

# DIMENSÃO FRACTAL DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A. Moraes-Filho<sup>1\*</sup> e R. Cassia-Moura\*

\* Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Sistemas, Escola Politécnica, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>1</sup> e-mail: antoniomoraesfilho@gmail.com

**Resumo:** A dimensão fractal (DF) de imagens de estruturas do corpo humano, incluindo o cérebro, tem sido utilizada em diagnóstico médico. O objetivo deste estudo teórico foi analisar a DF de imagens do cérebro humano. Foram analisadas imagens obtidas por ressonância magnética do córtex cerebral e do hipocampo de 97 pacientes com doença de Alzheimer (DA) e 102 indivíduos saudáveis. Correlação estatisticamente significativa foi observada em relação aos escores cognitivos utilizados no diagnóstico clínico de demência. Conclui-se que existe uma relação entre a variação dos valores de DF do hipocampo e do córtex cerebral com a DA.

**Palavras-chave:** fractais, doença de Alzheimer, técnicas e procedimentos diagnósticos, diagnóstico por imagem, cérebro.

**Abstract:** *Fractal dimension (FD) of images of structures in the human body, including the brain, has been used in medical diagnosis. The aim of this theoretical study was to analyze the FD of images of human brain. Images obtained by magnetic resonance imaging of the brain cortex and hippocampus of 97 patients with Alzheimer's disease (AD) and 102 healthy individuals were analyzed. Statistically significant correlation was seen in relation to cognitive scores used in the clinical diagnosis of dementia. We conclude that there is a relationship between variations of values of FD of hippocampus and of cerebral cortex with AD.*

**Keywords:** *fractals, Alzheimer disease, diagnostic techniques and procedures, diagnostic imaging, brain.*

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos. Estima-se que existam atualmente 36 milhões de portadores de DA no mundo [1]. Nestes pacientes, o grau de comprometimento das funções cognitivas pode ser estimado quantitativamente por exames clínicos estruturados [2, 3]. Análises com a geometria euclidiana utilizando dimensão volumétrica, densidade estimada e limite das estruturas cerebrais são insuficientes para caracterizar variações anatômicas em patologias cerebrais associadas a quadros demenciais, como a DA.

Fractais são modelos auto-similares com padrão recursivo, encontrados extensivamente em formas e fenômenos na natureza. Eles são visualizados na geografia das linhas costeiras, nos ramos de árvores, em flocos de neve, na árvore brônquica do pulmão de animais, em sinais fisiológicos do corpo humano, entre outros. A dimensão fractal (DF) refere-se à dimensão espacial, podendo ser representada por um número não inteiro compreendido entre 0 e 3, de acordo com a distribuição espacial da estrutura analisada [4].

O objetivo deste estudo foi a analisar a DF de imagens cerebrais de pacientes portadores de DA e de indivíduos saudáveis, correlacionando com exames clínicos.

## Materiais e métodos

**Base de dados** – Imagens de ressonância magnética nuclear (RMN), obtidas a partir de banco de dados *The Open Access Series of Imaging Studies* (OASIS) (disponível em <http://www.oasis-brains.org>). Foi realizado o *download* de 50GB de dados que continham 416 exames, no formato *Analyze 7.5 16-bit big-endian*. Cortes sagitais e transversais do cérebro humano, de indivíduos com idade de 18 a 96 anos, todos destros e incluindo ambos gêneros [5]. Desses, 100 indivíduos com idade acima de 60 anos tinham diagnóstico clínico para DA.

**Exames cognitivos** – Foram empregados os testes cognitivos *Clinical Dementia Rating* (CDR) e *Mini-Mental State Exam* (MMSE), e os critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS/ADRDA). O teste CDR avalia a memória, orientação, relações interpessoais, *hobbies*, cuidados pessoais, julgamento e capacidade de resolver problemas. No indivíduo saudável é evidenciado que CDR=0; e se CDR>0, o indivíduo é considerado portador de quadro de demência [2]. O MMSE avalia o desempenho relativo à orientação, memória imediata, atenção, memória recente, nomenclatura de objetos, obediência a comandos, repetição, leitura, escrita, construção de desenhos segundo a orientação do examinador. *Score* de 25 a 30 pontos sugere normalidade, e abaixo de 25 denota perda cognitiva [3].

Os critérios do NINCDS/ADRDA [6] avaliam acometimento de memória, linguagem, habilidades de percepção, atenção, habilidades construtivas, linguagem, resolução de problemas e habilidades funcionais.

