reduzido da amostra. Desta forma, é preliminar afirmar categoricamente que a entropia dos mapas de MTR da substância cinzenta não é capaz de diferenciar os grupos.

A principal limitação do trabalho foi o relativo baixo número de participantes da pesquisa.

Conclusões

Usando a entropia do mapa de MTR, vimos que os valores na SB não foram capazes de diferenciar nenhum dos grupos. Já na SC, nossos resultados mostram evidências de que a entropia pode ser útil, mesmo que a diferença entre grupos não tenha sido significativa ao nível maior que 95%.

Agradecimentos

Agradecemos a FACEPE pelo apoio financeiro ao projeto

Referências

[1] GIULIETTI, G. et al. Quantitative magnetization transfer provides information complementary to grey

- matter atrophy in Alzheimer's disease brains. *Neuroimage*, v. 59, n. 2, p. 1114-22, 2012.
- [2] TEIPEL, S. J. et al. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am.*, v. 97, n. 3, p.399-424, 2013.
- [3] RIDHA, B. H. et al. Magnetization transfer ratio in Alzheimer disease: Comparison with volumetric measurements. *Am J Neuroradiol*, v. 28, p. 965–70, 2007.
- [4] FORNARI, E. et al. Demyelination of superficial white matter in early Alzheimer's disease: a magnetization transfer imaging study. *Neurobiology of Aging*, v. 33, p. 428.e7– 428.e19, 2012.
- [5] VAN DER FLIER W. M. et al. Magnetization Transfer Imaging in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, v. 52, n. 1, p. 62–67, 2002.
- [6] DINIZ, P. R. B. et al. Analysis of normal-appearance gray and white matter in multiple sclerosis using Shannon's entropy of MTR histograms. *Congresso Brasileiro de Informática em Saúde*. Porto de Galinhas, Recife, 2010.
- [7] FISCHL, B. FreeSurfer. *Neuroimage*, v. 62, n. 2, p. 774-81, 2012.
- [8] COCOSCO, C. A.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A fully automatic and robust brain MRI tissue classification method. *Medical image analysis*, v. 7, p. 513-527, 2003.
- [9] NEELIN, P. *Minc Tools Guide*. 1995.
- [10] BIGOT, C. et al. Magnetization transfer contrast imaging reveals amyloid pathology in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuroimage*, v. 87, p. 111-119, 2014.
- [11] TAMBASCO, N. et al. Magnetization transfer MRI in dementia disorders, Huntington's disease and parkinsonism. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 353, n. 1-2, p. 1-8, 2015.
- [12] SEILER, S.; ROPELE, S.; SCHMIDT, R. Magnetization transfer imaging for in vivo detection of microstructural tissue changes in aging and dementia: a short literature review. *J Alzheimers Dis.*, v. 42, Suppl. 3, p. S229-37, 2014.