**Método para estimativa da DF** – Um método amplamente utilizado para estimar a DF é o de contagem de caixas [7, 8], no qual a DF é representada por  $D'$  e é obtida ao se cobrir uma estrutura com uma rede de quadrados de lado  $\varepsilon$ , e contando-se os quadrados ocupados pela estrutura,  $N(\varepsilon)$ , obtém-se a relação:

$$N(\varepsilon) \sim \varepsilon^{-D'} \quad (1)$$

**Descrição das variáveis** – No banco de dados constava informação sobre idade e gênero dos pacientes e, como dados clínicos, constavam valores do MMSE e do CDR. Para cada indivíduo saudável, na análise do MMSE foram atribuídos os valores limítrofes para normalidade, sendo, portanto, considerado MMSE=30 e MMSE=25. Com as imagens do banco de dados, foi estimada a DF do hipocampo direito (DFHD) e esquerdo (DFHE), e do córtex cerebral à direita (DFCD) e à esquerda (DFCE), sendo empregado para  $\varepsilon$  os valores 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 e 64 *pixels*.

**Grupos** – A amostra foi dividida em grupo de pacientes com DA (GDA) e grupo de indivíduos saudáveis (GIS). O teste CDR>0 e o diagnóstico provável para DA pelos critérios do NINCDS/ADRDA determinaram a inclusão do indivíduo no GDA. Para o GIS foram admitidos aqueles com CDR=0 e ausência de quadro de demência, depressão ou comprometimento cognitivo. Em ambos os grupos foram excluídos exames com baixa qualidade das imagens. No GDA, todas as imagens dos pacientes foram analisadas; em relação aos indivíduos saudáveis, de maneira aleatória foi selecionado para análise um número de imagens superior a quantidade de exames do GDA.

**Ferramentas gráficas** – O programa de processamento de imagens ImageJ 1.48t (*US National Institute of Health, Bethesda, MA, USA*, <http://rsb.info.nih.gov/nihimage>) foi utilizado para visualizar os exames, equalizar os limites de brilho/contraste, converter a imagem para monocromática com 8-bits de dados por *pixel* e para estimar a DF.

Para delimitar o hipocampo e córtex cerebral nas imagens e convertê-las em monocromáticas foi utilizado o *software* para processamento gráfico GIMP 2.8.10 (disponível em <http://www.gimp.org/>).

**Processamento das imagens** – Utilizando o ImageJ, os limites de brilho/contraste foram equalizados com limite mínimo 15 e máximo 2151, e selecionados os cortes a serem processados. Para tanto, foi eleito o corte sagital em que cada hipocampo estava íntegro e em seu maior diâmetro. Para o córtex cerebral, em cada

indivíduo foram utilizadas imagens dos mesmos cortes selecionados para estudo dos dois hipocampus.

Todas as imagens foram tratadas segundo o grau de atenuação de cada segmento e/ou limites anatômicos, e convertidas para o formato monocromático utilizando o *software* GIMP. Para tanto, para toda amostra foi realizado um processo de equalização, sendo os valores selecionados empiricamente, com limite mínimo de 73 e máximo de 144 para hipocampo; e 88 e 154 para córtex cerebral, respectivamente. Este pré-processamento foi necessário para atenuar o ruído proveniente das variações de brilho e contraste, geradas na aquisição e processamento das imagens.

Após, o *software* ImageJ foi novamente utilizado para converter as imagens para monocromáticas 8-bits *pixels*, e para realizar a estimativa da DF.

**Análise estatística** – A significância estatística dos dados obtidos e suas relações foi realizada com o uso do *software* IBM SPSS *Statistics* 22 (disponível em <http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/downloads.html>).

**Considerações éticas** – Neste estudo foi realizada uma análise teórica de imagens disponíveis na *internet* e com livre acesso. Sendo assim, não há necessidade de julgamento deste estudo por um Comitê de Ética.

## Resultados

Foram processados 198 exames, sendo 101 do grupo de indivíduos saudáveis (GIS:  $n = 101$ ) e 97 do grupo de pacientes com DA (GDA:  $n = 97$ ). A amostra foi composta por 153 exames de indivíduos do gênero feminino, sendo 57 do GDA e 96 do GIS. Foi evidenciado que o GIS apresentou média de idade menor que GDA (Tabela 1).

Tabela 1: Análise descritiva da amostra.

	GDA	GIS
<i>N</i>	97	101
Idade (anos)	76,8±7,2	26,5±9,5
MMSE	23,7±3,7	*
CDR	0,61±0,37	**
DFHD	1,271±0,050	1,297±0,042
DFHE	1,269±0,047	1,293±0,052
DFCD	1,528±0,038	1,550±0,034
DFCE	1,535±0,041	1,551±0,034

\* Para todos os pacientes do GIS, em GIS<sub>MMSE30</sub> foi atribuído MMSE=30, e quando GIS<sub>MMSE25</sub>, MMSE=25. \*\* Atribuído CDR=0 para todos os pacientes do GIS.

Na amostra analisada (GIS+GDA), as médias do MMSE foram 25,1±3,0 e 27,2±4,1, quando foi atribuído para indivíduos saudáveis MMSE=25 ou MMSE=30, respectivamente. Na amostra analisada (GIS+GDA), as

correlações entre os escores clínicos (CDR e MMSE) *versus* DF da imagem do hipocampo e do córtex cerebral, pelos métodos de Pearson e de Spearman, foram estatisticamente significativas ( $p < 0,01$ ) para amostra GDA+GIS<sub>MMSE30</sub> (Tabela 2). Considerando a amostra GDA+GIS<sub>MMSE25</sub> houve significado estatístico forte ( $p < 0,01$ ) em todas as correlações, exceto para o método de Spearman em DFHExMMSE, onde foi significativa, mas com  $p = 0,012$ ; DFCE e DFHD em relação ao MMSE, não houve significado estatístico sendo  $p > 0,05$ .

Tabela 2: Representatividade da correlação DF *versus* CDR, e DF *versus* MMSE.

GDA + GIS <sub>MMSE30*</sub>	Pearson		Spearman	
	CDR	MMSE	CDR	MMSE
DFHD	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DFHE	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
DFCD	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DFCE	0,002	<0,001	0,001	0,002
GDA + GIS <sub>MMSE25**</sub>	CDR	MMSE	CDR	MMSE
DFHD	<0,001	0,003	<0,001	0,107
DFHE	<0,001	0,001	0,001	0,012
DFCD	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
DFCE	0,002	0,003	0,001	0,051

\*Atribuído MMSE=30 para GIS<sub>MMSE30</sub>. \*\*Atribuído MMSE=25 para GIS<sub>MMSE25</sub>.

## Discussão

Pesquisadores têm proposto diversos métodos computacionais em neuroanatomia para quantificar alterações morfológicas em imagens cerebrais obtidas por RMN. Estes trabalhos abrangem métodos que envolvem morfometria baseada em *voxel*, análise volumétrica de área cerebral e análise da DF [9-11].

Estudos apontam a diminuição da DF em estruturas cerebrais analisadas por RMN em pacientes acometidos por DA [12, 9] bem como em outras patologias degenerativas, como a atrofia de múltiplos sistemas do tipo cerebelar (MSA-C) [13], o que também foi observado no presente estudo. No entanto, há outras patologias cerebrais degenerativas em que foi observada a elevação da DF da estrutura analisada, o que ocorreu para esclerose múltipla [10].

A literatura sugere que a análise fractal de imagens de RMN funcional utilizando como marcador a concentração sanguínea de oxigênio em repouso pode prover um indicador precoce para DA [12], já que foi observada uma diminuição da DF de determinada região do putamen esquerdo dos pacientes em relação a indivíduos saudáveis ( $p = 0,03$ ). No presente estudo foi evidenciada uma diminuição da DF em outras regiões do cérebro. E foi identificada uma correlação positiva entre a DF dos hipocampus e do córtex cerebral com

valores de testes clínicos quantitativos estruturados, utilizados no diagnóstico e seguimento de pacientes com quadro de demência.

Perfis bidimensionais da substância cortical, derivados de uma reconstrução tridimensional da superfície do córtex, demonstraram correlação forte e positiva entre a DF e espessura do córtex cerebral [11], resultado esperado quando da análise tridimensional da DF do córtex cerebral e do hipocampo das imagens utilizadas neste estudo, em relação ao MMSE e ao CDR.

Um índice de atrofia e lesão cerebral com escala semi-quantitativa foi estudado em sete domínios cerebrais, de modo que mudanças estruturais foram avaliadas utilizando RMN de pacientes portadores de DA, com uma acurácia de 90% [14].

Na análise de 217 indivíduos foi evidenciado que pacientes que apresentam maior DF da substância branca em cortes coronais de cérebro, possuem maior capacidade cognitiva e inteligência, o que foi aferido por meio de testes de capacidade cognitiva com pontuação [15]. Neste estudo, houve correlação positiva entre DF do córtex cerebral e do hipocampo com MMSE e CDR, resultado esperado uma vez que variações da capacidade cognitiva e inteligência estão intrinsecamente relacionados com a DA. A partir da análise da DF da substância branca de 209 adultos saudáveis, foi observado que indivíduos do gênero masculino apresentaram maiores valores da DF, havendo uma redução suave da adolescência para fase adulta, e um decréscimo mais proeminente na velhice [16]. Em imagens obtidas por RMN de 295 destros saudáveis com idade entre 18 e 94 anos, houve diferença na DF da parede anterior direita do sulco central do cérebro entre os gêneros, e houve redução da DF relacionada à idade [17].

Os métodos computacionais para avaliação da DF, seja em duas ou três dimensões, têm avançado a passos largos. Essas inovações devem trazer ainda mais ferramentas para o entendimento do tema deste estudo. Em estudos abordando a DF, tanto na análise de imagens cerebrais quanto em outros órgãos, pode e deverá ser gerado um novo arsenal de ferramentas para o diagnóstico das mais diversas patologias humanas. Contudo, mesmo reconhecendo a importância do assunto, a comunidade científica parece estar apenas atingindo a superfície do problema.

Neste trabalho, a partir do processamento de imagens utilizando ferramentas computacionais para estimar a DF de estruturas do cérebro, foi possível observar uma correlação estatisticamente significativa entre as aferições realizadas e os valores de testes cognitivos dos pacientes e em indivíduos saudáveis. Esse achado pode vir a ser de grande importância na prática clínica, com a perspectiva de uso em processos de automação e de suporte a decisão para os profissionais de saúde.

**Referências**

- [1] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362 (4): 329-44.
- [2] Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43: 2412-14.
- [3] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12 (3):189-98.
- [4] Mandelbrot BB. *The fractal geometry of nature*. 1<sup>a</sup> ed. San Francisco: W. H. Freeman and Company; 1977.
- [5] Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, *et al*. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of Neurology*. 2008; 65 (1): 113-20.
- [6] McKhann G, Drachman D, Folstein M, *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*. 1984; 34: 939-44.
- [7] Backes AR, Bruno OM. Técnicas de estimativa da dimensão fractal: um estudo comparativo. *INFO-COMP (UFLA)*. 2005; 4 (3): 50-58.
- [8] Esteban FJ, Sepulcre J, de Miras JR, *et al*. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 282 (1-2): 67-71.
- [9] King RD, Brown B, Hwang M, *et al*. Fractal dimension analysis of the cortical ribbon in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2010; 53 (2): 471-9.
- [10] Esteban FJ, Sepulcre J, de Mendizábal NV, *et al*. Fractal dimension and white matter changes in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2007; 36 (3): 543-9.
- [11] King RD, George AT, Jeon T, *et al*. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Characterization of atrophic changes in the cerebral cortex using fractal dimensional analysis. *Brain Imaging Behavior*. 2009; 3 (2): 154-66.
- [12] Warsi MA, Molloy W, Noseworthy MD. Correlating brain blood oxygenation level dependent (BOLD) fractal dimension mapping with magnetic resonance spectroscopy (MRS) in Alzheimer's disease. *MAGMA*. 2012; 25 (5): 335-44.
- [13] Wu YT, Shyu KK, Jao CW, *et al*. Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C). *Neuroimage*. 2010; 49 (1): 539-51.
- [14] Guo H, Song X, Schmidt MH, *et al*. Evaluation of whole brain health in aging and Alzheimer's disease: a standard procedure for scoring an MRI-based brain atrophy and lesion index. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014. [A ser impresso]
- [15] Mustafa N, Ahearn TS, Waiter GD, *et al*. Brain structural complexity and life course cognitive change. *Neuroimage*. 2012; 61 (3): 694-701.
- [16] Farahibozorg S, Hashemi-Golpayegani SM, Ashburner J. Age- and sex-related variations in the brain white matter fractal dimension throughout adulthood: an MRI study. *Clinical Neuroradiology*. 2014; [A ser impresso].
- [17] Li S, Xia M, Pu F, *et al*. Age-related changes in the surface morphology of the central sulcus. *Neuroimage*. 2011; 58 (2): 381-90.